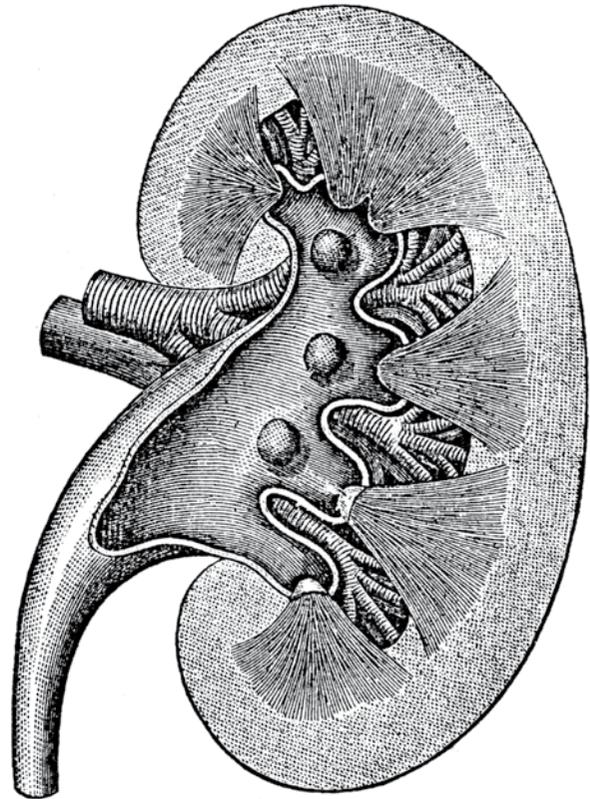
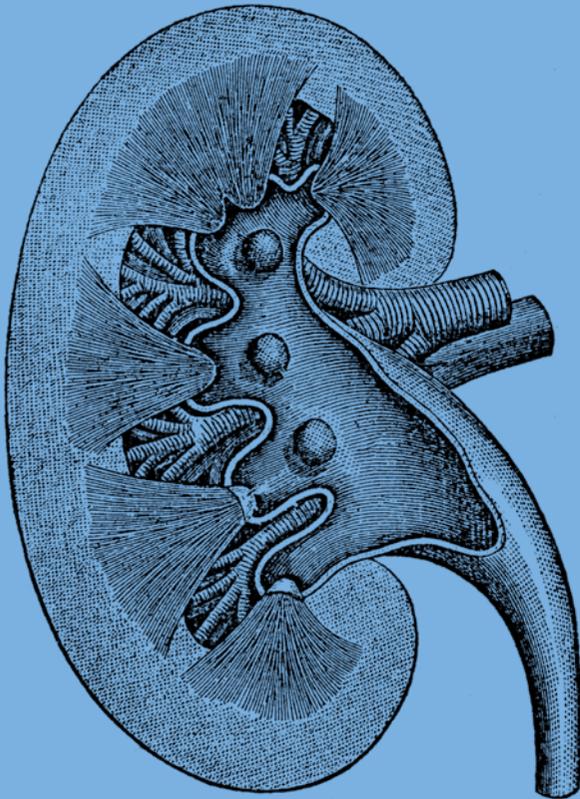


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№

36

ТОМ 19
2023

УРОЛОГИЯ И НЕФРОЛОГИЯ №3

Ингибиторы пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора (HIF-PI) для коррекции анемии у пациентов с хронической болезнью почек

6

Рациональный подход к лечению инфекционно-воспалительных урологических заболеваний, основанный на принципах доказательной медицины

12

Эффективное воздействие на фиброзный процесс при урологических инфекциях

20



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно



Эффективная фармакотерапия. 2023.
Том 19. № 36.
Урология и нефрология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

**Руководитель проекта
«Урология и нефрология»**
А. РОДИОНОВА
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.А. ДАЙХЕС, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
К.В. ОРЛОВА, *к.м.н. (Москва)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2023.
Volume 19. Issue 36.
Urology and Nephrology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

**Advertising Manager
'Urology and Nephrology'**
A. RODIONOVA
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Nikolay A. DAIKHES, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg V. KNYAZEV, *MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. LESNYAK, *Prof. MD, PhD (St. Petersburg)*
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Kristina V. ORLOVA, *PhD (Moscow)*
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА,
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA,
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,
С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ,
И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,
S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV,
I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, A. VITALYEVA, N. NIKASHIN

Тираж 8500 экз. Выходит 5 раз в год. Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 8500 copies. Published 5 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.

Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Медицинский форум

Новые возможности терапии анемии у пациентов с хронической болезнью почек: фокус на роксадустат	6
Антибиотикорезистентность: лечим сейчас – смотрим в будущее	12
Оптимальная терапия симптомов нижних мочевых путей и хронической тазовой боли у мужчин с заболеваниями предстательной железы	20
Пациентоориентированный подход к терапии коморбидного пациента с сахарным диабетом второго типа и коррекции анемии при хронической болезни почек	28

Contents

Medical Forum

New Possibilities of Anemia Therapy in Patients with Chronic Kidney Disease: Focus on Roxadustat	
Antibioticoresistancy: Treat Now – Look in the Future	
Optimal Therapy of Symptoms of Lower Urinary Tract and Chronic Pelvic Pain in Men with Prostate Diseases	
Patient Oriented Approach to the Therapy of a Comorbid Patient with Diabetes Mellitus Type 2 and Anemia Correction in Chronic Kidney Disease	

XX Междисциплинарная конференция с международным участием

Очный формат с онлайн + трансляция

ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

14-16 февраля
2024 года



БЦ «Центр международной торговли» (Краснопресненская наб., д. 12, подъезд 4)

Междисциплинарная конференция «Вейновские чтения» посвящена актуальным вопросам неврологии и вот уже на протяжении 20 лет успешно объединяет ведущих специалистов и ученых стран ближнего и дальнего зарубежья.

Созданная учениками легендарного академика Александра Моисеевича Вейна, конференция несет в себе задачу не только повысить уровень знаний и профессионализм врачей, но и создать условия для междисциплинарного диалога.

**УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ.
ОБЯЗАТЕЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ НА МЕРОПРИЯТИЕ
И ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО QR-КОДУ**



Регистрация

Темы и направления конференции

- Превентивная персонализированная неврология
- Ранняя диагностика и предотвращение нейродегенеративных заболеваний
- Неврология детского, среднего и пожилого возраста. Гендерная неврология
- Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения
- Рассеянный склероз. Эпилепсия. Когнитивные нарушения. Деменция. БАС. Головокружение
- Болезнь Паркинсона и другие расстройства движений
- Спинальная мышечная атрофия, другие нервно-мышечные заболевания
- Полинейропатии и другие заболевания периферической нервной системы
- Нейроинфекции. Нервные болезни и COVID-19
- Редкие генетические заболевания. Болезнь Фабри. Болезнь Помпе
- Междисциплинарная неврология. Нейроревматология
- Нейрохирургия. Взаимодействие неврологов и нейрохирургов
- Нейрореабилитация. Взаимодействие неврологов и специалистов функциональной реабилитационной медицины
- Взаимодействие неврологов и психиатров, терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, эндокринологов, ревматологов, акушеров, гинекологов и др. специалистов
- Функциональные расстройства в неврологической практике
- Болевые синдромы в неврологической и общеврачебной практике
- Нейронутрициология. Нутриенты, микроэлементы и нервные болезни. Нутритивная поддержка. Микробиота и болезни нервной системы
- Нейропсихиатрия. Стресс и болезни нервной системы. Вегетативные нарушения. Тревога. Депрессия. Нарушения сна и бодрствования
- Фармакотерапия нервных болезней. Фармакогенетика
- Нелекарственные методы профилактики и лечения нервных болезней. Психотерапия болезней нервной системы. Арт-терапия и болезни мозга
- Инновационные технологии для диагностики и лечения нервных болезней



Новые возможности терапии анемии у пациентов с хронической болезнью почек: фокус на роксадустат

Анемия является одним из наиболее частых осложнений при хронической болезни почек (ХБП). Актуальным возможностям ингибиторов пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора (HIF-NPI) в лечении анемии у пациентов с ХБП был посвящен симпозиум, организованный при поддержке компании ООО «Астеллас Фарма Продакшн» в рамках Всероссийской научно-практической конференции «Огни столицы. Современные возможности нефрологии 2023» (Москва, 8 сентября 2023 г.).



Д.м.н., профессор
Е.В. Шутов

Как отметил руководитель Межотделного нефрологического центра Государственной клинической больницы (ГКБ) им. С.П. Боткина, заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., профессор Евгений Викторович ШУТОВ, анемия при хронической болезни почек (ХБП) имеет комплексную многофакторную патофизиологию, однако существующие варианты лечения действуют только на один определенный ее аспект¹. Основными

Нерешенные вопросы лечения анемии у больных с ХБП

опциями для коррекции анемии при ХБП остаются препараты железа, эритропоэз-стимулирующие средства (ЭСС), гемотрансфузии. Однако применение большинства из них ограничено воспалением, повышенным уровнем гепсидина, необходимостью посещать стационар и делать инъекции. Поэтому, как показывают данные DOPPS, лечение почечной анемии по-прежнему является актуальной проблемой не только в нашей стране, но и в США, Европе, Японии².

Трудности лечения ренальной анемии обусловлены, во-первых, отсутствием во врачебном сообществе четкого понимания алгоритмов применения препаратов железа и ЭСС, во-вторых, резистентностью к проводимой терапии у больных, особенно при наличии воспалительных состояний. По данным исследований, у больных с додиализной стадией ХБП в 34% случаев наблюдается резистентность к ЭСС³. Около 10–20% пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью не дости-

гали целевого уровня гемоглобина 100 г/л, несмотря на применение ЭСС.

Дефицит железа представляет собой одно из наиболее частых осложнений у пациентов с ХБП и выявляется более чем у половины из них и у 20–25% диализных пациентов. Применение препаратов железа хотя и способствует улучшению контроля анемии у этой тяжелой категории больных, но не решает проблему полностью. Прежде всего это связано с неодинаковой практикой применения препаратов железа в различных странах, что обусловлено расхождением в национальных клинических рекомендациях и отсутствием четкой позиции по этому вопросу в международных клинических рекомендациях KDIGO. Так, например, в рекомендациях KDIGO 2012 г. предложено начинать лечение препаратами железа при уровне ферритина < 500 нг/мл и насыщении трансферрина железом (НТЖ) < 30% и прекращать лечение при достижении этих же уровней, что не представляется возможным и ло-

¹ Wish J.B. Treatment of anemia in kidney disease: beyond erythropoietin. *Kidney Int. Rep.* 2021; 6 (10): 2540–2553.

² Karaboyas A., Morgenstern H., Pisoni R.L. Association between serum ferritin and mortality: findings from the USA, Japan and European dialysis outcomes and practice patterns study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; 33 (12): 2234–2244.

³ 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.



Симпозиум компании Astellas

гичным. В рекомендациях NICE (Великобритания, 2017) показано прекращать лечение препаратами железа при достижении уровней ферритина 500–800 нг/мл, а в рекомендациях KDOQI (США, 2013) вообще не лимитировано применение препаратов железа у пациентов. Проблема заключается и в том, что нет единого мнения, в каких дозах и при каком уровне ферритина безопасно применять железо для лечения анемии. Между тем на сегодняшний день установлена четкая связь уровней сывороточного ферритина со смертностью от всех причин и госпитализацией из-за сердечно-сосудистых заболеваний⁴. Было показано, что количество госпитализаций и смертность увеличиваются почти в два раза при повышении уровня ферритина более 200 нг/мл. В исследовании G. Rostoker и соавт. было продемонстрировано, что эра применения препаратов железа у больных на гемодиализе способствовала развитию гемосидероза у подавляющего большинства пациентов. Для лечения анемии пациентам с ХБП стандартно назначается внутривенное применение железа. В исследовании K. Kalantar-Zadeh и соавт. (2005) была выявлена ассоциация между дозой внутривенно вводимого железа и уровнями общей и сердечно-сосудистой смертности⁵. Разумной дозой внутривенных препаратов железа была признана доза, не превышающая 300 мг в месяц. Каковы механизмы негативного воздействия высоких доз железа? Введение железа дополнительно увеличивает уровень гепсидина и препятствует рециркуляции железа из стареющих эритроцитов, снижает поступление железа в эритроциты.

Увеличение количества активных форм кислорода, вызванное перегрузкой костного мозга железом, может способствовать снижению потенциала пролиферации предшественников эритроидов и нарушению дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток костного мозга. Гепсидин – ключевой регулятор метаболизма железа в организме. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), риски перегрузки железом возникают при концентрациях ферритина в сыворотке более 200 нг/мл у мужчин и более 150 нг/мл у женщин. Большинство стран, за исключением Японии, согласны с тем, что у пациентов с ХБП уровень железа должен быть выше. Ситуация похожа на таковую с сахарным диабетом (СД), 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 С-реактивного белка (СРБ) < 0,1 мг/дл, находящихся на гемодиализе⁶. 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, имевших уровень ферритина 30–80 нг/мл и НТЖ > 20%. Резистентность к проводимой терапии анемии может быть обусловлена перегрузкой железом, высоким уровнем гепсидина, воспалением, инфекцией и другими факторами риска. По мнению

профессора Е.В. Шутова, преодоление резистентности вследствие значительного увеличения доз ЭСС и препаратов железа приводит к отрицательным результатам, и эта сложная проблема требует скорейшего решения. До настоящего времени не установлены целевые уровни ферритина и НТЖ, оптимальные пути введения железа. Определенные надежды связаны с внедрением новых классов препаратов для лечения анемии⁷.

В этой связи трудно переоценить появление нового класса препаратов – ингибиторов пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора (Hypoxia-Inducible Factor Prolilhydroxylase Inhibitors – HIF-PHI), или ингибиторов пролилгидроксилазы HIF.

Профессор Е.В. Шутов сделал краткий экскурс в историю изучения класса HIF-PHI. В 1991 г. учеными было установлено, что в почках и печени гипоксические или ишемические состояния индуцируют выработку ядерных факторов, что способствует экспрессии эритропоэтина (ЭПО) путем связывания с элементами, расположенными на третьем конце гена ЭПО человека, впервые описанного как HIF. В 1993 г. выявлено повсеместное распространение этой системы, чувствительной к кислороду, у млекопитающих. В 1995 г. выделен и очищен HIF-1, подтверждено, что HIF-1 содержит две субъединицы – HIF-1α и HIF-1β. Активация HIF происходит при снижении уровня кислорода^{8,9}. В условиях нормального уровня кислорода HIF-PH (пролилгидроксилаза HIF) находится в достаточном количестве и вызывает непрерывное разрушение HIF-1α, предотвращая активацию ответа на гипоксию. При

⁴ 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.

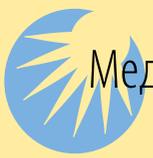
⁵ Kalantar-Zadeh K., Regidor D.L., McAllister C.J., et al. Association between administered intravenous iron and survival in different subgroups of patients on maintenance hemodialysis. *JASN.* 2005; 36: 3079–3080.

⁶ *Nutrients.* 2022; 15 (1): 125.

⁷ Shutov E., Sulowicz 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 (9): 1629–1639.

⁸ Locatelli F., Fishbane S., Block G.A., Macdougall I.C. Targeting hypoxia-inducible factors for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients. *Am. J. Nephrol.* 2017; 45: 187–199.

⁹ Schofield C., Ratcliffe P.J. Oxygen sensing by HIF hydroxylases. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 2004; 5 (5): 343–354.



Симпозиум компании Astellas

пониженном уровне кислорода HIF-RH неактивен, так как кислород необходим для ферментативной реакции, поэтому происходит накопление HIF-1 α . HIF-1 α димеризуется с HIF-1 β и поступают в ядро, стимулируя транскрипцию гена, отвечающего за эритропоэз.

Изучается также защитная роль HIF-RH1 (ингибиторов пролилгидроксилазы HIF) при сердечно-сосудистых заболеваниях. По данным исследований *in vitro*, HIF-RH1 способствовали уменьшению ишемического и реперфузионного повреждения миокарда, снижению гипертензии, регрессии атеросклероза¹⁰. Препараты класса HIF-RH1 показали защитную роль при остром повреждении почек (ОПН), а также при диабетической нефропатии. Нейропротекторные эффекты ингибиторов пролилгидроксилазы HIF заключаются в потенциальной защите от ишемического церебрального поражения, от поражения спинного мозга и в улучшении течения болезни Паркинсона. Эффекты HIF-RH1, связанные с защитой органов (сердце, почки, печень, легкие), изучаются в рамках нескольких клинических исследований.

Препарат роксадустат представляет класс ингибиторов пролилгидроксилазы HIF, стимулирует выработку гемоглобина и эритроцитов. Роксадустат – первый пероральный препарат, одобренный для пациентов с анемией при хронической болезни почек. В чем заключается механизм действия препарата? Роксадустат ин-

гибирует пролилгидроксилазу HIF, что приводит к накоплению HIF- α . HIF- α перемещается в ядро, где образует транскрипционный комплекс с HIF- β . Комплекс HIF- α/β вызывает транскрипцию генов эритропоэза и метаболизма железа.

Эврензо (роксадустат) является первым препаратом нового класса для терапии анемии при ХБП почти за 30 лет с момента появления ЭСС. Препарат одобрен для лечения анемии при ХБП более чем в 40 странах мира. В 2022 г. Эврензо был одобрен в России для лечения анемии при ХБП.

Активация пути HIF препаратом Эврензо (роксадустат) запускает скоординированный эритропоэтический ответ. Препарат положительно влияет не только на эритропоэз вследствие увеличения синтеза эндогенного эритропоэтина, но и на абсорбцию железа, снижает продукцию гепсидина. Это обуславливает возможность его применения у больных с резистентной к ЭСС анемией.

Проведена программа клинических исследований фазы III, в которых приняли участие более 9600 пациентов со всего мира^{7, 10-18}. Эффективность и безопасность роксадустата изучали у пациентов, не получавших диализ, а также у больных на инцидентном и стабильном диализе.

В мультицентровом рандомизированном исследовании с участием додиализных пациентов, в том числе из ГКБ им. С.П. Боткина, была продемонстрирована более высо-

кая эффективность роксадустата в терапии анемии по сравнению с плацебо⁷. Роксадустат был эффективен в достижении и поддержании уровня гемоглобина независимо от использования спасительной терапии. Роксадустат снижал уровень липопротеидов низкой плотности. В исследованиях было показано, что роксадустат снижает уровни гепсидина и ферритина в сыворотке и повышает уровень трансферрина. Результаты трех двойных слепых плацебо-контролируемых исследований фазы III, где роксадустат сравнивали с плацебо, у пациентов с анемией при ХБП, не получавших диализ, были объединены и сопоставлены с результатами открытого исследования, где сравнивали роксадустат и дарбэпоэтин альфа в той же популяции¹⁵. Анализ региональных объединенных результатов (n = 4886) показал, что роксадустат был более эффективным, чем плацебо, и так же эффективен, как дарбэпоэтин альфа, для коррекции гемоглобина. При этом роксадустат был более эффективен, чем дарбэпоэтин альфа, по достижению целевого уровня гемоглобина без спасительной терапии. В рандомизированном исследовании с участием пациентов на инцидентном диализе (n = 1043) была продемонстрирована не худшая эффективность роксадустата по сравнению с эпоэтином альфа в коррекции уровня гемоглобина. В клиническом исследовании фазы III HIMALAYAS было показано, что терапия роксадустатом приводила к более значимому

¹⁰ Miao M., Wu M., Li Y. Clinical potential of hypoxia inducible factors prolyl hydroxylase inhibitors in treating nonanemic diseases. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 837249.

¹¹ EVRENZO SmPC. An overview of Evrenzo and why it is authorised in the EU. August 2021.

¹² 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.

¹³ Coyne D.W., Roger S.D., Shin S.K., et al. Roxadustat for CKD-related anemia in non-dialysis patients. *Kidney Int. Reh.* 2020; 6 (3): 624–635.

¹⁴ 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 (DOLOMITES). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36 (9): 1616–1628.

¹⁵ 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.

¹⁶ 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.

¹⁷ Csiky B., Schomig 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.

¹⁸ Charlytan 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.



Симпозиум компании Astellas

снижению применения внутривенно вводимого железа по сравнению с эпоэтином альфа. Важно, что дозировка роксадустата была одинаковой и у пациентов с повышенным уровнем СРБ, и у пациентов с нормальным уровнем СРБ. Напротив, средние дозы эпоэтина альфа 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 ($p = 0,0088$).

Эврензо (роксадустат) демонстрировал сопоставимую с ЭСС эффективность в достижении и поддержании целевого уровня гемоглобина у пациентов, находящихся на инцидентном и стабильном диализе. В ряде исследований фазы III было показано, что Эврензо устойчиво снижает уровень гепсидина по сравнению с плацебо и ЭСС у пациентов независимо от диализного статуса. В исследованиях была подтверждена способность препарата Эврензо снижать потребность пациентов, находящихся на инцидентном диализе, в применении внутривенно вводимого железа по сравнению с ЭСС.

Проспективное исследование Y. Zhou и соавт. (Китай, 2021) было посвящено изучению эффективности применения роксадустата у диализных пациентов с резистентностью к лечению анемии при ХБП¹⁹. После терапии роксадустатом уровни трансферрина и общая железосвязывающая способность повысились, тогда как НТЖ и уровень холестерина снизились. В 48,39% случаев были достигнуты целевые уровни гемоглобина.

В исследованиях фазы III были получены данные о кардиобезопасности препарата Эврензо. Было показано, что Эврензо сопоставим с ЭСС в отношении МАСЕ, МАСЕ+ и смерти от всех причин как у недиализных пациентов, так и находящихся на диализе^{15, 16}.

Согласно метаанализу 110 статей (11 рандомизированных исследований с участием пациентов не на диализе), роксадустат повышал уровень гемоглобина в сыворотке крови более значимо по сравнению с плацебо и сопоставимо с ЭСС. Был сделан вывод, что роксадустат является эффективным и безопасным препаратом для лечения ане-

мии у пациентов с ХБП на додиализных стадиях.

Опубликованный в апреле 2023 г. систематический обзор и метаанализ 133 работ (21 исследование) подтвердил, что роксадустат более эффективен и безопасен, чем стандартные ЭСС, при лечении анемии у китайских пациентов на гемодиализе²⁰.

В завершение выступления профессор Е.В. Шутов констатировал, что анемия считается важным осложнением ХБП и без адекватного лечения может иметь тяжелые последствия для пациентов. В этой связи особого внимания заслуживают ингибиторы пролилгидроксилазы HIF (роксадустат) – новый класс пероральных препаратов с новым методом дозирования для лечения анемии у больных ХБП. Ингибиторы пролилгидроксилазы HIF, первым представителем которых является роксадустат, имеют следующие преимущества:

- 1) снижение уровня гепсидина;
- 2) увеличение мобилизации внутренних запасов железа;
- 3) хорошую эффективность, независимо от воспаления;
- 4) снижение уровня ЛПНП.

Терапия анемии при ХБП. Взгляд клинического фармаколога

Хроническая болезнь почек относится к распространенным заболеваниям, которым страдают 10–15% взрослого населения. По мнению заведующего кафедрой общей и клинической фармакологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, заместителя главного врача по терапии ГКБ № 24 (Москва), д.м.н., профессора Сергея Кенсариновича ЗЫРЯНОВА, актуальность проблемы также заключается в том, что при ХБП значительно увеличивается риск развития системных осложнений, в том числе анемии.

Распространенность анемии увеличивается с увеличением стадии ХБП. По имеющимся данным, более чем у 83% пациентов с ХБП пятой стадии выявляется анемия. Важно, что связанная с ХБП анемия значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых событий, а также смерти от всех причин. В исследовании с участием 2423 пациентов с ХБП было показано, что анемия повышает риск смерти от всех причин на 65%, риск инфаркта, инсульта и смертности – на 48%.

Сегодня в распоряжении специалистов для коррекции анемии при ХБП имеются несколько терапевти-



Д.м.н., профессор
С.К. Зырянов

ческих опций – препараты железа, препараты эритропоэтинов, гемотрансфузии, а также активаторы механизма HIF. Несомненно, многообещающим новым классом

¹⁹ 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.

²⁰ J. Clin. Med. 2023; 12 (7): 2450.



Симпозиум компании Astellas

пероральных препаратов являются ингибиторы пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора. Большое значение в создании нового класса препаратов имело описание механизма клеточного ответа на гипоксию и роли HIF, сделанное Уильямом Келином, Греггом Семенци и сэром Питером Рэтклиффом. В 2019 г. ученым была присуждена Нобелевская премия за исследования того, как клетки реагируют на кислород и его отсутствие.

Существует несколько основных причин развития анемии при ХБП: снижение чувствительности почек к кислороду; хроническое воспаление, способствующее повышению концентрации гепсидина; снижение выработки эритропоэтина; дефицит железа. Ингибиторы пролилгидроксилазы HIF имитируют естественную реакцию организма на гипоксию, запуская скоординированный эритропоэтический ответ, учитывая всю многофакторность анемии.

Роксадустат – первый ингибитор пролилгидроксилазы HIF, зарегистрированный в России, который открывает новые возможности в терапии анемии у пациентов с ХБП. Профессор С.К. Зырянов кратко охарактеризовал способ применения препарата. Роксадустат следует принимать три раза в неделю, через день. После третьего дня приема делается двухдневный перерыв. 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 неделю²¹.

Оценивая клинико-фармакологические характеристики роксадустата, эксперт отметил способность препарата длительно поддерживать достигнутый 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 ЭСС в течение двух лет¹⁶.

Использование роксадустата позволяет удерживать стабильный уровень гемоглобина независимо от наличия воспаления у больных анемией при ХБП. По данным исследования ROCKIES, прием роксадустата пациентами на диализе независимо от уровня СРБ приводил к более эффективному повышению и поддержанию стабильного уровня гемоглобина по сравнению с эпоэтином альфа¹².

Применение роксадустата приводит к снижению использования внутривенно вводимого железа. Исследованиями было подтверждено, что роксадустат поддерживал уровень железа при меньшем использовании внутривенно вводимых препаратов железа по сравнению с ЭСС у пациентов без диализа и у больных на диализе^{15, 22}.

Безусловно, важен профиль безопасности препарата. В исследованиях роксадустат показал сопоставимый с ЭСС профиль безопасности в отношении сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин как у пациентов, не находящихся на диализе, так и у больных на инцидентном диализе.

Резюмируя вышесказанное, профессор С.К. Зырянов сформулировал следующие выводы:

1) ингибиторы пролилгидроксилазы HIF, в частности роксадустат, сопоставимы по эффективности с текущим стандартом терапии

ЭСС, что определялось по среднему уровню гемоглобина в течение 104 недель у недиализных пациентов с ХБП и в течение 52 недель у пациентов на диализе;

- 2) у получавших роксадустат пациентов наблюдалось снижение гепсидина, частоты внутривенного введения препаратов железа и проведения спасительной терапии по сравнению с группами плацебо и ЭСС;
- 3) роксадустат не повышал риск кардиособытий и смерти по сравнению с ЭСС у недиализных пациентов и у пациентов на инцидентном диализе;
- 4) общий профиль безопасности роксадустата был сопоставим с ЭСС по большинству оцененных критериев безопасности.

«Важной особенностью препарата является пероральный путь введения, который отличает роксадустат от эритропоэз-стимулирующих средств, широко используемых сегодня», – подчеркнул эксперт.

К сожалению, далеко не все пациенты с анемией при ХБП получают адекватную терапию и, соответственно, подвергаются связанным с анемией рискам. Как можно получить лекарство бесплатно? По словам профессора С.К. Зырянова, в большинстве случаев лекарственные средства предоставляются бесплатно. Назначение лекарственного препарата, не включенного в перечень ЖНВЛП/клинические рекомендации, определено Федеральным законом от 21.11.2011 № 323 «Об основах охраны здоровья граждан». Согласно закону, назначение и применение по медицинским показаниям препаратов, не входящих в список ЖНВЛП, возможно в случае их замены из-за индивидуальной непереносимости или по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии. Жизненные показания определяет консилиум для каждого конкретного пациента. 🌐

²¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эврензо. РУ ЛП-007968.

²² 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.

LANCET

На острие медицинских технологий



Средства
визуализации



Анестезиология
и реаниматология



Менеджмент крови



Онкология



Пульмонология



Ревматология



Почечная терапия



Антибиотикорезистентность: лечим сейчас – смотрим в будущее

В последние годы проблема распространения устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам приобретает глобальный характер. Инфекции мочевыводящих путей и вопросы их лечения представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной медицины. На XIII Конгрессе Российского общества урологов под председательством академика РАН, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, главного уролога Минздрава России Дмитрия Юрьевича ПУШКАРЯ состоялся симпозиум, посвященный вопросам антибиотикорезистентности возбудителей инфекций мочевыводящих путей. Ведущие эксперты в области урологии рассмотрели структуру и частоту антибиотикорезистентности основных уропатогенов, обсудили современные клинические рекомендации и стандарты по ведению пациентов с инфекциями мочевыводящих путей. По мнению экспертов, рациональный подход к лечению инфекционно-воспалительных урологических заболеваний, основанный на принципах доказательной медицины, позволит снизить рост распространения антибиотикорезистентности и повысить эффективность терапии.



Член-корр. РАН,
д.м.н., профессор
Р.С. Козлов

Как отметил в начале своего выступления член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ректор Смоленского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) Роман Сергеевич КОЗЛОВ, в настоящее время во всем мире наблюдается глобальный рост антибиотикорезистентности микроорганизмов. По разным дан-

Антибиотикорезистентность основных возбудителей инфекций мочевыводящих путей

ным, в мире от 700 тыс. до 4 млн человек ежегодно погибают от инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами. При отсутствии решения проблемы, по расчетам специалистов, к 2050 г. от инфекций будут умирать 10 млн человек.

В связи со стремительным распространением антибиотикорезистентности в течение последних десятилетий в разных странах были инициированы многоцентровые исследования, посвященные изучению структуры возбудителей и чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. В нашей стране накоплен большой опыт проведения масштабных исследований антибиотикорезистентности возбудителей распространенных инфекций, в том числе инфекций мочевыводящих путей (ИМП).

Российскими учеными Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии (Смоленск) и кафедры

клинической фармакологии Смоленской государственной медицинской академии (в настоящее время Смоленский государственный медицинский университет) в сотрудничестве с ведущими урологическими клиниками РФ в 1997–2006 гг. были проведены исследования УТИАР-1, УТИАР-2, УТИАР-3, целью которых было изучить структуру возбудителей ИМП и чувствительность штаммов основных уропатогенов в различных регионах России.

Этиологическую структуру и чувствительность возбудителей амбулаторных и госпитальных ИМП к антибактериальным препаратам у детей изучали в многоцентровом исследовании АРМИД (2000). В многоцентровом проспективном эпидемиологическом исследовании АРИМБ (2002) проводили оценку распространения антибиотикорезистентности возбудителей ИМП у беременных.

Позже для более широкого изучения эпидемиологии, этиологиче-



XIII Конгресс Российского общества урологов

ской структуры и чувствительности возбудителей внебольничных ИМП к применяемым в клинической практике антимикробным препаратам в отдельных субпопуляциях пациентов (дети, подростки, взрослые, беременные) было проведено проспективное многоцентровое микробиологическое исследование ДАРМИС. Исследование проходило в два этапа: ДАРМИС-1 (2009–2011) с участием 28 центров из 20 городов, ДАРМИС-2 (2017–2018) – 34 центра из 26 городов России, Беларуси и Казахстана. В этом году по инициативе МАКМАХ запланировано проведение исследования ДАРМИС-3 для изучения динамики антибиотикорезистентности уропатогенов в РФ.

Докладчик подробно прокомментировал результаты многоцентрового исследования ДАРМИС-2. В рамках исследования оценивали динамику антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных ИМП в различных субпопуляциях пациентов. В исследование был включен 1161 бактериальный изолят, полученный от детей и взрослых обоего пола всех возрастных групп с острыми внебольничными ИМП и с обострением хронических ИМП. Анализ этиологической структуры возбудителей неосложненных и осложненных ИМП показал, что энтеробактерии (*Enterobacteriales*) составили в общей сложности 90,6% (1052 изолята) от всех выделенных уропатогенов. Наиболее частым видом была *Escherichia coli*¹. Однако полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о постепенном снижении доли кишечной палочки в структуре возбудителей ИМП. Отмечена возрастающая роль в патогенезе ИМП других представителей семейства *Enterobacteriales*, прежде всего *Klebsiella pneumoniae*.

Согласно результатам оценки чувствительности изолятов, регистрируется высокая частота резистент-

ности *E. coli* к ампициллину (57,7%), амоксициллину/клавуланату (43%) и триметоприму/сульфаметоксазолу (36,9%).

В ходе исследования отмечен резкий рост продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) при внебольничных ИМП по сравнению с предыдущим исследованием ДАРМИС. По данным исследования, показан значительный рост продукции БЛРС за последние 10 лет: при неосложненных внебольничных ИМП – с 2,3 до 19,5%, при осложненных ИМП – с 13,9 до 32,6%. Эти данные свидетельствуют о снижении чувствительности кишечной палочки к цефалоспорином, что ограничивает их рутинное применение в российской практике. Кроме того, с практической точки зрения беспокойство вызывает высокая частота резистентности к фторхинолонам.

В отношении *E. coli* максимальную активность среди пероральных препаратов сохраняют фосфомицин и нитрофураны, в частности фуразидин калия. Отмечена высокая чувствительность *E. coli* к карбапенемам.

В исследовании были проанализированы изоляты, полученные от беременных с ИМП. Из них у 60,2% была бессимптомная бактериурия, у 39,8% женщин – симптоматическая ИМП. В данной субпопуляции показатели резистентности уропатогенов были ниже, чем в субпопуляции взрослых. Так, уровень устойчивости микроорганизмов к цефалоспорином третьего поколения составил 7–8%. В отношении *E. coli* максимальную активность продемонстрировали нитрофурантоин (100%) и фосфомицин (97,3%).

В субпопуляции детей и подростков также наблюдались самые высокие показатели чувствительности *E. coli* для фосфомицина (99%) и нитрофурантоина (97,1%). Так же как в субпопуляции взрослых, у детей

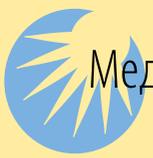
и подростков отмечено увеличение продукции БЛРС – с 6,3 до 23,5%. Таким образом, результаты исследования ДАРМИС-2 свидетельствуют о распространении резистентности к фторхинолонам и росту продукции БЛРС у энтеробактерий.

По словам профессора Р.С. Козлова, в эпоху роста устойчивости микроорганизмов к антибактериальной терапии в реальной практике необходимо применять препараты узкого спектра действия с меньшим сопутствующим ущербом. Помимо этого, для того чтобы обеспечить эффективное лечение ИМП, необходимо использовать антибактериальные препараты не только с высоким эрадикационным потенциалом против уропатогенов, но и экологически безопасные.

В настоящее время препаратом выбора для лечения ИМП по праву считается фуразидин калия – производное нитрофурана. Терапия фуразидином калия имеет ряд преимуществ в сравнении с препаратами других групп. Установлено, что у препаратов класса нитрофуранов отсутствует перекрестная резистентность с другими классами антибиотиков. В многочисленных исследованиях доказана высокая активность фуразидина калия против основных возбудителей ИМП. Международные и федеральные российские клинические рекомендации по лечению ИМП в качестве средств первой линии призывают использовать нитрофураны и фосфомицина трометамол.

В заключение профессор Р.С. Козлов подчеркнул, что при выборе антибактериальной терапии ИМП следует учитывать современное состояние спектра возбудителей ИМП и их антибиотикочувствительность. Необходимым условием для сдерживания роста антибиотикорезистентности микроорганизмов является строгий контроль за применением антибактериальных препаратов.

¹ Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 2: 134–146.



Д.м.н., профессор
Т.С. Перепанова

Председатель Московского общества урологов, д.м.н., профессор, руководитель группы инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии отдела общей и реконструктивной урологии Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России Тамара Сергеевна ПЕРЕПАНОВА рассказала о современных подходах к терапии инфекций нижних отделов мочевыводящих путей, основанных на российских и международных клинических рекомендациях. Она отметила, что в настоящее время в связи с появлением новых данных об антибиотикорезистентности микроорганизмов все чаще возникает необходимость в регулярном обновлении клинических рекомендаций по лечению ИМП.

Сегодня в ежедневной врачебной практике специалисты опираются на Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов», подготовленные в 2022 г. экспертами Российского общества урологов (РОУ), МАКМАХ, Межрегиональной общественной

Международные и российские рекомендации по лечению инфекций нижних отделов мочевыводящих путей: сходства и различия

организацией «Рациональная фармакотерапия в урологии», а также клинические рекомендации «Цистит у женщин» Минздрава России, разработанные при участии РОУ. В документах отражены стандартизированные подходы к терапии ИМП на основе доказательных исследований.

Докладчик подчеркнула, что для назначения адекватной антибактериальной терапии необходимо знать этиологическую структуру возбудителей ИМП и уровень их чувствительности к антибиотикам. Результаты исследований свидетельствуют, что ведущим возбудителем ИМП во всем мире является уропатогенная кишечная палочка (*E. coli*)². Также в последние годы среди этиологически значимых возбудителей ИМП значительно возросла роль *K. pneumoniae*.

В исследовании NoDARS-UTI (2017), которое включало данные об ИМП на территории шести стран (Финляндии, Германии, Латвии, Польши, России и Швеции), показано, что ведущим этиологическим фактором развития ИМП является *E. coli*. По данным исследования, в России выявлена устойчивость *E. coli* к ампициллину, ципрофлоксацину и ко-тримоксазолу. Отмечено сохранение чувствительности *E. coli* в отношении меропенема, нитрофурантоина, фосфомицина³. В свою очередь, в исследовании SURF, в котором были проанализированы изоляты из мочи 2848 негоспитализированных женщин в Бельгии, Великобритании, Италии, Испании и России, также было обнаружено, что *E. coli* является наиболее распространенным выделенным уропатогеном и обладает высокой чув-

ствительностью к нитрофурантоину, фосфомицину и мециллиаму⁴. Данные зарубежных исследований подтвердили результаты многоцентрового проспективного эпидемиологического исследования ДАРМИС-2 (2018). Установлено, что среди возбудителей неосложненной ИМП в России во всех возрастных категориях лидирующее место занимает *E. coli*. При этом максимальной активностью в отношении *E. coli* обладают пероральные препараты фосфомицин и нитрофурантоин. Из парентеральных препаратов наибольшей активностью характеризовались карбапенемы. Результаты данного исследования свидетельствуют о росте продукции БЛРС и высокой частоте резистентности уропатогенов к фторхинолонам, цефалоспорином и аминопенициллинам¹.

В 2019 г. в международных рекомендациях были обновлены данные о критериях бактериурии для снижения риска гипердиагностики этого состояния. Так, в рекомендациях Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) этиологически значимым титром микроорганизмов считается более 10^3 КОЕ/мл, Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) – более 10^5 КОЕ/мл. По мнению шведских экспертов, этиологически значимым является выявление штамма бактерий в титре более 10^2 КОЕ/мл. В рекомендациях Американской урологической ассоциации и Канадской ассоциации урологов (American Urological Association, AUA/Canadian Urological Association, CUA) отмечено, что диагноз ИМП может быть поставлен

² Wagenlehner F.M.E., Johansen T.E.B., Cai T., et al. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. Nat. Rev. Urol. 2020; 17 (10): 586–600.

³ Ny S., Edquist P., Dumpis U., et al. Antimicrobial resistance of Escherichia coli isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia. J. Glob. Antimicrob. Resist. 2019; 17: 25–34.

⁴ Tutone M., Johansen T.E.B., Cai T., et al. Susceptibility and Resistance to Fosfomycin and other antimicrobial agents among pathogens causing lower urinary tract infections: findings of the SURF study. Int. J. Antimicrob. Agents. 2022; 59 (5): 106574.



XIII Конгресс Российского общества урологов

при наличии клинических симптомов и титре менее 10^3 КОЕ/мл. По словам профессора Т.С. Перепановой, новые знания о патогенезе ИМП, совершенствование методов исследования меняют принципы антибактериальной терапии. В соответствии с современными представлениями, при выявлении у взрослых пациентов бессимптомной бактериурии назначения антибактериальных препаратов без объективных показаний не рекомендуется. Альтернативой антибактериальной терапии бессимптомной бактериурии является применение фитотерапии.

При назначении антибиотиков при ИМП следует ориентироваться прежде всего на клинические симптомы заболевания, локальные данные о резистентности уропатогенов, характеристики фармакодинамики и фармакокинетики антибактериального препарата, особенности урологической инфекции (асимптоматическая бактериурия, катетер-ассоциированная ИМП, острая ИМП на фоне структурных аномалий и др.). Выбор конкретного антибиотика для лечения ИМП осуществляется на основании данных о чувствительности антибактериального препарата. При этом следует учитывать не только спектр действия антибиотика, но и потенциальные экологические нарушения, включая риск появления резистентных штаммов.

Сегодня накоплены данные о влиянии различных классов антибиотиков на кишечную микрофлору. Ампициллин, амоксициллин, ко-амоксиклав угнетают как аэробную, так и анаэробную флору. Цефалоспорины третьего поколения уменьшают количество энтеробактерий и увеличивают число энтерококков и *Clostridioides difficile*. В свою

очередь, фторхинолоны элиминируют и угнетают энтеробактерии, но слабо поражают энтерококки и анаэробы.

В 2018 г. были опубликованы обновленные европейские рекомендации по эпидемиологии, диагностике, терапии и ведению неосложненных ИМП у взрослых пациентов. Отмечено, что фторхинолоны и цефалоспорины ассоциируются с высоким риском микробиологического коллатерального эффекта вследствие селекции мультирезистентных патогенов или повышенного риска *C. difficile*-ассоциированного колита. Поскольку фторхинолоны и цефалоспорины играют важную роль в лечении осложненных инфекций, клинические последствия повышенной резистентности из-за их использования при неосложненной инфекции были оценены как более сильные, чем другие антибиотики, рекомендованные для лечения острого неосложненного цистита. Фторхинолоны и цефалоспорины не должны больше применяться в лечении острого неосложненного цистита, за исключением случаев, когда нет альтернативы^{5,6}.

Согласно рекомендации EAU 2023 г., препаратами выбора в терапии острого неосложненного цистита у женщин являются фосфомицина трометамол, препараты группы нитрофуранов – нитрофурантоин макрокристаллический и моногидрат/макрокристаллический, нитрофурантоин макрокристаллический пролонгированного действия, а также пивмециллином. В российских федеральных клинических рекомендациях 2022 г. по лечению острого бактериального цистита также в качестве терапии первого выбора указаны фосфомицина трометамол, нитрофураны – фуразидин, фуразидина калиевая

соль с магния гидрокарбонатом (Фурамаг), нитрофурантоин. К альтернативным препаратам относят цефиксим и нифурател⁷.

Фурамаг, содержащий калиевую соль фуразидина с магния карбонатом, – противомикробное средство широкого спектра действия, относящееся к группе нитрофуранов. Механизм действия препарата связан с ингибированием синтеза нуклеиновых кислот. Фурамаг одновременно подавляет синтез белков, метаболизм аэробной энергии, синтез ДНК и РНК, а также клеточной оболочки. Тройной механизм действия Фурамага обеспечивает высокую антибактериальную активность. Препарат характеризует благоприятный фармакокинетический профиль. После одной дозы Фурамага (50 мг) максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через три часа и сохраняется на протяжении шести – восьми часов, в моче обнаруживается через три-четыре часа. Высокая степень биодоступности Фурамага позволяет получить эффект от лечения в меньших дозах по сравнению с другими препаратами.

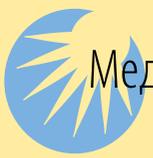
В исследовании установлено, что Фурамаг обладает в восемь раз меньшей токсичностью по сравнению с нитрофурантоином и при этом для уничтожения *E. coli* достаточно его меньшей концентрации⁸. По данным наблюдений, Фурамаг в четыре раза реже, чем нитрофурантоин, вызывает развитие побочных эффектов. Далее докладчик рассмотрела отечественные и международные рекомендации по диагностике и лечению бессимптомной (асимптоматической) бактериурии. В рекомендациях Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 2019 г. указано, что асимптомати-

⁵ Bell B.G., Schellevis F, Stobberingh E., et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. BMC Infect. Dis. 2014; 14: 13.

⁶ Kranz J, Schmidt S, Lebert C., et al. Epidemiology, diagnostics, therapy, prevention and management of uncomplicated bacterial outpatient acquired urinary tract infections in adult patients: update 2017 of the interdisciplinary AWMF S3 guideline. Urologe A. 2017; 56 (6): 746–758.

⁷ Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов», 2022 г.

⁸ INMA Europe Sarl – Report study 3573, 03.07.2019.



ческая бактериурия определяется при наличии одного или более видов бактерий, растущих в моче в количестве 10^5 и более КОЕ/мл, независимо от наличия пиурии, в отсутствие признаков и симптомов, присущих ИМП.

Другая формулировка для определения бессимптомной бактериурии предложена экспертами AUA в 2023 г. По их мнению, асимптоматической может считаться любая бактериурия без клинических симптомов. Указано, что асимптоматическая бактериурия вносит большой вклад в нерациональное применение антибиотиков и способствует появлению антибиотикорезистентных микроорганизмов.

В рекомендациях IDSA 2019 г. и EAU 2021 г. подчеркивается, что при выявлении бессимптомной бактериурии назначение антибактериальной терапии не рекомендуется женщинам без факторов риска, в постменопаузе, пациентам с регулируемым сахарным диабетом, пожилым, живущим в домах престарелых. Кроме того, антибиотики не следует назначать пациентам с дисфункцией нижних мочевыводящих путей и после реконструктивных операций на нижних мочевыводящих путях, пациентам с трансплантацией почки, до артропластики, пациентам с рецидивирующей ИМП. Применение антибиотиков считается целесообразным перед эндоурологическими операциями с повреждением слизистой оболочки мочевыводящих путей. Также антибактериальная терапия показана беременным для снижения риска развития пиелонефрита⁹.

Профессор Т.С. Перепанова отметила, что увеличение частоты рецидивов ИМП связано с нерациональным использованием антибиотиков. Стратегия ведения пациентов с ре-

цидивирующими ИМП включает модификацию поведения, антимикробную и неантимикробную профилактику. К антимикробной профилактике относят постколитальную антибиотикотерапию, интермиттирующие курсы самолечения. Также в ряде зарубежных публикаций в профилактических целях рекомендуется проведение длительной антибиотикотерапии в субингибирующей дозе.

В отличие от зарубежных консенсусов в федеральных клинических рекомендациях по лечению рецидивов цистита 2022 г. не рекомендовано длительное лечение антимикробными препаратами в субингибирующих дозах, поскольку оно способствует селекции резистентных штаммов микроорганизмов и образованию биопленок. В случае если меры неантимикробной профилактики оказались неэффективными, российские эксперты рекомендуют лечить обострения ИМП курсовыми дозами антимикробных препаратов. Препаратами первого выбора считаются фосфомицина трометамол и нитрофураны (Фурамаг).

Сравнительный анализ французских рекомендаций SPILF-AFU-SFHH и рекомендаций EAU 2018 г. по лечению ИМП показал, что основные различия касаются продолжительности антибактериальной терапии. Французские эксперты по-прежнему отдают предпочтение длительному лечению, тогда как эксперты EAU рекомендуют лечение продолжительностью пять дней, в том числе в случае неосложненного острого пиелонефрита¹⁰.

Интересные данные получены при сравнении позиций EAU и AUA, CUA, Общества уродинамики, женской тазовой медицины и реконструкции мочеполовой системы

(SUFU) в отношении диагностики и лечения ИМП. Так, рекомендации AUA/CUA/SUFU подчеркивают важность бактериурии с низким количеством колоний и рекомендуют порог 10^2 КОЕ/мл у лиц с симптомами рецидивирующей ИМП. Данные рекомендации также включают ко-тримоксазол в число антибиотиков первой линии с рекомендацией «в зависимости от местной антибиотикограммы». Кроме того, эксперты AUA/CUA/SUFU по-прежнему рекомендуют клюкву (сок, коктейль, таблетки) в качестве терапии ИМП, несмотря на низкий уровень доказательности.

В руководствах как EAU, так и AUA/CUA/SUFU нитрофурантоин и фосфомицина трометамол считаются препаратами первой линии для лечения неосложненных ИМП. В европейских рекомендациях отмечается, что иммунопрофилактика у пациентов с рецидивирующими ИМП заслуживает рассмотрения в целях улучшения ведения пациентов и снижения дальнейшего неадекватного использования антибиотиков и связанных с этим рисков¹¹. Недавно опубликованы данные обобщающего анализа девяти ключевых международных рекомендаций по диагностике и лечению рецидивирующей ИМП у женщин. Показано, что в рекомендациях особенно часто встречаются различия в стратегиях профилактики, обеспечивающих уменьшение применения антибиотиков¹².

В завершение выступления докладчик отметила, что обзор международных клинических рекомендаций по ИМП демонстрирует различные подходы к их диагностике и лечению. При этом экспертные заключения научных сообществ разных стран не только различаются

⁹ Johnson S., Laverigne V., Skinner A.M., et al. Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on management of *Clostridioides difficile* infection in adults. Clin. Infect. Dis. 2021; 73 (5): 755–757.

¹⁰ Bruyere F., Goux L., Bey E., et al. Urinary tract infections in adults: comparison of the French and the European guidelines. Prog. Urol. 2020; 30 (8–9): 472–481.

¹¹ Naber K.G., Bonkat G., Wagenlehner F.M.E. The EAU and AUA/CUA/SUFU Guidelines on recurrent urinary tract infections: what is the difference? Eur. Urol. 2020; 78 (5): 645–646.

¹² Kwok M., McGeorge S., Mayer-Coverdale J., et al. Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women. BJU Int. 2022; 130 (3): 11–22.



XIII Конгресс Российского общества урологов

по смыслу, но и дают рекомендации разной силы. Это может отражать различия в критериях, используемых для определения силы, и в доказательствах, доступных в более поздних клинических руководствах. Например, рекомендации по исполь-

зованию D-маннозы варьируются от «не рекомендовано» до «рекомендовано», причем обе позиции основаны на данных одного и того же метаанализа.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что Экспер-

ты всех групп по разработке клинических рекомендаций должны использовать единый метод оценки качества или уровня доказательности, чтобы упростить сравнение различных руководств и облегчить интерпретацию.

Взаимодействие иммунной системы и кишечного микробиома в защите организма от инфекций и формировании антибиотикорезистентности

Как отметила врач аллерголог-иммунолог, заведующая кафедрой педиатрии Института последипломного образования Самарского государственного медицинского университета Минздрава России, д.м.н., доцент Наталья Бегиевна МИГАЧЕВА, на протяжении многих тысячелетий человек как биологический вид выживает благодаря уникальной иммунной системе, которая в процессе существования сформировала способ защиты организма от различных живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетически чужеродной информации. Иммунная система осуществляет в организме человека иммунологический надзор – контроль над генетическим постоянством нашей внутренней среды.

В ходе прогрессивной эволюции иммунная система человека совершенствовалась в процессе борьбы с многочисленными инфекционными патогенами. Способность организма противостоять различным патогенам обусловлена двумя механизмами: системным иммунным ответом и локальным (мукозальным) иммунитетом. Системные и мукозальные типы иммунитета также подразделяются на врожденный (неспецифический) и приобретенный (адаптивный). Врожденный иммунитет – быстрый, не зависящий от характера антигена, создает первую линию защиты против патогенов. Факторы врожденного иммунитета организма включают в себя целый ряд компонентов, таких

как механические барьеры, лимфоидная ткань слизистых оболочек, система комплемента, фагоцитоз, NK-клетки (естественные киллеры), Toll-подобные рецепторы.

Приобретенный иммунитет обеспечивает более медленный, но мощный ответ на конкретные антигены, способен к самоподдержанию и усилению, сопровождается формированием иммунологической памяти. В исследованиях последних лет рассматривается новая концепция мукозального иммунитета. Сформировалось понимание процессов, происходящих в слизистых с сопряженными лимфоидными образованиями в виде отдельной морфофункциональной структуры, обеспечивающей мукозальный иммунитет, а также новое понимание роли эпителиальных клеток в иммунном ответе – уход от понятия чисто механического эпителиального барьера. Доказано, что эпителиоциты участвуют в инициации иммунного ответа на патогены и аллергены¹³.

Основная роль в защите от колонизации патогенами при ИМП принадлежит факторам местного иммунитета (слизистая оболочка, иммунокомпетентные клетки, иммуноглобулины, мукозоассоциированная лимфоидная ткань). Мукозальная иммунная система играет важнейшую роль в поддержании иммунного гомеостаза, определяющего реализацию или, напротив, супрессию ответа на инфекционные антигены¹⁴. Механизмы защиты при приобретенном иммунитете связаны с клеточным (лимфоциты, дендрит-



Д.м.н., доцент
Н.Б. Мигачева

ные клетки) и гуморальным звеньями (антитела).

На сегодняшний день установлено, что здоровая, сбалансированная микробиота человека выступает в качестве барьера против инфильтрации и колонизации патогенов. В ряде исследований доказана роль микробиоты мочевыводящих путей в обеспечении защиты от проникновения патогенов. Барьерная функция микробиоты мочевыводящих путей обеспечивается вследствие ряда факторов, таких как конкуренция за места прикрепления и питание, продукция бактериальных метаболитов (короткоцепочечных жирных кислот), создание кислой среды, продукция антимикробных пептидов и поддержка эпителиального и мукозального барьера.

Безусловно, открытие микробных сообществ в мочевыводящих путях (уробиома) изменило прежние представления о стерильности мочи. В многочисленных исследованиях доказано, что нормальная микрофлора мочевыводящих путей представлена широким спектром микроорганизмов (лактобациллы, превотеллы, коринебактерии, гарднереллы, ши-

¹³ Gribar S.C., Richardson W.M., Sodhi C.P., Hackam D.J. No longer an innocent bystander: epithelial toll-like receptor signaling in the development of mucosal inflammation. *Mol. Med.* 2008; 14 (9–10): 645–659.

¹⁴ Mariano L.L., Ingersoll M.A. The immune response to infection in the bladder. *Nat. Rev. Urol.* 2020; 17 (8): 439–458.



геллы и др.). Изменение количества и состава микробиома мочевыводящих путей может приводить к нарушению местного иммунного ответа и является фактором риска развития рецидивирующих ИМП¹⁵. По данным исследований, на развитие и течение ИМП оказывает влияние состояние кишечного микробиома, который рассматривается в качестве резервуара для различных уропатогенов. Доказано, что нарушение биоценоза в кишечнике является независимым фактором риска рецидивирования ИМП. Кишечный микробиом – «барометр здоровья» с позиции физиологии и поддержания гомеостаза организма человека. Это своеобразный отдельный орган, который обеспечивает гастроинтестинальный гомеостаз, здоровый метаболизм, противомикробную защиту и иммунологическую толерантность. Таким образом, кишечная микробиота является ключевым фактором формирования и развития иммунитета. Микробиота играет основную роль на всех уровнях защиты организма, начиная с доиммунных механизмов и заканчивая воздействием на механизмы специфического (адаптивного) иммунитета, являясь главным «тренером» иммунной системы. Тысячелетия взаимодействия микрофлоры и организма человека научили нас не только эффективно защищаться от патогенов, но и предотвращать аутоиммунные и аллергические заболевания, то есть развили способность к иммунной регуляции. Как отметила Н.Б. Мигачева, в процессе эволюции инфекционные возбудители научились создавать симбиотические взаимоотношения, уклоняться от распознавания иммунной системой хозяина, точно повреждать иммунный ответ, а также приобрели новые факторы патогенности (вирулентности). Более того,

патогены получили способность использовать иммунную систему хозяина для собственного выживания, выделять вещества, которые подавляют иммунный ответ¹⁶.

Антибактериальная терапия оказывает существенное влияние на иммунитет и причиняет коллатеральный ущерб, связанный с нарушением кишечной микробиоты и микробиома человека в целом.

Изменение количества и состава локальной микробиоты при антибиотикотерапии приводит к нарушению ее взаимодействия с местной иммунной системой, в результате чего одновременно снижается активизирующая и толерогенная нагрузка комменсалов на все уровни защиты лимфоидной ткани слизистых. На уровне эпителия наблюдаются снижение продукции слизи и истончение барьера. Уменьшается секреция противомикробных пептидов, происходит дисрегуляция Т-клеточного адаптивного иммунитета, снижается продукция интерферона, интерлейкина 17. Клеточный компонент врожденного иммунитета, напротив, нарастает: увеличивается количество естественных киллеров и макрофагов, происходит выброс провоспалительных цитокинов¹⁷. Таким образом, все эти изменения ослабляют барьерную функцию слизистой оболочки и создают благоприятные условия для инвазии любых микроорганизмов и развития системных инфекций, в том числе и резистентными к антибиотикам штаммами.

Благодаря исследованиям последних лет стало известно, что кишечный микробиом является важнейшим резервуаром генов антимикробной резистентности.

При выборе антибактериального препарата для лечения ИМП необходимо учитывать фармакокинетику и антимикробную характеристику

антибиотика. Важным условием является экологическая безопасность антибактериальной терапии. Следует отдать предпочтение антибактериальному препарату, который нанесет наименьший урон микроэкологии человека и его иммунной системе.

В отличие от других противомикробных препаратов Фурамаг не оказывает влияния на полезную микрофлору и не вызывает развития дисбиоза. Фурамаг имеет высокую концентрацию в лимфоидной ткани и поэтому препятствует распространению инфекций. В ряде исследований показаны иммуностимулирующая активность и влияние на клеточный иммунитет препарата Фурамаг. Доказано, что он влияет на титр комплемента, повышает способность лейкоцитов к фагоцитозу, способствует стимуляции лейкопоэза. Кроме того, Фурамаг оказывает влияние на гуморальный иммунитет, способствует повышению уровня иммуноглобулина А в сыворотке и секреторного иммуноглобулина А в слизистых оболочках.

Данные сравнительного иммунологического исследования применения препарата Фурамаг для терапии инфекций урогенитального тракта у детей продемонстрировали его высокую эффективность, основанную на комплексном механизме действия – противомикробном и модулирующем реакции врожденного и адаптивного иммунитета, что обуславливает быструю локализацию и выведение патогенов и обосновывает применение Фурамага как препарата выбора при терапии повторных (рекуррентных) эпизодов урогенитальной инфекционной патологии¹⁸. Подводя итог, Н.Б. Мигачева подчеркнула, что основным путем решения проблемы антибиотикорезистентности является рациональный выбор и использование антибактериальных препаратов. ☺

¹⁵ Kenneally C., Murphy C.P., Sleator R.D., Culligan E.P. The urinary microbiome and biological therapeutics: novel therapies for urinary tract infections. *Microbiol. Res.* 2022; 259: 127010.

¹⁶ Doré J., Multon M.-C., Béhier J.-M. The human gut microbiome as source of innovation for health: which physiological and therapeutic outcomes could we expect? *Therapie.* 2017; 72 (1): 21–38.

¹⁷ Козлов И.П. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия. *РМЖ.* 2018; 8 (1): 19–27.

¹⁸ Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г. и др. Иммуностимулирующая активность препарата «Фурамаг» в процессе терапии повторных эпизодов инфекции урогенитального тракта у детей. *Современная педиатрия. Украина.* 2019; 6 (102): 33–40.



ФУРАМАГ®
ФУРАЗИДИН

ЛЕЧИМ СЕЙЧАС,
СМОТРИМ В БУДУЩЕЕ



OlainFarm



ФУТУРАМАГ

ДВИЖЕНИЕ НА САМЫХ ВЫСОКИХ СКОРОСТЯХ



Противомикробный препарат
первого уровня экологичности,
включенный в первую линию
терапии цистита¹⁻³

**Инструкция
по применению**



1. ИМП Фурамаг® 50 мг от 09.06.2022.

2. Перепанова Т.С. и соавт. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. 2022 г.

3. Классификация ВОЗ AWARE: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification> (дата доступа 10.11.2023).

Материал предназначен для медицинских фармацевтических работников.

СОЗДАНО OLAINFARM

ПРОИЗВЕДЕНО В ЛАТВИИ

125212, г. Москва,
Головинское ш., д. 5, корп. 1, эт. 2, пом. 2137А
Тел./факс +7 499 551 51 10
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com

RUFUR2600 17.11.2023



Оптимальная терапия симптомов нижних мочевых путей и хронической тазовой боли у мужчин с заболеваниями предстательной железы

Симптомы нижних мочевых путей (СНМП) и синдром хронической тазовой боли (СХТБ) вследствие заболеваний предстательной железы (ПЖ) широко распространены в мужской популяции и приводят к существенному снижению качества жизни. На симпозиуме, посвященном оптимальной терапии СНМП и СХТБ у мужчин с заболеваниями ПЖ, были представлены убедительные доказательства эффективного воздействия на фиброзный процесс с помощью отечественного комплексного препарата Лонгидаза. Симпозиум под председательством главного уролога Минздрава России, академика РАН, д.м.н., профессора Д.Ю. Пушкаря состоялся при поддержке компании «Петровакс» в рамках XXIII Конгресса Российского общества урологов (Казань, 14 сентября 2023 г.).



Д.б.н.
А.Р. Каюмов

Установлено, что урологические инфекции, основным возбудителем которых считается *Escherichia coli* (80%), в 90% случаев связаны с образованием биопленок¹. По словам заведующего кафедрой генетики института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета, д.б.н. Айрата Рашитовича КАЮМОВА, бактерии внутри биопленки способны выживать при действии лекарственных средств в таких высоких концен-

Влияние изолированного и комбинированного с антимикробными средствами препарата Лонгидаза на целостность бактериальных пленок и жизнеспособность микроорганизмов *in vitro*

трациях, которые не могут быть достигнуты в организме человека при применении препаратов в стандартных терапевтических дозах.

В связи с этим перспективным методом представляется использование ферментативной деструкции матрикса сформированной биопленки с помощью различных ферментов. Ферменты обладают низкой токсичностью, отсутствием резистентности и могут применяться в сочетании с антибиотиками. Но применение ферментов для лечения инфекционных заболеваний имеет свои ограничения. Основное из них – низкая стабильность и деградация протеолитическими ферментами организма, а также ингибирование ионами металлов. Тем не менее ферменты на сегодняшний день считаются лучшим вариантом для борьбы с биопленками.

Бовгиалуронидаза азоксимер представляет собой фермент гиалуронидазы, который конъюгирован с высокомолекулярным носителем, стабилизирующим его во внутренней среде организма. В исследованиях изучалось действие лиофилизата бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза) на биопленки бактерий, в том числе *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*². Исследования показали, что препарат Лонгидаза уже через четыре часа обработки обеспечивает разрушение матрикса зрелых биопленок грамположительных и грамотрицательных бактерий, более выраженное через 24 часа обработки. Не менее важно, что препарат Лонгидаза обеспечивает разрушение матрикса зрелых смешанных грамположительных и грамотрицательных бактерий.

¹ Kandil H., Gramp E., Vaghela T. Trends in antibiotic resistance in urologic practice. Eur. Urol. Focus. 2018; 4 (3): 363–373.

² Тризна Е.Ю., Байдамшина Д.Р., Виночкий А.А., Каюмов А.Р. Влияние *in vitro* изолированного и сочетанного с антибактериальными средствами бовгиалуронидазы азоксимера на целостность бактериальной биопленки и жизнеспособность микроорганизмов. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020; 83 (2): 38–44.



Симпозиум компании «Петровакс»

При этом эффективные концентрации фермента различаются для разных биопленок.

Отдельное исследование было посвящено изучению влияния препарата Лонгидаза на целостность бактериальных пленок *Candida albicans*. Согласно полученным данным, препарат Лонгидаза обеспечивает разрушение матрикса зрелых биопленок *S. albicans*, в том числе смешанных с бактериями.

Таким образом, исследуемый ферментный препарат Лонгидаза способен разрушать матрикс зрелых бактериальных биопленок. Обработка ферментом может приводить к образованию пор в биопленке. Следовательно, можно ожидать, что препарат Лонгидаза способен повысить биодоступность антибиотиков и эффективность антибактериальной терапии при сочетанном применении.

В экспериментальном исследовании было показано, что при соче-

танном применении с антибактериальными средствами Лонгидаза повышает их эффективность в отношении бактерий в составе биопленок². В присутствии ферментного препарата эффективность цiproфлоксацина и амоксициллина в снижении количества колониеобразующих единиц (КОЕ) в биопленке *E. faecalis* повышается при меньших концентрациях антибиотиков. В присутствии Лонгидазы значительно меньшие концентрации цефуроксима, фосфомицина, цiproфлоксацина и амикацина достаточны для снижения количества КОЕ в биопленке *E. coli* и в значительно меньшей концентрации цефуроксим оказывает бактерицидное действие на клетки в биопленке *S. aureus*. Аналогичный дозозависимый эффект на снижение количества КОЕ в биопленке *S. albicans* в присутствии ферментного препарата продемонстрировал флуконазол.

Вероятно, бовгиалуронидаза азосимер (Лонгидаза) увеличивает проникновение антибактериальных средств к клеткам бактерий в биопленке, что обеспечивает потенцирование их антибактериального эффекта. Такое действие ферментного препарата позволяет снизить дозу и повысить безопасность антибактериальных средств при сохранении их эффективности.

Резюмируя вышесказанное, А.Р. Каюмов констатировал, что препарат Лонгидаза разрушает матрикс микробных биопленок, что, с одной стороны, может привести к резкому повышению бактериального титра вследствие выхода планктонных клеток, а с другой – способствовать «вскрытию» скрытой инфекции. Важно, что препарат Лонгидаза при сочетанном применении повышает эффективность антибиотиков в отношении микроорганизмов биопленок.

Изучение влияния препарата Лонгидаза на возможность разрушения биопленок в эякуляте пациентов с хроническим простатитом и связанными с ним нарушениями фертильности

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на 2023 г. распространенность мужского бесплодия в мире составляет от 8 до 22%. Поэтому, как отметил профессор Института урологии и репродуктивного здоровья Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, председатель совета Ассоциации специалистов консервативной терапии в урологии (АСПЕКТ), д.м.н., профессор Леонид Григорьевич СПИВАК, репродуктивное здоровье мужчин является актуальной проблемой не только современной урологии и андрологии, но и всей отрасли здравоохранения в целом.

Нарушения фертильности зачастую связаны с воспалением предстательной железы (ПЖ). Простатит диагностируется у мужчин всех возрастов, но наиболее часто он встречается у лиц активного репродуктивного возраста (20–40 лет). У 50% мужчин хотя бы раз в жизни проявляются симптомы простатита. Среди этих мужчин у 5% диагностируется бактериальный простатит, у 65% – абактериальный простатит, у 30% – синдром хронической тазовой боли (СХТБ)³. Исследование 1256 образцов эякулята у пациентов с нарушением фертильности выявило наличие бактериальной контаминации в 33,2% образцов⁴. В большинстве случаев бактерии в эякуляте были представлены в виде колоний.



Д.м.н., профессор
Л.Г. Спивак

Бактериальные колонии – это сообщества микроорганизмов, встроенных в матрикс внеклеточных полимерных веществ, продуцируемых самими бактериями биопленки и включающих в себя белки, полисахариды, нуклеотиды⁵. Планктонные формы бактерий – только стадия развития микробного сообщества. В целом механизм развития биопленок

³ Локшин К.А. Простатит. Интегративная урология. М.: Медфорум, 2014.

⁴ Moretti E., Capitani S., Figura N., et al. The presence of bacteria species in semen and sperm quality. J. Assist. Reprod. Genet. 2009; 26 (1): 47–56.

⁵ Stoodley P., Sauer K., Davis D., et al. Biofilms as complex differentiated communities. Ann. Rev. Microbiol. 2002; 56: 187–209.



Наиболее доступным способом разрушения биопленок считается ферментативный гидролиз с помощью бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза). Преимущества Лонгидазы заключаются в низкой токсичности, отсутствии болевых ощущений при применении, возможности совместного использования с антибиотиками и в определенной степени в противодействии резистентности вследствие усиления действия антибиотиков

рассматривается как фактор патогенности.

По мнению профессора Л.Г. Спивака, биопленки необходимо уничтожать. Наиболее доступным способом разрушения биопленок считается ферментативный гидролиз с помощью бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза). Преимущества Лонгидазы заключаются в низкой токсичности, отсутствии болевых ощущений при применении, возможности совместного использования с антибиотиками и в определенной степени в противодействии резистентности вследствие усиления действия антибиотиков.

Сочетанное применение препарата Лонгидаза с антибиотиком увеличивает шансы эрадикации возбудителей. В результате деполимеризации гликанов происходит увеличение проницаемости тканевых барьеров, а вследствие этого – лучшее обеспечение эффективной доставки антибиотиков в очаг воспаления⁵⁻⁷.

Профессор Л.Г. Спивак представил промежуточные результаты сравнительного исследования по изучению влияния бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидазы) на возможность разрушения биопленок в эякуляте пациентов с хроническим простатитом (ХП) и связанными с ним нарушениями фертильности. Пациенты с ХП были рандомизированы на две группы: первая группа

получала патогенетическую терапию и препарат Лонгидаза, вторая группа – только патогенетическую терапию. Контрольный осмотр и проведение анализов осуществляли через три месяца. Основные задачи включали оценку субъективных (анкетирование) и объективных (лабораторная диагностика) изменений у пациентов с ХП и связанными с ним нарушениями фертильности на фоне применения препарата Лонгидаза. В качестве методов лабораторной диагностики использовали исследование эякулята методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Андрофлор-эякулят); светооптическое семиологическое исследование (спермограмма); электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов. Длительность исследования составила три месяца. Количество участников в каждой группе – не менее 50 человек. Курс лечения препаратом Лонгидаза (лиофилизат бовгиалуронидазы азоксимера для приготовления раствора для инъекций 3000 МЕ) включал 15 инъекций с интервалом три дня между введениями.

У пациентов первой группы сочетанное применение препарата Лонгидаза с антибиотиком способствовало снижению количества лейкоцитов и значимому увеличению количества прогрессивно-подвижных сперматозоидов и концентрации сперматозоидов

в несколько раз. Например, у одного из пациентов в группе препарата до лечения в семенной жидкости находилось минимальное количество сперматозоидов (криптоспермия), после лечения отмечалось снижение лейкоцитов, увеличение прогрессивно-подвижных сперматозоидов и концентрации сперматозоидов в 2,5 раза. Количество нейтрофильных лейкоцитов в эякуляте уменьшилось у 20 пациентов первой группы и только у трех пациентов второй группы. Более того, у шести пациентов второй группы после терапии количество нейтрофилов даже увеличилось.

Исследование показало, что препарат Лонгидаза эффективно разрушал биопленку. У пациентов в группе препарата отмечено значимое сокращение бактериальных колоний. Например, у пациента первой группы до терапии имели место 21 бактериальная колония на 100 сперматозоидов и 24 нейтрофила, после терапии бактерии и нейтрофилы не обнаружены. В то же время у пациентов группы сравнения количество бактериальных колоний, наоборот, возросло: у пациента второй группы до лечения было четыре бактериальных колонии на 100 сперматозоидов, после лечения – 13 колоний на 100 сперматозоидов.

Бактериальные колонии могут прикрепляться к сперматозоидам, а эякулят – это материал, которым мужчина обменивается с женщиной. В результате бактериальные сообщества со сперматозоидами попадают и в женские половые пути. «Надеемся, что результаты исследования, которое мы сейчас завершаем, позволят оптимизировать тактику лечения пациентов с простатитом и нарушением фертильности. Однако важная роль препарата Лонгидаза в разрушении биопленок уже очевидна», – отметил профессор Л.Г. Спивак в заключение.

⁶ Инструкция по медицинскому применению препарата Лонгидаза. <https://www.rlsnet.ru/drugs/longidaza-25932>.

⁷ Хабриев Р.У., Камаев Н.О., Данилова Т.И., Кахоян Е.Г. Особенности действия гиалуронидаз различного происхождения на соединительную ткань. Биомедицинская химия. 2016; 62 (1): 87–88.



Симпозиум компании «Петровакс»

Эффективность препарата Лонгидаза на модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс

Лонгидаза широко применяется в гинекологической и урологической практике, неслучайно на сегодняшний день продано более 9 млн упаковок этого не имеющего аналогов отечественного препарата. Руководитель направления Департамента по исследованиям и разработке лекарственных препаратов ООО «НПО Петровакс Фарм», к.б.н. Павел Олегович БОЧКОВ ознакомил участников симпозиума с результатами исследования препарата Лонгидаза в модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) у крыс.

В экспериментальном исследовании ДГПЖ у крыс провоцировали введением тестостерона и эстрадиола, а также гомогената ПЖ животных с адьювантом Фройнда (CFA). Введение аутоиммунного компонента проводили в начале эксперимента и на 30-й день, введение гормонов – с нулевого по 30-й день один раз в десять дней. Все животные были разделены на несколько групп: группу интактных крыс, или группу контроля; группу с ДГПЖ без лечения; группу с ДГПЖ, получавшую препарат Лонгидаза в дозе 120 МЕ/кг; группу с ДГПЖ, получавшую препарат Лонгидаза в дозе 1200 МЕ/кг; группу с ДГПЖ, получавшую препарат Лонгидаза 120 МЕ/кг в комбинации с финастеридом 5 мг/кг; группу с ДГПЖ, получавшую финастерид 5 мг/кг.

Препарат Лонгидаза вводили внутримышечно, финастерид – подкожно через день с восьмого по 40-й день. На 40-й день, по окончании эксперимента, производили забор биоматериала для исследования массы ПЖ, гистологии тканей ПЖ, экспрессии генов – маркеров фиброза ПЖ, клинического анализа крови.

По результатам исследования было установлено, что модель индукции ДГПЖ работает, поскольку введение тестостерона, эстрадиола и гомогената ПЖ вызывало гиперплазию. Кроме того, в группе, получавшей терапию финастеридом, отмечалось снижение массы ПЖ. В группе комбинированной терапии добавление Лонгидазы не повлияло на эффективность финастерида, что свидетельствует о возможности их совместного применения при ДГПЖ. Оценка экспрессии генов, являющихся маркерами фиброза в ПЖ, показала, что Лонгидаза статистически значимо ($p < 0,05$) снижает экспрессию маркера фибробластов – гена АСТА2 и трансформирующего фактора роста бета-1, играющего ключевую роль в фиброзе. Способность Лонгидазы подавлять фибротический процесс в ПЖ также подтверждается снижением отложения «молодого» коллагена типа III – маркера фибротического процесса.

Дополнительно было проведено гистологическое изучение тканей предстательной железы групп



К.б.н.
П.О. Бочков

животных, участвовавших в эксперименте. Согласно полученным данным, препарат Лонгидаза способен улучшать реологические свойства секрета ПЖ: в группе с ДГПЖ после терапии препаратом Лонгидаза 1200 МЕ/кг ацинусы железы были опустошены по сравнению с группой с ДГПЖ без лечения, у которых ацинусы были переполнены секретом. Помимо этого, на фоне терапии Лонгидазой было установлено снижение нейтрофильной и лимфоидной инфильтрации ПЖ клетками иммунной системы.

Результаты исследования позволяют сделать следующие выводы о препарате Лонгидаза:

- подавляет фибротический процесс в предстательной железе;
- улучшает реологические свойства секрета ПЖ;
- снижает выраженность воспаления в ПЖ;
- не влияет на эффективность финастерида, что свидетельствует о возможности их сочетанного применения.

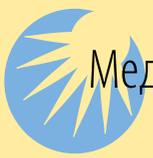
Промежуточный отчет исследования ADAM – изучение препарата Лонгидаза при комбинированной терапии пациентов с симптомами нижних мочевых путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Главный врач Клинического медицинского центра Высшей школы клинической медицины им. Н.А. Семашко, д.м.н., профессор Павел Ильич РАСНЕР в начале выступления сделал небольшой экскурс в историю создания гиалурони-

дазы. Впервые экстракт из семенников быка был выделен в 1928 г. Действующий агент был назван фактором распространения вследствие его способности увеличивать скорость распространения вирусных вакцин от места подкожных инъекций. В 1936–



Д.м.н., профессор
П.И. Раснер



В урологии препарат Лонгидаза показан к применению при ХП, начальной стадии ДГПЖ, стриктур уретры и мочеточников, болезни Пейрони, интерстициальном цистите, а также для увеличения биодоступности антибиотикотерапии, профилактики образования рубцов и стриктур после оперативного вмешательства

1937 г. К. Мейер доказал способность «фактора распространения» деградировать полисахаридные кислоты, выделенные из бактерий рода *Streptococcus*, показав, что его действие аналогично автолитическому ферменту бактерий рода *Pneumococcus*. У различных авторов данный фермент именовался фактором диффузии, муколитическим ферментом, муциназой. Термин «гиалуронидаза» был введен К. Мейером в 1949 г. Начиная с 60-х годов прошлого века гиалуронидазы применяются в медицине.

В последние годы количество научных публикаций, посвященных гиалуронидазам, заметно возросло. Вполне вероятно, что в ближайшие годы можно ожидать появления новых показаний по их применению в хирургии, эстетической медицине, иммунологии, онкологии и др.

Лонгидаза – ферментный препарат на основе гиалуронидазы нового поколения. В его состав включена гиалуронидаза, стабилизированная высокомолекулярным носителем (азоксимером), что наделяет препарат рядом таких усовершенствованных фармакологических свойств, как в 20 раз более надежная стабильность во внешней среде, в 50 раз большая устойчивость к действию ингибитора гепарина и в 1,5 раза более высокая ферментативная активность, чем у нативной гиалуронидазы. Гиалуронидаза воздействует только на одну часть процесса – патологическое обра-

зование соединительной ткани. Лонгидаза обладает двойным эффектом – подавляет образование соединительной ткани и уменьшает выраженность воспаления, которое приводит к пролиферации.

В урологии препарат Лонгидаза показан к применению при ХП, начальной стадии ДГПЖ, стриктур уретры и мочеточников, болезни Пейрони, интерстициальном цистите, а также для увеличения биодоступности антибиотикотерапии, профилактики образования рубцов и стриктур после оперативного вмешательства⁴. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России (2023), при ДГПЖ Лонгидаза уменьшает выраженность сопутствующего воспаления, снижает активность фиброза в ткани простаты и вязкость секрета ПЖ, что является профилактикой конгестии.

Профессор П.И. Раснер представил предварительные результаты исследования ADAM. Это многоцентровое рандомизированное параллельное контролируемое проспективное открытое исследование эффективности и безопасности препарата Лонгидаза при комбинированной терапии пациентов с симптомами нижних мочевых путей (СНМП) на фоне ДГПЖ. Скрининг прошли 255 амбулаторных пациентов в возрасте 45 лет и старше, из них 228 пациентов были рандомизированы. Завершают исследование 210 пациентов, максимальная продолжительность участия од-

ного пациента составит 147 дней (14 дней скрининг + до 133 дней терапии). Обследование пациентов осуществляется в ходе четырех визитов.

Пациенты были равнозначно рандомизированы на две группы по 105 человек. Пациентам основной группы проводили терапию препаратом Лонгидаза в сочетании с тамсулозином, в группе сравнения – монотерапию тамсулозином. Препарат Лонгидаза вводили по схеме: вначале пять введений внутримышечно один раз в пять дней, затем десять введений суппозиторий один раз в три дня. Первичная конечная точка – среднее изменение выраженности симптомов на 60-й день и/или 130-й день терапии по Международной шкале оценки симптомов заболеваний предстательной железы (IPSS). Вторичные конечные точки – динамика максимальной объемной скорости мочеиспускания (Q_{\max}), объем остаточной мочи ($V_{\text{ом}}$), объем ПЖ ($V_{\text{пж}}$), NIH-CPSI.

Критерии включения: наличие СНМП на фоне ДГПЖ не менее шести месяцев до первого визита; выраженность симптомов по IPSS более восьми баллов на визите скрининга; отрицательный результат обследований на инфекции (ПЦР на хламидиоз, гонорею, трихомоноз, микоплазмоз и уреоплазмоз, иммуноферментный анализ на сифилис); Q_{\max} от 5 до 15 мл/с; $V_{\text{ом}}$ на скрининге менее 150 мл.

По предварительным результатам исследования, полученным в ходе трех визитов, применение препарата Лонгидаза в составе комбинированной терапии с альфа-адреноблокатором позволило ускорить нормализацию показателей IPSS (общий, IPSS-V, IPSS-S) уже через 26 дней терапии ($p < 0,01$) с сохранением преимущества перед монотерапией альфа-адреноблокатором и на 60-й день ($p < 0,05$). Выявлена статистически значимая разница ($p < 0,05$) в пользу комбиниро-



Симпозиум компании «Петровакс»

ванной терапии по показателю шкалы качества жизни (QoL) как на 26-й, так и на 60-й день терапии. В группе комбинированной терапии наблюдаются положительные тенденции по объек-

тивным показателям ($V_{пж}$, $V_{ом}$). Не выявлено нежелательных явлений, связанных с добавлением к терапии препарата Лонгидаза. По мнению профессора П.И. Расина, результаты про-

межуточного анализа близки к ожидаемым или превосходят их, что дает основание продолжать исследование в соответствии с утвержденным дизайном без увеличения размера выборки.

Хирургическое лечение обструктивной азооспермии: что влияет на эффективность?

Использование передовых вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) существенно повысило частоту наступления беременностей в бесплодных парах с азооспермией у партнеров-мужчин. По словам заведующего отделением андрологии и урологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, д.м.н., профессора Сафара Исраиловича ГАМИДОВА, важно отличать обструктивную азооспермию (ОА) от необструктивной азооспермии (НОА), поскольку между этими состояниями имеется принципиальная разница. НОА встречается чаще, чем ОА, и заведомо сложна в лечении. ОА является относительно доброкачественным состоянием с хорошими репродуктивными результатами и порой успешно поддается хирургической реконструкции.

Основным методом лечения ОА является восстановление проходимости семявыносящих путей или устранение анатомического фактора, вызывающего обструкцию. Методы хирургического получения сперматозоидов с последующей интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов тоже считаются приемлемым способом лечения при ОА. Выбор тактики должен определяться индивидуальными факторами и предпочтениями пары. Необходимо учитывать стоимость процедур с применением ВРТ и микрохирургии, их возможные осложнения, а также исходную фертильность пары. По данным

сравнительных исследований, стоимость хирургической реконструкции в пересчете на каждого новорожденного ребенка значительно ниже стоимости ВРТ. Следовательно, реконструкция – более экономичный вариант.

При сохранности сперматогенеза как в придатке, так и в ткани яичка возможные пути решения проблемы широки и включают все опции, которые применяются в современном хирургическом извлечении сперматозоидов (PESA/TESE, MESA/TESE), а также вазовазоанастомоз, вазоэпидидимоанастомоз, трансуретральную резекцию (ТУР) семенного бугорка или центральных кист простаты. При сохранности сперматогенеза только в ткани яичка пути решения проблемы сужены и представлены методиками использования сперматозоидов, полученных путем перкутанной аспирации сперматозоидов из ткани яичка (TESA), при проведении открытой биопсии яичка (TESE), с помощью мультифокальной TESE.

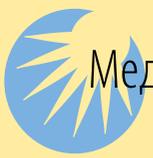
При частичном поражении сперматогенеза в ткани яичка – только методом мультифокальной TESE и микро-TESE. Тактика ведения пациента с обструктивной азооспермией предполагает прежде всего беседу с ним и согласие его на реконструкцию при возможности ее выполнения. Далее больному проводится ревизия и оценка состояния придатков яичек и на основании полученных результатов осуществляется выбор наиболее оптимальной опции.

На сегодняшний день вазэктомия считается самой частой причиной



Д.м.н., профессор
С. И. Гамидов

ОА. Согласно литературным данным, 7% мужчин в возрасте от 15 до 45 лет подвергаются вазэктомии, при этом 20% из них выразили желание завести в будущем ребенка. В связи с этим микрохирургический вазовазоанастомоз является востребованным и хорошо изученным видом оперативного вмешательства. По оценкам специалистов, частота восстановления проходимости семявыносящих путей после вазовазостомии составляет от 72 до 98% случаев. Кратко проанализировав различные модификации вазовазостомии, профессор С.И. Гамидов отметил высокую эффективность микрохирургической вазовазостомии в восстановлении проходимости и повышении частоты наступления беременности. Он привел клинический пример пациента с ОА после вазэктомии, микрохирургической вазовазостомии, позволившей вернуть ему репродуктивную функцию во втором браке, процедур аспирации тестикулярных сперматозоидов. Желание пациента завести ребенка в третьем браке осуществилось благодаря успешно проведенной повторной микрохирургической вазовазостомии.



Сегодня у пациента с обструктивной азооспермией есть реальные шансы стать генетическим отцом ребенка не только с помощью ВРТ, но и с помощью так называемой реконструктивной хирургии.

Безусловно, совершенствование и внедрение в практику новых технологий, в том числе робот-ассистированных операций, может повысить эффективность микрохирургии в андрологии

В настоящее время в клиническую практику внедряется робот-ассистированная вазовазостомия. К преимуществам методики следует отнести наличие четкой визуализации, оптическое увеличение и прецизионность, позволяющие хирургу выполнять вазовазостомию в комфортном сидячем положении и устраняющие фактор тремора.

В отношении вазовазостомии имеются определенные дискуссионные аспекты. Так, например, частота обструкции на уровне придатка увеличивается на 25% через десять лет после вазэктомии, что требует выполнения вазоэпидидимостомии. Кроме того, частота наступления беременности через 15 лет после вазэктомии снижается до 30%.

Вазоэпидидимоанастомоз – метод хирургии, который в российской практике применяется чаще вазовазоанастомоза, поскольку в нашей стране процент мужчин, перенесших вазэктомию, невелик. Основоположником этого метода является российский хирург В.И. Разумовский, который предложил анастомоз между семявыносящим протоком и гуннеровской сетью яичка после резекции придатка по поводу туберкулеза. В 1902 г. В.И. Боголюбов опубликовал работу по анасто-

мозированию семявыносящего протока с паренхимой яичка. Но истинный вазоэпидидимоанастомоз изобрел Шерман Силбер. Сегодня применяются методики Ричарда Бергера и Джоэля Мармара. Р. Бергер внедрил технику триангуляции при вазоэпидидимостомии. Д. Мармар упростил данную методику, используя два шва для сопоставления просветов.

Частота проходимости семенных путей после вазоэпидидимостомии ниже, чем при формировании вазовазоанастомоза, и составляет 70–90%, а частота наступления беременности достигает 32–56%. Средний срок до наступления беременности составляет 16 месяцев. Это связано с более высокой технической сложностью вазоэпидидимоанастомоза и изменением структуры придатка на фоне длительной обструкции и возможно воспаления.

В исследованиях продемонстрирована эффективность микрохирургической перекрестной вазоэпидидимостомии при лечении осложненной ОА, а также выполнения вазоэпидидимоанастомоза у пациентов с ОА после TESA/TESE^{8, 9}. Профессор С.И. Гамидов подтвердил результаты исследований примерами из клинической практики.

Успех реконструкции семявыносящих путей зависит от хирургических тактик, адекватной подготовки и, соответственно, от сроков обструкции. Ферментную терапию препаратом Лонгидаза проводят до операции и после. Неслучайно в показаниях к применению препарата указаны обструктивная азооспермия и профилактика образования рубцов и стриктур после оперативных вмешательств на уретре, мочевом пузыре, мочеточниках и семявыносящих путях.

«Нередки случаи, когда после использования препарата Лонгидаза перед оперативным вмешательством у пациентов при проверке на предмет лейкоспермии появляются сперматозоиды и они отказываются от хирургии. Препарат реально работает. И хотя я долгое время сомневался в его эффективности, сегодня у меня нет ни дня, чтобы я не назначил Лонгидазу как минимум пяти-шести больным после выполнения различных реконструктивных операций», – констатировал эксперт.

Говоря о возможности применения ТУР семенного бугорка при лечении ОА, он отметил высокую частоту осложнений после его выполнения. Наиболее частыми осложнениями являются рефлюкс мочи в семявыбрасывающие протоки с развитием эпидидимита, дриблинг и вторичная обструкция семявыносящих путей. В завершение выступления профессор С.И. Гамидов подчеркнул, что сегодня у пациента с обструктивной азооспермией есть реальные шансы стать генетическим отцом ребенка не только с помощью ВРТ, но и с помощью так называемой реконструктивной хирургии. Безусловно, совершенствование и внедрение в практику новых технологий, в том числе робот-ассистированных операций, может повысить эффективность микрохирургии в андрологии.

⁸ Li P., Chen H.X., Huang Y.H., et al. Effectiveness of microsurgical crossover anastomosis in treating complicated obstructive azoospermia. *Zhonghua Yi Hue Za Zhi.* 2016; 96 (36): 2868–2871.

⁹ Peng J., Yuan Y., Zhang Z., et al. Microsurgical vasoepididymostomy is an effective treatment for azoospermic patients with epididymal obstruction and prior failure to achieve pregnancy by sperm retrieval with intracytoplasmic sperm injection. *Hum. Reprod.* 2014; 29 (1): 1–7.

B. BRAUN создает системную диализную инфраструктуру

Аппараты для гемодиализа

Диализаторы и фильтры

IT решения

Расходные материалы

Системы водоподготовки

Очищение крови при ОПП

Аферез

Обеспечение эпид. безопасности

Целостный подход

Внимание к каждому аспекту

Большой накопленный опыт

Непрерывное развитие

Инвестиции в исследования

Соблюдение стандартов

Диалог и сотрудничество

Высочайшее качество



www.bbraun.ru

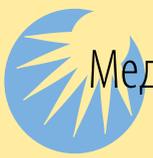
 www.vk.com/bbraunrussia

 t.me/bbraun_ru

Ваш надежный партнер

Б. Браун в России

Тел.: +7 (812) 320-40-04, +7 (812) 334-06-86



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 метформином, 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. Буверов

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

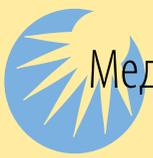
⁸ Younossi Z.M., Golabi P., de Avila L., et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* 2019; 71 (4): 793–801.

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, аспартатаминотрансферазы – 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 требование 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 (МАСЕ),

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 (МАСЕ). По словам профессора А.М. Мкртумяна, в исследованиях фаз II и III пациенты с СД 2, получавшие ипраглифлозин, имели более низкий относительный риск МАСЕ: 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 (МАСЕ) 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

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

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 Кенсариневич ЗЫРЯНОВ, ХБП приводит к развитию целого

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-PHI либо железо; наблюдение; гомеопатия. Подавляющее большинство участников (96,59%) выбрали второй вариант ответа, справедливо считая, что препараты рекомбинантного ЭПО, железо и ингибиторы HIF-PHI 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.

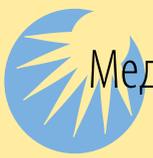
На сегодняшний день, по мнению профессора Е.В. Шутова, к нерешенным вопросам следует отнести, во-первых, преодоление резистентности вследствие увеличения дозы ЭСС и железа, которое приводит к негативным последствиям; во-вторых, отсутствие установленных целевых уровней ферритина

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 профессор Е.В. Шутов представил 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!

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.

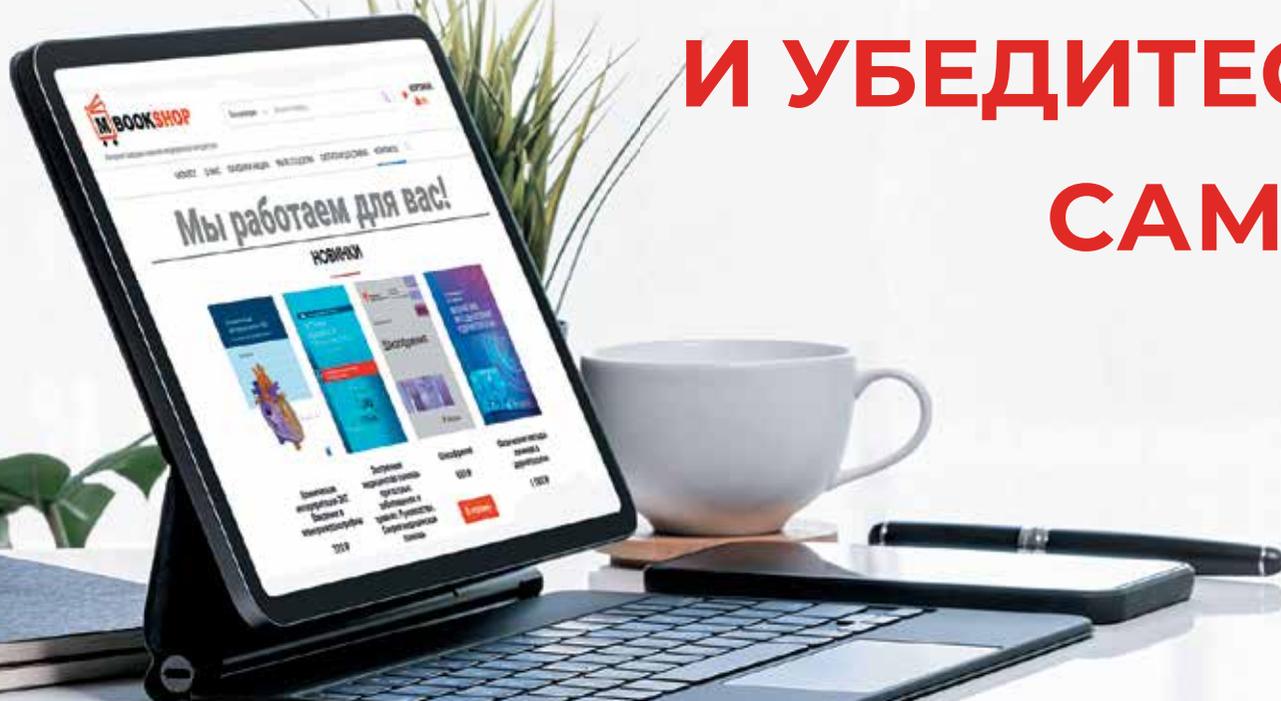


Нужна медицинская книга?

Закажите:

- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.su

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!
СРАВНИТЕ ЦЕНЫ
И УБЕДИТЕСЬ
САМИ!**





НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии



news@nop2030.ru

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников

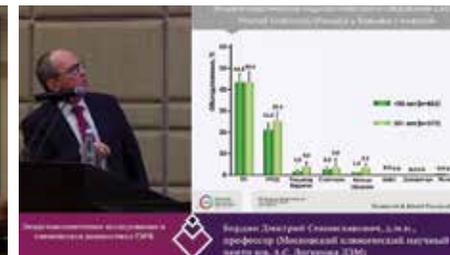


Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru





IV московский объединённый СЪЕЗД НЕФРОЛОГОВ



Столичная
Ассоциация
Врачей
Нефрологов

■ 30.11 - 01.12 / 2023

Москва, ул. Новый Арбат, 36, здание Правительства Москвы

ОЧНО И ОНЛАЙН

Трансляция с возможностью обратной связи - на сайте www.imfd.ru

В НАУЧНОЙ ПРОГРАММЕ

- Организация нефрологической помощи
- Фундаментальная и клиническая нефрология
- Медицинская помощь при urgentных состояниях
- Раннее выявление и замедление прогрессирования ХБП
- Инновационные технологии в лечении осложнений ХБП

ОРГАНИЗАТОР

Столичная ассоциация врачей-нефрологов

СПИКЕРЫ

Ведущие эксперты в области клинической и фундаментальной нефрологии, терапии, кардиологии, эндокринологии, урологии, гематологии и др.

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА

О.Н. Котенко, главный внештатный специалист нефролог
Департамента здравоохранения города Москвы,
руководитель Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии
трансплантированной почки, президент Столичной ассоциации врачей-нефрологов, к.м.н.

СЛЕДИТЕ ЗА НАШИМИ НОВОСТЯМИ

ОРГАНИЗАЦИОННО-ТЕХНИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ
дополнительная информация, пригласительные билеты и др.

127055, Москва, ул. Суцневская, д. 25, стр. 1

Тел.: (495) 797-62-92, (499) 750-07-27 (многоканальные)

<http://www.imfd.ru>

