

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФИНЕРЕНОНА В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА. РЕЗОЛЮЦИЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

© М.В. Шестакова¹, В.А. Добронравов², А.С. Аметов³, М.Б. Анциферов⁴, М.М. Батюшин⁵, И.Н. Бобкова⁶, Г.Р. Галстян^{1,7}, Т.Ю. Демидова⁸, В.В. Климонтов⁹, А.М. Мкртумян¹⁰, Н.А. Петунина⁶, Е.И. Прокопенко⁷, Н.В. Чеботарева⁶, М.Ш. Шамхалова¹

¹ ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

² Научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

⁴ Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

⁵ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

⁶ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

⁷ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

⁸ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

⁹ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск

¹⁰ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

Хроническая болезнь почек (ХБП) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) — важная медико-социальная проблема, формирующая существенное бремя и риски для пациентов, а также нагрузку на систему здравоохранения. Существуют значительные неудовлетворенные диагностические и терапевтические потребности пациентов с ХБП и СД2 в РФ, связанные с недостаточным выявлением ХБП, особенно ранних стадий, а также существенными остаточными кардиоренальными рисками на фоне терапии зарегистрированными лекарственными препаратами. Финеренон — первый селективный нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов для лечения ХБП при СД2, воздействующий на отличные от других препаратов звенья патогенеза ХБП. Препарат, обладая отчетливым потенциалом снижать темпы прогрессирования дисфункции почек и ассоциированных сердечно-сосудистых событий, может существенно улучшить результаты лечения пациентов с ХБП на фоне СД2. По результатам клинических исследований кардиоренопротективный эффект финеренона был очевиден для широкого спектра стадий ХБП (от 1 до 4) у пациентов с СД2, независимо от уровня гликированного гемоглобина и терапии другими препаратами. Данный документ суммирует основные результаты анализа профилей эффективности и безопасности финеренона, проведенного в ходе Совета экспертов специалистами в области диабетологии и нефрологии, а также определяет его место в терапии пациентов с ХБП и СД2.

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

PROSPECTS OF FINERENONE USE IN RUSSIAN POPULATION OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND TYPE 2 DIABETES. RESOLUTION OF MULTIDISCIPLINARY ADVISORY BOARD

© Marina V. Shestakova¹, Vladimir A. Dobronravov², Alexander S. Ametov³, Mikhail B. Antsiferov⁴, Mikhail M. Batyushin⁵, Irina N. Bobkova⁶, Gagik R. Galstyan^{1,7}, Tatyana Yu. Demidova⁸, Vadim V. Klimontov⁹, Ashot M. Mkrtyumyan¹⁰, Nina A. Petunina⁶, Elena I. Prokopenko⁷, Natalia V. Chebotareva⁶, Minara S. Shamkhalova¹

¹ Endocrinology Research Centre, Moscow

² Research Institute of Nephrology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

⁴ Endocrinological Dispensary of the Department of Health, Moscow, Moscow

⁵ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

⁶ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow

⁷ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow

⁸ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

⁹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

¹⁰ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimova, Moscow

Chronic kidney disease (CKD) in patients with type 2 diabetes (T2D) is one of the most important medical and social problems associated with significant risks for patients and a burden on the national healthcare system. There are significant unmet diagnostic and therapeutic needs of CKD in T2D patients in Russia relating to problems of underdiagnostics of CKD and substantial residual cardiorenal risks in these patients in spite of therapy with registered renoprotective medications. Finerenone is the first selective non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist which targets different from other drugs pathways involved in the pathogenesis of CKD in T2D. It has a significant potential to reduce residual renal and CV risks, and therefore addresses the existing therapeutic unmet need. According to the results of recent clinical studies, the cardio- and renoprotective effects of finerenone were apparent throughout a wide range of CKD C1–C4 in T2D patients, regardless of the severity of kidney dysfunction, the level of HbA_{1c} and other drug therapy. This document summarizes the main results regarding the efficacy and safety profiles of finerenone and determines its place in treatment of CKD in T2D patients.

KEYWORDS: *finerenone; non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist; diabetes mellitus; chronic kidney disease*

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и хроническая болезнь почек (ХБП) — важнейшие медико-социальные проблемы, требующие комплексного подхода к оценке эпидемиологических, диагностических и клинических аспектов, направленных на их раннее выявление, профилактику развития и прогрессирования.

По данным IDF (International Diabetes Federation; Международная федерация диабета), распространенность сахарного диабета (СД) увеличивается с каждым годом. Согласно оценкам IDF, 463 млн людей имели СД в 2019 г., в 2021 г. их количество достигло 537 млн [1, 2]. Данные Федерального регистра сахарного диабета (ФРСД) подтверждают неуклонный рост распространенности СД в Российской Федерации — за последние 20 лет число пациентов с СД увеличилось более чем на 2,8 млн [3]. По состоянию на 15.11.2022 количество пациентов с СД в РФ увеличилось на 244 003 в течение 2022 г. и составило 4 932 503 человека (diaregistry.ru). По данным ФРСД, более 90% случаев приходится на СД2 — 4 551 899 пациентов [3, 4]. При этом с ростом распространенности СД увеличивается число связанных с ним осложнений, в частности ХБП [3, 5].

По данным различных источников, около 9–11% людей имеют ХБП, и их количество неуклонно увеличивается с ростом населения планеты [6]. Согласно расчетным данным, количество пациентов с ХБП в мире превышало 840 млн в 2017 г. и 860 млн — в 2020 г. [7, 8]. В настоящее время СД — наиболее значимая причина развития ХБП. В РФ, по данным ФРСД, частота ХБП при СД 1 типа (СД1) составляет 25,9%, при СД2 — 18,4%. При этом фактическая распространенность ХБП среди пациентов СД может быть значительно выше, достигая >40% у пациентов с СД2 [3, 5, 9].

Приводя к терминальной почечной недостаточности (ТПН), требующей применения заместительной почечной терапии (ЗПТ), ХБП на фоне СД2 также ассоциирована с многократным ростом сердечно-сосудистых (СС) рисков [5]. Согласно данным исследования Глобального бремени болезни (Global Burden of Disease), именно ХБП вследствие СД2 (по сравнению с ХБП другой этиологии) вносит основной вклад в 8,1 млн потерянных лет здоровой жизни в результате потери трудоспособности или смерти вследствие дисфункции почек [6]. Эти данные определяют ХБП на фоне СД2 как важную медико-социальную проблему, оказывающую существенное влияние на качество жизни и прогноз пациентов [5, 6].

В марте 2022 г. на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России состоялся Совет экспертов, на котором были обсуждены неудовлетворенные диагностиче-

ские и терапевтические потребности пациентов с ХБП и СД2 в РФ, а также потенциал новых терапевтических подходов с применением финеренона в комплексной стратегии кардиоренопротекции и улучшении прогноза для этой популяции пациентов.

НЕУДОВЛЕТВОРЕННЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОТРЕБНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ХБП И СД2 В РФ (МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ)

Экспертами был отмечен ряд барьеров в диагностике и лечении ХБП на фоне СД2, существующих в текущей клинической практике и стоящих на пути достижения улучшения прогноза у пациентов. В частности, среди них выделены неудовлетворительная/несвоевременная диагностика, особенно касающаяся ранних стадий ХБП, изменение фенотипа ХБП на фоне СД2, множественность механизмов повреждения органов-мишеней, продолжающееся прогрессирование почечной дисфункции даже при своевременном назначении существующих ренопротективных средств и отсутствие в текущей врачебной практике новых лекарственных препаратов.

Основными диагностическими критериями ХБП вследствие СД являются суточная альбуминурия (АУ) ≥ 30 мг/24 ч (или отношение альбумин/креатинин (А/Кр) ≥ 30 мг/г) и/или снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² в течение ≥ 3 мес [10, 11]. В соответствии с национальными рекомендациями для максимально раннего выявления ХБП необходимо проведение ежегодной оценки рСКФ и АУ у всех пациентов с СД2 [10, 12]. Недостаточная регулярность и/или неполная оценка данных показателей (определение только рСКФ или АУ) на практике зачастую приводит к поздней диагностике ХБП. Фактическая распространенность ХБП у пациентов с СД2, согласно результатам активного скрининга, в 3,4 раза превышала регистрируемую в ФРСД [13]. Изменение фенотипа заболевания в виде увеличения доли пациентов с неальбуминурическим вариантом течения ХБП (снижение рСКФ в отсутствие повышения альбумина мочи) — другая проблема, которая может затруднять выявление поражения почек вследствие СД2 [5, 14].

В основе развития и прогрессирования ХБП и СС-осложнений у пациентов с СД2 лежат множественные патофизиологические механизмы, часть из которых находится вне терапевтического воздействия доступных в практике лекарственных препаратов. Помимо известных метаболических и гемодинамических нарушений, иные пути развития и прогрессирования, такие

как воспаление и фиброз, также играют ключевую роль в поражении органов-мишеней при СД2. Так, одним из центральных механизмов индукции неинфекционного воспаления и фиброза почечной ткани в условиях СД2 и ХБП является гиперактивация минералокортикоидных рецепторов, выступая потенциальной терапевтической мишенью [15]. Вместе с тем в настоящее время в арсенале врачей отсутствуют лекарственные препараты из группы антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), нацеленные на данный механизм повреждения органов-мишеней, с доказанным профилем эффективности в отношении прогрессирования ХБП и ее кардиоваскулярных осложнений у пациентов с СД [15, 16].

Ренопротективный потенциал известных нестероидных АМКР, спиронолактона и эплеренона, был оценен в ряде сравнительно небольших (<200 пациентов в каждом) исследований, которые продемонстрировали возможность редукции протеинурии, однако без влияния на темпы прогрессирования ХБП и СС-риски. Помимо этого, вследствие блокирования рецепторов половых гормонов и повышения концентрации K^+ крови у стероидных АМКР также имеются ограничения по профилю безопасности [17, 18].

По мнению экспертов, преодолению вышеуказанных барьеров на пути достижения наилучшего прогноза у пациентов могут способствовать: актуализация проблемы ХБП на фоне СД2, повышение осведомленности не только эндокринологов и нефрологов, но и специалистов первичного звена (терапевтов, врачей общей практики) с целью улучшения ранней диагностики, оперативное внедрение в практику новых лекарственных препаратов.

Финеренон — первый представитель нового класса нестероидных АМКР с доказанным эффектом в отношении замедления темпов прогрессирования ХБП и снижения СС-рисков у широкого спектра пациентов с ХБП и СД2 [19]. Существенные различия по молекулярным характеристикам, механизму действия и клиническим эффектам между стероидными и нестероидными АМКР не позволяют говорить о них как об одном классе взаимозаменяемых препаратов [15, 20].

В частности, финеренон отличается [15, 20]:

- объемной нестероидной структурой молекулы, обуславливающей отличный от стероидных АМКР механизм (финеренон изменяет конформацию МКР в отличие от стероидных АМКР, препятствуя связыванию комплекса препарат-МКР с активаторами генов воспаления и фиброза) и большую селективность блокирования рецепторов, с закономерными различиями в клинических эффектах, в том числе, отсутствием нежелательных явлений (НЯ), связанных с блокированием рецепторов половых гормонов;
- фармакокинетическими характеристиками: меньший период полувыведения (финеренон $t_{1/2} = 2,8$ ч; эплеренон $t_{1/2} = 4-6$ ч; спиронолактон $t_{1/2} = \geq 24$ ч), равномерное распределение между почками и сердцем (финеренон 1:1; эплеренон ~3:1; спиронолактон >6:1) и отсутствие активных метаболитов, что может обуславливать различия в органопротективных потенциалах препаратов и в степени их влияния на водно-электролитный баланс;

- большей аффинностью (силой связывания) к МКР, что может обуславливать его больший кардио- и ренопротективный потенциал, о чем свидетельствуют данные доклинических исследований.

Таким образом, эксперты пришли к заключению о том, что финеренон является безальтернативным препаратом в отношении воздействия на патофизиологический путь гиперактивации МКР в поражении органов-мишеней, отвечая неудовлетворенной терапевтической потребности в обширной популяции пациентов с ХБП и СД2.

АНАЛИЗ ПРОФИЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФИНЕРЕНОНА В ОТНОШЕНИИ КАРДИОРЕНОПРОТЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХБП И СД2 (МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ)

В ходе совещания экспертами были обсуждены опубликованные данные двух завершенных клинических исследований финеренона III фазы среди пациентов с ХБП и СД2 (FIGARO и FIDELIO), а также результаты заранее запланированного объединенного анализа индивидуальных данных пациентов этих двух исследований (FIDELITY) [21–23].

FIDELIO и FIGARO — рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые многоцентровые исследования, в которых изучали эффекты финеренона в дозировках 10 и 20 мг по сравнению с плацебо на фоне стандартной терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) в максимально переносимых дозах. Основные критерии включения пациентов в эти исследования: наличие СД2, возраст ≥ 18 лет, наличие ХБП (определяемой как А/Кр мочи $30- < 300$ мг/г и рСКФ $\geq 25- < 90$ мл/мин/1,73 м² либо как А/Кр мочи $\geq 300- < 5000$ мг/г и рСКФ ≥ 25 мл/мин/1,73 м²), концентрация K^+ в сыворотке $\leq 4,8$ ммоль/л. Исследования FIDELIO и FIGARO являлись комплементарными и имели схожий дизайн, методологию проведения и оценку результатов, что позволило провести их объединенный анализ FIDELITY. В результате увеличение числа наблюдений и диапазона выраженности дисфункции почек в анализе FIDELITY позволило получить надежные данные по профилям эффективности и безопасности финеренона в популяции пациентов с ХБП 1–4 стадий на фоне СД2 [21–23].

В FIDELITY эффекты финеренона в отношении пациент-ориентированных исходов оценивали на основании комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки и комбинированной почечной конечной точки. Комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка включала в себя время до смерти от СС-причин, нефатального инфаркта миокарда (ИМ), нефатального инсульта, госпитализации по причине сердечной недостаточности. Комбинированная почечная конечная точка включала в себя время до развития ТПН (устойчивое снижение рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² или инициация ЗППТ), устойчивого снижения рСКФ на $\geq 57\%$ от исходного уровня, смерти от почечных причин [23].

В популяции пациентов с СД2 и ХБП 1–4 стадий с умеренно повышенной или выраженной АУ ($30- < 5000$ мг/г) финеренон значительно снижал риск достижения комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки

на 14% (отношение рисков (ОР)=0,86; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,78–0,95; $p=0,0018$) (рис. 1а), а также снижал вероятность достижения комбинированной почечной конечной точки на 23% по сравнению с плацебо (ОР=0,77; 95% ДИ 0,67–0,88; $p=0,0002$) (рис. 1б). Данные эффекты финеренона были односторонними в отношении каждого компонента комбинированных конечных точек и не зависели от исходных значений рСКФ и АУ [23]. Более того, кардио- и ренопротективные эффекты финеренона не зависели от исходного уровня гликированного гемоглобина, его вариабельности или длительности диабета, что может свидетельствовать о целесообразности раннего назначения препарата при ХБП на фоне СД2, не дожидаясь достижения целевых значений HbA_{1c} [23, 24].

Финеренон продемонстрировал позитивный эффект в отношении снижения АД. Максимальная разница в изменении систолического АД между группами финеренона ($-3,2 \pm 15,0$ мм рт. ст.) и плацебо ($+0,5 \pm 14,6$ мм рт. ст.) наблюдалась на 4-м месяце терапии и составила в среднем менее 4 мм рт.ст. Учитывая среднее значение систолического АД ~ 137 мм рт. ст. на момент начала исследования и отсутствие явных сигналов по безопасности в плане развития гипотензии можно говорить о безопасности и простоте назначения финеренона [23]. При этом применение финеренона у пациентов с ХБП и СД2 и сопутствующим повышением АД может иметь дополнительные клинические преимущества, в том числе в отношении кардио- и ренопротекции [25, 26].

Таким образом, на основании обсуждения полученных в клинических исследованиях результатов эксперты пришли к заключению о том, что для финеренона характерны выраженные клинически значимые кардио- и ренопротективные эффекты, которые касаются широкого спектра пациентов СД2 с разной степенью выраженности дисфункции почек (от ХБП 1 стадии до ХБП 4 стадии). Назначение финеренона в рутинной практике пациен-

там с ХБП и СД2, характеристики которых аналогичны таковым в популяции пациентов FIDELITY, может позволить замедлить темпы прогрессирования ХБП и снизить риски неблагоприятных СС-событий.

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ФИНЕРЕНОНА (МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ)

Безопасность препарата является важным фактором, определяющим возможность его долгосрочного применения, включая приверженность к лечению, а также возможность достижения необходимых клинических эффектов. Кардиоренопротективный эффект финеренона в анализе FIDELITY был показан при регулярной терапии финереноном на протяжении 3 лет (медиана наблюдения). При этом финеренон в целом характеризовался благоприятным профилем безопасности с общим количеством НЯ, сравнимым с группой плацебо независимо от исходной рСКФ (<60 или ≥ 60 мл/мин/1,73 м²) [23].

Благодаря нестероидной структуре, селективности и механизму блокирования МКР для финеренона нехарактерны НЯ, свойственные стероидным АМКР, к которым относятся НЯ со стороны половой системы и гиперкалиемия [15]. В исследованиях финеренона на фоне его применения наблюдалась сопоставимая с плацебо частота любых НЯ со стороны половой системы (гинекомастия, снижение либидо, эректильная дисфункция, нарушение менструального цикла) [23]. Следствием существенных различий стероидных и нестероидных АМКР является невозможность прямой экстраполяции данных по эффективности и безопасности финеренона на другие АМКР [27, 28].

Финеренон характеризовался умеренным и предсказуемым влиянием на динамику изменения концентрации K^+ крови. Максимальная разница в изменении K^+ в сыворотке между двумя группами наблюдалась

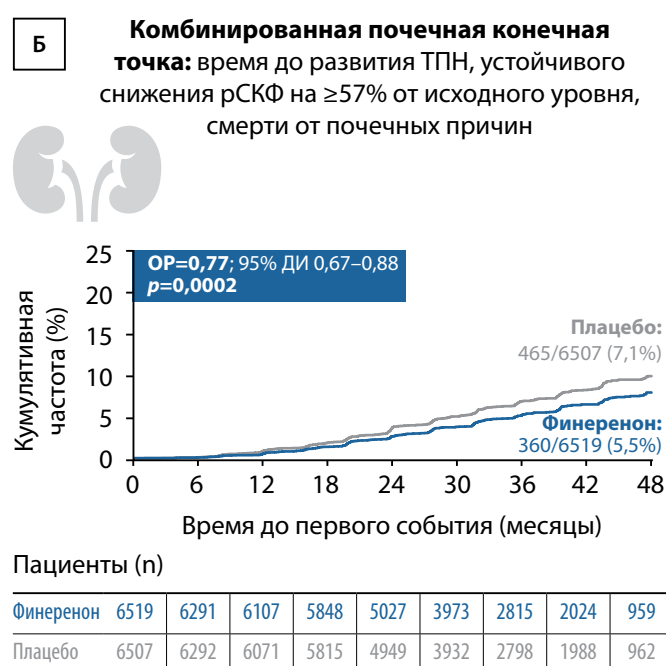
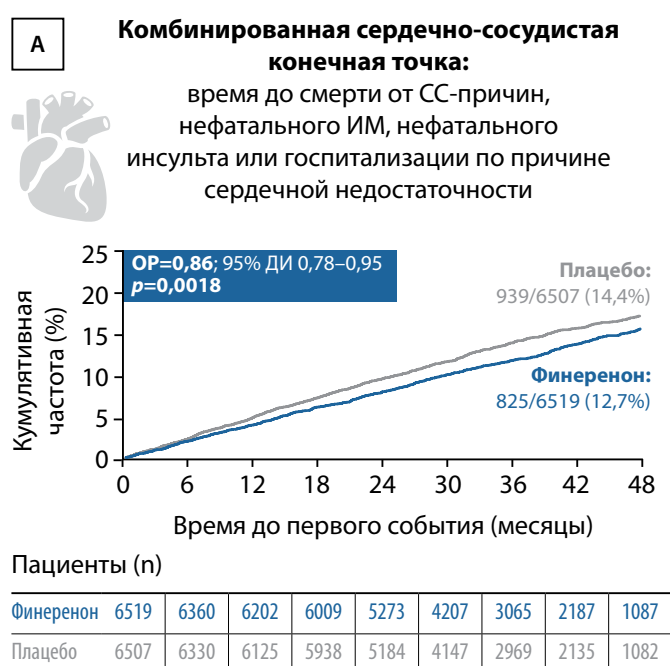


Рисунок 1. Основные результаты объединенного анализа FIDELITY по а) комбинированной сердечно-сосудистой конечной точке и б) комбинированной почечной конечной точке.

на 4-м месяце и составила 0,19 ммоль/л. Общая частота случаев гиперкалиемии была выше в группе финеренона по сравнению с плацебо (14% vs 6,9%). Вместе с тем количество случаев гиперкалиемии, имевшей клинические последствия, была сравнительно низкой. Так, доля пациентов с гиперкалиемией, потребовавшей прекращения терапии, составила 1,7% в группе финеренона и 0,6% в группе плацебо. В течение 3-летнего периода наблюдения среди более чем 13 000 пациентов, принимавших участие в исследованиях финеренона, не было зарегистрировано смертей, связанных с гиперкалиемией. Доля пациентов с развитием не менее опасного состояния гипокалиемии составила 1,1% в группе финеренона против 2,3% в группе плацебо [23].

Развитие гиперкалиемии на фоне приема стероидных АМКР — известный фактор, ограничивающий их применение в особенности у пациентов высокого риска развития данного НЯ, к которым относятся пациенты со сниженной функцией почек. Вероятно, фармакокинетические характеристики нестероидного АМКР финеренона (короткий период полувыведения, отсутствие активных метаболитов, равномерное распределение между почками и сердцем) обуславливают его меньшее влияние на задержку K^+ в организме и возможность контроля риска развития гиперкалиемии [15, 23]. Применение подходов, которые были реализованы в исследованиях финеренона для контроля риска гиперкалиемии, может позволить на практике достичь показателей безопасности, продемонстрированных в рандомизированных клинических исследованиях [17, 28]. Данные подходы включали в себя регулярный мониторинг уровня K^+ сыворотки крови каждые 4 мес и временное прекращение приема финеренона с возобновлением терапии с дозы 10 мг после нормализации K^+ ($<5,0$ ммоль/л) (рис. 2) [23]. В реальной клинической прак-

тике следует применять и другие подходы для контроля гиперкалиемии: диета с ограничением K^+ ; отмена пищевых добавок, содержащих калий; назначение препаратов, связывающих калий; изменение дозировки или отмена других препаратов, повышающих уровень K^+ ; совместное применение с препаратами, снижающими уровень K^+ (в т.ч. ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), диуретики) [11, 17, 29].

На основе проведенного анализа экспертами был сделан вывод о благоприятном профиле безопасности финеренона, который может позволить осуществлять длительную терапию у пациентов с ХБП и СД2, достигая желаемых долгосрочных кардио- и ренопротективных эффектов.

ЦЕННОСТЬ ФИНЕРЕНОНА ДЛЯ ЕГО ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХБП И СД2 (МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ)

В течение последних 2,5 деkad базовая фармакотерапия у пациентов с ХБП и СД2 была основана на применении блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. Несмотря на их кардио- и ренопротективные свойства, доказанные в ряде исследований и их метаанализов, остаточные риски прогрессирования ХБП и развития СС-осложнений оставались существенными. Последнее определяло явную неудовлетворенную потребность в новых фармакологических стратегиях лечения ХБП на фоне СД2. Появление в последние годы доказательств наличия ренопротективного и/или кардиопротективного эффектов у ряда сахароснижающих препаратов и у финеренона как первого представителя класса нестероидных АМКР определяет возможность применения в реальной клинической практике новых лечебных стратегий, основанных на комбинированной фармакотерапии [19, 27].



Рисунок 2. Инициация терапии финереноном и коррекция дозы с учетом значений расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и уровня K^+ в сыворотке крови (FIDELITY).

^а — при условии отсутствия снижения рСКФ на $>30\%$ по сравнению с последним измерением; ^б — повторная оценка уровня K^+ в сыворотке проводилась в течение 72 ч с момента предыдущей оценки.

Множественность механизмов развития и прогрессирования ХБП и СС-осложнений у пациентов с СД2 определяет патофизиологическую целесообразность многоцелевого воздействия для максимального улучшения прогноза. С клинических позиций резонно предполагать, что улучшение исходов может быть достигнуто при комбинации тех классов препаратов, которые: а) действуют на разные и независимые механизмы развития болезни и б) обладают доказанной эффективностью, проявляя ее независимо друг от друга [30].

В этой связи особый интерес представляют данные об эффективности финеренона в зависимости от параллельно проводимой терапии другими лекарственными препаратами. Анализ подгрупп в FIDELITY показал, что у пациентов с ХБП 1–4 стадий и СД2 кардио- и ренопротективные эффекты финеренона не зависели от проводимой терапии инГЛТ-2 или агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, препаратами с доказанными кардио- и ренопротективными свойствами [23, 31]. Эти клинические данные в контексте разных механизмов действия соответствующих препаратов могут стать основой для формирования новых стратегий комбинированной терапии у пациентов с ХБП и СД2 [17, 27, 30].

В ходе совещания эксперты пришли к заключению о том, что высокие остаточные риски неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП и СД2 формируют потребность в оперативном внедрении в практику финеренона, препарата нового класса с независимым кардиоренопротективным эффектом. Применение инГЛТ-2 и нестероидного АМКР финеренона в дополнение к стандартной терапии иАПФ или БРА может рассматриваться как основа фармакотерапии у пациентов с ХБП и СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХБП на фоне СД2 — важная медико-социальная проблема, формирующая существенное бремя

и риски для пациентов, а также нагрузку на систему здравоохранения. Несмотря на положительный эффект от применения зарегистрированных препаратов, у пациентов с ХБП и СД2 сохраняется высокий остаточный риск прогрессирования поражения почек и развития СС-осложнений. Одной из причин «упущенных» возможностей ренопротекции при СД2 является отсутствие воздействия применяемых препаратов на развитие воспаления и фиброза в почках. Финеренон — первый представитель нового класса нестероидных АМКР с доказанным эффектом в отношении замедления темпов прогрессирования ХБП и снижения СС-рисков у широкого спектра пациентов с ХБП и СД2. Кардио- и ренопротективное действие финеренона, вероятно, опосредовано механизмами противовоспалительных и антифибротических эффектов препарата в отношении почек и сердечно-сосудистой системы. Очевидные доказательства благоприятного профиля эффективности финеренона, независимого от применения другой фармакотерапии, определяют необходимость его включения в клинические рекомендации после регистрации в РФ и важность применения в реальной клинической практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Все авторы принимали участие в Совете экспертов по анализу перспектив применения финеренона в российской популяции пациентов с ХБП и СД2, который проводился при поддержке АО «БАЙЕР», результаты которого легли в основу данной статьи.

Участие авторов. Шестакова М.В., Добронравов В.А. — концепция, редактирование и утверждение финального варианта рукописи; Аметов А.С., Анциферов М.Б., Батюшин М.М., Бобкова И.Н., Галстян Г.Р., Демидова Т.Ю., Климонтов В.В., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Прокопенко Е.И., Чеботарева Н.В., Шамхалова М.Ш. — написание, редактирование и утверждение финального варианта рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в написание рукописи и подготовку рукописи к печати.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. International Diabetes Federation [Internet]. *IDF Diabetes Atlas, 9th edition*. Brussels: 2019 [cited 14.08.2023]. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/ninth-edition/>
2. International Diabetes Federation [Internet]. *IDF Diabetes Atlas, 10th edition*. Brussels: 2021 [cited 23.11.2021]. Available from: <https://diabetesatlas.org/>
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24, — №3. — С. 204–221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204–221. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
4. Федеральный регистр сахарного диабета. [Federal diabetes register. (In Russ.)]. Доступно по: <https://sd.diaregistry.ru>. Ссылка активна на 15.11.2022.
5. 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>
6. 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)
7. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int*. 2019;6(5):1048–1050. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.07.012>
8. Worldometers [Internet]. World Population by Year [cited 6.12.2021]. Available from: <https://www.worldometers.info/world-population/world-population-by-year/>
9. Добронравов В.А. Эпидемиология диабетической нефропатии: общие и региональные проблемы // *Нефрология*. — 2002. — Т. 6. — №1. — С. 16–22. [Dobronravov VA Epidemiology of diabetic nephropathy: general and regional problems. *Nephrology*. 2002;6(1):16–22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2002-6-1-16-22>

10. Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых*. М.: Министерство здравоохранения РФ; 2019. [Russian Association of Endocrinologists. *Clinical recommendations. Type 2 diabetes in adults*. Moscow: Ministerstvo zdavoohranenija RF; 2019. (In Russ.)].
11. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) // *Нефрология*. — 2021. — Т. 25. — №5. — С. 10-82. [Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology*. 2021;25(5):10-82. (In Russ.)].
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск) // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №51. — С. 1-235. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(51):1-235. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
13. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы» // *Сахарный диабет*. — 2013. — Т. 16. — №25. — С. 1-48. [Dedov II, Shestakova MV, Suntsov YI, et al. Federal targeted programme "Prevention and management of socially significant diseases (2007–2012)": results of the "Diabetes mellitus" sub-programme. *Diabetes mellitus*. 2013;16(25):1-48. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3879>
14. Трофименко И.И., Добронравов В.А., Быстрова Н.Н., и др. Распространенность снижения скорости клубочковой фильтрации у больных сахарным диабетом // *Терапевтический архив*. — 2008. — Т. 80. — №6. — С. 48-52. [Trofimenko II, Dobronravov VA, Bystrova NN, et al. Prevalence of subnormal glomerular filtration rate in patients with diabetes mellitus. *Therapeutic Archive*. 2008;80(6):48-52. (In Russ.)].
15. Chaudhuri A, Ghanim H, Arora P. Improving the residual risk of renal and cardiovascular outcomes in diabetic Kidney disease: A review of pathophysiology, mechanisms, and evidence from recent trials. *Diabetes, Obes Metab*. 2022;24(3):365-376. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14601>
16. 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>
17. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, et al. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic Kidney disease. *Kidney Int*. 2022;102(5):S1-S127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
18. Bolognani D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GFM. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic Kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD007004. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007004.pub3>
19. Rossing P. Clinical perspective—evolving evidence of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic Kidney disease and type 2 diabetes. *Kidney Int Suppl*. 2022;12(1):27-35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.005>
20. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J*. 2021;42(2):152-161. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa736>
21. 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>
22. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic Kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219-2229. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>
23. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic Kidney disease: FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(6):474-484. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>
24. McGill JB, Agarwal R, Anker SD, et al. Effects of finerenone in people with chronic Kidney disease and type 2 diabetes are independent of HbA1c at baseline, HbA1c variability, diabetes duration and insulin use at baseline. *Diabetes, Obes Metab*. 2023;25(6):1512-1522. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14999>
25. Agarwal R, Pitt B, Palmer BF, et al. A comparative post hoc analysis of finerenone and spironolactone in resistant hypertension in moderate-to-advanced chronic Kidney disease. *Clin Kidney J*. 2023;16(2):293-302. doi: <https://doi.org/10.1093/cj/sfac234>
26. Ruilope LM, 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>
27. Agarwal R, Pitt B, Palmer BF, et al. Chronic Kidney disease and risk management: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(S1):S175-S184. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-S011>
28. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022;45(12):3075-3090. doi: <https://doi.org/10.2337/dci22-0027>
29. Clase CM, Carrero J-J, Ellison DH, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2020;97(1):42-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.018>
30. Fioretto P, Pontremoli R. Expanding the therapy options for diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18(2):78-79. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00522-3>
31. Rossing P, Anker SD, Filippatos G, et al. Finerenone in patients with chronic Kidney disease and type 2 diabetes by sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor treatment: The FIDELITY analysis. *Diabetes Care*. 2022;45(12):2991-2998. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-0294>
32. Webster AC, Nagler E V, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-1252. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: Shestakova.Marina@endocrincentr.ru

Добронравов Владимир Александрович, д.м.н., профессор [Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>; e-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Аметов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор [Alexander S. Ametov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>; eLibrary SPIN: 9511-1413; e-mail: alexander.ametov@gmail.com

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN: 1035-4773; e-mail: antsiferov@rambler.ru

Батюшин Михаил Михайлович, д.м.н., профессор [Mikhail M. Batyushin, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>; e-mail: batjushin-m@rambler.ru

Бобкова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор [Irina N. Bobkova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8007-5680>; e-mail: irbo.mma@mail.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova, MD, PhD, Professor]; Researcher ID: D-3425-2018;
Author ID: 7003771623; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Климонт Вадим Валерьевич, д.м.н., профессор [Vadim V. Klimontov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5407-8722>; eLibrary SPIN: 1734-4030; e-mail: klimontov@mail.ru

Мкртумян Ашот Мусаелович, д.м.н., профессор [Ashot M. Mkrtumyan, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>; Author ID: 513441; eLibrary SPIN: 1980-8700; e-mail: vagrashot@mail.ru

Петунина Нина Александровна, д.м.н., профессор [Nina A. Petunina, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; eLibrary SPIN: 9784-3616; e-mail: napetunina@mail.ru

Прокопенко Елена Ивановна, д.м.н., профессор [Elena I. Prokopenko, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>; e-mail: renalnephron@gmail.com

Чеботарева Наталья Викторовна, д.м.н., профессор [Natalia V. Chebotareva, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2128-8560>; e-mail: natasha_tcheb@mail.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Добронравов В.А., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Батюшин М.М., Бобкова И.Н., Галстян Г.Р., Демидова Т.Ю., Климонт В.В., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Прокопенко Е.И., Чеботарева Н.В., Шамхалова М.Ш. Перспективы применения финеренона в российской популяции пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа. Резолюция междисциплинарного Совета экспертов // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №5. — С. 492-499. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13020>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Dobronravov VA, Ametov AS, Antsiferov MB, Batyushin MM, Bobkova IN, Galstyan GR, Demidova TY, Klimontov VV, Mkrtumyan AM, Petunina NA, Prokopenko EI, Chebotareva NV, Shamkhalova MS. Prospects of finerenone use in Russian population of patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. Resolution of multidisciplinary. Advisory board. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(5):492-499. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13020>