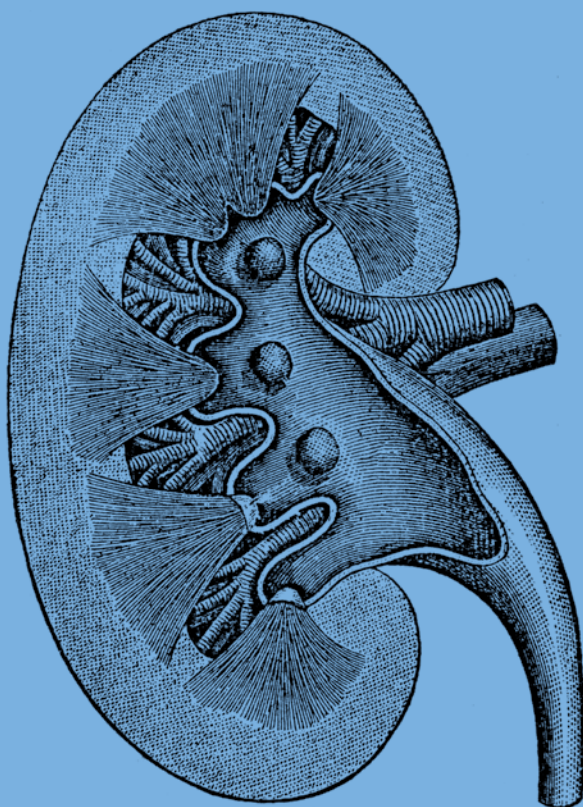


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **2** ТОМ 19
2023



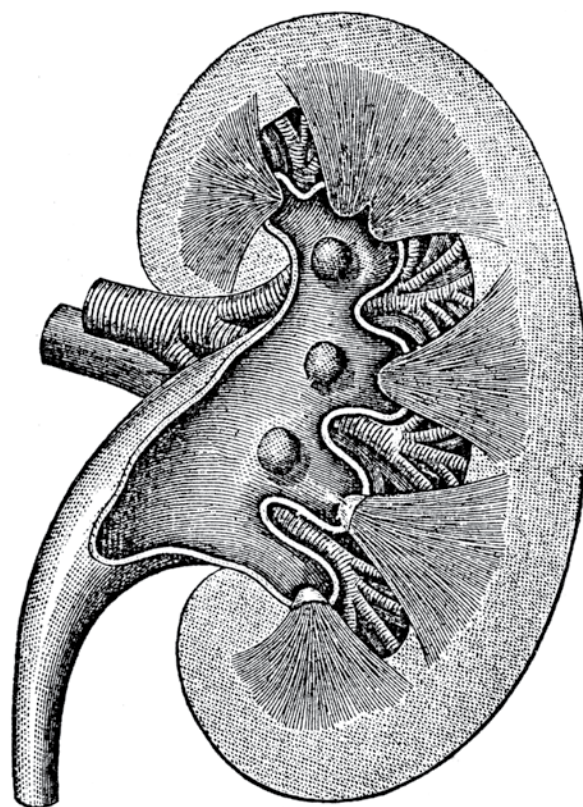
УРОЛОГИЯ И НЕФРОЛОГИЯ №1

Место ингибиторов пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора в схеме терапии анемии

6

Влияние плейотропных эффектов на клинические исходы пациентов с хронической болезнью почек

12



Роль пролонгированных эритропоэз-стимулирующих препаратов в достижении стабильного целевого уровня гемоглобина

24



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. № 2.
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)

Effective Pharmacotherapy. 2023.
Volume 19. Issue 2.
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)

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)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

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)*
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.М. КУРБАЧЕВА, О.И. ЛЕТЯЕВА,
Т.П. МАРКОВА, Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
Т.Т. НУРПЕИСОВ, И.А. ТУЗАНКИНА, Р.М. ФАЙЗУЛЛИНА

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, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА

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.M. KURBACHEVA, O.I. LETYAEVA,
T.P. MARKOVA, N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA, R.M. FAYZULLINA

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, E.A. SABELNIKOVA

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. PREOBRAZHENSKAYA, 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, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, 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

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

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, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры Е. САМОЙЛОВА, А. ХАРИТОНОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, 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

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

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. ANTSEFEROV, 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, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors Ye. SAMOYLOVA, A. KHARITONOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

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

Обзор

- Е.В. ШУТОВ
Спорные вопросы лечения анемии у больных с ХБП.
Новые возможности 6
- Г.В. ВОЛГИНА, М.Ю. ДУДКО
Севеламер: взаимодополняющее сочетание
фосфат-связывающего и плеiotропных эффектов
у пациентов с разными стадиями хронической болезни почек 12
- Н.А. МИХАЙЛОВА
Роль и место пролонгированного
эритропоэтина Мирцера® в лечении ренальной анемии 24

Медицинский форум

- Микробиом и рецидивирующие инфекции 34

Contents

Review

- E.V. SHUTOV
Controversial Issues of Anemia Treatment in Patients with CKD.
New Possibilities
- G.V. VOLGINA, M.Yu. DUDKO
Sevelamer: Complementary Combination of Phosphate Binding
and Pleiotropic Effects in Patients with Chronic Kidney Disease
Different Stages
- N.A. MIKHAILOVA
The Role and Place of Prolonged Erythropoietin Mircera®
in the Treatment of Renal Anemia

Medical Forum

- Microbiome and recurrent infections



МОСКОВСКАЯ УРОЛОГИЧЕСКАЯ ШКОЛА

13-14 АПРЕЛЯ 2023 ГОДА

RADISSON SLAVYANSKAYA HOTEL
г. Москва, Площадь Европы, 2

Организатор



Московская
Урологическая
Школа

При поддержке



Департамент
здравоохранения
города Москвы



МГМСУ им.
А.И. Евдокимова
Минздрава России



Российское
общество
урологов



ПУШКАРЬ
Дмитрий Юрьевич

«Московская урологическая школа — это образовательная платформа, которая позволила вывести на качественно новый уровень урологическую практику. Это мостик между самыми последними научными достижениями и урологами Москвы — как стационаров, так и амбулаторий, в том числе и частных учреждений. Мы обсуждаем вопросы «новой урологии», объединяя различных специалистов: и урологов, и врачей общей практики, и онкологов.

*Участуйте вместе с нами!
До скорых встреч!*

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМАТИКИ

- Профилактика и лечение инфекций мочевыводящих путей
- Современные возможности диагностики и лечения преждевременной эякуляции
- Изменение сексуальной функции при назначении 5-АРИ для лечения ДГПЖ
- Лечение больных распространенным РПЖ и нмКРРПЖ

... И МНОГОЕ ДРУГОЕ!



Реклама

Контакты

Позитурина Лилия
+7 (926) 918-96-80
info@urostandart.moscow

Спорные вопросы лечения анемии у больных с ХБП. Новые возможности

Е.В. Шутов, д.м.н., проф.^{1,2}

Адрес для переписки: Евгений Викторович Шутов, shutov_e_v@mail.ru

Для цитирования: Шутов Е.В. Спорные вопросы лечения анемии у больных с ХБП. Новые возможности. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (2): 6–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-2-6-11

В представленной статье отражена актуальная проблема лечения анемии у больных с хронической болезнью почек (ХБП). Обсуждены спорные подходы к терапии анемии препаратами железа и эритропоэтин-стимулирующими средствами (ЭСС). Впервые дана критическая оценка клиническим рекомендациям и результатам лечения. Рассмотрены вопросы резистентности к ЭСС, отражены факторы, приводящие к этому состоянию, показана роль железа. Представлены новые сведения о препаратах – ингибиторах пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора (HIF), показана роль этих препаратов в возможностях лечения анемии у больных ХБП. Представлены исследования, посвященные первому препарату этого класса – роксадустату.

Ключевые слова: анемия, резистентность к лечению, железо, хроническая болезнь почек, индуцируемый гипоксией фактор

Анемия является одним из наиболее часто встречающихся осложнений при хронической болезни почек (ХБП) [1, 2]. Она встречается примерно у половины пациентов с ХБП четвертой стадии и более чем у 90% пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе [3–5]. Анемия ассоциируется с ухудшением качества жизни пациентов [6, 7] и выживаемости [8, 9]. Основными средствами терапии анемии у больных с ХБП остаются препараты железа и эритропоэз-стимулирующие средства (ЭСС). Однако применение этих препаратов хоть и способствовало улучшению контроля за анемией у этой тяжелой категории больных, но не решило эту проблему окончательно [10]. Причинами такого положения вещей являются, во-первых, отсутствие четкого понимания во врачебном сообществе алгоритмов применения препаратов железа и ЭСС, во-вторых, резистентность к проводимой терапии у больных, особенно с наличием воспалительных состояний.

Практика применения препаратов железа для коррекции железодефицита различается в разных странах, что обусловлено расхождениями в национальных клинических рекомендациях [11, 12] и отсутствием четкой позиции по этому вопросу в Международных клинических рекомендациях KDIGO [13]. В рекомендациях KDIGO 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 логичным;

в рекомендациях KDOQI, 2013 (США) вообще не лимитировано применение препаратов железа у пациентов, в Японии до применения ЭСС рекомендовано начинать лечение при уровне ферритина < 50 нг/мл, а на терапии ЭСС при уровнях ферритина < 100 нг/мл и НТЖ < 20%, прекращение лечения при верхнем уровне ферритина 300 нг/мл. В результате таких расхождений в рекомендациях выявлены несоответствия средних уровней ферритина у пациентов в разных странах (рис. 1).

Кроме того, использование высоких доз препаратов железа для достижения целевых значений уровней ферритина или гемоглобина сопряжено с неблагоприятными исходами (рис. 2).

У больных с ХБП стандартом в лечении анемии является применение железа внутривенно из-за плохой его усвояемости при применении *per os*. При несомненной необходимости восполнения дефицита железа и использовании его для синтеза гемоглобина необходимо учитывать и возможные побочные эффекты в/в введения железа, в частности аллергические реакции, развитие оксидативного стресса, содействие росту бактерий и ряд других. Суть проблемы не в том, применять или не применять железо для лечения анемии, а в том, в каких дозах и при каком уровне ферритина у пациента это безопасно. Особенно актуальным это стало после публикации результатов исследования PIVOTAL [15], которое показало преимущество проактивного применения в/в железа, которое многие отечественные и зарубежные нефрологи сочли сино-

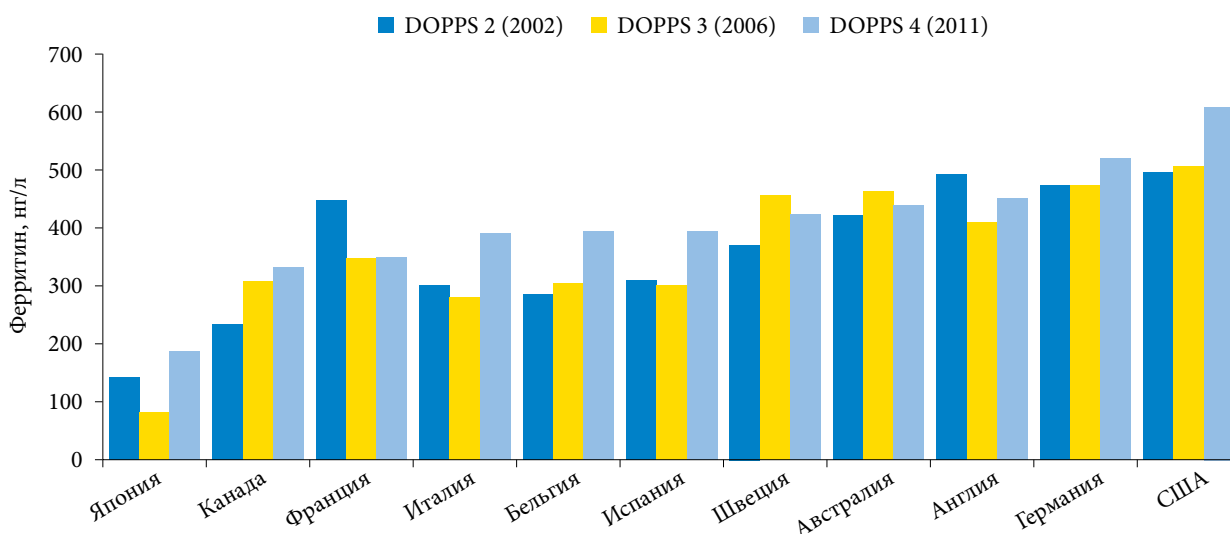


Рис. 1. Уровень ферритина у пациентов в разных странах (источник: годовой отчет исследования результатов и практики диализа за 2012 г., http://www.dopps.org/annualreport/html/qferritinngml_TAB2011.htm)

нимом применения высоких доз железа. Однако при внимательном изучении результатов исследования выявлено, что медиана месячной дозы в/в железа в группе пациентов с проактивным введением препаратов составила всего 264 мг (максимум 400 мг), то есть фактически больные на гемодиализе не получали больших доз железа, в то время как пациенты группы с реактивным получением железа фактически находились в состоянии железодефицита и медиана месячной дозы в/в железа составила 145 мг, а железо вводили только при концентрации ферритина < 200 мкг/л или насыщении трансферрина < 20%. Отсутствие введения поддерживающей дозы железа привело фактически к состоянию постоянного дефицита железа у пациентов этой группы. Так, НТЖ во всех контрольных точках исследования было ниже 20%. Сравнение двух групп пациентов (с нормальным восполнением дефицита железа и его дефицитом) показало закономерный результат – применение меньших доз ЭСС в группе проактивного приема препаратов железа. I.C. Macdougall и соавт. в своей следующей публикации [16] по результатам проведенного исследования PIVOTAL еще больше запугивают врачей-нефрологов, так как делают вывод об отсутствии существенной разницы между группой, получавшей высокие дозы железа внутривенно, и группой, получавшей недостаточную дозу препаратов железа, в частоте событий для всех инфекций (46,5 в сравнении с 45,5% соответственно). При этом авторы статьи, явно нацеленной на неискушенного читателя, пишут дословно «2141 пациент был рандомизирован на режим с высокими дозами железа (400 мг в месяц)», в то время как известно, что медиана месячной дозы в/в железа в группе пациентов с проактивным введением препаратов составила всего 264 мг. Следует отметить, что спонсором проведения исследования PIVOTAL, а также последующих встреч групп экспертов по разработке

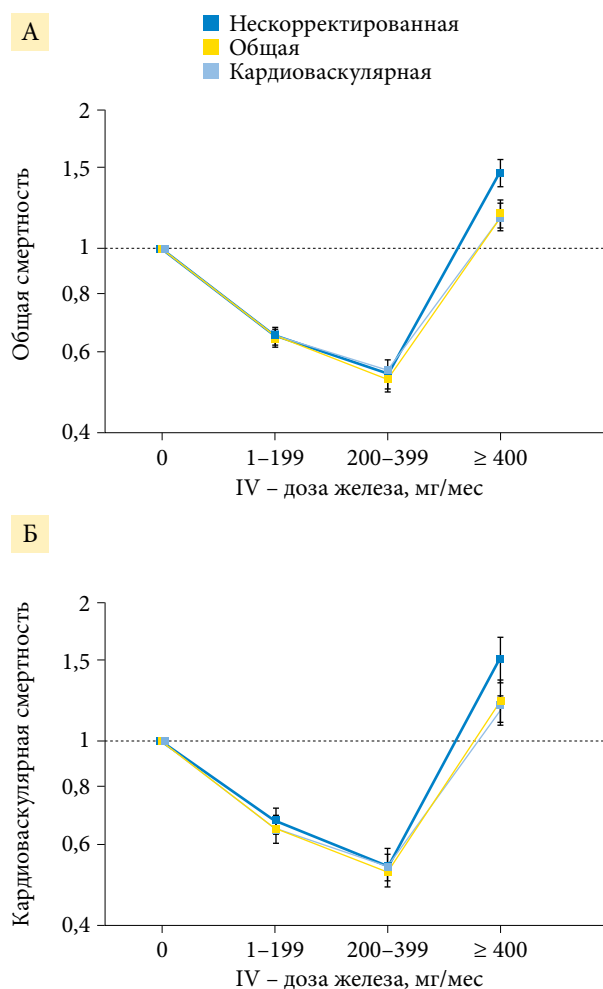


Рис. 2. Взаимосвязь между дозой введенного в/в железа и уровнями общей и кардиоваскулярной смертности [адаптировано из 14]

практических рекомендаций по применению внутривенного железа при ХБП с учетом риска инфекции выступала компания Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma, которая производит несколько препаратов для заместительной терапии железом, что не исключает заинтересованности компании в применении высоких доз железа у пациентов. Вопрос о риске возникновения инфекций при применении в/в железа окончательно не изучен, но результаты метаанализа 78 рандомизированных контролируемых испытаний применения в/в железа по сравнению с пероральным железом или отсутствием добавок железа для лечения анемии показали, что в/в введение железа было связано со значительно более высокой частотой инфекций по сравнению с пероральным приемом железа или без него, относительный риск 1,33 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 1,10–1,64) [17]. Таким образом, очевидна серьезная проблема вследствие отсутствия четких рекомендаций по ведению больных с ХБП, нуждающихся в применении препаратов железа. Не определены целевые уровни ферритина, а также понятие высоких и низких доз препаратов железа.

Важность решения данного вопроса мотивирована тем, что инфекции являются ведущей причиной заболеваемости и смертности среди пациентов с ХБП и второй наиболее частой причиной смерти у пациентов с терминальной стадией заболевания почек: по сравнению с общей популяцией пациенты, получающие поддерживающий гемодиализ, примерно в 100 раз чаще умирают от сепсиса [18, 19]. Помимо прямых последствий инфекции, исследования свидетельствуют о взаимосвязи между инфекцией и сердечно-сосудистыми событиями. Инфекционные эпизоды предсказывают повышенный риск последующих сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП [20]. Подобный результат был получен и в исследовании PIVOTAL. Однако недостаток железа также может приводить к негативным результатам [21]. На основе вышеизложенного и результатов ряда других исследований, свидетельствующих о корреляции высоких уровней ферритина и больших ежемесячных внутривенных доз железа (> 300–400 мг в месяц) с повышенным риском смерти у больных с ХБП [22–26], можно с уверенностью утверждать, что как избыток железа, так и его недостаток приводит к негативным результатам лечения у больных с ХБП.

На наш взгляд, наиболее разумным выходом из создавшейся ситуации было бы применение поддерживающей терапии препаратами железа, которую еженедельно или раз в две недели вводили бы в дозе, не превышающей 300 мг/мес, пациентам с ХБП без инфекции во избежание снижения уровня НТЖ ниже 20% и превышения уровня ферритина более 200–500 нг/мл. Необходимо констатировать, что для уточнения целевых уровней ферритина у больных с ХБП требуется проведение широкомасштабных контролируемых и рандомизированных исследований.

Резистентность к терапии ЭСС остается сложной проблемой в клинической практике. Поскольку единого определения не существует, распространенность гипочувствительности к ЭСС варьирует в зависимости от применяемого определения. По данным ряда исследований, у больных на гемодиализе резистентность к ЭСС варьировала от 5 до 20% [27, 28]. У больных с додиализной стадией ХБП [29] в 34% случаев наблюдали резистентность к ЭСС. Повышение доз ЭСС для достижения целевых показателей гемоглобина может способствовать повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний, тромбобразования и, как следствие, смертности [30]. Имеется нелинейная и сложная связь между дозой ЭСС и уровнем гемоглобина. Множество факторов являются причиной возникновения резистентности к ЭСС: дефицит и избыток железа, воспаление и гепсидин, уремия, минерально-костные нарушения, дефицит витамина D, белково-энергетическая недостаточность и др. [31–34]. В последние десятилетия появились инновации в лечении анемии при ХБП, включая достижение адекватности диализа у пациентов благодаря конвективному гемодиализу, применению диализных мембран, покрытых витамином E, и внедрению новых высокопроницаемых мембран [35–37]. Однако, несмотря на новые подходы в преодолении резистентности к ЭСС, ключевыми механизмами в развитии этого состояния остаются воспаление и нарушение доступности железа. В этой связи трудно переоценить появление нового класса препаратов – ингибиторов пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора (ингибиторы пролилгидроксилазы HIF (hypoxia-inducible factors)). HIF представляет собой гетеродимер, состоящий из α - и β -субъединиц [38]. Существуют три изоформы α -субъединицы: HIF-1 α , HIF-2 α и HIF-3 α , каждая из которых может объединяться с β -субъединицей, вызывая экспрессию различных комбинаций генов-мишеней. Регуляция активности HIF происходит с помощью субъединицы HIF- α , непрерывно синтезируемой в клетках и подвергающейся гидроксигированию пролилгидроксилазой [38]. При снижении активности пролилгидроксилазы и гипоксии сниженное гидроксигирование HIF- α позволяет ему стабилизироваться и транслоцироваться в ядро, где происходит димеризация с HIF- β [39]. Активация гена эритропоэтина происходит в ядре после связывания с элементом ответа на гипоксию в регуляторных областях гена-мишени среди других генов [39]. При гипоксии повышенная стабилизация HIF- α повышает активность эритропоэза [40]. При прогрессирующей ХБП снижение диффузии кислорода в почечные клетки происходит из-за усиления фиброза с повышенной трансформацией клеток, продуцирующих эритропоэтин, в почечные миофибробласты. Гипоксия усугубляется другими факторами, такими как разрушение перитубулярной капиллярной сети и снижение перитубулярного капиллярного кровотока [38]. Однако возникающая экспрессия HIF при ХБП недостаточна для активации

эритропоэза, что объясняется избыточным окислительным стрессом, умеренной и продукцией воспалительных цитокинов.

Ингибиторы пролилгидроксилазы HIF дают надежду на решение этой проблемы благодаря восстановлению эритропоэза с постоянной скоростью и устранению факторов резистентности ЭСС. Регулирование гомеостаза железа для удовлетворения потребностей в железе для синтеза гемоглобина является ключевым эффектом. Механизмы, участвующие в этом процессе, повышают уровень трансферрина и рецепторов трансферрина, цитохрома В двенадцатиперстной кишки, переносчика двухвалентных металлов 1 и уровня церулоплазмينا [41]. Эффекты ингибиторов пролилгидроксилазы HIF на подавление продукции гепсидина и других провоспалительных цитокинов хорошо подтверждены [42]. Ассоциации с улучшенным статусом питания и здоровьем костей наблюдаются также в исследованиях при применении ингибиторов пролилгидроксилазы HIF [42]. Роксадустат – первый препарат-ингибитор пролилгидроксилазы HIF, испытания фазы III которого завершены во многих странах, в том числе и в России, и который уже одобрен к применению в Японии, Китае, странах ЕС и в России.

Проведена программа клинических исследований фазы III, в которых приняли участие более 9600 пациентов со всего мира. Изучали эффективность и безопасность роксадустата у больных, не получающих диализ и на диализе. В исследованиях ALPS, OLYMPUS и ANDES сравнивали роксадустат с плацебо у пациентов с ХБП третьей – пятой стадий [43–46]. Интегрированный анализ (n = 4270) показал, что роксадустат эффективен в достижении и поддержании уровня гемоглобина с меньшим риском экстренной терапии. Что касается нежелательных

явлений, обе группы лечения имели сопоставимые профили безопасности в отношении сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин [46]. В недавно опубликованном метаанализе по использованию роксадустата [47] была продемонстрирована эффективность роксадустата у больных в додиализной стадии и на диализе и отмечена его безопасность для лечения анемии у пациентов с ХБП. В исследованиях было обнаружено, что роксадустат снижал уровни гепсидина и ферритина в сыворотке, особенно у больных на додиализной стадии ХБП. Гепсидин представляет собой пептид, нарушающий везикулярное высвобождение железа [48] и ингибирующий экспорт железа ферропортином из клеток. Уровень гепсидина повышается при воспалении [49], что способствует развитию резистентности к ЭСС. В ряде исследований фазы III [50–52] было подтверждено, что у диализных пациентов роксадустат был эффективен для коррекции анемии независимо от наличия воспаления, он повышает утилизацию железа и снижает уровень холестерина. Так, в подгруппах пациентов с высоким уровнем С-реактивного белка роксадустат приводил к большему повышению гемоглобина ($0,9 \pm 1,0$ г/дл), чем эпоэтин альфа ($0,3 \pm 1,1$ г/дл). Применение роксадустата приводило к снижению применения в/в вводимого железа [53–54], что может предотвращать его негативный эффект при использовании больших доз.

Разработка и внедрение ингибиторов пролилгидроксилазы HIF в клиническую практику продолжаются, и эти исследования будут находиться под пристальным наблюдением на пострегистрационном этапе в течение следующего десятилетия. В перспективе применение ингибиторов пролилгидроксилазы HIF должно позволить решить вопрос лечения анемии у больных с резистентностью к ЭСС. 🌐

Литература

1. Fujimoto D., Adachi M., Miyasato Y., et al. Efficacy of continuous erythropoietin receptor activator for end-stage renal disease patients with renal anemia before and after peritoneal dialysis initiation. *Clin. Exp. Nephrol.* 2021; 25: 191–199.
2. Mikhail A., Brown C., Williams J.A., et al. Renal association clinical practice guideline on anaemia of chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2017; 18: 345.
3. Stauffer M.E., Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e84943.
4. Hanna R.M., Streja E., Kalantar-Zadeh K. Burden of anemia in chronic kidney disease: beyond erythropoietin. *Adv. Ther.* 2021; 38 (1): 52–75.
5. Wang B., Yin Q., Han Y.C., et al. Effect of hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors on anemia in patients with CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials including 2804 patients. *Ren. Fail.* 2020; 42 (1): 912–925.
6. Moreno F., Gomez J.M.L., Jofre R., et al. Nephrology dialysis transplantation quality of life in dialysis patients. A Spanish multicentre study. *NDT.* 1996; 11 (2): 125–129.
7. Lefebvre P., Vekeman F., Sarokhan B., et al. Relationship between hemoglobin level and quality of life in anemic patients with chronic kidney disease receiving epoetin alfa. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22: 1929–1937.
8. Astor B.C., Coresh J., Heiss G., Pettitt D. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am. Hear. J.* 2006; 151: 492–500.
9. 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: 560–564.
10. Zuo L., Wang M., Hou F., et al. Anemia management in the China dialysis outcomes and practice patterns study. *Blood Purif.* 2016; 42 (1): 33–43.

11. Francesco L., Peter B., Adrian C., et al. Kidney disease: improving global outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28 (6): 1346–1359.
12. Chronic Kidney Disease: managing anaemia. NICE guideline. Published: 3 June 2015. nice.org.uk/guidance/ng8.
13. KDIGO Anemia Working Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012; 2: 279–335.
14. Kalantar-Zadeh K., Regidor D.L., McAllister C.J., et al. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16 (10): 3070–3080.
15. DOPPS Practice Monitor: Anemia Chapter, 2020. <https://www.dopps.org/DPM>.
16. Macdougall I.C., White C., Anker S.D., et al. Randomized trial comparing proactive, high-dose versus reactive, low-dose intravenous iron supplementation in hemodialysis (PIVOTAL): study design and baseline data. *Am. J. Nephrol.* 2018; 48: 260–268.
17. Macdougall I.C., Bhandari S., White C. Intravenous iron dosing and infection risk in patients on hemodialysis: a prespecified secondary analysis of the PIVOTAL trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020; 31 (5): 1118–1127.
18. Litton E., Xiao J., Ho K.M. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2013; 347: f4822.
19. Saran R., Robinson B., Abbott K.C. US renal data system 2018 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* 2019; 73 (3 suppl 1) A7–A8.
20. Sarnak M.J., Jaber B.L. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int.* 2000; 58 (4): 1758–1764.
21. Cheikh Hassan H.I., Tang M., Djurdjev O., et al. Infection in advanced chronic kidney disease leads to increased risk of cardiovascular events, end-stage kidney disease and mortality. *Kidney Int.* 2016; 90 (4): 897–904.
22. Kalantar-Zadeh K., McAllister C.J., Lehn R.S., et al. A low serum iron level is a predictor of poor outcome in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 671–684.
23. Cho M.E., Hansen J.L., Peters C.B., et al. An increased mortality risk is associated with abnormal iron status in diabetic and non-diabetic veterans with predialysis chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2019; 96: 750–760.
24. Awan A.A., Walther C.P., Richardson P.A., et al. Prevalence, correlates and outcomes of absolute and functional iron deficiency anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36 (1): 129–136.
25. Sato M., Hanafusa N., Tsuchiya K., et al. Impact of transferrin saturation on all-cause mortality in patients on maintenance hemodialysis. *Blood Purif.* 2019; 48: 158–166.
26. Kalantar-Zadeh K., Regidor D.L., McAllister Ch.J., et al. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 3070–3080.
27. Bailie G.R., Larkina M., Goodkin D.A., et al. Data from the dialysis outcomes and practice patterns study validate an association between high intravenous iron doses and mortality. *Kidney Int.* 2015; 87: 162–168.
28. Kanbay M., Perazella M.A., Kasapoglu B., et al. Erythropoiesis stimulatory agent-resistant anemia in dialysis patients: review of causes and management. *Blood Purif.* 2010; 29 (1): 1–2.
29. Ingrassiotta Y., Giorgianni F., Marcianò I., et al. Comparative effectiveness of biosimilar, reference product and other erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) still covered by patent in chronic kidney disease and cancer patients: an Italian population-based study. *PLoS One.* 2016; 11 (5): e0155805.
30. 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.
31. Pérez-García R., Varas J., Cives A., et al. Increased mortality in haemodialysis patients administered high doses of erythropoiesis-stimulating agents: a propensity score-matched analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; 33 (4): 690–699.
32. Lee S.W., Kim J.M., Lim H.J., et al. Serum hepcidin may be a novel uremic toxin, which might be related to erythropoietin resistance. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 1–8.
33. El Sewefy D.A., Farweez B.A., Behairy M.A., Yassin N.R. Impact of serum hepcidin and inflammatory markers on resistance to erythropoiesis-stimulating therapy in haemodialysis patients. *Int. Urol. Nephrol.* 2019; 51 (2): 325–334.
34. Rosati A., Ravaglia F., Panichi V. Improving erythropoiesis stimulating agent hyporesponsiveness in hemodialysis patients: the role of hepcidin and hemodiafiltration online. *Blood Purif.* 2018; 45 (1–3): 139–146.
35. Icardi A., Paoletti E., De Nicola L., et al. Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28 (7): 1672–1679.
36. Panichi V., Scatena A., Rosati A., et al. High-volume online haemodiafiltration improves erythropoiesis-stimulating agent (ESA) resistance in comparison with low-flux bicarbonate dialysis: results of the REDERT study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30 (4): 682–689.
37. Locatelli F., Andrucci S., Viganò S.M., et al. Evaluation of the impact of a new synthetic vitamin E-bonded membrane on the hypo-responsiveness to the erythropoietin therapy in hemodialysis patients: a multicenter study. *Blood Purif.* 2017; 43 (4): 338–345.
38. Шутова Е.В., Балкарова О.В., Котлярова Г.В. Эффект диализатора с витамином Е на лечение анемии и уровень воспаления. *Клиническая нефрология.* 2018; 3: 41–47.

39. Rosenberger C., Mandriota S., Jürgensen J.S., et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1 α and -2 α in hypoxic and ischemic rat kidneys. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13 (7): 1721–1732.
40. Jaakkola P., Mole D.R., Tian Y.M., et al. Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation. *Science.* 2001; 292 (5516): 468–472.
41. Nair S., Trivedi M. Anemia management in dialysis patients: a PIVOT and a new path? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2020; 29 (3): 351–355.
42. Kular D., Macdougall I.C. HIF stabilizers in the management of renal anemia: from bench to bedside to pediatrics. *Pediatr. Nephrol.* 2019; 34 (3): 365–378.
43. Panwar B., Gutiérrez O.M. Disorders of iron metabolism and anemia in chronic kidney disease. *Semin. Nephrol.* 2016; 36 (4): 252–261.
44. 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 (9): 1629–1639.
45. 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.
46. Coyne D.W., Roger S.D., Shin S.K., et al. Roxadustat for CKD-related anemia in non-dialysis patients. *Kidney Int. Rep.* 2021; 6 (3): 624–635.
47. 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.
48. Zhang L., Hou J., Li J., et al. Roxadustat for the treatment of anemia in patients with chronic kidney diseases: a meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2021; 13 (13): 17914–17929.
49. Provenzano R., Besarab A., Wright S., et al. Roxadustat (FG-4592) versus epoetin alfa for anemia in patients receiving maintenance hemodialysis: a phase 2, randomized, 6- to 19-week, open-label, active-comparator, dose-ranging, safety and exploratory efficacy study. *Am. J. Kidney Dis.* 2016; 67: 912–924.
50. Locatelli F., Del Vecchio L., Luise M.C. Current and future chemical therapies for treating anaemia in chronic kidney disease. *Expert Opin. Pharmacother.* 2017; 18: 781–788.
51. Provenzano R., Shutov E., Ereemeeva L., et al. Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36 (9): 1717–1730.
52. Chen N., Hao C., Liu B.C., et al. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381: 1011–1022.
53. Akizawa T., Iwasaki M., Yamaguchi Y., et al. Phase 3, randomized, double-blind, active-comparator (Darbepoetin Alfa) study of oral roxadustat in CKD patients with anemia on hemodialysis in Japan. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020; 31: 1628–1639.
54. 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 (10): 5361–5380.
55. Fishbane S., Pollock C.A., El-Shahawy M.A. ROCKIES: an international, phase 3, randomized, open-label, active-controlled study of roxadustat for anemia in dialysis-dependent CKD patients. Presented at the American Society of Nephrology (ASN) Annual Meeting; 5–10 November 2019; Washington, DC Oral TH-OR022.

Controversial Issues of Anemia Treatment in Patients with CKD. New Possibilities

E.V. Shutov, MD, Prof.^{1,2}

¹ S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Contact person: Evgeny V. Shutov, shutov_e_v@mail.ru

The presented article reflects the actual problem of anemia treatment in patients with chronic kidney disease. Discussed controversial approaches to the therapy of anemia with iron preparations and erythropoietin-stimulating agents (ESS). For the first time, the critical assessment of clinical recommendations and treatment results was given. Reflected the issues of resistance to ESS are considered, the factors leading to this condition, the role of iron is shown. New information about hypoxia-induced factor (HIF) activator drugs is presented, the role of these drugs in the treatment of anemia in patients with CKD is shown. Provided the researches devoted to the first drug of this class – roxadustate.

Key words: anemia, treatment resistance, iron, chronic kidney disease, hypoxia-induced factor

Севеламер: взаимодополняющее сочетание фосфат-связывающего и плейотропных эффектов у пациентов с разными стадиями хронической болезни почек

Г.В. Волгина, д.м.н., проф.¹, М.Ю. Дудко, к.м.н.^{1,2}

Адрес для переписки: Галина Владимировна Волгина, volginagv@mail.ru

Для цитирования: Волгина Г.В., Дудко М.Ю. Севеламер: взаимодополняющее сочетание фосфат-связывающего и плейотропных эффектов у пациентов с разными стадиями хронической болезни почек. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (2): 12–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-2-12-22

Севеламер был первым полимером, разработанным в качестве фосфат-связывающего средства (ФСС) для коррекции гиперфосфатемии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), и в настоящее время имеет более 20 лет клинического опыта и наибольшее количество клинических данных в исследованиях его применения в контексте множественного терапевтического подхода к минерально-костным нарушениям при ХБП. Эффективность и безопасность севеламера в контроле гиперфосфатемии доказаны многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями и метаанализами. Установлено, что севеламер превосходит ФСС на основе кальция по влиянию на конечные точки (смертность, сердечно-сосудистую кальцификацию) и является единственным ФСС с подтвержденным в обширных метаанализах влиянием на снижение смертности от всех причин, внезапной смерти, частоты госпитализаций и улучшение выживаемости. Кроме того, установлено, что севеламер обладает широким спектром плейотропных эффектов, выходящих за рамки контроля фосфатов и/или фактора роста фибробластов 23, которые, несомненно, влияют на клинические исходы пациентов с ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, минеральные и костные нарушения, гиперфосфатемия, фосфат-связывающие средства, плейотропные эффекты

Согласно фосфат-центрической парадигме, гиперфосфатемия является ключевым патогенетическим фактором развития синдрома минеральных и костных нарушений (МКН) при хронической болезни почек (ХБП) (МКН-ХБП) [1]. Связь изменений концентраций фосфора (Р) в сыворотке с почечным прогнозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями (кальцификация сердечно-сосудистой системы (КСС), гипертрофия левого желудочка), нарушением минерализации костей, смертностью от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний изучена в многочисленных исследованиях [2–7]. С учетом негативных клинических результатов у пациентов с повышенными концентрациями Р в сыворотке снижение их до нормального уровня является стандартной клинической практикой. В руководстве KDOQI/NKF (2003) рекомендовано стремиться к уровню Р в сыворотке от 2,7 до 4,6 мг/дл у пациентов с ХБП стадий С3–4, а у пациентов с ХБП стадии С5 –

от 3,5 до 5,5 мг/дл. Целевой уровень 5,5 мг/дл был включен в руководство KDOQI на основе мнений экспертов, однако они признали, что целевой показатель Р в идеале должен быть ниже [8]. В обновленных рекомендациях KDIGO (2017) предложено снижение повышенных уровней Р до нормального диапазона на основе систематического обзора соответствующих исследований, в которых наилучшая выживаемость наблюдалась у пациентов с уровнями Р в сыворотке, близкими к 4,4 мг/дл. В этих рекомендациях также указано, что решения о лечении, снижающем уровень Р, должны основываться на прогрессирующем или постоянном повышении уровня Р в сыворотке крови. По рекомендациям KDIGO все ключевые лабораторные значения (кальций, Р и паратиреоидный гормон (ПТГ)) должны рассматриваться одновременно в трех краеугольных подходах, совместный контроль которых включает модификацию диеты и образа жизни, диализное удаление Р и медика-

ментозное лечение фосфат-связывающим средством (ФСС), активным/аналоговым витамином D и/или кальцимиметиками [9–11].

Особого внимания заслуживает факт наличия взаимосвязи уровня сывороточного P с риском развития ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний в популяционных исследованиях. Так, R. Dhingra и соавт. продемонстрировали, что и у здоровых людей с нормальной функцией почек и без сердечно-сосудистых заболеваний более высокие уровни P в сыворотке связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых событий [12]. Целью другого исследования, проведенного J.J. Sim и соавт., в которое были включены 94 989 человек с нормальной функцией почек, было оценить, существует ли связь между повышенным уровнем P в сыворотке и риском терминальной почечной недостаточности (ТПН). Исследуемая популяция была дополнительно разделена по диапазонам квартилей P: 1,9–3,0; 3,1–3,4; 3,5–3,8 и 3,9–5,7 мг/дл. Результаты показали, что более высокие уровни P в сыворотке были связаны с большим риском ТПН и смертности (отношение рисков (ОР) 1,48; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 0,96–2,28) в четвертом квартиле P по сравнению с первым квартилем P [13].

У пациентов с установленной ХБП гиперфосфатемия является фактором риска прогрессирования ХБП до ТПН даже при отсутствии протеинурии [14]. Это можно считать очень важным открытием, с учетом того, что число пациентов с ХБП без протеинурии увеличивается и что сердечно-сосудистый и почечный риск у этих пациентов чрезвычайно высок. По данным A. Bellasi и соавт., пациенты с ХБП с уровнем сывороточного P $\geq 4,3$ мг/дл имеют повышенный риск прогрессирования ХБП до ТПН и смертности [15].

Механизм, с помощью которого высокие уровни P ухудшают функцию почек и исходы, до конца не изучен. S. Sekiguchi и соавт. изучали влияние перегрузки P на функцию подоцитов *in vivo* на трансгенных крысах, сверхэкспрессирующих переносчик P типа III Pit-1. Авторы обнаружили, что перегрузка P может вызывать повреждение подоцитов, что приводит к прогрессированию клубочкового склероза в почках [16].

Результаты метаанализа девяти когортных исследований, проведенного в 2017 г. Y. Ноу и соавт. с участием 1 992 869 пациентов, находящихся на лечении диализом, показали, что самые высокие (ОР 1,39; 95% ДИ 1,31–1,47), а также самые низкие уровни P (ОР 1,16; 95% ДИ 1,06–1,28) были независимо связаны с повышенным риском смертности от всех причин [17]. Недавнее исследование DOPPS (2020), в котором было изучено влияние долгосрочного контроля P на сердечно-сосудистую смертность у 17 414 пациентов на гемодиализе (ГД), продемонстрировало, что недостаточный целенаправленный контроль P в течение шестимесячного периода был тесно связан с сердечно-сосудистыми летальными исходами. Более того, у этих пациентов наблюдалась лучшая выживаемость, если значения P были ниже 4,5 мг/дл [18].

Недостаточный контроль P на сегодняшний день является важнейшим из потенциально поддающихся модификации факторов риска сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин у пациентов с ХБП, который в два – шесть раз превышает значение других основных факторов риска, таких как гиперкальциемия, гиперпаратиреоз, низкий коэффициент снижения уровня мочевины и анемия (12% против 4, 2, 5 и 6% соответственно) [19].

Ограничение потребления фосфатов с пищей часто является первым шагом в лечении гиперфосфатемии. Важные соображения при предложении ограничения питания включают социально-экономический статус пациента, образ жизни, сопутствующие заболевания, предпочтения в питании, биодоступность P из продуктов питания и других источников. Лекарственные препараты, которые обычно назначают пациентам с ХБП, также могут быть нераспознанным источником P. В то время как ограничение P в рационе может быть эффективной стратегией у некоторых пациентов, снижение уровня P в сыворотке, достигаемое исключительно из-за ограничения потребления пищи, является незначительным и должно рассматриваться в сочетании с другими обстоятельствами. Обычный диализ также недостаточен, однако удаление P может быть усилено за счет увеличения частоты или продолжительности диализных сессий либо с помощью усовершенствованных методов диализа [20–22].

Фосфат-связывающие средства снижают всасывание содержащегося в пищевых продуктах P в желудочно-кишечном тракте вследствие обмена анион-фосфата на активный катион (карбонат, ацетат, оксигидроксид, цитрат) с образованием нерассасывающегося соединения, которое выводится с калом [22]. В настоящее время доступно несколько ФСС, и хотя все они в разной степени снижают уровень P, каждый тип имеет преимущества и недостатки, связанные с механизмом связывания, общей лекарственной нагрузкой, эффективностью, побочными эффектами, степенью системной абсорбции и воздействием на другие мишени, а также стоимостью [23]. Перегрузка Ca, содержащегося в ФСС на основе Ca, ограничивает интерес к данному типу препаратов. Эти опасения обоснованно возникают из-за наблюдаемой кальцификации сосудов (КС), присутствующей даже у молодых пациентов, и результатов небольших краткосрочных исследований, предполагающих положительный баланс Ca при приеме добавок кальция [24–26].

В нескольких исследованиях сообщалось о неблагоприятном воздействии ФСС на основе Ca. Хотя число участников было ограничено, сравнение карбоната кальция (1500 мг/сут) и плацебо показало, что использование карбоната кальция приводило к положительному балансу P, но не влияло на баланс P у пациентов с ХБП стадий С3–4 [24]. Между тем рандомизированные клинические исследования (РКИ) с участием пациентов с ХБП и гиперфосфатемией, находящихся на диализе, показали, что введение ацетата кальция вызывает не только снижение уровней P и ПТГ, но и по-

вышение уровня Са [25]. С учетом признания неблагоприятных последствий экзогенного потребления Са в KDIGO пересмотрены руководящие принципы контроля гиперфосфатемии с рекомендацией ограничения использования ФСС на основе Са у взрослых пациентов со стадиями ХБП от 3а до 5Д [8, 26]. Данная рекомендация основана на том, что у пациентов, находящихся на диализе, часто встречается гиперкальциемия, которая повышает риск КСС, нефатальных сердечно-сосудистых событий и смертности [27–29]. Однако исследования ФСС в более общем плане, включая различные классы связывающих веществ на основе Са и не содержащих Са у пациентов с ХБП стадий С3–5, также вызывают беспокойство по поводу развития КСС [30]. Хотя вполне вероятно, что использование ФСС, не содержащих Са, приводит к более низким уровням Са в сыворотке крови и меньшей гиперкальциемии, чем препараты на основе Са, другие обстоятельства при ТПН, такие как изменения содержания Са в диализате, использование кальцимитетиков и другие сопутствующие вмешательства, также могут повлиять на баланс и уровень Са. Следует отметить, что низкие уровни Са в диализате в последнее время ассоциируются с повышенным риском аритмии и внезапной сердечной смерти, поэтому оптимальный баланс экзогенного Са, содержащегося в ФСС, и его снижение вследствие изменения содержания в диализате или приема кальцимитетиков неизвестны [31, 32].

Севеламера гидрохлорид был первым полимером, разработанным в качестве ФСС для пациентов с ХБП, и в настоящее время имеется более 20 лет клинического опыта и наибольшее количество клинических данных в исследованиях его применения в контексте множественного терапевтического подхода к МКН-ХБП (включая витамин D, кальцимитетики и/или добавки Са) [33–35]. Впоследствии был разработан севеламера карбонат (вместо гидрохлорида), так как севеламера гидрохлорид, в отличие от севеламера карбоната, снижает уровень бикарбоната в сыворотке и способствует метаболическому ацидозу при том, что пациенты с ХБП уже предрасположены к его развитию. Севеламера карбонат получил одобрение для применения не только у пациентов, находящихся на диализе, но и у взрослых недиализных пациентов с уровнем $P \geq 1,78$ ммоль/л (5,5 мг/дл). Он также был одобрен для контроля гиперфосфатемии у детей (в возрасте ≥ 6 лет и с площадью поверхности тела $\geq 0,75$ м²) [36, 37].

Примерно 50% от общей суточной нагрузки таблетками у диализных пациентов составляют ФСС, и только приблизительно 40% пациентов придерживаются терапии. Потенциальным объяснением недостаточной приверженности являются полипрагмазия (прием большого количества таблеток на регулярной основе с каждым приемом пищи и перекусом), большой размер и неприятный вкус, невозможность жевать/глотать таблетки, необходимость постоянно носить их с собой, побочные эффекты, которые влияют на систему желудочно-кишечного тракта, ухудшение социальных взаимодействий пациентов [38–40]. С целью улучшения

комплаентности пациентов терапии при неизменной ее эффективности была разработана порошковая форма севеламера с расфасовкой в саше по 2400 мг, пригодная для однократного приема за счет увеличения абсорбирующей поверхности препарата. Сравнительное РКИ севеламера в порошке для однократного приема с возможностью титрования по мере необходимости и таблетированной формы для трехкратного приема продемонстрировало приемлемую эффективность однократного приема во время потребления пищи с наибольшим содержанием P [41, 42].

Новое патофизиологическое понимание гомеостаза P и роли фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23) и Клото в развитии МКН-ХБП привело к проведению клинических исследований для изучения ценности ФСС у пациентов с нормофосфатемической ХБП [43, 44]. Однако до настоящего времени неизвестно, улучшает ли снижение ФРФ23 тяжелые исходы и, следовательно, может ли его снижение быть полезной стратегией. В рекомендациях KDIGO (2017) подчеркивается мнение о том, что раннее «профилактическое» лечение, снижающее уровень P (то есть у пациентов с нарушением экскреции P, представленной повышением интактных или C-концевых уровней ФРФ23 без гиперфосфатемии), в настоящее время не подтверждается данными. Хотя признано, что профилактика, а не лечение гиперфосфатемии может быть полезной у пациентов с ХБП С3а–5Д, в то же время текущих данных недостаточно для подтверждения безопасности или эффективности такого «профилактического» подхода, что поощряет исследования в этой конкретной области [26].

Риски и преимущества ФСС на додиализных стадиях ХБП в значительной степени неизвестны. Концентрация P в сыворотке крови обычно остается нормальной до поздних стадий ХБП, при этом клинически значимые показатели гиперфосфатемии, как правило, не проявляются до ХБП стадии С4 [45]. В нескольких клинических исследованиях изучалась ценность ФСС у пациентов на ранних стадиях ХБП, и они сообщают о противоречивых и даже неожиданных результатах. Так, два важных РКИ, посвященных изучению жестких конечных точек, были оценены в KDIGO (2017) у пациентов с ранними стадиями ХБП, что привело к предложениям, упомянутым выше. Di Iorio и соавт. [43] в многоцентровом исследовании рандомизировали 212 пациентов с ХБП стадий С3–4 в группы севеламера или карбоната кальция без контроля плацебо. Концентрацию P поддерживали на уровне от 2,7 до 4,6 мг/дл (нормальные значения) у пациентов с ХБП стадий С3–4 и от 3,5 до 5,5 мг/дл у пациентов, достигших ХБП стадии С5. В дополнение к шкале кальцификации коронарных артерий (ККА) оценивали смертность от всех причин и время начала диализа регистрировали в течение 36 месяцев. ФРФ23 не измеряли. Авторы обнаружили, что севеламер обеспечивает преимущества в отношении смертности от всех причин и в комбинированной конечной точке смерти и начала диализа. Невозможно было определенно доказать, демонстрируют ли эти результаты потенциальную пользу

севеламера либо отсутствие вреда. В этом контексте следует отметить, что многие экспериментальные и клинические исследования показали широкий спектр плейотропных эффектов севеламера, выходящих за рамки контроля P и/или ФРФ23 [46–48]. Большинство из этих действий теоретически могли способствовать положительному влиянию на КС и выживаемость, приписываемые севеламеру, не только у диализных, но и у недиализных пациентов [49–52].

Во втором РКИ G. Block и соавт. [30] проанализировали 148 пациентов с ХБП стадий С3б–4 с нормальным или почти нормальным уровнем P (средняя исходная концентрация P в сыворотке 4,2 мг/дл (1,36 ммоль/л)). Пациенты были рандомизированы для получения одного из трех различных ФСС (карбонат севеламера, карбонат лантана, ацетат Са) или плацебо. Несмотря на небольшое снижение концентрации P в сыворотке крови у пациентов, получавших активное лечение ФСС, и снижение экскреции P с мочой на 22%, существенной разницы в изменении С-концевых уровней ФРФ23 между пациентами, получавшими ФСС и плацебо, не наблюдалось. Более того, в отличие от ожиданий авторов, прогрессирование ККА и кальцификации аорты было обнаружено в группе активного лечения, тогда как в группе плацебо прогрессирования не было. Анализ подгрупп показал, что этот негативный неожиданный эффект был обусловлен лечением ацетатом Са [53]. Это объяснение было дополнительно подтверждено исследованием в небольшой группе из восьми пациентов с ХБП стадий С3–4, у которых добавление 1500 мг/сут карбоната кальция (три недели) вызвало значительный положительный баланс Са, измеряемый с помощью кинетики Са, без влияния на исходный нейтральный баланс P и лишь со скромным снижением экскреции P с мочой [54].

В проспективном одноцентровом исследовании A. de Krijger и соавт. [50] с участием 24 пациентов с ХБП стадии С3 (расчетная скорость клубочковой фильтрации 43 ± 10 мл/мин/1,73 м²) и нормофосфатемией обнаружено, что севеламер (4,8 г в день в течение восьми недель) не вызывал значительного снижения скорости распространения пульсовой волны (PWV) и уменьшения ФРФ23, несмотря на снижение 24-часовой экскреции P с мочой. Таким образом, в некоторой степени эти результаты не подтверждают предположение о благоприятном эффекте раннего воздействия на P для улучшения сердечно-сосудистых рисков у всех пациентов с ХБП, по крайней мере, по оценке PWV. Тем не менее авторы сообщают, что в подгруппе пациентов с отсутствующей или ограниченной КС брюшной полости (более низкий балл Каурпила) лечение привело к статистически значимому снижению PWV после необходимой коррективной на среднее артериальное давление (АД). Это потенциальное преимущество с точки зрения улучшения PWV не могло быть достоверно объяснено изменением ФРФ23 и, скорее всего, было вызвано более низкой экскрецией P с мочой. В некоторой степени эти результаты ставят под сомнение концепцию о том, что «профилактическая» терапия ФСС способству-

ет снижению уровня ФРФ23 и является правильным подходом. Тем не менее в подгруппе пациентов с отсутствующей или ограниченной КС брюшной полости лечение привело к статистически значимому снижению скорректированной PWV, что позволяет предположить, что PWV поддается улучшению с помощью «профилактического» лечения в течение этого короткого периода времени, по крайней мере, у пациентов с ХБП и низким показателем кальцификации.

Известно, что PWV может быть значительно повышена даже на ранних стадиях ХБП. Были выдвинуты многочисленные возможные причины, объясняющие прогрессирующую жесткость сосудов по мере снижения СКФ, включая эндотелиальную дисфункцию, субклинический атеросклероз и факторы, связанные с КС и МКН-ХБП [50]. Все эти факторы могут уже присутствовать при недиализной ХБП, и они также были связаны с P и/или ФРФ23 через механизмы, которые до конца не изучены. Фактически КС (фактор, который способствует артериальной жесткости, но вряд ли поддается модификации с помощью такого краткосрочного вмешательства) уже часто присутствует при недиализной ХБП, как описано в исследованиях [52, 53]. В десятимесячном исследовании 109 пациентов с ХБП стадии С3 и нормофосфатемией были рандомизированы в группу севеламера или плацебо, не было обнаружено влияния севеламера на PWV или на интактный ФРФ23, возможно, потому, что результаты PWV не были скорректированы на АД (ключевой фактор, определяющий PWV). В то же время анализ подгрупп пациентов с высокой совместимостью выявил значительное снижение концентрации ФРФ23 и P в моче у пациентов, получавших севеламер (по сравнению с плацебо), при отсутствии различий в сывороточном P или Клото [54]. Ранняя профилактика гиперфосфатемии в настоящее время не подтверждается данными, полученными в РКИ, даже если наблюдательные данные свидетельствуют о поддержании уровня P в сыворотке крови на возможных более низких значениях [14]. Однако следует отметить, что интерпретация редких и разнородных наблюдений, описанных при ранней ХБП, остается сложной, и причинно-следственная связь и/или возможность «профилактического» лечения еще не могут быть полностью проигнорированы [55].

Было показано, что севеламер эффективен в контроле гиперфосфатемии как у пациентов, находящихся на ГД, так и на перитонеальном диализе, не вызывая гиперкальциемии [56–58]. В ряде экспериментальных [59, 60] и обсервационных исследований, метаанализах и РКИ показано, что ФСС на основе Са в сравнении с ФСС, не содержащими Са (в основном севеламер у гемодиализных пациентов), замедляют прогрессирование КС, уменьшают число госпитализаций и улучшают выживаемость [61–64]. Это положение было основано главным образом на исследовании INDEPENDENT [43], в котором диализные пациенты, принимающие севеламер, имели удивительно благоприятную сердечно-сосудистую выживаемость

94% после трех лет наблюдения (по сравнению с 60% в группе карбоната кальция).

Несмотря на установленную взаимосвязь повышенного уровня P с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами у пациентов с ХБП, лишь в нескольких исследованиях изучали клинические конечные точки вмешательств, касающихся контроля P [65]. Так, метаанализ РКИ продемонстрировал более низкую смертность от всех причин у пациентов, получавших севеламер, по сравнению с ФСС на основе Са, в то время как существенных различий в отношении сердечно-сосудистой смертности не было выявлено [35, 66]. С точки зрения P как важнейшего компонента в сложной микросреде представляет интерес исследование CARE-2 (Renagel Evaluation-2), в котором пациенты на ГД с установленной КС на исходном уровне были рандомизированы на группы ацетата кальция и севеламера с терапией статинами в обеих группах в случаях необходимости поддержания уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ниже 70 мг/дл [67]. На основании отсутствия различий в прогрессировании КС через год авторы пришли к заключению, что прогрессирование КС связано не с нагрузкой Са, а с отсутствием контроля холестерина ЛПНП по сравнению с севеламером. Эта интерпретация была подвергнута критике, потому что базовый риск прогрессирующей КС в CARE-2 был исключительно высоким из-за чрезмерного представительства коморбидных состояний, таких как диабетическая нефропатия и курение [68].

Потеря костной массы при ХБП-МБП может быть связана с развитием КС [69]. В нескольких исследованиях сообщалось об улучшении показателей костеобразования, минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и трабекулярной архитектуре при применении севеламера у пациентов, находящихся на диализе [70–72]. Одновременная оценка качества кости и КС относительно редко проводится в исследованиях ФСС. В исследовании Н. Asmus и соавт. [71] одновременно исследовали ККА, кальцификацию аорты и МПКТ позвонков с помощью количественной компьютерной томографии в течение двух лет у 72 взрослых, находящихся на ГД, рандомизированных на группы карбоната кальция или севеламера. У реципиентов Са-содержащего ФСС было значительно большее увеличение ККА и кальцификации аорты, чем в группе севеламера. Трабекулярная МПКТ значительно снизилась в группе карбоната кальция и значительно увеличилась в группе севеламера при отсутствии различий в плотности кортикальной кости.

В дополнение к желанию ограничить потребление Са, различные классы ФСС, не содержащие Са, могут оказывать другие эффекты, которые могут быть полезными и давать конкретное обоснование для их использования. В дополнение к хелатированию фосфата, севеламер снижает уровень мочевой кислоты [73–74]. Атерогенез и воспаление, а не только фосфатно-кальциевый обмен, в свою очередь, способствуют КС. ХБП способствует развитию проатерогенных состояний по нескольким

путям, включая окислительный стресс, усиление инфекции и воспаления, снижение клиренса медиаторов воспаления, увеличение образования и снижение клиренса конечных продуктов гликирования, окисление ЛПНП и неблагоприятные изменения в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. Севеламер связывает соли желчных кислот, способствуя снижению уровня общего холестерина в сыворотке и холестерина ЛПНП у пациентов, находящихся на диализе. Показано, что уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, как правило, не изменяется, а влияние на триглицериды различается в разных исследованиях. Снижение уровня холестерина ЛПНП с помощью севеламера, как правило, составляет от 10 до 20% при додиализной ХБП и от 20 до > 30% у пациентов, находящихся на диализе, что сопоставимо со снижением уровня ЛПНП на ~ 25%, типичным для применения статинов [48, 49, 75–81]. В недавнем исследовании Q-Cohort, в котором под наблюдением в течение 10 лет находилось 3505 пациентов на ГД, показано, что повышенные концентрации P в сыворотке крови увеличивает риск тяжелого атеросклероза периферических артерий (потребовавшего оперативного вмешательства в 257 случаях) на 81%. При этом каждое повышение концентрации P в сыворотке крови на 1 мг/дл также было достоверно связано с увеличением заболеваемости преимущественно среди мужчин (ОР 1,24; 95% ДИ 1,10–1,39) [82].

В ранее опубликованных исследованиях были описаны некоторые антиоксидантные и противовоспалительные плейотропные эффекты севеламера гидрохлорида, не связанные с истощением P [83]. Повышенный внеклеточный P вызывает митохондриальный окислительный стресс (ОС), связанный с гиперполяризацией митохондрий. Связывание P севеламером может объяснить антиоксидантный механизм вследствие снижения ОС митохондрий. В клиническом исследовании Т. Nguyen и соавт. оценивали влияние севеламера и карбоната кальция на маркеры воспаления, окислители, антиоксиданты и окислительное повреждение ДНК у пациентов на ГД в шестимесячном наблюдении. Плейотропные антиоксидантные и противовоспалительные эффекты севеламера были основополагающими в результатах этого исследования [84]. Обнаружено, что применение севеламера связано с предотвращением накопления конечных продуктов гликирования, которые накапливаются в организме из-за недостаточной экскреции с мочой и ограниченного клиренса во время диализа [85], бактериальных токсинов и желчных кислот, что позволяет предположить, что этот механизм уменьшает воспалительные, окислительные и атерогенные стимулы в дополнение к его прямому действию по снижению P сыворотки [86]. Ранее сообщалось, что лечение севеламером снижает уровень системного и клеточного старения вследствие восстановления врожденной антиоксидантной защиты, улучшения воспалительного статуса и уменьшения хронического ОС [87, 88].

СЕЛАМЕРЕКС®

Севеламера карбонат



Элемент баланса

Лечение гиперфосфатемии у взрослых и детей с 6-и лет с хронической почечной недостаточностью, получающих и не получающих диализ

- Снижает концентрацию фосфора в сыворотке крови¹
- Способствует снижению частоты гиперкальцемии¹
- Не создает дополнительную кислотную нагрузку²
- Снижает уровень ЛПНП¹
- Удобство приема: одно саше 2400 мг заменяет 3 таблетки по 800 мг



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения СЕЛАМЕРЕКС®

2. Действующим веществом препарата СЕЛАМЕРЕКС® является севеламера карбонат, который в отличие от севеламера хлорида не понижает уровень бикарбонатов в плазме, что важно для пациентов с ацидозом. Delmez J, Block G, Robertson J, Chasan-Taber S, Blair A, Dillon M, Bleyer AJ. A randomized, double-blind, crossover design study of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate in patients on hemodialysis. Clin Nephrol. 2007 Dec;68(6):386-91. doi: 10.5414/cnp68386. PMID: 18184521.

Медиаторами, которые управляют воспалительной реакцией, являются цитокины. Среди цитокинов интерлейкин 6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли α (ФНО- α) оказывают существенное влияние на воспалительный процесс у пациентов, находящихся на диализе [89]. Согласно результатам исследований, противовоспалительное действие севеламера было опосредовано снижением уровней ФНО- α , ИЛ-6, сывороточного ферритина и высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) у пациентов на разных стадиях ХБП при отсутствии влияния на уровень СРБ ФСС на основе кальция [48, 88–91].

Системное воспаление у пациентов, находящихся на диализе, может усугублять анемию и ухудшать реакцию на противоанемические средства. Влияние севеламера (потенциально снижающего воспалительные стимулы) на лечение анемии в настоящее время оценивается. Предварительные данные 45 пациентов, находящихся на ГД [92], показали, что доза севеламера независимо предсказывала реакцию на стимулирующие эритропоэз агенты (примером может служить сниженный индекс резистентности к эритропоэз-стимулирующим препаратам (ЭСП) – еженедельная доза эритропоэтина, деленная на значение гемоглобина). В заключение исследования авторы призвали ученых к дальнейшему изучению влияния севеламера на реакцию ЭСП.

Эндотоксины являются мощным стимулятором, обладающим способностью активировать врожденную иммунную систему, которая способствует транскрипции и выработке провоспалительных цитокинов. Севеламер может связывать часть эндотоксинов, присутствующих в просвете кишечника, образуя отрицательно заряженный липид и, таким образом, оказывая свое противовоспалительное действие [93–96, 98].

Патология эндотелия, включая неблагоприятные последствия биохимических нарушений, связанных с ХБП и ТПН, связывает сопутствующие заболевания и факторы риска со многими сердечно-сосудистыми расстройствами. Артериальная гипертензия, гиперлипидемия, гиперурикемия, менопауза, сахарный диабет, а также возраст, курение и возникающие в результате активные формы кислорода способствуют дисфункции и повреждению эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС). Гиперфосфатемия может непосредственно вызывать дисфункцию и повреждение эндотелия, как показано в исследованиях *in vitro* на животных и людях [99]. Дисфункция эндотелия, в свою очередь, способствует возникновению и развитию патологических процессов в сосудах: сужению сосудов,

апоптозу, отложению липидов, адгезии лейкоцитов, росту ГМКС и тромбозу [100]. При анализе исследований, посвященных возможности улучшения эндотелиальной функции, показано, что севеламер обладает фосфат-независимым воздействием, способствующим снижению повреждения эндотелия и улучшению качества сосудистой стенки у пациентов с ХБП [97, 101, 102]. В 2021 г. был опубликован метаанализ, в который вошли 127 РКИ с общим числом пациентов 20 215, из которых 77% с ХБП стадии С5Д, в котором были проанализированы исходы применения всех существующих бескальциевых ФСС (карбонат севеламера, карбонат лантана, магний- и железосодержащие), а также ингибиторов когтранспортеров Р в сравнении с Са-содержащими ФСС и плацебо [103]. Было показано, что общую смертность достоверно снижают только севеламер (ОР 0,61) и лантана карбонат (ОР 0,47). Не было представлено доказательств снижения сердечно-сосудистой смертности в общем, однако показано снижение частоты сердечно-сосудистых событий (в частности, внезапной смерти) при терапии севеламером в отдельных группах: у диализных пациентов с длительностью приема препарата более года. Частота госпитализаций достоверно снижалась только в группе севеламера (ОР 0,53). Преимуществ в отношении степени снижения уровня Р у севеламера не было по сравнению с другими ФСС. В этом метаанализе севеламер достоверно дополнительно снижал уровни ЛПНП, общего холестерина, триглицеридов, ФРФ23 и СРБ [103].

Таким образом, способность севеламера снижать уровень Р в сыворотке крови с доказательствами снижения риска смертности от всех причин у пациентов с ТПН и у пациентов с гиперфосфатемией на додиализных стадиях ХБП дополняется фосфат-независимым широким спектром плейотропных эффектов, выходящих за рамки контроля Р. Данные исследований свидетельствуют о том, что севеламер может оказывать дополнительное воздействие на факторы, влияющие на эндотелий сосудов, такие как замедление прогрессирования кальцификации сосудов, снижение общего холестерина и холестерина ЛПНП, ФРФ23 (повышение которого связано с гипертрофией левого желудочка), уменьшение циркулирующих воспалительных и окислительных молекул, мочевой кислоты и уремических токсинов, снижение конечных продуктов гликирования и всасывания эндотоксина из кишечника. Разумно предположить, что плейотропные эффекты севеламера способствовали снижению смертности пациентов с ХБП. 🌐

Литература

1. Kuro-o M. A phosphate-centric paradigm for pathophysiology and therapy of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013; 3 (5): 420–426.
2. Cozzolino M., Mangano M., Stucchi A., et al. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; 33 (3): iii28–34.
3. Shang D., Xie Q., Ge X., et al. Hyperphosphatemia as an independent risk factor for coronary artery calcification progression in peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrology.* 2015; 16 (1): 107.

4. Covic A., Vervloet M., Massy Z.A., et al. Bone and mineral disorders in chronic kidney disease: implications for cardiovascular health and ageing in the general population. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 319–331.
5. Santamaría R., Díaz-Tocados J.M., Pendón-Ruiz de Mier M.V., et al. Increased phosphaturia accelerates the decline in renal function: a search for mechanisms. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 13701.
6. Isakova T., Cai X., Lee J., et al. Longitudinal evolution of markers of mineral metabolism in patients with CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am. J. Kidney Dis.* 2020; 75: 235–244.
7. Lang F., Leibrock C., Pandyra A.A., et al. Phosphate homeostasis, inflammation and the regulation of FGF-23. *Kidney Blood Press. Res.* 2018; 43: 1742–1748.
8. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42 (3): S101–S201.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.* 2017; 7: 1–59.
10. Beto J., Bhatt N., Gerbeling T., et al. Overview of the 2017 KDIGO CKD-MBD update: practice implications for adult hemodialysis patients. *J. Ren. Nutr.* 2019; 29: 2–15.
11. Rastogi A., Bhatt N., Rossetti S., Beto J. Management of hyperphosphatemia in end-stage renal disease: a new paradigm. *J. Ren. Nutr.* 2021; 31 (1): 21–34.
12. Dhingra R., Sullivan L.M., Fox C.S., et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 879–885.
13. Sim J.J., Bhandari S.K., Smith N., et al. Phosphorus and risk of renal failure in subjects with normal renal function. *Am. J. Med.* 2013; 126: 311–318.
14. De Nicola L., Provenzano M., Chiodini P., et al. Epidemiology of low-proteinuric chronic kidney disease in renal clinics. *PLoS One.* 2017; 12: e0172241.
15. Bellasi A., Mandreoli M., Baldrati L., et al. Chronic kidney disease progression and outcome according to serum phosphorus in mild-to-moderate kidney dysfunction. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 883–891.
16. Sekiguchi S., Suzuki A., Asano S., et al. Phosphate overload induces podocyte injury via type III Na-dependent phosphate transporter. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2011; 300: F848–F856.
17. Hou Y., Li X., Sun L., et al. Phosphorus and mortality risk in end-stage renal disease: a meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2017; 474: 108–113.
18. Lopes M.B., Karoboyas A., Bieber B., et al. Impact of longer-term phosphorus control on cardiovascular mortality in hemodialysis patients using an area under the curve approach: Results from the DOPPS. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2020; 35: 1794–1801.
19. Major R.W., Cheng M.R.I., Grant R.A., et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018; 13 (3): e0192895.
20. Cozzolino M., Ketteler M., Wagner C.A. An expert update on novel therapeutic targets for hyperphosphatemia in chronic kidney disease: preclinical and clinical innovations. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2020; 24 (5): 477–488.
21. Vervloet M.G., Sezer S., Massy Z.A., et al. The role of phosphate in kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2017; 13 (1): 27–38.
22. Barreto F.C., Barreto D.V., Massy Z.A., Drüeke T.B. Strategies for phosphate control in patients with CKD. *Kidney Int. Rep.* 2019; 4 (8): 1043–1056.
23. Health Canada. Drug product database: access the database. March 18, 2001. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>. Accessed November 3, 2020.
24. Hill K.M., Martin B.R., Wastney M.E., et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3–4 chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013; 83: 959–966.
25. Qunibi W., Winkelmayer W.C., Solomon R., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of calcium acetate on serum phosphorus concentrations in patients with advanced non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2011; 12: 9.
26. Ketteler M., Block G.A., Evenepoel P., et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) guideline update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017; 92 (1): 26–36.
27. Floege J., Kim J., Ireland E., et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26 (6): 1948–1955.
28. Fukagawa M., Kido R., Komaba H., et al. Abnormal mineral metabolism and mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: evidence from marginal structural models used to adjust for time-dependent confounding. *Am. J. Kidney Dis.* 2014; 63 (6): 979–987.
29. Gallieni M., Caputo F., Filippini A., et al. Prevalence and progression of cardiovascular calcifications in peritoneal dialysis patients: a prospective study. *Bone.* 2012; 51 (3): 332–337.
30. Block G.A., Wheeler D.C., Persky M.S., et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23 (8): 1407–1415.
31. Pun P.H., Horton J.R., Middleton J.P. Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8 (5): 797–803.

32. Brunelli S.M., Sibel S., Do T.P., et al. Facility dialysate calcium practices and clinical outcomes among patients receiving hemodialysis: a retrospective observational study. *Am. J. Kidney Dis.* 2015; 66 (4): 655–665.
33. Malindretos P., Cozzolino M. Phosphate binders, past-present-future. A critical appraisal. *Expert Opin. Pharmacother.* 2016; 17: 297–300.
34. Bover J., Ureña-Torres P., Lloret M.J., et al. Integral pharmacological management of bone mineral disorders in chronic kidney disease (part I): from treatment of phosphate imbalance to control of PTH and prevention of progression of cardio VC. *Expert Opin. Pharmacother.* 2016; 17: 1247–1258.
35. Ruospo M., Palmer S.C., Natale P., et al. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 8 (8): CD006023.
36. Duggal A., Hanus M., Zhorov E., et al. Novel dosage forms and regimens for sevelamer-based phosphate binders. *J. Ren. Nutr.* 2006; 16: 248–252.
37. Sevelamer carbonate Summary of Product Characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/renvela-epar-product-information_en.pdf.
38. Chiu Y.W., Teitelbaum I., Misra M., et al. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 1089–1096.
39. Arenas M.D., Malek T., Álvarez-Ude F., et al. Phosphorus binders: preferences of patients on haemodialysis and its impact on treatment compliance and phosphorus control. *Nefrologia.* 2010; 30: 522–530.
40. Wang S., Anum E.A., Ramakrishnan K., et al. Reasons for phosphate binder discontinuation vary by binder type. *J. Ren. Nutr.* 2014; 24: 105–109.
41. Fan S., Ross C., Mitra S., et al. A randomized, crossover design study of sevelamer carbonate powder and sevelamer hydrochloride tablets in chronic kidney disease patients on haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 3794–3799.
42. Fishbane S., Delmez J., Suki W.N., et al. A randomized, parallel, open-label study to compare once-daily sevelamer carbonate powder dosing with thrice-daily sevelamer hydrochloride tablet dosing in CKD patients on hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55: 307–315.
43. Di Iorio B., Molony D., Bell C., et al. Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 62: 771–778.
44. Oliveira R.B., Cancela A.L.E., Gracioli F.G., et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5 (2): 286–291.
45. Isakova T., Wahl P., Vargas G.S., et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011; 79 (12): 1370–1378.
46. Vlassara H., Uribarri J., Cai W., et al. Effects of sevelamer on HbA1c, inflammation, and advanced glycation products in diabetic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7: 934–942.
47. Rodriguez-Osorio L., Zambrano D.P., Gracia-Iguacel C., et al. Use of sevelamer in chronic kidney disease: beyond phosphorus control. *Nefrologia.* 2015; 35: 207–217.
48. Ruggiero B., Trillini M., Tartaglione L., et al. Effects of sevelamer carbonate in patients with CKD and proteinuria: the ANSWER randomized trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2019; 74 (3): 338–350.
49. Di Iorio B., Bellasi A., Russo D.; Independent Study Investigators. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7 (3): 487–493.
50. Krijger A.B.D., van Ittersum F.J., Hoekstra T., et al. Short-term effects of sevelamer-carbonate on fibroblast growth factor 23 and pulse wave velocity in patients with normophosphatemic chronic kidney disease stage 3. *Clin. Kidney. J.* 2019; 12 (5): 678–685.
51. Suki W.N., Zabaneh R., Cangiano J.L., et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007; 72: 1130–1137.
52. Górriz J.L., Molina P., Cerverón M.J., et al. VC in patients with nondialysis CKD over 3 years. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10: 654–666.
53. Bover J., Evenepoel P., Ureña-Torres P., et al. Pro: cardioVCs are clinically relevant. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30: 345–351.
54. Chue C.D., Townsend J.N., Moody W.E., et al. Cardiovascular effects of sevelamer in stage 3 CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24: 842–852.
55. Townsend R.R. Arterial stiffness in CKD: a review. *Am. J. Kidney Dis.* 2019; 73: 240–247.
56. Bleyer A.J., Burke S.K., Dillon M., et al. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 33 (4): 694–701.
57. Qunibi W.Y., Hootkins R.E., McDowell L.L., et al. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: the Calcium Acetate Renigel Evaluation (CARE Study). *Kidney Int.* 2004; 65 (5): 1914–1926.
58. Evenepoel P., Selgas R., Caputo F., et al. Efficacy and safety of sevelamer hydrochloride and calcium acetate in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24 (1): 278–285.
59. Cozzolino M., Staniforth M.E., Liapis H., et al. Sevelamer hydrochloride attenuates kidney and cardiovascular calcifications in long-term experimental uremia. *Kidney Int.* 2003; 64: 1653–1661.

60. Katsumata K., Kusano K., Hirata M., et al. Sevelamer hydrochloride prevents ectopic calcification and renal osteodystrophy in chronic renal failure rats. *Kidney Int.* 2003; 64 (2): 441–450.
61. Jamal S.A., Vandermeer B., Raggi P., et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013; 382: 1268–1277.
62. Block G.A., Raggi P., Bellasi A., et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007; 71: 438–441.
63. St Peter W.L., Liu J., Weinhandl E., et al. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 51: 445–454.
64. Palmer S.C., Gardner S., Tonelli M., et al. Phosphate-binding agents in adults with CKD: a network meta-analysis of randomized trials. *Am. J. Kidney Dis.* 2016; 68: 691–702.
65. Lioufas N., Toussaint N.D., Pedagogos E. et al.; IMPROVE-CKD Writing Committee (2019). Can we IMPROVE cardiovascular outcomes through phosphate lowering in CKD? Rationale and protocol for the Impact of Phosphate Reduction on Vascular End-points in Chronic Kidney Disease (IMPROVE-CKD) study. *BMJ Open.* 2019; 9: e024382.
66. Patel L., Bernard L.M., Elder G.J. Sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11: 232–244.
67. Qunibi W., Moustafa M., Muenz L.R., et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renegel Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 51: 952–965.
68. Floege J. Calcium-containing phosphate binders in dialysis patients with cardiovascular calcifications: should we CARE-2 avoid them? *Nephrol. Transplant.* 2008; 23: 3050–3052.
69. Brandenburg V., Jahnke-Dechent W., Ketteler M. Sevelamer and the bone-vascular axis in chronic kidney disease: bone turnover, inflammation, and calcification regulation. *Kidney Int. Suppl.* 2009; (114): S26–S33.
70. Ferreira A., Frazao J., Monier-Fauger M.-C. et al. Effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 405–412.
71. Asmus H., Braun J., Krause R., et al. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 1653–1661.
72. Lin Y., Chen Y., Hung K., et al. Benefits of sevelamer on markers of bone turnover in Taiwanese hemodialysis patients. *J. Formos. Med. Assoc.* 2010; 109: 663–672.
73. Ohno I., Yamaguchi Y., Saikawa H., et al. Sevelamer decreases serum uric acid concentration through adsorption of uric acid in maintenance hemodialysis patients. *Intern. Med.* 2009; 48: 415–420.
74. Garg J.P., Chasan-Taber S., Blair A., et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on uric acid concentrations in patients undergoing hemodialysis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 290–295.
75. Braunlin W., Zhorov E., Guo A., et al. Bile acid binding to sevelamer HCl. *Kidney Int.* 2002; 62 (2): 611–619.
76. Stenvinkel P., Pecoits-Filho R., Lindholm B. Coronary artery disease in end-stage renal disease: no longer a simple plumbing problem. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 1927–1939.
77. Burke S.K., Dillon M.A., Hemken D.E., et al. Meta-analysis of the effect of sevelamer on phosphorus, calcium, PTH, and serum lipids in dialysis patients. *Adv. Ren. Replace Ther.* 2003; 10 (2): 133–145.
78. Gulati A., Sridhar V., Bose T., et al. Short-term efficacy of sevelamer versus calcium acetate in patients with chronic kidney disease stage 3–4. *Int. Urol. Nephrol.* 2010; 42: 1055–1062.
79. Brandenburg V., Schlieper G., Heussen N., et al. Serological cardiovascular and mortality risk predictors in dialysis patients receiving sevelamer: a prospective study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 2672–2679.
80. Takenaka T., Suzuki H. New strategy to attenuate pulse wave velocity in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 20: 811–816.
81. Kakuta T., Tanaka R., Hyodo T., et al. Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on coronary artery calcification and accumulation of circulating advanced glycation end products in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 57: 422–431.
82. Shimamoto S., Yamada S., Hiyamuta H., et al. Association of serum phosphate concentration with the incidence of intervention for peripheral artery disease in patients undergoing hemodialysis: 10-year outcomes of the Q-Cohort Study. *Atherosclerosis.* 2020; 304: 22–29.
83. Yu-Feng L., Chiang-Ting C., Wei-Chih K. Pleiotropic effects of sevelamer beyond phosphate binding in end-stage renal disease patients: A randomized, open-label, parallel-group study. *Clin. Drug. Investig.* 2011; 31: 257–267.
84. Nguyen T.T., Quan X., Hwang K.H., et al. Mitochondrial oxidative stress mediates high-phosphate-induced secretory defects and apoptosis in insulin-secreting cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2015; 308: E933–941.
85. Yacoub R., Nugent M., Cai W., et al. Advanced glycation end products dietary restriction effects on bacterial gut microbiota in peritoneal dialysis patients; a randomized open label-controlled trial. *PLoS One.* 2017; 12: e0184789.
86. Rastogi A. Sevelamer revisited: pleiotropic effects on endothelial and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2013; 7: 322–342.

87. Yubero-Serrano E.M., Woodward M., Poretsky L., et al. AGE-less Study Group. Effects of sevelamer carbonate on advanced glycation end products and antioxidant/pro-oxidant status in patients with diabetic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10: 759–766.
88. Ogunleye A., Akinbodewa A.A., Adejumo O.A., et al. Changes in antioxidant status associated with haemodialysis in chronic kidney disease. *Ghana Med. J.* 2018; 52: 29–33.
89. Arena A., Stassi G., Iannello D., et al. Both IL-1 β and TNF- α regulate NGAL expression in polymorphonuclear granulocytes of chronic hemodialysis patients. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010: 613937.
90. Shantouf R., Budoff M., Ahmadi N., et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on lipid and inflammatory markers in hemodialysis patients. *Am. J. Nephrol.* 2008; 28: 275–279.
91. Yilmaz M., Sonmez A., Saglam M., et al. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010; 78: 679–685.
92. Ikee R., Tsunoda M., Sasaki N., et al. Potential influence of sevelamer hydrochloride on responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2012; 17: 225–229.
93. Kubotera N., Prokopenko A.J., Garba A.O., Pai A.B. Endotoxin binding by sevelamer: potential impact on nutritional status. *Int. J. Nephrol.* 2013; 954956.
94. Perianayagam M.C., Jaber B.L. Endotoxin-binding affinity of sevelamer hydrochloride. *Am. J. Nephrol.* 2008; 285: 802–807.
95. Nguyen T.T., Quan X., Hwang K.H., et al. Mitochondrial oxidative stress mediates high-phosphate-induced secretory defects and apoptosis in insulin-secreting cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2015; 308: E933–941.
96. Stingham A., Goncalves S., Bucharles S., et al. Sevelamer decreases systemic inflammation in parallel to a reduction in endotoxemia. *Blood Purif.* 2010; 29: 352–356.
97. Rastogi A. Sevelamer revisited: pleiotropic effects on endothelial and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2013; 7: 322–342.
98. Sun P., Perianayagam M., Jaber B. Sevelamer hydrochloride use and circulating endotoxin in hemodialysis patients: a pilot cross-sectional study. *J. Ren. Nutr.* 2009; 19: 432–438.
99. Ellam T., Chico T. Phosphate: the new cholesterol? The role of the phosphate axis in nonuremic vascular disease. *Atherosclerosis.* 2012; 220: 310–318.
100. Santoro D., Bellinghieri G., Conti G., et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure. *J. Ren. Nutr.* 2010; 20 (5): S103–S108.
101. Chennasamudram S.P., Noor T., Vasylieva T.L. Comparison of sevelamer and calcium carbonate on endothelial function and inflammation in patients on peritoneal dialysis. *J. Ren. Care.* 2013; 39 (2): 82–89.
102. Gregório P.C., Favretto G., Sasaki G.L., et al. Sevelamer reduces endothelial inflammatory response to advanced glycation end products. *Clin. Kidney J.* 2018; 11 (1): 89–98.
103. Phannajit J., Wonghakaao N., Takkavatakarnet K., et al. The impact of phosphate lowering agents on clinical and laboratory outcomes in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Nephrol.* 2022; 35 (2): 473–491.

Sevelamer: Complementary Combination of Phosphate Binding and Pleiotropic Effects in Patients with Chronic Kidney Disease Different Stages

G.V. Volgina, PhD, Prof.¹, M.Yu. Dudko, PhD^{1,2}

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² Botkin Hospital, Moscow

Contact person: Galina V. Volgina, volginagv@mail.ru

Sevelamer was the first polymer developed as a phosphate-binding agent (FSS) for the correction of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease (CKD), and currently there are more than 20 years of clinical experience and the largest amount of clinical data in studies of its use in the context of a multiple therapeutic approach to bone mineral disorders in CKD (MBD-CKD). The efficacy and safety of sevelamer in the control of hyperphosphatemia have been proven by numerous RCTs and meta-analyses. It was found that sevelamer surpasses calcium-based FSS in its effect on endpoints (mortality, cardiovascular calcification), and is the only FSS with a confirmed effect in extensive meta-analyses on reducing mortality from all causes, sudden death, hospitalization rates and improved survival. In addition, it was found that sevelamer has a wide range of pleiotropic effects beyond the control of phosphates and/or FF23, which undoubtedly affect the clinical outcomes of patients with CKD.

Key words: chronic kidney disease – mineral and bone disorders, hyperphosphatemia, phosphate-binding agents, pleiotropic effects



ГОРОДСКАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА №52



Столичная
Ассоциация
Врачей
Нефрологов



10 марта
2023

здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Научно-практическая конференция

Диагностика, профилактика и лечение всех пациентов с нефрологическими заболеваниями

В НАУЧНОЙ ПРОГРАММЕ

- Раннее выявление и профилактика ХБП
- Новые технологии и методы профилактики и лечения нефрологических патологий
- Междисциплинарный подход к лечению
- Коморбидный пациент – возможности терапии
- Организация нефрологической помощи и резервы повышения ее доступности
- Повышение качества жизни пациентов с заболеваниями почек
- Вопросы социализации больных и повышения информированности пациентов и общества о заболеваниях почек

В числе спикеров – ведущие российские нефрологи и эксперты в области смежных дисциплин

Регистрация организована на сайте www.imfd.ru / Вход свободный

Онлайн-трансляция
на сайте www.imfd.ru



ОРГАНИЗАЦИОННО-ТЕХНИЧЕСКИЙ ИСПОЛНИТЕЛЬ

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Адрес: 127030, Москва, ул. Суцесвская, д. 25, стр. 1
Тел./факс: (495) 797-62-92 (многоканальный),
(499) 750-07-27, 750-07-47

E-mail: info@imfd.ru. Сайт: www.imfd.ru



World Kidney Day
is a joint initiative of



International Federation
of Kidney Foundations
Improving kidney health worldwide

© World Kidney Day 2006 - 2023

Роль и место пролонгированного эритропоэтина Мирцера® в лечении ренальной анемии

Н.А. Михайлова, к.м.н.

Адрес для переписки: Наталия Алексеевна Михайлова, natmikhailova@mail.ru

Для цитирования: Михайлова Н.А. Роль и место пролонгированного эритропоэтина Мирцера® в лечении ренальной анемии. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (2): 24–32.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-2-24-32

После открытия эритропоэтина и выделения его гена в начале 80-х гг. прошлого века в терапии ренальной анемии произошли революционные изменения, связанные с внедрением в клиническую практику рекомбинантного эритропоэтина, которые в дальнейшем позволили отказаться от гемотрансфузий. Помимо короткодействующих эритропоэтинов на их основе были синтезированы пролонгированные эритропоэз-стимулирующие препараты (ЭСА), среди которых метоксиполиэтиленгликоль эпоэтин бета (Мирцера) остается единственным способным поддерживать стабильный целевой уровень гемоглобина при введении один раз в месяц. Многочисленные клинические исследования доказали не меньшую эффективность и безопасность Мирцеры в сравнении с другими ЭСА. Но кроме прямого воздействия на прогениторные клетки красного ростка у Мирцеры были выявлены и важные плейотропные эффекты: нефро- и кардиопротективный, железосберегающий, улучшающий качество эритроцитов. Совокупность высокой гемопоэтической эффективности и плейотропного действия делает Мирцера наиболее перспективным препаратом в терапии ренальной анемии на всех стадиях ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, ренальная анемия, метоксиполиэтиленгликоль эпоэтин бета, длительный активатор эритропоэтиновых рецепторов, Мирцера

Введение

Исследования индукции эритропоэза в ответ на гипоксию в 50-х гг. прошлого века показали, что существует гуморальный фактор, который стимулирует дифференцировку эритроцитов из прогениторных клеток красного ростка костного мозга. Этот фактор в дальнейшем назвали эритропоэтином (ЭПО). L.O. Jacobson и соавт. в своих экспериментальных работах продемонстрировали, что индуцируемый гипоксией эритропоэз значительно снижается у крыс после нефрэктомии, доказав таким образом роль почек в продукции ЭПО [1]. В связи с этим анемия – частое осложнение хронической болезни почек (ХБП) [2], прогрессирующее по мере потери действующей паренхимы, которое является основной причиной повышенной заболеваемости и смертности пациентов с уремией [3]. Долгое время единственным способом борьбы с анемией на поздних стадиях ХБП оставались регулярные гемотрансфузии.

В 1977 г. был получен очищенный ЭПО [4], а в 1983 г. клонирован его ген, что позволило создать рекомбинантный человеческий ЭПО (рчЭПО) для клинической практики [5]. Благодаря этим научным открытиям был сделан гигантский шаг вперед в терапии ренальной анемии, практически избавивший пациентов от необходимости гемотрансфузий.

Первый препарат из разряда рекомбинантных эритропоэз-стимулирующих агентов (ЭСА) – рчЭПО альфа – был одобрен для клинического применения в 1989 г. рчЭПО альфа стал широко применяться у пациентов на программном гемодиализе (ПГД), которые получали его во время процедуры трижды в неделю, в соответствии с его фармакокинетическими характеристиками. Ежемесячно у этих пациентов оценивали необходимость в коррекции дозы в зависимости от контрольных показателей гемоглобина. Такой подход сопряжен с частым посещением пациентами медучреждения и существенными трудовыми затратами медперсонала. Но популяция пациентов

с ХБП, страдающих анемией, не ограничивается теми, кто получает ПГД. В нее входят также пациенты на додиализных стадиях и получающие перитонеальный диализ. У этих пациентов столь интенсивная терапия способствует заметному ухудшению качества жизни. Следующим шагом в терапии ренальной анемии стало создание дарбэпоэтина (ДЭ), пролонгированного рчЭПО альфа, который мог эффективно поддерживать целевой уровень гемоглобина при введении один раз в неделю или у части пациентов даже один раз в две недели [6, 7]. Расписание введения ДЭ один раз в две недели (самостоятельно или в поликлинике) облегчило жизнь стабильных пациентов, не нуждающихся в частом посещении врача, и повысило приверженность пациентов терапии ЭСА на додиализных стадиях ХБП и на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД), но не решило полностью проблему. Некоторые исследователи демонстрировали возможность успешного перевода 75% [8] и 80% [9] пациентов на введение ДЭ один раз в месяц. Однако, как показали длительные исследования, колебания в уровне гемоглобина пациентов были существенными и увеличивали риск смерти [10]. Наконец, в 2007 г. был одобрен для клинического использования эритропоэтин бета интегрированный с полимерной молекулой (метоксиполиэтиленгликольбутановой кислотой). Препарат получил название метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета (МНН) или длительный активатор эритропоэтиновых рецепторов (CERA – continuous erythropoiesis receptor activator). Но чаще используется торговое название Мирцера® (М). Благодаря своему строению М связывается с эритропоэтиновыми рецепторами (ЭР) в 48 раз менее прочно и остается связанной с ними на 50% короче, чем обычный ЭПО [11]. При этом период полувыведения М в 15 раз длиннее, чем у ЭПО. Такие свойства М обеспечили возможность многократного связывания с ЭР и большую биологическую активность в отношении стимуляции эритропоэза [12]. При назначении

М максимальное повышение уровня ретикулоцитов достигается на восьмой день и возвращается к исходному к 21-му дню. Такая фармакодинамика соответствует как внутривенному, так и подкожному введению препарата [13]. Следует отметить, что к настоящему времени в клинической практике используют многочисленные биоаналоги всех инновационных препаратов рчЭПО короткого действия и ДЭ. И только М не имеет биоаналогов и представлена на рынке фармпрепаратов в единственном числе.

Исследования эффективности и безопасности в сравнении с другими ЭСА

В процессе подготовки к регистрации были проведены многочисленные мультицентровые международные рандомизированные исследования (РКИ) III фазы, которые продемонстрировали, что М не уступает по эффективности и безопасности короткодействующим рчЭПО и ДЭ. Основные из этих исследований представлены в таблице [14–19].

Во всех исследованиях были достигнуты конечные точки, представлявшие собой повышение уровня гемоглобина до целевого интервала в те же сроки, что и в группах сравнения, и его стабильное поддержание на протяжении периода наблюдения (от 12 до 24 недель). Профиль безопасности М не уступал рчЭПО и ДЭ.

Если на начальных этапах внедрения М преобладали исследования в популяции диализных пациентов, то в последующие годы было опубликовано множество исследований с участием пациентов на третьей – пятой додиализных стадиях ХБП, как не получавших ранее ЭПО, так и переключенных с короткодействующих рчЭПО или ДЭ (наиболее известные среди них – CORDATUS [20], MICENAS II [21], MINEVRA [22], MERCUR [23], OCEANE [24], SUPRA [25]). Результаты этих исследований также демонстрировали высокую эффективность и безопасность М в достижении и поддержании целевого уровня гемоглобина при интервале введения один раз в две недели и один раз в месяц.

Основные регистрационные исследования эффективности и безопасности препарата Мирцера

Название РКИ	N/продолжит.	Стадия ХБП	Группы сравнения	Средние дозы М
PROTOS [14]	576/52 нед	5Д (ПГД)	1) рчЭПО 3 р/нед 2) М 1 р/2 нед 3) М 1 р/4 нед	1) 28 мкг/нед – 1 р/2 нед 2) 38 мкг/нед – 1 р/4 нед
RUBRA [15]	336/36 нед	5Д (ПГД)	1) рчЭПО 3 р/нед 2) М 1 р/2 нед без изменения варианта введения п/к или в/в	30 мкг/нед
AMICUS [16]	181/24 нед	5Д (ПГД и ПАПД)	1) рчЭРП 2–3 р/нед 2) М 1 р/2 нед	30 мкг/нед
MAXIMA [17]	673/52 нед	5Д (ПГД и ПАПД)	1) рчЭРП 2–3 р/нед 2) М 1 р/2 нед 3) М 1 р/4 нед	1) мкг/нед – 1 р/2 нед 2) мкг/нед – 1 р/4 нед
STRIATA [18]	313/52 нед	5Д (ПГД и ПАПД)	1) ДЭ 1 р/1–2 нед 2) М 1 р/2 нед	0,35 мкг/кг/нед
ARCTOS [19]	324/52 нед	3–4	1) ДЭ 1 р/нед 2) М 1 р/2 нед 3) М 1 р/4 нед	0,34 мкг/кг/нед

Плейотропные эффекты Мирцеры

В прошедшее десятилетие активно изучалась возможность плейотропного влияния ЭПО, связанного с тем, что ЭР расположены не только на прогениторных клетках эритроидного ростка, но и во многих других органах и тканях, в частности в почках и сердце [26, 27]. К настоящему времени опубликованы работы, доказывающие наличие плейотропных эффектов у М, причем в ряде случаев они превосходят таковые у других ЭПО.

Ренопротективный и кардиопротективный эффекты Мирцеры

В экспериментальных исследованиях было показано, что М обладает ренопротективным воздействием при нефротическом синдроме за счет активации Аксигнального пути в подоцитах (внутриклеточный путь ингибирования процессов апоптоза, стимулятор пролиферации), позволяющего увеличить синтез подоцина и нефрина и, таким образом, уменьшить проницаемость клубочкового фильтрационного барьера [28]. Также экспериментальные данные свидетельствуют, что М способна подавлять восполнение пула макрофагов М2, что способствует замедлению гломерулосклероза [29], и ослабляет пролиферацию миофибробластов, снижая интерстициальный фиброз [30]. Известно, что прогрессия ХБП во многом зависит от степени оксидативного стресса [31]. Полученные в эксперименте на модели ХБП у крыс данные о предотвращении эндотелиальной дисфункции вследствие снижения степени оксидативного стресса при применении М [32] подтвердились и в клинических исследованиях. J. Ipo и соавт. [33] опубликовали результаты исследования, проведенного с целью проверки нефропротективного воздействия М, обусловленного снижением оксидативного стресса. В исследование было включено 39 пациентов с додиализными стадиями ХБП (средняя скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 17,5 мл/мин) и уровнем гемоглобина < 11 г/дл. Все пациенты получали М в дозе 50 мкг в месяц. Целевой интервал гемоглобина был установлен на уровне 11–13 г/дл, дозу М не изменяли, если уровень гемоглобина не выходил за рамки целевого интервала. Наблюдение продолжалось в течение двух лет или до достижения конечной точки (удвоение уровня креатинина или переход на заместительную почечную терапию). Для оценки оксидативного стресса мониторировали активные метаболиты кислорода в плазме крови и биологический антиоксидантный потенциал с интервалом 1–3 месяца. В течение первых трех месяцев определяли чувствительность к терапии М и индекс резистентности к ЭПО. Анализ полученных результатов показал, что более высокая чувствительность к М является достоверным предиктором лучшей выживаемости почек. У всех пациентов на фоне терапии М повышался антиоксидантный потенциал и снижался уровень активных метаболитов кислорода, но у пациентов с большей чувствительностью к М степень снижения оксидативного стресса была выше. Подтверждением того, что М превосходит в нефропротекции короткие рчЭПО, были результаты,

полученные в работе J.Y. Choi и соавт. [34]: переключение пациентов на додиализных стадиях ХБП с рчЭПО на М в сопоставимой дозе один раз в месяц не только обеспечило поддержание гемоглобина в целевом диапазоне при уменьшении дозы в течение исследования, но и снизило дисфункцию тромбоцитов и эндотелия, согласно динамике соответствующих маркеров. Еще одна работа по оценке нефро- и кардиопротективного эффекта терапии М и его взаимосвязи с лабораторными маркерами повреждения миокарда и паренхимы почек была опубликована Р. Bartnicki и соавт. в 2016 г. [35]. В исследование было включено 25 пациентов с четвертой стадией ХБП и 20 здоровых некурящих лиц в качестве контрольной группы. Все пациенты с ХБП имели артериальную гипертензию и получали гипотензивные препараты (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и диуретики). Большая часть пациентов страдала ишемической болезнью сердца и в прошлом подвергалась стентированию коронарных сосудов, некоторые пациенты в дополнение к этому имели хроническую сердечную недостаточность. После терапии М (средняя продолжительность 227 дней) и увеличения уровня гемоглобина достоверно повысилась фракция сердечного выброса и уменьшился конечный диастолический объем левого желудочка, что сопровождалось достоверным снижением уровня NT-proBNP, металлопротеиназа 9 (ММР 9) и некоторых провоспалительных цитокинов. Уровень СКФ достоверно не изменился. Полученные результаты свидетельствуют о наличии кардиопротективного эффекта М у пациентов на додиализных стадиях ХБП с исходно существенно выраженной сердечно-сосудистой патологией. Сходные результаты опубликованы в недавней статье корейских исследователей. Несмотря на непродолжительный период терапии М (12 недель) 11 пациентов с уровнем гемоглобина ниже 10 г/дл, были получены достоверные данные снижения индекса массы левого желудочка и индекса объема левого предсердия [36]. Параллельная коррекция анемии с помощью М и замедление скорости прогрессии ХБП были продемонстрированы в проспективном обсервационном исследовании MIRACLE-CKD с участием 2851 пациента с 3–5-й додиализными стадиями ХБП [37]. Достижение уровня гемоглобина более 11 г/дл сопровождалось повышением коэффициента выживаемости органа с 37,6 до 51,5%. Первой попыткой разделить положительный нефропротективный эффект коррекции анемии от истинного независимого нефропротективного действия М было исследование PRIMAVERA на популяции пациентов третьей стадии ХБП без анемии. Пациенты были отобраны из числа страдающих диабетической нефропатией (ДН) (более 50%) и в посттрансплантационном периоде (более 40%) [38]. 235 пациентов были рандомизированы в группу М (n = 118) и в контрольную плацебо-группу (n = 117). Исходный уровень гемоглобина в группе лечения был 12,9 г/дл, в группе плацебо – 12,7 г/дл. Исходный уровень расчетной СКФ (MDRD) составил

в группе М 40,7 мл/мин, в группе плацебо – 39,8 мл/мин. Средняя доза М в течение 24 месяцев исследования практически не менялась и соответствовала 30 мкг в месяц исходно и 29,6 мкг в месяц на 23-м месяце (что в два-три раза меньше обычно назначаемой дозы при терапии анемии). Первичной конечной точкой была годовая потеря СКФ. Результаты не различались по группам к концу исследования. По мнению авторов, неудача попытки оценить независимое нефропротективное действие М была связана с ошибкой в выборе популяции: хотя в целом пациенты с ДН и с трансплантированной почкой относятся к группе повышенного риска прогрессирования ХБП, в данном случае состав групп был слишком гетерогенен по СКФ (третья стадия покрывает большой интервал СКФ от 59 до 30 мл/мин) и по другим факторам риска (протеинурия, выраженность артериальной гипертензии и др.). Кроме того, не удалось набрать запланированного количества пациентов в 400 человек, что позволило бы избежать значительной статистической погрешности. Недавно были опубликованы результаты исследования сравнения короткодействующих ЭПО (альфа/бета) и пролонгов (М и ДЭ) на прогрессию ХБП и смертность у пациентов на додиализных стадиях ХБП [39]. Авторы обобщили данные, полученные в четырех обсервационных исследованиях, сформировав в результате две группы: 229 пациентов, получавших короткие ЭПО, и 403 пациента, получавших М и ДЭ. Продолжительность наблюдения составила 3,6 года. Сравнение по группам в целом не выявило различий в частоте достижения комбинированной конечной точки (терминальная ХБП и смерть от любых причин). Но стратификация каждой группы по дозировкам ЭСА выявила интересную закономерность: в то время как доза коротких ЭПО выше 105 МЕ/кг/нед увеличивала риск терминальной стадии/смерти более чем в два раза, возрастание дозы М или ДЭ не сказывалось отрицательно на прогнозе. В приведенном исследовании группа пролонгированных ЭСА была смешанной, а в ретроспективном анализе данных национального регистра ПГД пациентов Кореи, целью которого было сравнение влияния типа ЭСА на выживаемость пациентов на ПГД, М и ДЭ, изучали раздельно. Количество пациентов составило 38 043 в группе ЭПО, 10 054 в группе ДЭ и 2253 в группе М. Период сбора данных охватывал около 10 лет. Многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что наименьший риск смерти наблюдался у пациентов, получавших М [40].

Влияние Мирцеры на обмен железа при ренальной анемии

Пациенты с ХБП, особенно на поздних стадиях, часто страдают железодефицитом, что является наиболее значимым фактором развития резистентности к терапии ЭПО [41]. Таким образом, адекватное восполнение запасов железа является обязательным условием успешного применения ЭСА и достижения максимальной эффективности ЭПО при минимальных дозировках.

Ключевым регулятором обмена железа является белок гепсидин, продуцируемый гепатоцитами, который присоединяется к ферропортину (белку-экспортеру клеточного железа в макрофагах, гепатоцитах и энтероцитах) и провоцирует его поглощение клеткой и деградацию, способствуя снижению кишечной абсорбции железа и его освобождению из гепатоцитов и ретикулоэндотелиальной системы [42]. Экспрессию гепсидина подавляют железодефицит, анемия, гипоксия и стимуляция эритропоэза, что обеспечивает пополнение запасов железа вследствие высвобождения биодоступного железа из энтероцитов и тканевых депо. Напротив, повышение уровня гепсидина наблюдается при перегрузке железом и при воспалении. Состояние хронического воспаления характерно для большей части пациентов с ХБП [43], поэтому даже при наличии железодефицита уровень гепсидина не снижается, что препятствует нормальному эритропоэзу. В условиях стимуляции эритропоэза и повышенной потребности в железе на фоне терапии ЭПО дефицит железа вследствие повышенного уровня гепсидина возрастает еще больше. Кроме того, известно, что в процессе эритропоэза эритробласты продуцируют эритроферон, который регулирует синтез гепсидина в гепатоцитах и, таким образом, тоже участвует в обмене железа [44]. Следовательно, увеличить доступность железа можно двумя путями: усилив синтез эритроферона или снижая напрямую синтез гепсидина. Возможности влияния различных ЭСА на оба механизма улучшения обмена железа при ХБП проверялись в различных исследованиях. Длительно действующие ЭСА обладают способностью снижать уровень гепсидина. В исследовании M. Kakimoto-Shino и соавт. [45] пациенты на ПГД получали бета-ЭПО в течение трех месяцев для достижения $Hb > 9$ г/дл, а затем были рандомизированы в две группы: пациенты первой группы ($n = 34$) получали М в дозе, адекватной предшествовавшей дозе бета-ЭПО один раз в месяц, второй ($n = 37$) – продолжили получать бета-ЭПО. Все пациенты получали в/в препараты железа 40 мг/нед. Целевыми были уровни гемоглобина 10–11 г/дл, ферритина 50–200 нг/мл, TSAT 20–40%. Показатели обмена железа (ферритин) и уровень гепсидина снижались после инъекции М, достигая минимума на седьмой день, с последующим восстановлением до исходного к концу четвертой недели, и практически не менялись в группе бета-ЭПО, что свидетельствовало о повышении доступности железа, его интенсивном использовании в процессе эритропоэза, индуцированного М. Как следствие улучшения обмена железа на фоне терапии М, уровень гемоглобина повышался в значительно большей степени в первой группе, чем во второй. В другом исследовании сравнивали влияние на уровень гепсидина двух пролонгированных ЭСА: М и ДЭ [46]. Оба препарата снижали уровень гепсидина, но М была в этом отношении более эффективна. Той же группой исследователей в 2016 г. было проведено новое исследование, теперь уже направленное на определение влияния ДЭ и М на синтез эритроферона. С этой целью контролировались уровни эритроферона

и гепсидина у пациентов на ПГД, получающих ДЭ или М (по 10 пациентов в каждой группе) без железодефицита. В качестве контроля использовали группу здоровых добровольцев. Исходный уровень эритроферона был одинаковым во всех трех группах, а после начала терапии ДЭ и М эритроферон в этих группах возрастал (в группе М на несколько дней позже, чем в группе ДЭ, но максимальные уровни не различались по группам), а в контроле не менялся. Динамика уровня гепсидина обратно коррелировала с динамикой уровня эритроферона [47]. Интересно, что влияние М на уровень гепсидина не зависит от режима ее введения при отсутствии у пациентов железодефицита, но в группе с железодефицитом и параллельным с терапией М введением железа более короткий промежуток между инъекциями М сочетается с большим снижением гепсидина, лучшей усвояемостью железа и способствует снижению эффективной дозы М [48]. Дополнительным подтверждением снижения требуемых доз железа для поддержания адекватного уровня гемоглобина на фоне терапии М стало перекрестное исследование М. Masumoto и соавт. [49]. Пациенты в течение 30 месяцев получали короткие ЭПО, а затем были переключены на М в сопоставимой дозе в течение следующих 30 месяцев. Было продемонстрировано, что сопоставимые с короткими ЭПО дозы М достоверно повышали уровень гемоглобина, при этом насыщение трансферрина повышалось, а ферритин снижался при более низких дозах железа. Это, по мнению авторов, свидетельствует о более физиологичном эритропоэзе, не требующем значительного снабжения железом.

Взаимосвязь между Мирцерой, препаратами железа и уровнем FGF23

Начиная со второй стадии ХБП у пациентов повышается уровень фактора роста фибробластов 23 (FGF23), гормона костной ткани, вырабатываемого остеоцитами, в ответ на снижение экскреции фосфатов. Накопленные к настоящему времени данные показывают, что повышение секреции FGF23 также индуцируется дефицитом железа, введением ЭСА, воспалением, гипоксией и др. [50, 51]. FGF23 обладает кардиотоксическим действием и способствует развитию гипертрофии левого желудочка [52], подавляет миграцию нейтрофилов, что способствует развитию иммунодефицита [53] и стимулированию секреции интерлейкина 6 (ИЛ-6) и обуславливает усиление воспаления [54]. Получены убедительные свидетельства, что метаболизм FGF23 связан с ренальной анемией и реакцией на введение ЭСА. У мышей, нокаутированных по FGF23, развивалась эритремия вследствие подавления апоптоза прогениторных клеток эритроидного ростка и повышенного уровня ЭПО, а введение FGF23 снижало у них эндогенный ЭПО и провоцировало анемию [55]. В настоящее время определяют не только концентрацию интактного FGF23 (iFGF23), но и С-концевые фрагменты FGF23 (сFGF23), которые появляются в процессе деградации FGF23. Дефицит железа, воспаление и ЭПО ускоряют расщепление FGF23 [56]. В экспериментальных рабо-

тах было показано, что сFGF23 ослабляет ингибирующее действие iFGF23 на эритропоэз и метаболизм железа [57]. С учетом того факта, что введение железа подавляет расщепление iFGF23 и снижает уровень сFGF23, можно сделать вывод: одновременное введение железа и ЭПО может ингибировать гемопоэз, вызванный ЭСА. В исследовании Т. Iwasaki и соавт. [58] изучали эффект совместного внутривенного введения железа с М на биомаркеры, связанные с гемопоэзом, включая гепсидин и эритроферон, а также маркеры воспаления и уровни iFGF23 и сFGF23 у пациентов на ПГД. С этой целью девяти пациентам вводили М в дозе 109 мкг, а повторно, через четыре недели, вводили М в той же дозе совместно с 40 мг железа сахарата. После первого изолированного введения М деградация FGF23 усиливалась, повышался уровень эритроферона, снижались уровень гепсидина и маркеры воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ-6), дополнение второго введения М железом сахаратом нивелировало эти положительные сдвиги, индуцированные М.

Влияние Мирцеры на качество эритроцитов

Диаметр эритроцита – 8 μm , диаметр сосудов капиллярного русла – 5–10 μm . Для нормального снабжения кислородом тканей эритроцит должен обладать достаточной эластичностью и способностью к обратимому деформированию. Эти свойства снижены при ХБП, что способствует преждевременному разрушению эритроцитов. Повышение внутриклеточного кальция отражает снижение эластичности эритроцитов. В эксперименте на модели ХБП у крыс сравнивали влияние терапии М на индекс эластичности, внутриклеточное содержание кальция, продолжительность жизни эритроцитов. У крыс с ХБП отмечались падение индекса эластичности, повышение содержания кальция в клетках и снижение продолжительности жизни эритроцитов по сравнению с интактными крысами. После терапии М в дозах, достаточных для поддержания нормального уровня гемоглобина, значительно повышалась эластичность эритроцитов, нормализовалось содержание кальция и увеличилась продолжительность жизни эритроцитов [59].

В исследовании, представленном на Неделе нефрологии в Сан-Диего в 2018 г., было показано, что увеличение объема эритроцитов (MCV \geq 96 fl) на 29% повышает риск ранней смерти у пациентов на ПАПД по сравнению с теми, у кого MCV соответствовал 90–93 fl [60]. В РКИ М. G. Uriol-Rivera и соавт. (2021) 33 пациента на ПГД были рандомизированы в группы терапии ЭПО-бета и М в режиме один раз в месяц. Наблюдение продолжалось шесть месяцев. Изучали динамику уровня гемоглобина, показателей обмена железа, RDW и MCV эритроцитов. Было показано, что уровни гемоглобина по группам достоверно не различались, но лечение М сопровождалось нормализацией RDW и снижением среднего MCV с 96 до 93 fl, в то время как в группе пациентов, получавших ЭПО-бета, RDW не менялся, а средний MCV оставался повышен до 94,5 fl [61].

КАЛИМЕЙТ

(кальция полистиролсульфонат)

Контроль калия в каждом саше¹



Показан для коррекции гиперкалиемии пациентам с хронической и острой почечной недостаточностью¹

84% пациентов достигли целевого уровня калия на 5-й день лечения²

Калимейт продемонстрировал более значимое снижение уровня калия по сравнению с группой контроля²

ДАННЫЙ МАТЕРИАЛ ЯВЛЯЕТСЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМ МАТЕРИАЛОМ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫМ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ, ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТОЛЬКО В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА И НИ В КОЕЙ МЕРЕ ЕЕ НЕ ЗАМЕНЯЕТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ СЛЕДУЕТ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.

РУ: ЛП-003329 от 24.11.2015

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Калимейт, РУ: ЛП-003329 от 24.11.2015.
2. А.В. Ватазин, Е.М. Шилов, Н.Ю. Хозяинова, В.М. Ермоленко, А.Ю. Земченков, А.М. Есаян, Л.Ю. Моргунов, Н.А. Михайлова, А.А. Смоляков, М.Ю. Самсонов. Новые возможности коррекции гиперкалиемии у пациентов с хронической болезнью почек. Журнал «Нефрология», 2016. Том 20, №40, стр. 47-53.



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения КАЛИМЕЙТ (CALIMATE)

Регистрационный номер: ЛП-003329
Международное непатентованное название (МНН)/ группировочное название: Кальция полистиролсульфонат
Лекарственная форма: порошок для приготовления суспензии для приема внутрь
Фармакотерапевтическая группа: метаболическое средство
Показания к применению: гиперкалиемия, вызванная острой или хронической почечной недостаточностью.
Противопоказания: кишечная непроходимость, гиперчувствительность к полистиролсульфонату в анамнезе; состояния, сопровождающиеся гиперкальциемией (например, гиперальбуминемия, множественная миелома, саркоидоз, метастатическая карцинома); уровень калия в плазме ниже 5 ммоль/л; детский возраст до 18 лет в связи с недостаточ-

ностью данных по эффективности и безопасности; совместное применение с сорбитолом.
С осторожностью:
• у пациентов, подверженных запорам (риск возникновения непроходимости кишечника или его прободения);
• у пациентов со стенозом кишечника (возможно возникновение непроходимости кишечника или его прободения);
• у пациентов с желудочно-кишечными язвами (возможно обострение симптомов).
Способ применения и дозы: взрослые пациенты: стандартная суточная доза составляет 15-30 г, она должна быть разделена на 2-3 приема. Препарат разводят в небольшом количестве воды (30-50 мл) или 3-4 мл сладкой пищи или жидкости (кроме соков, богатых калием, – апельсинового, ананасового,

виноградного, томатного) на 1 г порошка. В случае необходимости приготовленную суспензию можно ввести с помощью гастрального зонда толщиной 2-3 мм. При приготовлении суспензии следует избегать вдыхания препарата из-за риска развития острого бронхита.
Приведенная выше доза является средней и может быть индивидуально скорректирована в зависимости от уровней электролитов у конкретного пациента. Применение кальция полистиролсульфоната следует прекратить при снижении уровня калия ниже 5 ммоль/л.
Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет): так как у пациентов пожилого возраста часто отмечается снижение активности физиологических процессов, при назначении кальция полистиролсульфоната пациентам пожилого возраста реко-

мендуется осуществлять более пристальное медицинское наблюдение и применять меньшие дозы препарата.
Побочное действие: самыми часто сообщаемыми нежелательными побочными реакциями, связанными с приемом препарата (возникшими у >1% пациентов), были гипокалиемия, анорексия, запор, тошнота, дискомфорт в желудке.
Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: АО «Р-Фарм», Российская Федерация, 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1, тел: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38, e-mail: info@rpharm.ru
Производитель: АО «ОРТА», Россия, 157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново, тел./факс: +7 (4942) 650-806.

Таким образом, компенсация ренальной анемии и снижение ишемии на фоне терапии М связаны не только со стимуляцией эритропоэза и улучшением обмена железа, но и с непосредственным влиянием на качество эритроцитов.

Заключение

Мирцера является высокоэффективным ЭСА, единственным среди прочих, способным обеспечивать стабильный целевой уровень гемоглобина при введении один раз в месяц. Такой фармако-

динамический профиль делает ее предпочтительным препаратом для лечения анемии у пациентов на додиализных стадиях ХБП и у пациентов на ПД. Особые плейотропные эффекты Мирцеры, касающиеся улучшения обмена железа, нефро- и кардиопротекции, снижения уровня FGF23 и улучшения качества эритроцитов, позволяют рекомендовать перевод стабильных пациентов с ренальной анемией на всех стадиях ХБП с короткодействующих ЭПО на терапию Мирцерой с целью улучшения качества жизни и исходов ХБП.

Литература

- Jacobson L.O., Goldwasser E., Fried W., Plzak L. Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature*. 1957; 179 (4560): 633–634.
- Astor B.C., Muntner P., Levin A., et al. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch. Intern. Med.* 2002; 162 (12): 1401–1408.
- Ma J.Z., Ebben J., Xia H., Collins A.J. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10 (3): 610–619.
- Miyake T., Kung C.K., Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J. Biol. Chem.* 1977; 252 (15): 5558–5564.
- Jacobs K., Shoemaker C., Rudersdorf R., et al. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature*. 1985; 313 (6005): 806–881.
- Brunkhorst R., Bommer J., Braun J., et al. Darbepoetin alfa effectively maintains haemoglobin concentrations at extended dose intervals relative to intravenous or subcutaneous recombinant human erythropoietin in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19 (5): 1224–1230.
- Locatelli F., Canaud B., Giacardy F., et al. Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEpo). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18 (2): 362–369.
- Provenzano R., Bhaduri S., Singh A.K. Extended epoetin alfa dosing as maintenance treatment for the anemia of chronic kidney disease: the PROMPT study. *Clin. Nephrol.* 2005; 64 (2): 113–123.
- Disney A., Jersey P.D., Kirkland G., et al. Darbepoetin alfa administered monthly maintains haemoglobin concentrations in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis: a multicentre, open-label, Australian study. *Nephrology (Carlton)*. 2007; 12 (1): 95–101.
- Gilbertson D.T., Ebben J.P., Foley R.N., et al. Hemoglobin level variability: associations with mortality. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3 (1): 133–138.
- Jarsch M., Brandt M., Lanzendorfer M., Haselbeck A. Comparative erythropoietin receptor binding kinetics of CERA and epoetin-beta determined by surface plasmon resonance and competition binding assay. *Pharmacology*. 2008; 81 (1): 63–69.
- Tare N., Pill J., Haselbeck A. Preclinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of CERA (Continuous Erythropoiesis Receptor Activator): a new erythropoietic agent for anaemia management in patients with kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18 (4): 166.
- MacDougall I.C., Robson R., Opatrna S., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (CERA) in patients with chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1: 1211–1215.
- Sulowicz W., Locatelli F., Ryckelynck J.P., et al. Once-monthly subcutaneous CERA maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2 (4): 637–646.
- Spinowitz B., Coyne D.W., Lok C.E., et al. CERA maintains stable control of hemoglobin in patients with chronic kidney disease on dialysis when administered once every two weeks. *Am. J. Nephrol.* 2008; 28 (2): 280–289.
- Klinger M., Arias M., Vargemezis V., et al. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 50 (6): 989–1000.
- Levin N.W., Fishbane S., Canedo F.V., et al. Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA). *Lancet*. 2007; 370 (9596): 1415–1421.
- Canaud B., Mingardi G., Braun J., et al. Intravenous C.E.R.A. maintains stable haemoglobin levels in patients on dialysis previously treated with darbepoetin alfa: results from STRIATA, a randomized phase III study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23 (11): 3654–3661.

19. MacDougall I.C., Walker R., Provenzano R., et al. C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3 (2): 337–347.
20. Roger S.D., Locatelli F., Woitas R.P., et al. C.E.R.A. once every 4 weeks corrects anaemia and maintains haemoglobin in patients with a chronic kidney disease not on dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 3980–3986.
21. Martinez-Castelao A., Cases A., Coll E., et al. C.E.R.A. administered once monthly corrects and maintains stable hemoglobin levels in chronic kidney disease patients not on dialysis: The observational study MICENAS II. *Nefrologia.* 2015; 35 (1): 80–86.
22. Cases A., Portoles J., Calls J., et al. Beneficial dose conversion after switching from higher doses of shorter-acting erythropoiesis-stimulating agents to C.E.R.A. in CKD patients in clinical practice: Minerva study. *Int. Urol. Nephrol.* 2014; 46 (10): 1983–1995.
23. Koch M., Hendrich D., Faust J., et al. Initial use of once-monthly administration of C.E.R.A. is effective and safe in correcting renal anemia in non-dialysis patients: The MERCUR trial. *Clin. Nephrol.* 2012; 78 (3): 189–197.
24. Frimat L., Mariat C., Landais P., et al. Anemia management with C.E.R.A. in routine clinical practice: Oceane (Cohorte Mircera patients non-dialyses), a national, multicenter, longitudinal, observational prospective study, in patients with chronic kidney disease not on dialysis. *BMJ Open.* 2013; 3: e001888.
25. Heidenreich S., Leristikov F., Zinn S., et al. Monthly administration of a continuous erythropoietin receptor activator provides efficient haemoglobin control in non-dialysis patients during routine clinical practice. *Clin. Drug Investig.* 2012; 32 (2): 99–110.
26. Bartnicki P., Kowalczyk M., Rysz J. The influence of the pleiotropic action of erythropoietin and its derivatives on nephroprotection. *Med. Sci. Monit.* 2013; 19: 599–605.
27. Parfrey P.S., Lauve M., Latremouille-Viau D., Lefebvre P. Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: a meta-analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4 (4): 755–762.
28. Aizawa K., Takeda S., Tashiro Y., et al. Renoprotection by continuous erythropoietin receptor activator in puromycin aminonucleoside induced nephrotic syndrome. *Am. J. Nephrol.* 2012; 36 (5): 419–426.
29. Aizawa K., Tashiro Y., Hirata M., et al. Renoprotective effect of epoetin beta pegol by the prevention of M2 macrophage recruitment in Thy-1 rats. *J. Nephrol.* 2014; 27 (4): 395–401.
30. Fischer C., Deininger N., Wolf G., Loeffler I. CERA attenuates kidney fibrogenesis in the db/db mouse by influencing the renal myofibroblast generation. *J. Clin. Med.* 2018; 7 (2): 15.
31. Nuhu F., Bhandari S. Oxidative stress and cardiovascular complications in chronic kidney disease, the impact of anaemia. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018; 11 (4): 103.
32. Serizawa K., Yogo K., Tashiro Y., et al. Epoetin beta pegol prevents endothelial dysfunction as evaluated by flow-mediated dilation in chronic kidney disease rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; 767: 10–16.
33. Ino J., Kasama E., Kodama M., et al. Early responsiveness to continuous erythropoietin receptor activator predicts renal prognosis and is determined by a novel antioxidative marker in non-dialysis chronic kidney disease: a prospective, observational, single-center study. *Clin. Exp. Nephrol.* 2020; 24 (7): 590–597.
34. Choi J.Y., Yang C.W., Kim Y.H., et al. Effect of conversion from ESA with shorter half-life to CERA once monthly for maintaining Hb concentration in pre-dialysis CKD patients. *Kidney Blood Press. Res.* 2013; 37 (4–5): 259–268.
35. Bartnicki P., Rysz J., Franczyk B., et al. Impact of continuous erythropoietin receptor activator on selected biomarkers of cardiovascular disease and left ventricle structure and function in chronic kidney disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016; 2016: 9879615.
36. Lim J., Yu C.J., Yu H., Ha S.J. Erythropoietin therapy improves endothelial function in patients with non-dialysis chronic kidney disease and anemia (EARNEST-CKD). *Medicine.* 2021; 100: 42 (e27601).
37. Hayashi T., Uemura Y., Kumagai M., et al. Effect of achieved hemoglobin level on renal outcome in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients receiving epoetin beta pegol: MIRcerA CLinical Evidence on Renal Survival in CKD patients with renal anemia (MIRACLE-CKD Study). *Clin. Exp. Nephrol.* 2019; 23 (3): 349–361.
38. Fliser D., Dellanna F., Koch M., et al. Early low-dose erythropoiesis-stimulating agent therapy and progression of moderate chronic kidney disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32 (2): 279–287.
39. Minutolo R., Garofalo G., Chiodini P., et al. Types of erythropoiesis-stimulating agents and risk of end-stage kidney disease and death in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36: 267–274.
40. Kang S.H., Kim B.L., Son E.J., et al. Comparison of patient survival according to erythropoiesis-stimulating agent type of treatment in maintenance hemodialysis patients. *J. Clin. Med.* 2023; 12: 625.
41. Zumbrennen-Bullough K., Babitt J.L. The iron cycle in chronic kidney disease (CKD): from genetics and experimental models to CKD patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29: 263–273.
42. Tomosugi N., Kawabata H., Wakatabe R., et al. Detection of serum hepcidin in renal failure and inflammation by using Protein Chip System. *Blood.* 2006; 108 (4): 1381–1387.
43. Kuragano T., Shimonaka Y., Kida A., et al. Determinants of hepcidin in patients on maintenance hemodialysis: role of inflammation. *Am. J. Nephrol.* 2010; 31: 534–540.
44. Kautz L., Jung G., Valore E.V., et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat. Genet.* 2014; 46: 678–684.

45. Kakimoto-Shino M., Toya Y., Kuji T., et al. Changes in hepcidin and reticulocyte hemoglobin equivalent levels in response to continuous erythropoietin receptor activator administration in hemodialysis patients: a randomized study. *Ther. Apher. Dial.* 2014; 18 (5): 421–426.
46. Onuma S., Honda H., Kobayashi Y., et al. Effects of long-term erythropoiesis-stimulating agents on iron metabolism in patients on hemodialysis. *Ther. Apher. Dial.* 2015; 19 (6): 582–589.
47. Honda H., Kobayashi Y., Onuma S., et al. Associations among erythroferrone and biomarkers of erythropoiesis and iron metabolism, and treatment with long-term erythropoiesis-stimulating agents in patients on hemodialysis. *PLoS One.* 2016; 11 (3): e0151601.
48. Kawai Y., Toya Y., Wakui H., et al. Potential effective treatment of shortening continuous erythropoietin receptor activator treatment interval combined with iron supplementation in hemodialysis patients. *J. Pharmacol. Sci.* 2021; 147 (1): 118–125.
49. Masumoto M., Kuragano T., Takata C., et al. Long-acting erythropoiesis-stimulating agent (ESA) induces physiological erythropoiesis via improvement of iron availability. *Int. Urol. Nephrol.* 2022; 54 (5): 1079–1084.
50. Martin A., David V., Quarles L.D. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol. Rev.* 2012; 92: 131–559.
51. Flamme I., Ellinghaus P., Urrego D., Krüger T. FGF23 expression in rodents is directly induced via erythropoietin after inhibition of hypoxia inducible factor proline hydroxylase. *PLoS One.* 2017; 1: 12 (10).
52. Faul C., Amaral A.P., Oskouei B., et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J. Clin. Invest.* 2011; 121 (11): 4393–4408.
53. Rossaint J., Unruh M., Zarbock A. Fibroblast growth factor 23 actions in inflammation: a key factor in CKD outcomes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32 (9): 1448–1453.
54. Almroth G., Lönn J., Uhlin F., et al. Fibroblast growth factor 23, hepatocyte growth factor, interleukin-6, high-sensitivity C-reactive protein and soluble urokinase plasminogen activator receptor. Inflammation markers in chronic haemodialysis patients? *Scand. J. Immunol.* 2013; 78 (3): 285–290.
55. Coe L.M., Madathil S.V., Casu C., et al. FGF-23 is a negative regulator of prenatal and postnatal erythropoiesis. *J. Biol. Chem.* 2014; 289 (14): 9795–9810.
56. David V., Martin A., Isakova T., et al. Inflammation and functional iron deficiency regulate fibroblast growth factor 23 production. *Kidney Int.* 2016; 89 (1): 135–146.
57. Agoro R., Park M.Y., Le Henaff C., et al. C-FGF23 peptide alleviates hypoferrremia during acute inflammation. *Haematologica.* 2021; 106 (2): 391–403.
58. Iwasaki T., Fujimori A., Nakanishi T., et al. Saccharated ferric oxide attenuates haematopoietic response induced by epoetin beta pegol in patients undergoing haemodialysis. *BMC Nephrology.* 2021; 22: 124.
59. Aizawa K., Kawasaki R., Tashiro Y., et al. Epoetin beta pegol for treatment of anemia ameliorates deterioration of erythrocyte quality associated with chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2018; 19 (1): 19.
60. Kalantar S., Kleine C.E., Park C., et al. Mean corpuscular volume and mortality in peritoneal dialysis. Presented at the American Society of Nephrology's Kidney Week 2018 conference in San Diego, Oct. 23–28. Poster TH-PO380.
61. Uriol-Rivera M.G., Obrador-Muleta A., Jimenez-Mendoza S., et al. Monthly continuous erythropoietin receptor activator versus weekly epoetin-beta, similar hemoglobinization but different anisocytosis degree in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *J. Hematol.* 2021; 10 (6): 255–265.

The Role and Place of Prolonged Erythropoietin Mircera® in the Treatment of Renal Anemia

N.A. Mikhailova, PhD

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Contact person: Natalia A. Mikhailova, natmikhailova@mail.ru

After the discovery of erythropoietin and the isolation of its gene in the early 80s of the last century, revolutionary changes occurred in the treatment of renal anemia associated with the introduction of recombinant erythropoietin into clinical practice, which made it possible to refuse blood transfusions. Later, in addition to short-acting erythropoietins, long-acting erythropoiesis-stimulating drugs (ESA) were synthesized on their basis, among which methoxypolyethylene glycol epoetin beta (Mircera) remains the only one capable of maintaining a stable target hemoglobin level when administered once a month. Numerous clinical studies have proven that Mircera is no less effective and safe than other ESAs. But in addition to the direct effect on the progenitor cells of the erythroid lineage, Mircera also revealed important pleiotropic effects: nephro- and cardioprotective, iron-saving, improving the quality of erythrocytes. The combination of high hematopoietic efficacy and pleiotropic action makes Mircera the most promising drug in the treatment of renal anemia at all stages of CKD.

Key words: chronic kidney disease, renal anemia, methoxy polyethylene glycol-epoetin beta, continuous erythropoiesis receptor activator, CERA



Учебный план циклов повышения квалификации врачей-урологов на кафедре урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ на 2023 год

Название цикла	ПК (НМО)/часы	Слушатели	Даты
Современная клиническая урология	ПК/144	Врачи-урологи	27.02.23 – 25.03.23
Современная клиническая урология. Нейроурология и уродинамика	ПК/144	Врачи-урологи, неврологи	03.04.23 – 29.04.23
Эндоурология и лапароскопия	ПК/144	Врачи-урологи	15.05.23 – 10.06.23
Современная клиническая урология	ПК/144	Врачи-урологи	04.09.23 – 30.09.23
Клиническая андрология	ПК/144	Врачи-урологи	02.10.23 – 28.10.23
Современная клиническая урология. Нейроурология и уродинамика	ПК/144	Врачи-урологи, неврологи	30.10.23 – 25.11.23
Эндоурология и лапароскопия	ПК/144	Врачи-урологи, хирурги	27.11.23 – 23.12.23
Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний мочевых путей и мужских половых органов	НМО/36	Врачи-урологи, хирурги, врачи общей практики	27.02.23 – 04.03.23
Современные аспекты нейроурологии. Уродинамические методы исследования	НМО/36	Врачи-урологи, неврологи	10.04.23 – 15.04.23
Эндовидеохирургическое лечение урологических заболеваний	НМО/36	Врачи-урологи, хирурги	22.05.23 – 27.05.23
Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний мочевых путей и мужских половых органов	НМО/36	Врачи-урологи, хирурги, врачи общей практики	11.09.23 – 16.09.23
Современные аспекты клинической андрологии	НМО/36	Врачи-урологи	09.10.23 – 14.10.23
Современные аспекты нейроурологии. Уродинамические методы исследования	НМО/36	Врачи-урологи, неврологи	06.11.23 – 11.11.23
Эндовидеохирургическое лечение урологических заболеваний	НМО/36	Врачи-урологи, хирурги	04.12.23 – 09.12.23

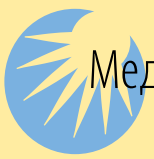
ПК – повышение квалификации; НМО – непрерывное медицинское образование.

Все циклы включены в систему непрерывного медицинского образования (НМО) врачей и внесены в реестр образовательных программ Министерства здравоохранения РФ.

Запись на циклы осуществляется по электронной почте urolog.kaf@mail.ru

Обучение проходит по адресу:

Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17, 3-й этаж. Кафедра урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.



Микробиом и рецидивирующие инфекции

В связи с внедрением новых методов исследования и изучением микробиоты, в норме заселяющей мочевые пути, во всем мире пересматриваются терапевтические подходы к лечению неосложненных инфекций мочевыводящих путей (ИМП). Продолжается поиск альтернативных методов лечения ИМП с целью снижения роста антибиотикорезистентности и негативного влияния антибактериальных препаратов на состав и разнообразие микроорганизмов мочевыводящих путей. В рамках XVII Всероссийской научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2023» при поддержке компании «БИОНОРИКА СЕ» 9 февраля 2023 г. состоялся симпозиум, посвященный новым подходам к профилактике и лечению неосложненных ИМП. Ведущие российские эксперты обсудили особенности микробиома и его роль в развитии ИМП, а также эффективность применения альтернативных методов лечения неосложненных ИМП с использованием фитопрепарата Канефрон Н с доказанным антимикробным, противовоспалительным и спазмолитическим действием. По мнению спикеров, назначение Канефрона Н пациентам с неосложненной ИМП можно рассматривать в качестве альтернативной терапии неосложненной ИМП в рамках стратегии рационального применения противомикробных средств.



Профессор, д.м.н.
И.Н. Захарова

Открыла симпозиум сообщением о современных подходах к лечению бактериурии у детей д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России Ирина Николаевна ЗАХАРОВА. Она отметила, что микробиота – совокупность микроорганизмов, которые составляют биоценоз. На сегодняшний день накопленные данные свидетельствуют, что мочевой тракт человека не стерилен, в норме мочевые пути заселяют бактерии, грибы и вирусы.

Микробиом мочи у детей: как лечить, чтобы не повредить?

Виром является самой разнообразной частью микробиома человека, причем большинство входящих в него вирусов – бактериофаги. По данным исследований, в состав виroma человека входят 99% прокариотических вирусов (бактериофагов) с лизогенным жизненным циклом и 1% эукариотических вирусов, относящихся к истинным патогенам. При этом самое большое количество вирусных частиц содержится в кишечнике – 10^9 , в меньшей степени в ротовой полости, носоглотке, слюне – 10^8 , в моче – 10^7 , в крови – 10^5 и наименьшее – 10^6 – на коже¹.

В ряде исследований изучали состав виroma мочи человека. При анализе мочи 10 пациентов с инфекциями мочевыводящих путей (ИМП) и 10 без ИМП вирусные сообщества были обнаружены в моче обеих групп. Большинство идентифицируемых вирусов были бактериофагами, но также у исследованных лиц в моче выделялись эукариоты: папилломавирусы, герпес-вирусы, полиомавирусы. Причем наиболее распространенными вирусами были представители семейства

Papillomaviridae, они встречались как в группе пациентов с ИМП, так и при их отсутствии².

На протяжении последнего десятилетия была не только опровергнута парадигма о стерильности мочи, но и пересмотрены существующие подходы к диагностике и лечению урологических заболеваний с применением антибиотикотерапии. Обзор Cochrane (2011) показал, что лечение бессимптомной бактериурии у детей не уменьшает частоту симптоматической ИМП и не влияет на рост почек³. Кроме того, наличие бессимптомной бактериурии (ББУ) не способствует снижению функции почек, не повышает риск возникновения тяжелой инфекции, отторжения трансплантата и не увеличивает смертность у пациентов после трансплантации почек. Докладчик подчеркнула, что результаты исследований последних лет позволили сформулировать новые подходы к ведению пациентов с ББУ без назначения антибиотиков⁴. Доказано, что антибактериальная терапия ББУ может приводить к раз-

¹ Zárate S., Taboada B., Yocupicio-Monroy M., Arias C.F. Human virome. Arch. Med. Res. 2017; 48 (8): 701–716.

² Santiago-Rodríguez T.M., Ly M., Bonilla N., Pride D.T. The human urine virome in association with urinary tract infections. Front. Microbiol. 2015; 6: 14.

³ Fitzgerald A., Mori R., Lakhanpau I.M. Interventions for covert bacteriuria in children. Cochrane Database Syst. Rev. 2012; 2: CD006943.

⁴ Nicolle L.E. The paradigm shift to non-treatment of asymptomatic bacteriuria. Pathogens. 2016; 5 (2): 38.



Сателлитный симпозиум компании «БИОНОРИКА»

витию антибиотикорезистентности и повышению риска возникновения антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*. Микробиом мочи играет определенную роль в поддержании здоровья организма человека. Бактерии продуцируют нейротрансмиттеры, взаимодействующие с нервной системой. Комменсалы могут вытеснять патогены и участвовать в регуляции транспорта в эпителии. Выделяемые микробиомом противомикробные соединения убивают патогенные микроорганизмы, а также участвуют в продукции различных защитных иммунных факторов. Микробиота непосредственно влияет на формирование эпителия, иммунной системы, периферической нервной системы в мочевом пузыре и, самое главное, создает барьер, блокирующий доступ патогенов к уротелию⁵. «Безусловно, на сегодняшний день остается еще много нерешенных вопросов об этиологии ИМП, триггерных факторах их развития, свойствах уропатогенных штаммов микроорганизмов. Однако полученные данные позволяют сделать вывод о том, что бессимптомную бактериурию можно считать вариантом нормы. Необходимо разрабатывать новые критерии для определения нормо- и патобактериурии», – отметила профессор И.Н. Захарова. Микробиологическое исследование мочи позволяет с высокой достоверностью определить качественный и количественный состав флоры. Так, в моче детей без признаков ИМП выявляются аэробы, такие как *Corynebacteria*, коагулаза-отрицательные микроорганизмы, стафилококки, энтерококки, а также анаэробы – *Peptostreptococcus* и *Eubacteria*.

Микробиом верхних мочевых путей пока не так хорошо изучен, это связано с техническими сложностями, но практически не вызывает сомнения тот факт, что микроорганизмы присутствуют в мочевых путях на всем их протяжении. Клинические исследования, проведенные с применением метода секвенирования генома, показывают значительное разнообразие родов микроорганизмов в моче здоровых людей, так и пациентов с различной патологией мочевых путей. Согласно результатам исследования микробиоты путем секвенирования гена 16S рибосомальная РНК у здоровых женщин и женщин, страдающих недержанием мочи, преобладающими родами микроорганизмов в моче здоровых женщин были *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Gardnerella*. Для понимания роли микробиома при заболеваниях мочевой системы важно знать, как он развивается в раннем детстве. В недавнем исследовании североамериканские врачи оценивали микробиом мочи у 85 детей в возрасте до четырех лет. Они отметили, что микробиом был выявлен у каждого ребенка, даже у новорожденных и только девять пациентов страдали ИМП, причем у всех них было значительно снижено альфа-разнообразие (t-тест, $P < 0,001$) и состав микробиома, по сравнению с пациентами без ИМП⁶. В другом исследовании было показано взаимодействие микробиома мочи и кишечника и влияние их на развитие ИМП. По мнению авторов, микробиом мочи играет защитную роль против инфекций, что позволяет предположить, что дисбиоз мочевыводящих путей может быть предрасполагающим фактором для их развития, по-

скольку он освобождает нишу, обычно занимаемую нормальной флорой, для колонизации патогенами⁷.

По словам профессора И.Н. Захаровой, на сегодняшний день обсуждается защитная роль определенных микроорганизмов для профилактики симптоматической ИМП, в частности штамма *E. coli* 83972. Установлено, что данный подвид бактерии может конкурировать с уропатогенными штаммами, в том числе за участки адгезии к уротелию, участвовать в продукции бактериоцинов (колицинов и микроцинов) и предотвращать образование биопленки⁸. К механизмам, обеспечивающим защиту мочевыводящего тракта, относят уникальное строение уротелия, слой муцина, компоненты врожденного иммунитета, *toll-like*-рецепторы, антимикробные пептиды, другие белки-протекторы уротелия и микробиома мочевых путей.

Таким образом, открытия последних лет свидетельствуют о необходимости бережного отношения к видовому составу микробиома и поиска принципиально новых методов терапии ИМП. В течение последних двух десятилетий в нашей стране и за рубежом продолжают исследования, посвященные этиологии ИМП. В большинстве исследований показана главенствующая роль *E. coli* в развитии ИМП у детей⁹. Тем не менее результаты исследований варьируют в зависимости от особенностей детской популяции, а также распространения антибиотикорезистентности в отдельно взятых странах^{10, 11}. В российском исследовании, которое было проведено на базе ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» Департамента здравоохранения Москвы в 2021 г.,

⁵ Whiteside S.A., Razvi H., Dave S., et al. The microbiome of the urinary tract – a role beyond infection. *Nat. Rev. Urol.* 2015; 12 (2): 81–90.

⁶ Kinneman L., Zhu W., Wong W.S.W., et al. Assessment of the urinary microbiome in children younger than 48 months. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020; 39 (7): 565–570.

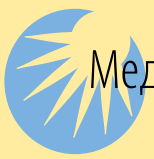
⁷ Cicchinelli S., Nuzzo E., Franceschi F., et al. Purple urine bag syndrome: rethinking the role of urinary and gut microbiome in the pathogenesis of urinary tract infections. *Microb. Health Dis.* 2020; 2: e312.

⁸ Hull R., Rudy D., Donovan W., et al. Urinary tract infection prophylaxis using *Escherichia coli* 83972 in spinal cord injured patients. *J. Urol.* 2000; 163 (3): 872–877.

⁹ Stein R., Dogan H.S., Hoebeke P., et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur. Urol.* 2015; 67 (3): 546–558.

¹⁰ Werbel K., Jankowska D., Wasilewska A., Taranta-Janusz K. Clinical and epidemiological analysis of children's urinary tract infections in accordance with antibiotic resistance patterns of pathogens. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (22): 5260.

¹¹ Huang L., Huang C., Yan Y., et al. Urinary tract infection etiological profiles and antibiotic resistance patterns varied among different age categories: a retrospective study from a tertiary general hospital during a 12-year period. *Front. Microbiol.* 2022; 12: 813145.



участвовали дети с ИМП в возрасте от одного года до 17 лет. Практически у половины из них причиной инфекции являлась кишечная палочка, так *E. coli* была выявлена в 45% случаев. А в подгруппе детей-подростков в возрасте 12–14 лет наиболее частыми возбудителями ИМП оказались представители рода *Staphylococcus*.

Далее докладчик прокомментировала современные особенности антибактериальной терапии ИМП у детей и подчеркнула, что во всем мире растет частота резистентности бактерий, в том числе вызывающих ИМП (в частности *E. coli*). Так, данные исследования чувствительности микроорганизмов, вызывающих ИМП у детей, проведенного на базе московской больницы, показали, что чувствительность *E. coli* к нитрофурантоину составляет 87,5%, амоксициллину/клавулановой кислоте – 80%. Сохраняется высокая чувствительность микроорганизмов к аминогликозидам и карбапенемам благодаря тому, что препараты этого ряда в педиатрии не используют. Отмечается тенденция к формированию устойчивости *E. coli* к наиболее распространенным антибактериальным препаратам для лечения ИМП в детской популяции.

Результаты наблюдений профессора Р.И. Козлова также подтверждают растущую антибиотикорезистентность

микроорганизмов: чувствительность *E. coli* в целом по стране к цефалоспорином составляет всего 80%.

Современные клинические рекомендации по лечению ИМП у детей (2021) разработаны с учетом необходимости индивидуального назначения терапии. Эксперты рекомендуют проводить противорецидивную терапию ИМП только при наличии более двух рецидивов в течение шести месяцев. В отдельных случаях дополнительно при лечении ИМП рекомендовано использование фитотерапии с противомикробным действием¹².

Фитотерапия рекомендуется как вспомогательное лечение на этапе долечивания ИМП. Рекомендовано применение комбинированных форм фитопрепаратов, в состав которых входят трава золототысячника, корень любистока, листья розмарина. После купирования острой фазы заболевания следует продолжить лечение еще две–четыре недели, возможно применение фитотерапии до трех месяцев непрерывно^{13,14}. В исследовании отечественных авторов изучали эффективность фитопрепарата Канефрон Н и поддерживающих доз нитрофуранов у детей в качестве профилактики рецидивов после лечения ИМП. Показано, что Канефрон Н эффективно и безопасно

снижает частоту рецидивов ИМП у детей. По сравнению с препаратами из группы нитрофуранов на фоне терапии Канефроном Н отмечено в 10 раз меньше побочных эффектов¹⁵.

В другом исследовании установлено, что Канефрон Н нормализует суточную экскрецию солей при дисметаболической нефропатии¹⁶.

В заключение профессор И.Н. Захарова отметила, что результаты масштабного многоцентрового исследования у детей в амбулаторных условиях доказали высокую степень безопасности применения препарата Канефрон Н в амбулаторных условиях, а также хорошую переносимость и практически полное отсутствие побочных эффектов. Благодаря своему комплексному эффекту (антимикробному, противовоспалительному, диуретическому и спазмолитическому) препарат способствует снижению кристаллообразования мочи и риску формирования почечных камней и улучшает их отхождение. Поэтому, помимо терапии ИМП Канефрон Н может использоваться в качестве средства профилактики мочекаменной болезни. Кроме того, важным преимуществом фитопрепарата в профилактике и лечении ИМП у детей и взрослых является отсутствие негативного влияния на микробиом.



Профессор, д.м.н.
А.В. Зайцев

Новая роль микробиома в профилактике инфекций мочевыводящих путей

Продолжил тему микробиома мочевыводящих путей д.м.н., профессор кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Андрей Владимирович ЗАЙЦЕВ. Он подчеркнул, что роль микробиома в жизнедеятельности организма человека продолжает активно изучаться. Сдвиг в микробном балансе связан с разви-

тием широкого спектра заболеваний, поэтому понимание структуры микробиома открывает потенциальные возможности для разработки на его основе лекарств следующего поколения и диагностических биомаркеров. Кишечник, влагалище и мочевой пузырь представляют триаду анатомических областей, вовлеченных в патогенез ИМП у женщин. При этом вагинальные бактерии играют ключевую роль в па-

¹² Клинические рекомендации «Инфекции мочевыводящих путей у детей». 2021. Утверждены Минздравом РФ.

¹³ Клинические рекомендации по ИМП у детей. 2017. Утверждены Минздравом РФ.

¹⁴ Клинические рекомендации по диагностике и лечению цистита. 2016. Утверждены Минздравом РФ.

¹⁵ Вознесенская Т.С., Кутафина Е.К. Фитотерапия в лечении инфекции мочевой системы у детей. Педиатрическая фармакология. 2007; 4 (5): 38–40.

¹⁶ Длин В.В., Шатохина О.В., Османов И.М., Юрьева Э.А. Эффективность Канефрона Н у детей с дисметаболической нефропатией с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Вестник педиатрической фармакологии инутрициологии. 2008; 5 (4): 66–69.



Сателлитный симпозиум компании «БИОНОРИКА»

тогенезе ИМП, в то время как кишечная микробиота является основным источником бактериальных штаммов. Постоянная, свойственная этим областям микробиота является резервуаром уропатогенных бактерий, но в то же время может и защищать мочевые пути от активного воспалительного процесса. По мнению специалиста по инфекционным заболеваниям профессора А. Степлтона, влагалище является ключевым анатомическим звеном в патогенезе ИМП, потенциальным резервуаром уропатогенных микроорганизмов. Микробиота влагалища – динамический, нередко критический патогенетический фактор. Ее изменения и потеря нормальной защитной роли лактобактерий увеличивают риск развития ИМП. Нарушение нормоценоза влагалища происходит по разным причинам, может быть результатом дефицита женских половых гормонов (эстрогенов), антимикробной терапии, применения контрацептивов и самих эпизодов ИМП¹⁷. В связи с этим изучение и поиск оптимальных методов коррекции дисбиотических нарушений влагалища являются важной задачей, поскольку даже при успешном лечении бактериального цистита у женщин нарушения влагалищной микробиоты будут источником постоянных рецидивов, что обусловлено наличием восходящего пути инфицирования и реинфицирования нижних мочевых путей. Как уже отмечалось ранее, нестерильность мочи здорового человека – новая парадигма в медицине. Продолжает расти количество опубликованных работ, посвященных изучению уробиома. По данным исследований, резидентные микробные сообщества в моче обнаружены у женщин и мужчин с помощью метагеномных (ДНК-зависимых) и метакультуральных (культурально-зависимых) методов. При этом речь идет о так называемом расширенном количественном протоколе, а не о стандартном посеве мочи.

Использование методов расширенной количественной культуры мочи позволяет обнаружить до 92% видов микроорганизмов, не выявляемых с помощью стандартных методов посева мочи. Также современным высокоинформативным методом исследования уробиома является высокопроизводительное секвенирование ампликона гена рибосомной РНК¹⁸. Докладчик отметил, что ДНК-зависимые методы не позволяют судить о жизнеспособности выявленных микроорганизмов. Только расширенный количественный протокол, который может выполняться в сочетании с ДНК-зависимыми методами, дает полную информацию не только о видовом составе, но и состоянии сообщества микроорганизмов. Уробiom связан с множеством заболеваний, включая гиперактивный мочевой пузырь и ИМП. Существует огромный потенциал для улучшения диагностики и лечения людей, страдающих широким спектром заболеваний мочевыводящих путей. Растущее понимание значения мочевого уробиома крайне важно для клинической практики, поскольку может помочь в более глубоком изучении этих расстройств и дать руководство по оптимизации лечения. В одной из зарубежных исследовательских работ полногеномное секвенирование не показало различия в геномном составе генов факторов вирулентности между штаммами, выделенными от пациентов с ИМП и здоровых людей. По мнению авторов, *E. coli* является частью комменсального микробиома мочи. Ее участие в развитии симптомов со стороны мочевыводящих путей могут определять другие факторы. Как известно, у пациентов с бессимптомной бактериурией долгие годы отсутствуют симптомы, а у других больных иногда первое появление кишечной палочки в моче вызывает тяжелую симптоматику, воспалительные

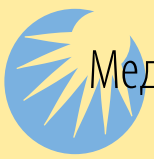
процессы в мочевом пузыре и даже восходящую мочевую инфекцию. Считают, что *E. coli* более патогенна при полимикробных ассоциациях, в основном вместе с энтерококком. Исследователи предположили, что некоторые случаи ИМП могут быть результатом дисбаланса микробиома мочи, а не вторжения какого-то экзогенного патогенного организма¹⁹. Во всем мире сегодня особое внимание уделяется биологической безопасности. В нашей стране в 2020 г. Государственной Думой и Советом Федерации утвержден Федеральный закон № 492 «О биологической безопасности в Российской Федерации». В нем отмечено, что в целях профилактики и лечения болезней, связанных с нарушением нормальной микробиоты человека, животных и растений, осуществляются меры по ее сохранению или восстановлению. Поэтому совершенно справедливо сегодня многие специалисты говорят о том, что при неосложненной ИМП необходима комплексная терапия, не нарушающая нормальный состав уробиома. Альтернативный подход к неосложненной ИМП оправдан. Текущая парадигма не принимает во внимание дисбактериоз уробиома и способствует общей проблеме роста резистентности, вследствие частого применения антибактериальных препаратов. Для снижения частоты рецидивов ИМП комплексный мультимодальный подход, направленный на устранение дисбиоза влагалища и мочевых путей, может быть более эффективным. По мнению некоторых исследователей, польза от назначения антибиотиков при цистите больше не перевешивает известный вред. Немедикаментозные стратегии лечения неосложненной ИМП заслуживают большего внимания и ресурсов для их успешного внедрения в клиническую практику²⁰.

¹⁷ Stapleton A.E. The vaginal microbiota and urinary tract infection. *Microbiol. Spectr.* 2016; 4 (6): 10.

¹⁸ Shoemaker R., Kim J. Urobiome: an outlook on the metagenome of urological diseases. *Investig. Clin. Urol.* 2021; 62 (6): 611–622.

¹⁹ Perez-Carrasco V., Soriano-Lerma A., Soriano M., et al. Urinary microbiome: yin and yang of the urinary tract. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2021; 11: 617002.

²⁰ Garofalo L., Nakama C., Hanes D., Zwickey H. Whole-Person, urobiome-centric therapy for uncomplicated urinary tract infection. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11 (2): 218.



Применение фитопрепаратов в комплексной терапии неосложненных ИМП практикуется уже давно. Важно помнить, что выбор схемы лечения строго индивидуален. При легких формах цистита можно назначать монотерапию фитопрепаратом, тогда как при выраженном воспалительном процессе следует отдавать предпочтение антибиотикам. В некоторых случаях целесообразным выбором лечения ИМП будет комплексная терапия, включающая антибиотики и фитопрепараты. Сегодня фитопрепарат Канефрон Н, в состав которого входят три лекарственных растения (золототысячник, любисток и розмарин), рассматривается как один из вариантов альтернативы антибактериальной терапии и профилактики неосложненных ИМП²¹.

Эффективность препарата Канефрон Н изучена в 19 клинических исследованиях в разных странах у детей, взрослых, беременных. Доказано, что Канефрон Н обладает спазмолитическим, диуретическим, антиоксидантным, антиадгезивным, противовоспалительным и антиинфицирующим действием.

В исследовании было показано, что ультратонкий срез биопленки *E. coli* при воздействии Канефрона Н меняется. Трансмиссионная электронная микроскопия показала, что клетки *E. coli* в зоне контакта с препаратом подвергались деструктивным изменениям на уровне клеточной стенки, цитоплазматической мембраны и цитоплазмы. Канефрон Н обладает способностью проникать в биопленки кишечной палочки, тормозить их рост, не повреждая при этом микробиоценоз кишечника. Важно, что при повышении концентрации препарата в моче увеличивается его антиадгезивный эффект.

Как отметил профессор А.В. Зайцев, безусловным преимуществом фитопрепаратов является отсутствие

отрицательного воздействия на микробиом, в отличие от антибиотиков. Оказывая терапевтическое действие, фитопрепарат Канефрон Н практически не влияет на количественный и качественный состав микробиома человека и обладает минимумом побочных эффектов.

В многоцентровом международном исследовании оценивали безопасность и эффективность монотерапии Канефроном Н у пациенток с неосложненным циститом. В ходе исследования показано, что на фоне терапии препаратом улучшение в течение семи дней терапии наступало в 71,2% случаев и лишь в 2,4% случаев появилась необходимость в назначении антибиотика. Таким образом, было доказано, что своевременное назначение Канефрона Н, особенно на начальных стадиях ИМП, является эффективным средством лечения без риска развития нежелательных явлений на фоне терапии. Эти данные подтвердила работа коллег из Новосибирска. В исследовании назначали Канефрон Н пациенткам с острым неосложненным циститом при ранних (до 12 часов с момента заболевания) сроках обращения. Установлено, что у 82,4% пациенток острый неосложненный цистит был излечен на фоне терапии фитопрепаратом без применения антибиотиков, только в 17,6% случаев потребовалось дополнительное назначение антибактериальных препаратов²².

В свою очередь, в работе ученых из Санкт-Петербурга продемонстрировано, что назначение Канефрона Н пациенткам с острым неосложненным циститом приводит к регрессу бактериурии, улучшению лабораторных показателей, клинической симптоматики, а также снижает потребность в дополнительном назначении антибактериальных препаратов²³.

Интерес представляют результаты масштабного исследования данных рутинной практики (real-world-data), проведенного в Германии, в котором была проанализирована база данных 232 875 пациентов с диагнозом «ИМП» или «острый цистит». Канефрон был назначен в 3343 случаях, антибиотики – в 160 082 случаях. Спорадическая рецидивирующая ИМП в течение наблюдения (30–365 дней) была отмечена у 12,3% пациентов в группе Канефрона и у 17,2% пациентов, которые получали антибиотики. Часто рецидивирующие ИМП (не менее трех эпизодов в течение года) – 3,1% случаев у пациентов в группе Канефрона и 5% в группе антибиотикотерапии. Пиелонефрит зафиксирован у 1,6% пациентов, получающих Канефрон, и у 1,5% получающих антибиотики. Таким образом, результаты лечения в группах антибактериальной терапии и фитотерапии были сравнимы. Результаты этого исследования наглядно продемонстрировали эффективность монотерапии Канефроном в качестве симптоматического лечения ИМП. Полученные данные подтверждают важную роль Канефрона в снижении использования антибиотиков и роста резистентности к ним²⁴.

В завершение выступления профессор А.В. Зайцев подчеркнул, что роль микробиома в развитии рецидивирующей ИМП очень важна. Необходимы дополнительные исследования взаимосвязи кишечной, влагалищной микробиоты и уробилома, включая их влияние на развитие ИМП, с использованием современных методик, относящихся к молекулярной биологии. Накопление опыта и проведение доказательных исследований эффективности неантибактериальных мер профилактики рецидивирующих ИМП позволят оптимизировать существующие подходы к ведению этой категории пациентов.

²¹ Набер К.Г., Алиджанов Ж.Ф. Существуют ли альтернативные методы антибактериальной терапии и профилактики неосложненных инфекций мочевыводящих путей? Урология. 2014; 6: 5–14.

²² Кульчавеня Е.В., Бреусов А., Брижатюк Е.В., Шевченко С.Ю. Острый цистит: всегда ли нужен антибиотик? Урология. 2016; 1: 25–28.

²³ Амдий Р.Э., Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В. и др. Опыт применения Канефрона при лечении острого неосложненного цистита у женщин. Урологические ведомости. 2016; 6 (2): 16–22.

²⁴ Höller M., Steindl H., Abramov-Sommariva D., et al. Treatment of urinary tract infections with Canephron® in Germany: a retrospective database analysis. Antibiotics (Basel). 2021; 10 (6): 685.



Сателлитный симпозиум компании «БИОНОРИКА»

Место растительных препаратов при инфекции мочевыводящих путей

В завершении симпозиума выступила д.м.н., профессор, руководитель группы НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, председатель МОО «Рациональная фармакотерапия в урологии», председатель Московского общества урологов Тамара Сергеевна ПЕРЕПАНОВА. Спикер отметила, что в связи с открытием многогранного симбиотического микробиома в здоровом урогенитальном тракте происходит смена подходов к определению ИМП. Как известно, ИМП – неоднозначный, обширный, часто выставляемый диагноз, использование которого может привести к необоснованному лечению антибиотиками, поскольку этим определением обозначают не только инфекционно-воспалительные процессы в мочевых путях, но и бессимптомную бактериурию. Полученные знания о значении микробиома обуславливают необходимость введения новой терминологии. По мнению многих современных ученых, использование термина «дисбиоз мочевыводящих путей» вместо ИМП будет способствовать более широкому изучению взаимосвязей между болезнью, микробиомом и применением антибиотиков²⁰.

В клинической практике к врачу первичного звена часто приходят женщины с дизурией, жалобами на неприятные ощущения, частое мочеиспускание и боли различной выраженности. Следует учитывать, что причины дизурии могут быть самыми разнообразными: инфекция, дисбиоз мочевых путей, уроэпителиальная дисфункция, синдром центральной сенсibilизации. Кроме того, причинами дизурии могут быть функциональные урологические расстройства, такие как гиперактивный мочевой пузырь, интерстициальный цистит с синдромом хронической тазовой боли, urgentное недержание мочи и хронический простатит у мужчин с синдромом хронической тазовой боли. В условиях первичной медицинской

помощи трудно отличить ИМП от других заболеваний. В результате многие пациенты с циститом неинфекционной этиологии и дизурией получают ненужные назначения антибиотиков.

Согласно данным исследований, 97 млн амбулаторных посещений в год связаны с назначением антибиотиков, причем большинство при ИМП. Инфекция мочевых путей вносит огромный вклад в проблему антибиотикорезистентности. Установлено, что 10,5 млн обращений пациентов за медицинской помощью связаны с ИМП. Наиболее высокая частота встречаемости ИМП у пожилых людей, у которых она связана со значительным бременем заболеваемости и смертности²⁵.

Бессимптомная бактериурия встречается в разных возрастных группах: у 1% школьников, 2% беременных женщин, 20% пожилых людей. Ряд специалистов рассматривают ее как ИМП и в большинстве случаев необоснованно назначают антибактериальную терапию. По словам докладчика, частое назначение антибактериальной терапии вызывает повышенный риск рецидива ИМП, а также является фактором риска появления устойчивых изолятов уропатогенов и способствует формированию перекрестной резистентности.

Защита мочевыводящих путей от инфекции осуществляется благодаря ряду факторов, таких как частое обновление урогенитального эпителия, кислой реакции мочи, мукозальному и врожденному иммунитету. Барьерная защита и уробиом имеют большее значение, чем специфический иммунитет.

Открытие микробиома мочевыводящих путей, высокая распространенность бессимптомной бактериурии и других неинфекционных причин цистита, рост антибиотикорезистентности микроорганизмов явились причинами поиска альтернативных методов лечения несложной ИМП. Кроме того, альтернативные методы лечения заболеваний мочевыводящих путей необходимо использовать при ведении особенных па-



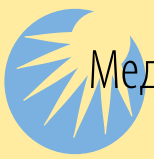
Профессор, д.м.н.
Т.С. Перепанова

циентов, в частности пожилых больных. Так, у пожилых женщин наблюдаются возрастные изменения уробиома вследствие дефицита эстрогенов на фоне менопаузы, снижение иммунитета, периодической колонизации лекарственно-устойчивыми бактериями. Лечение антибиотиками бессимптомной бактериурии, особенно у пожилых женщин, не рекомендовано из-за отсутствия пользы для снижения смертности и вреда от чрезмерного использования антибиотиков.

Долгосрочные изменения нормальной микробиоты кишечника вследствие действия мультирезистентных микроорганизмов обуславливают внедрение альтернативных методов лечения для борьбы с инфекцией. Известно, что 50% острых эпизодов цистита самопроизвольно разрешаются без антибактериального лечения. Но в то же время надо помнить, что без применения антибиотиков увеличиваются такие показатели, как симптоматическая нагрузка, длительность течения ИМП и риск развития пиелонефрита.

На сегодняшний день накоплены данные исследований, подтверждающие, что у пожилых пациентов с ИМП вред долгосрочной профилактики антибактериальными препаратами может перевешивать ее преимущества. В исследовании с участием 33 732 пожилых пациентов с ИМП, получавших и не получавших антибиотики в качестве профилактики ИМП в течение 30 дней, оценивали пользу и вред антибактериальной профилактики. Анализ результа-

²⁵ Simmering J.E., Tang F., Cavanaugh J.E., et al. The increase in hospitalizations for urinary tract infections and the associated costs in the United States, 1998–2011. *Open Forum Infect. Dis.* 2017; 4 (1): ofw281.



тов исследования показал, что обращаемость пациентов с ИМП, синдромом системной воспалительной реакции, сепсисом была выше в группе пациентов, получающих антибиотики. Также в этой группе были выше показатели развития антибиотикорезистентности, риск развития диареи, обусловленной *Clostridium difficile*, по сравнению с пациентами, не получающими антибиотиков²⁶.

В другой работе показано, что исходы терапии антибиотиками у пожилых больных с бессимптомной бактериурией связаны с большим количеством нежелательных побочных эффектов²⁷. Таким образом, альтернативный подход к профилактике и лечению неосложненной ИМП оправдан, поскольку устаревшая парадигма не учитывает дисбиоз уробиома и усугубляет общую проблему резистентности микроорганизмов. Комплексный, мультимодальный подход, направленный на решение проблемы вагинального и мочевого дисбиоза, может быть более эффективным в снижении рецидивов ИМП. Современная рациональная стратегия лечения неосложненного ИМП включает уменьшение количества патогенных бактерий при одновременной поддержке комменсальных урогенитальных бактерий, стимулирование диуреза, поддержание оптимального уровня рН и уменьшение воспаления.

Профессор Т.С. Перепанова отметила, что при выборе терапии ИМП принципиально важно различать осложненные и неосложненные циститы, оценивать выраженность симптоматики, риск развития рецидива и осложнений в каждом конкретном случае.

На сегодняшний день разрабатываются и внедряются в клиническую практику новые альтернативные методы лечения ИМП, в частности трансплантация фекальной микробиоты, интравагинальные пробиотики в профилактике

рецидивирующей инфекции и др. В то же время мультимодальный подход, состоящий из изменений в поведении и фитотерапии, может быть безопасным вариантом первой линии лечения неосложненной ИМП. Современные комбинированные растительные препараты содержат сложный набор фитохимических веществ, обладающих антимикробными, антиадгезивными и противовоспалительными эффектами.

Канефрон Н – комбинированный трехкомпонентный фитопрепарат с широким спектром действия и большой доказательной базой. Сегодня применение этого средства рассматривается как важная составляющая схемы комплексного лечения неосложненной ИМП.

Эффективность и безопасность данного фитопрепарата в лечении больных неосложненной ИМП доказаны в многочисленных исследованиях в нашей стране и за рубежом. В отечественном исследовании изучали эффективность терапии Канефроном Н пациентов с неосложненной ИМП. На фоне лечения у пациентов отмечены выраженный диуретический и антиадгезивный эффекты, снижение уровня бактериурии, увеличение безрецидивного периода.

В обзоре клинического опыта в Восточной Европе и Центральной Азии, подготовленном К.Г. Naber, были проанализированы эффективность и безопасность фитотерапевтического препарата Канефрон Н в профилактике и лечении урогенитальных и гестационных заболеваний. Обзор включал данные 17 исследований, в которых препарат применялся у различных категорий пациентов и при различной нозологии: профилактика и лечение ИМП у взрослых и детей; терапия и метафилактика у пациентов с мочекаменной болезнью, лечение и профилактика ИМП и других гестационных заболеваний во время беременности. Кроме этого, оценивалась безопасность и переноси-

мость терапии. Было установлено, что Канефрон Н эффективен при лечении и профилактике ИМП по сравнению со стандартной терапией как у взрослых, так и у детей. На фоне применения препарата не отмечено никаких тератогенных, эмбриотоксических или фитотоксических эффектов²⁸.

В исследовании F.M. Wagenlehner и соавт. у пациенток с острыми неосложненными ИМП сравнивали эффективность терапии Канефроном Н и фосфомицина трометамола. Было показано, что терапия растительным препаратом не уступала по выраженности терапевтического эффекта антибактериальному. Исследователи сделали вывод, что назначение Канефрона Н пациентам с неосложненной ИМП позволяет уменьшить применение антибиотиков в амбулаторных условиях²⁹.

По мнению большинства исследователей, Канефрон Н является эффективным и безопасным средством для симптоматического лечения острого цистита или ИМП. В связи с этим следует рассматривать препарат Канефрон Н в качестве альтернативной терапии ИМП, особенно в рамках стратегии рационального применения противомикробных средств.

В то же время антибиотики остаются золотым стандартом лечения и профилактики ИМП. Однако изменение терапевтической стратегии путем включения неантибактериальных методов в лечение ИМП может быть успешным в предотвращении устойчивости к противомикробным препаратам.

Подводя итог, профессор Т.С. Перепанова еще раз подчеркнула: «Стратегия применения мультимодальной терапии до назначения антибиотиков безопасна и может одновременно способствовать разрешению синдрома, сохранению микробиома и экономии антибиотиков».

²⁶ Langford B.J., Brown K.A., Diong C., et al. Benefits and harms antibiotic prophylaxis for urinary tract infection in older adults. Clin. Infect. Dis. 2021; 73 (3): e782–e791.

²⁷ Krzyzaniak N., Forbes C., Clark J., et al. Antibiotics versus no treatment asymptomatic bacteriuria in residents of aged care facilities: a systematic review and meta-analysis. Br. J. Gen. Pract. 2022; 72 (722): e649–58.

²⁸ Naber K.G. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia. Res. Rep. Urol. 2013; 5: 39–46.

²⁹ Wagenlehner F.M., Abramov-Sommariva D., Höller M., et al. Non-antibiotic herbal therapy (BNO 1045) versus antibiotic therapy (Fosfomycin Trometamol) for the treatment of acute lower uncomplicated urinary tract infections in women: a double-blind, parallel-group, randomized, multicentre, non-inferiority phase III trial. Urol. Int. 2018; 101 (3): 327–336.



Bionorica®

При хроническом цистите,
пиелонефрите, МКБ

Растительный лекарственный препарат

Канефрон® Н

РУ: П N014244/02 от 29.12.2011



- ☛ Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании
- ☛ Помогает сократить количество рецидивов ИМП
- ☛ Препятствует образованию мочевых камней

Природа. Наука. Здоровье.



www.canephron.ru



Любисток



Золототысячник



Розмарин

РЕКЛАМА

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников



Ежегодная научно-практическая конференция урологов Северо-Западного федерального округа, посвященная 100-летию кафедры урологии с курсом урологии с клиникой при ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

13–14 апреля 2023 г.

г. Санкт-Петербург, отель «Санкт-Петербург», Пироговская наб. д. 5/2

Организаторы конференции:

- Российское общество урологов
- Санкт-Петербургское общество урологов им. С.П. Федорова
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет (ПСПбГМУ) им. акад. И.П. Павлова

Президент конференции:

ректор ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, академик РАН С.Ф. Багненко

Председатель оргкомитета конференции:

заведующий кафедрой урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, главный уролог СЗФО, заслуженный врач РФ, профессор С.Х. Аль-Шукри

Сопредседатель оргкомитета конференции:

профессор кафедры урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, председатель Санкт-Петербургского научного общества урологов И.А. Корнеев

Основные научные вопросы конференции

- Организация урологической помощи
- Онкоурология
- Мочекаменная болезнь
- Современные методы хирургического лечения урологических заболеваний
- Диагностика и лечение инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых и мужских половых органов
- Нейроурология
- Клиническая андрология
- Детская урология

В рамках конференции планируется проведение симпозиума, посвященного десятилетию научно-практического журнала для врачей «Урологические ведомости».

Заявки на доклады и материалы для публикации (тезисы докладов) принимаются оргкомитетом конференции до **25 февраля 2023 г.** по электронной почте urolog.kaf@mail.ru.

Заявка на доклад должна содержать название доклада, фамилии и инициалы всех авторов, их ученые степени, должности и место работы, фамилию и контактные данные (телефон, электронная почта) докладчика.

Требования для представления тезисов докладов

Шрифт Times New Roman, размер 12, через 1,5 интервала; с полями по каждому краю 2 см, объем тезисов не более 2 страниц, указываются фамилии и инициалы авторов, ученые степени, место работы (организация).

Авторам тезисов обязательно указывать свои контактные данные – электронную почту и телефон.

Материалы конференции будут опубликованы в специальном выпуске журнала «Урологические ведомости».

Электронная версия журнала будет выслана авторам и размещена на портале elibrary.ru.

Видеосессия

В рамках конференции планируется отдельная видеосессия. Для подачи заявки на участие в видеосессии необходимо предоставить видео с интересными операциями, клиническими случаями и т.п.

Требования к предоставляемым материалам

Длительность фильма не более 10 минут, размер видеофайла < 1 Гб,

название файла: ФамилияДокладчика.AVI

Вы можете переслать видеофайлы с помощью файлообменных сервисов <http://disk.yandex.ru> и <http://drive.google.com>.

Ссылку на видеофайл следует отправить по электронной почте urolog.kaf@mail.ru с заголовком ВИДЕО ДокладчикФИО,

а в теле письма еще раз продублировать название и авторов доклада.

Конференция молодых ученых

Требования к докладчикам на секции молодых ученых – возраст не более 35 лет.

Форма участия: устное сообщение (не более пяти слайдов в течение пяти минут и ответы на вопросы из зала в течение трех минут).

Заявки на участие и тезисы докладов на конференции молодых ученых принимаются оргкомитетом конференции

до **25 февраля 2023 г.** по электронной почте urolog.kaf@mail.ru. Возможность публикации тезисов докладов конференции молодых ученых рассматривается на общих основаниях при их соответствии приведенным выше правилам представления тезисов.

Контакты для участников:

urolog.kaf@mail.ru; тел.: (812) 338-69-18

Информация по данному учебному мероприятию предоставлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО

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.

5105
статей

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

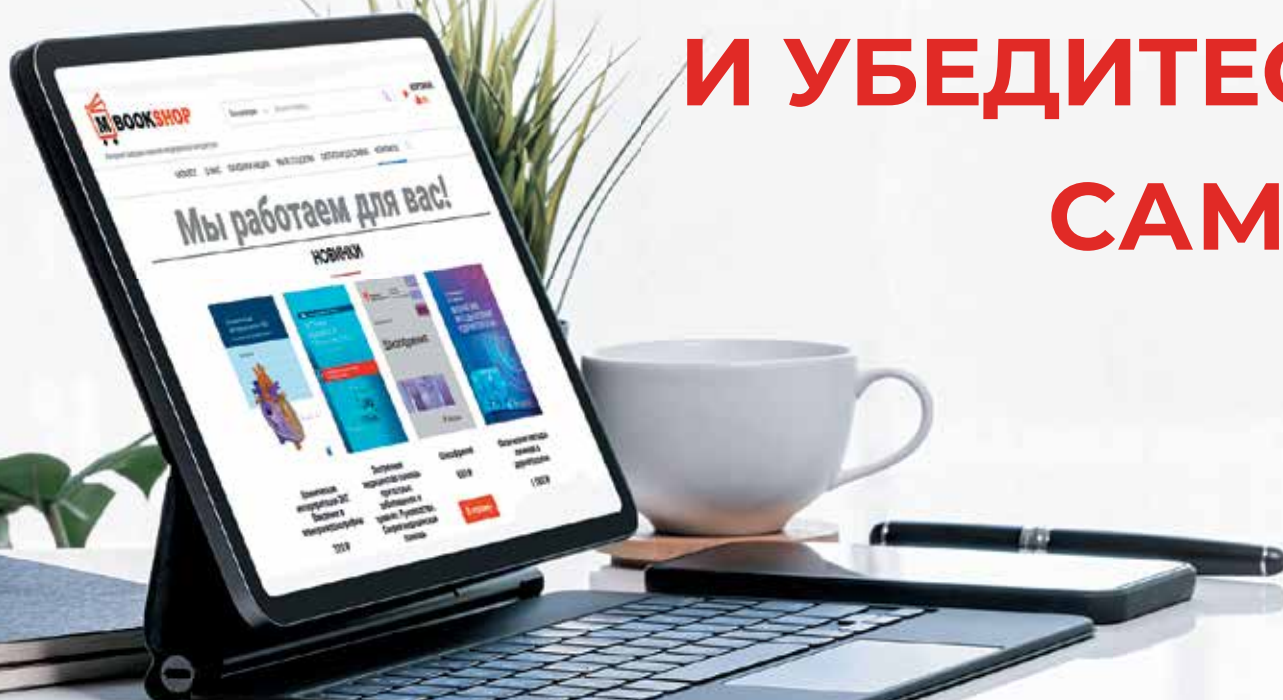
uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции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

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



Простамол® Уно

пальмы ползучей плодов экстракт

Патогенетическое действие¹

1

КАПСУЛА в день¹

2

ПОКАЗАНИЯ

- доброкачественная гиперплазия предстательной железы¹
- хронический простатит^{1*}

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ
ТЕРАПИИ
НЕ ОГРАНИЧЕНА¹



* Для устранения дизурических симптомов при хроническом простатите
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Простамол® Уно от 31.03.2022.

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата Простамол® Уно (МНН: пальмы ползучей плодов экстракт). **Показания к применению:** Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (I и II стадии); устранение дизурических симптомов (расстройство мочеиспускания, ночная поллакиурия, болевой синдром и др.) при хроническом простатите. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата, возраст до 18 лет. **Побочное действие:** Возможны аллергические реакции на компоненты препарата. В редких случаях – дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта; тошнота, изжога (при приеме натощак). **Способ применения и дозы:** Препарат Простамол® Уно применяют по 1 капсуле (320 мг) 1 раз в сутки в одно и тоже время, после еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Длительность курса лечения не ограничена по времени. Рекомендуемая продолжительность курса терапии – не менее трех месяцев. **Условие отпуска из аптек:** без рецепта.

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРОСТАМОЛ® УНО ОТ 31.03.2022.
Информация для специалистов здравоохранения. RU-PROS-04-2022-v01-print. Утверждено 06.07.2022.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хеми/ А. Менарини»,
123112, Москва,
Пресненская наб., 10,
БЦ «Башня на набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00,
факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>