



Пациент-ориентированный подход к терапии коморбидного больного сахарным диабетом 2 типа

Эффективное лечение сахарного диабета 2 типа остается одной из важных медико-социальных проблем в силу высокой распространенности и развития тяжелых осложнений патологии. Актуальным аспектам ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сочетанной патологией был посвящен симпозиум «Пациент-ориентированный подход к терапии коморбидного больного сахарным диабетом 2 типа», организованный компанией Astellas в рамках XIX Московского городского съезда эндокринологов «Эндокринология столицы – 2023» (Москва, 1 апреля 2023 г.). Симпозиум прошел под председательством главного эндокринолога г. Москвы Михаила Борисовича АНЦИФЕРОВА.



Профессор, д.м.н.
А.М. Мкртумян

По словам Ашота Мусееловича МКРТУМЯНА, заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководителя научного отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического на-

Метаболические эффекты ипраглифлозина у коморбидного пациента с сахарным диабетом 2 типа

учного центра им. А.С. Логинова, сахарный диабет (СД) 2 типа является многофакторным заболеванием, характеризующимся широким спектром метаболических нарушений. Особая значимость проблемы заключается в том, что СД 2 типа считается независимым предиктором развития сердечно-сосудистой патологии. Он увеличивает риск возникновения инфаркта миокарда на 54%, сердечной недостаточности – на 56%, инсульта – на 72%¹. Сахарный диабет ассоциируется не только с ранней инвалидизацией, но и преждевременной смертью больных.

Для характеристики основных грозных макро- и микрососудистых осложнений диабета профессор А.М. Мкртумян предложил использовать аббревиатуру САГА:

- слепота – так как каждый пятый страдающий слепотой житель планеты потерял зрение вследствие СД;
- ампутация – каждый седьмой житель планеты, потерявший нижнюю конечность вследствие нетравматической ампутации, является диабетиком;
- гемодиализ – каждый третий пациент, находящийся на постоянном гемодиализе или имеющий терминальную стадию почечной недостаточности, страдает диабетом;
- аортокоронарное шунтирование и стентирование – каждый четвертый житель планеты с ишемической болезнью сердца, подвергающийся хирургической реваскуляризации миокарда, имеет СД.

Для снижения риска развития осложнений диабета требуется многофакторный подход к веде-

¹ Shah A.D., Langenberg C., Rapsomaniki E., et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3 (2): 105–113.



Сателлитный симпозиум компании Astellas

нию больных. Ключевой задачей лечения является достижение гликемического контроля, которое должно быть максимально персонализировано. Таков основной принцип лечения СД.

Для большинства взрослых пациентов с СД 2 типа целевым уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) считается уровень не менее 7,0%. У пациентов с несложным СД 2 типа на ранних стадиях он должен составлять менее 6,5%. Однако 40–70% страдающих СД 2 типа не достигают целевого уровня HbA1c менее 7,0%. Причина зачастую кроется в клинической инертности, игнорировании ранней и интенсивной терапии СД 2 типа.

В настоящее время арсенал сахароснижающих препаратов довольно широкий. Это препараты с инсулинзависимым механизмом действия, повышающие чувствительность клеток к инсулину (метформин, тиазолидиндионы), улучшающие секрецию инсулина (производные сульфонилмочевины, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, меглитиниды) и замещающие инсулин (препараты инсулина). Настоящим прорывом в диабетологии стало создание ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2), демонстрирующих инсулиннезависимый механизм действия. И хотя метформин остается препаратом первой линии терапии СД 2 типа, согласно стандартам Американской диабетической ассоциации 2022 г., терапия

первой линии должна зависеть от сопутствующих заболеваний. Пациентам с факторами риска или высоким риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек предпочтительно назначать ингибиторы НГЛТ-2.

Отдельного внимания среди ингибиторов НГЛТ-2 заслуживает ипраглифлозин (препарат Суглат®), который используется с 2014 г. для лечения СД 2 типа в Японии и Южной Корее. В 2019 г. ипраглифлозин (препарат Суглат®) был также одобрен Минздравом России для терапии взрослых пациентов с СД 2 типа. И с 2019 г. включен в Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом, а с 2021 г. – в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Эффективность ипраглифлозина (препарата Суглат®) в виде моно- и комбинированной терапии в отношении гликемического контроля продемонстрирована в ряде клинических исследований.

У больных с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена добавление ипраглифлозина (препарата Суглат®) к метформину, производным сульфонилмочевины, тиазолидиндионам, ингибиторам дипептидилпептидазы 4 в виде моно- и комбинированной терапии с метформинем, агонистам рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 или инсулину способствовало улучшению гликемического профиля. Установлено,

что Суглат® способствовал значимому и устойчивому снижению уровня HbA1c: на 1,24% – через 16 недель монотерапии, на 1,3% – через 24 недели после добавления к метформину, на 0,71% – через три года от начала применения²⁻⁴.

В исследовании IMPRESSION сравнивали эффективность и безопасность препарата Суглат® и плацебо при добавлении к метформину в российской популяции⁵. Суглат® способствовал снижению уровня HbA1c и глюкозы плазмы натощак на 1,0% (с 8,4 до 7,4 и с 9,5 до 8,5 ммоль/л соответственно). Профиль безопасности препарата был сопоставим с профилем безопасности плацебо. Общая частота нежелательных явлений в группе ипраглифлозина составила 29% случаев, в группе плацебо – 34%. Гипогликемия отмечалась в 11,8 против 10,9% случаев соответственно, инфекции мочевых путей – в 0 против 1,89%, генитальные инфекции – в 0,9 против 0% случаев.

Суглат® способствует снижению массы тела, уменьшая объем висцерального и эктопического жира⁶. В ряде исследований было продемонстрировано снижение массы тела как на фоне монотерапии препаратом Суглат® (-2,31 кг), так и на фоне его комбинации с другими сахароснижающими препаратами (от -1,09 до -2,93 кг).

В исследовании PRIME-V ипраглифлозин в отличие от метформина приводил к статистически значимому уменьшению массы тела – на 2,9 кг по сравнению со снижением на 0,7 кг⁷.

² Kashiwagi A., Kazuta K., Takinami Y., et al. Ipragliflozin improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the BRIGHTEN study. *Diabetol. Int.* 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 Obes. Metab.* 2014; 17 (3): 304–308.

⁴ Nakamura I., Maegawa H., Tobe K., et al. Safety and efficacy of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes in real-world clinical practice: interim results of the STELLA-LONG TERM post-marketing surveillance study. *Expert Opin. Pharmacother.* 2018; 19 (3): 189–201.

⁵ Shestakova M.V., Wilding J.P.H., Wilpshaar W., et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to metformin in Russian patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 146: 240–250.

⁶ Fukuda T., Bouchi R., Terashima M., et al. Ipragliflozin reduces epicardial fat accumulation in non-obese type 2 diabetic patients with visceral obesity: a pilot study. *Diabetes Ther.* 2017; 8 (4): 851–861.

⁷ Koshizaka M., Ishikawa K., Ishibashi R., et al. Comparing the effects of ipragliflozin versus metformin on visceral fat reduction and metabolic dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin: a prospective, multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomized controlled study (PRIME-V study). *Diabetes Obes. Metab.* 2019; 21 (8): 1990–1995.



Кроме того, в группе ипраглифлозина более значительно уменьшился объем висцерального жира – 12,06 против 3,65%. В отношении объема подкожного жира в группе ипраглифлозина отмечалось его уменьшение на 7,00%, в группе метформина – повышение на 2,15%.

На фоне ипраглифлозина общий объем жировой ткани снизился на 8%, на фоне метформина – повысился на 0,4%.

Ипраглифлозин также продемонстрировал большую эффективность, чем метформин, в отношении уменьшения индекса массы тела и окружности талии – 2,88 против -0,74 кг/м² и -2,85 против -0,37 см соответственно.

У пациентов с СД 2 типа 12-недельная терапия ипраглифлозином (препаратом Суглат®) также способствовала уменьшению объема эпикардиального жира⁸.

Согласно результатам исследования STELLA-LONG TERM, применение ипраглифлозина (препарата Суглат®) в течение трех месяцев позволяло значительно снизить индекс стеатоза печени⁹. Через три месяца терапии ипраглифлозином у 20,5% пациентов отмечалась нормализация функции печени⁹.

В другом исследовании была продемонстрирована способность препарата Суглат® уменьшать вос-

паление печени у пациентов с СД 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени¹⁰. Терапия ипраглифлозином снижала активность печеночных ферментов: аланин-аминотрансферазы – на 24 МЕ/л, аспартатаминотрансферазы – на 9 МЕ/л, гамма-глутамилтрансферазы – на 15 МЕ/л. При этом индекс фиброза печени после лечения препаратом Суглат® снизился на 20,6%.

Как известно, в основе развития метаболического синдрома лежит инсулинорезистентность. Ипраглифлозин превосходил плацебо в отношении снижения уровня инсулина натощак (-1,34 против -0,35 мкЕд/мл) и лептина (-0,80 против -0,23 нг/мл) и повышения уровня адипонектина (+0,47 против -0,02 мкг/мл)¹⁰.

Способность препарата Суглат® улучшать не только уровень HbA1c, но и уровень инсулина (натощак) и адипонектина была продемонстрирована в исследовании PRIME-V⁷.

Для СД 2 типа характерна липидная триада – снижение уровня циркулирующих липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышение уровня триглицеридов и мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (мпЛПНП)⁶.

Мелкие плотные частицы ЛПНП легко проникают в сосудистую стенку из-за малых размеров. Они в большей степени

подвержены перекисному окислению, способны задерживаться в сосудистой стенке, приводить к дисфункции эндотелия, повышать активность тромбоцитов за счет увеличения функции тромбоксана. Кроме того, мпЛПНП не связываются с рецепторами печени, следовательно, не выводятся из кровотока, приводя к атерогенезу. Они ассоциируются с более чем трехкратным увеличением риска развития ишемической болезни сердца¹¹.

Установлено, что через 12 недель лечения в группе препарата Суглат® было достигнуто статистически более значимое снижение уровня холестерина ЛПНП, в том числе мелких плотных частиц, по сравнению с контрольной группой – 4,3 и -1,3 против +9,7 и +2,8 мг/дл соответственно¹².

Суглат® у пациентов с СД 2 типа оказывает положительное влияние на липидный профиль крови¹². Он воздействует на все компоненты атерогенной дислипидемии: повышает уровень ЛПВП, снижает концентрацию мпЛПНП и триглицеридов^{12–14}.

Несомненным достоинством препарата Суглат® является положительное влияние на артериальное давление. Суглат® в виде монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами способство-

⁸ Fukuda T., Bouchi R., Terashima M., et al. Ipragliflozin reduces epicardial fat accumulation in non-obese type 2 diabetic patients with visceral obesity: a pilot study. *Diabetes Ther.* 2017; 8 (4): 851–861.

⁹ Tabuchi H., Maegawa H., Tobe K., et al. Effect of ipragliflozin on liver function in Japanese type 2 diabetes mellitus patients: a subgroup analysis of the STELLA-LONG TERM study (3-month interim results). *Endocr. J.* 2019; 66 (1): 31–41.

¹⁰ Kashiwagi A., Akiyama N., Shiga T., et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on to a sulfonylurea in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes: results of the randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III EMIT study. *Diabetol. Int.* 2015; 6 (2): 125–138.

¹¹ Reaven G.M., Chen Y.D., Jeppesen J., et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J. Clin. Invest.* 1993; 92 (1): 141–146.

¹² Bando Y., Tohyama H., Aoki K., et al. Ipragliflozin lowers small, dense low-density lipoprotein cholesterol levels in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2016; 6: 1–7.

¹³ Kashiwagi A., Shiga T., Akiyama N., et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on to pioglitazone in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (the SPOTLIGHT study). *Diabetol. Int.* 2015; 6: 104–116.

¹⁴ Kashiwagi A., Sakatani T., Nakamura I., et al. Improved cardiometabolic risk factors in Japanese patients with type 2 diabetes treated with ipragliflozin: a pooled analysis of six randomized, placebo-controlled trials. *Endocr. J.* 2018; 65 (7): 693–705.



Сателлитный симпозиум компании Astellas

вал снижению артериального давления^{2, 3, 10, 15, 16}.

Суглат® также обладает нефропротективным эффектом. Так, препарат значительно уменьшал экскрецию альбумина с мочой у пациентов с диабетической нефропатией без снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) в течение двух лет^{17, 18}. На фоне терапии ипраглифлозином уровень HbA1c снизился у всех пациентов с СД 2 типа, включая тех, у кого была нарушена функция почек. У больных СД 2 типа и диабетической нефропатией ипраглифлозин уменьшал альбуминурию на 60% без ухудшения функции почек¹⁷.

Суглат® характеризуется приемлемым профилем сердечно-сосудистой безопасности.

В клинических исследованиях фаз II и III относительный риск (ОР) больших сердечно-со-

В 2019 г. ипраглифлозин (препарат Суглат®) был одобрен Минздравом России для терапии взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа. С 2019 г. он включен в Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом, а с 2021 г. – в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов

судистых событий (Major Adverse Cardiovascular Events – MACE) при применении препарата Суглат® составил 0,41 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,15–1,01, что соответствует критериям долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности и не требует отдельного клинического исследования. В исследовании STELLA-LONG TERM в группе ипраглифлозина частота сердечно-сосудистых событий составила 0,21%, MACE (сердечно-сосудистая смерть, не-

фатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) – 0,15%, MACE плюс нестабильной стенокардии – 0,18%, инфаркта миокарда – 0,05%, инсульта, в том числе транзиторной ишемической атаки, – 0,11%, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности – 0,01%, фибрилляции предсердий – 0,01%¹⁹.

Важно, что при увеличении дозы ипраглифлозина и длительности лечения частота сердечно-сосудистых событий не возрастала.

Анемия при хронической болезни почек: новый взгляд на проблему коморбидности пациента с сахарным диабетом 2 типа

Как отметил Гагик Радикович ГАЛСТЯН, д.м.н., профессор, заведующий отделением диабетической стопы Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, исполняющий обязанности заместителя директора Института диабета, сахарный диабет с полным правом можно рассматривать как модель коморбидности, поскольку трудно найти пациента с диабетом без сопутствующих заболеваний. В качестве подтверждения сказанному он привел клинический случай.

Пациент 58 лет, страдает СД 2 типа в течение 16 лет. Уровень HbA1c – 9,2%. Физическая активность ограничена из-за существующего в течение трех лет раневого дефекта и деформации стопы, связанной с диабетической нейроостеоартропатией. Частая смена антибиотикотерапии обусловлена развитием мультирезистентной флоры. Вторичная резистентность связана с хронической инфекцией и длительным течением раневого процесса. Пациент страдает хронической депрессией. Суточная доза инсули-



Профессор, д.м.н.
Г.Р. Галстян

на составляет 2 ЕД/кг массы тела. У пациента также имеют место ишемическая болезнь сердца с клинически значимым стенозом

¹⁵ Lu C.-H., Min K.W., Chuang L.-M., et al. Efficacy, safety, and tolerability of ipragliflozin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control with metformin: results of a phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J. Diabetes Investig.* 2016; 7 (3): 366–373.

¹⁶ Ishihara H., Yamaguchi S., Nakao I., et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as add-on therapy to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (IOLITE): a multi-centre, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Diabetes Obes. Metab.* 2016; 18 (12): 1207–1216.

¹⁷ Ito D., Inoue K., Sumita T., et al. Long-term effects of ipragliflozin on diabetic nephropathy and blood pressure in patients with type 2 diabetes: 104-week follow-up of an open-label study. *J. Clin. Med. Res.* 2018; 10 (9): 679–687.

¹⁸ Tobe K., Maegawa H., Nakamura I., Uno S. Safety and effectiveness of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and impaired renal function: subgroup analysis of a 3-year post-marketing surveillance study (STELLA-LONG TERM). *Diabetol. Int.* 2021; 12 (2): 181–196.

¹⁹ Maegawa H., Tobe K., Tabuchi H., et al. Safety and efficacy of ipragliflozin in elderly versus non-elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a subgroup analysis of the STELLA-LONG TERM study. *Expert Opin. Pharmacother.* 2018; 19 (4): 327–336.



(70–75% на границе проксимальной и средней трети передней межжелудочковой артерии) и окклюзией средней трети правой коронарной артерии, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность третьего функционального класса (ФК 3) с фракцией выброса 28%, хроническая болезнь почек с протеинурией (рСКФ – 48 мл/мин/1,73 м²). У больного диагностирована выраженная анемия (гемоглобин (Hb) – 86 г/л), признаки хронического воспаления (С-реактивный белок – 128 мг/л, скорость оседания эритроцитов – 98 мм/ч). Больному показана реконструктивная операция на стопе. Из-за высокого риска сердечно-сосудистой смерти и низкого уровня гемоглобина лечение пришлось начать с восстановления кровотока в коронарных артериях и коррекции анемии. Анемия – частое осложнение хронической болезни почек. Риск ее развития возрастает по мере снижения СКФ. В исследовании с участием 2015 больных СД 1 и 2 типов была показана четкая связь между снижением СКФ и частотой развития анемии, которая достигала 80–81% при хронической болезни почек четвертой стадии²⁰. Выраженность анемии отражает риск развития хронической болезни почек и влияет на ее дальнейшее прогрессирование^{21–23}. В исследовании ARIC, включившем 14 971 участника, показано, что анемия удваивает риск смерти

от любых причин, ассоциированных со сниженной функцией почек²⁴. ОР смерти от всех причин, связанных с умеренно выраженной дисфункцией почек, по сравнению с таковым у лиц с нормальной функцией почек составил 1,7 (95% ДИ 1,3–2,2) при отсутствии анемии и 3,5 (95% ДИ 2,4–5,1) при ее наличии.

Согласно оценкам экспертов, распространенность анемии у лиц, находящихся на диализе, достигает 93%²⁵. Факторы, которые способствуют развитию анемии при хронической болезни почек, представлены воспалением, дефицитом эритропоэтина и железа.

Каков вклад эндокринолога в улучшение диагностики и лечения анемии?

По словам профессора Г.Р. Галстяна, в Алгоритмах специализированной помощи больным сахарным диабетом 2021 г. обозначены требования к диагностике анемии²⁶. В частности, у лиц с хронической болезнью почек первой и третьей стадий рекомендовано определять уровень гемоглобина один раз в год, а при его снижении – уровни железа, ферритина сыворотки, насыщения трансферрина железом. При третьей стадии хронической болезни почек частота измерений гемоглобина составляет один раз в шесть месяцев, при четвертой – один раз в три месяца. Важно оценивать уровень гемоглобина при назначении лечения средствами, стимулирующими эритропоэз, и препаратами железа.

У мужчин диагностическим критерием анемии является уровень Hb менее 130 г/л, у женщин – менее 120 г/л.

Пациентам на додиализных стадиях хронической болезни почек при Hb менее 100 г/л для коррекции анемии назначают эритропоэтин-стимулирующие средства (ЭСС). У пациентов на диализе терапия ЭСС направлена на предотвращение снижения Hb менее 90–100 г/л. В ряде случаев для улучшения качества жизни такая терапия может быть начата при уровне Hb более 100 г/л.

Традиционными методами лечения анемии при хронической болезни почек являются препараты железа, эритропоэз-стимулирующие средства и гемотрансфузии. Однако у пациентов с СД применение большинства из них ограничено из-за наличия хронического воспаления, повышения уровня гепсидина, который играет ключевую роль в транспортировке железа. Нарушение всасывания препаратов железа *per os* предполагает необходимость их введения с помощью внутривенных инфузий в условиях стационара, что может быть чревато повышением риска инфекций.

Другим значимым ограничением применения традиционных методов лечения анемии у пациентов с СД является наличие резистентности к эритропоэтину, что существенно снижает эффективность терапии^{27, 28}. Преодоление рези-

²⁰ Мартынов С.А., Шестакова М.В., Шилов Е.В. и др. Распространенность анемии у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа с поражением почек. Сахарный диабет. 2017; 20 (5): 318–328.

²¹ Mohanram A., Zhang Z., Shahinfar S., et al. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. Kidney Int. 2004; 66 (3): 1131–1138.

²² Cană-Ruiu D., Moța E., Istrate N., et al. Renal anemia – risk factor for chronic kidney disease. Curr. Health Sci. J. 2013; 39 (4): 214–217.

²³ Kovesdy C.P., Trivedi B.K., Kalantar-Zadeh K., Anderson J.E. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. Kidney Int. 2006; 69 (3): 560–564.

²⁴ Astor B.C., Coresh J., Heiss G., et al. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Am. Heart J. 2006; 151 (2): 492–500.

²⁵ Evans M., Bower H., Cockburn E., et al. Contemporary management of anaemia, erythropoietin resistance and cardiovascular risk in patients with advanced chronic kidney disease: a nationwide analysis. Clin. Kidney J. 2020; 13 (5): 821–827.

²⁶ Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2021; 24 (15): 1–148.

²⁷ KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. Suppl. 2012; 2 (4): 279–335.

²⁸ 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 (3): 187–199.



Сателлитный симпозиум компании Astellas

стентности за счет увеличения доз железа и ЭСС может индуцировать нежелательные явления, в частности тромбоэмболические осложнения.

Такая потребность способствовала разработке новых препаратов для лечения анемии.

Ретроспективное исследование в отношении 99 294 пациентов на гемодиализе, наблюдавшихся в диализных центрах и стратифицированных по высоте проживания над уровнем моря, показало, что большая высота над уровнем моря связана с более высоким уровнем Hb и более низкой смертностью, а также со сниженной потребностью в ЭСС и внутривенном введении препаратов железа²⁹. Следовательно, дефицит кислорода является естественным фактором, который стимулирует эндогенные возможности организма к эритропоэзу.

Описание механизма клеточного ответа на гипоксию и роли индуцируемого гипоксией фактора (HIF), за которое У. Калин, Г. Семенца и П. Рэтклиф получили Нобелевскую премию в 2019 г., стало ключевым моментом для разработки инновационных подходов к лечению целого спектра заболеваний, в том числе анемии.

Активация HIF происходит при снижении уровня кислорода^{28, 30}. Основной молекулярный механизм обнаружения парциального давления кислорода или гипоксии в клетках обуславливают

HIF-пролилгидроксилазы (HIF-PH). Снижение активности HIF-PH предотвращает деградацию индуцируемого гипоксией фактора α (HIF- α), вызывая транскрипцию гена эритропоэтина и других генов, отвечающих за индукцию эритропоэза.

Роксадустат (препарат Эврензо) стал первым пероральным ингибитором HIF-PH, одобренным для лечения анемии.

Эврензо ингибирует HIF-PH и предотвращает деградацию HIF- α , тем самым имитируя ответ организма на снижение уровня кислорода^{28, 31}. Препарат через активацию пути HIF запускает скоординированный эритропоэтический ответ: увеличивает выработку двухвалентного транспортера железа 1 (DMT-1), снижается выработка гепсидина, увеличивается количество рецепторов трансферрина, рецепторов эритропоэтина, синтез эритропоэтина. Через активацию пути HIF он повышает доступность железа и стимулирует эритропоэз³².

Таким образом, через 30 лет после внедрения ЭСС в арсенале врачей появился препарат нового класса для лечения анемии при хронической болезни почек – Эврензо.

Препарат имеет опыт применения с 2018 г., когда он впервые был одобрен в Китае и Японии. На сегодняшний день Эврензо уже одобрен более чем в 40 странах мира, включая Россию, где он доступен для пациентов с октября 2022 г.

Эффективность и безопасность роксадустата (препарата Эврензо) оценивали у недиализных пациентов, а также у находившихся на инцидентном диализе или стабильном диализе в целом ряде исследований фазы III.

В исследованиях APLS, ANDES, OLYMPUS препарат Эврензо продемонстрировал эффективность в отношении достижения и поддержания целевого уровня Hb у недиализных пациентов в дозе, которая оставалась стабильной в течение двух лет³³. В отличие от получавших плацебо у недиализных пациентов, получавших препарат Эврензо, наблюдалось повышение среднего уровня Hb, сохранявшееся с течением времени.

В исследовании DOLOMITES у недиализных пациентов доказана сопоставимая эффективность в отношении достижения и поддержания целевого уровня Hb у Эврензо и дарбэпоэтина α ³⁴.

Роксадустат (Эврензо) обладает способностью не только влиять на эритропоэз, но и снижать уровень выработки гепсидина, что повышает всасывание железа в кишечнике и доступность железа для клеточных структур в целом. Установлено, что Эврензо уменьшал уровень гепсидина, что приводило к повышению доступности железа при меньшем использовании внутривенного введения препаратов железа по сравнению с ЭСС³⁵.

Согласно результатам исследования DOLOMITES, Эврензо под-

²⁹ Sibbel S., Maroni B.J., Brunelli S.M. The effect of altitude on erythropoiesis-stimulating agent dose, hemoglobin level, and mortality in hemodialysis patients. *J. Nephrol.* 2017; 30 (6): 821–829.

³⁰ Schofield C.J., Ratcliffe P.J. Oxygen sensing by HIF hydroxylases. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2004; 5 (5): 343–354.

³¹ Su K., Li Z., Yu Y., Zhang X. The prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat: paradigm in drug discovery and prospects for clinical application beyond anemia. *Drug Discov. Today.* 2020; 25 (7): 1262–1269.

³² Besarab A., Chernyavskaya E., Motylev I., et al. Roxadustat (FG-4592): correction of anemia in incident dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27 (4): 1225–1233.

³³ 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.

³⁴ 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.

³⁵ Provenzano R., Szczech L., Leong R., et al. Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat for treatment of anemia in patients with non-dialysis-dependent CKD: pooled results of three randomized clinical trials. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2021; 16 (8): 1190–1200.



держивал уровень железа при значимо меньшем использовании внутривенного введения препаратов железа по сравнению с ЭСС у пациентов с хронической болезнью почек на диализе. Эврензо также снижал потребность во внутривенных препаратах железа по сравнению с ЭСС у пациентов на инцидентном диализе^{34,35}.

Преимуществом препарата Эврензо является стабильность и длительность действия.

Препарат Эврензо поддерживал стабильный уровень Hb без повышения его дозы в течение двух лет у пациентов на стабильном диализе³⁶. Целевые уровни Hb были достигнуты при стабильной дозе Эврензо по сравнению с увеличением дозы ЭСС.

Необходимо также помнить, что повышение уровня гемоглобина сверх целевых значений ассоциируется с дополнительными тромболитическими нежелательными явлениями. Поэтому текущая цель лечения, рекомендованная руководствами и инструкциями по применению, состоит не в достижении физиологически нормального диапазона Hb, а скорее в достижении уровня менее 12 г/дл. Профиль сердечно-сосудистой безопасности Эврензо оценивался по MACE (инфаркт миокарда, инсульт, общая смертность), MACE плюс застойная сердечная недостаточность или нестабильная стенокардия, требующая госпитализации, и смерти от любых причин (СЛП). Безопасность Эврензо была сопоставима с безопасностью ЭСС в достижении MACE, MACE плюс застойная сердечная недостаточность или нестабильная стенокардия, требующая госпитализации, и СЛП независимо от диализного статуса пациентов³⁷.

Вряде исследований (DOLOMITES, HIMALAIAS, ROCKIES, SIERRAS, PYRENEES) была продемонстрирована способность Эврензо достоверно более значимо снижать уровень ЛПНП, чем ЭСС. В исследовании DOLOMITES уровень ЛПНП у недиализных пациентов в группе Эврензо уменьшился на 13,8 мг/дл, в то время как в группе дарбэпоэтина α повысился на 1,6 мг/дл. В исследованиях HIMALAIAS, ROCKIES, SIERRAS у находившихся менее четырех месяцев на диализе изменение уровня ЛПНП на фоне терапии препаратом Эврензо составило -23,6 против -6,1 мг/дл на фоне приема ЭСС. В исследованиях ROCKIES, SIERRAS, PYRENEES у пациентов, находившихся на диализе более четырех месяцев, уровень ЛПНП при применении Эврензо и ЭСС снизился на 15,8 и 1,4 мг/дл соответственно.

Анализ результатов трех исследований фазы II, в которых приняли участие недиализные пациенты и пациенты, находившиеся на диализе, показал отсутствие различий в частоте новых или прогрессирующих кровоизлияний в сетчатку у получавших Эврензо или ЭСС³⁸. «Это немаловажный аспект для определенных категорий больных, имеющих продвинутые стадии диабетической ретинопатии», – уточнил профессор Г.Р. Галстян.

Эврензо – первый ингибитор HIF-PH, зарегистрированный в России³⁹. Препарат доступен в пяти дозах – 20, 50, 70, 100 и 150 мг.

На сегодняшний день стартовая доза для большинства пациентов составляет 70 мг. Упаковка рассчитана на 28 дней.

Препарат Эврензо следует принимать три раза в неделю, при этом дни приема не должны идти

подряд друг за другом. Пациенты сами могут выбрать дни недели, которые им подходят. Каждую неделю повторный прием осуществляется в один и тот же день.

Эврензо принимают внутрь независимо от приема пищи. Как правило, пациент стартует с дозы 70 мг и проходит регулярный мониторинг уровня Hb. При увеличении Hb в месяц на 10 г/л и более необходимо снизить дозу на один шаг вниз, то есть до 50 мг. Если получающему самую низкую дозу (20 мг три раза в неделю) требуется ее снижение, сокращается частота приема препарата до двух раз, а иногда и до одного раза в неделю. Таким образом, пациент проходит стадию коррекции и при достижении целевых уровней Hb переходит на поддерживающую дозу Эврензо.

Имитируя естественную реакцию организма на гипоксию, Эврензо (роксадустат) запускает скоординированный эритропоэтический ответ. На фоне терапии препаратом Эврензо наблюдается снижение уровня гепсидина, частоты внутривенного введения препаратов железа и проведения спасающей терапии. Эврензо не повышает риск развития сердечно-сосудистых событий и смерти и сопоставим с ЭСС по большинству оцененных критериев безопасности.

По мнению профессора Г.Р. Галстяна, столь хорошо изученный препарат может быть рекомендован для лечения анемии при хронической болезни почек у лиц с СД 2 типа. Учитывая все преимущества препарата Эврензо, его могут использовать в своей практике не только нефрологи, но и эндокринологи, которые ведут таких пациентов. ☺

³⁶ 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 (10): 5345–5360.

³⁷ European Medicines Agency. EVRENZO. Assessment Report, 2021.

³⁸ Sepah Y.J., Nguyen Q.D., Yamaguchi Y., et al. Two phase 3 studies on ophthalmologic effects of roxadustat versus darbepoetin sulfate. *Kidney Int. Rep.* 2022; 7 (4): 763–775.

³⁹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эврензо. РУ. ЛП. 007968.