

Нові можливості нефропротекції при цукровому діабеті 2-го типу з використанням фінеренону

Консенсус ради експертів

<https://doi.org/10.57105-2415-7252-2023-5-04>

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу становить близько 90 % всіх випадків діабету. Згідно з сучасними уявленнями, ЦД є системним кардіоренометаболічним захворюванням, тобто таким розладом обміну речовин, що характеризується розвитком серцево-судинних і ниркових ускладнень [1].

Хронічна хвороба нирок (ХХН), що виникає як ускладнення ЦД, відокремлена у нозологічну одиницю «діабетична хвороба нирок» (на заміну раніше широковживаного терміну «діабетична нефропатія») код МКХ: E11.2 [61], оскільки супроводжується специфічним пошкодженням як клубочків нирок (фіброз та гломерулосклероз), так і тубуло-інтерстиціальної тканини, і призводить до прогресуючого зниження фільтраційної функції нирок та розвитку термінальної ниркової недостатності [1, 4].

Розвиток ХХН у пацієнтів з ЦД 2-го типу призводить до значного зростання смертності, причому не тільки від ниркових причин, а й у результаті серцево-судинних (СС) подій. Крім того, при зниженні функції нирок змінюється кліренс багатьох лікарських препаратів, зростає ризик гіпоглікемічних станів, виникає потреба у відміні чи корекції доз раніше призначених медикаментозних засобів, у тому числі антигіперглікемічних препаратів [5–6].

Пацієнти з ХХН належать до категорії пацієнтів із ЦД, яких найбільш складно лікувати. Вони вимагають міждисциплінарного підходу з урахуванням багатьох факторів з метою уповільнення прогресування захворювання, зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та профілактики серцево-судинної захворюваності та смертності.

ХХН визначається як аномалії структури або функції нирок, присутні більше 3 місяців. Діагноз хронічної хвороби нирок у пацієнтів з ЦД 2-го типу встановлюється на підставі виявлення сталих (тобто таких, що підтверджуються повторними визначеннями протягом щонайменше 3-х місяців) відхилень хоча б одного з 2-х лабораторних показників або виявлення інших маркерів ушкодження нирок:

- зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) менше 60 мл/хв/1,73 м² (розрахованої за формулою CKD-EPI)
- альбумінурії у вигляді підвищення співвідношення альбуміну у сечі до креатиніну у сечі (САК) вище 30 мг/г, що тривають протягом понад 3-х місяців, за відсутності інших первинних причин ураження нирок.

Виявлення одного або обидвох із цих порушень за наявного ЦД 2-го типу дозволяє встановити діагноз діабетичної хвороби нирок (ДХН) [6].

За даними епідеміологічних досліджень та звіту International Diabetes Federation 2019 фактична поширеність ХХН може досягати 40 % серед пацієнтів із ЦД 2-го типу [7]. Це означає, що приблизно 160 мільйонів дорослих у всьому світі мають ДХН [8].

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, у пацієнтів з ХХН стадій 1–3 (С1–С3) та ЦД 2-го типу відзначалося зменшення очікуваної тривалості життя в середньому на 16 років порівняно з пацієнтами лише з ЦД (зменшення на 10 років) та пацієнтами з ХХН без ЦД (зменшення на 6 років) [9]. Крім того, наявність ХХН на фоні ЦД асоційована з багаторазовим збільшенням ризику смерті від серцево-судинних причин. Так пацієнти з ЦД 2-го типу та супутньою ХХН мають

приблизно в 6 разів вищу стандартизовану 10-річну кумулятивну частоту СС смертності, ніж пацієнти без ЦД 2-го типу або ХХН. Крім того, у пацієнтів з обома патологіями ризик приблизно в 2 і 3 рази вищий, ніж у пацієнтів із лише ХХН чи ЦД 2-го типу, відповідно [10].

Таким чином, ХХН у пацієнтів з ЦД 2-го типу є важливою медико-соціальною проблемою, яка потребує реалізації підходів, спрямованих на раннє виявлення та профілактику розвитку/прогресування даного захворювання. Рання діагностика порушення функції нирок необхідна для своєчасної ініціації терапії на якомога ранніх стадіях ХХН [7, 11, 12].

Скринінг на ХХН у всіх пацієнтів із ЦД 2-го типу є важливим кроком у покращенні довгострокового прогнозу, тому що, зазвичай, ХХН протікає безсимптомно, а ознаки захворювання з'являються лише на пізніх стадіях. Саме через це діагноз ґрунтується на лабораторних тестах, які дозволяють виявити ранні патологічні зміни у нирках [13].

Такі обстеження передбачені нормативними документами по веденню пацієнтів із ЦД в Україні. Так згідно з вимогами Клінічної настанови щодо ведення пацієнтів із ЦД (2022 р.) рекомендується принаймні щороку проводити такий скринінг із визначенням САК та рШКФ в усіх пацієнтів із ЦД 2-го типу незалежно від лікування [58]. А в Уніфікованому клінічному протоколі первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги при ЦД 2-го типу (2012 р.) звертається увага на важливість моніторингу САК та дослідження рШКФ в залежності від стадії ДХН з частотою від 1 разу на 6 міс. до 1 разу на 3 міс. [59]. Крім того, у Адаптованій клінічній настанові (2012 р.) наголошується, що при встановленні діагнозу ЦД 2-го типу, і при кожному щорічному огляді необхідно проводити визначення концентрації альбуміну, креатиніну, САК та дослідження ШКФ та проводити їх оцінку [60]. В Консенсусі Української діабетологічної асоціації з лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу у поєднанні з серцево-судинними та/або нирковими захворюваннями (2022 р.) рекомендується проведення скринінгу на хронічну хворобу нирок, тобто визначення рШКФ за

формулою СКД-ЕРІ та визначення альбумінурії (САК у ранковій «разовій» порції сечі) щорічно [5]. Лікарі первинної ланки та ендокринологи відіграють найважливішу роль у процесі скринінгу ДХН, який слід починати з моменту встановлення діагнозу ЦД 2-го типу.

Також Міжнародні настанови ADA 2023, ESC/EASD 2019 та KDIGO 2022 рекомендують оцінювати САК та рШКФ за формулою СКД-ЕРІ не рідше одного разу на рік у всіх пацієнтів із ЦД 2-го типу та/або ХХН незалежно від того, чи отримує пацієнт лікування [21, 22, 14, 15]. Однак, незважаючи на ці рекомендації суцільних обстежень всіх пацієнтів із ЦД 2-го типу, у практиці навіть у розвинених країнах скринінг САК проводиться недостатньо часто: річні показники скринінгу складають від 49 % у США до 66 % у Великій Британії [16–19].

В Україні рутинний скринінг ХХН у пацієнтів з ЦД 2-го типу здійснюється недостатньо та часто з використанням лише таких показників як креатинін сироватки крові, протеїнурія, якісне визначення білку в сечі, альбуміну сечі.

Тому потреба у підвищенні обізнаності лікарів щодо ХХН у пацієнтів з ЦД 2-го типу залишається актуальною для всіх країн світу. В Україні мають бути докладені особливі зусилля щодо впровадження систематичного скринінгу та виявлення пацієнтів з діабетом і ХХН [20], оскільки ранній початок лікування може суттєво відтермінувати необхідність у нирково-замісній терапії (НЗТ) та зменшити СС захворюваність і смертність.

ХХН класифікується на основі рівнів рШКФ та САК (рис. 1). Вираженість збільшення САК в сечі та зниження рШКФ корелює зі зростанням ризиків прогресування ХХН та визначає частоту спостереження у фахівців. Відповідно до рекомендацій ADA-2023 пацієнтам з підвищеним ризиком розвитку СС та ниркових подій рекомендовано проводити моніторинг САК та рШКФ частіше одного разу на рік (кожні 3–6 місяців) [21], а частота візитів пацієнтів з ХХН та ЦД до лікаря повинна визначатися на підставі категорії альбумінурії та рШКФ (див. рис. 1). Таким чином, пацієнта слід направити до нефролога якщо: А/Кр ≥ 300 мг/г та/або рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² [21, 58].

Згідно із сучасними уявленнями, розвиток ХХН при ЦД 2-го типу зумовлений комбінованим впливом метаболічних (незадовільний глікемічний контроль) та гемодинамічних факторів (підвищений артеріальний тиск та/або внутрішньоклубочковий тиск) і, що важливо, також процесів запалення та фіброзу. Порушення регуляції цих процесів у нирках призводить до несприятливих морфологічних змін, зокрема, до потовщення базальної мембрани клубочків, мезангіальної експансії, нодулярного склерозу, дифузного гломерулярного склерозу, каналцевого інтерстиціального фіброзу, артеріосклерозу та гіалінозу судин нирок [1–4].

Лікування пацієнтів із ХХН та ЦД 2-го типу є однією з найважливіших мультидисциплінарних проблем сучасної діабетології,

і воно суттєво змінилось з позицій доказової медицини протягом останніх десятиліть. Хоча сучасні методи лікування сповільнюють зниження ниркової функції, кількість пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, вторинною по відношенню до діабету, як і раніше, зростає у всьому світі через високу поширеність діабету, ожиріння та старіння населення [23].

Менеджмент ХХН у пацієнтів з ЦД 2-го типу традиційно ґрунтується на ранньому розпізнаванні захворювання та оптимізації лікування діабету. Ключовими показниками оптимального лікування ХХН вважаються контроль рівня глюкози, артеріального тиску [24], рівня ліпідів крові [26] та використання інгібіторів ренін-альдостерон-ангіотензинової системи (РААС) [25].

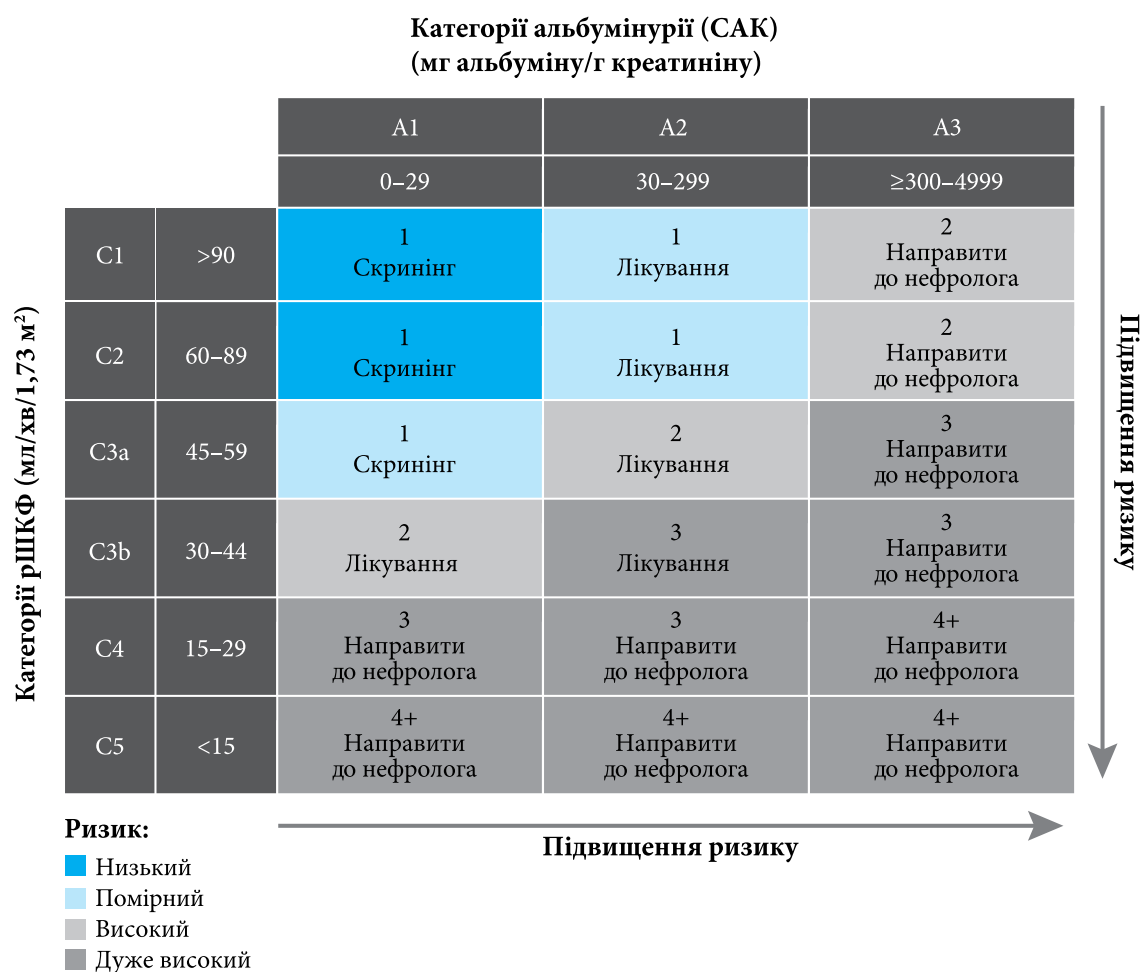


Рис. 1. Ступені ризику в залежності від стадій ХХН та рекомендована кількість візитів до лікаря на рік
Адаптовано за: 21, 58.

Серед останніх, блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) є сучасним стандартом для контролю артеріального тиску та гемодинамічних реакцій. Однак, незважаючи на лікування блокаторами РААС, пацієнти з ХХН і ЦД 2-го типу мають високий ризик прогресування ХХН і СС ускладнень [24, 29, 30]. Так у дослідженні RENAAL БРА лозартан суттєво знизив частоту комбінованої ниркової кінцевої точки і смертності (збільшення вдвічі рівня креатиніну сироватки, початок розвитку ниркової недостатності або летальний наслідок) порівняно з плацебо; незважаючи на це, абсолютний ризик подій залишався високим у пацієнтів в групі БРА [24, 25]. Аналогічні результати спостерігались у дослідженні IDNT [29]. Метааналіз, який об'єднав дані досліджень RENAAL, IDNT та ORIENT, показав високу частоту серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ХХН та ЦД 2-го типу, які отримували БРА, що не була суттєво нижчою, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. Разом ці дані підкреслюють необхідність додаткової терапії для захисту серцево-судинної системи та нирок у пацієнтів із ХХН та ЦД 2-го типу [30].

Додатково до цих методів лікування нещодавно було доведено сприятливий вплив інгібіторів натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ2) на вповільнення прогресування ХХН у пацієнтів з ЦД 2-го типу [27, 28]. Так у рандомізованому контрольованому дослідженні CREDENCE вивчалось застосування іНЗКТГ2 канагліфлозину як доповнення до стандартної терапії інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) або БРА для контролю гемодинамічної та глікемічної відповіді у пацієнтів із ХХН та ЦД 2-го типу. Канагліфлозин суттєво знизив ризик сукупності подій первинної комбінованої кінцевої точки (час до настання ниркової недостатності, подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові або смерть від ниркових або серцево-судинних причин) порівняно з плацебо; однак абсолютний ризик прогресування ХХН і СС ускладнень залишався доволі високим. Інші препарати з групи іНЗКТГ2 у дослідженнях DAPA-СКД [64] та EMPA-KIDNEY [65] продемонстрували схожі результати. Це підкреслює потребу у

пошуку і впровадженні додаткових підходів для серцево-ниркового захисту у пацієнтів із ХХН і ЦД 2-го типу [31].

Таким чином, хоча оптимізація терапії блокаторами РААС та іНЗКТГ2 помітно сповільнює прогресування ХХН, вона не зупиняє його повністю. Незважаючи на застосування іАПФ / БРА та одночасне застосування іНЗКТГ2, частота термінальної стадії ниркової недостатності залишається неприйнятно високою, при цьому швидкість падіння функції нирок більш ніж удвічі перевищує нормальне зниження, що пов'язане із віком [31, 32].

Сучасне розуміння механізмів розвитку ХХН при ЦД 2-го типу передбачає залученість різних ланок патогенезу, в тому числі активації запалення та фіброзу.

Протягом останніх декількох десятиріч з'явилися переконливі докази, що патофізіологічна гіперактивація мінералокортикоїдних рецепторів (МКР) часто обумовлює розвиток таких розладів як ХХН та серцева недостатність (СН) [62, 63]. При ЦД 2-го типу під впливом гіперглікемії і оксидативного стресу відбувається гіперактивація МКР кількома різними шляхами, а саме: підвищення вироблення альдостерону та кортизолу, які безпосередньо стимулюють МКР [33]; збільшення кількості самих МКР [34]; ліганд-незалежним шляхом активації (наприклад, білок Ras1 — мала гуанозинтрифосфатаза-1) [33, 35]. У подальшому МКР транслюкуються з цитоплазми у ядро клітини, де утворюють димери та залучають специфічні для кожної клітини білки корегулятори (коактиватори) транскрипції генів, які кодують вироблення прозапальних (TNF- α , IL-1 β , IL-6) та профібротичних медіаторів (TGF- β , PDGF, CTGF) [3, 33, 36–39]. Вважається, що ці субстанції і опосередковують ушкодження органів мішеней: нирок (гломерулярна гіпертрофія, гломерулосклероз, протеїнурія, ураження каналців, знижений кровотік у нирці) [3, 37], судин (ремоделювання судин, дисфункція ендотелію, підвищений судинний опір) [40, 41] та серця (гіпертрофія міокарду, ремоделювання/фіброз шлуночків, знижений коронарний кровотік, ішемія/інфаркт) [3, 40]. Таким чином, в патофізіологічних умовах активація МКР запускає неадаптивну запальну відповідь та фіброз.



Рис. 2. Механізм активації мінералокортикоїдних рецепторів

Примітки: МКР — мінералокортикоїдні рецептори.

Ці знахідки сприяли пошуку нових терапевтичних стратегій для запобігання кардіоваскулярному ремоделюванню та прогресуванню ХХН при ЦД 2-го типу. Тому надмірна активація МКР, що сприяє запаленню та фіброзу, є потенційною мішенню лікування для уповільнення прогресування ХХН у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Одним з нових терапевтичних підходів для реалізації цього є фармакотерапія, яка має на меті блокування надмірної активації МКР. При цьому особливу увагу дослідники звернули на інноваційний нестероїдний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (АМКР) — фінеренон, який впливає на три критичні етапи МКР-сигнального шляху. Цими етапами є: 1) транспорт МКР в ядро; 2) зв'язування МКР з ДНК та 3) залучення корегуляторів транскрипції генів [43].

До останнього часу блокування МКР було незадіяним терапевтичним шляхом, який виглядає вельми перспективним щодо уповільнення прогресування ХХН при ЦД 2-го типу. Нова молекула — фінеренон — має механізм дії, суть якого полягає у зв'язуванні з МКР із утворенням специфічного комплексу рецептор-ліганд, який виключає залучення коактиваторів транскрипції генів,

які кодують синтез прозапальних і профіброзних медіаторів. При цьому, на відміну від стероїдних АМКР, яким притаманний частковий агонізм, фінеренон за рахунок об'ємної структури молекули змінює конформацію МКР у ділянці спіралі Helix 12 таким чином, що це не тільки перешкоджає зв'язуванню МКР з мінералокортикоїдами, але також сповільнює транспортування МКР в ядро і його накопичення там та унеможливорює залучення коактиваторів транскрипції генів, що призводить до пригнічення ефектів МКР (повний антагонізм) [42, 43].

Отже, різний механізм дії та різні клінічні ефекти визначають необхідність поділу стероїдних та нестероїдних АМКР на два різні класи препаратів [44–46]. Тому характеристики, притаманні одному класу, не можуть бути екстрапольовані на інший [47].

Клінічно значущою є така характеристика молекули фінеренону, як дуже висока селективність до МКР, що зумовлює спорідненість та зв'язування саме з цими рецепторами, тим самим нівелюючи потенційні часткові (парціальні) небажані ефекти [43].

Таким чином, основним клінічним ефектом нестероїдного АМКР фінеренону є пригнічення опосередкованого МКР синтезу

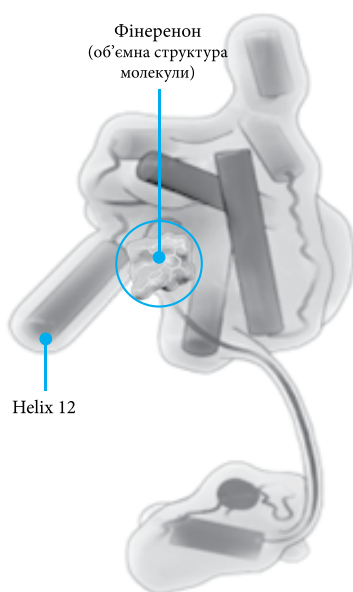


Рис. 3. Об'ємна молекула фінеренону викликає конформаційні зміни МКР у ділянці спіралі 12, що перешкоджає залученню корегуляторів транскрипції генів

прозапальних і профіброзних медіаторів, що уповільнює розвиток ХХН у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Протизапальна та антифібротична дія фінеренону продемонстрована у доклінічних дослідженнях [48–51], а також спостерігалося зниження альбумінурії у пацієнтів з ХХН та ЦД 2-го типу у клінічних дослідженнях II та III фази [52].

Клінічна ефективність фінеренону у пацієнтів з ДХН була доведена у дослідженні III фази FIDELIO-DKD в якому взяли участь 5674 пацієнта.

У FIDELIO-DKD досліджували вплив фінеренону порівняно з плацебо на ниркові показники (час до настання ниркової недостатності, стійкого зниження на $\geq 40\%$ рШКФ від вихідного показника або смерті від ниркової недостатності) та СС показники (час до смерті від СС події, нефатального інфаркту міокарда (ІМ), нефатального інсульту або госпіталізації з приводу СН). Це дослідження було націлене на широкую популяцію дорослих пацієнтів з різними стадіями ХХН при ЦД 2-го типу. Пацієнти включалися у дослідження за наявності даних про стійку альбумінурію (> 30 мг/г до 5000 мг/г), рШКФ від 25

до 75 мл/хв/1,73 м², рівня калію в сироватці крові $\leq 4,8$ ммоль/л під час скринінгу та повинні були отримувати стандартне лікування, включаючи максимально переносиму дозу іАПФ або БРА [53].

За результатами FIDELIO-DKD фінеренон суттєво знижував ризик первинної ниркової кінцевої точки (час до настання ниркової недостатності, стійкого зниження на $\geq 40\%$ рШКФ від вихідного показника або смерті від ниркової недостатності) порівняно з плацебо (ВР=0,82; 95 % ДІ 0,73–0,93; $p=0,0014$). Грунтуючись на зниженні абсолютного ризику на 3,4 % через 3 роки, кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати фінереноном для запобігання одній події первинної кінцевої точки (NNT), становила 29. Також у групі фінеренону спостерігалося відносно зниження вторинної ниркової кінцевої точки (зміна САК на 4-му місяці лікування порівнянно з початковим значенням на момент включення в дослідження) на 31,2 %, порівняно з плацебо [53].

Фінеренон суттєво знижував ризик розвитку подій основної вторинної СС кінцевої точки (час до смерті від СС події, нефатального ІМ, нефатального інсульту або госпіталізації з приводу СН) порівняно з плацебо (ВР=0,86; 95 % ДІ 0,75–0,99; $p=0,0339$). Протягом 3-річного періоду кількість пацієнтів, при лікуванні яких фінереноном можливе запобігання одній СС події (NNT), склала 42 (95 % ДІ 22–397) [53].

Ефект лікування для первинних і вторинних кінцевих точок в цілому був однаковим у всіх підгрупах, включаючи регіон, вихідні показники рШКФ, САК, систолічний артеріальний тиск і рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c).

У дослідженні FIDELIO-DKD фінеренон виявив загальний профіль безпеки, зіставний з плацебо (в т.ч. з боку статевої системи, впливу на рівень HbA1c, щодо показників госпіталізації через артеріальну гіпотензію). Застосування фінеренону було асоційовано з помірним та передбачуваним впливом на динаміку зміни концентрації K⁺ крові, а частота припинення лікування та госпіталізації через гіперкаліємію були невисокими. Максимальна різниця в концентрації K⁺ у крові між досліджуваними

групами спостерігалася на 4-му місяці та склала 0,23 ммоль/л [53].

Також у дослідженні FIDELIO-DKD була показана висока прихильність до фінеренону. Адже на 24-му місяці серед пацієнтів, які отримували фінеренон, лише 3 % перервали лікування. Середня прихильність до режиму у дослідженні (відсоток застосованих доз по відношенню до кількості запланованих доз) склала 92,1 % у групі фінеренону та 92,6 % у групі плацебо [53].

Місце фінеренону в сучасній стратегії лікування діабетичної хвороби нирок

Як зазначалось вище, одним з ключових механізмів прогресування ХХН у пацієнтів з ЦД 2-го типу, поряд із впливом метаболічних та гемодинамічних факторів, є процеси розвитку запалення та фіброзу. З цієї точки зору додатковий вплив на інший шлях патогенезу ДХН, а саме блокування надмірної активації МКР, яка викликає запалення та фіброз, розглядається як клінічно вигідний (доцільний). Адже для уповільнення прогресування ХХН у пацієнтів з ЦД 2-го типу необхідно впливати на всі ключові патогенетичні механізми [1, 2, 34, 37, 54].

Необхідність використання фінеренону у лікуванні пацієнтів з ХХН та ЦД 2-го типу з метою комплексної кардіонефропротекції, а також його сприятливий профіль безпеки підкреслюються у всіх оновленнях міжнародних рекомендацій (Наукова заява АНА-2022, ААСЕ-2022, Консенсус ADA/KDIGO-2022, KDIGO-2022, ADA-2023 «Контроль ХХН та СС ризиків», ADA-2023 «Контроль ХХН та СС ризиків») [55–57, 11, 21]. Зокрема, у настанові Американської діабетологічної асоціації ADA 2023 у наступному формулюванні: «пацієнтам з ЦД 2-го типу та ХХН з альбумінурією, які отримують іАПФ або БРА у максимально переносимих дозах, рекомендується призначити фінеренон з метою зниження ризику СС подій та уповільнення темпів прогресування ХХН» [21].

Також у спільному Консенсусному документі ADA/KDIGO-2022 зазначається: «нестероїдний АМКР з доведеними сприятливими нирковими та СС ефектами (фінеренон)

рекомендовано пацієнтам із ЦД 2-го типу, рШКФ ≥ 25 мл/хв/1,73 м², нормальним К⁺ крові та альбумінурією (≥ 30 мг/г [≥ 3 мг/ммоль]), незважаючи на максимально переносимі дози інгібіторів РААС» [58].

Крім того, в оновленому Консенсусі «Української діабетологічної асоціації» звертається увага на АМКР як новий клас препаратів, який рекомендований для пацієнтів із ХХН та ЦД 2-го типу: «антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів: на додаток до лікування інгібіторами РААС та іНЗКТГ-2 ми рекомендуємо нестероїдний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (фінеренон) для зниження темпів прогресування хронічної хвороби нирок та зниження частоти серцево-судинних подій у пацієнтів з хронічною хворобою нирок та цукровим діабетом 2-го типу. Ця рекомендація базується на доказах, отриманих у дослідженнях FIDELIO-DKD та FIGARO-DKD, де фінеренон на додаток до лікування інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів до ангіотензину сповільнював прогресуючу втрату рШКФ та знижував ризик серцево-судинних подій у людей з цукровим діабетом 2-го типу та рШКФ ≥ 25 мл/хв/1,73 м², нормальною концентрацією калію в сироватці та альбумінурією (≥ 30 мг/г [≥ 3 мг/ммоль]). При застосуванні фінеренону ризик розвитку гіперкаліємії є низьким, що зменшує необхідність моніторингу калію під час лікування» [5].

Таким чином, застосування фінеренону відкриває нові можливості у покращенні клінічного прогнозу у пацієнтів з ДХН.

Резолюція Ради експертів

1. Сучасне лікування ХХН у пацієнтів з ЦД 2-го типу передбачає вплив на різні ланки її патогенезу. Використання фінеренону є принципово новим підходом у лікуванні ХХН.
2. Запалення та фіброз, які розвиваються внаслідок надмірної активації мінералокортикоїдних рецепторів, є ключовими патофізіологічними механізмами розвитку та прогресування ХХН у пацієнтів з ЦД 2-го типу. Тому блокування МКР за допомогою інноваційного нестероїдного селективного антагоніста МКР фінеренону — це перспективний шлях покращення

клінічного перебігу ХХН, та, як було доведено у дослідженні III фази FIDELIO-DKD, має сприятливий прогноз-модулюючий ефект як щодо темпів прогресування ХХН, так і щодо ризику СС подій.

- Доцільність додавання фінеренону у схеми лікування пацієнтів із ХХН та ЦД 2-го типу з метою зниження темпів прогресування ХХН та зниження частоти серцево-судинних подій обґрунтована переконливими даними клінічних досліджень та відображена в рекомендаціях Американської діабетологічної асоціації, 2023. Також фінеренон включений у рекомендації KDIGO-2022 як частина цілісного підходу для покращення прогнозу у пацієнтів з ЦД та ХХН.
- Інноваційний лікарський засіб фінеренон має пряму нефропротекторну дію, завдяки чому

достовірно сповільнюється прогресування ХХН у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Тому фінеренон має бути розглянутий для призначення вже від початкової стадії ураження нирок (рШКФ <90 мл/хв/1,73м² при САК >30 мг/г). При застосуванні фінеренону ризик розвитку гіперкаліємії є низьким, що мінімізує ризик відміни препарату під час лікування.

- Незважаючи на наявні сучасні методи лікування, які в першу чергу спрямовані на гемодинамічні та метаболічні фактори розвитку ХХН при ЦД 2-го типу, впровадження зазначеного нового патогенетичного підходу з використанням фінеренону, як засобу, механізм дії якого обумовлений безпосереднім впливом на запалення та фіброз, вбачається необхідним з точки зору покращення клінічного перебігу ХХН та прогнозу.

Література

- Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017;12(12):2032–45. DOI: 10.2215/CJN.11491116. PMID: 28522654.
- Mora-Fernández C, et al. *J Physiol.* 2014;18:3997.
- Bauersachs J, et al. *Hypertension.* 2015;65:257–263.
- Menn-Josephy H, et al. *Am J Nephrol.* 2016;44:289–299. doi: 10.1159/000449511.
- Маньковський Б. М. та співавт. Консенсус з лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу у поєднанні з серцево-судинними та/або нирковими захворюваннями. *ДОМС № 3 (XI) 2022 с.8-21.*
- Kidney, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2020;98, s1-s115.
- International Diabetes Federation 2019. *IDF Diabetes Atlas, 9th edn.* <https://diabetesatlas.org/en/> [accessed 16 Mar 2020].
- Wu B, et al. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016;4:e000154.
- Wen C.P. et al. *Kidney Int* 2017;92:388–396. doi: 10.1016/j.kint.2017.01.030.
- Afkarian M, et al. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:302–308.
- KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease; 2022. *Kidney International* 2022;102(Suppl5S), 1–127.
- Shlipak MG, et al. *Kidney Int.* 2021 Jan;99(1):34–47. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.012.
- KDIGO, CKD workgroup. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1–150.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl 1):S175–S184.
- Cosentino F, et al. *Eur Heart J.* 2020;41:255–323.
- United States Renal Data System. 2018. *USRDS annual data report Volume 1, Chapter 2.*
- Hellemans ME, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:706–715.
- Assogba GF, et al. *Diabetes Metab.* 2012;38:558–566.
- NHS Diabetes Audit. 2017–2018 Full report.
- Lunney M, et al. *Kidney Int Suppl* 2018;8:30–40.
- American Diabetes Association (ADA) Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* December 2022, Vol.46, S5–S9. doi:<https://doi.org/10.2337/dc23-Srev>.
- 2019 Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes and Cardiovascular Diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal, Volume 41, Issue 2, 7 January 2020, Pages 255–323.* <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
- Zanchi A, et al. Diabetic kidney disease in type 2 diabetes: a consensus statement from the Swiss Societies of Diabetes and Nephrology. *Swiss Med Wkly.* 2023;153:40004. doi:10.57187/smw.2023.40004.
- Brenner B, et al. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861–869.
- Lewis EJ, et al. *N Eng J Med.* 2001;345(12):851–860, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11565518/>.
- ABCD and Renal Association Clinical practice guidelines for management of hypertension and renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetic kidney disease (DKD): https://abcd.care/sites/abcd.care/files/site_uploads/Resources/Position-Papers/Management-of-hypertension-and-RAAS-blockade-in-adults-with-DKD.pdf.
- ABCD Guideline on the Management of lipids in people with diabetes and kidney disease: https://abcd.care/sites/abcd.care/files/site_uploads/Resources/Position-Papers/Management-of-lipids-in%20adults-with-DKD.pdf.
- Perkovic V, et al. *N Engl J Med.* 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
- Heerspink HJL, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1436–1446, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2024816>.
- Lewis EJ, et al. *N Engl J Med.* 2001;345:851–860.
- Shunan F, et al. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2018;19:1470320318803495.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJ, Charytan DM, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jun; 380(24): 2295–306.
- Sternlicht H, Bakris GL. The kidney in hypertension. *Med Clin North Am.* 2017 Jan; 101(1): 207–17.
- Kolkhof P. et al. *Pharmacol Res.* 2021;172:105859. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105859

35. Kolkhof P, et al. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:271–305.
36. Nagase M & Fujita T. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:86–98.
37. Brown NJ. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:459–469.
38. Barrera-Chimal J, et al. *Kidney Int*. 2019;96:302–309.
39. Ong GS & Young MJ. *J Mol Endocrinol*. 2017;58: 33–57.
40. Capelli I, et al. *J Nephrol* 2019; doi: 10.1007/s40620-019-00600-7
41. Buonafina M, et al. *Am J Hypertension*. 2018;31:1165–1174.
42. Biwer LA, et al. *Am J Hypertension*. 2019;32:123–134.
43. Amazit L, et al. *J Biol Chem*. 2015;290:21876–21889.
44. Fagart J, et al. *J Biol Chem*. 2010;285:29932–29940.
45. Epstein M. *Am J Nephrol*. 2021;52(3):209–216. doi: 10.1159/000515622.
46. Epstein M. *Kidney Int. Suppl*. 2022;12:1–6. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.007.
47. Epstein M. *Diabetes Ther*. 2022;13(4):583–588. doi: 10.1007/s13300-022-01236-w
48. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2023; 46 (Supplement_1):191–202. doi: 10.2337/dc23-S011
49. Kolkhof P, et al. *J Cardiovasc Pharm*. 2014;64–69.
50. Grune J, et al. *Hypertension*. 2018;71:599–608.
51. Lattenist L, et al. *Hypertension*. 2017;69:870–878.
52. Barrera-Chimal J, et al. *Kidney Int*. 2018;93:1344–1355.
53. Bakris GL, et al. *JAMA*. 2015;314:884–894.
54. George L. Bakris et al. *N Engl J Med* 2020;383:2219–29. doi: 10.1056/NEJMoa2025845
55. Alicic RZ, et al. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25:1941–191.
56. Joseph JJ et al. *Circulation*. 2022;145(9):e722–e759. doi: 10.1161/CIR.0000000000001040
57. Blonde L et al. *Endocr Pract*. 2022;28(10):923–1049. doi: 10.1016/j.eprac.2022.08.002
58. Ian H. De Boer 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. <https://doi.org/10.2337/dci22-0027>
59. Tzukroviiy diabet. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazah. Ministerstvo ohorony zdorov'ya; ukrainskiy naukovo-practichniy centr endocrinnoyi hirurgiyi, transplantaciyi endoctinniyh organiv i tkanin Ministerstvo ohorony zdorov'ya Ukrainy 2022.
60. Uniphikovaniy klinichniy protokol pervinnoyi ta vtorinnoyi (specializovanoyi) medichnoyi dopomogy tzukroviiy diabet 2 tipu. Nakaz Ministerstva ohorony zdorov'ya 21 grudnya 2012 No1118.
61. Tzukroviiy diabet 2 tipu. Adaptovanaklinichna nastanova, zasnovana na dokazah. Nakaz Ministerstva ohorony zdorov'ya 21 grudnya 2012 No1118.
62. Tomaschitz A., Pilz S., Ritz E., Obermayer-Pietsch B., Pieber T. R. Aldosterone and arterial hypertension. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2010;6:83–93.
63. Rossi G. P., Bernini G., Desideri G., Fabris B., Ferri C., Giacchetti G., Letizia C., Maccario M., Mannelli M., Matterello M.-J., Montemurro D., Palumbo G., Rizzoni D., Rossi E., Pessina A. C., Mantero F. PAPA Study Participants Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPA Study. *Hypertension*. 2006.48: 232–238.
64. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl JMed*. 2020;383:1436–1446.
65. W.G. Herrington, N. Staplin, C. Wanner et al.; Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388:117–27. DOI: 10.1056/NEJMoa2204233

Рада експертів

Б. М. Маньковський, Голова Ради експертів, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

О. В. Більченко, Харківський національний медичний університет

І. О. Дудар, ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

Г. В. Зайченко, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Д. Д. Іванов, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Ю. І. Комісаренко, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Я. А. Саєнко, ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»

Л. К. Соколова, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України»

А. М. Урбанович, Львівський Національний медичний університет

Т. Ю. Юзвенко, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

Є. Я. Кравченко, ТОВ «Байер»

New possibilities of nephroprotection in type 2 diabetes using finerenone

Consensus of the board of experts

Mankovsky BM, Bilchenko OV, Dudar IO, Zaichenko HZ, Ivanov DD, Komisarenko YI, Sayen-ko YA, Sokolova LK, Urbanovych AM, Yuzvenko TY, Kravchenyuk EY

Abstract

Patients with chronic kidney disease (CKD) belong to the category of patients with diabetes mellitus (DM), which are the most difficult to treat. They require a multidisciplinary, multifactorial approach to slow disease progression, reduce glomerular filtration rate (GFR), and prevent cardiovascular morbidity and mortality. Modern treatment of CKD in patients with type 2 diabetes involves influencing various links of its pathogenesis. The use of finerenone is a fundamentally new approach in treatment of CKD. Inflammation and fibrosis, which develop as a result of excessive activation of mineralocorticoid receptors, are key pathophysiological mechanisms of the development and progression of CKD in patients with type 2 DM. Therefore, the blocking of mineralocorticoid receptors (MCR) with the innovative nonsteroidal selective MCR antagonist finerenone is a promising way to improve the clinical course of CKD, and has a favorable prognostic effect on the rate of progression of CKD and on the risk of cardiovascular events. The feasibility of adding finerenone to the treatment regimens of patients with CKD and type 2 diabetes in order to reduce the rate of progression of CKD and reduce the frequency of cardiovascular events is substantiated by convincing data from clinical studies and reflected in the recommendations of the American Diabetes Association, 2023. The innovative drug finerenone has a direct nephroprotective effect, which reliably slows down the progression of CKD in patients with type 2 diabetes. Therefore, finerenone should be considered for prescribing from the initial stage of kidney damage. When using finerenone, the risk of developing hyperkalemia is low, which minimizes the risk of withdrawal of the drug during treatment. Despite the available modern methods of treatment, which are primarily aimed at the hemodynamic and metabolic factors of the development of CKD in type 2 diabetes mellitus, the introduction of the specified new pathogenetic approach using finerenone, as a means whose mechanism of action is due to a direct effect on inflammation and fibrosis, is considered necessary from the point of view of improving the clinical course of CKD and the prognosis.

Key words: chronic kidney disease, type 2 diabetes mellitus, finerenone, cardiovascular morbidity, mortality