

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.15.6.008>



Мохорт Т.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Снижение кардиоваскулярного риска при сахарном диабете с учетом обновленных рекомендаций Глобальной инициативы по улучшению результатов лечения почечных болезней

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 08.11.2023

Принята: 04.12.2023

Контакты: tatsianamokhort@gmail.com

Резюме

Хронические осложнения сахарного диабета, включая диабетическую болезнь почек (ДБП), определяют снижение качества и продолжительности жизни и являются предиктором смерти от кардиоваскулярной патологии. Обновленные рекомендации Глобальной инициативы по улучшению результатов лечения болезней почек определяют особенности мониторинга диабета, питания и тактики выбора антигипергликемической терапии. Современные подходы основаны на выборе лекарственных средств, обеспечивающих низкий риск гипогликемических реакций, снижение кардиоваскулярных рисков и нефропротективное влияние. Также отражены инновационные подходы, направленные на замедление развития почечного фиброза, основой которого является блокада альдостерона с использованием антагонистов минералокортикоидных рецепторов, включая финеренон.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая болезнь почек, глюкозоснижающая терапия, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, финеренон

Mokhort T.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Cardiovascular Risk Reduction in Diabetes Mellitus, Taking into Account the Updated Recommendations of the Global Initiative to Improve the Results of Treatment of Kidney Diseases

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 08.11.2023

Accepted: 04.12.2023

Contacts: tatsianamokhort@gmail.com

Abstract

Chronic complications of diabetes, including diabetic kidney disease, determine a decrease in the quality and duration of life and are a predictor of death from cardiovascular pathology. The updated recommendations of the Global initiative to improve the results of treatment of kidney diseases determine the features of diabetes monitoring, nutrition and tactics of choosing antihyperglycemic therapy. Modern campaigns are based on the choice of medicines that provide a low risk of hypoglycemic reactions, reduction of cardio-vascular risks and nephroprotective effect. Innovative campaigns aimed at slowing the development of renal fibrosis, which is based on the blockade of aldosterone with the use of mineralocorticoid receptor antagonists, including finerenone, are also reflected.

Keywords: diabetes mellitus, chronic kidney disease, glucose-lowering therapy, mineralocorticoid receptor antagonists, finerenone

Распространенность сахарного диабета (СД) стремительно нарастает в мире и в Республике Беларусь (рис. 1). Рост распространенности СД сопровождается увеличением количества лиц с диабетической нефропатией (рис. 1). По данным национального регистра СД в Республике Беларусь, в 2020 г. всего было 9665 пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 3–5-й ст. (2,5% от всех пациентов с СД), из них 87% – с ХБП 3-й ст., а в 2022 г. эти показатели увеличились до 10 943 пациентов с ХБП 3–5-й ст. (2,9% от всех пациентов с СД), из них 88% – с ХБП 3-й ст.

Известно, что хронические осложнения СД, включая диабетическую болезнь почек (ДБП), определяют снижение качества и продолжительности жизни. В настоящее время СД является основной причиной развития хронической болезни почек (ХБП), при этом в когортах пациентов с СД распространенность ХБП достигает 68% [1]. При анализе данных пациентов с СД2 и ДБП, включенных в исследования DEMAND, NHANES III, NEFRON и RIACE, доля лиц с альбуминурией и расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² является преобладающей (рис. 2) [2].

В настоящее время получено множество убедительных доказательств взаимосвязи между снижением функции почек и ускоренным развитием и прогрессированием

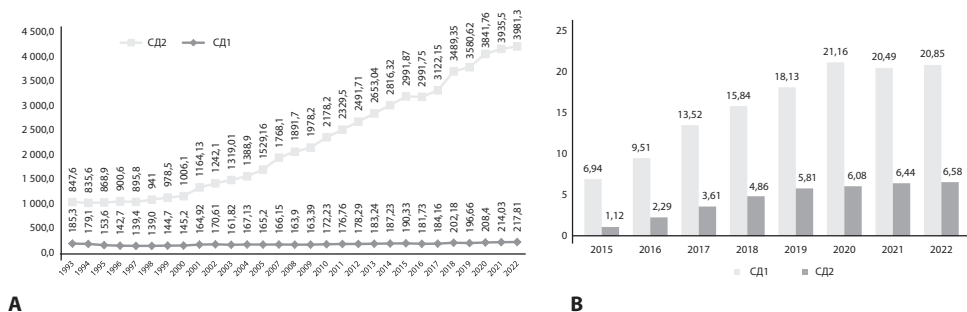


Рис. 1. Распространенность СД 1-го и 2-го типов в Республике Беларусь на 100 000 населения (1993–2022 г.) (А) и диабетической нефропатии (В) на 100 пациентов с СД в Республике Беларусь
Fig. 1. Prevalence of type 1 and 2 diabetes in the Republic of Belarus per 100,000 population (1993–2022) (A) diabetic nephropathy (B) per 100 patients with diabetes in the Republic of Belarus

сердечно-сосудистых заболеваний. Увеличение общей и сердечно-сосудистой смертности наблюдается при умеренном снижении функции почек и прогрессивно нарастает со снижением рСКФ. При этом максимальные уровни смертности регистрируются у пациентов с уже имеющейся сердечно-сосудистой патологией [3]. Смертность от сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП 5-й стадии многократно превышает таковую в общей популяции, возрастая в 500 раз для лиц в возрасте 25–35 лет,

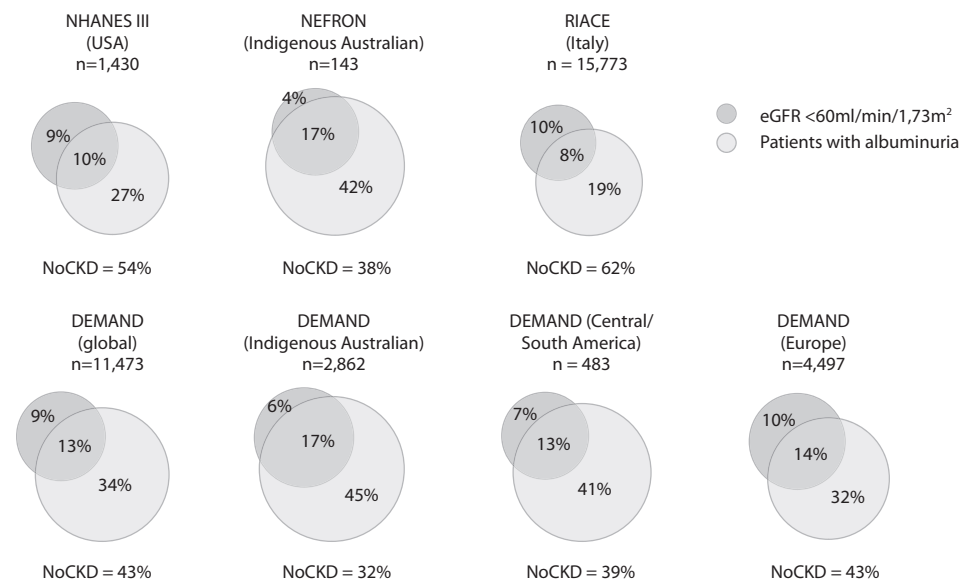


Рис. 2. Патология почек – частое осложнение СД

Примечание: Thomas M.C., Brownlee M., Susztak K., et al. Diabetic kidney disease. Nat Rev Dis Primers. 2015 Jul 30;1:15018. doi: 10.1038/nrdp.2015.18. PMID: 27188921; PMCID: PMC7724636.

Fig. 2. Kidney pathology is a frequent complication of diabetes

в 100 раз – для лиц среднего возраста и в 15 раз – для лиц старше 70 лет [4]. На поздних стадиях лечение пациентов с ХБП требует огромных материальных вложений, поэтому важно не только диагностировать заболевание на ранних стадиях, но также обеспечивать полноценное наблюдение, адекватную терапию для снижения темпов потери почечной функции, предотвращать развитие терминальной стадии ХБП и почечно-заместительную терапию (ПЗТ).

Последние годы ознаменовались появлением новационных подходов, способных замедлять развитие неблагоприятных процессов при ХБП и СД, что определяет потенциальную «нишу» для предупреждения прогрессирования ДБП.

Подходы к контролю ХБП и СД (ДБП) включают меры, направленные на оптимизацию гликемического контроля и нефропротекцию, включающие депривацию курения и влияния других нейротоксических факторов, контроль массы тела, артериального давления, дислипидемии, анемии и влияние на замедление процессов фиброза (рис. 3). В 2022 г. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Глобальная инициатива по улучшению результатов лечения почечных болезней) выпустила рекомендации по ведению ХБП при СД [5]. Основой превентивных мероприятий являются модификация образа жизни (депривация курения, правильное питание, физические упражнения и поддержание нормальной массы тела) и лечебные мероприятия, среди которых выделяют терапию 1-й линии (метформин, ингибиторы натриевого котранспортера 2 (ИНКТГ-2), блокаторов системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС), статины) и терапию, направленную на оптимизацию гликемического контроля с подключением агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (АР ГПП-1), потенциалом использования инсулинотерапии, интенсификацию контроля артериального давления, липидов, антитромбоцитарную терапию и использование антагонистов рецепторов минералокортикоидов.

Общепринятые модифицирующие образ жизни мероприятия хорошо известны, однако они различаются по потреблению белка в зависимости от стадии ХБП. При ХБП до C5 (додиализная стадия) рекомендуется снижение потребления белка ниже рекомендуемой суточной нормы (0,8 г/кг массы тела в сутки), что не меняет



Рис. 3. Блоки проблем при ХБП и СД
Fig. 3. Blocks of problems in CKD and DM

гликемические показатели, кардиоваскулярные риски и скорость снижения СКФ, но может увеличить риск мальнутриции (ВОЗ). После развития ХБП С5 и инициации ПЗТ обосновано увеличение потребления белка до 1,0–1,2 г/кг/сут, что обеспечивает компенсацию катаболизма и отрицательного баланса азота. Кроме того, для ХБП характерна задержка натрия, усугубляющая повышение артериального давления, прогрессирование ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому рекомендуется снижение потребления натрия до <2 г/сут (<5 г NaCl), лучше 1,5 г (3,75 г). Облигатной рекомендацией является депривация или минимизация курения, повышение физической активности (физическая активность умеренной интенсивности не менее 150 мин/нед) и снижение массы тела при ее избытке, что дает кардиометаболические, почечные и когнитивные преимущества.

Адекватный гликемический контроль является фундаментальной основой ведения пациентов с СД. Интенсивный контроль гликемии, по данным многочисленных исследований, обеспечивает при ХБП снижение риска смерти от всех причин и кардиоваскулярной смертности. В исследование ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) были включены данные о функции почек 10 136 пациентов первоначального исследования, в том числе 6506 пациентов без ХБП и 3636 пациентов с ХБП. Пациенты были случайным образом распределены по стратегии лечения, включающей интенсивную или стандартную гликемическую цель. Риск для первичного исхода был на 87% выше у пациентов с ХБП, чем у пациентов без нее (коэффициент риска 1,866; 95% ДИ: 1,651–2,110). У пациентов с ХБП, по сравнению со стандартной терапией, интенсивное снижение гликемии было достоверно связано как с повышением смертности от всех причин на 31% (1,306: 1,065–1,600), так и с повышением на 41% смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (1,412: 1,052–1,892), хотя у пациентов без ХБП аналогичных существенных эффектов обнаружено не было [6].

Гликемическая цель при ХБП по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c) находится в диапазоне 6,5–8,0%, но для подавляющего большинства пациентов составляет 7%. Особенности целевых уровней HbA1c заключаются в том, что при рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² этот показатель является неточным из-за сокращения продолжительности жизни эритроцитов и ложного снижения HbA1c, особенно у пациентов на ПЗТ и получающих эритропоэтин. Следует понимать, что уровню HbA1c $<7\%$ соответствуют уровни гликемии натошак 4,4–7,2 ммоль/л, через 2 ч. после еды <10 ммоль/л. Современные технологии контроля гликемии (непрерывный мониторинг глюкозы и флэш-мониторинг) могут быть полезной опцией при ХБП. Адекватный гликемический контроль приводит к снижению продукции конечных продуктов гликирования, TGF- β , НАДФ, выраженности оксидативного стресса, что определяет снижение интенсивности развития сосудистых осложнений СД.

Инсулинотерапия – бесспорная опция в лечении СД 1-го типа, но давно известно, что ХБП сопровождается изменением клиренса инсулина, что определяет снижение потребности в инсулине [7]. С другой стороны, ХБП ассоциирована с двукратным риском повышения гипогликемии, который увеличивается с прогрессированием ХБП [8].

Схема последовательности назначения глюкозоснижающих препаратов, используемых при СД2, приведена на рис. 4.

При неэффективности модификации образа жизни в качестве препаратов 1-й линии рекомендуются метформин (до рСКФ 45 мл/мин/1,73 м² с обязательной отменой

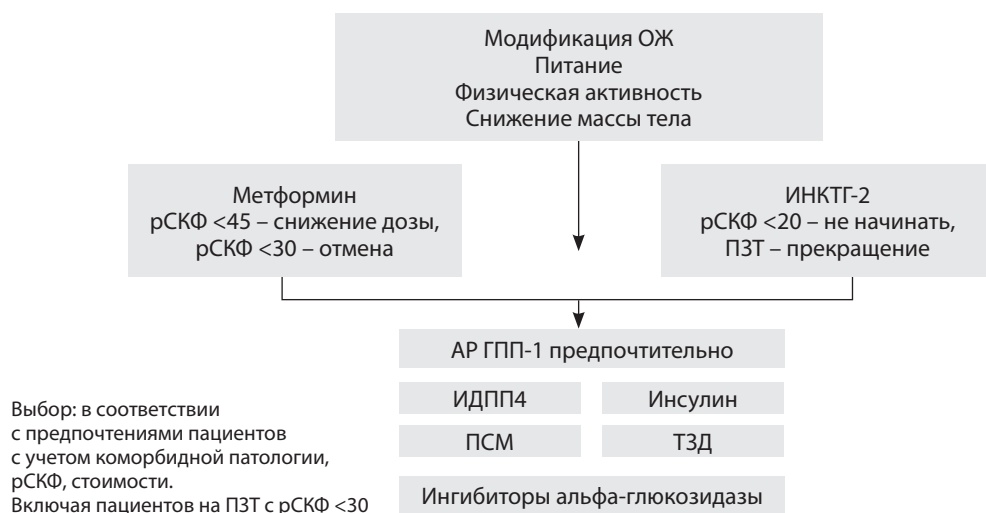


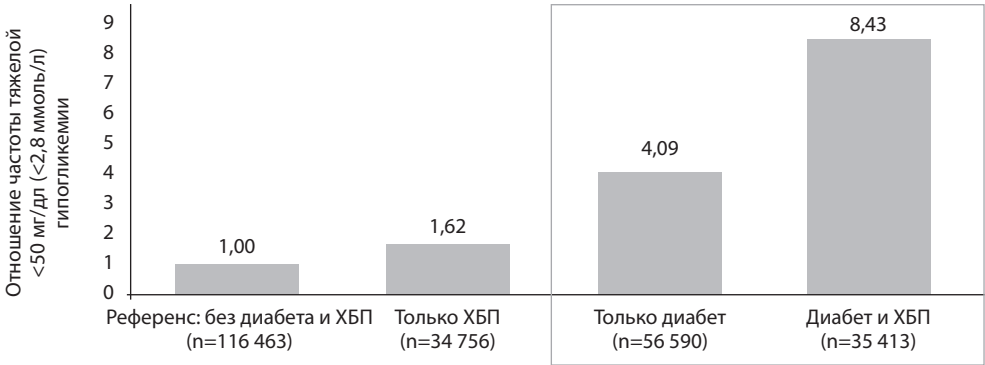
Рис. 4. Гликемический контроль при СД2
Fig. 4. Glycemic control in 2 Diabetes and CKD

при достижении 30 мл/мин/1,73 м²) и ИНКТГ-2 (не рекомендовано начинать лечение при рСКФ <20 мл/мин/1,73 м² и прекратить при инициации ПЗТ). Из препаратов второй линии предпочтение следует отдавать АР ГПП-1 или другим глюкозоснижающим препаратам (ингибиторы дипептидил-пептидазы-4, производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, ингибиторы альфа-глюкозидазы и инсулинотерапия). Выбор проводится в соответствии с предпочтениями пациентов с учетом коморбидной патологии, рСКФ, стоимости лечения. Последовательность выбора глюкозоснижающей терапии обусловлена желанием минимизировать риск гипогликемических эпизодов и предпочтительностью использования лекарственных средств, обладающих нефропротективным влиянием.

Гипогликемия, вероятность развития которой увеличивается при снижении рСКФ, значительно повышает кардиоваскулярные риски (инфаркта миокарда, инсульта или смерти) [7, 8] (рис. 5). Возможные механизмы, приводящие к летальному исходу вследствие гипогликемии, включают потенциал развития аритмий на фоне нарушения процессов реполяризации (ИБС, автономная нейропатия), эффекты влияния катехоламинов (увеличение частоты сердечных сокращений, стенокардия, инфаркт миокарда), активацию протромботических процессов, нейроглюкопенические влияния, которые усугубляются токсическими влияниями [9]. К настоящему времени убедительно доказано, что только ИНКТГ-2 и АР ГПП-1 обеспечивают снижение риска развития гипогликемий и кардиоваскулярных рисков [10, 11].

С другой стороны, именно эти 2 класса препаратов (ИНКТГ-2 и АР ГПП-1) оказывают нефропротективное влияние [10]. Основной эффект ИНКТГ-2 на уровне почки связан с ингибированием реабсорбции натрия и глюкозы, что приводит к усилению дистальной доставки натрия к *m. densa*, усилению тубулогломерулярной связи и повышению СКФ, а АР ГПП-1 с улучшением функции эндотелия, снижением воспаления, агрегации тромбоцитов, уменьшением пролиферации гладких мышц [12].

Ретроспективный анализ базы данных ветеранов США (n=243 222), у которых наблюдалась гипогликемия <50 мг/дл (<2,8 ммоль/л) или смерть



Адаптировано из: Moen MF, et al. (2009)

Рис. 5. Риск тяжелой гипогликемии в сравнении с людьми без ХБП

Примечания: результирующий анализ историй болезни 243 222 лиц с 2 040 206 записями, представляющими индивидуальные измерения уровня глюкозы. Для диагностики гипогликемии использовались коды Международной классификации болезней (МКБ) 9-го пересмотра. Риск тяжелой гипогликемии определялся как уровень глюкозы в крови <50 мг/дл (<2,8 ммоль/л) и выражался в виде скорректированного коэффициента заболеваемости, классифицированного по наличию или отсутствию ХБП и диабета. Все значения p<0,0001. ХБП определяется как рСКФ <60 мл/мин/1,73 м². ХБП – хроническая болезнь почек; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Fig. 5. Risk of severe hypoglycemia compared to people without CKD

Нефропротективные влияния ИНКГТ-2 и АР ГПП-1 подтверждены в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (табл. 1), что и определило выбор именно этих классов лекарственных средств в качестве приоритетных у пациентов с СД2 и ХБП. Наблюдательное исследование, включавшее более чем 200 000 пациентов с СД2 (срок наблюдения – 3 года), продемонстрировало, что лечение производными сульфонилмочевины было связано с максимальным снижением выживаемости у пациентов с рСКФ более и менее 50 мл/мин/1,73 м², использование ИНКГТ-2 и АР ГПП-1 было связано с более низким риском неблагоприятных исходов со стороны почек (рис. 6) [13].

Таблица 1
Сравнение ренальных исходов при использовании АР ГПП-1 и ИНКГТ-2
Table 1
Comparison of renal outcomes when using ArGLP1 and SGLT 2

Класс препаратов	Trial	Medication	Renal Composite (HR, 95% CI)
ИНКГТ-2	CANVAS ^[2] N = 10,142	Canagliflozin	0.60 (0.47, 0.77)
	DECLARE TIMI ^[1] N = 17,160	Dapagliflozin	0.53 (0.43, 0.66)
	EMPA-REG OUTCOME ^[7] N = 7068	Empagliflozin	0.54 (0.40, 0.75)
АР ГПП-1	LEADER ^[5] N = 9340	Liraglutide	0.78 (0.67, 0.92)
	SUSTAIN-6 ^[6] N = 3297	Semaglutide	0.64 (0.46, 0.88)
	REWIND ^[4] N = 9901	Dulaglutide	0.85 (0.77, 0.93)

Примечания: ¹ Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. N E J M. 2019;380:347-357. ² Neal B, Perkovic V et al. N Engl J Med. 2017;377:644-657. ³ Zinman B, Wanner C et al. N E J M. 2015;373:2117-2128. ⁴ Gerstein HC, Colhoun HM et al.; REWIND Investigators. Lancet. 2019;394:121-130. ⁵ Marso SP, Daniels GH et al. N E J M. 2016;375:311-322. ⁶ Marso SP, Bain SC et al. N E J M 2016;375:1834-1844.

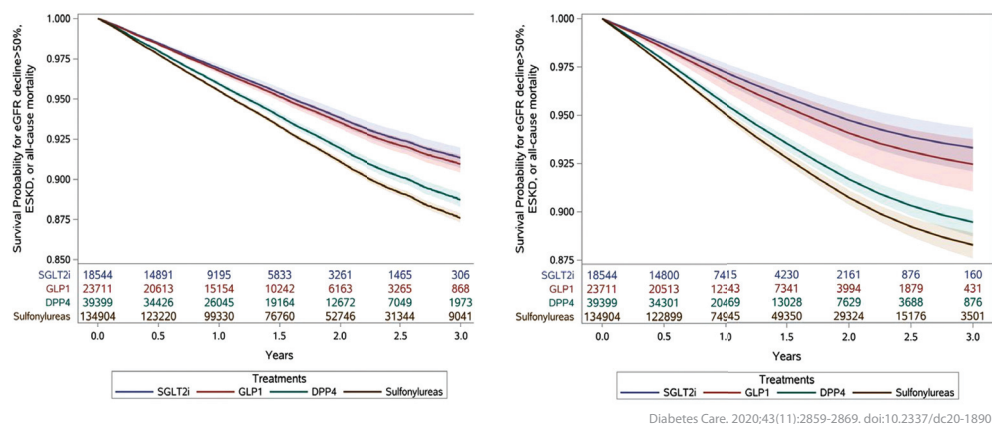


Рис. 6. Сравнительная эффективность ИНКГТ-2, АР ГПП-1, ингибиторов дипептидил-пептидазы-4 и производных сульфонилмочевины в отношении риска почечных исходов

Примечания: скорректированная вероятность выживаемости при $\text{pCKF} > 50\%$ (А); скорректированная вероятность выживаемости при $> 50\%$ (В); полосы светлого цвета представляют 95%-ный ДИ для каждой процедуры. Указано количество пациентов, находящихся в группе риска, в каждой группе.

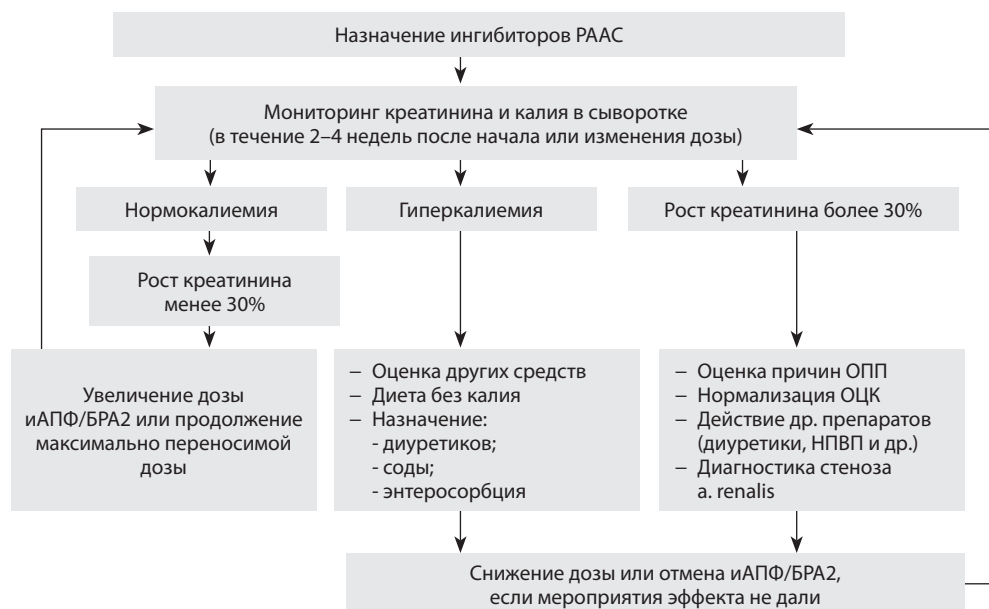
Fig. 6. Comparative effectiveness of SGLT 2, ArGLP1, dipeptidipeptidase 4 inhibitors and sulfonylurea derivatives in relation to the risk of renal outcomes

Аксиомой ведения ХБП является необходимость поддержания нормальных показателей артериального давления (целевые значения АД менее 130/80 мм рт. ст.) и контроля липидного профиля. Препаратами первого выбора для коррекции артериального давления являются ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ИРААС), которые должны быть назначены всем пациентам с СД, артериальной гипертензией и альбуминурией, причем эти препараты должны назначаться в нарастающей дозе до максимально переносимых [5]. Влияние ИРААС кроме снижения артериального давления и внутриклубочковой гипертензии обеспечивает аддитивное влияние на $\text{TGF-}\beta$ и эндотелины. Кроме того, использование блокаторов РААС требует внимания в связи с потенциальным влиянием на уровни креатинина и калия, что определило предложение KDIGO алгоритма наблюдения, приведенного на рис. 7.

Несмотря на успехи в лечении ХБП и широкое использование ПЗТ, смертность при этой патологии остается высокой и в большинстве случаев определяется кардиоваскулярными исходами.

Новационным подходом в ведении ХБП являются меры, направленные на замедление развития почечного фиброза, основой которого является блокада альдостерона. Блокада альдостерона антагонистами минералокортикоидных рецепторов (AMP) обеспечивает влияние на:

- клубочковый и канальцевый склероз независимо от ангиотензина II (уменьшение продукции коллагена, сывороточного амилоида А, соединительнотканного фактора роста (CTGF));
- улучшение функции почек посредством влияния на артериальную гипертензию, маркеры воспаления (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, фактор некроза опухоли и интерлейкины) и оксидативный стресс;

**Рис. 7. Контроль уровня калия и креатинина при лечении иАПФ и БРА2****Fig. 7. Monitoring potassium and creatinine levels in the treatment of ACE inhibitors and ARBs2**

- ингибирование экспрессии трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и ингибитора активатора плазминогена-1, инфильтрации макрофагов в клубочках и тубулоинтерстициях;
- восстановление активности Гл-6-Ф-ДГ и увеличение глутатиона, НАДФ с минимизацией влияния оксидативного стресса [14].

Обоснование такого подхода основано на понимании действия минералокортикоидов и потенциальной блокады их действия. Альдостерон – наиболее важный минералокортикоидный гормон, который оказывает множество неблагоприятных воздействий, особенно на сердце, кровеносные сосуды и почки, способствуя фиброзу и ремоделированию тканей и усугубляя прогрессию почечной и кардиоваскулярной патологии. До 1990 г. считалось, что агонисты минералокортикоидных рецепторов экспрессируются только в почках и их основная функция заключается в регуляции электролитного баланса. Современное понимание механизмов, которые лежат в основе негативного влияния альдостерона на перечисленные выше патологические процессы, включает:

- доказательство стимуляции выработки альдостерона не только ангиотензином;
- активацию минералокортикоидных рецепторов альдостероном, кортизолом и лиганд-независимым механизмом, который активируется в условиях хронической гипергликемии и нагрузки солью;
- экспрессию минералокортикоидных рецепторов в эпителиальных клетках почечных канальцев, кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках, подоцитах, фибробластах, макрофагах и др. [15].

У пациентов с СД 2-го типа происходит гиперактивация минералокортикоидных рецепторов, что инициирует каскад патологических процессов, вызывающих метаболические нарушения, повреждение органов-мишеней и включает наряду с нарушениями водно-электролитного гомеостаза:

- активацию продукции медиаторов воспаления (TNF- α , MCP-1, IL-6), реакции воспаления и молекул адгезии;
- повышение продукции медиаторов фиброза (TGF- β , PAI-1, коллаген-1, фибронектин) и стимуляцию пролиферации фибробластов с одновременным усилением образования коллагена;
- увеличение образования активных форм кислорода, экспрессии и активности НАДФ-оксидазы с последующей активацией окислительного стресса;
- развитие эндотелиальной дисфункции (ухудшение эндотелий-зависимой вазодилатации, снижение активности NO-синтазы).

Перечисленные нарушения сопровождаются структурными и функциональными изменениями на уровне тканей и органов. В результате прогрессирует кальцификация сосудов, нарастает жесткость сосудистой стенки, усугубляются гемодинамические нарушения, сопровождающиеся развитием артериальной гипертензии, гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка и фиброзированием органов-мишеней. Указанные процессы resultируются в полиорганное поражение, которое в первую очередь выражается в патологическом ремоделировании сердца и почек с развитием кардиоренального синдрома [16–18]. Перечисленные патофизиологические механизмы привели к обоснованию актуальности блокады эффектов минералокортикоидов.

Классические синтетические АМР стероидной природы (спиронолактон, эплеренон) доказали свою значимость в клинической практике благодаря их антигипертензивному эффекту при резистентных формах артериальной гипертензии и комбинированной терапии сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса у пациентов с ХБП при СД [19]. В то же время эти преимущества нивелируются важными побочными эффектами, среди которых указываются гиперкалиемия, развитие гинекомастии и нарушений потенции у мужчин и прорывных менструальных кровотечений у женщин, что оказывает негативное влияние на приверженность пациентов лечению. Эти проявления – следствие неселективного действия спиронолактона, который может выступать в качестве антагониста андрогеновых и агониста прогестероновых рецепторов.

В последние годы появилось новое поколение модуляторов минералокортикоидных рецепторов с нестероидной структурой. Эти соединения более селективны, чем классические АМР, и обладают гораздо более высоким сродством к рецепторам альдостерона, чем к глюкокортикоидным, андрогенным или прогестероновым рецепторам. Недавние клинические и экспериментальные наблюдения продемонстрировали, что нестероидные АМР, особенно финеренон, обеспечивают ренопротекторные влияния, оказывают антипротеинурический эффект, ингибируют активность воспаления и фиброза сердца в экспериментальных моделях. Финеренон блокирует транскрипцию провоспалительных и профибротических генов в клетках различных тканей и индуцирует конформационные изменения минералокортикоидного рецептора [20].

Важно, что позитивные эффекты нестероидных АМР, в частности финеренона, сопровождаются более низким риском развития гиперкалиемии.

Потенциальные механизмы кардиоренальных эффектов инициировали проведение нескольких рандомизированных клинических исследований (FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD, FIDELITY), которые продемонстрировали кардионефропротективные свойства финеренона.

В первом из двух исследований III фазы по изучению финеренона у пациентов с ХБП и СД2 – в двойном слепом исследовании FIDELIO-DKD – 5734 пациентов с ХБП и СД 2-го типа распределили в соотношении 1:1 для получения финеренона или плацебо (соотношение альбумина к креатинину в моче от 30 г до 300, рСКФ – 25–60 мл/мин/1,73 м²). Все пациенты получали блокаду РААС. В течение 2,6 года наблюдения первичный комбинированный исход (почечная недостаточность, устойчивое снижение рСКФ по крайней мере на 40% по сравнению с исходным уровнем или смерть от почечных причин) произошел у 504 из 2833 пациентов (17,8%) в группе финеренона и у 600 из 2841 пациента (21,1%) в группе плацебо (отношение рисков 0,82; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,73–0,93; P=0,001). Ключевой вторичный исход, оцениваемый по времени до события (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или госпитализация по поводу сердечной недостаточности), произошел у 367 пациентов (13,0%) и 420 пациентов (14,8%) в соответствующих группах (отношение рисков 0,86; 95% ДИ 0,75–0,99; P=0,03). В целом частота нежелательных явлений была одинаковой в двух группах, однако частота прекращения лечения финереноном, связанного с гиперкалиемией, была выше при применении финеренона, чем при применении плацебо (2,3% и 0,9% соответственно) [21].

Результаты исследования FIGARO-DKD согласуются с результатами исследования FIDELIO-DKD в плане снижения комбинированного риска сердечно-сосудистой смерти или нелетальных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП и СД2. В этом исследовании (FIGARO-DKD), в которое было включено 7437 пациентов с СД2 и ХБП, финеренон в сочетании со стандартной терапией значительно снижал совокупный риск наступления событий комбинированной первичной конечной точки, состоящей из сердечно-сосудистой смерти и нелетальных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт или госпитализация в связи с сердечной недостаточностью), на 13% по сравнению с плацебо [22, 23]. В это исследование было включено больше пациентов с ранними стадиями ХБП при СД2 по сравнению с FIDELIO-DKD – первым из двух исследований III фазы по изучению финеренона у пациентов с ХБП и СД2.

Объединенный анализ исследований FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD – FIDELITY оценил эффекты финеренона в зависимости от приема ИНГЛТ-2, который, как известно, обладает ренопротективным эффектом.

В исследовании FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD (FIDELITY) включались пациенты с сахарным диабетом 2-го типа, отношением альбумин/креатинин 30–5000 мг/г и расчетной скоростью клубочковой фильтрации ≥ 25 мл/мин/1,73 м². В соотношении 1:1 они рандомизировались в группы приема финеренона и плацебо. Из 13 026 пациентов 877 (6,7%) получали ИНГЛТ-2 на момент начала приема финеренона и 1113 пациентов начали их прием во время исследований (8,5%). Конечная сердечно-сосудистая точка включала сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Комбинированная почечная точка включала развитие конечных стадий хронической болезни почек, устойчивое снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации $\geq 57\%$, а также смерть, вызванную заболеванием почек. Результаты продемонстрировали, что применение финеренона ассоциировано со значимым снижением риска сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов, не получавших ИНГЛТ-2 (ОР 0,87; 95% ДИ 0,79–0,96 и ОР 0,8; 95% ДИ 0,69–0,92 соответственно). При сравнении выраженности снижения риска у пациентов, получавших и не получавших ИНГЛТ-2, значимых различий обнаружено не было как для сердечно-сосудистых, так и для почечных исходов. В то же время отмечены значимые изменения коэффициента альбумин/креатинин с течением времени у всех пациентов, независимо от использования ИНГЛТ-2 (рис. 8).

Финеренон также снижал риск комбинированного исхода со стороны почек (почечная недостаточность $\geq 57\%$, снижение рСКФ или смерть от почечных причин; ОР 0,77; ДИ 0,67–0,88) и риск развития почечной недостаточности (начало почечно-заместительной терапии (ОР 0,80; ДИ 0,64–0,99). Приведенные результаты демонстрируют, что применение финеренона может быть связано со снижением риска кардиоренальных исходов вне зависимости от приема ИНГЛТ-2 [24].

В 2021 г. финеренон одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США (FDA), а в 2022 г. – Европейским медицинским агентством (ЕМА) для использования у взрослых с ХБП С3–4 при СД 2-го типа. Эффективность АМР (финеренона) определила включение его в обновленное

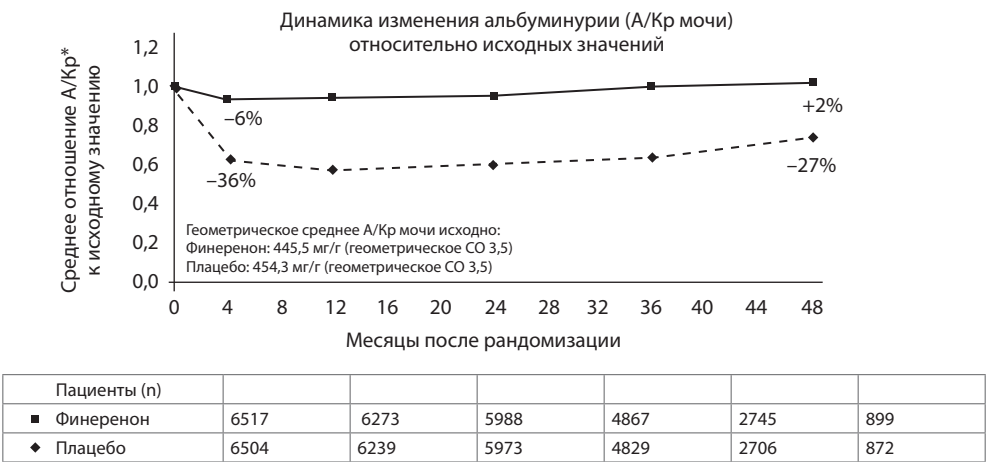


Рис. 8. Терапия финереноном была ассоциирована с существенным снижением альбуминурии (результаты исследования FIDELITY)

Примечания: * скорректированное среднее отношение А/Кр в каждой временной точке к исходному А/Кр, рассчитанное методом наименьших квадратов; в исследованиях FIGARO & FIDELIO снижение А/Кр мочи к 4-му месяцу относительно исходного уровня являлось одной из вторичных конечных точек, включенных в статистический анализ с иерархическим подходом и представляющих исследовательский интерес; скорректированное среднее отношение изменения А/Кр к 4 мес. финеренона vs плацебо = 0,68 (95% ДИ 0,66–0,70) (финеренон характеризовался на 32% более выраженным средним снижением А/Кр к 4-му месяцу по сравнению с плацебо); Agarwal R. et al. European Heart Journal. 2021;00,1-12. doi: 10.1093/eurheartj/ehab777.

Fig. 8. Finerenone therapy was associated with a significant decrease in albuminuria (FIDELITY study results)

руководство KDIGO по ведению ХБП при СД [5]. Данное руководство содержит настоятельную рекомендацию по использованию ИНКТГ-2 у лиц с СД2 и ХБП, позиционируя этот класс лекарственных средств в качестве терапии первой линии для профилактики прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений независимо от гликемии. При этом АМР рекомендуют рассмотреть как добавление к ингибиторам РААС и ИНКТГ-2. Основной проблемой безопасности использования АМР была гиперкалиемия, которая чаще наблюдалась при применении финеренона, чем плацебо (14% против 6,9%). Однако совокупная частота прекращения лечения финереноном из-за развившейся гиперкалиемии была низкой и составила 1,7% против 0,6% в группе плацебо [25]. Более того, высказано предположение, что ИНКТГ-2 могут снижать риск гиперкалиемии у этой категории пациентов, что позволяет расценивать эффекты АМР и ИНКТГ-2 как взаимодополняющие. В то же время контроль уровня калия при использовании АМР и ингибиторов РААС является обязательным (рис. 7).

Тактика ведения пациентов, получающих АМР финеренон, в зависимости от уровня сывороточного калия отражена в табл. 2.

Инновации в лечении пациентов с ХБП включают аспекты ведения минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек (МХН-ХБП), которые являются следствием вторичного гиперпаратиреоза и связаны с неблагоприятными исходами ХБП вследствие акселерации внескелетной кальцификации, в том числе сосудов. Широко используемая терапия вторичного гиперпаратиреоза (оптимизация ПЗТ, стеролы витамина D, гипофосфатная диета и использование фосфат-биндеров, кальцимиметиков) приводит к оптимизации параметров минерального обмена, однако пока не удалось однозначно доказать ее успешность в улучшении клинических исходов заболевания (общая и сердечно-сосудистая смертность). Крупное рандомизированное исследование EVOLVE с использованием цинакальцета не смогло продемонстрировать положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы, что было обусловлено распространенностью побочных эффектов. В настоящее время доступен кальцимиметик 2-го поколения этелкальцетид, и его использование связано не только со снижением уровня паратгормона, но и с потенциальными дополнительными эффектами. В дальнейшем это позволит доказать, что лечение ВГПТ будет сопровождаться увеличением FGF23 (Fibroblast growth factor 23), что может явиться эффективным при оценке кардиоваскулярных рисков [26].

Таблица 2

Тактика ведения пациентов, получающих АМР финеренон, в зависимости от уровня сывороточного калия

Table 2

Management of patients receiving AMR finerenone depending on serum potassium levels

K⁺ менее 4,8 ммоль/л	K⁺ 4,9–5,5 ммоль/л	K⁺ более 5,5 ммоль/л
Инициировать финеренон 10 мг/сут при СКФ <60, 20 мг/сут при СКФ ≥60. Контроль K ⁺ через 1 мес. от начала терапии и далее 1 раз в 4 мес. Увеличить дозу до 20 мг/сут (при исходной дозе 10 мг/сут). Продолжить 10 мг/сут, если была гиперкалие- мия или сейчас K ⁺ ≤5,0 ммоль/л	Продолжить финеренон 10 или 20 мг/сут. Мониторинг K ⁺ каждые 4 мес.	Продолжить финеренон. Рассмотреть диету и исключить лекарства, под- держивающие гиперкалие- мию. Рассмотреть реинициа- цию, если K ⁺ ≤5,0 ммоль/л

В заключение хочется отметить, что при постоянно увеличивающемся количестве пациентов с СД и поражением почек при СД оказание адекватной помощи, направленной на предупреждение прогрессии ХБП, является важным и обоснованным. При наличии ограниченных возможностей использования ИНКТГ-2, АР ГПП-1 и кальцимиметиков, широком использовании ПЗТ потенциал использования АМР в нашей системе здравоохранения на текущий момент отсутствует, что оказывает влияние на качество медицинской помощи этой категории пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Parving H.H., Lewis J.B., Ravid M. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney international*. 2006;69:2057–2063.
2. Thomas M.C., Brownlee M., Susztak K. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15018. doi: 10.1038/nrdp.2015.18
3. Pugh D., Gallacher P.J., Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs*. 2019;79(4):365–379.
4. Kotenko O. Chronic kidney disease. Problems and solutions. *Moscow Medicine*. 2018;1(22):22–23. (in Russian)
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022;102(5S):1–127.
6. Papademetriou V., Lovato L., Doumas M. ACCORD Study Group. Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2015;87(3):649–659.
7. Rubenstein A.H., Spitz I. Role of the Kidney in Insulin Metabolism and Excretion. *Diabetes*. 1968;17(3):161–169.
8. Moen M.F., Zhan M., Hsu V.D. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(6):1121–1127.
9. Desouza C.V., Bolli G.B., Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1389–1394.
10. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R. on behalf of the American Diabetes Association, 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes–2023. *Diabetes Care*. 2023;46 (Supplement_1):140–157.
11. Marx N., Federici M., Schütt K. ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023;ehad192. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
12. Rangaswami J., Bhalla V., de Boer L.H. Estimation of Diabetes Prevalence, and Evaluation of Factors Affecting Blood Glucose Levels and Use of Medications in Japan. *Circulation*. 2020;142:265–286.
13. Xie Y., Bowe B. Comparative Effectiveness of SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, DPP-4 Inhibitors, and Sulfonylureas on Risk of Kidney Outcomes: Emulation of a Target Trial Using Health Care Databases. *Diabetes Care*. 2020;dc201890. doi: 10.2337/dc20-1890.
14. Goenka L., Padmanaban R., George M. The Ascent of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Diabetic Nephropathy. *Curr Clin Pharmacol*. 2019;14(2):78–83.
15. Epstein M. Aldosterone and mineralocorticoid receptor signaling as determinants of cardiovascular and renal injury: from Hans Selye to the present. *Am. J. Nephrol*. 2021;52(3):209–216.
16. Nakamura T., Girerd S. Aldosterone and mineralocorticoid receptor signaling as determinants of cardiovascular and renal injury: from Hans Selye to the present. *Kidney Int. Suppl*. 2022;12(1):12–18.
17. Bauersachs J., Lother A. Mineralocorticoid receptor activation and antagonism in cardiovascular disease: cellular and molecular mechanisms. *Kidney Int. Suppl*. 2022;12(1):19–26.
18. Barrera-Chimal J., Bonnard B. Roles of mineralocorticoid receptors in cardiovascular and cardiorenal diseases. *Rev. Physiol*. 2022;84:585–610.
19. An J., Niu F., Sim J.J. Cardiovascular and kidney outcomes of spironolactone or eplerenone in combination with ACEI/ARBs in patients with diabetic kidney disease. *Pharmacotherapy*. 2021;41(12):998–1008.
20. González-Blázquez R., Somoza B., Gil-Ortega M. Finerenone Attenuates Endothelial Dysfunction and Albuminuria in a Chronic Kidney Disease Model by a Reduction in Oxidative Stress. *Front Pharmacol*. 2018;9:1131. doi: 10.3389/fphar.2018.01131
21. Bakris G.L., Agarwal R., Anker S.D. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *NEJM*. 2020;383(23):2219–2229.
22. Filippatos G., Anker S.D., Agarwal R. FIGARO-DKD Investigators. Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses From the FIGARO-DKD Trial. *Circulation*. 2022;145(6):437–447.
23. Pitt B., Filippatos G., Agarwal R. FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *NEJM*. 2021;385(24):2252–2263.
24. Rossing P., Anker S.D., Filippatos G. 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.
25. Agarwal R., Filippatos G., Pitt B. 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.
26. Patel J., Bridgeman M.B. Etelcalcetide (Parsabiv) for Secondary Hyperparathyroidism in Adults With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis. *P.T*. 2018;43(7):396–399.