

Пациент-ориентированный подход к терапии коморбидного пациента с сахарным диабетом второго типа и коррекции анемии при хронической болезни почек

Актуальным вопросам терапии сахарного диабета второго типа и анемии при хронической болезни почек был посвящен Междисциплинарный форум «Вместе лучше», организованный компанией Astellas. Особый акцент был сделан на плейотропных эффектах ипраглифлозина (Суглат) и эффективных возможностях роксадустата (Эврензо) в коррекции анемии.

Как отметил в приветственном слове медицинский директор ООО «Астеллас Фарма Продакшен» Николай Николаевич ГАРИН, в настоящее время в России и в мире активно развивается концепция пациент-ориентированности в отношении медицины и фармации. В основе концепции – улучшение результатов лечения отдельных пациентов в реальной клинической практике с учетом целей, предпочтений пациента, наличия у него коморбидных состояний. Компания «Астеллас», в свою очередь, стремится разрабатывать лучшие в своем классе лекарственные препараты. Примером тому могут служить два новых продукта – селективный ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера второго типа (НГЛТ-2)

ипраглифлозин (Суглат) и ингибитор пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора (HIF-PHI) роксадустат (Эврензо).

Проведя краткий экскурс в историю вопроса, Н.Н. Гарин отметил, что еще в 1835 г. из коры яблонь был выделен флоризин, через 50 лет были установлены его глюкозурические свойства. Однако прошло почти два столетия, прежде чем были разработаны ингибиторы НГЛТ-2. Создание же ингибиторов HIF-PH началось практически сразу после описания механизма клеточного ответа на гипоксию и роли индуцируемого гипоксией фактора (HIF), за которое ученые У. Калин, Г. Семенца и П. Рэтклиф получили в 2019 г. Нобелевскую премию. В настоящее время разработка новых

молекул – высокотехнологичный процесс с использованием новейших компьютерных технологий. В Китае, например, с помощью веб-серверов осуществляются прогнозирование и мониторинг безопасности молекулы, исследование *in silico*.

Препараты Суглат и Эврензо компании «Астеллас» вышли на российский рынок сравнительно недавно. Ипраглифлозин (Суглат) был зарегистрирован 22 мая 2019 г. На сегодняшний день уже 100 тыс. пациентов получили лечение этим препаратом. Более того, ипраглифлозин включен в список ЖНВЛП. Роксадустат (Эврензо) был зарегистрирован в России 21 марта 2022 г. В настоящее время на терапии препаратом Эврензо находятся 400 пациентов в 55 российских регионах.

Коморбидный пациент с сахарным диабетом второго типа: командный подход

Диалог двух ведущих российских экспертов – заведующей кафедрой эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора Нины Александровны ПЕТУНИНОЙ

и заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, заслуженного врача Российской Федерации, д.м.н., профессора Ашота Мусаловича МКРТУМЯНА – начался с утверждения, что сахарный диабет (СД) есть полиорганная патоло-

гия, которую можно рассматривать в качестве модели коморбидности. Это обуславливает необходимость многофакторного подхода к снижению риска осложнений диабета.

По мнению профессора Н.А. Петуниной, настоящей революцией в диабетологии стало появление класса ингибиторов НГЛТ-2, или глифлозинов. Ингибиторы НГЛТ-2 (дапа-, ипра-, кана-, эмпа-, эртуглифлозин) – инновационный класс глюкозоснижающих препара-



Междисциплинарный форум «Вместе лучше» компании Astellas

тов со сходной химической структурой, механизмом действия и доказанными класс-эффектами на гликемию, массу тела, артериальное давление (АД), сердечную недостаточность (СН), почечные и другие исходы¹. Это хорошо изученный класс препаратов, преимущества которых установлены и включают не только благоприятное воздействие на уровень глюкозы и ее вариабельность, АД, массу тела, но и на липидный профиль, мочевую кислоту, альбуминурию и т.д. В настоящее время имеются убедительные доказательства благоприятного профиля безопасности ингибиторов НГЛТ-2. Среди нежелательных явлений (НЯ) данного класса препаратов можно отметить риск развития генитальных инфекций, кетоацидоза (при дефиците инсулина) и дегидратации (у пожилых пациентов).

Особого внимания заслуживает ипраглифлозин – препарат, созданный в Японии. Ипраглифлозин имеет солидную доказательную базу в виде клинических исследований фаз I, II, III и IV с участием более 17 тыс. пациентов с СД 1-го и 2-го типа.

Профессор А.М. Мкртумян акцентировал внимание на таких преимуществах препарата, как снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), гипогликемии, вариабельности гликемии и массы тела. В программе клинических исследований фазы III оценивали эффективность монотерапии ипраглифлозином (Суглат) и комбинированной терапии ипраглифлозином (Суглат) с метформинем, пиоглитазоном, сульфонилмочевинной, инкретинами, инсулином у пациентов с сахарным диабетом. В исследованиях фазы



Д.м.н., профессор Н.А. Петунина

III было продемонстрировано, что Суглат статистически значимо снижает уровень HbA1c у пациентов с СД 2-го типа (СД 2) в комбинированной и монотерапии ($p < 0,001$)^{2,3}. Важным преимуществом ипраглифлозина является способность снижать массу тела независимо от исходной сахароснижающей терапии. По данным исследований, Суглат значимо снижает массу тела у пациентов с СД 2 как в монотерапии (-2,31 кг), так и в комбинации с другими антидиабетическими препаратами (от -1,09 до -2,93 кг). Гипертрофическая жировая ткань характеризуется метаболической дисфункцией, резистентностью к инсулину, гипоксией и воспалением⁴. Применение ипраглифлозина позволяет снижать уровни инсулина натощак и провоспалительного адипокина – лептина, повышать уровень противовоспалительного адипокина – адипонектина. По словам профессора Н.А. Петуниной, ипраглифлозин также характеризуется способностью длительно удерживать до-



Д.м.н., профессор А.М. Мкртумян

стигнутый эффект, демонстрируя сердечно-сосудистую безопасность, что подтверждают результаты исследования STELLA-LONG TERM. Это наблюдательное проспективное многоцентровое исследование реальной практики, в котором прием ипраглифлозина осуществлялся с 17 июля 2014 г. по 16 октября 2015 г. Длительность наблюдения составила 36 месяцев [5].

В исследование был включен 11 051 пациент с СД 2 из 2431 клиники со средней длительностью заболевания 7,9 года, средним индексом массы тела (ИМТ) 28,13 кг/м², уровнем гликированного гемоглобина от 7 до 10%. 85% участников исследования имели связанные с диабетом осложнения, 10% – сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, хроническая сердечная недостаточность (ХСН)), 56% – умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²).

Результаты исследования позволили сформулировать следующие выводы^{5,6}:

¹ Zhang E., Zhao Y., Hu H. Impact of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on nonalcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus. *Hepatology*. 2021; 5: 736–748.

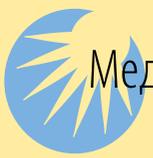
² Kashiwagi A., Kazuta K., Ito Y., et al. Safety of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of phase II/III/IV clinical trials. *Diabetologia*. 2015; 6: 8–18.

³ Kashiwagi A., Kazuta K., Goto K., et al. Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2015; 17 (3): 304–308.

⁴ Chantous C.M., Azrak Z., Hanache S., et al. Differential role of leptin and adiponectin in cardiovascular system. *International Journal of Endocrinology*. 2015; 2015: 534320.

⁵ Nakamura I., Maegawa H., Tobe K., Uno S. Real-world evidence for long-term safety and effectiveness of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: final results of a 3-year post-marketing surveillance study (STELLA-LONG TERM). *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2021; 22 (3): 373–387.

⁶ Maegawa H., Tobe K., Nakamura I., Uno S. Real-world evidence for long-term safety and effectiveness of ipragliflozin in treatment-naïve versus non-naïve Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: subgroup analysis of a 3-year post-marketing surveillance study (STELLA-LONG TERM). *Diabetologia*. 2021; 12 (4): 430–444.



- Суглат при лечении СД 2 хорошо переносится и эффективен при длительном применении в рутинной практике;
- Суглат эффективен для гликемического контроля при лечении СД 2 как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами;
- эффективность терапии СД 2 препаратом Суглат не зависит от наличия или отсутствия предшествующей терапии.

Профессор А.М. Мкртумян, в свою очередь, констатировал, что в Японии люди живут долго и пожилые жители составляют большую часть населения. Поэтому был проведен анализ результатов исследования STELLA-LONG TERM в подгруппах пациентов младше 65 лет и старше 65 лет, а также в возрасте 65–75 лет и старше 75 лет⁷. Было показано, что гипогликемическая эффективность препарата Суглат при СД 2 не зависит от возраста пациента: в подгруппе пациентов младше 65 лет уровень гликированного гемоглобина снизился на 0,74% от исходного, в подгруппе пациентов старше 65 лет – на 0,66% от исходного уровня. Выраженность снижения HbA1c у больных СД 2 на терапии препаратом Суглат зависит от исходного уровня гликемии: при уровне HbA1c > 8% в обеих

подгруппах пациентов отмечалось снижение уровня гликированного гемоглобина на 1,4%.

По данным исследования, добавление препарата Суглат к терапии СД 2 приводит к устойчивому снижению массы тела на 3,33 кг, а также значимому уменьшению ИМТ на 1,24 кг/м² от исходного⁵. Это очень хороший результат, ведь увеличение ИМТ на 1 кг/м² сопровождается увеличением частоты ХСН у мужчин на 5%, у женщин – на 7%, риска ишемического инсульта – на 4%, геморрагического – на 6%.

Эксперт также отметил, что применение препарата Суглат оказывает положительное влияние на липидный профиль крови. Добавление препарата Суглат к терапии СД 2 способствует снижению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), повышению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и значимому снижению уровня триглицеридов (ТГ)⁵.

Таким образом, применение препарата Суглат при СД 2 связано с улучшением различных кардиометаболических факторов риска: снижением уровня гликированного гемоглобина; уменьшением массы тела, ИМТ, окружности талии (ОТ); снижением уровней общего холестерина, ХС-ЛПНП,

ТГ и повышением уровня ХС-ЛПВП в крови; уменьшением инсулинорезистентности (уровня инсулина натощак, НОМА-IR), уровней АД, печеночных ферментов и мочевой кислоты.

Оба эксперта выразили единодушное мнение, что с учетом высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и хронической болезни почек (ХБП) у лиц с СД 2 необходим командный подход к их профилактике и лечению. По данным, представленным профессором Н.А. Петуниной, у 80% пациентов с СД 2 со временем будут диагностированы ССЗ или ХБП, у 54% – только ХБП, у 29% – сердечная недостаточность.

У пациентов с СД 2 дисфункция жировой ткани, инсулинорезистентность, гиперпродукция глюкозы печенью повышают риск развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Установлено, что при СД 2 скорректированный по возрасту риск НАЖБП в 5,4 раза выше. Не случайно консенсусная группа предложила переименовать НАЖБП в жировую болезнь печени, ассоциированную с метаболической дисфункцией (MAFLD), на основании наличия избыточного веса и ожирения, СД 2 и признаков так называемой метаболической дисрегуляции.



Д.м.н., профессор
А.О. Буеверов

Неалкогольная жировая болезнь печени: новый взгляд на аспекты коморбидности

По словам профессора Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ведущего научного сотрудника Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, д.м.н. Алексея Олеговича БУЕВЕРОВА, существуют две дополняющие друг друга классификации НАЖБП – по эти-

ологии и по стадиям. Согласно этиологической классификации, выделяют метаболически ассоциированную жировую болезнь печени (МАЖБП), которую необходимо дифференцировать с генетически детерминированной и вторичной. Согласно классификации по стадиям, выделяют стеатоз, стеатогепатит и стеатогепатит с фиброзом, который при неблагоприятном течении

⁷ Nakamura I, Maegawa H, Tobe K, Uno S. Safety and effectiveness of ipragliflozin in elderly versus non-elderly Japanese patients with type 2 diabetes: subgroup analysis of STELLA-LONG TERM. *Diabetes Ther.* 2021; 12 (5): 1359–1378.



Междисциплинарный форум «Вместе лучше» компании Astellas

обстоятельств переходит в цирроз печени.

Установлено, что распространенность НАЖБП выше у пациентов с метаболическим синдромом и его компонентами (ожирение, СД, артериальная гипертензия, дислипидемия). Глобальная распространенность НАЖБП при СД 2 достигает 55,5% [8]. У больных СД 2 высок риск развития стеатогепатита с прогрессированием фиброза печени вплоть до летального исхода, поскольку выраженная стадия фиброза (F3–F4), которую имеют до 60% больных СД 2, увеличивает вероятность не только печеночной декомпенсации, но и смерти от любых других причин, включая сердечно-сосудистую патологию^{8–10}. Биопсия печени считается «золотым стандартом» диагностики НАЖБП, показанием к проведению которой является трудный дифференциальный диагноз. В подавляющем большинстве случаев достаточно неинвазивных методов диагностики. Расчетные индексы позволяют выделить группы пациентов с фиброзом печени F0–F2 и F3–F4. Одним из наиболее популярных в мире является индекс фиброза FIB-4, который наиболее часто встречается у пациентов с ожирением и СД. Индекс FLI (Fatty Liver Index) представляет собой валидированный маркер стеатоза печени у пациентов с нарушениями углеводного обмена и включает такие параметры, как ИМТ, ОТ, уровни гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) и ТГ.

Согласно клиническим рекомендациям по лечению НАЖБП у взрослых (2022), основными целями терапии считаются умень-

шение стеатоза, предотвращение прогрессирования заболевания в стадии стеатогепатита, фиброза или цирроза, уменьшение сердечно-сосудистых осложнений. Гепатопротекторы являются лишь частью терапии коморбидного пациента с НАЖБП, они не могут полностью заменить базисную терапию основного заболевания¹¹.

Снижение веса на 10% приводит к регрессу фиброза у порядка 50% пациентов. Однако, как показывают исследования, длительно поддерживать снижение веса весьма проблематично. Пациентам необходимо помочь, дав подробные рекомендации по режиму физических нагрузок, диете и назначив рациональную фармакотерапию. Ингибиторы НГЛТ-2 являются наиболее оптимальным выбором терапии для пациентов с НАЖБП благодаря их способности снижать содержание жира в печени, купировать воспаление и уменьшать выраженность фиброза.

Ретроспективный анализ данных 637 пациентов с СД 2 показал значимую корреляцию снижения уровня гликированного гемоглобина и уменьшение значений индекса печеночного стеатоза (FLI) и индекса фиброза (FIB-4). Наибольшее снижение FLI и FIB-4 наблюдалось у пациентов с максимальным снижением уровня HbA1c ($p < 0,0001$). В декабре 2020 г. был опубликован метаанализ A. Mentovani и соавт. по оценке эффектов ингибиторов НГЛТ-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин, ипраглифлозин, канаглифлозин) при НАЖБП. Основные выводы заключались в том, что ингибиторы НГЛТ-2 значимо уменьшают активность аланинами-

нотрансферазы (АЛТ), ГГТ и содержание жира в печени (по данным магнитно-резонансного определения протонной фракции жира). В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании в параллельных группах оценивали эффекты ипраглифлозина на патологию печени, гликемический контроль и ожирение у пациентов с СД 2 и НАЖБП¹². Согласно полученным данным, в группе ипраглифлозина отмечалось значимое уменьшение ИМТ, площади висцерального жира и подкожного жира по сравнению с исходным уровнем, которое было более выраженным, чем в контрольной группе. Терапия ипраглифлозином 50 мг/сут приводила к значимому снижению сывороточных уровней АЛТ и ГГТ как непрямых маркеров неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и фиброза печени. В группе ипраглифлозина у более 50% пациентов отмечалось уменьшение фиброза и баллонной дистрофии печени, что коррелировало с улучшением контроля гликемии и снижением ИМТ.

По результатам исследования можно сделать вывод, что длительное лечение ипраглифлозином уменьшает воспаление и фиброз у пациентов с СД 2 и НАЖБП, при этом уменьшение фиброза имело место у 57,1% пациентов, разрешение стеатогепатита – у 66,7%, предупреждение новых случаев НАСГ отмечалось у 100% пациентов с отсутствием стеатогепатита в анамнезе. Следовательно, ипраглифлозин (Суглат) является эффективным препаратом для лечения и профилактики НАСГ у пациентов с диабетом, а также

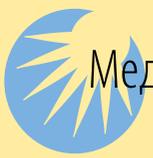
⁸ Younossi Z.M., Golabi P., de Avila L., et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* 2019; 71 (4): 793–801.

⁹ Sanyal A.J., Van Natta M.L., Clark J., et al. Prospective study of outcomes in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385 (17): 1559–1569.

¹⁰ Kong A.P., Lau E.S., O C.K., et al. Advanced liver fibrosis predicts heart failure and hospitalizations in people with type 2 diabetes: a prospective cohort study from Hong Kong Diabetes Register. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2023; 202: 110825.

¹¹ Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021; 185 (1): 4–52.

¹² Takahashi H., Kessoku T., Kawanaka M., et al. Ipragliflozin improves the hepatic outcomes of patients with diabetes with NAFLD. *Hepatol. Commun.* 2022; 6 (1): 120–132.



для улучшения контроля гликемии и ожирения.

В другом исследовании была продемонстрирована способность ипраглифлозина улучшать печеночные исходы у пациентов с СД 2 и НАЖБП, не ответивших на терапию инкретинами¹³. Терапия ипраглифлозином снижала активность печеночных ферментов: АЛТ – на 24 МЕ/л, аспаратаминотрансферазы – на 9 МЕ/л, ГГТ – на 15 МЕ/л от исходных значений. Кроме того, добавление ипраглифлозина к терапии СД 2 приводило к значимому уменьшению расчетного индекса фиброза печени (FIB-4).

В многоцентровом наблюдательном исследовании STELLA-LONG TERM оценивали влияние препарата Суглат (ипраглифлозин) на функцию печени у пациентов с СД 2. Было показано, что у больных СД 2 лечение ипраглифлозином (Суглатом) ассоциируется с непрерывным улучшением функции печени и уменьшением признаков стеатоза печени (по FLI) в течение всего трехлетнего периода наблюдения. Резюмируя сказанное, профессор А.О. Буеверов констатировал, что у большинства пациентов

с СД 2 может быть диагностирована НАЖБП (МАЖБП), которая характеризуется неуклонным прогрессированием, ростом заболеваемости и смертности. Однако чаще всего больные НАЖБП и СД 2 умирают от сердечно-сосудистых осложнений. Ипраглифлозин (Суглат) демонстрирует позитивное влияние не только на содержание жира и активность воспаления, но и на фиброз печени, что сопряжено с регрессом НАЖБП.

Профессор Н.А. Петунина, продолжая тему коморбидности, отметила, что сердечно-сосудистые события (ССС) являются основной причиной смертности больных СД 2. Не случайно в 2008 г. FDA (Food and Drug Administration) опубликовало руководство для фарминдустрии, которое содержало в себе требования к оценке сердечно-сосудистой безопасности новых препаратов для лечения больных диабетом. Был проведен целый ряд исследований ингибиторов НГЛТ-2 (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE, CREDENCE, VERTIS-CV) с оценкой риска таких больших ССС, как сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт (MACE),

а также частоты госпитализаций по поводу СН, почечных исходов. В итоге были получены доказательства кардиологической и нефрологической безопасности этого класса препаратов.

Как уже отмечалось, для подтверждения безопасности нового препарата для лечения СД 2 необходимо продемонстрировать, что терапия данным препаратом не приводит к неприемлемому увеличению сердечно-сосудистого риска (MACE). По словам профессора А.М. Мкртумяна, в исследованиях фаз II и III пациенты с СД 2, получавшие ипраглифлозин, имели более низкий относительный риск MACE: в пререгистрационных исследованиях верхняя граница доверительного интервала (ДИ) 95% расчетного относительного риска (ОР) составила менее 1,8; в постмаркетинговых исследованиях верхняя граница ДИ 95% ОР – менее 1,3.

Профессор Н.А. Петунина добавила: согласно анализу результатов исследований, относительный риск больших ССС (MACE) на терапии ипраглифлозином (Суглат) составил 0,41 (0,15; 1,10), что соответствует требованиям долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности.



Д.м.н., профессор
Е.И. Баранова

Влияние ингибиторов НГЛТ-2 на сердечно-сосудистые исходы при СД 2: первое прямое сравнительное исследование ингибиторов НГЛТ-2 в клинической практике

с клиникой им. Г.Ф. Ланга Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н. Елены Ивановны БАРАНОВОЙ, в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) ингибиторы НГЛТ-2 продемонстрировали положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы у больных СД 2, причем наиболее выраженное – на ХСН. Установлено, что все ингибиторы НГЛТ-2 эффективно снижают риск госпитализаций

по поводу ХСН и смертность от ССЗ.

Механизм действия этого класса препаратов, как известно, основан на селективной блокаде НГЛТ-2, что приводит к глюкозурии. На фоне терапии иНГЛТ-2 возникает экскреция глюкозы и натрия с мочой. В результате потери натрия снижается внеклеточный объем жидкости. Увеличение экскреции глюкозы и натрия с мочой и умеренный осмотический диурез индуцируют целый ряд системных эффек-

По мнению профессора кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии

¹³ Ohki T, Isogawa A., Toda N., Tagawa K. Effectiveness of ipragliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, as a second-line treatment for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus who do not respond to incretin-based therapies including glucagon-like peptide-1 analogs and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Clin. Drug Investig. 2016; 36 (4): 313–319.



Междисциплинарный форум «Вместе лучше» компании Astellas

тов, в том числе модулирующих сердечно-сосудистые факторы риска. Глюкозурия способствует уменьшению количества эпикардального жира, наличие которого ведет к развитию фибрилляции предсердий (ФП) с последующей СН. На фоне глюкозурии снижаются воспаление и глюкозотоксичность, уровень мочевой кислоты. Натрийурез сопровождается снижением АД и жесткости сосудов. Профессор Е.В. Баранова отметила сложность диагностики сердечной недостаточности у больных диабетом. В большинстве случаев пациенты с СД 2 и ХСН имеют сохраненную фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и отсутствие в анамнезе инфаркта миокарда. Наличие у них одышки зачастую ошибочно объясняется избыточным весом, хотя в ее основе нередко лежат микроваскулярные нарушения внутри сердечной мышцы, которые связаны с хроническим воспалением, эндотелиальной дисфункцией. Эти системные эффекты хронического субклинического воспаления и глюкозотоксичности и вызывают появление жесткости миокарда, который не будет достаточно расслабляться.

Опубликованный в 2023 г. в Европейском кардиологическом журнале метаанализ РКИ сердечно-сосудистых исходов у больных СД 2 с наличием или высоким риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) показал, что применение ингибиторов НГЛТ-2 снижает у них частоту нефатального инфаркта, нефатального инсульта и сердечно-сосудистой смертности (МАСЕ).

В ретроспективное наблюдательное когортное исследование были

включены данные более 2,5 млн больных СД 2 из шести стран, из них 131 188 пациентов получали терапию ингибиторами НГЛТ-2. Согласно полученным результатам, применение ингибиторов НГЛТ-2 связано со значимым снижением риска сердечной недостаточности и других неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (смерть от всех причин, остановка сердца, ФП, ишемический инсульт и др.)¹⁴. Еще в 1974 г. Фремингемское исследование выявило роль сахарного диабета в развитии сердечной недостаточности. Было установлено, что ежегодный риск СН у мужчин с СД в возрасте 45–74 лет без ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической ревматической болезни сердца увеличивается в 3,79 раза, у женщин с СД в возрасте 45–74 лет – в 5,48 раза.

СД приводит к развитию диабетической кардиомиопатии. Под влиянием заболевания снижается уровень сосудистого фактора роста эндотелия, то есть уменьшается ангиогенез, что приводит к микроциркуляторной дисфункции, которая является причиной развития сердечной недостаточности. Нарушение микроциркуляции даже в отсутствие ИБС и ИМ в анамнезе у пациента может вызывать сложно диагностируемую сердечную недостаточность, которая связана с фиброзом в миокарде и липотоксичностью. Также развитию диабетической кардиомиопатии способствуют хроническое воспаление, аномальное содержание кальция и увеличение реабсорбции натрия вследствие гиперинсулинемии¹⁵. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиоло-

гов (ESC) 2023 г., пациенту нужно поставить основной диагноз и оценить наличие коморбидностей¹⁶. Больным СД 2 и ХСН рекомендуется назначить терапию ингибиторами НГЛТ-2 для снижения частоты госпитализаций из-за сердечной недостаточности независимо от контроля гликемии. Больным СД 2 и АССЗ для снижения сердечно-сосудистого риска показаны ингибиторы НГЛТ-2 или антагонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1). Аналогичные рекомендации представлены в руководстве Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ) 2023 г. Препараты группы ингибиторов НГЛТ-2 применяются в терапии больных ХСН с низкой фракцией выброса в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/ингибиторами ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, бета-адреноблокаторами, антагонистами минералокортикоидных рецепторов. Важно, что ингибиторы НГЛТ-2 применяются в базовой терапии сердечной недостаточности при любой ФВЛЖ (IA).

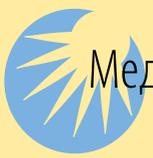
В 2022 г. были опубликованы результаты первого сравнительного исследования сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2, получавших разные ингибиторы НГЛТ-2¹⁷. В ретроспективном когортном исследовании анализировали базы данных медицинских осмотров и страховых компаний за период с января 2005 г. по апрель 2021 г. В него были включены данные 25 315 пациентов с длительным течением СД 2 (> 20 лет) без ССЗ в анамнезе, которые получали терапию эмпаглифлозином (n = 5302), дапаглифлозином (n = 4651), ка-

¹⁴ Fanzo A.M., Rivera-Caravaca J.M., Underhill P, et al. Incident heart failure, arrhythmias and cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor use in patients with diabetes: insights from a global federated electronic medical record database. *Diabetes Obes. Metab.* 2023; 25 (2): 602–610.

¹⁵ Nakamura K., Miyoshi T., Yoshida M., et al. Pathophysiology and treatment of diabetic cardiomyopathy and heart failure in patients with diabetes mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (7): 3587.

¹⁶ Marx N., Federici M., Schutt K., et al. ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur. Heart J.* 2023; 00: 1–98.

¹⁷ Suzuki Y., Kaneko H., Okada A., et al. Comparison of cardiovascular outcomes between SGLT-2 inhibitors in diabetes mellitus. *Cardiovasc. Diabetol.* 2022; 21 (1): 67.



наглифлозином (n = 4411), ипраглифлозином (n = 5275) и другими ингибиторами НГЛТ-2. Конечными точками были СН, ИМ, стенокардия, инсульт, ФП.

По данным исследования, риски последующего развития СН, ИМ, стенокардии, инсульта и ФП были сопоставимы между отдельными ингибиторами НГЛТ-2. Анализ по подгруппам в зависимости от уровня HbA1c и возраста показал, что при использовании разных ингибиторов НГЛТ-2 риск развития СН сопоставим независимо от уровня гликированного гемоглобина и возраста пациентов с СД 2.

Подводя итоги, профессор Е.В. Баранова отметила, что созданные для лечения СД 2 ингибиторы

НГЛТ-2 демонстрируют значимые кардиопротективные свойства. Это класс-эффект данной группы препаратов, и сердечно-сосудистая эффективность ипраглифлозина сопоставима с другими иНГЛТ-2. Ингибиторы НГЛТ-2 следует применять при СН независимо от ФВЛЖ как у больных СД 2, так и у пациентов без диабета. Докладчик завершила выступление высказыванием выдающегося кардиолога Ю. Браунвальда, утверждавшего, что «...ингибиторы НГЛТ-2 доказали свою эффективность при лечении больных СД 2, при различных формах сердечной недостаточности и хронической болезни почек и представляют собой одно из основных достижений фар-

макотерапии сердечно-сосудистых заболеваний в XXI веке».

В продолжение темы профессора Н.А. Петунина и А.М. Мкртумян акцентировали внимание коллег на данных подгруппового анализа когортного исследования Y. Suzuki и соавт., согласно которым терапия препаратом Суглат (ипраглифлозин) отличалась более низким риском сердечно-сосудистых исходов в сравнении с эмпаглифлозином. Было показано, что Суглат по сравнению с эмпаглифлозином на 8% снижает риск СН, на 35% – риск ИМ, на 38% – риск ФП. Таким образом, Суглат (ипраглифлозин) продемонстрировал дополнительные преимущества в снижении сердечно-сосудистых исходов.



Д.м.н., профессор
С.К. Зырянов

Хроническая болезнь почек является широко распространенным заболеванием, от которого страдают 10–15% населения и которое способствует увеличению рисков ССЗ и смертности от них. Как отметил заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, заместитель главного врача по терапии Городской клинической больницы № 24 (Москва), д.м.н. Сергей Кенсаринич ЗЫРЯНОВ, ХБП приводит к развитию целого

Терапия анемии при хронической болезни почек в современных реалиях

ряда системных осложнений, из которых наиболее частым считается анемия. Распространенность анемии увеличивается по мере снижения СКФ и увеличения стадии ХБП. Анемия встречается примерно у половины пациентов с ХБП четвертой стадии, у 83% недиализных пациентов и у 94,5% пациентов на гемодиализе с ХБП пятой стадии^{18,19}.

Анемия, обусловленная ХБП, способствует значительному увеличению риска ССС, а также смертности от всех причин. В исследовании с участием 2423 пациентов с ХБП было показано, что анемия повышает риск смерти от любых причин на 65% по сравнению с пациентами без анемии, риск инфаркта, инсульта и смертности – на 48%.

В распоряжении специалистов для коррекции анемии при ХБП имеются четыре терапевтические опции – препараты железа, активаторы механизма HIF, препараты эритропоэтинов и гемотрансфузии. Однако использование всех этих

опций ограничено воспалением и повышенным уровнем гепсидина у пациентов с анемией при ХБП. Существует несколько причин развития анемии при ХБП: снижение чувствительности почек к кислороду, хроническое воспаление, способствующее повышению концентрации гепсидина, снижение выработки эритропоэтина (ЭПО), дефицит железа. Совсем недавно был создан новый класс препаратов для лечения анемии при ХБП – стимуляторы индуцируемого гипоксией фактора (HIF). Стимулируя реакцию организма на гипоксию, стимуляторы HIF запускают скоординированный эритропоэтический ответ с учетом всей многофакторности анемии.

Важное значение при создании нового класса препаратов имело описание механизма клеточного ответа на гипоксию и роли HIF, осуществленное Уильямом Келином, Греггом Семенци и сэром Питером Рэтклиффом. В 2019 г. ученым была

¹⁸ Mann J.F.E., Fonseca V., Mosenzon O., et al. Effects of liraglutide versus placebo on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Circulations* 2018. 158 (25): 2908–2918.

¹⁹ Wong M., Tu C., Li Y., et al. Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease stages 3–5ND patients in the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study: often unmeasured, variably treated. *Clin. Kidney J.* 2019; 13 (4): 613–624.



Междисциплинарный форум «Вместе лучше» компании Astellas

присуждена Нобелевская премия за исследования реакции клеток на кислород и его отсутствие.

Роксадустат – первый пероральный ингибитор пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора (HIF-PH), зарегистрированный в России, который открывает новые возможности в терапии анемии у пациентов с ХБП.

Профессор С.К. Зырянов кратко охарактеризовал способ применения препарата. Роксадустат (Эврензо) следует принимать три раза в неделю, но дни приема не должны следовать друг за другом. Таблетки принимают независимо от приема пищи, проглатывая целиком. Таблетки следует принимать как минимум за час до или через час после приема фосфатсвязывающих веществ (за исключением лантана) или других (лекарственных) препаратов, содержащих поливалентные катионы, такие как кальций, железо, магний или алюминий. Если пациенту, уже принимающему самую низкую дозу (20 мг три раза в неделю), требуется дополнительное снижение дозы, следует просто уменьшить частоту приема до двух раз в неделю, а при необходимости дальнейшего снижения – до одного раза в неделю²⁰.

Какие свойства препарата особенно важны с точки зрения клинического фармаколога? Прежде всего, способность роксадустата (Эврензо) длительно поддерживать стабильный уровень гемоглобина. Исследования фазы III (ROCKIES, SIERRAS, PYRENEES) показали, что роксадустат поддерживал стабильный уровень гемоглобина у диализных пациентов без повышения дозы по сравнению с увеличением дозы эритропоэтин-стимулирующего

средства (ЭСС) в течение двух лет²¹. Роксадустат (Эврензо) позволяет удерживать стабильный уровень гемоглобина независимо от наличия воспаления у больных анемией при ХБП. Исследование ROCKIES показало, что прием роксадустата пациентами на диализе приводил к эффективному повышению и поддержанию стабильного уровня гемоглобина независимо от уровня С-реактивного белка (СРБ) по сравнению с эритропоэтином альфа²². Применение роксадустата снижает потребность в парентеральных препаратах железа. В исследованиях было доказано, что роксадустат способствовал поддержанию уровня железа при меньшем использовании в/в препаратов железа по сравнению с ЭСС у додиализных пациентов и у больных на диализе^{23,24}. Применение препаратов для повышения уровня гемоглобина может спровоцировать тромботические явления, поэтому в международных руководствах рекомендовано достижение и поддержание целевого уровня гемоглобина без его превышения (10–12 г/дл).

В исследованиях DOLIMITES, HIMALAIS, ROCKIES, SIERRAS роксадустат показал сопоставимый с ЭСС профиль безопасности в отношении ССС (MACE, MACE+) и смертности от любых причин как у пациентов, не находящихся на диализе, так и у больных на инцидентном диализе.

Роксадустат одобрен более чем в 40 странах мира и имеет четырехлетний опыт применения. В марте 2022 г. препарат Эврензо был одобрен в России для лечения анемии при ХБП.

Профессор С.К. Зырянов акцентировал внимание коллег на фар-

макоэкономических аспектах при выборе препарата для терапии анемии при ХБП. В исследовании оценивали затраты на применение роксадустата по схеме с начальной дозировкой 70 мг внутрь три раза в неделю по сравнению с использованием эпоэтина альфа по схеме с начальной дозировкой 50 МЕ/кг в/в три раза в неделю. Анализ минимизации затрат показал, что стоимость месяца терапии роксадустатом ниже курса терапии эпоэтином альфа на 25%. Следовательно, экономия на стоимости месяца терапии одного пациента составит 4545 рублей. По результатам анализа, включение роксадустата в перечень ЖНВЛП для лечения анемии при ХБП позволяет уменьшить расходы бюджетной системы РФ более чем на 20%. При переводе 50% пациентов с анемией при ХБП с эпоэтина альфа на роксадустат в течение одного года экономия бюджета составит 220 млн руб., при переводе 100% пациентов – более 440 млн руб.

К сожалению, далеко не все пациенты с анемией при ХБП по разным причинам получают современное лечение и, соответственно, подвергаются связанному с анемией рискам. По словам профессора С.К. Зырянова, в большинстве случаев лекарственные средства предоставляются бесплатно, необходимо использовать все опции. Назначение лекарственного препарата, не включенного в перечень ЖНВЛП/клинические рекомендации, определено Федеральным законом от 21.11.2011 № 323 «Об основах охраны здоровья граждан», согласно которому назначение и применение по медицинским показаниям препаратов, не входящих в список

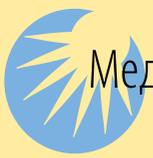
²⁰ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эврензо. РУ ЛП-007968.

²¹ Barratt J, Sulowicz W, Schömig M, et al. Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat in dialysis-dependent chronic kidney disease: pooled analysis of four phase 3 studies. *Adv. Ther.* 2021; 38: 5345–5360.

²² Fishbane S, El-Shahawy M.A., Pecoits-Filho R. et al. Roxadustat for treating anemia in patients with CKD not on dialysis: results from a randomized phase 3 study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021; 32 (3): 737–755.

²³ Barratt J, Andric B, Tataradze A, et al. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLIMITES). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36 (9): 1616–1628.

²⁴ Fishbane S, Pollock C.A., El-Shahawy M., et al. Roxadustat versus epoetin alfa for treating anemia in patients with chronic kidney disease on dialysis: results from the randomized phase 3 ROCKIES study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2022; 33 (4): 850–866.



ЖНВЛП, возможны в случае их замены из-за индивидуальной непереносимости по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии. Жизненные показания

определяет консилиум для каждого конкретного пациента.

«У нас есть новые возможности для лечения анемии у больных ХБП, внедрение которых в практиче-

ское здравоохранение, безусловно, приведет к существенному повышению качества жизни наших пациентов», – отметил профессор в заключение своего доклада.



Д.м.н., профессор
Е.В. Шутов



К.м.н. В.Ю. Шило

Эксперты следующей сессии – заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, руководитель Межотделного нефрологического центра, заслуженный врач Москвы, д.м.н., профессор Евгений Викторович ШУТОВ и доцент кафедры нефрологии Московского государственного медицинского университета им. А.И. Евдокимова, медицинский директор сети диализных клиник «Б. Браун Авитум» в Российской Федерации, председатель наблюдательного совета

Нерешенные вопросы терапии анемии при хронической болезни почек. Взгляд нефролога

Ассоциации медицинских организаций по нефрологии и диализу, к.м.н. Валерий Юрьевич ШИЛО – выбрали для своего выступления форму интерактивной дискуссии. Какие методы коррекции анемии при ХБП наиболее эффективны? С таким вопросом обратились эксперты к участникам форума, предложив методом дистанционного голосования выбрать один из следующих четырех вариантов ответа: диета и витаминотерапия; препараты рекомбинантного ЭПО или ингибиторы HIF-PH1 либо железо; наблюдение; гомеопатия. Подавляющее большинство участников (96,59%) выбрали второй вариант ответа, справедливо считая, что препараты рекомбинантного ЭПО, железо и ингибиторы HIF-PH1 являются наиболее эффективными методами коррекции анемии при ХБП. Каковы основные симптомы анемии: утомляемость и снижение качества жизни, мышечная слабость, когнитивные нарушения или все перечисленное? Таков был второй вопрос интерактивной дискуссии, на который большинство участников форума (91%) снова ответили правильно, проголосовав за последний вариант ответа.

Отметив хорошую подготовленность аудитории, В.Ю. Шило сделал акцент на истории терапии анемии при ХБП и патофизиологии почечной анемии. Прежде всего, он напомнил о научном наследии Евгения Михайловича Тареева, который почти 100 лет назад в своей монографии «Анемия брайтиков» указывал на роль железа в патофизиологии почечной анемии и корреляцию тяжести азотемии

с тяжестью анемии, на гиперрегенераторность анемии.

Эксперт перечислил основные причины анемии при ХБП, включающие недостаточность ЭПО, дефицит железа (абсолютный, функциональный, вследствие воспаления), кровопотери, укорочение срока жизни эритроцитов, угнетение функции костного мозга в результате уремии, алиментарную недостаточность, дефицит водорастворимых витаминов (фолиевой кислоты, витамина В₁₂). Анемия при ХБП имеет комплексную многофакторную патофизиологию. Между тем существующие варианты лечения действуют только на один аспект патофизиологии почечной анемии. Воспаление является одним из ключевых факторов, в ответ на который в печени вырабатывается гепсидин – ключевой регулятор метаболизма железа, повышенный уровень которого приводит к снижению доступности железа. Снижение доступности железа характеризуется уменьшением его всасывания в двенадцатиперстной кишке, снижением высвобождения железа из печени и высвобождения железа макрофагами селезенки. Нарушение реутилизации железа приводит к состоянию функционального дефицита железа²⁵.

В 2020 г. в журнале Blood была опубликована статья, посвященная клональному гемопоэзу с неопределенным потенциалом (CHIP). Оказалось, что частота клонального гемопоэза увеличивается с возрастом, имеет место у 15% больных старше 75 лет и вследствие стимуляции хронического воспаления он связан с атеросклерозом коронарных сосудов, СН, подагрой и други-

²⁵ Wish J.B. Treatment of anemia in kidney disease: beyond erythropoietin. Kidney Int. Rep. 2021; 6: 2540–2553.



Междисциплинарный форум «Вместе лучше» компании Astellas

ми осложнениями. В исследовании было показано, что скорость прогрессирования ХБП у пациентов с клональным гемопоэзом в 2,2 раза выше, чем без него. Соответственно возрастает риск анемии.

Как уже отмечалось, использование большинства стандартных опций для коррекции анемии при ХБП (препараты железа, ЭСС, гемотрансфузии) ограничено воспалением, повышением уровня гепсидина, необходимостью посещать стационар и делать инъекции.

По мнению профессора Е.В. Шутова, трудности лечения ренальной анемии обусловлены, во-первых, отсутствием четкого понимания во врачебном сообществе алгоритмов применения препаратов железа и ЭСС, во-вторых, резистентностью к проводимой терапии у больных, особенно с наличием воспалительных состояний.

Результаты исследований доказывают, что у больных с додиализной стадией ХБП в 34% случаев наблюдается резистентность к ЭСС. Около 10–20% всех пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН) имеют уровень гемоглобина 100 г/л, несмотря на применение ЭСС²⁶.

Дефицит железа представляет собой одно из наиболее частых осложнений у пациентов с ХБП и выявляется у более половины из них и у 20–25% диализных пациентов. В рекомендациях KDIGO взрослым пациентам с анемией при ХБП в качестве первой линии предлагается внутривенное введение железа. При несомненной необходимости восполнения дефицита железа следует учитывать и возможные побочные эффекты в/в введения железа, в частности развитие оксидативного стресса, что затем приводит к резистентности терапии ЭСС.

Сегодня практика применения препаратов железа для коррекции железодефицита различается в разных странах, что объясняется расхождениями в национальных клинических рекомендациях. По словам эксперта, суть проблемы не в том, применять или не применять препараты железа, а в том, в каких дозах и при каком уровне ферритина у пациентов это безопасно. Почему это так важно? Потому что имеется четкая связь уровней ферритина со смертностью от всех причин и госпитализацией из-за ССЗ²⁷. Было показано, что уровни ферритина не должны превышать 50–100 нг/мл, при более высоких уровнях возрастают количество госпитализаций и смертность. В исследовании G. Rostoker и соавт. было продемонстрировано, что применение эритропоэтин-стимулирующих препаратов железа у больных на гемодиализе способствовало развитию гемосидероза у подавляющего большинства пациентов (84%).

В исследовании K. Kalantar-Zadeh и соавт. (2005) была выявлена ассоциация между дозой в/в железа и уровнями общей и сердечно-сосудистой смертности²⁸. Разумной дозой внутривенного применения препаратов железа была признана доза, не превышающая 300 мг/мес. Каковы механизмы негативного воздействия высоких доз железа? Введение железа способствует дополнительному увеличению уровня гепсидина и препятствует рециркуляции железа из стареющих эритроцитов, вследствие чего снижается поступление железа в эритробласты. Увеличение количества активных форм кислорода, вызванное перегрузкой костного мозга железом, может снизить потенциал пролиферации предшественников эритроидов и нарушить мезенхимальные стволовые клетки костного мозга. Гепсидин –

ключевой регулятор всасывания железа в кишечнике и рециркуляции железа макрофагами.

По данным Всемирной организации здравоохранения, риски перегрузки железом возникают при концентрациях ферритина в сыворотке более 200 нг/мл у мужчин и более 150 нг/мл у женщин. Но в большинстве стран, за исключением Японии, специалисты считают, что уровень железа у пациентов с ХБП должен быть выше. Ситуация похожа на таковую с сахарным диабетом, когда считалось, что у больных СД должен быть значительно более высокий уровень глюкозы.

В японском исследовании было установлено, что низкие дозы пероральной терапии железом эффективны для пациентов с уровнем СРБ < 0,1 мг/дл, находящихся на гемодиализе²⁹. Было показано, что при стабильном гемопоэзе может быть достаточным уровень сывороточного ферритина примерно 60 нг/мл для предотвращения негативных последствий.

В другом исследовании была продемонстрирована лучшая выживаемость у пациентов с уровнем ферритина 30–80 нг/мл и насыщения трансферрина железом (НТЖ) > 20%. Резистентность к проводимой терапии ЭСС может быть обусловлена перегрузкой железом, воспалением, инфекцией и другими факторами риска. Установлена четкая связь между уровнем воспаления и ответом на лечение эритропоэтин-стимулирующими препаратами.

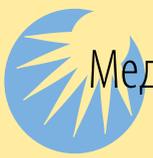
На сегодняшний день, по мнению профессора Е.В. Шутова, к нерешенным вопросам следует отнести, во-первых, преодоление резистентности вследствие увеличения дозы ЭСС и железа, которое приводит к негативным последствиям; во-вторых, отсутствие установленных целевых уровней ферритина

²⁶ Minutolo R., Conte G., Cianciaruso B., et al. Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents and renal survival in non-dialysis CKD patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27 (7): 2880–2886.

²⁷ Shoji T., Niihata K., Fukuma S., et al. Both low and high serum ferritin levels predict mortality risk in hemodialysis patients without inflammation. *Clin. Exp. Nephrol.* 2017; 21 (4): 685–691.

²⁸ Rifkin D.E., Coca S.G., Kalantar-Zadeh K. Does AKI truly lead to CKD? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23: 979–984.

²⁹ Zhu X., et al. *Front. Pharmacol.* 2022; 13971795.



и НТЖ; в-третьих, определение оптимальных путей введения железа. Определенные надежды связаны с внедрением новых классов препаратов для лечения анемии. Как отметил В.Ю. Шило, ингибиторы пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора (HIF-PHI) дают надежду на решение проблемы. В условиях гипоксии клетки, продуцирующие ЭПО, увеличивают его выработку почками. Это достигается за счет фактора транскрипции HIF в почечных ЭПО-продуцирующих клетках индуцируемым гипоксией образом. Ретроспективное наблюдательное исследование 99 294 пациентов, проходивших гемодиализ в диализных центрах, стратифицированных по высоте проживания над уровнем моря, продемонстрировало, что при естественной активации пути HIF у пациентов на диализе наблюдались благоприятные исходы анемии. Большая высота была связана с более высоким уровнем гемоглобина и более низкой смертностью, а также со сниженной потребностью в ЭСС и в/в препаратах железа. Регуляция HIF происходит с помощью субъединицы HIF- α , непрерывно синтезируемой в клетках и подвергающейся гидроксилированию пролилгидроксилазой. При снижении активности пролилгидроксилазы и гипоксии пониженное гидроксилирование HIF- α позволяет ему стабилизироваться и транслоцироваться в ядро с последующей димеризацией с HIF- β и стимуляцией транскрипции гена, отвечающего за индукцию эритропоэза. Ингибиторы пролилгидроксилазы HIF способствуют восстановлению эритропоэза. Механизмы, участвующие в этом процессе, не только повышают активность эритропо-

эза и снижают уровень гепсидина, но также повышают уровень трансферрина и рецепторов трансферрина, цитохрома в двенадцатиперстной кишке. Таким образом, происходит одновременная стимуляция и эритропоэза, и генов, которые связаны с обменом железа, осуществляется координация эритропоэза с обменом железа.

Химическая структура препарата HIF-PHI – карбонглициновая боковая цепь, сходная с 2-оксиглутаратом. Одним из отличий между ними является период полувыведения, который определяет частоту и кратность приема. Роксадустат – единственный в своем классе препарат, который можно назначать три раза в неделю. Все остальные ингибиторы пролилгидроксилазы HIF необходимо принимать ежедневно. Роксадустат (Эврензо) стал первым пероральным препаратом нового класса для терапии анемии при ХБП за последние 30 лет с момента появления ЭСС. Препарат Эврензо одобрен к применению в Китае, Японии, Великобритании, странах ЕС и в России.

Препарат положительно влияет не только на эритропоэз вследствие увеличения эритропоэтина, но и на абсорбцию железа из кишечника, подавляет продукцию гепсидина, уменьшает фиброз в почках²⁹. Кроме того, роксадустат способствует ангиогенезу, снижает окислительный стресс. Вследствие активации HIF препарат оказывает комплексное биологическое воздействие на все физиологические системы организма гипоксического фактора. Эврензо имитирует реакцию почки на гипоксию, не подвергая при этом больного риску, связанному с самой гипоксией. Благодаря активации пути HIF

Эврензо повышает доступность железа и стимулирует эритропоэз, уменьшая проблемы анемии при ХБП.

По мнению профессора Е.В. Шутова, препарат Эврензо (роксадустат) имеет самую солидную доказательную базу. Проведена программа клинических исследований фазы III, в которых приняли участие более 9600 пациентов со всего мира^{21–23, 30–34}. Изучали эффективность и безопасность роксадустата у больных, не получавших диализ (ALPS, OLYMPUS, ANDES, DOLOMITES), и на диализе (HYMALAYAS, ROCIES, SIERRAS, PYRENEES).

В мультицентровом рандомизированном исследовании с участием пациентов с ХБП на додиализной стадии была продемонстрирована более высокая эффективность роксадустата в терапии анемии по сравнению с плацебо³⁰. Роксадустат был эффективен в достижении и поддержании уровня гемоглобина независимо от использования спасительной терапии ($p < 0,001$). Препарат также статистически достоверно ($p < 0,001$) снижал уровень ХС-ЛПНП по сравнению с исходным. В исследовании была продемонстрирована способность роксадустата снижать уровни гепсидина и ферритина в сыворотке и повышать содержание рецептора трансферрина.

Результаты трех двойных слепых исследований фазы III по сравнению роксадустата и плацебо у пациентов с анемией при ХБП третьей – пятой стадий, не получавших диализ, были объединены и сопоставлены с результатами открытого исследования по сравнению роксадустата и darb-эпоэтина альфа в той же популяции³². Анализ региональных объединенных результатов ($n = 4886$) показал, что роксадустат был более

³⁰ Shutov E., Sułowicz W., Esposito C., et al. Roxadustat for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ALPS). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36: 1629–1639.

³¹ Coyne D.W., Roger S.D., Shin S.K., et al. Roxadustat for CKD-related anemia in non-dialysis patients. *Kidney Int. Rep.* 2020; 6 (3): 624–635.

³² Provenzano R., Shutov E., Eremeeva L., et al. Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36 (9): 1717–1730.

³³ Csiky B., Schömig M., Esposito C., et al. Roxadustat for the maintenance treatment of anemia in patients with end-stage kidney disease on stable dialysis: a European phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (PYRENEES). *Adv. Ther.* 2021; 38: 5361–5380.

³⁴ Charytan C., Manllo-Karim R., Martin E.R., et al. A randomized trial of roxadustat in anemia of kidney failure: SIERRAS study. *Kidney Int. Rep.* 2021; 6 (7): 1829–1839.



Междисциплинарный форум «Вместе лучше» компании Astellas

эффективным, чем плацебо, и так же эффективен, как дарбэпоэтин альфа, для коррекции гемоглобина. При этом роксадустат был более эффективен, чем дарбэпоэтин альфа, для создания ответа на гемоглобин без спасительной терапии.

В рандомизированном клиническом исследовании с участием диализных больных ($n = 1043$) была продемонстрирована большая эффективность роксадустата по сравнению с эпоэтином альфа в коррекции уровня гемоглобина. Применение Эврензо (роксадустат) позволяет снизить потребность диализных пациентов во внутривенном применении препаратов железа. В исследовании фазы III HIMALAYAS было показано, что терапия роксадустатом приводила к более значимому снижению ежемесячного введения в/в железа по сравнению с эпоэтином альфа у пациентов на инцидентном диализе.

Эврензо (роксадустат) демонстрировал сопоставимую с ЭСС эффективность в достижении и поддержании целевого уровня гемоглобина у пациентов, находящихся на инцидентном диализе (HIMALAYAS, ROCIES, SIERRAS) и стабильном диализе (ROCIES, SIERRAS, PYRENEES).

Эврензо успешно повышал транспорт железа и улучшал его всасывание и утилизацию. По данным исследования, при применении препарата статистически значимо повысились уровни трансферрина и общей железосвязывающей способности, а также уровни железа в сыворотке³⁵.

Установлено, что у пациентов на гемодиализе, получавших роксадустат (Эврензо), время жизни эритроцитов было больше, чем у пациентов, получавших рекомбинантный человеческий ЭПО (рчЭПО). В группе роксадустата выживаемость эритроцитов составила 76 дней по сравнению с 65 днями в группе рчЭПО. Еще одним важным результатом исследования HIMALAYAS яв-

ляется тот факт, что требования к дозировке роксадустата были одинаковыми и у пациентов с повышенным уровнем СРБ, и у пациентов с нормальным уровнем СРБ. Напротив, средние дозы эпоэтина альфа, усредненные в течение первых 52 недель исследования, были выше у пациентов с исходно повышенным уровнем СРБ по сравнению с пациентами с нормальным уровнем СРБ. Разница между подгруппами составила 15,1 МЕ/кг ($p = 0,0088$). В исследованиях фазы III было показано, что препарат Эврензо устойчиво снижал уровень гепсидина по сравнению с плацебо и ЭСС у пациентов независимо от диализного статуса. Кроме того, Эврензо продемонстрировал способность снижать уровни воспалительных цитокинов (интерлейкина 6, СРБ). По данным исследования по изучению эффективности роксадустата у диализных пациентов с резистентностью к лечению анемии ЭСС, после шести месяцев терапии роксадустатом 48% пациентов со сниженным ответом на ЭСС достигли целевого показателя гемоглобина 10–12 г/дл. Кроме того, еще у 45% пациентов отмечено улучшение по меньшей мере на 1 г/дл³⁵.

В.Ю. Шило, в свою очередь, отметил способность препарата Эврензо улучшать качество жизни пациентов с анемией при ХБП. В исследовании J. Yang и соавт. (2022) состояние здоровья по оценке самих пациентов, получавших лечение роксадустатом или рчЭПО, регистрировали с помощью опросника SF-36, то есть оценивали восемь доменов, включая как физическое, так и психическое здоровье³⁶. Результаты исследования продемонстрировали способность роксадустата (Эврензо) значительно индуцировать эритропоэз, улучшать нутритивный статус, помогать справляться с негативными эмоциями, повышать способность к самостоятельному лечению и качество жизни

по сравнению с традиционной терапией. Наличие способности к самостоятельному лечению определяли по оценке знаний о гемодиализе, связанных с ним осложнениях, приверженности терапии и рациональному питанию. У пациентов, получавших лечение препаратом Эврензо, была выше оценка способности к самостоятельной организации лечения по сравнению с группой терапии рчЭПО. Психологическую стрессовую реакцию пациентов двух групп сравнивали на основе баллов SAS, SDS и MCMQ. При приеме Эврензо улучшались результаты лечения тревоги и депрессии, пациенты легче могли преодолевать негативные эмоции. Важно значение в достижении цели лечения имеет комплаентность больных. Благоприятное влияние терапии Эврензо на когнитивные функции позволяло повысить приверженность пациентов к лечению. По данным исследования, Эврензо улучшал показатель приверженности лечению по шкале MMAS (Morisky Medication Adherence Scale).

По мнению профессора Е.В. Шутова, ингибитор пролилгидроксилазы HIF, благодаря наличию плейотропных эффектов, обладает большим потенциалом в лечении ряда других патологий, в частности диабетического заболевания почек. Эврензо способствует ранней регуляции метаболизма, оказывает противовоспалительный, антиоксидантный, антиферроптозный и антиапоптозный эффекты, защищая почки от острого повреждения и диабетического поражения.

Гипоксическое состояние и ингибирование экспрессии HIF-1 α вносят основной вклад в нарушение усвоения глюкозы и резистентность к инсулину в кардиомиоцитах больных сахарным диабетом. Однако люди, живущие на больших высотах, менее склонны к нарушению гомеостаза глюкозы и развитию СД 2, что частично можно объяснить меньшей доступностью кислорода

³⁵ Zhou Y., Chen X., Zhang Y. et al. Roxadustat for dialysis patients with erythropoietin hypo-responsiveness: a single-center, prospective investigation. Intern. Emerg. Med. 2021; 16: 2193–2199.

³⁶ Yang J., Shen S., Wang W., et al. Roxadustat improves psychological stress and life quality of patients with uremia during hemodialysis. Int. J. Pharmacol. 2022; 18 (2): 527–533.



да на высотах. В жировой ткани потенциальный механизм индуцированного гипоксией снижения уровня глюкозы в крови связан с системой HIF-1 α , опосредующей переключение с аэробного на анаэробный метаболизм. Гиперэкспрессия митохондриальных форм кислорода является одним из центральных патогенетических механизмов осложнений, связанных с диабетом³⁷.

Роксадустат (Эврензо) является потенциальным терапевтическим препаратом для лечения таких осложнений сахарного диабета, как диабетическая кардиомиопатия, диабетическая нейропатия, диабетическая нефропатия и диабетическая ретинопатия.

Профессор Е.В. Шутов также отметил способность ингибиторов НГЛТ-2 повышать экспрессию HIF-1 α и, таким образом, уменьшать почечный фиброз. Они также стимулируют HIF-2 α через сиртуин-1-сигнальный путь для увеличения способности эритроцитов и крови переносить кислород, для подавления ангиотензин-рениновой системы, что может улучшить клубочковую фильтрацию и уменьшить повреждение почки³⁸. «Ингибитор НГЛТ-2 – это посредник, а роксадустат – не посредник, он является препаратом, который фактически приводит к увеличению гипоксией индуцируемого фактора», – уточнил он.

Ингибиторы пролилгидроксилазы HIF могут играть защитную роль при сердечно-сосудистых заболеваниях. На фоне их применения уменьшаются ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда; гипертензия, индуцированная ангиотензином II; улучшается липидный профиль, что способствует ремиссии атеросклероза.

Ингибиторы пролилгидроксилазы HIF обладают нейропротекторным

эффектом. Применение этого класса препаратов способствует защите от ишемического церебрального поражения, поражения спинного мозга, улучшению течения болезни Паркинсона.

Интерес к плейотропным эффектам ингибиторов пролилгидроксилазы HIF в мире растет. В настоящее время проводятся клинические исследования, связанные с передачей сигналов гипоксии и защитой органов (легкие, сердце, печень, почки). Эврензо благоприятно влияет на липидный профиль, снижая уровень ХС-ЛПНП на 20% и более. Не случайно в 2023 г. роксадустат (Эврензо) внесен в обновленные алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом как одна из терапевтических опций³⁹. По словам В.Ю. Шилова, важное значение имеет профиль безопасности лекарственного средства. В исследованиях фазы III (OLIMPUS, ANDES, ALPS) получены доказательства, что лечение роксадустатом (Эврензо) не увеличивало риск ССЗ или смерти по сравнению с плацебо у пациентов с анемией при ХБП, не получавших диализ. В исследовании DOLOMITES было показано, что Эврензо сопоставим с дарбэпоэтином альфа в отношении MACE, MACE+ и смерти от любых причин у недиализных пациентов.

В исследованиях фазы III (HIMALAYAS, ROCIES, SIERRAS, PYRENEES) с участием диализных пациентов с анемией при ХБП были получены данные о кардиоваскулярной безопасности препарата Эврензо. Было показано, что Эврензо сопоставим с ЭСС в отношении MACE, MACE+ и смерти от всех причин у пациентов на диализе. Анализ данных MACE, MACE+ и смерти в субпопуляции пациентов на стабильном диализе и перешедших с терапии ЭСС

на роксадустат продемонстрировал значение ОР более 1.

Некоторые противоречивые результаты исследования PYRENEES, касающиеся более низкой смертности от всех причин в группе эпоэтина альфа по сравнению с группой роксадустата, объясняются погрешностями в проведении исследования: группа эпоэтина альфа была не сбалансирована, включенные в группу пациенты были моложе и имели меньший срок пребывания на диализе, чем пациенты группы роксадустата.

В целом это исследование показывает, что роксадустат не уступает эпоэтину альфа и дарбэпоэтину альфа в поддержании целевых уровней гемоглобина до 104 недель у диализных пациентов, которые ранее лечились ЭСС. Влияние роксадустата на качество жизни пациентов было сопоставимо с таковым ЭСС. Общий пул НЯ, возникших после начала лечения пациентов с ХБП на диализе, был сопоставим в группах роксадустата и ЭСС.

Опубликованный в 2023 г. метаанализ проведенных в Китае РКИ фаз III–IV подтвердил, что роксадустат более эффективен и безопасен, чем стандартные ЭСС, при лечении анемии у китайских пациентов на гемодиализе⁴⁰. В этом метаанализе было обнаружено, что роксадустат более эффективен в повышении уровня гемоглобина и метаболизма железа и более безопасен, чем ЭСС, при лечении почечной анемии, представляя хорошую альтернативу ЭСС в лечении анемии у пациентов, находящихся на гемодиализе.

В продолжение темы данные опубликованного в 2021 г. метаанализа 110 статей (11 РКИ), согласно которым роксадустат более значимо повышает уровень гемоглобина в сыворотке по сравнению с плацебо

³⁷ Koufakis T, Karras S.N., Mustafa O.G., et al. The effects of high altitude on glucose homeostasis, metabolic control, and other diabetes-related parameters: from animal studies to real life. *High Alt. Med. Biol.* 2019; 20: 1–11.

³⁸ Packer M. Mechanisms leading to differential hypoxia-inducible factor signaling in the diabetic kidney: modulation by SGLT2 inhibitors and hypoxia mimetics. *Am. J. Kidney Dis.* 2021; 77 (2): 280–286.

³⁹ Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.М. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет.* 2023; 26 (25): 232.

⁴⁰ *J. Clin. Med.* 2023; 12 (7): 2450.



Междисциплинарный форум «Вместе лучше» компании Astellas

и сопоставимо с ЭСС. Роксадустат является безопасным и эффективным препаратом для лечения анемии у пациентов на додиализных стадиях ХБП⁴¹.

В 2022 г. был опубликован мета-анализ 842 статей о результатах 16 РКИ с участием 6518 пациентов. Выявлено, что роксадустат эффективно лечит анемию у больных с ХБП и не увеличивает риск общих НЯ ни у диализных больных, ни у додиализных пациентов с ХБП⁴².

Авторами опубликованного в 2023 г. метаанализа 46 исследований с участием более 27 000 пациентов был сделан вывод, что ингибиторы пролилгидроксилазы НИФ эффективно повышают уровень гемоглобина,

снижают уровни гепсидина и ферритина, улучшают липидный профиль, снижая уровни ТГ и ХС-ЛПНП⁴³.

Подводя итоги, эксперты констатировали, что анемия остается важным осложнением ХБП и без адекватного лечения может иметь тяжелые последствия для пациентов. Ингибиторы НИФ-РНИ – новый класс пероральных препаратов с простым методом дозирования. Эти препараты хорошо переносятся и могут быть клинически важны для пациентов с ХБП третьей – пятой стадий. Препарат Эврензо (роксадустат) для лечения анемии при ХБП имеет такие преимущества, как снижение уровня гепсидина, увеличение мобилизации внутренних запасов железа, высокая эффектив-

ность, не зависящая от воспаления, снижение уровня холестерина.

Заключение

Развернувшаяся по итогам выступлений экспертов активная панельная дискуссия продемонстрировала высокую заинтересованность участников форума в обсуждаемых вопросах. Подавляющее большинство участников отметили актуальность согласованного междисциплинарного подхода к ведению коморбидных пациентов с целью повышения их качества жизни, реализации которого в определенной степени будет способствовать внедрение в широкую клиническую практику препаратов Суглат и Эврензо. 🌐

⁴¹ Zhang L., Hou J., Li J., et al. Roxadustat for the treatment of anemia in patients with chronic kidney diseases: a meta-analysis. Aging. 2021; 13 (13):17914–17929.

⁴² Lei J., Li H., Wang S., et al. Efficacy and safety of roxadustat in patients with chronic kidney disease: an updated meta-analysis of randomized controlled trials including 6,518 patients. Biomed Res. Int. 2022; 2413176.

⁴³ Clin. Kidney J. 2023; 16 (5): 645–658.



• конференции • выставки • семинары •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для ВРАЧЕЙ различных специальностей, ПРОВИЗОРОВ и ФАРМАЦЕВТОВ. Мы работаем ПО ВСЕЙ РОССИИ!

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов. Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!