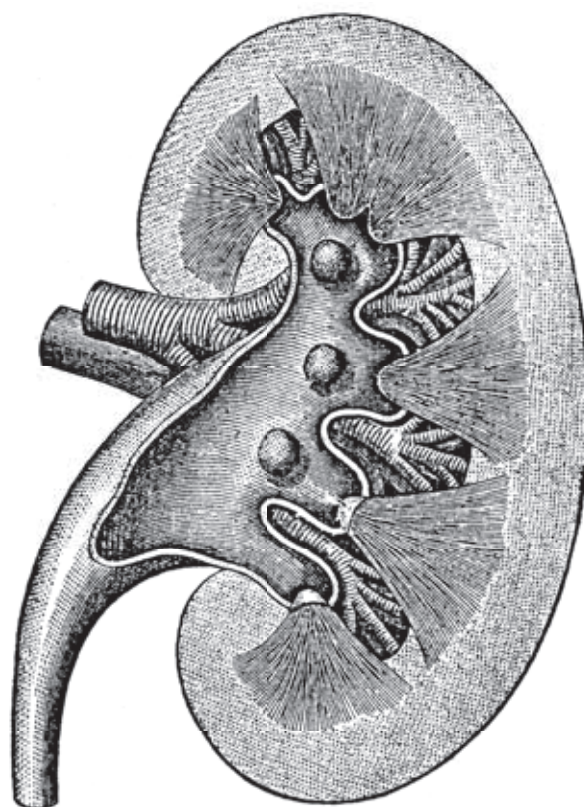
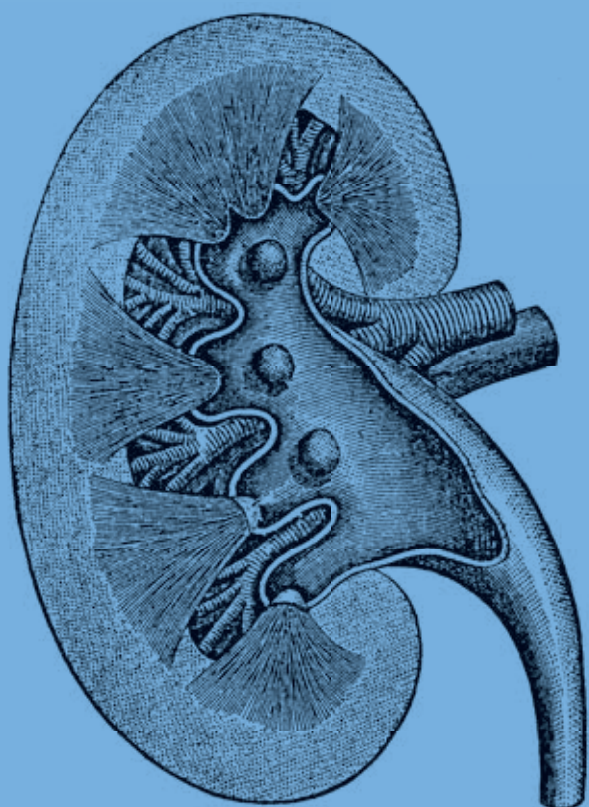


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **3** ТОМ 17
2021



УРОЛОГИЯ И НЕФРОЛОГИЯ №1

О.Н. КОТЕНКО
о перспективах создания
единого федерального
регистра пациентов
с почечной патологией

6

Восстановление
удержания мочи
у пациентов
после
лапароскопической
радикальной
простатэктомии

18

Доказанные
преимущества
парикальцитола
перед неселективными
активаторами
рецептора витамина D

48



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

ЭФФЕКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ НАД ФОСФАТАМИ^{†1}

VELPHORO®
sucroferric oxyhydroxide



Мощный
в контроле
над фосфатами^{†1,2}



Избирательный
в связывании
фосфатов^{3,4,5}



Удобный
в применении⁶



Доступный
для пациентов⁷

ВЕЛЬФОРО®* ДЛЯ КАЖДОГО ПРИЕМА ПИЩИ



Реклама

Официальный представитель в РФ
производителя Вельфоро®*



**FRESENIUS
KABI**
caring for life

**VIFOR FRESENIUS MEDICAL CARE
RENAL PHARMA**

000 «Фрезениус Каби»

125167, Москва, Ленинградский пр-т, д. 37, к. 9

тел.: (495) 988-45-78, факс: (495) 988-45-79

E-mail: ru-mow-infofafresenius-kabi.com

www.fresenius-kabi.ru

* В РФ препарат Вельфоро® зарегистрирован под торговым наименованием «Вельфоро® 500»

[†] Исходя из данных об изучении суточных доз фосфат-связывающих препаратов, эквивалентных активности 6,0 г карбоната кальция^{1,2}

1. Daugirdas JT, Blake P, Ing T. Bone disease. In: Wolters Kluwer Health. Philadelphia, PA Handbook of dialysis. 5th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2015. 2. Yaguchi A et al. Drug Res (Stuttg). 2016; 66(5):262-9.
3. Ketteler M et al. Expert Opin Pharmacother. 2016; 17(14):1073-9. 4. Вельфоро® 500 Инструкция по применению. 5. Sprague S. Am J Nephrol 2016; 44:104-12. 6. Cozzolino M et al. Curr Drug Metab 2014; 15(10):953-65. 7. Распоряжение Правительства Российской Федерации №2323 от 23.10.2017.

Представленная информация предназначена исключительно для специалистов здравоохранения и не может быть использована иными лицами, в том числе для замены консультации с врачом и для принятия решения о применении препарата. Представленная в настоящем материале продукция Компании имеет противопоказания к применению, перед использованием необходимо ознакомиться с инструкцией

VEL-2018-MAR-033-02 25.06.2020

Эффективная фармакотерапия. 2021.
Том 17. № 3.
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. 2021.
Volume 17. Issue 3.
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-Петербурге)*
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
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)*
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)*
В.С. КОЗЛОВ, *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-Петербурге)*
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)*
Mikhail R. BOGOMILSKY, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
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)*
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. KNAYZEV, *MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir S. KOZLOV, *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,
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

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

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

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,
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

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, 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. NEZANOV,
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

О.А. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, 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. РАМОС, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

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

O.A. KISELYOVA, M.A. FROLOV

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, 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. RAMOS, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

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

Люди. События. Даты

- О.Н. КОТЕНКО:
«Необходимо создание единого федерального регистра нефрологических больных, что позволит более справедливо и обоснованно формировать тарифы на оказание нефрологической помощи» 6

Клинические исследования

- Е.В. ШУТОВ, Г.В. КОТЛЯРОВА, К.М. ЛЫСЕНКО, Г.В. РЯБИНСКАЯ, С.В. ЛАШУТИН
Сравнительное исследование влияния комплекса оксигидроксида железа и севеламера карбоната на основные показатели минерально-костных нарушений у больных, получающих гемодиализ: результаты проспективного рандомизированного активно контролируемого исследования 10
- Ю.Л. ДЕМИДКО, Л.М. РАПОПОРТ, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, О.В. СНУРНИЦЫНА, Г.Е. КРУПИНОВ
Применение Товиаза у пациентов с недержанием мочи после лапароскопической радикальной простатэктомии 18

Обзор

- Н.А. МИХАЙЛОВА
Возможности оптимизации ЭПО-терапии у пациентов с ренальной анемией 24
- Ю.Л. ДЕМИДКО, С.Н. АЛЛЕНОВ, Т.А. УЖЕГОВ, И.Г. КАСИТЕРИДИ
Эффективность Аденопросина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, хроническим простатитом и симптомами нижних мочевых путей 34
- В.М. ЕРМОЛЕНКО, Н.Н. ФИЛАТОВА
Использование железа изомальтозида 1000 (Монофер) для восполнения дефицита железа у больных хронической болезнью почек 42
- Г.В. ВОЛГИНА, Н.А. МИХАЙЛОВА
Двадцать лет применения парикальцитола в нефрологической практике: доказанные преимущества 48

Contents

People. Events. Dates

- O. N. KOTENKO:
'It is Necessary to Create a Unified Federal Register of Nephrological Patients, Which Will Allow to Form Tariffs for the Provision of Nephrological Care More Fairly and Reasonably'

Clinical Studies

- E.V. SHUTOV, G.V. KOTLYAROVA, K.M. LYSENKO, G.V. RYABINSKAYA, S.V. LASHUTIN
Comparative Study of the Effect of the Complex of Sucoferric oxyhydroxide (Velphoro) and Sevelamer Carbonate on the Main Indicators of Bone Mineral Disorders in Patients Receiving Hemodialysis: Results of a Prospective Randomized Actively Controlled Study
- Yu.L. DEMIDKO, L.M. RAPOPORT, V.A. TERESHCHENKO, O.V. SNURNITSYNA, G.Ye. KRUPINOV
Use of Toviaz in Patients with Urinary Incontinence after Laparoscopic Radical Prostatectomy

Review

- N.A. MIKHAYLOVA
Possibilities of EPO-Therapy Optimizing in Patients with Renal Anemia
- Yu.L. DEMIDKO, S.N. ALLENOV, T.A. UZHEGOV, I.G. KASITERIDI
Efficacy of Adenoprosin in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia, Chronic Prostatitis, and Lower Urinary Tract Symptoms
- V.M. ERMOLENKO, N.N. FILATOVA
The Use of Iron Isomaltoside 1000 (Monofer) for Iron Deficiency Compensation in Patients with Chronic Kidney Disease
- G.V. VOLGINA, N.A. MIKHAYLOVA
Twenty Years of Paricalcitol Use in Nephrological Practice: Proven Benefits

28 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

2021 / 05.04 - 08.04

ONLINE

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

Реклама

Онлайн-трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса: info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru



О.Н. КОТЕНКО: «Необходимо создание единого федерального регистра нефрологических больных, что позволит более справедливо и обоснованно формировать тарифы на оказание нефрологической помощи»



На вопросы о развитии нефрологической службы г. Москвы, перспективах создания единого федерального регистра пациентов с почечной патологией отвечает главный внештатный специалист-нефролог Департамента здравоохранения г. Москвы, руководитель Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы, к.м.н. Олег Николаевич КОТЕНКО.

– Олег Николаевич, расскажите, пожалуйста, об основных этапах организации и развития нефрологической службы в Москве.

– В нашей стране становление нефрологии как клинической дисциплины началось в конце 1950-х гг. В частности, в Москве в терапевтическом отделении Городской клинической больницы (ГКБ) № 52 впервые были выделены койки для нефрологических больных, их начала курировать будущий известный профессор и основоположник школы нефрологии ГКБ № 52 М.Я. Ратнер. Одной

из первых в мире она стала применять глюкокортикостероиды для лечения гломерулонефрита, успешно разрабатывала и модифицировала диетические рекомендации пациентам для замедления прогрессирования почечной недостаточности и купирования проявлений уремии. В 1960 г. в ГКБ им. С.П. Боткина открылось первое отделение гемодиализа, сначала только для пациентов с острой почечной недостаточностью, под руководством Г.П. Кулакова. С 1967 г. гемодиализ начали проводить пациентам с терминальной



Актуальное интервью

стадий хронической почечной недостаточности. В последующем нефрологические и диализные отделения открылись в ГКБ № 24 и № 7.

Первая успешная трансплантация почки была выполнена академиком Б.В. Петровским в Научно-исследовательском институте (НИИ) экспериментальной и клинической хирургии (в настоящее время Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского) в 1965 г. С 1969 г. основным центром трансплантологии в г. Москве стал Институт трансплантации органов и тканей АМН СССР, с 1990-х гг. – ГКБ № 7. Начиная с 2000 г. к этой работе присоединился и НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. С начала 1980-х гг. нефрологи ГКБ № 52 под руководством М.Я. Ратнер и Н.А. Томилиной кроме традиционных задач по разработке различных режимов патогенетической терапии гломерулонефритов активно участвовали в изучении патологии трансплантированной почки в отдаленном послеоперационном периоде.

– Какие изменения произошли на постсоветском этапе развития?

– В 1993 г. на базе ГКБ № 52 был организован Московский городской нефрологический центр, в состав которого помимо двух отделений нефрологии общей численностью 120 коек (одно из них специализировалось на оказании помощи пациентам после трансплантации почки) вошло консультативно-диагностическое отделение. Спустя два года было организовано уникальное для того времени отделение реанимации и интенсивной терапии для нефрологических больных. В это отделение госпитализировались больные из всех клиник Москвы по ургентным показаниям не только с тяжелой нефрологической патологией, но и с различными жизнеугрожающими патологиями, развившимися после трансплантации почки, включая вирусные пневмонии и системные микозы.

В 1995 г. впервые в России было создано специализированное отде-

Нефрологическая служба в медицинских организациях г. Москвы

- Московский центр нефрологии на базе ГБУЗ ГКБ № 52
- Отделения нефрологии, гемодиализа и перитонеального диализа, трансплантации почки, консультативно-диагностическое нефрологическое отделение в ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина
- Отделения нефрологии, гемодиализа и перитонеального диализа, хирургии сосудистого доступа, консультативно-диагностическое нефрологическое отделение в ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина
- Отделения нефрологии, гемодиализа, консультативно-диагностическое нефрологическое отделение в ГБУЗ ГКБ № 15 им. О.М. Филатова
- Отделение гемодиализа в ГБУЗ Госпиталь для ветеранов войн № 2
- Отделения нефрологии, гемодиализа, консультативно-диагностическое нефрологическое отделение в ГБУЗ ГКБ им. А.К. Ерамишанцева
- Отделения нефрологии, гемодиализа в ГБУЗ ГКБ № 24
- Отделения нефрологии, гемодиализа в ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова
- Отделение гемодиализа в ГБУЗ ГКБ № 50 им. С.И. Спасокукоцкого

ление для пациентов на перитонеальном диализе. В 1997 г. был организован клинко-морфологический сектор, работа которого по формированию заключений выполненных прижизненных пункционных биопсий почек была крайне необходима всем нефрологам как Москвы, так и всей России.

В 2016 г. организован единый регистр по контролю лечения пациентов с острым почечным повреждением в отделениях реанимации медицинских организаций города. В 2019 г. организован Московский городской научно-практический центр нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы, объединивший все имеющиеся ранее отделения нефрологической службы ГКБ № 52 (консервативной нефрологии, патологии трансплантированной почки, перитонеального диализа, гемодиализа, отделения реанимации и интенсивной терапии для нефрологических пациентов, консультативно-диагностическое нефрологическое отделение, а также клинко-морфологический сектор) и дополнительно включенные урологическое отделение на 60 коек и хирургическое – по формированию сосудистого доступа для диализных пациентов на 20 коек с двумя операционными.

– Как выстроена система подготовки кадров для нефрологической службы?

– Специалисты нашей службы готовят на трех кафедрах нефрологии: в Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М. Сеченова на базе Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, в Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования на базе нефрологических отделений ГКБ им. С.П. Боткина и в Московском государственном медико-стоматологическом университете им. А.И. Евдокимова на базе нефрологических отделений ГКБ № 52. Обучение проводится в ординатуре, на циклах профессиональной переподготовки и повышения квалификации по специальности «нефрология».

– Каковы структура, цели и задачи московской службы нефрологической помощи на современном этапе?

– В настоящее время в медицинских организациях Департамента здравоохранения г. Москвы работают 236 врачей, развернуто 437 нефрологических коек и имеется 232 машиноместа для гемодиализа.

В городе действуют 29 амбулаторных центров гемодиализа, работающих в рамках государственно-частного



Актуальное интервью

партнерства, которые выполняют более 650 тысяч процедур в год. В шести консультативно-диагностических центрах при многопрофильных стационарах выполняется более 80 тысяч очных консультаций в год.

Сейчас московская нефрологическая служба находится на этапе реформирования. Приказ о создании четырех межокружных центров под руководством Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки был готов к концу 2019 г., но из-за пандемии COVID-19 и последовавшего реформирования практически всего городского здравоохранения на борьбу с инфекцией начало работы этих центров пришлось отложить.

Цель реформирования нефрологической службы – создание на базе крупных многопрофильных стационаров отделений нефрологии со всем спектром оказания нефрологической помощи. Прежде всего это отделения консервативной нефрологии, заместительной почечной терапии – гемодиализа и перитонеального диализа, прикрепленное к ним отделение хирургии – для формирования сосудистого доступа у пациентов на программном гемодиализе и установки катетера для перитонеального диализа. И самое главное, в каждом центре будет мощное консультативно-диагностическое отделение не только для оказания высококвалифицированной нефрологической помощи, но и для выполнения важных задач по регистрации заболеваний почек в прикрепленных округах Москвы. Будут разрабатываться и выполняться персонализированные программы для нефрологических пациентов, в том числе для замедления прогрессирования почечной недостаточности, своевременной подготовки к началу заместительной почечной терапии.

– Во всем мире отмечается рост количества больных хронической болезнью почек (ХБП). Какова распространенность ХБП и ее факторов риска в нашей стране?

– Безусловно, наблюдаемый рост числа пациентов с ХБП во всем

мире не обошел и Москву. Как ни парадоксально, но успехи наших кардиологов, эндокринологов наряду с увеличением продолжительности жизни людей привели к тому, что пациенты с сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, возрастными инволютивными изменениями почек стали доживать до развития ХБП. Кроме того, легкая доступность потенциально нефротоксичных препаратов, разнообразие у населения таких вредных привычек, как неправильное питание, курение, злоупотребление алкоголем и его суррогатами, гиподинамия, увеличивают число пациентов с почечной патологией. Говорить о степени распространенности ХБП в целом по России сложно, но нет никаких причин считать, что в нашей стране она будет существенно отличаться от средней для Европы (10–11% от общей популяции).

– Расскажите, пожалуйста, о перспективах создания регистра пациентов с ХБП. Как вы оцениваете его возможности в изучении эпидемиологии этого заболевания?

– В настоящее время в Москве нет полного регистра пациентов с ХБП, но существует регистр обратившихся за специализированной помощью пациентов с патологией почек. Официальная статистика, показывающая наличие ХБП у 1–2% населения, весьма далека от истины. Проведенные скрининги по выявлению почечной патологии в Северном и Юго-Восточном округах Москвы с общей численностью обследованных больных более 150 тысяч человек показали распространенность более 10%. И это только при исследовании показателей скорости клубочковой фильтрации. Думаю, что при определении альбуминурии эта цифра была бы выше. Развитие информационных технологий в практической медицине и, в частности, внедрение Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) во всех медицинских организациях Департамента здравоохранения г. Москвы позволят получить полную информацию о всех пациентах с нару-

шенной функцией почек. Тогда можно будет говорить о регистре всех больных, которые хоть раз обратились за медицинской помощью в организации Департамента здравоохранения г. Москвы.

– Пациентам с почечной патологией, особенно с запущенными стадиями ХБП, требуется дорогостоящее лечение. Как решаются в Москве вопросы обеспечения больных льготными препаратами?

– С 2006 г. пациенты, относящиеся к льготной группе населения, в рамках Федеральной программы дополнительного лекарственного обеспечения получают дорогостоящие лекарственные средства для лечения в Московском городском центре нефрологии, развернутом на базе ГКБ № 52. Централизация лекарственного обеспечения всех пациентов льготной группы населения по профилю «нефрология» для всего мегаполиса имела важное значение. На протяжении всех 14 лет контролировались не только заявляемое количество на основе постоянно корректируемого регистра пациента, но и обоснованное применение лекарственных средств. В настоящее время достигнуто 100%-ное обеспечение всех нуждающихся пациентов необходимыми препаратами. Абсолютная персонализация с учетом всех клинико-лабораторных данных достигается в результате совместной работы команды врачей отделений гемодиализа, консультативных кабинетов всего города и врачей Московского городского центра нефрологии.

– Могут ли пациенты с нефрологическими заболеваниями по медицинским показаниям получить заместительную почечную терапию (гемодиализ или перитонеальный диализ) по системе обязательного медицинского страхования (ОМС)?

– С 2015 г. оказание медицинской помощи пациентам с терминальной почечной недостаточностью финансируется за счет фонда ОМС и соответственно является абсолютно бесплатным для больных, имеющих полис ОМС РФ. В марте 2014 г.



Актуальное интервью

в Москве был полностью ликвидирован дефицит мест на программном гемодиализе, существовавший до этого долгие годы. Раньше процесс отбора пациентов на лечение программным гемодиализом был униженным для лечащего врача и пациента. Мы, нефрологи, работавшие в то время, применяли все свои знания и профессиональную интуицию, чтобы сократить время ожидания пациентом места на гемодиализ. Сейчас этого нет и, уверен, никогда не будет. В каждом районе Москвы располагается гемодиализный центр. Профицит диализных мест в настоящее время составляет 2000 потенциальных пациентов. При среднем приросте 700–800 пациентов в год можно быть уверенным, что жизне- спасающей процедурой будет обеспечен каждый нуждающийся. При этом в Москве продолжают открываться новые центры, обеспечивая тем самым наилучшую транспортную доступность пациентов к отделению гемодиализа. Ведь пациенты получают процедуры гемодиализа три раза в неделю пожизненно!

В будущем мы стремимся к тому, чтобы в Москве время доставки пациента на гемодиализ было не более 30 минут от места его постоянного проживания. Одновременно активно развиваем и перитонеальный диализ, более физиологичный метод заместительной почечной терапии, чем гемодиализ, но менее распространенный. Доля перитонеального диализа в Москве составляет 10% от всей заместительной почечной терапии, и, пожалуй, она одна из самых высоких в России. Тем не менее мы планируем увеличить число пациентов на перитонеальном диализе вдвое. Преимущества перитонеального диализа перед гемодиализом неоспоримы, но в силу низкой осведомленности как врачей, так и пациентов этот метод лечения пока недостаточно развит.

– Как повлияла пандемия COVID-19 на работу нефрологической службы Москвы? Какие задачи пришлось решать в первую очередь?

– Пандемия COVID-19, безусловно, внесла изменения в организацию не-

фрологической службы, так как она неразрывно связана со всей службой здравоохранения Москвы. Главными задачами прошедшего года для нефрологической службы были предотвращение инфицирования пациентов с почечной патологией и организация лечения пациентов с выявленной коронавирусной инфекцией.

Для решения главной задачи был разработан план маршрутизации пациентов на программном гемодиализе с подозрением на COVID-19 и с подтвержденной инфекцией COVID-19 с выделением отдельных стационаров для госпитализации. В связи с перепрофилированием многопрофильных стационаров более 450 пациентов были перераспределены в амбулаторные диализные центры. Разработана и внедрена инструкция по действию персонала диализных центров по предупреждению распространения инфекции COVID-19. Одновременно с целью сокращения необходимости посещения поликлиник пациентами увеличились сроки обеспечения лекарств на шесть месяцев, организованы заборы крови для анализов (определения концентраций основных иммуносупрессантов) на дому для пациентов после трансплантации почки, а также доставка необходимых лекарств на дом.

В Московском центре нефрологии ГКБ № 52 были открыты шесть телефонных линий для пациентов с различными нефрологическими патологиями (после трансплантации почки, с иммунопатологиями почек на патогенетической терапии, на программном гемодиализе, ХБП 3–5-й стадий). В период пандемии начали активно использоваться технологии телемедицины. Так, если в 2019 г. к сети «Трансплант.NET» было подключено всего 150 пациентов после трансплантации почки, то только в марте 2020 г. подключилось 500 пациентов. Эта технология позволяет контактировать врачу и пациенту с использованием специально разработанных анкет, форм дистанционного общения с анализом имеющихся данных клинко-лабораторного обследования.

В течение всего 2020 г. разрабатывались и в настоящее время продолжают совершенствоваться различные схемы для лечения COVID-19 у пациентов на диализе, после трансплантации почки и пациентов с почечной недостаточностью. Нефрологи активно участвуют в формировании рекомендаций по лечению COVID-19.

– Какие, на ваш взгляд, научно-практические направления в нефрологии сегодня наиболее актуальны?

– Внедрение инновационных препаратов, в том числе моноклональных антител, для лечения иммунопатологии почек. Совершенствование технологий по замедлению прогрессирования почечной недостаточности. На основании достигнутых результатов необходимо расширить возможности эффективного консервативного лечения ХБП 5-й стадии у отдельных пациентов. В то же время необходимо совершенствовать качество процедуры диализа и диализной терапии в целом. Актуальной задачей стало улучшение качества жизни пациентов на диализе в результате разработки и повсеместного внедрения научно обоснованных протоколов и алгоритмов лечения минерально-костных нарушений и ренальной анемии.

– Какими вы видите перспективы развития отечественной нефрологии в будущем?

– В перспективе необходимо создание единого федерального регистра нефрологических больных. Информация об этой группе населения нашей страны позволит, на мой взгляд, более справедливо и обоснованно формировать тарифы на оказание различных видов нефрологической помощи. Несомненно, для успешного решения этой и многих других важных задач, касающихся вопросов обеспечения современными видами лечения пациентов с почечной патологией, назрела необходимость формирования Национального медицинского исследовательского центра, который будет осуществлять научно-исследовательскую и практическую деятельность в области нефрологии. ☺



¹ Городская
клиническая больница
им. С.П. Боткина

² Российская
медицинская академия
непрерывного
профессионального
образования

Сравнительное исследование влияния комплекса оксигидроксида железа и севеламера карбоната на основные показатели минерально-костных нарушений у больных, получающих гемодиализ: результаты проспективного рандомизированного активно контролируемого исследования

Е.В. Шутов, д.м.н.^{1,2}, Г.В. Котлярова¹, К.М. Лысенко¹, Г.В. Рябинская, к.м.н.¹, С.В. Лашутин, к.м.н.¹

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

Для цитирования: Шутов Е.В., Котлярова Г.В., Лысенко К.М. и др. Сравнительное исследование влияния комплекса оксигидроксида железа и севеламера карбоната на основные показатели минерально-костных нарушений у больных, получающих гемодиализ: результаты проспективного рандомизированного активно контролируемого исследования // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 3. С. 10–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-3-10-16

Цель исследования. Коррекция гиперфосфатемии, уровней Са, интактного паратгормона (иПТТ), фактора роста фибробластов 23 (FGF23) и белка Клото – ключевых игроков, участвующих в возникновении минеральных и костных нарушений (МКН) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), является основной целью для улучшения прогноза. Однако результаты терапии МКН-ХБП остаются до сих пор неудовлетворительными. Это связано с отсутствием эффективных и безопасных лекарств. В нашем проспективном рандомизированном контролируемом исследовании оценивалось влияние 16-недельного лечения новым фосфатсвязывающим препаратом – комплексом оксигидроксида железа (Вельфоро 500) и севеламера карбонатом (Селамерексом) на показатели МКН-ХБП у пациентов с гиперфосфатемией, находящихся на программном гемодиализе.

Материал и методы. После четырехнедельного периода отмыывания от предыдущих фосфатсвязывающих препаратов 50 стабильных пациентов с гиперфосфатемией ($P > 5,5$ мг/дл) были рандомизированы в соотношении 1:1 для лечения комплексом оксигидроксида железа ($n = 25$) или севеламера карбонатом ($n = 25$) в течение 16 недель. У всех пациентов ежемесячно оценивались уровни P, Са, иПТТ, протеина Клото, FGF23 и С-реактивного белка (СРБ). Доза обоих препаратов корректировалась в соответствии с сывороточным фосфатом.

Результаты. Терапия комплексом оксигидроксида железа привела к значительному снижению уровня фосфата в сыворотке с $6,8 \pm 1,5$ до $5,27 \pm 0,99$ мг/дл ($p < 0,01$) к концу исследования, тогда как снижения уровня фосфата при лечении севеламера карбонатом не отмечалось: $6,32 \pm 1,5$ против $6,35 \pm 1,9$ мг/дл. Количество таблеток, принимаемых пациентами в сутки, было ниже в группе, получавших лечение комплексом оксигидроксида железа (среднее \pm SD; $2,0 \pm 1,5$ таблетки в день) по сравнению с группой севеламера карбоната (среднее \pm SD; $6,1 \pm 3,2$ таблетки в день). Отмечено значительное повышение уровня белка Клото – с $6,9 \pm 0,028$ до $14,8 \pm 1,3$ нг/мл в группе пациентов, получавших комплекс оксигидроксида железа, в группе севеламера карбоната существенных изменений не произошло. Средние значения FGF23, иПТТ и Са существенно не изменились в обеих исследуемых группах. В группе получавших комплекс оксигидроксида железа наблюдалось снижение уровня СРБ в два раза ($p < 0,01$). В ходе исследования шесть пациентов из группы, получавших комплекс оксигидроксида железа, и пять из группы севеламера карбоната выбыли из-за диспепсических симптомов.

Заключение. Комплекс оксигидроксида железа является новым эффективным фосфатсвязывающим препаратом, превосходящим севеламера карбонат по гипофосфатемическому эффекту в коррекции гиперфосфатемии, профиль безопасности которого сравним с севеламера карбонатом. Лечение комплексом оксигидроксида железа ассоциировано с достоверным увеличением уровня белка Клото, а также со снижением уровня СРБ, что может благоприятно влиять на улучшение клинических исходов. Низкая лекарственная нагрузка при применении комплекса оксигидроксида железа способствует лучшей приверженности пациентов к лечению.

Ключевые слова: гемодиализ, минерально-костные нарушения, гиперфосфатемия, оксигидроксид железа, севеламера карбонат, белок Клото, воспаление



Введение

Гиперфосфатемия является триггером минерально-костных нарушений при хронической болезни почек (МКН-ХБП) с последующим дисбалансом Са и Р в крови и костной ткани, развитием остеодистрофии и сосудистой кальцификации. В последнее десятилетие прогрессирование МКН-ХБП также связывают с повышенным уровнем фактора роста фибробластов 23 (FGF23) и дефицитом протеина α Клото [1]. Действительно, мыши с нокаутом генов белка α Клото и FGF23 имеют общие ключевые фенотипы, связанные с МКН-ХБП, запускающие неконтролируемое повышение уровня фосфата в сыворотке, а также эктопическую и сосудистую кальцификацию [2–4]. Эти животные сыграли важную роль в понимании механизмов взаимодействия α Клото и FGF23 при почечной недостаточности, а также появлении концепции, согласно которой постепенное увеличение уровня FGF23 в крови приводит к подавлению синтеза 1,25-дигидроксивитамина D и развитию гиперпаратиреоза.

Гиперфосфатемия у пациентов с уремией коррелирует с риском смерти [5, 6], и именно поэтому основной целью лечения МКН-ХБП при ухудшении функции почек и при лечении заместительной почечной терапией является контроль фосфора в крови. Однако современные подходы к сокращению потребления фосфатов с пищей в сочетании с приемом кишечных фосфатсвязывающих препаратов (ФСП) часто неэффективны [7, 8]. Выбор оптимального лекарственного средства для коррекции гиперфосфатемии у больных на диализе сегодня становится одной из наиболее важных клинических задач. По разным оценкам, до 74% пациентов с терминальной почечной недостаточностью не соблюдают рекомендации врача (некомплаентны) по приему ФСП [9, 10]. Несоблюдение предписаний врача в первую очередь связано с отказом от приема большого количества таблеток и их неблагоприятными побочными эффектами. С учетом низкой эффективности большинства известных ФСП,

применение нового препарата – комплекса оксигидроксида железа, не содержащего кальций и с высокой эффективностью снижающего уровень сывороточного фосфора, представляется перспективным.

Целью настоящего проспективного рандомизированного активно контролируемого исследования было провести сравнительную оценку эффективности нового железосодержащего фосфатсвязывающего препарата – комплекса оксигидроксида железа в сравнении с севеламером карбонатом на показатели МКН-ХБП у пациентов с гиперфосфатемией, находящихся на программном гемодиализе.

Материал и методы

Исследование было проспективным рандомизированным активно контролируемым, проводилось в 2019 г. на базе 12-го отделения гемодиализа ГКБ им. С.П. Боткина г. Москвы. В исследование были включены стабильные пациенты ($n = 50$) с ХБП 5-й стадии, получавшие лечение программным гемодиализом в течение не менее 12 недель до начала исследования и соответствовавшие критериям включения и исключения.

Критерии отбора в исследование

Критерии включения: возраст 18 лет и старше, независимо от пола, стандартный режим гемодиализа (ГД) три раза в неделю, диализный Kt/V более 1,2 за процедуру, отсутствие изменения дозы ФСП и других препаратов для коррекции МКН (активаторов рецептора витамина D, кальцимиметиков) в течение не менее четырех недель до начала периода отмывания; при скрининговом визите уровень Р до процедуры ГД должен был быть $\geq 3,5$ мг/дл (1,3 ммоль/л) и $< 8,0$ мг/дл (2,6 ммоль/л), а в течение периода отмывания $\geq 5,5$ мг/дл (1,8 ммоль/л).

Критерии исключения: скорректированный уровень сывороточного Са менее 1,88 ммоль/л или более 2,75 ммоль/л; уровень интактного паратгормона (иПТГ) более 800 пмоль/л; паратиреоидэктомия в анамнезе не менее чем за шесть месяцев до начала исследования; активное/состоявшееся желудочно-кишечное

кровотечение или воспалительные заболевания кишечника; стабильно высокие ежемесячные уровни сывороточного Р $> 10,0$ мг/дл (3,2 ммоль/л) на протяжении трех месяцев до скрининга; поливалентная лекарственная аллергия или непереносимость компонентов лекарств; злокачественные новообразования в анамнезе в течение предшествующих пяти лет.

Дизайн исследования

Исследование включало скрининг, периоды отмывания (четыре недели), титрации доз (восемь недель) и лечения (восемь недель). Перед началом исследования проводилась рандомизация пациентов с помощью интерактивной системы случайных чисел. Пациенты были распределены для лечения оксигидроксидом железа или севеламером карбонатом в соотношении 1:1. Оба исследуемых препарата назначали перорально три раза в день непосредственно во время приема пищи. Каждая таблетка комплекса оксигидроксида железа содержала 500 мг железа. Начальные дозы комплекса оксигидроксида железа были 500 мг (одна таблетка один раз в сутки), севеламера карбоната – 800 мг (одна таблетка три раза в сутки). В дальнейшем дозы препаратов титровали каждые четыре недели, исходя из показателей Р, для достижения целевых значений Р (1,13–1,8 ммоль/л). Использовали следующие критерии для коррекции дозы: если концентрация Р в сыворотке была более 1,94 ммоль/л, то дозу комплекса оксигидроксида железа увеличивали на 500 мг/день (одна таблетка), а дозу севеламера – на 2400 мг/день (три таблетки); если она находилась в целевом диапазоне 1,13–1,8 ммоль/л, то дозы обоих препаратов не менялись; если уровни Р были менее 1,13 ммоль/л, то дозу комплекса оксигидроксида железа уменьшали на 500 мг в день (одна таблетка), а севеламера карбоната – на 2400 мг в день (три таблетки). Максимальная доза комплекса оксигидроксида железа в нашем исследовании составила 1500 мг (три таблетки в сутки), а доза севеламера карбоната – 7200 мг (девять таблеток



в сутки). С восьмой по 16-ю неделю дозы препаратов не изменяли. В течение всего периода исследования был запрещен прием одновременно с исследуемыми препаратами других ФСП, а также прием препаратов, влияющих на концентрацию фосфатов и кальция в сыворотке крови.

Критерии прекращения исследования
Критериями прекращения исследования были: развитие любого нежелательного явления (НЯ), которое затруднило бы продолжение лечения; определение уровней Р сыворотки крови менее 0,97 ммоль/л или более 3,23 ммоль/л в течение нескольких заборов крови подряд; определение анализов скорректированного уровня Са в сыворотке крови менее 1,88 ммоль/л и концентрации ферритина более 1000 мкг/л. Прием активных метаболитов витамина D и кальцимитетиков был разрешен, если пациенты получали их до начала исследования в течение четырех недель или более, а дозы этих препаратов оставались неизменными на протяжении всего периода исследования. Ни одному пациенту эти препараты (активные метаболиты витамина D или кальцимитетики) в течение всего периода исследования не были назначены *de novo*. Между группами различий в использовании этих препаратов не было. Диета, согласно опросу пациентов, на протяже-

нии всего исследования изменялась ими незначительно.

Анализ крови всем больным проводили после двухдневного перерыва до процедуры ГД во время каждого из этапов исследования (период отмывания, титрации доз и лечения). У всех пациентов ежемесячно оценивали уровни Р, Са, иПТГ, белка Клото, FGF23, С-реактивного белка (СРБ). Исследование проводили в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации, пересмотренной в 2013 г., Национальным стандартом Российской Федерации Надлежащая клиническая практика. Все пациенты дали письменное информированное согласие на их включение в исследование.

Оценка эффективности

Первичным результатом эффективности применения фосфатбиндеров была концентрация фосфора в сыворотке крови в конце лечения. Дополнительные оценки включали концентрацию фосфора в сыворотке крови в каждый момент времени, изменение концентрации фосфора в сыворотке от исходного уровня до конца лечения и показатели достижения целевых концентраций фосфора в сыворотке 1,13–1,78 ммоль/л. Целевые концентрации фосфора в сыворотке $\geq 1,13$ ммоль/л и $\leq 1,78$ ммоль/л были основаны на целевом диапазоне рекомендаций Ассоциации нефрологов России.

Вторичными результатами эффективности лечения фосфатбиндерами были показатели концентрации кальция в сыворотке крови, иПТГ, FGF23, протеина Клото, СРБ.

Безопасность и переносимость

Безопасность и переносимость оценивались по числу НЯ, серьезных НЯ и отказов больных от продолжения лечения препаратами. Что касается безопасности, к НЯ не относили потемнение фекалий и окрашивание языка, вызванные железом, содержащимся в оксигидроксида железа. Количество пациентов с событиями и частота событий были рассчитаны в каждой группе.

Статистический анализ

Сравнения между группами проводились с использованием критерия Фишера. Уровень значимости был установлен на уровне 5%. Для оценки разницы в полученных данных исследований использовались непараметрические методы, компьютерное ПО SPSS 18.0.

Результаты

Эффективность

В исследование были включены 50 пациентов. После рандомизации в обе группы лечения – оксигидроксида железа (Вельфоро) и севеламера карбоната – были включены по 25 пациентов. Из-за развития нежелательных явлений из группы оксигидроксида железа выбыло шесть пациентов (24%) и из группы севеламера карбоната – пять пациентов (20%). В общей сложности завершили исследование 19 (75%) и 20 (80%) пациентов из групп оксигидроксида железа и севеламера соответственно. Базовые характеристики пациентов приведены в табл. 1. Статистически значимых различий между двумя группами отмечено не было.

Влияние терапии препаратами оксигидроксида железа (Вельфоро) и севеламера карбоната на сывороточные уровни Р представлено на рис. 1.

Применение оксигидроксида железа сопровождалось достоверным снижением уровней фосфо-

Таблица 1. Базовые характеристики пациентов, включенных в исследование

| Характеристика | | Группа Вельфоро | Группа севеламера карбоната | p |
|-----------------------------------|---------|-----------------|-----------------------------|---|
| | | | | |
| Пол | женский | 10 (40%) | 8 (32%) | – |
| | мужской | 15 (60%) | 17 (68%) | |
| Возраст, лет | средний | 57,8 | 56,4 | – |
| | SD | 12,7 | 11,6 | |
| Са, ммоль/л (скорректированный) | средний | 2,16 | 2,19 | – |
| | SD | 0,12 | 0,17 | |
| Р, мг/дл; ммоль/л | средний | 6,8 | 6,3 | – |
| | SD | 2,21 | 2,03 | |
| иПТГ, пг/мл | средний | 668,5 | 662,6 | – |
| | SD | 595,8 | 454,3 | |
| Сывороточный протеин Клото, пг/мл | средний | 6,9 | 6,3 | – |
| | SD | 0,28 | 0,18 | |



ра с $6,8 \pm 1,5$ до $5,27 \pm 0,99$ мг/дл ($p < 0,01$), в то время как использование севеламера карбоната не оказало существенного влияния на этот показатель.

Изменения лабораторных параметров, отражающих минерально-костные нарушения у пациентов исследуемых групп, представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, применение оксигидроксида железа привело к достоверному изменению уровня Р, в то время как использование севеламера карбоната не оказало существенного влияния на этот показатель. Достоверных изменений сывороточных уровней Са, иПТТ и FGF23 не отмечено.

Зафиксировано значительное повышение уровня белка Клото к концу исследования с $6,9 \pm 0,028$ до $14,8 \pm 1,3$ пг/мл в группе оксигидроксида железа, в группе севеламера карбоната существенных изменений не отмечено (рис. 2).

К концу исследования отмечалось достоверное снижение уровня СРБ в группе пациентов, получавших оксигидроксид железа, в то время как уровень СРБ в группе севеламера карбоната не изменился (рис. 3). Анализ полученных данных, приведенных на рис. 3, свидетельствует о значимом снижении уровня СРБ (в два раза) в группе больных, получавших оксигидроксид железа. Применение севеламера карбоната не оказало существенного влияния на этот показатель.

Среднее суточное количество таблеток, которые больные принимали ежедневно в период лечения, составило $2,0 \pm 1,5$ и $6,1 \pm 3,2$ в группах оксигидроксида железа и севеламера карбоната соответственно (рис. 4).

Безопасность и переносимость

Существенного различия в частоте возникновения нежелательных явлений, связанных с приемом исследуемых препаратов, не наблюдалось. Наиболее частыми нежелательными явлениями во время приема оксигидроксида железа и севеламера карбоната были тошнота (12 и 4%), диарея (20 и 4%). Запоры (20%), дискомфорт в животе (4%) и боли в животе (4%) встречались только

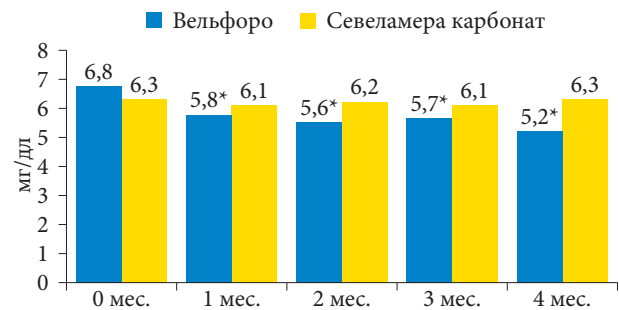
Таблица 2. Лабораторные данные, отражающие минерально-костные нарушения у пациентов сравниваемых групп

| Показатель | Группа Вельфоро (исходно) | Группа Вельфоро (конец терапии) | p | Группа севеламера карбоната (исходно) | Группа севеламера карбоната (конец терапии) | p |
|----------------------|---------------------------------|-----------------------------------|----------|---------------------------------------|---------------------------------------------|---|
| Са, ммоль/л | $2,16 \pm 0,12$ | $2,16 \pm 0,15$ | – | $2,19 \pm 0,17$ | $2,15 \pm 0,25$ | – |
| Р, ммоль/л; мг/дл | $2,21 \pm 0,5$ $6,8 \pm 1,5$ | $1,6 \pm 0,32$ $5,27 \pm 0,99$ | $< 0,01$ | $2,03 \pm 0,6$ $6,3 \pm 2,03$ | $2,04 \pm 0,6$ $6,3 \pm 2,1$ | – |
| иПТТ, пг/мл | $668,5 \pm 595,8$ | $594,4 \pm 485,5$ | – | $662,6 \pm 454,3$ | $555 \pm 474,3$ | – |
| FGF23, пг/мл | $17,1 \pm 5,9$ | $19,5 \pm 4,9$ | – | $22,13 \pm 10,2$ | $24,0 \pm 7,2$ | – |

при приеме севеламера карбоната. Большинство случаев диареи были легкими, преходящими и развивались в начале лечения. Всего из исследования по разным причинам выбыло 11 пациентов: из группы оксигидроксида железа шесть больных и пять – из группы севеламера карбоната.

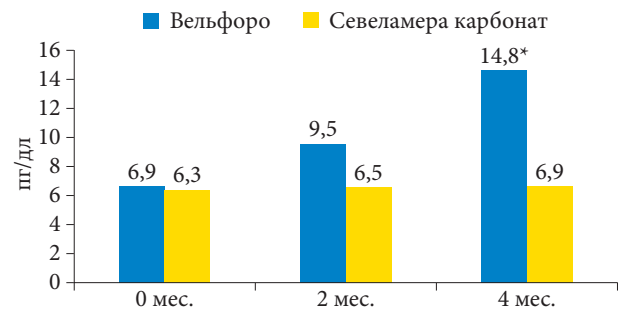
Обсуждение

В ходе нашего исследования было показано, что концентрация фосфора в сыворотке крови при применении оксигидроксида железа достоверно снизилась и в конце лечения находилась в диапазоне контрольных целевых значений (от 1,13 до 1,78 ммоль/л). В то же время прием севеламера карбоната не привел к значимому изменению уровня фосфора в крови. В более ранних работах со схожим дизайном также была показана высокая эффективность оксигидроксида железа [11–13]. В исследовании J. Floege и соавт. [12] применялись более высокие дозы севеламера карбоната, что, возможно, и привело к снижению уровня Р к концу исследования, в отличие от наших данных. Объяснением слабого влияния севеламера карбоната на уровень Р в крови является, вероятно, его низкая фосфатсвязывающая способность (Р мг/г ФСП), особенно в сравнении с оксигидроксидом железа (21 против 260 мг/г соответственно) [14]. Подтверждением этого факта служат и данные недавнего систематического обзора исследований Кохрановской базы [15], где отмечена гетерогенность результатов в снижении уровня фосфора в крови на фоне приема севеламера



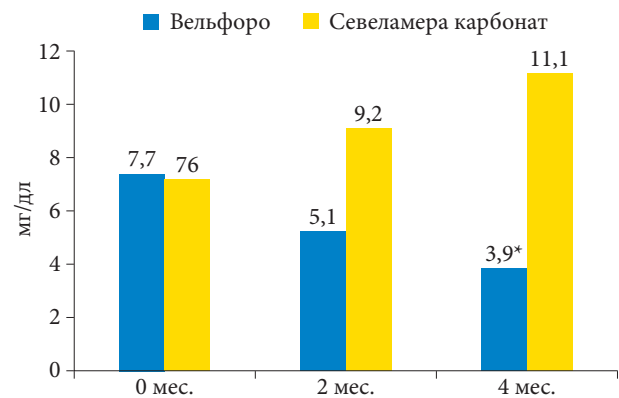
* Статистически достоверные изменения ($p < 0,01$).

Рис. 1. Динамика уровней Р у пациентов группы оксигидроксида железа и севеламера карбоната



* Статистически достоверные изменения ($p < 0,05$).

Рис. 2. Динамика уровней белка Клото у пациентов группы оксигидроксида железа и севеламера карбоната



* Статистически достоверные изменения ($p < 0,01$).

Рис. 3. Динамика уровней С-реактивного белка у пациентов, получавших оксигидроксид железа и севеламера карбонат

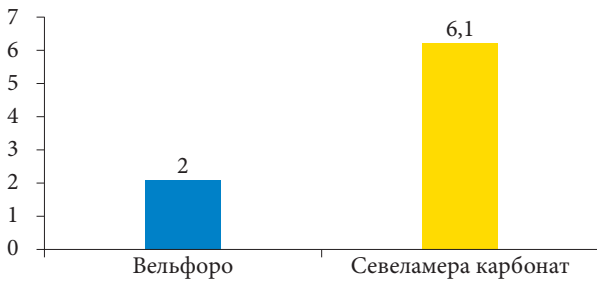


Рис. 4. Среднесуточное количество таблеток, назначаемых пациентам групп сравнения к концу лечения

ра карбоната и очень слабая его эффективность в отобранных для анализа исследованиях.

По нашим данным, среднесуточное потребление таблеток было заметно меньше в группе оксигидроксида железа – $2,0 \pm 1,5$ против $6,1 \pm 3,2$ таблетки в сутки в группе севелимера карбоната. В исследовании Y.W. Chiu и соавт. было показано, что прием большого количества таблеток по различным причинам (в среднем 19 таблеток в сутки) негативно влияет на качество жизни пациентов на гемодиализе, а также ухудшает их приверженность к лечению [16], в то время как уменьшение их количества приводит к лучшему контролю P в крови [17].

Ряд изучаемых лабораторных параметров (ПТГ, Са, FGF23) достоверно не изменялся при применении исследуемых препаратов, что подтверждается и другими авторами [18, 19]. В то же время в нескольких работах показано снижение FGF23 и иПТГ на фоне применения ФСП [20–23]. Объяснить разницу в полученных результатах может степень влияния фосфатбиндеров на уровень P. Если уровень фосфора не менялся или степень его снижения была выражена незначительно, не отмечалось снижения уровней иПТГ и FGF23.

Особо следует отметить повышение уровня белка Клото более чем в два раза в группе больных, получавших оксигидроксид железа. Белку Клото сейчас отводится ключевая роль в развитии МКН-ХБП. Первоначально Клото был идентифицирован как белок, препятствующий старению [2]. Впоследствии были обнаруже-

ны два паралога, и эти три члена с различными функциями были названы α , β и γ . Первый член семейства α Клото имеет множество функций. Так, трансмембранный белок Клото функционирует как ко-рецептор для фактора роста FGF23, регулируя внешний фосфатный баланс [24]. Внеклеточный домен Клото – растворимый Клото (протеин Клото, который определяли в данном исследовании) препятствует сосудистой кальцификации и процессам старения [25, 26]. ХБП, как было показано в ряде работ, представляет собой состояние тяжелого дефицита Клото [3, 27, 28], а повышение уровня белка Клото может способствовать уменьшению кальцификации сосудов при ХБП [29]. Кроме того, было показано, что гипертрофия и фиброз сердца связаны с первичным генетическим дефицитом Клото и вторичным дефицитом Клото в результате фосфатной нагрузки, старения и ХБП. Гипертрофия миокарда предшествует фиброзу сердца и связана с дисфункцией левого желудочка. Более высокий уровень фосфата и более низкий уровень белка Клото коррелируют с большей гипертрофией сердца и фиброзом во всех изученных моделях.

Растворимый Клото (рКлото) непосредственно подавляет поглощение P и минерализацию, вызванную высоким P, *in vivo*, что в свою очередь способствует снижению хронической гиперфосфатемии и сосудистой кальцификации [30].

Помимо увеличения рКлото в группе оксигидроксида железа мы наблюдали почти двукратное достоверное снижение уровня СРБ, что свидетельствует о меньшем уровне воспаления у этих больных. Объяснением этого может быть связь воспаления с гиперфосфатемией при МКН-ХБП. Так, хорошо известно, что гиперфосфатемия ассоциирована с дисфункцией эндотелия [31], индуцирует экспрессию ядерного фактора каппа-би (NF- κ B) и через него – воспаление [32]. Экспрессия белка Клото в свою очередь подавляется провоспалительными цитокинами опять же через механизм,

зависимый от NF- κ B [33, 34]. Таким образом, снижение уровня воспаления при более низких уровнях фосфора могло быть одной из причин повышения уровня белка Клото у больных в группе оксигидроксида железа.

Из НЯ немного чаще в группе Вельфоро наблюдалась диарея, большинство случаев были легкими и преходящими. Только четверо пациентов прекратили участие в исследовании из-за диареи, другие пациенты продолжили прием препарата. После прекращения приема лекарства диарея прекратилась у всех больных. Многие пациенты с ХБП, получающие процедуры гемодиализа, страдают от запоров. Прием севелимера карбоната сопровождался усугублением этого симптома у четырех больных, которые были вынуждены также прекратить лечение.

К ограничениям исследования можно отнести открытый дизайн, стандартизацию лабораторных анализов (пациенты посещали диализный центр в разное время суток), присутствие фосфатов в рационе пациентов.

Заключение

Применение оксигидроксида железа в группе больных с ХБП, получающих лечение программным гемодиализом, для коррекции гиперфосфатемии было эффективным и безопасным. При этом отмечено снижение лекарственной нагрузки (среднесуточное потребление таблеток было значительно ниже в группе Вельфоро, чем в группе севелимера карбоната). Напротив, лечение севелимера карбонатом не продемонстрировало существенного влияния на уровень P в крови, что, возможно, связано с недостаточной дозой препарата и требует дальнейших исследований. Кроме того, применение оксигидроксида железа было ассоциировано с достоверным увеличением уровня белка Клото, а также со снижением уровня СРБ, что может благоприятно повлиять на улучшение клинических исходов в дополнение к эффективной коррекции гиперфосфатемии. 🌐



Литература

1. *Gutiérrez O.M., Mannstadt M., Isakova T. et al.* Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 6. P. 584–592.
2. *Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H. et al.* Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing // *Nature.* 1997. Vol. 390. № 6655. P. 45–51.
3. *Hu M.C., Shi M., Zhang J. et al.* *Klotho* deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 22. № 1. P. 124–136.
4. *Nakatani T., Sarraj B., Ohnishi M. et al.* In vivo genetic evidence for *klotho*-dependent, fibroblast growth factor 23 (Fgf23)-mediated regulation of systemic phosphate homeostasis // *FASEB J.* 2009. Vol. 23. № 2. P. 433–441.
5. *Scialla J.J., Xie H., Rahman M. et al.* Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study investigators: fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014. Vol. 25. № 2. P. 349–360.
6. *Ix J.H., Katz R., Kestenbaum B.R. et al.* Fibroblast growth factor-23 and death, heart failure, and cardiovascular events in community-living individuals: CHS (Cardiovascular Health Study) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. Vol. 60. № 3. P. 200–207.
7. *Block G.A., Wheeler D.C., Persky M.S. et al.* Effects of phosphate binders in moderate CKD // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012. Vol. 23. № 8. P. 1407–1415.
8. *Navaneethan S.D., Palmer S.C., Craig J.C. et al.* Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials // *Am. J. Kidney Dis.* 2009. Vol. 54. № 4. P. 619–637.
9. *Schmid H., Hartmann B., Schiffli H.* Adherence to prescribed oral medication in adult patients undergoing chronic hemodialysis: a critical review of the literature // *Eur. J. Med. Res.* 2009. Vol. 14. № 5. P. 85–190.
10. *Karamanidou C., Clatworthy J., Weinman J., Horne R.* A systematic review of the prevalence and determinants of nonadherence to phosphate binding medication in patients with end-stage renal disease // *BMC Nephrol.* 2008. Vol. 9. P. 2.
11. *Floege J., Covic A.C., Ketteler M. et al.* A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients // *Kidney Int.* 2014. Vol. 86. № 3. P. 638–647.
12. *Floege J., Covic A.C., Ketteler M. et al.* Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015. Vol. 30. № 6. P. 1037–1046.
13. *Koiwa F., Yokoyama K., Fukagawa M. et al.* Efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide compared with sevelamer hydrochloride in Japanese haemodialysis patients with hyperphosphataemia: a randomized, open-label, multicentre, 12-week phase III study // *Nephrology (Carlton).* 2017. Vol. 22. № 4. P. 293–300.
14. *Gutekunst L.* An update on phosphate binders: a dietitian's perspective // *J. Ren. Nutr.* 2016. Vol. 26. № 4. P. 209–218.
15. *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. Vol. 8. № 8. CD006023.
16. *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. Vol. 4. № 6. P. 1089–1096.
17. *Wang S., Alfieri T., Ramakrishnan K. et al.* Serum phosphorus levels and pill burden are inversely associated with adherence in patients on hemodialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014. Vol. 29. № 11. P. 2092–2099.
18. *Liabeuf S., Ryckelynck J., El Esper N. et al.* Randomized clinical trial of sevelamer carbonate on serum *Klotho* and Fibroblast Growth Factor 23 in CKD // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017. Vol. 12. № 12. P. 1930–1940.
19. *Spatz C., Roe K., Lehman E., Verma N.* Effect of a non-calcium-based phosphate binder on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease // *Nephron. Clin. Pract.* 2013. Vol. 123. № 1 (2). P. 61–66.
20. *Ketteler M., Sprague S.M., Covic A.C. et al.* Effects of sucroferric oxyhydroxide and sevelamer carbonate on chronic kidney disease – mineral bone disorder parameters in dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019. Vol. 34. № 7. P. 1163–1170.
21. *Block G.A., Fishbane S., Rodriguez M. et al.* A 12-week, double-blind, placebo-controlled trial of ferric citrate for the treatment of iron deficiency anemia and reduction of serum phosphate in patients with CKD stages 3-5 // *Am. J. Kidney Dis.* 2015. Vol. 65. № 5. P. 728–736.
22. *Yilmaz M.I., Sonmez A., Saglam M. et al.* Comparison of calcium acetate and sevelamer on vascular function and fibroblast growth factor 23 in CKD patients: a randomized clinical trial // *Am. J. Kidney Dis.* 2012. Vol. 59. № 2. P. 177–185.
23. *Yokoyama K., Hirakata H., Akiba T. et al.* Ferric citrate hydrate for the treatment of hyperphosphatemia in nondialysis-dependent CKD // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014. Vol. 9. № 3. P. 543–552.
24. *Hu M.C., Shiizaki K., Kuro-o M., Moe O.W.* Fibroblast growth factor 23 and *Klotho*: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism // *Annu. Rev. Physiol.* 2013. Vol. 75. P. 503–533.
25. *Kuro-o M.* *Klotho*, phosphate and FGF-23 in ageing and disturbed mineral metabolism // *Nat. Rev. Nephrol.* 2013. Vol. 9. № 11. P. 650–660.
26. *Massy Z.A., Druëke T.B.* Vascular calcification // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2013. Vol. 22. № 4. P. 405–412.



27. Kitagawa M., Sugiyama H., Morinaga H. et al. A decreased level of serum soluble Klotho is an independent biomarker associated with arterial stiffness in patients with chronic kidney disease // PLoS ONE. 2013. Vol. 8. № 2. P. e56695.
28. Pavik L., Jaeger P., Ebner L. et al. Secreted Klotho and FGF23 in chronic kidney disease stage 1 to 5: a sequence suggested from a cross-sectional study // Nephrol. Dial. Transplant. 2013. Vol. 28. № 2. P. 352–359.
29. Lau W.L., Leaf E.M., Hu M.C. et al. Vitamin D receptor agonists increase Klotho and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet // Kidney Int. 2012. Vol. 82. № 12. P. 1261–1270.
30. Hum J.M., O'Bryan L.M., Tatiparthi A.K. et al. Chronic hyperphosphatemia and vascular calcification are reduced by stable delivery of soluble Klotho // J. Am. Soc. Nephrol. 2017. Vol. 28. № 4. P. 1162–1174.
31. Abbasian N., Burton J.O., Herbert K.E. et al. Hyperphosphatemia, phosphoprotein phosphatases, and microparticle release in vascular endothelial cells // J. Am. Soc. Nephrol. 2015. Vol. 26. № 9. P. 2152–2162.
32. Voelkl J., Tuffaha R., Luong T.T.D. et al. Zinc inhibits phosphate-induced vascular calcification through TNFAIP3-mediated suppression of NF- κ B // J. Am. Soc. Nephrol. 2018. Vol. 29. № 6. P. 1636–1648.
33. Buendía P., Ramírez R., Aljama P., Carracedo J. Klotho prevents translocation of NF κ B // Vitam. Horm. 2016. Vol. 101. P. 119–150.
34. Maekawa Y., Ishikawa K., Yasuda O. et al. Klotho suppresses TNF- α -induced expression of adhesion molecules in the endothelium and attenuates NF- κ B activation // Endocrine. 2009. Vol. 35. № 3. P. 341–346.

Comparative Study of the Effect of the Complex of Sucroferric oxyhydroxide (Velphoro) and Sevelamer Carbonate on the Main Indicators of Bone Mineral Disorders in Patients Receiving Hemodialysis: Results of a Prospective Randomized Actively Controlled Study

E.V. Shutov, PhD^{1,2}, G.V. Kotlyarova¹, K.M. Lysenko¹, G.V. Ryabinskaya, PhD¹, S.V. Lashutin, PhD¹

¹ S.P. Botkin City Clinical Hospital

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

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

The purpose of the study. Correction of hyperphosphatemia, levels of Ca, intact parathyroid hormone (iPTH), fibroblast growth factor 23 (FGF23), and Klotho protein – key players involved in the occurrence of mineral and bone disorders (MBD) in patients with chronic kidney disease (CKD) – is the main goal to improve the prognosis. However, the results of treatment with MBD-CKD are still unsatisfactory. This is due to the lack of effective and safe medicines. In our prospective randomized controlled trial, we evaluated the effect of 16-week treatment with a new phosphate-binding drug, Sucroferric oxyhydroxide (Velphoro) on MBD-CKD in patients with hyperphosphatemia undergoing programmatic hemodialysis.

Material and methods. After a four-week wash-off period from previous phosphate-binding drugs, 50 stable patients with hyperphosphatemia (P 5.5 mg/dl) were randomized in a 1:1 ratio to be treated with Sucroferric oxyhydroxide (Velphoro) (n = 25) or sevelamer carbonate (n = 25) for 16 weeks. P, Ca, iPTH, Klotho protein, FGF23, and C-reactive protein (CRP) levels were evaluated monthly in all patients. The dose of both drugs was adjusted according to the serum phosphate.

Results. Sucroferric oxyhydroxide (Velphoro) therapy resulted in a significant decrease in serum phosphate levels from 6.8 ± 1.5 to 5.27 ± 0.99 mg/dl ($p < 0.01$) by the end of the study, while there was no decrease in phosphate levels with sevelamer carbonate: 6.32 ± 1.5 vs. 6.35 ± 1.9 mg/dl. The number of tablets taken by patients per day was lower in the Sucroferric oxyhydroxide (Velphoro) group (mean \pm SD; 2.0 ± 1.5 tablets per day) compared to the sevelamer carbonate group (mean \pm SD; 6.1 ± 3.2 tablets per day). There was a significant increase in the level of Klotho protein from 6.9 ± 0.028 to 14.8 ± 1.3 mg/ml in the Sucroferric oxyhydroxide (Velphoro) group, and no significant changes occurred in the sevelamer carbonate group. The mean values of FGF23, iPTH, and Ca did not change significantly in both study groups. In the Sucroferric oxyhydroxide (Velphoro) group, a two-fold decrease in the level of CRP was observed ($p < 0.01$). In the study, six patients from the Sucroferric oxyhydroxide (Velphoro) group and five from the sevelamer carbonate group dropped out due to dyspeptic symptoms.

Conclusion. Sucroferric oxyhydroxide (Velphoro) is a new effective phosphate-binding drug that surpasses sevelamer carbonate in hypophosphatemia in the correction of hyperphosphatemia, the safety profile of which is comparable to sevelamer carbonate. Treatment with Sucroferric oxyhydroxide (Velphoro) is associated with a significant increase in the level of Klotho protein, as well as with a decrease in the level of CRP, which may favorably affect the improvement of clinical outcomes. Low drug load in the use of iron oxide contributes to better patient adherence to treatment.

Key words: hemodialysis, bone mineral disorders, hyperphosphatemia, iron oxyhydroxide, sevelamer carbonate, Klotho protein, inflammation



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>



Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Применение Товиаза у пациентов с недержанием мочи после лапароскопической радикальной простатэктомии

Ю.Л. Демидко, д.м.н., Л.М. Рапопорт, д.м.н., проф., В.А. Терещенко,
О.В. Снурницына, Г.Е. Крупинов, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Юрий Леонидович Демидко, demidko1@mail.ru

Для цитирования: Демидко Ю.Л., Рапопорт Л.М., Терещенко В.А. и др. Применение Товиаза у пациентов с недержанием мочи после лапароскопической радикальной простатэктомии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 3. С. 18–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-3-18-22

Исследование посвящено актуальной проблеме восстановления удержания мочи у пациентов после лапароскопической радикальной простатэктомии. Выявлена эффективность сочетания тренировки мышц таза и применения фезотеродина (Товиаза).

Тренировка мышц таза под контролем биологической обратной связи проводилась у 39 пациентов с недержанием мочи после лапароскопической простатэктомии, при этом 11 из них был дополнительно назначен фезотеродин в дозировке 4 мг в сутки. Среднее время достижения положительной динамики у пациентов, совмещавших тренировки мышц таза с приемом фезотеродина, составило $6,9 \pm 1,0$ месяца, что в 1,2 раза быстрее, чем у пациентов контрольной группы, занимавшихся только упражнениями.

Ключевые слова: радикальная простатэктомия, недержание мочи, тренировка мышц таза, фезотеродин, Товиаз

Недержание мочи после лапароскопической радикальной простатэктомии относится к наиболее частым осложнениям в послеоперационном периоде. Одной из причин этого состояния считают повреждение наружного сфинктера мочевого пузыря [1]. Восстановление удержания мочи у этой категории пациентов продолжает оставаться актуальной задачей. Пациентам с раком предстательной железы стадий Т1–Т3 после любого радикального лечения показана многопрофильная реабилитация, основанная на их личных предпочтениях и направленная

на снижение недержания мочи, сексуальной дисфункции, депрессии и др. [2].

В 15,2–37,8% случаев [3] радикальная простатэктомия вызывает гиперактивность детрузора, как правило, из-за связанного с операцией ятрогенного механизма, при котором происходят активация уретровезикального рефлюкса и денервация пузырно-уретрального сегмента. После формирования пузырно-уретрального анастомоза может присоединиться инфравезикальная обструкция [3]. Подтверждением этому служит отсутствие различий функциональных результатов удержания

мочи после робот-ассистированной и лапароскопической простатэктомии (отношение рисков – 1,30, 95%-ный доверительный интервал 2,05–4,65) [4].

Опубликованных результатов лечения гиперактивного мочевого пузыря после простатэктомии немного [3], они связаны с применением солифенацина, толтероидина и ботулинического токсина. Наиболее эффективным методом лечения недержания мочи после радикальной простатэктомии является тренировка мышц таза. У большей части пациентов, выполнявших упражнения для мышц таза, отмечено восстановление удержания в интервале от 3 до 12 месяцев [5].

Предоставление пациенту дополнительного канала информации, называемого биологической обратной связью, при обучении упражнениям для мышц таза повышает эффективность занятий [6, 7]. Тренировка мышц таза после обучения с применением биологической обратной связи позволяет эффективно управлять ими, точно прикладывать усилия и уменьшить влияние их антагонистов (в первую очередь мышц живота) [8]. Основную трудность заключается в том, что 40–60% пациентов не способны изолированно сокращать анатомически скрытые мышцы тазового дна.



Ранее проведенные исследования сочетания тренировки мышц таза и лекарственных препаратов выявили наибольшую эффективность восстановления удержания мочи у пациентов, обученных тренировке мышц таза. В частности, в работах [1, 9] показана хорошая переносимость солифенацина у мужчин с недержанием мочи после радикальной простатэктомии. Вместе с тем эффективность применения солифенацина для этих пациентов нуждается в уточнении [10].

Целью настоящей работы стало проведение анализа результатов обучения пациентов с недержанием мочи после лапароскопической радикальной простатэктомии изолированным сокращениям мышц тазового дна с применением биологической обратной связи и уточнение эффективности назначения фезотеродина (Товиаза).

Материал и методы

В ходе исследования применялась тренировка мышц таза под контролем биологической обратной связи у 39 пациентов с недержанием мочи после лапароскопической простатэктомии. У всех пациентов операция была выполнена с нервосберегающей техникой. Перед операцией установлены следующие стадии: T1с – 11 (28,2%) пациентов, T2а – 15 (38,4%), T2в – 1 (2,6%), T2с – 12 (30,8%).

Частота недержания, количество выделяемой мочи, а также качество жизни оценивались с помощью опросника ICIQ-SF. Этот опросник имеет высокий уровень психометрической точности и применяется для оценки клинических проявлений недержания мочи отдельно и в сочетании с симптомами других заболеваний нижних мочевых путей [11]. У принимавших участие в исследовании пациентов сумма баллов по шкале ICIQ-SF перед началом тренировки мышц таза составила 15 (10–20) при продолжительности недержания после лапароскопической радикальной простатэктомии 8 (0,4–64,0) месяцев.

Наиболее эффективно механизм удержания мочи восстанавливается при изолированном сокраще-

нии мышц таза с минимальным участием мышц-антагонистов. Все пациенты тренировали мышцы тазового дна под контролем биологической обратной связи, позволяющей наглядно отображать информацию и повысить эффективность обучения изолированным сокращениям мышц за счет контроля [7].

Для регистрации электрической активности мышц применяются индивидуальные электромиографические датчики. Они устанавливаются в проекции мышц промежности, справа и слева от средней линии, между корнем мошонки и анусом. Неактивный датчик устанавливается на внутренней поверхности бедра. Занятия проходят в положении пациента лежа. Для обучения пациента изолированным сокращениям применяли двухканальный электромиограф Neurotrack ETS: один канал регистрирует электромиографию (ЭМГ) мышц тазового дна, второй – ЭМГ мышц-антагонистов (прямых мышц живота).

Методика обучения состоит в том, что пациента просят сокращать мышцы тазового дна. Исходные результаты в виде ЭМГ от мышц таза и мышц живота анализируются совместно с пациентом. Затем пациента просят сокращать мышцы тазового дна, обращая особое внимание на сокращение мышц-антагонистов (мышц живота). Только после достижения минимальной активности мышц живота при сокращении мышц тазового дна целесообразно переходить к регулярным самостоятельным упражнениям. Пациентам рекомендовано продолжать самостоятельные упражнения после усвоения навыка изолированных сокращений мышц таза. Рекомендуется выполнять упражнения два-три раза в день в положении лежа. Продолжительность упражнений составляет 7–10 минут.

Тренировка мышц тазового дна строится на основании следующих положений: пациент должен получать четкие и однозначные указания; внимание пациента

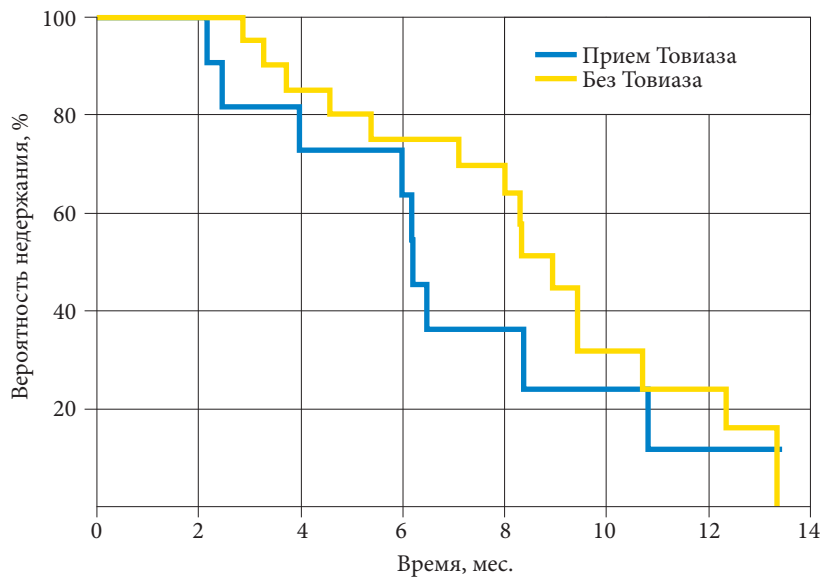
концентрируется на изолированном сокращении специфических мышечных групп; произвольные сокращения *m. levator ani* должны способствовать как усилению тонуса мышц тазового дна, так и повышению максимальной амплитуды рефлекторных мышечных сокращений [12].

В ходе проведенного исследования всем пациентам подробно и доступно объяснили возможные причины недержания мочи после операции. Затем больных обучили идентифицировать мышцы тазового дна. Суммарная ЭМГ от мышц таза и прямых мышц живота выводилась на экран монитора и была доступна пациенту. Во время упражнения пациент обучался изолированно управлять мышцами промежности, в то время как мышцы-антагонисты принимали минимальное участие в сокращении. После освоения пациентом данной методики очередные занятия были направлены на укрепление мышц тазового дна и выработку перинеального рефлекса [13–15].

Периодичность занятий под контролем биологической обратной связи подбиралась индивидуально. Всех пациентов проинструктировали о необходимости самостоятельных тренировок мышц в домашних условиях.

С учетом высокой вероятности вклада детрузорной гиперактивности в симптоматику недержания мочи после радикальной простатэктомии 11 (28,2%) пациентам рекомендован прием фезотеродина (Товиаза) по 4 мг в день вместе с тренировкой мышц тазового дна. Показанием к назначению Товиаза стала длительность недержания после лапароскопической радикальной простатэктомии.

Фезотеродин – блокатор мускариновых рецепторов, применяемый для лечения синдрома гиперактивного мочевого пузыря. Фезотеродин уменьшает число мочеиспусканий и эпизодов императивного недержания мочи, увеличивает средний объем при мочеиспускании. Препарат быстро и интенсивно гидролизует-



| Число подверженных риску пациентов, абс. | |
|------------------------------------------------|----------------------|
| Группа пациентов, которым назначался Товиаз | 11 11 8 7 3 2 1 0 |
| Группа пациентов, которым не назначался Товиаз | 28 22 17 15 11 5 3 0 |

Рис. 1. Динамика недержания мочи после лапароскопической радикальной простатэктомии и влияние применения Товиаза (n = 39)

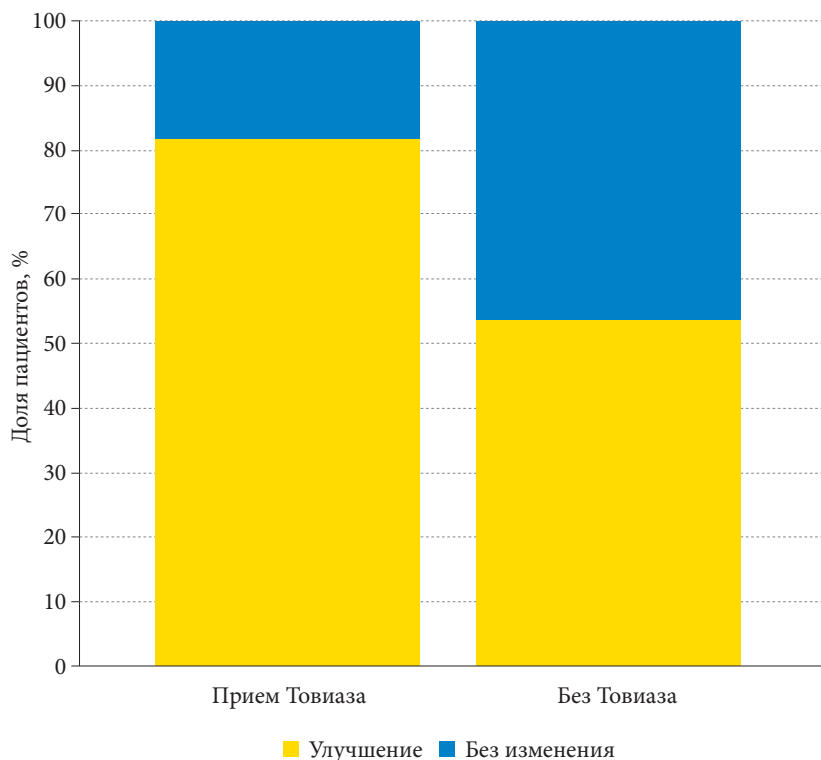


Рис. 2. Применение Товиаза и эффективность тренировки мышц таза под контролем биологической обратной связи (n = 39)

ся неспецифичными эстеразами плазмы крови до 5-гидроксиметилового производного – основного фармакологически активного метаболита, определяющего активность фезотеродина. После приема внутрь фезотеродин не определяется в плазме крови вследствие быстрого и интенсивного гидролиза неспецифичными эстеразами. Биодоступность активного метаболита составляет 52%. Полный терапевтический эффект развивается в период между 2–8-й неделями регулярного приема препарата (инструкция по применению Товиаза ЛП-002016). Результаты клинического обследования пациентов обработаны с применением методов описательной статистики в программе MedCalc 17.0.4 [16]. Различия признавались значимыми при значении критерия $p < 0,05$.

Результаты

Возраст пациентов после лапароскопической радикальной простатэктомии составил 64,9 (52,1–78,5) года. В результате занятий все пациенты приобрели навык изолированных сокращений мышц и смогли заниматься самостоятельно. Продолжительность недержания после операции до начала лечения у пациентов, которым назначался Товиаз, составила 12,2 (2,7–64,0) месяца, а у пациентов, не принимавших Товиаз, – 3,4 (0,4–7,5) месяца ($p = 0,0007$). Статистически значимых различий суммы баллов по шкале ICIQ-SF у пациентов из обеих групп не было ($p = 0,55$). При этом у принимавших Товиаз пациентов среди симптомов недержания отмечались невозможность дойти до туалета и недержание после мочеиспускания и без причины ($p < 0,001$). После обучения и начала тренировки мышц таза пациенты наблюдались в течение 6,2 (0,3–13,4) месяца. В результате у 24 (61,5%) из них отмечена положительная динамика, а у 15 (8,5%) перемен не произошло. На рисунках 1 и 2 представлены динамика симптомов недержания у пациентов после лапароскопиче-



ской радикальной простатэктомии, применявших тренировку мышц таза, и влияние Товиаза. При этом, по данным клинического обследования, отмечено уменьшение таких симптомов, как невозможность дойти до туалета при возникновении позыва и недержание после мочеиспускания.

Среднее время, в течение которого достигнута положительная динамика относительно симптомов недержания у пациентов, принимавших Товиаз, составило $6,9 \pm 1,0$ месяца. Среднее время достижения положительной динамики у пациентов, которым не был назначен Товиаз, составило $8,6 \pm 0,7$ месяца ($p = 0,4$) (рис. 3).

Обсуждение

По результатам нашего наблюдения можно подтвердить, что тренировка мышц таза – эффективный метод лечения недержания мочи после радикальной простатэктомии. Среднее время достижения положительной динамики в целом в группе составило 8,05 месяца. Критерием оценки функции удержания стало анкетирование по шкале недержания мочи ICIQ-SF.

Основа эффективности упражнений для мышц таза при недержании после радикальной простатэктомии остается предметом изучения до настоящего времени. Можно подтвердить, что обучение упражнениям позволяет пациенту осознанно прикладывать усилия к мышцам тазового дна и запомнить этот навык. Технология биологической обратной связи предоставляет пациенту дополнительный канал информации о работе мышц таза. Биологическая обратная связь позволяет осознанно регулировать прикладываемые усилия и запомнить навык изолированного сокращения мышц таза.

Применение фезотеродина в дозировке 4 мг в сутки у пациентов с недержанием мочи после радикальной простатэктомии, которые занимались упражнениями для мышц таза, помогло сократить медиану достижения положи-

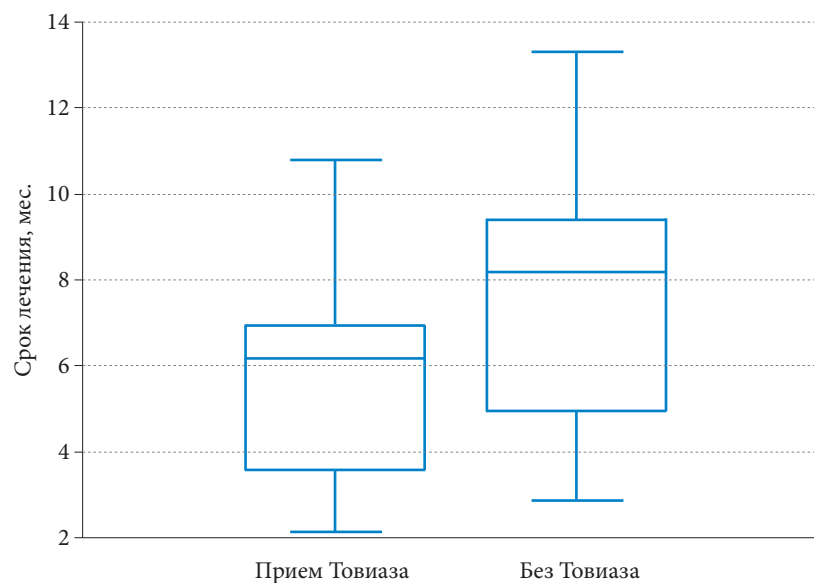


Рис. 3. Применение Товиаза и срок достижения положительной динамики симптомов недержания с применением тренировки мышц таза под контролем биологической обратной связи ($n = 24$)

тельной динамики по сравнению с группой, которая занималась только упражнениями. Следует отметить, что отказа от применения фезотеродина вследствие побочных эффектов не было.

Клиническая эффективность применения фезотеродина позволяет поддерживать точку зрения о существовании гиперактивности детрузора у пациентов с недержанием мочи после радикальной простатэктомии, при том что у описанной группы пациентов была выполнена лапароскопическая простатэктомия.

Можно предположить также наличие гиперактивности детрузора у пациентов до оперативного лечения. Тем не менее применение фезотеродина у пациентов с недержанием мочи после радикальной простатэктомии обоснованно, безопасно и позволяет сократить продолжительность восстановительного периода.

Заключение

Применение тренировки мышц таза – эффективный метод лечения недержания мочи после радикальной простатэктомии, в том числе после лапароскопической операции. Эффективность метода

повышается при обучении пациента с предоставлением ему наглядной информации о функционировании мышц таза. Применение технологии биологической обратной связи позволяет повысить эффективность обучения и достичь лучших результатов тренировки мышц таза.

Применение м-холиноблокаторов, представителем которых является фезотеродин, повышает эффективность лечения недержания мочи после радикальной простатэктомии. У пациентов, которые совмещали тренировки мышц таза и прием фезотеродина, среднее время достижения положительной динамики было короче по сравнению с контрольной группой.

Следует отметить отсутствие противопоказаний к тренировке мышц таза, кроме эпилепсии. Противопоказанием к фезотеродину является закрытоугольная форма глаукомы. Отказов от приема фезотеродина из-за побочных эффектов, а также от применения тренировки мышц таза нами не отмечено.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Литература

1. Liss M.A., Morales B., Skarecky D., Ahlering T.E. Phase 1 clinical trial of Vesicare™ (solifenacin) in the treatment of urinary incontinence after radical prostatectomy // J. Endourol. 2014. Vol. 28. № 10. P. 1241–1245.
2. Mottet N., Bellmunt J., Bries E. et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1. Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent // Eur. Urol. 2017. Vol. 71. № 71. P. 618–629.
3. Peyronnet B., Brucker B.M. Management of overactive bladder symptoms after radical prostatectomy // Curr. Urol. Rep. 2018. Vol. 19. № 12. P. 95.
4. Ilic D., Evans S.M., Allan C.A. et al. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer // Cochrane Database Syst. Rev. 2017. Vol. 9. P. CD009625.
5. Geraerts I., Van Poppel H., Devoogdt N. et al. Influence of preoperative and postoperative pelvic floor muscle training (PFMT) compared with postoperative PFMT on urinary incontinence after radical prostatectomy: a randomized controlled trial // Eur. Urol. 2013. Vol. 64. № 5. P. 766–772.
6. Lucas M.G., Bosch R.J.L., Burkhard F.C. et al. EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence // Eur. Urol. 2012. Vol. 62. № 6. P. 1118–1129.
7. Пинчук Д.Ю., Дудин М.Г. Биологическая обратная связь по электромиограмме в неврологии и ортопедии. СПб.: Человек, 2002.
8. Ивановский Ю.В., Смирнов М.А. Применение метода биологической обратной связи в реабилитации пациентов с недержанием мочи. СПб.: НОУ «Институт БОС», 2003.
9. Yang R., Liu L., Li G., Yu J. Efficacy of solifenacin in the prevention of short-term complications after laparoscopic radical prostatectomy // J. Int. Med. Res. 2017. Vol. 45. № 6. P. 2119–2127.
10. Marchioni M., Primiceri G., Castellani P. et al. Conservative management of urinary incontinence following robot-assisted radical prostatectomy // Minerva Urol. Nefrol. 2020. Vol. 72. № 5. P. 555–562.
11. Avery K., Donovan J., Abrams P. Validation of a new questionnaire for incontinence: the International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICI-Q) // NeuroUrol. Urodyn. 2001. Vol. 20. № 4. ICS Abstract 86. P. 510–511.
12. Bourcier A.P. Pelvic floor rehabilitation // Female Urology. Philadelphia: W.B. Saunders company, 1996. P. 263–281.
13. Glybochko P., Aliaev Y., Vinarov A. et al. Abdominal and pelvic muscle training under biofeedback control in the treatment of urinary incontinence following radical prostatectomy // 42 Annual Meeting of the International Continence Society. Beijing, 2012. P. 735.
14. Глыбочко П.В., Винаров А.З., Рапопорт Л.М. и др. Повышение эффективности тренировки мышц тазового дна под контролем биологической обратной связи в лечении недержания мочи после радикальной простатэктомии // Медицинский вестник Башкортостана. 2011. Т. 6. № 2. С. 53–55.
15. Демидко Ю.Л., Безруков Е.А., Бутнару Д.В., Демидко Л.С. Тренировка мышц тазового дна под контролем биологической обратной связи в лечении недержания мочи после радикальной простатэктомии // Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний. X региональная научно-практическая конференция урологов. Барнаул, 2011. С. 191–193.
16. MedCalc Statistical Software 17.0.4 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.medcalc.org> (дата обращения: 12.01.2021).

Use of Toviaz in Patients with Urinary Incontinence after Laparoscopic Radical Prostatectomy

Yu.L. Demidko, PhD, L.M. Rapoport, PhD, Prof., V.A. Tereshchenko, O.V. Snurnitsyna, G.Ye. Krupinov, PhD, Prof.
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yury L. Demidko, demidko1@mail.ru

The study is devoted to the urgent problem of urinary incontinence treatment after laparoscopic radical prostatectomy. The effectiveness of the combination of the pelvic muscle training and the use of fesoterodine (Toviaz) was revealed.

Biofeedback control of pelvic muscle training was employed in 39 patients with urinary incontinence after laparoscopic prostatectomy, fesoterodine at a dose of 4 mg per day was additionally prescribed to 11 of them. Patients performing pelvic muscle training and using fesoterodine achieved the positive dynamics in 6.9 ± 1.0 months, that is 1.2 times faster than in the control group performing only exercises.

Key words: radical prostatectomy, urinary incontinence, pelvic muscle training, fesoterodine, Toviaz

Лечение симптомов [учащенное мочеиспускание и/или императивные позывы, и/или императивное недержание мочи] у взрослых пациентов с синдромом Гиперактивного Мочевом Пузыря.

8 мг

4 мг

8 мг

Достижение оптимальной эффективности для Ваших пациентов⁽¹⁾

4 мг



Товиаз®

фезотеродина фумарат

**ВОССТАНОВИТЬ
КОНТРОЛЬ**



НОВАЯ ПУБЛИКАЦИЯ 2019⁽²⁾



Товиаз® с гибкой системой дозирования занимает самый высокий рейтинг в МКАПР модели по мнению экспертов⁽¹⁾



Пациентам, не достигшим оптимальной эффективности, возможно увеличить дозировку⁽¹⁾



97% пациентов удовлетворены препаратом Товиаз® в исследовании длительной терапии с использованием гибкой системы дозирования⁽³⁾



МКАПР – международный анализ принятия решений

⁽¹⁾ Среди пациентов, продолживших лечение препаратом Товиаз® в течение 24 месяцев проводится опрос удовлетворенности терапией.

⁽²⁾ Michel MC, Shalizi D. Understanding dose titration: an active bladder treatment with fesoterodine as an example. Eur Urol Suppl. 2011;10:8-13. 2. Chapple CR, et al. Multicriteria Decision Analysis Applied to the Clinical Use of Pharmacotherapy for Overactive Bladder Symptom Complex. Eur Urol Focus [2019]. In Press. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.09.020>. 3. Van Kenhove E, PEV, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of fesoterodine treatment in subjects with overactive bladder syndrome. Int J Clin Pract. 2010;64(5):584-93.

⁽³⁾ Торговое название: Товиаз®. МНН: Фезотеродин. Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия. Состав: 1 таблетка пролонгированного действия содержит фезотеродина фумарат – 4 мг или 8 мг, что эквивалентно 3,1 мг или 6,2 мг фезотеродина. Показания к применению: Симптоматическая терапия синдрома гиперактивного мочевого пузыря (частое мочеиспускание и/или императивных позывов на мочеиспускание, и/или императивное недержание мочи). Противопоказания: гиперчувствительность к препарату, все или любую из компонентов препарата, Задержка мочи. Заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся задержкой эвакуации содержимого желудка. Неконтролируемая закрытоугольная глаукома. Мастоцитоз. Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью). Совместный прием фезотеродина и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 пациентами с тяжелым или умеренным нарушением функции печени или почек. Тяжелый дефицит почечной функции. Беременность и период лактации. Дети и подростки младше 18 лет. Товиаз® содержит лактозу, поэтому его нельзя принимать лицам, страдающим редкими наследственными нарушениями обмена веществ: непереносимостью лактозы, лактозной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Побочные действия наиболее часто: сухость в полости рта, запор, сухость глаз и заложенность. Перечень всех побочных эффектов приведен в полной версии инструкции по медицинскому применению. Способ применения и дозы: внутрь, независимо от приема пищи, проглатывая целиком, не разжевывая и запивая жидкостью. Рекомендуемая начальная доза фезотеродина составляет 1 таблетка (4 мг) 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 2 таблеток (8 мг) 1 раз в сутки в зависимости от индивидуального ответа на лечение. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 8 мг. Полный терапевтический эффект развивается в период между 2 – 8 недель регулярного приема препарата; эффективность лечения следует оценивать через 8 недель терапии. Подробная информация по дозировке у различных групп пациентов изложена в полной версии инструкции по медицинскому применению. Срок годности: 2 года. Не использовать препарат после истечения срока годности. Удалить отсушка из блистера по рецепту. Перед применением необходимо ознакомиться с полной версией инструкции по применению препарата для ингаляционного применения. По вопросам безопасности и качества препарата Товиаз обращайтесь в компанию Пьер Фабр по телефону: +7 (495) 2875000. РУ № ПП.032016.

Возможности оптимизации ЭПО-терапии у пациентов с ренальной анемией

Н.А. Михайлова, к.м.н.

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

Для цитирования: Михайлова Н.А. Возможности оптимизации ЭПО-терапии у пациентов с ренальной анемией // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 3. С. 24–32.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-3-24-32

В статье обсуждаются актуальные аспекты терапии ренальной анемии с использованием метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета (CERA), обладающего наиболее длительным периодом полувыведения в сравнении с другими существующими препаратами эритропоэтина. Представлены новейшие исследования, характеризующие эритропоэз-стимулирующие и плейотропные эффекты CERA, а также экономические преимущества перед короткодействующими эритропоэтинами.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, ренальная анемия, эритропоэтин, метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета, CERA, Миццера

Анемия проявляется в качестве обычного спутника уремии, при этом ее частота возрастает по мере прогрессии хронической болезни почек (ХБП). Согласно данным Национальной программы мониторинга здоровья и питания США (National Health and Nutrition Examination Survey), анемией страдают 17,4% пациентов с ХБП 3-й стадии, 50,3% – 4-й стадии, 50,4% – 5-й стадии [1]. Национальный регистр пациентов с ХБП Японии свидетельствует, что анемия выявлена у 40,1% пациентов с ХБП 4-й стадии и у 60,3% – 5-й стадии [2]. По данным Регистра заместительной почечной терапии, в РФ у 48,2% пациентов на программном гемодиализе (ПГД) уровень гемоглобина ниже 110 г/л [3]. Современная терапия ренальной анемии только на ранних стадиях может ограничиваться коррекцией железодефицита. Пациентам с ХБП 4–5-й стадий, как правило, требуется введение стимуляторов

эритропоэза, таких как рекомбинантный эритропоэтин (ЭПО), без чего трудно достичь целевого уровня гемоглобина.

Анализ базы данных Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study за 2012–2013 гг. показал, что в странах Европы ЭПО получают от 81,5 до 88,2% пациентов на ПГД, тогда как в России терапия ЭПО проводится у 77,6% пациентов [4]. При этом частота использования короткодействующих ЭПО (к-ЭПО) и пролонгированных форм ЭПО – дарбэпоэтина альфа (ДЭ) и метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета (CERA) широко варьирует в разных странах. В Бельгии, Франции и Великобритании более половины пациентов получают пролонгированные ЭПО, в то время как в России – только 20% [4]. Предпочтения в назначении того или иного вида ЭПО зависят от доступности препарата, а также от представлений врачебного сообщества об эффективности и без-

опасности конкретных форм ЭПО. Причем в вопросах безопасности до сих пор нет единого мнения не только у практикующих врачей, но и у исследователей. Это накладывает отпечаток и на определение целевого уровня гемоглобина, который бы обеспечил наилучшую выживаемость пациентов с ренальной анемией.

В рекомендациях по лечению анемии KDIGO 2012 г. [5] пациентам на додиализных стадиях ХБП эксперты не рекомендуют лечение ЭПО, если уровень гемоглобина ≥ 100 г/л, тогда как при уровне гемоглобина менее 100 г/л следует принимать решение о назначении ЭПО индивидуально (отметим, что уровни этих рекомендаций довольно низкие – 2D и 2C). Пациентам на диализе рекомендуется начинать лечение ЭПО при уровне гемоглобина между 90 и 100 г/л (уровень рекомендации более высокий – 2B). С некоторыми оговорками эксперты признают возможность

назначения ЭПО *de novo* и пациентам с уровнем гемоглобина более 100 г/л.

Согласно рекомендациям [5], уровень гемоглобина, при котором следует прекращать терапию ЭПО, составляет 115 г/л. Только у некоторых пациентов допустимо продолжение ЭПО-терапии, если без этого не достигается приемлемое качество жизни. Подобная осторожность была продиктована тем, что на момент подготовки и выхода рекомендаций данные о влиянии ЭПО-терапии на прогрессию ХБП, сердечно-сосудистую заболеваемость и общую смертность были довольно противоречивы. При дальнейшем вторичном анализе крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) удалось уточнить, что неблагоприятные эффекты связаны не столько с уровнем гемоглобина, сколько с дозой ЭПО: более высокие дозы, требовавшиеся пациентам с резистентностью к терапии, сопровождалось повышением рисков сердечно-сосудистых событий и смерти [6, 7]. К настоящему времени появилось немало исследований, которые свидетельствуют, что сохранность почечной функции и качество жизни выше при более раннем назначении ЭПО – при снижении уровня гемоглобина менее 110 г/л [8].

Следует отметить, что пролонгированные формы ЭПО (ДЭ и CERA) появились и стали широко использоваться в клинической практике значительно позже, чем к-ЭПО. Соответственно в рекомендациях KDIGO 2012 г. [5] нет конкретных данных об этих препаратах в связи с незначительным числом весомых сравнительных РКИ ЭПО-продолгов и к-ЭПО на тот момент, а опасения в отношении их безопасности остаются до сих пор. Продолжают публиковаться работы, утверждающие, что применение ЭПО-продолгов сопровождается более высокой смертностью, сердечно-сосудистой заболеваемостью, инфекциями, особенно при достижении уровня гемоглобина 100–110 г/л (по сравнению с 90–100 г/л) [9].

Целью настоящего обзора стало обобщение данных об эффективности и безопасности в лечении ренальной анемии наиболее длительно действующего ЭПО – CERA (Мирцера) и его дополнительных благоприятных свойствах, не имеющих прямого отношения к антианемическому действию.

Исследование эффективности и безопасности CERA

В 2019 г. опубликованы результаты масштабного (2818 пациентов) и наиболее продолжительного на сегодняшний день исследования MIRCERA PASS, позволившие внести ясность в отношении безопасности CERA по сравнению с другими ЭПО [10]. В данном РКИ проведено сравнение исходов ХБП (сердечно-сосудистых событий и смертности) на фоне терапии CERA и остальных видов ЭПО (к-ЭПО и ДЭ).

В каждую группу включили по 1409 пациентов с уровнем гемоглобина менее 110 г/л без железодефицита, 3/4 которых в обеих группах находились на заместительной почечной терапии (гемо- и перитонеальный диализ), 1/4 – на додиализных стадиях ХБП. Среднее время наблюдения составило 3,4 года (максимально – до 8,4 года). В течение первых семи лет исследования средние недельные дозы CERA составляли 18,8–28,0 мкг, ДЭ – 13,3–23,3 мкг, к-ЭПО – 3604–5345 МЕ. Целевым считался уровень гемоглобина 100–120 г/л, при этом в группе CERA он сохранялся на протяжении 67% времени наблюдения, а в группе других ЭПО – в течение 68%. Группы не различались по гендерно-возрастному составу, коморбидности и обмену железа [10].

Согласно результатам исследования [10], не отмечено различия в частоте достижения комбинированной первичной конечной точки (совокупного количества нефатальных инфарктов миокарда, инсультов и смертей от любых причин): 45% в группе CERA и 46% в группе других ЭПО ($p = 0,54$). Количество достигнутых вторичных конечных точек (отдельно нефатальных и фатальных сердечно-сосудистых событий и смертей от любых причин)

также не различалось по группам. Таким образом, представленное в работе [10] РКИ убедительно доказало, что по эффективности и безопасности CERA не уступает к-ЭПО и ДЭ.

Следующей связанной с ЭПО-терапией проблемой стал вопрос о дозах, необходимых для достижения целевого уровня гемоглобина. Многочисленные исследования зафиксировали повышение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с низкой ЭПО-чувствительностью, требовавшей повышенных доз для достижения целевого уровня гемоглобина. В основном эти исследования проводились с к-ЭПО, поэтому возникла необходимость сравнить риск достижения исходов ХБП у пациентов, получающих высокие дозы к-ЭПО и ЭПО-продолгов. В опубликованном в 2020 г. исследовании [11] 229 пациентов получали к-ЭПО (альфа и бета) и 403 пациента – пролонгированные ЭПО (CERA и ДЭ). Медиана времени наблюдения составила 3,6 года. Конечными точками стали достижение терминальной ХБП и смерть от любых причин. При повышении дозы к-ЭПО > 105 МЕ/кг/нед (2500–2800 МЕ/диализ) риск достижения терминальной ХБП и смерти возрастал на 37%, увеличение дозы пролонгированных ЭПО не сопровождалось повышением риска достижения конечных точек.

Исходя из полученных данных, авторы работы [11] предлагают заменять к-ЭПО на пролонгированные ЭПО тем пациентам, которые получают высокие дозы к-ЭПО для поддержания целевого уровня гемоглобина. Недостаточная чувствительность к ЭПО и необходимость повышения дозы ЭПО тесно связаны с коморбидностью пациентов, которая возрастает у больных на ПГД по мере удлинения времени пребывания на диализе.

В недавнем исследовании MIRIAD [12] изучена взаимосвязь дозы CERA с индексом коморбидности Charlson в реальной клинической практике. У 585 пациентов на ПГД индекс коморбидности Charlson

составил ≤ 3 (12%), 4–5 (17%), 6–7 (31%), ≥ 8 (40%). При этом они получали терапию CERA с частотой введения раз в месяц в течение полугодия; средняя начальная доза CERA – 100 мкг/мес. В дальнейшем проводилась коррекция дозировки с целью сохранения уровня гемоглобина в интервале 100–120 г/л (отклонение не более ± 10 г/л) на протяжении всего исследования. Этого удалось добиться у 85% пациентов. Анализ ежемесячных средних доз CERA в группах с разной коморбидностью показал, что у пациентов с индексом Charlson ≤ 3 и уровнем С-реактивного белка < 5 мг/л доза CERA была достоверно ниже, чем в других группах. Но дозы CERA не различались в группах с индексом Charlson от 4 до 8 [12].

Таким образом, преимущество CERA по сравнению с к-ЭПО состоит в том, что его дозы остаются стабильными независимо от количества сопутствующих патологий у пациента на ПГД. Это позволяет избежать повышения риска неблагоприятных исходов, связанного с возрастанием дозы ЭПО. Учитывая приведенные данные, можно рекомендовать перевод с к-ЭПО на CERA пациентов с высоким индексом коморбидности Charlson.

Одним из осложнений ЭПО-терапии признано усугубление артериальной гипертензии. Данное неблагоприятное воздействие ЭПО реализуется как косвенно (повышение числа эритроцитов и вязкости крови), так и прямо (воздействии на ЭПО-рецепторы клеток эндотелия сосудистой стенки и стимуляция повышенного синтеза эндотелина) [13].

Японские исследователи [14] изучили влияние CERA и ДЭ на артериальное давление у пациентов с ХБП на додиализных стадиях, учитывая различия в фармакологических механизмах ЭПО-пролонгов и к-ЭПО. В РКИ участвовали 38 пациентов. Средний возраст 74 года, средняя скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 20 мл/мин, уровень гемоглобина менее 110 г/л. Через 24 месяца для конечного анали-

за были доступны 27 пациентов: 14 – в группе CERA, 13 – в группе ДЭ. Не было отмечено ухудшения течения артериальной гипертензии (по уровням офисного и амбулаторного артериального давления), но авторы отметили, что большинство пациентов в обеих группах к концу наблюдения увеличили дозы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, что косвенно может свидетельствовать о наличии гипертензивного эффекта пролонгированных ЭПО. Результаты работы [14] свидетельствуют, что терапия к-ЭПО и пролонгированными ЭПО должна проводиться с постоянным контролем артериального давления и при необходимости коррекцией доз гипотензивных препаратов.

Важной проблемой в клинической практике считается замена одного вида ЭПО на другой, например в связи с нестабильностью уровня гемоглобина в период перехода пациента на заместительную почечную терапию или в условиях появления дополнительных факторов усугубления анемии.

Универсальность препарата Мирцера была продемонстрирована в исследовании [15], где 27 пациентов получали терапию CERA в режиме ежемесячных инъекций в течение 24 недель перед плановым началом перитонеального диализа (ПД) и в течение первых 24 недель ПД. Изучались стабильность поддержания уровня гемоглобина в целевом интервале, динамика дозировок CERA, индекс резистентности к терапии.

Показано, что в течение 48 недель наблюдения уровень гемоглобина постоянно находился в целевом интервале (105–115 г/л), но для поддержания его в последний месяц перед переходом на заместительную почечную терапию потребовалось увеличить дозу CERA в среднем на 50%. Через месяц после начала ПД уровень гемоглобина у части пациентов превысил верхнюю границу целевого интервала, средняя доза CERA была возвращена на додиализный уровень. Исследование [15] подтверждает возможность непрерывного продолжения терапии CERA, нача-

той на додиализных стадиях ХБП, после перехода на заместительную почечную терапию с минимальной коррекцией дозы и стабильным уровнем гемоглобина.

В РКИ [16], направленном на оценку эффективности ЭПО-пролонгов в переходный период от 5-й додиализной стадии ХБП на ПГД, авторы сравнили две группы пациентов: 37 человек – на терапии CERA, 26 – на терапии ДЭ. Включались пациенты, получавшие указанный вид ЭПО в течение не менее шести месяцев до начала исследования. В обеих группах препараты вводились с интервалом раз в четыре недели в сопоставимых дозах. В результате к началу ПГД в группе CERA уровень гемоглобина ≥ 100 г/л наблюдался у 47,4% пациентов, а в группе ДЭ – у 19,2% ($p < 0,05$). Увеличение числа ретикулоцитов достоверно более выражено также при терапии CERA. Степень изменения дозировок в процессе лечения и индекс резистентности к ЭПО не различались. Эти данные свидетельствуют о более стабильном поддержании уровня гемоглобина в переходном периоде на терапии CERA, если именно этот ЭПО-пролонг выбирали для лечения анемии на преддиализных стадиях ХБП.

Интересное наблюдение различного влияния ЭПО-пролонгов на поддержание уровня гемоглобина у пациентки с миелодиспластическим синдромом легкого течения в сочетании с ХБП стадии 5Д опубликовано в 2017 г. [17]. Для снижения потребности в гемотрансфузиях пациентке назначили ДЭ как обладающий большей эффективностью в этом случае, чем к-ЭПО. Терапия ДЭ была адекватной, уровень гемоглобина поддерживался в целевом интервале без гемотрансфузий. Но через год была отмечена быстрая отрицательная динамика анемии и без гемотрансфузий удерживать приемлемый уровень гемоглобина уже не удавалось. Диагноз апластической красноклеточной анемии был отвергнут, антител к ЭПО не обнаружено, других причин снижения уровня гемоглобина выяв-

лено не было. Ситуацию расценили как развитие резистентности к ДЭ. Пациентку перевели на терапию CERA, которая оказалась столь успешной, что полностью избавила ее от гемотрансфузий, уровень гемоглобина превысил 100 г/л. Более чем через год рецидивов анемии не зафиксировано. Авторы наблюдения предположили, что так же, как более выраженное протективное действие ДЭ на красный росток по сравнению с к-ЭПО предотвращает апоптоз и поддерживает дифференцировку предшественников эритроцитов за счет более длительной рецепторной стимуляции, CERA превосходит в этом отношении ДЭ из-за еще более длительного периода полувыведения [17].

Лицам младше 18 лет применение CERA пока не рекомендуется в связи с недостатком сведений об эффективности и безопасности препарата у этого контингента пациентов. Вместе с тем опубликованы данные об успешном применении CERA в педиатрии. В исследовании [18] участвовали 64 пациента в возрасте от 6 до 17 лет, находящихся на ПГД и получающих к-ЭПО или ДЭ. Всех пациентов перевели на терапию CERA. Исходное соотношение доз рассчитывалось следующим образом: 4 мкг CERA раз в четыре недели на каждые 125 МЕ к-ЭПО в неделю или на каждые 0,55 мкг ДЭ в неделю.

В последующие 16 недель проводил период титрации дозы с целью поддержания уровня гемоглобина в диапазоне 100–120 г/л. Еще четыре недели занял период стабилизации, затем наблюдение продолжалось на протяжении 52 недель. Основной целью наблюдения стал сбор сведений о безопасности терапии в данной возрастной группе. К этому 52-недельному периоду оценки безопасности подошло 37 пациентов (остальные отсеялись в первые 20 недель исследования преимущественно из-за трансплантации почки) [18].

За время исследования нежелательные явления наблюдались у 73% пациентов, в том числе

у 24% – серьезные. Но только в двух случаях нежелательные явления (тромбоз сосудистого доступа) были отнесены к влиянию CERA. Артериальная гипертензия была зафиксирована как нежелательное явление у восьми пациентов, у семи из которых она проявлялась и ранее. В целом никаких новых нежелательных явлений по сравнению с уже известными данными для взрослой популяции отмечено не было [18]. Можно предположить, что по мере накопления подобных исследований CERA, как и ДЭ, будет сертифицирован для использования в педиатрической практике.

Плейотропные эффекты CERA

Еще в 2007 г. J. Menne и соавт. [19] опубликовали результаты экспериментального исследования на линии мышей, нокаутированных по рецептору к лептину, с моделью диабетической нефропатии. На фоне терапии CERA было отмечено резкое замедление процессов фиброза в почках, подтверждавшееся снижением его маркеров в клетках канальцев.

Недавно благоприятное влияние CERA на процессы фиброза в почках было подтверждено в экспериментальной работе немецких исследователей [20]. Они наблюдали за прогрессией фиброза интерстиция в группах мышей с моделью диабетической нефропатии, получавших CERA и плацебо, а также в группе контроля (здоровые мыши, получавшие плацебо). В отличие от состояния паренхимы почек у мышей, получавших плацебо, на фоне CERA отмечалось значительно меньшее количество продуцирующих матрикс миофибробластов, депозитов коллагена I типа и фибронектина, экспрессии маркера повреждения канальцевых клеток KIM-1. Объяснение заключается в способности CERA ингибировать дифференцировку миофибробластов, повышать репаративные процессы в эпителии канальцев и снижать экспрессию цитокина TGF- β 1.

Влияние CERA на сохранность функции почек у пациентов

с анемией на додиализных стадиях ХБП отражено в публикации результатов проспективного исследования MIRACLE CKD [21]. Проанализированы безопасность препарата у 4601 пациента и результаты воздействия на функцию почек в зависимости от ответа на терапию к 12-й неделе на основе сравнения групп с достигнутым уровнем гемоглобина более 110 г/л и менее 110 г/л. Сохранность почечной функции оценивалась по следующим конечным точкам: удвоение уровня креатинина, снижение СКФ менее 6 мл/мин или переход на диализ. К концу двухлетнего периода наблюдения в группе с лучшим ответом на терапию CERA (достижение уровня гемоглобина более 110 г/л к 12-й неделе) избежали конечных точек 51,47% пациентов, а в группе с уровнем гемоглобина менее 110 г/л – только 37,57%. При этом в первой группе для достижения к 12-й неделе более высокого уровня гемоглобина потребовались достоверно более низкие дозы CERA.

Авторы предположили, что лучший ответ на терапию CERA служит предиктором благоприятного почечного исхода [21]. Частота других нежелательных явлений (сердечно-сосудистые события, усугубление артериальной гипертензии) была одинаково низкой в обеих группах и не превышала 4,3%, что свидетельствует об отсутствии неблагоприятного влияния на сердечно-сосудистую заболеваемость уровня гемоглобина выше 110 г/л. Дополнительное снижение прогрессии потери функции почек отмечалось у пациентов, у которых уровень гемоглобина более 110 г/л удерживался не менее шести месяцев за время наблюдения.

Проведенные в 2005–2008 гг. исследования показали, что ЭПО (в том числе пролонгированные формы), помимо стимуляции эритропоэза и снижения ишемии тканей на фоне улучшения кислородной насыщенности крови, могут оказывать прямой протективный эффект на клетки эндотелия, кардиомиоциты, нейтроциты через стимуляцию

антиапоптотических сигнальных каскадов (JAK2/STAT5, PI3K/AKT pathways и др.).

В экспериментальной работе [22] показано кардиопротективное действие CERA при диабетической кардиомиопатии. В этом исследовании 33 мыши линии db/db (с диабетом и диабетической кардиомиопатией, характеризующейся кардиофиброзом и контрактильной дисфункцией) в возрасте шести недель разделены на три группы: первая – плацебо, вторая – получающие низкие дозы CERA раз в неделю, третья – получающие высокие дозы CERA раз в неделю. Продолжительность терапии составила 14 недель, после чего изучили биопсийный материал сердечной мышцы. Показано, что CERA обладает заметным кардиопротективным эффектом за счет подавления экспрессии цитокина TGF- β и активации атриального натрийуретического пептида и протеинкиназного сигнального пути (ANP-p и AKT pathway), препятствующего апоптозу кардиомиоцитов.

В отношении влияния на эритроциты данные противоречивы. С одной стороны, в 2016 г. опубликованы результаты исследования с участием здоровых добровольцев, показавшие, что на 10-й день после инъекции 200 мкг CERA отмечается повышение агрегации эритроцитов на 67% [23]. К 20-му дню после введения препарата оно постепенно нивелируется, что может настораживать с учетом возрастания риска тромбообразования.

С другой стороны, в 2018 г. проведено экспериментальное рандомизированное исследование на крысах (с моделью уремии), которое убедительно продемонстрировало положительное влияние CERA на измененную морфологию эритроцитов при уремии: значительно уменьшилась деформируемость эритроцитов и увеличился их обмен. Косвенным признаком улучшения обмена стало снижение повышенного в условиях уремии уровня интрацеллюлярного кальция в эритроцитах крыс на фоне терапии CERA [24]. Гипотетически, положительный эффект CERA

на морфологию эритроцитов также может быть связан с антиоксидантным действием пролонга [25].

Одним из ключевых регуляторов гомеостаза железа в организме считается гормон гепсидин, вырабатываемый клетками печени. Гепсидин блокирует абсорбцию железа в кишечнике путем деградации ферропортина в энтероцитах, обмен железа в макрофагах и выход железа из депо в клетках печени. Уровень гепсидина повышен при 3–5-й стадиях ХБП вследствие снижения его выведения почками и повышения продукции на фоне хронического воспаления, сопровождающего уремию. Ранее проводившиеся исследования показали, что ЭПО может прямо подавлять экспрессию мРНК гепсидина в клеточной культуре гепатоцитов *in vitro* [26]. Затем появились работы, которые показали возможность снижения гепсидина и улучшение обмена железа при назначении ЭПО пациентам с ренальной анемией [27]. Японские исследователи сравнили влияние на экспрессию мРНК гепсидина и его уровень при применении различных видов ЭПО (к-ЭПО и CERA) в экспериментальной работе на генетически модифицированной линии мышей [28]. Уровень гепсидина, мРНК гепсидина в гепатоцитах и уровень гемоглобина контролировали исходно и через два, пять, восемь, 11 и 14 дней после инъекции сопоставимых доз к-ЭПО и CERA, а также после инъекции того же объема 0,05%-ного раствора полиоксэтилен сорбитан моноолеата (пищевой эмульгатора) в группе контроля. В контрольной группе изменений в отслеживаемых показателях не произошло, тогда как в группах, получавших ЭПО, уровень гепсидина снижался, а гемоглобина – повышался. При этом в группе, получавшей CERA, эти процессы были существенно более выраженными и продолжались дольше.

Изучение этой темы было продолжено в наблюдательном клиническом исследовании [29], продемонстрировавшем более адекватный обмен железа, сопровождающийся снижением потребности в железе

на фоне терапии CERA по сравнению с ДЭ. В ходе исследования 33 пациента с уровнем гемоглобина 90–120 г/л, находившихся на ПГД не менее года и получавших лечение ДЭ не менее трех месяцев в дозах 10–60 мкг в неделю, были переведены на терапию CERA в сопоставимых дозах (25–150 мкг) с интервалом раз в две недели. Период наблюдения составил 12 месяцев. В целом уровень гемоглобина был стабилен на протяжении всего исследования.

Количество пациентов с уровнем гемоглобина в целевом интервале (100–120 г/л) составило 69,7–87,9%. Помимо общего анализа проводился анализ по двум группам (переведенных с низких и высоких доз ДЭ), показавший, что количество пациентов с целевым уровнем гемоглобина варьирует от 59,1 до 80,1% в группе высоких доз и от 81,8 до 100% в группе низких доз. После перевода доза CERA была стабильной (68,2–77,3 мкг в две недели), но по группам наблюдались различия. При переводе с высоких доз ДЭ доза CERA не менялась, а в группе низких доз ДЭ она достоверно снижалась к 32-й неделе и оставалась достоверно сниженной до 48-й недели (вероятно, в связи с более низкой резистентностью к ЭПО) [29]. У всех 33 пациентов после перехода на терапию CERA отмечалась тенденция к снижению дозы железа сахарата к концу исследования (10–12 недель), но статистического различия достигнуто не было ($p = 0,51$). При дополнительном анализе по группам достоверность в снижении потребности в железе была достигнута в группе низких доз. Такое сочетание снижения доз CERA и соответствующего уменьшения потребности в железе авторы объяснили более эффективным использованием депонированного в организме железа вследствие уменьшения уровня гепсидина [29].

Подводя итог влиянию на уровень гепсидина и улучшение обмена железа, можно утверждать, что CERA предпочтительнее, чем к-ЭПО и ДЭ, у пациентов с повышенной потребностью в препаратах железа.

Правила назначения препарата Мирцера ЭПО-наивным пациентам и перевода с терапии другими ЭПО (инструкция ЛС 002182/08-300611)

| Вид назначения | Условие предыдущей терапии | Рекомендуемая доза CERA |
|---------------------|----------------------------|-----------------------------------------|
| ЭПО-наивный пациент | До диализа | 1,2 мкг/кг/мес, подкожное введение |
| | На диализе | 0,6 мкг/кг/2 нед, внутривенное введение |
| Перевод с к-ЭПО | к-ЭПО < 8000 МЕ/нед | 120 мкг/мес или 60 мкг/2 нед |
| | к-ЭПО 8000–16 000 МЕ/нед | 200 мкг/мес или 100 мкг/2 нед |
| | к-ЭПО > 16 000 МЕ/нед | 360 мкг/мес или 180 мкг/2 нед |
| Перевод с ДЭ | ДЭ < 40 мкг/нед | 120 мкг/мес или 60 мкг/2 нед |
| | ДЭ 40–80 мкг/нед | 200 мкг/мес или 100 мкг/2 нед |
| | ДЭ > 80 мкг/нед | 360 мкг/мес или 180 мкг/2 нед |

Оценка предпочтений пациентов

При лечении анемии на додиализных стадиях и перитонеальном диализе, когда частота посещений лечебного учреждения не связана с проведением регулярных, жизненно необходимых процедур гемодиализа, особенно важна приверженность пациентов проводимой терапии. Для этого нужно, чтобы лечение не доставляло дополнительных неудобств в жизни пациента, к которым можно отнести частые болезненные инъекции, необходимость постоянно быть «привязанным» к лечебному учреждению, ограничивающую свободу передвижения, трудности с транспортировкой и хранением препарата в специфических условиях (в термобоксах, холодильнике). Для оценки предпочтений пациентов на додиализных стадиях ХБП, получающих ЭПО-терапию, выполнено исследование методом голосования на цифровых планшетах (PERCEPOLIS study) [30]. Голосование проводилось дважды с интервалом шесть месяцев. В исследовании участвовали 789 пациентов, среди которых наивные, то есть получавшие препараты ЭПО *de novo* при исходном опросе, а также лица, находившиеся на длительной терапии. Опросник содержал семь характеристик, относящихся к терапии ЭПО (частота и болезненность инъекций, контакт с медицинским персоналом, эффективность терапии, достигнутый уровень гемоглобина, условия получения и хранения препарата). Каждая

характеристика разделялась на несколько качественных градаций (например, уровни частоты инъекций: 1-й – ежемесячно, 2-й – раз в две недели, 3-й – еженедельно; уровни эффективности лечения: эффективно в более чем 90% случаев, эффективно в 70–90% случаев и т.д.) [30]. Согласно статистическому анализу заполненных опросников, наиболее весомой характеристикой ЭПО оказалась частота введения препарата раз в месяц, превысившая по значению даже степень эффективности терапии. Остальные характеристики пациенты оценили как малозначимые.

Экономическая составляющая терапии CERA

При оценке экономической составляющей лечения ренальной анемии предыдущие исследования показали, что введение к-ЭПО представляет дополнительную нагрузку на медицинский персонал [31]. Мирцера, пролонгированный стимулятор рецепторов к ЭПО, позволяет эффективно поддерживать целевой уровень гемоглобина при введении раз в месяц у пациентов как на додиализных стадиях ХБП, так и на заместительной диализной терапии [32, 33]. В нескольких исследованиях, посвященных экономической эффективности перевода пациентов с к-ЭПО на пролонги (CERA, ДЭ), экономический эффект оценен в денежном выражении [34, 35]. Цена терапии включает затраты на приготовление каждой дозы инъекции и время на введение препарата, а также расходный ма-

териал, необходимый для введения каждой дозы.

Исследование, сравнивавшее затраты рабочего времени и расходного материала на терапию к-ЭПО и CERA, было опубликовано в 2019 г. [36]. В течение года на терапию к-ЭПО (трижды в неделю) на каждого пациента тратится 20,3 часа против 1,1 часа на терапию CERA (раз в месяц). В денежном эквиваленте (стоимость труда медсестры) это составило 82,68 долл. США для к-ЭПО и 4,4 долл. США для CERA. Таким образом, перевод пациента с терапии к-ЭПО на CERA позволил сэкономить 78,28 долл. США. Годовая стоимость расходных материалов для инъекций составила 10,92 долл. США на одного пациента для к-ЭПО и 1,08 долл. США – для CERA, что также позволяет увеличить экономию средств. Оплата труда и стоимость расходного материала существенно различаются в разных странах, но приведенное исследование позволяет сопоставить порядок трат на терапию короткими и пролонгированными ЭПО.

Дозы CERA (Мирцера)

В таблице приведены рекомендуемые дозы CERA для начала терапии и перевода на терапию CERA с других ЭПО согласно инструкции ЛС 002182/08-300611. В дальнейшем доза препарата индивидуально корректируется по правилам, указанным в Российских национальных рекомендациях по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек [37]. В период титрации дозы (достижение целевого интервала гемогло-

бина) ежемесячный прирост гемоглобина должен соответствовать 10–20 г/л. При повышении уровня гемоглобина менее 10 г/л доза увеличивается на 25% от исходной. Если прирост уровня гемоглобина превысил 20 г/л, доза уменьшается на 25%. В период поддерживающей терапии (удержание уровня гемоглобина в целевом интервале) доза CERA не меняется, если интервал

уровней гемоглобина соответствует значениям от 100 до 120 г/л.

Заключение

CERA (Мирцера) – эффективный и безопасный препарат для лечения ренальной анемии, который не уступает другим ЭПО в снижении сердечно-сосудистых событий и общей смертности при лечении ренальной анемии. Препарат

Мирцера обладает рядом плейотропных эффектов, приводящих к снижению апоптоза кардиомиоцитов, фиброза интерстиция почек и синтеза острофазового белка гепсидина, что обеспечивает дополнительные преимущества получающим его пациентам. Препарат удобен и экономичен в применении как для пациентов, так и для медицинского персонала. 🌐

Литература

1. Stauffer M.E., Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 1. P. e84943.
2. Sofue T., Nakagawa N., Kanda E. et al. Prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease in Japan: a nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB) // PLoS One. 2020. Vol. 15. № 7. P. e0236132.
3. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. // Нефрология и диализ. 2016. Т. 18. № 2. С. 98–164.
4. Fuller D.S., Robinson B.M., Locatelli F., Pisoni R.L. Patterns of erythropoiesis-stimulating agent use in European hemodialysis patients: the dialysis outcomes and practice patterns study // Nephron. 2018. Vol. 140. № 1. P. 24–30.
5. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease // Kidney Int. Suppl. 2012. Vol. 2. № 4. P. 279–335.
6. Szczech L.A., Barnhart H.X., Inrig J.K. et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes // Kidney Int. 2008. Vol. 74. № 6. P. 791–798.
7. McCullough P.A., Barnhart H.X., Inrig J.K. et al. Cardiovascular toxicity of epoetin-alfa in patients with chronic kidney disease // Am. J. Nephrol. 2013. Vol. 37. № 6. P. 549–558.
8. Akizawa T., Tsubakihara Y., Hirakata H. et al. A prospective observational study of early intervention with erythropoietin therapy and renal survival in non-dialysis chronic kidney disease patients with anemia: JET-STREAM Study // Clin. Exp. Nephrol. 2016. Vol. 20. № 6. P. 885–895.
9. Sakauchi Y., Hamano T., Wada A., Masakane I. Types of erythropoietin-stimulating agents and mortality among patients undergoing hemodialysis // J. Am. Soc. Nephrol. 2019. Vol. 30. № 6. P. 1037–1048.
10. Locatelli F., Hannedouche T., Fishbane S. et al. Cardiovascular safety and all-cause mortality of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta and other erythropoiesis-stimulating agents in anemia of CKD: a randomized noninferiority trial // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2019. Vol. 14. № 12. P. 1701–1710.
11. Minutolo R., Garofalo C., 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. 2020. Vol. 36. № 2. P. 267–274.
12. Frimat L., Amirou M., Jaulin J.-P. et al. Impact of comorbidities on hemoglobin stability in patients with chronic kidney insufficiency on hemodialysis, treated with CERA in current practice: the MIRIADE study // Nephrol. Ther. 2019. Vol. 15. № 3. P. 162–168.
13. Krapf R., Hulter H.N. Arterial hypertension induced by erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents (ESA) // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 4. № 2. P. 470–480.
14. Ohki K., Wakui H., Uneda K. et al. Effects of erythropoietin-stimulating agents on blood pressure in patients with non-dialysis CKD and renal anemia // Kidney Dis. (Basel). 2020. Vol. 6. № 4. P. 299–308.
15. 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. 2020. October 6. Published online.
16. Oka S., Obata Y., Torigoe K. et al. A comparative study of the hemoglobin-maintaining effects between epoetin-β pegol and darbepoetin-α in patients with chronic kidney disease during 3 months before dialysis initiation // Drugs R. D. 2017. Vol. 17. № 3. P. 389–396.
17. Ikenoue T., Naito H., Kitamura T., Hattori H. Epoetin β pegol (continuous erythropoietin receptor activator, CERA) is another choice for the treatment of anemia in myelodysplastic syndrome: a case report // J. Med. Case Rep. 2017. Vol. 11. № 1. P. 296.
18. Fischbach M., Wühl E., Reigner S.C.M. et al. Efficacy and long-term safety of C.E.R.A. maintenance in pediatric hemodialysis patients with anemia of CKD // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2018. Vol. 13. № 1. P. 81–90.
19. Menne J., Park J.-K., Shushakova N. et al. The continuous erythropoietin receptor activator affects different pathways of diabetic renal injury // J. Am. Soc. Nephrol. 2007. Vol. 18. № 7. P. 2046–2053.

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.



P-ФАРМ
Инновационные технологии здоровья

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

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; состояние, сопровождающееся гиперкальциемией (например, гиперпаратиреоз, множественная миелома, саркоидоз, метастатическая карцинома); уровень калия в плазме ниже 5 ммоль/л; детский возраст до 18 лет в связи с недостаточ-

стью 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 «ОРТАТ», Россия, 157092, Костромская обл., Суванский район, с. Северное, мкр. Харитоново, тел./факс: +7 (4942) 650-806.

20. 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. Vol. 7. № 2. P. 15.
21. 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. Vol. 23. № 3. P. 349–361.
22. Shushakova N., Park J.K., Menne J., Fliser D. Chronic erythropoietin treatment affects different molecular pathways of diabetic cardiomyopathy in mouse // *Eur. J. Clin. Invest.* 2009. Vol. 39. № 9. P. 755–760.
23. Joré C., Brun J.-F., Varlet-Marie E. Rise in RBC aggregability and concomitant decrease in blood pressure 10 days after injection of the long acting erythropoietin analogue methoxy polyethylene glycol-epoetin- β (MIRCERA®) // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2016. Vol. 64. № 4. P. 809–816.
24. 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. Vol. 19. № 1. P. 19.
25. Bartnicki P., Fijałkowski P., Majczyk M. et al. Effect of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta on oxidative stress in predialysis patients with chronic kidney disease // *Med. Sci. Monit.* 2013. Vol. 19. P. 954–959.
26. Pinto J.P., Ribeiro S., Pontes H. et al. Erythropoietin mediates hepcidin expression in hepatocytes through EPOR signaling and regulation of C/EBPalpha // *Blood.* 2008. Vol. 111. № 12. P. 5727–5733.
27. Ashby D.R., Gale D.P., Busbridge M. et al. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease // *Kidney Int.* 2009. Vol. 75. № 9. P. 976–981.
28. Sasaki Y., Noguchi-Sasaki M., Yasuno H. et al. Erythropoietin stimulation decreases hepcidin expression through hematopoietic activity on bone marrow cells in mice // *Int. J. Hematol.* 2012. Vol. 96. № 6. P. 692–700.
29. Kawai T., Kusano Y., Yamada K. et al. Long-term maintenance of hemoglobin levels in hemodialysis patients treated with bi-weekly epoetin beta pegol switched from darbepoetin alfa: a single-center, 12-month observational study in Japan // *J. Artif. Organs.* 2019. Vol. 22. № 2. P. 146–153.
30. Vigneau C., Choukroun G., Isnard-Bagnis C. et al. «Doctor, can I have less frequent injection with highly efficient treatment?» A patient centered study using an electronic choice-based conjoint analysis (ePRO) to assess real world preferences regarding erythropoiesis stimulating agent to treat anaemia in chronic kidney disease (PERCEPOLIS study) // *Nephrol. Ther.* 2019. Vol. 15. № 3. P. 152–161.
31. De Cock E., Dellanna F., Khellaf K. et al. Time savings associated with C.E.R.A. once monthly: a time-and-motion study in hemodialysis centers in five European countries // *J. Med. Econ.* 2013. Vol. 16. № 5. P. 648–656.
32. Carrera F., Lok C.E., De Francisco A. et al. Maintenance treatment of renal anaemia in haemodialysis patients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. Vol. 25. № 12. P. 4009–4017.
33. Mann J.F., De Francisco A., Nassar G., Canaud B. Fewer dose changes with once-monthly C.E.R.A. in patients with chronic kidney disease // *Clin. Nephrol.* 2011. Vol. 76. № 1. P. 9–15.
34. Maoujoud O., Ahid S., Dkhissi H. et al. The cost-effectiveness of continuous erythropoiesis receptor activator once monthly versus epoetin thrice weekly for anaemia management in chronic haemodialysis patients // *Anemia.* 2015. Vol. 2015. P. 189404.
35. Gonzalez P., Gomez E., Vargas J. Renal anemia (RA) treatment in Mexican public health care institutions: an evaluation of the costs and consequences // *Value Health.* 2009. Vol. 12. № 7. P. A379–A380. PSY25.
36. Chacón-Araya M., Rey-Rodríguez D., De León F.R. et al. Time spent on erythropoietin stimulating agents administration in hemodialysis centers in Panama: a time and motion study // *J. Med. Econ.* 2019. Vol. 22. № 8. P. 736–741.
37. Шило В.Ю., Земченков А.Ю., Гуревич К.Я. и др. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек // *Нефрология и диализ.* 2016. Т. 18. № 1. С. 19–34.

Possibilities of EPO-Therapy Optimizing in Patients with Renal Anemia

N.A. Mikhaylova, PhD

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Nataliya A. Mikhaylova, natmikhailova@mail.ru

The article discusses the current aspects of renal anemia treatment with the use of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (CERA), which has the longest half-life in comparison with other existing erythropoietin preparations. Provided the latest studies describing the erythropoiesis-stimulating and pleiotropic effects of CERA, as well as the economic advantages over short-acting erythropoietin.

Key words: chronic kidney disease, renal anemia, erythropoietin, methoxy polyethylene glycol-epoetin beta, CERA, Myrcera

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



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



Преимущества



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



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



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



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



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



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



Диалог с экспертом



1000+ онлайн-участников

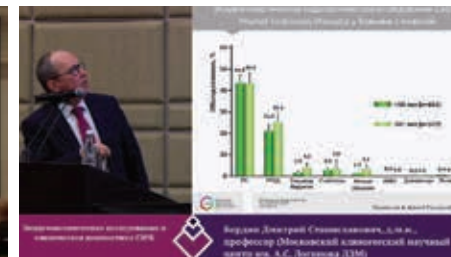


Изображения в 2 окна (презентация, спикер)



700+ просмотров записи вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Эффективность Аденопросина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, хроническим простатитом и симптомами нижних мочевых путей

Ю.Л. Демидко, д.м.н., проф., С.Н. Алленов, к.м.н., Т.А. Ужегов, к.м.н., И.Г. Каситериди, к.м.н.

Адрес для переписки: Юрий Леонидович Демидко, demidko1@mail.ru

Для цитирования: Демидко Ю.Л., Алленов С.Н., Ужегов Т.А., Каситериди И.Г. Эффективность Аденопросина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, хроническим простатитом и симптомами нижних мочевых путей // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 3 С. 34–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-3-34-40

*В статье приведен обзор результатов клинического применения препарата Аденопросин, созданного на основе биомассы личинок насекомых вида Непарный шелкопряд (*Lymantria dispar*). В анализ включали работы, в которых приведены показатели анкеты симптомов нижних мочевых путей в основной и контрольной группах. Процедура анализа состояла из получения интегральной количественной оценки с доверительным интервалом для изучаемого эффекта. Далее проверяли достоверность полученной интегральной оценки. В результате анализа объединенного массива данных получено подтверждение клинической эффективности Аденопросина в суппозиториях в отношении симптомов нижних мочевых путей. Таким образом, доказана эффективность Аденопросина в комплексном лечении и монотерапии симптомов нижних мочевых путей, обусловленных аденомой простаты, воспалением простаты и их сочетанием.*

Ключевые слова: хронический простатит, симптомы нижних мочевых путей, IPSS, Аденопросин

Введение

Хронический простатит (ХП) – широко распространенное заболевание, имеющее наряду с медицинским большое социальное значение. Пациенты с хроническим простатитом – преимущественно активные мужчины репродуктивного возраста. ХП не представляет непосредственной угрозы жизни, но существенно снижает ее качество. Несмотря на многокомпонентную длительную терапию, заболевание склонно к рецидивированию. Стандартная антибактериальная терапия не всегда приводит к от-

сутствию рецидивов заболевания, в связи с чем обоснованно применение комплексного подхода и назначение препаратов с различными механизмами действия (биостимуляторы, экстракты из тканей животных, растений и насекомых) [1].

Точный механизм действия на предстательную железу некоторых из них пока не полностью установлен и изучен. Одним из основных преимуществ данных назначений считается то, что препараты обладают минимальным количеством побочных эффектов. В 2019 г. на фармацевтическом

рынке появился новый энтомологический препарат Аденопросин, действующее вещество которого получают из биомассы личинок насекомых вида Непарный шелкопряд (*Lymantria dispar*). Препарат представлен в виде суппозитория. Основным терапевтическим эффектом Аденопросина в первую очередь является выраженное противовоспалительное и антиоксидантное действие [2, 3].

Биологически активные компоненты Аденопросина снижают образование фосфолипазы А2 и высвобождение арахидоновой кислоты, уменьшают проница-

емость капилляров, улучшают микроциркуляцию в предстательной железе.

Выраженное противовоспалительное действие Аденопросина было изучено в доклинических исследованиях и в дальнейшем получило свое подтверждение в результатах клинической практики [4, 5].

Цель – оценить результаты применения в клинической практике препарата Аденопросин.

Материал

Опубликованы результаты лечения аденомы простаты и ХП с применением препарата Аденопросин [6]. В этом исследовании контрольными точками были исходное состояние, а также состояние в первый и третий месяцы применения Аденопросина. Проведен анализ результатов обследования пациентов трех групп: с аденомой простаты без ХП, с аденомой простаты и ХП и пациентов с аденомой простаты, составивших группу контроля. Первая группа получала лечение Аденопросином в режиме монотерапии, вторая – Аденопросином в сочетании с антибактериальными препаратами, третья группа получала плацебо.

Статистически значимых различий по возрасту, а также по данным клинического исследования между группами не выявлено.

У пациентов первых двух групп отмечено стойкое улучшение балла по шкале оценки симптомов нижних мочевых путей (International Prostate Symptom Score, IPSS). При сравнении пациентов, получавших Аденопросин, и пациентов контрольной группы выявлено статистически значимое различие в динамике симптомов нижних мочевых путей. При этом у пациентов, получавших Аденопросин в монотерапии, отмечено стойкое снижение суммы баллов по шкале симптомов нижних мочевых путей на протяжении трех месяцев лечения. У больных, получавших Аденопросин и антибактериальную терапию, сумма баллов по шкале сим-

птомов нижних мочевых путей снизилась более выражено. Этот факт был объяснен дополнительным действием антибактериальной терапии [6].

У больных, получавших плацебо, показатель шкалы симптомов нижних мочевых путей снизился недостоверно. Кроме исследования динамики суммы баллов шкалы симптомов нижних мочевых путей в работе приведен анализ изменения объема простаты, остаточной мочи и показателей урофлоуметрии. На протяжении лечения больные исследуемых групп не отметили ухудшения состояния [6].

Авторы сделали вывод, что Аденопросин способствует быстрому и значительному улучшению общей симптоматики (у 70–80% пациентов) и уродинамических показателей в первые три-четыре недели применения. При последующем наблюдении достигнутый эффект сохранялся. Аденопросин способствует повышению максимальной скорости мочеиспускания, снижению объема остаточной мочи. Авторами отмечено, что на фоне применения Аденопросина не меняется уровень простатспецифического антигена (ПСА), и сделан вывод о том, что Аденопросин может применяться при лечении больных с аденомой простаты 1-й и 2-й стадий, ХП и их сочетанием как в виде монотерапии, так и в комплексном лечении [6].

Также описан опыт применения Аденопросина у 85 пациентов с аденомой простаты. Проведено сравнение динамики симптомов этих пациентов и 41 пациента контрольной группы, получавшего плацебо. Авторы зафиксировали положительную динамику симптомов нижних мочевых путей по шкале IPSS в группе Аденопросина на протяжении лечения, показатели значимо отличались от контрольной группы [3].

По результатам исследования, Аденопросин способствует быстрому и существенному улучшению общих симптомов и по-

казателей уродинамики в первые три-четыре недели лечения. Авторы считают, что уменьшение объема простаты происходит как за счет уменьшения отека в ткани предстательной железы, так и за счет влияния на сосудистую фазу капиллярной проницаемости при воспалении [3].

При сравнении лечения пациентов с аденомой простаты 1-й и 2-й стадий и ХП, которые получали консервативное лечение, отмечены лучшие результаты при комбинации с Аденопросином по сравнению с контрольной группой пациентов [7].

Исходные результаты клинического обследования у пациентов с аденомой простаты и простатитом основной группы, которые получали Аденопросин, и пациентов контрольной группы не имели значимых различий [7].

В результате применения лекарственного средства Аденопросин отмечена положительная динамика симптомов нижних мочевых путей, которая сохранялась на протяжении трех месяцев после лечения [7].

Авторами сделан вывод о хорошей эффективности и благоприятном профиле безопасности применения Аденопросина в суппозиториях при лечении пациентов с аденомой простаты и ХП. Аденопросин способствует быстрой и значимой положительной динамике симптомов нижних мочевых путей при умеренных признаках инфравезикальной обструкции в первые три-четыре недели применения с последующим сохранением эффекта.

Применение Аденопросина сопровождается повышением показателей скорости потока мочи, снижением объема остаточной мочи. При этом отмечено уменьшение поллакиурии и никтурии [7].

Авторы рекомендуют применение Аденопросина в лечении пациентов с аденомой простаты 1-й и 2-й стадий, сочетающейся с ХП [7].

Проведено исследование эффективности Аденопросина в лечении ХП [8]. Пациенты

с доказанным обострением ХП были разделены на две группы. Пациенты основной группы в комплексном лечении получали препарат Аденопросин в суппозиториях, пациенты контрольной группы Аденопросин не получали. Результаты исходного клинического обследования в группах не имели значимых различий.

После четырех недель лечения у пациентов основной группы отмечено снижение суммы баллов шкалы симптомов нижних мочевых путей, улучшение качества жизни. При контрольном исследовании зафиксирована положительная динамика показателей [8]. Авторы сделали вывод, что проведенное исследование свидетельствует о высокой эффективности Аденопросина при лечении ХП. Отмечена положительная динамика эректильной функции у обследуемых пациентов. Эффект от применения Аденопросина в суппозиториях проявляется в более раннем повышении качества адекватных эрекций, исчезновении тусклого оргазма, снижении частоты симптома «ожидания неудач» во время полового акта, прекращении болевого синдрома, а также нормализации объема и секрета предстательной железы и ее экстроструктуры [8].

Применение суппозитория Аденопросина у пациентов с аденомой простаты в сочетании с ХП было изучено у 22 пациентов [8]. Результаты лечения основной группы сравнивали с контрольной группой пациентов, которая характеризовалась аналогичными клиническими симптомами.

По данным анализа клинических и лабораторных показателей, в основной группе отмечено достоверное улучшение секреторной функции предстательной железы (увеличение количества лецитиновых зерен). У больных основной группы наблюдалось резкое возрастание числа лейкоцитов в секрете предстательной железы к окончанию лечения, что является несомненным признаком улучшения дренирования альвеол предстательной железы.

Через один и три месяца после окончания лечения в основной группе количество лейкоцитов в секрете простаты было значительно ниже по сравнению с исходным состоянием и пациентами контрольной группы. Это свидетельствует о более выраженном противовоспалительном эффекте предлагаемого лечения. Описанные изменения надежно коррелировали с уменьшением объема простаты в процессе лечения по данным трансректального ультразвукового исследования. Это также подтверждает противовоспалительный эффект Аденопросина. Необходимо отметить, что достоверного изменения уровня ПСА не отмечено ни в основной, ни в контрольной группе.

Снижение патологической симптоматики, по данным шкалы симптомов нижних мочевых путей, было более выраженным и продолжительным в основной группе, получавшей Аденопросин. У пациентов основной группы снижение болевого синдрома было выраженным по сравнению с пациентами контрольной группы. Это соотношение сохранялось весь период последующего наблюдения. Аналогичные результаты отмечены при оценке динамики симптомов нижних мочевых путей и эректильной функции. У пациентов основной группы, которая получала лечение Аденопросином, положительные изменения были более выраженными по сравнению с контрольной группой [9].

Анализ результатов проведенного лечения показал, что у пациентов, получавших лечение Аденопросином, отмечено значительное улучшение показателей секрета простаты, показателей урофлоуметрии, уменьшение объема простаты, а также суммы баллов шкалы симптомов нижних мочевых путей по сравнению с контрольной группой. Необходимо отметить, что у пациентов, получавших лечение Аденопросином, уменьшение суммы баллов по шкале симптомов нижних мочевых путей происходило за счет

ирритативной симптоматики. Таким образом, применение в комплексной терапии больных с аденомой простаты и ХП препарата Аденопросин в сочетании с современными методами физиотерапии значительно повышает эффективность проводимого лечения, улучшает качество жизни пациентов и позволяет сократить сроки лечения. Авторы утверждают, что срок лечения можно сократить с трех месяцев до 20 дней [9]. В начале применения препарата Аденопросин отмечается увеличение максимальной объемной скорости мочеиспускания, уменьшение времени мочеиспускания, снижение количества остаточной мочи. Отмечено также улучшение общего состояния пациентов с аденомой предстательной железы и ХП, снижение уровня лейкоцитов в секрете простаты, улучшение однородности экстроструктуры железы. Препарат регулирует тонус и перистальтику нижних сегментов мочевыводящих путей за счет сокращения частоты мочеиспускания, в том числе в ночное время, а также способствует уменьшению дизурических явлений, чувства неполного опорожнения мочевого пузыря и напряжения при мочеиспускании [10, 11]. По данным анализа результатов применения Аденопросина, на протяжении месяца у 30 пациентов с ХП получен положительный клинический эффект [11].

Проведенный анализ выявил, что при применении препарата Аденопросин в комплексной терапии у пациентов с хроническим бактериальным простатитом в среднем на 4 балла снижается индекс симптомов хронического простатита Национального института здоровья США (National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index, NIH-CPSI) [11].

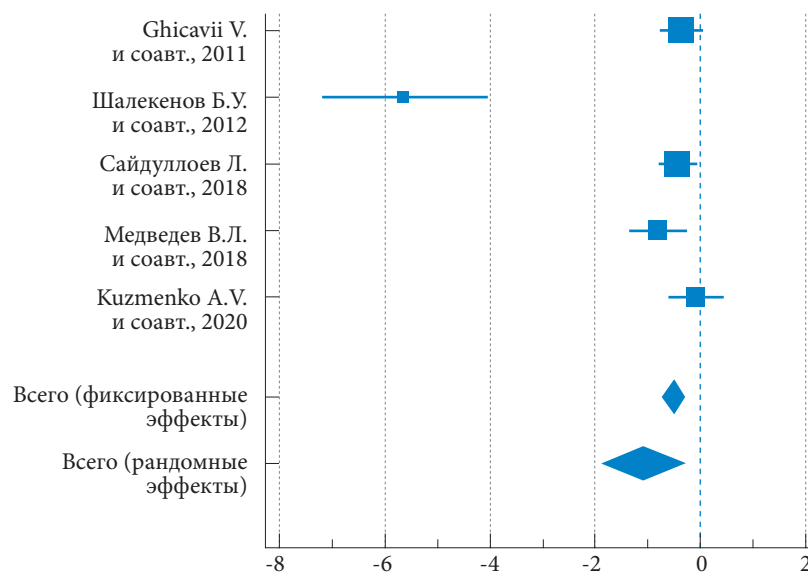
Пациенты основной группы, которая получала лечение Аденопросином в суппозиториях, характеризовались более высокими показателями качества жизни по сравнению с пациентами контрольной группы. При проведении анкетирования по окончании лечения в основной группе 6,6%

пациентов отметили неудовлетворенность проводимой терапией, на 90-е сутки наблюдения жалобы на неудовлетворенность лечением сохранились у 3,3% пациентов. В контрольной группе, без применения Аденопросина, 16,6% пациентов на фоне проводимой терапии субъективно не отметили улучшения состояния, на 90-й день наблюдения количество неудовлетворенных больных осталось таким же (16,6%).

Количество лейкоцитов в секрете предстательной железы на 14-е сутки у пациентов основной группы увеличилось, что было объяснено авторами улучшением оттока из ацинусов простаты за счет уменьшения отека паренхимы и улучшения микроциркуляции, а также снижения застойных явлений в простате. При анализе результатов микроскопии секрета простаты после проведенного лечения, а также микрофлоры на 28-й день у 80% пациентов, получавших Аденопросин, отмечено снижение содержания лейкоцитов, что было достоверно выше по сравнению с пациентами контрольной группы (70%).

Авторы указывают, что применение комбинированной терапии с Аденопросином в большей степени снижает воспалительные маркеры заболевания. Показатели анкеты IPSS продолжали снижаться у пациентов основной группы и после окончания лечения, на 90-е сутки отмечалось снижение в среднем на один балл. Данный результат необходимо учитывать у больных с жалобами на нарушение мочеиспускания при ХП, так как это может быть связано с уменьшением объема предстательной железы на фоне снижения ее отека, а также с нивелированием ирритативной (раздражающей) симптоматики у пациентов [11]. Пациенты также отмечали увеличение числа половых контактов в неделю по сравнению с периодом до лечения [11].

Авторы сделали вывод: результаты проведенного исследования достоверно демонстрируют, что препарат Аденопросин в ком-



Исследование сравнительной эффективности Аденопросина и плацебо в отношении динамики показателей шкалы IPSS у больных аденомой простаты в сочетании с хроническим простатитом

лексной терапии обладает доказанным противовоспалительным действием на предстательную железу, уменьшает болевой синдром, влияет на снижение общего балла простатических симптомов при анализе анкет NIH-CPSI, улучшает эректильную функцию, снижает маркеры воспаления в железе и может быть рекомендован в комплексной терапии пациентам с хроническим бактериальным воспалением в предстательной железе [11].

Недавнее исследование эффективности применения Аденопросина у пациентов с аденомой простаты и ХП включало 60 пациентов, рандомизированных в две группы по 30 человек. Группа сравнения получала альфа-блокаторы и фторхинолоны. Основная группа получала альфа-блокаторы и фторхинолоны в сочетании с Аденопросином один раз в день в течение трех месяцев [2]. У пациентов определяли частоту мочеиспускания, количество ночных мочеиспусканий, средний балл по шкалам IPSS, QOL, NIH-CPSI, максимальную скорость потока мочи, объем простаты и остаточной мочи.

Авторы отметили ко второму визиту выраженную положительную

динамику изменений результатов большинства показателей в основной группе. В контрольной группе не произошло существенных изменений с момента предыдущего посещения. В основной группе наблюдалось значительное снижение количества дневных и ночных мочеиспусканий, увеличение скорости потока мочи, отмечалась положительная динамика показателей шкал NIH-CPSI и IPSS, уменьшение объема предстательной железы и объема остаточной мочи. Результаты, полученные в основной группе, значительно отличались ($p < 0,05$) от показателей в группе сравнения.

В заключение сделан вывод, что энтеномологический препарат Аденопросин, с учетом его противовоспалительной, антиоксидантной активности и антипролиферативного действия в отношении клеток гиперплазии предстательной железы, может стать новым направлением в комплексной терапии пациентов с аденомой простаты и ХП [2].

Авторы данной статьи сопоставили результаты работ, в которых описано применение Аденопросина и его влияние на симптомы нижних мочевых путей с применением шкалы IPSS (рисунок).

Исследование сравнительной эффективности Аденопросина и плацебо в отношении динамики показателей шкалы IPSS у больных аденомой простаты в сочетании с хроническим простатитом

| Исследование | Основная группа | Контрольная группа | Вес (%) | 95% ДИ |
|-------------------------------|-----------------|--------------------|---------|---------------------|
| Ghicavii V. и соавт., 2011 | 85 | 42 | 30,31 | от -0,731 до 0,016 |
| Шалекинов Б.У. и соавт., 2012 | 22 | 13 | 0,77 | от -11,9 до -7,0 |
| Сайдудлов Л. и соавт., 2018 | 74 | 61 | 36,1 | от -0,74 до -0,054 |
| Медведев В.Л., 2018 | 30 | 30 | 15,88 | от -1,18 до -0,134 |
| Kuzmenko A.V. и соавт., 2020 | 30 | 30 | 16,75 | от -0,59 до 0,42 |
| Всего (фиксированные эффекты) | 241 | 176 | 100 | от -0,655 до -0,245 |
| Всего (рандомные эффекты) | 241 | 176 | 100 | от -2,1 до -0,317 |

Методы

В анализ включали работы, в которых приведены показатели шкалы симптомов нижних мочевых путей в основной и контрольной группах [12]. Эти критерии объединяли анализируемые работы.

Процедура анализа состояла из получения интегральной количественной оценки вместе с доверительным интервалом для изучаемого эффекта, в данном случае показателя шкалы IPSS. Далее проводили проверку достоверности полученной интегральной оценки.

В заключение выполняли проверку исследований на гетерогенность, то есть определяли, превышает ли вариация эффекта в представленных работах ту величину, которая может быть объяснена случайностью [13]. Из вышеописанных работ таким критериям соответствовали пять исследований [2, 3, 8, 9, 11]. Они характеризовались одинаковыми конечными точками и сходными группами пациентов.

Такой анализ объединяет данные из нескольких исходных публикаций. Таким образом, выборка увеличивается, что позволяет сделать оценку эффекта более точной.

Значения эффекта уменьшения суммы баллов по шкале симптомов нижних мочевых путей указывают на уменьшение суммы баллов в основной группе по сравнению с контрольной. Расположение квадратов на оси

указывает на эффект, а линии – на величину доверительного интервала. Во всех анализируемых исследованиях величина эффекта была статистически достоверна.

Размер квадрата показывает относительный вес соответствующего исследования среди всех включенных в анализ работ.

Результаты

Общая оценка эффекта уменьшения суммы баллов по шкале симптомов нижних мочевых путей достоверна ($p < 0,0001$). Проанализированные работы характеризуются высокой гетерогенностью ($I^2 = 92,14\%$). С учетом высокой неоднородности описанных групп выполнен анализ с применением модели с фиксированным эффектом, независимым от обстоятельств и условий проведения оригинального исследования. Также проведен анализ с применением модели случайного эффекта, то есть величина эффекта может отличаться в различных условиях (таблица).

Обсуждение

На основании анализа опубликованных работ можно сделать заключение о том, что для консервативного лечения пациентов с аденомой простаты, ХП, а также сочетанием данных заболеваний обоснованно применение Аденопросина.

Теоретической основой применения препаратов из энтомо-

логического сырья являются особенности функционирования иммунной системы насекомых. Особенности реакции насекомых на внешние воздействия существенно отличаются от таковых у млекопитающих. Биологические компоненты сырья, полученного из непарного шелкопряда, характеризуются высокой эффективностью. По данным экспериментальных исследований, подтверждены противовоспалительный эффект и безопасность Аденопросина. К настоящему времени накоплены данные клинического применения Аденопросина у пациентов с аденомой простаты, ХП и их сочетанием. Появилась возможность сделать анализ имеющихся клинических исследований. В результате анализа объединенного массива данных получено подтверждение клинической эффективности Аденопросина в суппозиториях относительно симптомов нижних мочевых путей.

Заключение

В результате проведенного обзора можно заключить, что Аденопросин – это эффективный представитель энтомологических препаратов, который доказал свою эффективность в комплексном лечении и монотерапии симптомов нижних мочевых путей, обусловленных аденомой простаты, воспалением простаты и их сочетанием. 🌐

АДЕНОПРОСИН

облегчает жизнь мужчин



РУ: ЛП-004871



**ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЕВРОПЕЙСКИЙ ПРЕПАРАТ
ДЛЯ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

- Уменьшает симптомы ДГПЖ*
- Улучшает уродинамику*
- Уменьшает симптомы хронического простатита*



БИОТЕННОС
115432, Москва,
пр-т Андропова,
д. 18, корп. 6
8-495-150-24-71
www.adenoprosin.ru

ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы

* Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аденопросин

На правах рекламы

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Литература

1. Карпов Е.И. Современный взгляд на лечение синдрома нижних мочевыводящих путей: цитомедины как класс лекарственных препаратов // Российский медицинский журнал. 2017. Т. 25. № 27. С. 1992–1996.
2. Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. Application of the entomological drug adenoprosin in the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia and chronic prostatitis // Romanian Journal of Urology. 2020. Vol. 19. № 1. P. 39–43.
3. Ghicavii V., Tanase A., Ceban E. et al. New direction in the treatment of benign prostate hyperplasia using Adenoprosin biologically active entomological medicine // Urology. 2011. Vol. 78. № 3. P. 96.
4. Погоня И.Н. Новые возможности получения эффективных лекарственных средств (энтомологические препараты) // Биомедицина. 2010. Т. 1. № 5. С. 115–117.
5. Неймарк А.И., Давыдов А.В., Неймарк Б.А. и др. Применение препарата Аденопросин у больных хроническим абактериальным простатитом // Фармакология & Фармакотерапия. 2020. № 2. С. 81–85.
6. Думбрэвяну И., Гикавий В., Чебан Е., Танасе А. Лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы и воспалительных процессов простаты препаратом Аденопросин // Андрология и генитальная хирургия. 2010. № 2. С. 136–137.
7. Бугаев Е.А., Тулаев Б.Б. Лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы и воспалительных процессов простаты // Вестник хирургии Казахстана. 2013. № 1. С. 61–64.
8. Сайдуллоев Л., Иионаков Х.С., Муминов Н.О., Ёронов О.Дж. Эффективность применения аденопросина у больных хроническим простатитом // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. 2018. Т. VIII. № 3. С. 361–367.
9. Шалекенов Б.У., Гильязов А.Х., Богуснаев Д.А., Аль Тальбани Х.И. Применение Аденопросина 250 мг (суппозитории) в комплексном лечении хронического простатита и доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Вестник хирургии Казахстана. 2012. Т. 29. № 1. С. 72–74.
10. Аденопросин. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. ЛП-004871. Государственный реестр лекарственных средств // grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=аденопросин&m=tn.
11. Медведев В.Л., Ефремов М.Е. Эффективность применения препарата Аденопросин в комплексном лечении пациентов с хроническим бактериальным простатитом // Инновационная медицина Кубани. 2020. Т. 3. № 19. С. 45–51.
12. MedCalc Statistical Software version 17.0.4 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium // www.medcalc.org).
13. Тихова Г.П. Графический портрет результатов метаанализа // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2013. Т. VII. № 2. С. 48–52.
14. Погоня И.Н., Лукица Л.И., Андриеш Л.П. и др. Влияние энтомологических препаратов на неспецифическую резистентность. Съезд аллергологов и иммунологов СНГ // Аллергология и иммунология. 2009. Т. 10. № 2. С. 300.
15. Dumbraveanu I., Banov P., Arian I., Tanase A. The use of entomological drugs in complex treatment of patients with chronic prostatitis and erectile dysfunction // Moldovan Journal of Health Sciences. 2017. Vol. 14. № 4. P. 31–43.
16. Гуцу И.А., Бачинский Н.Г., Погоня И.Н., Гикавий В.И. Препараты энтомологического происхождения и возможности их клинического применения // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2015. № 5. С. 24–26.

Efficacy of Adenoprosin in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia, Chronic Prostatitis, and Lower Urinary Tract Symptoms

Yu.L. Demidko, PhD, Prof., S.N. Allenov, PhD, T.A. Uzhegov, PhD, I.G. Kasiteridi, PhD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yury L. Demidko, demidko1@mail.ru

*The article provides the overview of the results of clinical use of Adenoprosin drug, created on the basis of larvae biomass of the insect species Gypsy moth (*Lymantria dispar*). The analysis included works that show the indicators of the lower urinary tract symptoms questionnaire in the main and control groups. The analysis procedure consisted of obtaining integral quantitative estimate together with a confidence interval for the studied effect. Next, the reliability of the obtained integral estimate was checked. As a result of the combined data set analysis, the clinical efficacy of Adenoprosin in suppositories was confirmed in the relation to the symptoms of the lower urinary tract. Thus, the efficacy of Adenoprosin in the complex treatment and monotherapy of lower urinary tract symptoms caused by prostate adenoma, prostate inflammation and their combination has been proven.*

Key words: chronic prostatitis, lower urinary tract symptoms, IPSS, Adenoprosin



6-я научно-практическая конференция урологов Северо-Западного федерального округа

22–23 апреля 2021 г.

Конференция будет проходить в формате онлайн

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

Багненко Сергей Федорович – академик РАН, профессор, ректор ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Председатель оргкомитета конференции

Аль-Шукри Сальман Хасунович – заведующий кафедрой урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, профессор, главный внештатный специалист-уролог СЗФО, заслуженный врач РФ

Сопредседатель оргкомитета конференции

Ткачук Владимир Николаевич – заслуженный деятель науки РФ, председатель Санкт-Петербургского общества урологов им. С.П. Федорова, профессор кафедры урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Секретарь оргкомитета конференции

Кузьмин Игорь Валентинович – профессор кафедры урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, секретарь Санкт-Петербургского общества урологов им. С.П. Федорова

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 **20 марта 2021 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 kuzminigor@mail.ru с заголовком ВИДЕО ДокладчикФИО, а в теле письма еще раз продублировать название и авторов доклада.

Контакты для участников:

urolog.kaf@mail.ru; kuzminigor@mail.ru

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

Использование железа изомальтозида 1000 (Монофер) для восполнения дефицита железа у больных хронической болезнью почек

В.М. Ермоленко, д.м.н., проф., Н.Н. Филатова, к.м.н.

Адрес для переписки: Валентин Михайлович Ермоленко, nephrology@mail.ru

Для цитирования: Ермоленко В.М., Филатова Н.Н. Использование железа изомальтозида 1000 (Монофер) для восполнения дефицита железа у больных хронической болезнью почек // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 3. С. 42–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-3-42-46

В представленном обзоре рассматриваются вопросы коррекции анемии препаратами железа у больных хронической болезнью почек (ХБП) с нарушением функции почек. Особое внимание уделено железу изомальтозиду 1000 (Монофер), который является эффективным и безопасным средством. Благодаря физико-химическим характеристикам 1000 мг препарата можно вводить в течение 15 минут в виде быстрой инфузии, обеспечивая гибкое дозирование и восполнение запасов железа, предлагая тем самым удобную схему терапии препаратами железа за одно посещение пациента.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, анемия, препараты железа, железа изомальтозид 1000

Большинству больных с хронической болезнью почек (ХБП) и почечной недостаточностью и в первую очередь пациентам, находящимся на лечении хроническим гемодиализом, свойственна анемия, обусловленная снижением продукции эритропоэтина (ЭРП) и дефицитом железа, вызванного уремической энтеропатией с нарушением всасывания железа в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), усугубляющимся на фоне приема антацидов и фосфат-связывающих препаратов, кровопотерями во время процедуры гемодиализа и повышенной кровоточивостью с оккультными микрокровотечениями в ЖКТ, интенсивным применением ЭРП-стимулирующих препаратов, оксидативным стрессом и субклиническим воспалением, сопровождающимся повышением продукции гепсидина, а также не всегда обоснованным забором крови для анализов. Суммарные потери железа у диализных больных могут достигать 2,8 г в год [1]. Следствием анемии является высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО), летальных исходов [2, 3] и ухудшение качества жизни [4].

Первое исследование, свидетельствующее о положительном влиянии на анемию препаратов железа у больных ХБП, относится к 2006 г., когда L. Gotloib и соавт. отметили повышение гемоглобина у пациентов с нарушенной функцией почек на фоне применения препаратов железа [5]. Позднее роль железа в коррекции анемии подтвердили M. Pfeffer и соавт. в исследовании TREAT с участием 4038 пациентов с диабетической нефропатией с додиализными стадиями ХБП и анемией, из которых 2026 больных получали только препараты железа, а у 2012 пациентов проводилась сочетанная терапия препаратами железа и ЭРП (дарбэпоэтин) [6]. У больных, лечившихся только препаратами железа, уровень гемоглобина крови повысился с 10,4 до 11,2 г/дл и отсутствовали осложнения, ассоциированные с высоким уровнем гемоглобина, в отличие от группы пациентов, получавших железо и ЭРП. Как свидетельствуют результаты исследования TREAT, именно обеспеченность железом способствует успешному лечению анемии у больных с ХБП.

E. Litton и соавт. в метаанализе, включавшем рандомизированные контролируемые исследования по изучению безопасности и эффективности терапии препаратами железа в период с 1966 по 2013 г., показали, что в/в введение железа повышает гемоглобин, позволяя уменьшать или избегать гемотрансфузий, не влияет на летальность и частоту ССО, но потенциально повышает риск инфекционных осложнений [7].

Поскольку при уремии в ЖКТ нарушено всасывание трехвалентного железа, оптимальным считается в/в введение препаратов железа в субмаксимальных дозах, но, как свидетельствует ряд публикаций, это чревато развитием осложнений от учащения и утяжеления различных инфекций до выраженных анафилактических реакций, что, однако, не подтвердилось в ряде метаанализов. Так, при вторичном анализе исследования PIVOTAL I. Macdougall и соавт. (2020) не выявили различий при в/в введении высоких или низких доз железа у 2141 больного на лечении гемодиализом [8], однако инфекции провоцировали различные ССО. В то же время P. Vager и со-

авт. (2017) обращали внимание, что у больных воспалительными заболеваниями кишечника введение железа карбоксимальтозата и железа изомальтозида вызывает или усугубляет гипофосфатемия [9].

В 2018 г. I. Hougen и соавт. опубликовали метаанализ, посвященный результатам влияния в/в введения больших доз железа (> 400 мг в месяц) на развитие различных осложнений у больных на гемодиализе [10]. Авторы проанализировали 2231 публикацию, посвященную данной проблеме, и отобрав семь РКИ и 15 обсервационных исследований, изучили влияние интенсивной ферротерапии на состояние 140 000 больных. Шесть РКИ (n=970), посвященных влиянию высоких доз железа на летальность, показали отсутствие такой зависимости (отношение рисков (ОР) 0,93). Анализ четырех исследований (n=747) не выявил влияния инфузий препаратов железа на частоту инфекционных осложнений (ОР 1,02). Оценить влияние ферротерапии на качество жизни оказалось достаточно сложным, однако авторы пришли к выводу, что оно не ухудшилось. Полученные данные были подтверждены и в обсервационных исследованиях. По мнению авторов, данные метаанализов отчетливо указывают на отсутствие отрицательного влияния в/в введения больших доз железа на состояние больных с ХБП.

В настоящее время спектр препаратов железа, предназначенных для в/в введения, достаточно широк. Все они имеют однотипную структуру – ядро, где содержатся ионы железа, и углеводную оболочку, которая в препарате Венофер представлена сахарозой, в препарате КосмоФер – низкомолекулярным декстраном, в препарате Феринжент – карбоксимальтозой. В отличие от классического описания «железного» ядра и углеводной оболочки железа изомальтозид 1000 представлен матричной структурой. Железо, прочно связанное в матрице углеводов, медленно высвобождается из комплекса «железо – олигоизомальтозат», обуславливая тем самым низкое содержание свободного железа, оказывающего токсический эффект. Химически модифицированный углевод – гидроксида олигоизомальтозат, представляющий собой линейную не-

разветвленную структуру, определяет низкую иммуногенность препарата и, следовательно, возможность вводить Монофер без пробной дозы [11].

После в/в введения железа изомальтозид 1000 быстро захватывается клетками ретикулоэндотелиальной системы, главным образом печени и селезенки, и поступает в плазму с периодом полувыведения 20–32 часа. Циркулирующий комплекс железа и гидроксида олигоизомальтозата повторно захватывается клетками ретикулоэндотелиальной системы, в которых он медленно расщепляется на железо и гидроксида олигоизомальтозат. Железо немедленно связывается с эндогенными белками, образуя ферритин или гемосидерин, физиологические формы депонирования железа, либо в неизменном виде элиминируется из организма. В дальнейшем железо ферритина пополняет его содержание в эритроцитах (гемоглобине) и участвует в цикле трикарбоновых кислот. У больных на гемодиализе после в/в инфузии железа изомальтозида в дозе 100, 200 и 500 мг максимальная концентрация в сыворотке достигалась через час после в/в введения [12]. Это позволяет вводить Монофер в виде быстрой инфузии высокой дозы более 1000 мг, обеспечивает гибкое дозирование, восполнение запасов железа, предлагая таким образом удобную терапию препаратами железа за одно посещение пациента [11].

Железа изомальтозид 1000 (Монофер) характеризуется не только безопасностью и эффективностью. По данным S. Bhandari (2011), суммарная стоимость препарата и времени, затрачиваемого медперсоналом на введение, транспортировку больных и т.д., при применении изомальтозида железа оказалась меньше, чем стоимость применения Феринжента и гемотрансфузий [13]. Применение низкомолекулярного железа декстрана в дозе 1600 мг было незначительно дешевле, однако на введение железа декстрана в той дозе требовалось шесть часов.

В 2021 г. S. Bhandari и соавт. опубликовали результаты сравнения терапии железа изомальтозидом 1000 и сахаратом железа у больных ХБП 4-й стадии [14]. В рандомизированном открытом многоцентровом исследовании FERWON-NEPHRO авторы из-

учали эффективность и безопасность в/в препаратов железа у 1538 больных со средней скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 35 мл/мин, из которых 1027 однократно вводили 1000 мг изомальтозида железа, а 511 пациентов получали по пять инфузий сахарата железа по 200 мг в течение двух недель. Частота серьезных побочных реакций составляла 0,3% у первых и 0% у вторых (различие статистически не значимо). У 0,7% больных, получавших изомальтозид железа, развились обратимая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия (1,1% больных) и фибрилляция предсердий (0,3%). У пациентов, получавших сахарат железа, эти значения составляли 2,2, 2 и 1,2% соответственно, а осложнения развивались существенно позже. Также у получавших сахарат железа чаще возникал кожный зуд. В первые недели уровень гемоглобина больше повысился на фоне введения железа изомальтозида, однако к восьмой неделе наблюдения эти различия нивелировались. Авторы пришли к заключению, что однократное введение железа изомальтозида 1000 (Монофер) по эффективности не уступает дробному введению сахарата железа, но вызывает меньше совокупных ССО и других побочных реакций.

P. Karla и соавт. в проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании у 351 больного ХБП с СКФ 15–59 мл/мин и железодефицитной анемией (гемоглобин < 11,0 г/дл, ферритин < 200 мкг/л, насыщение трансферрина < 20%) сравнивали эффективность и безопасность в/в введения железа изомальтозида (Монофер) 1000 мг в течение 15 минут болюсно или по 500 мг в течение двух минут дважды в сутки и железа сульфата, назначаемого перорально по 200 мг в сутки. К концу восьминедельного исследования у больных, лечившихся изомальтозидом 1000, гемоглобин и показатели метаболизма железа были выше, нежели при пероральном приеме сульфата железа, причем способ введения Монофера не влиял на исследованные показатели [15]. Выбываемость из исследования из-за побочных реакций в группе железа изомальтозида составила 0,9% и железа сульфата – 4,3%. Авторы пришли

к выводу, что изомальтозид железа (Монофер) был более эффективен, чем пероральное железо, для повышения гемоглобина и хорошо переносился у пациентов с ХБП.

В настоящее время в России самым применяемым препаратом для в/в введения является сахарат железа. Однако в мире, как свидетельствуют литературные данные, возрастает частота применения железа изомальтозида 1000 (Монофер). Недавно опубликовано исследование NIMO Scandinavia (2019), в котором участвовали в общей сложности 108 больных из Норвегии, Дании и Швеции с ХБП 4-й или 5-стадий [16]. У 30 пациентов была выраженная анемия. 59% больных препарат вводили в/в однократно в дозе от 500 до 1000 мг. Повышение содержания гемоглобина в крови на 1 г/дл, считавшееся положительным результатом лечения, достигнуто у 57% больных. У трех пациентов наблюдались незначительные побочные явления, в том числе у одного – быстро излеченная воспалительная реакция в месте введения. Авторы считают препарат эффективным и безопасным.

Еще одно проспективное обсервационное исследование применения железа изомальтозида 1000 включало 198 диализных больных с анемией, которые первоначально получали сахарат железа и были переведены на трехмесячную терапию изомальтозидом [17]. Всего три минуты требовалось персоналу, чтобы приготовить и ввести раствор железа изомальтозида. За трехмесячный период наблюдения уровень гемоглобина крови у больных на лечении железа сахаратом и железа изомальтозидом был практически

одинаковым и колебался не более чем на 0,3 мг/дл. Незначительные побочные реакции встречались у 2% больных, получавших изомальтозид. Металлический привкус во рту сохранялся практически с одинаковой частотой после введения как сахарата железа, так и изомальтозида.

Анемия, требующая коррекции, характерна не только для больных на гемодиализе, но и для пациентов на перитонеальном диализе. С. Sivakumar и соавт. (2019) обобщили результаты применения низкомолекулярного декстрана железа (КосмоФер) и железа изомальтозида 1000 (Монофер) у 1578 больных ХБП со сниженными значениями ферритина (< 200 мкг/л) и насыщения трансферрина (< 20%) и 161 больного на лечении перитонеальным диализом [18]. Железа изомальтозид 1000 (Монофер) в дозе 1000–1500 мг вводили в/в (766 инфузий), низкомолекулярный декстран железа – в дозе 750–1500 мг (1400 инфузий). На фоне введения изомальтозида железа наблюдались шесть побочных реакций (рвота, повышение артериального давления, запоры, обострение экземы, кома). Побочные реакции при введении низкомолекулярного декстрана железа носили отсроченный характер, но были примерно одинаковыми. Ни в одном случае не потребовалось введение адреналина или применение искусственной вентиляции легких. Уровень гемоглобина повысился соответственно на 4,5 и 3,5 г/дл. Содержание фосфора в сыворотке за период наблюдения (10 дней) не изменилось.

Монофер восполняет дефицит железа не только у больных с ХБП (в основном 4–5-й стадии), но и у пациентов с хронической сердечной недостаточ-

ностью [19], воспалительными заболеваниями кишечника [12, 20], страдающих опухолевыми заболеваниями [21], у женщин с послеродовыми кровотечениями [22]. В проспективном двойном плацебоконтролируемом исследовании P. Johansson и соавт. с участием 60 пациентов, перенесших операции на сердце, отмечали более быстрый прирост гемоглобина в группе изомальтозида железа 1000 в сравнении с группой плацебо [23].

Возможность реакций гиперчувствительности (в том числе анафилаксии) традиционно ограничивает показания к в/в введению высоких доз железа. Однако железа изомальтозид 1000 (Монофер) имеет преимущества в виде более низкого риска инфузионных реакций и может назначаться в высокой дозе [24]. Несмотря на редкость побочных реакций (1:1000 доз), при введении больших доз железа должны быть доступны средства для быстрого купирования осложнений. Согласно результатам масштабного исследования с участием 42 930 больных, получавших лечение гемодиализом, проведенного на Тайване в 2018 г., уровни ферритина сыворотки 310–800 нг/мл и насыщения трансферрина от 30 до 50% даже при низких значениях гемоглобина являются оптимальными для выживаемости больных [4].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что железа изомальтозид 1000 (Монофер) является эффективным и безопасным средством. Благодаря физико-химическим характеристикам 1000 мг препарата можно вводить в течение 15 минут без каких-либо неблагоприятных последствий. 🌐

Литература

1. Tsukamoto T., Matsubara T., Akashi Y. et al. Annual iron loss associated with hemodialysis // *Am. J. Nephrol.* 2016. Vol. 43. № 1. P. 32–38.
2. Parfrey P., Foley R., Wittreich B. et al. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. № 7. P. 2180–2189.
3. 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. Vol. 16. № 10. P. 3070–3080.
4. Kuo K.L., Hung S.C., Tseng W.C. et al. Taiwan Society of Nephrology Renal Registry Data System. Association of anemia and iron parameters with mortality among patients undergoing prevalent hemodialysis in Taiwan: the AIM – HD Study // *J. Am. Heart. Assoc.* 2018. Vol. 7. № 15. ID e009206.
5. Gotloib L., Silverberg D., Fudin R., Shostak A. Iron deficiency is a common cause of anemia in chronic kidney disease and can often be corrected with intravenous iron // *J. Nephrol.* 2006. Vol. 19. № 2. P. 161–167.
6. Pfeiffer M.A., Burdmann E.A., Chen C.Y. et al. TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. № 21. P. 2019–2032.

ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ ЗА 1 ВИЗИТ



МоноФер®

Железа (III) гидроксид олигоизомальтозат 1000

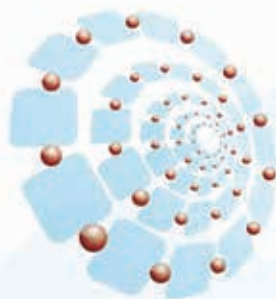
ЖНВЛП – 2019 г.

iMatrix™



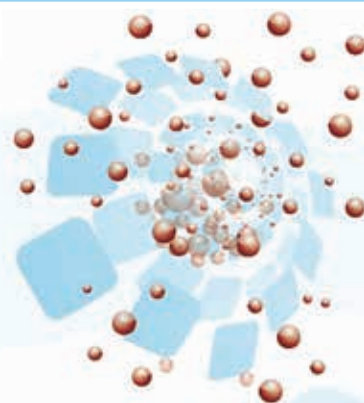
КОМПОНЕНТЫ

Железа (III) гидроксид
олигоизомальтозат с низкой
иммунологической активностью



СИСТЕМА ДОСТАВКИ

Прочно связанное железо¹
Минимальный риск
свободного железа



ВЫСВОБОЖДЕНИЕ

Высокодозное железо¹
Нет тест-дозы¹
Контролируемое освобождение¹

Реклама

- Уникальная химическая структура¹
- Восполнение дефицита железа за 1 визит до 20 мг/кг¹
- Высокая скорость введения в течение 25-60 минут¹
- Не требует тест-дозы¹
- Высоки профиль безопасности^{1,2,3}
- Назначение без ограничений³

www.monofer.ru

PHARMACOSMOS



1. Instruction

2. Iron isomaltoside 1000: a new intravenous iron for treating iron deficiency in chronic kidney disease Björn Wikström at al. OI:10.5301/JN.2010.9999

3. Effects of administration of iron isomaltoside 1000 in patients with chronic heart failure. A pilot study Per Hidelbrandt at al. doi: 10.1111/j.1778-428X.2010.01145.x



КОСМОФАРМ

ООО «КОСМОФАРМ», Москва
ул. Стромынка, д. 19, корп. 2, пом. 128, ком. 7
тел: +7 (495) 644-00-31, e-mail: office@cosmopharm.ru

7. 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. Vol. 347. ID f4822.
8. Macdougall I.C., Bhandari S., White C. et al. PIVOTAL investigators and committees. Intravenous iron dosing and infection risk in patients on hemodialysis: a prespecified secondary analysis of the PIVOTAL Trial // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020. Vol. 31. № 5. P. 1118–1127.
9. Bager P., Hvas C.L., Dahlerup J.F. Drug-specific hypophosphatemia and hypersensitivity reactions following different intravenous iron infusions // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2017. Vol. 83. № 5. P. 1118–1125.
10. Hougen I., Collister D., Bourrier M. et al. Safety of intravenous iron in dialysis: a systematic review and meta-analysis // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018. Vol. 13. № 3. P. 457–467.
11. Jahn M., Andreasen H., Fütterer S. et al. A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltoside 1000 (Monofer), a new intravenous iron preparation and its clinical implications // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2011. Vol. 78. № 3. P. 480–491.
12. Nordfjeld K., Andreasen H., Thomsen L.L. Pharmacokinetics of iron isomaltoside 1000 in patients with inflammatory bowel disease // *Drug Des. Devel. Ther.* 2012. Vol. 6. P. 43–51.
13. Bhandari S. A hospital-based cost minimization study of the potential financial impact on the UK health care system of introduction of iron isomaltoside 1000 // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2011. Vol. 7. P. 103–113.
14. Bhandari S., Kalra P.A., Berkowitz M. et al. Safety and efficacy of iron isomaltoside 1000/ferric derisomaltose versus iron sucrose in patients with chronic kidney disease: the FERWON-NEPHRO randomized, open-label, comparative trial // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021. Vol. 36. № 1. P. 111–120.
15. Kalra P.A., Bhandari S., Saxena S. et al. A randomized trial of iron isomaltoside 1000 versus oral iron in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with anaemia // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016. Vol. 31. № 4. P. 646–655.
16. Jensen G., Göransson L.G., Fernström A. et al. Treatment of iron deficiency in patients with chronic kidney disease: a prospective observational study of iron isomaltoside (NIMO Scandinavia) // *Clin. Nephrol.* 2019. Vol. 91. № 4. P. 246–253.
17. Mikhail A.I., Schön S., Simon S. et al. A prospective observational study of iron isomaltoside in haemodialysis patients with chronic kidney disease treated for iron deficiency (DINO) // *BMC Nephrol.* 2019. Vol. 20. № 1. P. 13.
18. Sivakumar C., Jubb V.M., Lamplugh A., Bhandari S. Safety of intravenous iron – cosmofer and monofer therapy in peritoneal dialysis and non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients // *Perit. Dial. Int.* 2019. Vol. 39. № 2. P. 192–195.
19. Hildebrandt P.R., Bruun N.E., Nielsen O.W. et al. Effects of administration of iron isomaltoside 1000 in patients with chronic heart failure. A pilot study // *Transfus. Altern. Transfus. Med.* 2010. Vol. 11. № 4. P. 131–137.
20. Frigstad S.O., Rannem T., Hellstrom P.M. et al. A Scandinavian prospective observational study of iron isomaltoside 1000 treatment: clinical practice and outcomes in iron deficiency anaemia in patients with IBD [poster P481] // Poster presented at: 10th Congress of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), February 8–21, 2015, Barcelona, Spain.
21. Birgegård G., Henry D., Thomsen L.L., Auerbach M. Intravenous iron isomaltoside 1000 (Monofer®) as mono therapy in comparison with oral iron sulphate in patients with non-myeloid malignancies associated with chemotherapy induced anaemia (CIA) // Abstract presented at: The MASCC/ISOO Annual Meeting on Supportive Care in Cancer, June 25–27, 2015, Copenhagen, Denmark.
22. Holm C., Thomsen L.L., Norgaard A., Langhoff-Roos J. Intravenous iron isomaltoside 1000 administered by high single-dose infusions or standard medical care for the treatment of fatigue in women after postpartum haemorrhage: study protocol for a randomised controlled trial // *Trials*. 2015. Vol. 16. № 5.
23. Johansson P.I., Rasmussen A.S., Thomsen L.L. Intravenous iron isomaltoside 1000 (Monofer) reduces postoperative anaemia in preoperatively non-anaemic patients undergoing elective or subacute coronary artery bypass graft, valve replacement or a combination thereof: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial (the PROTECT trial) // *Vox Sang.* 2015. Vol. 109. № 3. P. 257–266.
24. Qunibi W. The efficacy and safety of current intravenous iron preparations for the management of iron-deficiency anaemia: a review // *Arzneimittelforschung*. 2010. Vol. 60. № 6a. P. 399–412.

The Use of Iron Isomaltoside 1000 (Monofer) for Iron Deficiency Compensation in Patients with Chronic Kidney Disease

V.M. Ermolenko, PhD, Prof., N.N. Filatova, PhD

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Valentin M. Ermolenko, nephrology@mail.ru

This review provides the issues of iron-based anemia correction in patients with chronic kidney disease (CKD) with impaired renal function. Paid special attention to iron isomaltoside 1000 (Monofer), which is an effective and safe remedy. Due to the physical and chemical characteristics, 1000 mg of the drug can be administered within 15 minutes as a rapid infusion, providing flexible dosing and replenishment of iron reserves, thereby offering a convenient regimen of iron therapy for one patient visit.

Key words: chronic kidney disease, anemia, iron preparations, iron isomaltoside 1000



НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



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



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

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





news@nop2030.ru

Двадцать лет применения парикальцитола в нефрологической практике: доказанные преимущества

Г.В. Волгина, д.м.н., проф.¹, Н.А. Михайлова, к.м.н.²

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

Для цитирования: Волгина Г.В., Михайлова Н.А. Двадцать лет применения парикальцитола в нефрологической практике: доказанные преимущества // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 3. С. 48–56.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-3-48-56

В обзоре представлены накопленные за последние два десятилетия экспериментальные и клинические данные, аргументирующие несколько направлений в предпочтительном использовании селективного активатора рецепторов витамина D парикальцитола в сравнении с другими метаболитами витамина D. Традиционно парикальцитол рассматривается как эффективный ингибитор гиперсекреции паратиреоидного гормона с меньшим кальциемическим эффектом, что подкрепляется результатами большинства проведенных за эти десятилетия исследований. Изначально существующая или развившаяся со временем резистентность вторичного гиперпаратиреоза к неселективным метаболитам витамина D успешно преодолевается переключением на парикальцитол. Вместе с тем за последние годы публикуется все больше работ, в которых выбор в пользу именно этого препарата связан с намерением решить несколько проблем, присущих уремии, одновременно с коррекцией фосфорно-кальциевого обмена: снизить протеинурию, улучшить эритропоэз, нивелировать хроническое воспаление, обеспечить нефропротективное и кардиопротективное влияние. Доказанные преимущества парикальцитола перед неселективными активаторами рецептора витамина D не ограничиваются областью минеральных и костных нарушений при уремии, но также затрагивают многие значимые аспекты хронической болезни почек, оказывающие непосредственное влияние на ее исходы.

Ключевые слова: витамин D, парикальцитол, вторичный гиперпаратиреоз, плейотропный эффект

Дефицит витамина D широко распространен как в общей популяции, так и у пациентов с хронической болезнью почек. Помимо связи витамина D с фосфорно-кальциевым обменом и его влияния на структуру и метаболизм кости в последние два десятилетия появилось множество исследований, показавших ассоциативную связь между дефицитом витамина (гормона) D и повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек, метаболического синдрома, сахарного диабета, злокачественных опухолей, респираторных и аутоим-

мунных заболеваний, а также общей смертностью [1–6].

Выявленная связь логически предопределена присутствием рецепторов к витамину D (VDR) на клетках практически всех органов и систем (таблица, по данным [7]), стимуляция которых различными метаболитами витамина D значительно влияет на их жизнедеятельность. Высокая аффинность связывания с VDR и, следовательно, максимальное воздействие на клетку обеспечиваются, если в первой и 25-й позициях в молекуле витамина D углерод связан с гидроксильной группой. Поэтому так называемые на-

тивные формы витамина D (холекальциферол и эргокальциферол), а также промежуточные метаболиты естественного и синтетического происхождения (кальцидиол, альфакальцидол и доксеркальциферол) существенно уступают по силе стимуляции VDR активной форме витамина D кальцитриолу и синтетическому метаболиту витамина D парикальцитолу.

Синтезированный в 1985 г. парикальцитол (19-нор-1 α 25(OH) $_2$ D $_2$) лишен экзцентрического углерода в 19-й позиции А-кольца и имеет боковую цепь, аналогичную эргокальциферолу. Изменения в строении

молекулы парикальцитола приводят к тому, что он селективно связывается только с определенными VDR, причем с разной степенью аффинности. Эта связь мобилизует коактиваторы ядерных рецепторов, отличные от таковых при воздействии неселективных активаторов VDR, что приводит к трансактивации и (или) трансрепрессии различных генов и определяет разницу в физиологических процессах как минерального и костного метаболизма, так и метаболизма клеток других тканей.

Для оценки профиля экспрессии генов в культуре гладкомышечных клеток коронарных артерий человека, подвергшихся инкубации с кальцитриолом и парикальцитолом, использовалась технология микрочипирования ДНК. Большая часть профиля была идентичной, но парикальцитол активировал и инактивировал ряд иных генов по сравнению с кальцитриолом [8]. При оценке транскрипционной регуляции генов, ответственных за транспорт кальция, парикальцитол индуцирует кальбидин D-мРНК в 10 раз слабее, чем кальцитриол, а также он еще менее эффективен как индуктор появления кальциевых транспортных каналов в ткани [9]. Тканевая селективность может быть частично обусловлена различным эффектом парикальцитола и кальцитриола на синтез метаболических ферментов, таких как цитохром P450 (CYP3A4 и CYP24A1). Парикальцитол – единственный зарегистрированный в России селективный активатор VDR. К настоящему времени в экспериментальной и клинической практике накопилось множество данных об уникальных свойствах этого препарата.

Применение парикальцитола в терапии ВГПТ

В лечении минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек (ХБП), в основном вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) и остеопороза, различные активаторы VDR используются уже более 80 лет. Представление о сопряженных с этой патологией негативных эффектах менялось по мере уточнения ее патогенетических аспектов. Помимо неблагоприятных изменений в костной ткани огромное значение для исходов ХБП

Локализация VDR [7]

| Система | Органы, ткани |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Желудочно-кишечная | Пищевод, желудок, тонкая кишка, толстая кишка |
| Гепатобилиарная | Клетки паренхимы печени |
| Мочевыделительная | Почки, мочеточники, простата |
| Сердечно-сосудистая | Миокард, гладкомышечные клетки сосудов |
| Эндокринная | Гипофиз, щитовидная железа, паращитовидные железы, надпочечники |
| Репродуктивная | Яички, яичники, матка, эндометрий, плацента |
| Иммунная | Тимус, костный мозг, Т-клетки, В-клетки |
| Дыхательная | Клетки альвеол |
| Скелетно-мышечная | Остеобласты, остециты, хондроциты, поперечнополосатые миоциты |
| Эпидермис и его производные | Кожа, молочные железы, волосяные фолликулы |
| Центральная нервная | Мозговые нейроны |
| Соединительнотканная | Фибробласты, клетки стромы |

имеет внескелетная, прежде всего сосудистая, кальцификация. Ранее было показано, что частым препятствием адекватного подавления гиперсекреции паратиреоидного гормона (ПТТ) являются гиперкальциемия и гиперфосфатемия, сопровождающие применение активаторов VDR и усугубляющие кальцификацию мягких тканей и сосудов.

Создание парикальцитола стало ответом на этот вызов в клинической практике, где требовался препарат активатора VDR с широким терапевтическим воздействием, позволяющим эффективно снижать синтез ПТТ клетками паращитовидных желез (ПЩЖ) и при этом сводить к минимуму возможность повышенной адсорбции кальция и фосфора в кишке. Парикальцитол обеспечивает широкое терапевтическое воздействие (то есть большой интервал безопасных доз) именно за счет различной силы влияния на VDR, расположенных на ПЩЖ и энтероцитах.

Для одинакового повышения уровня кальция в сыворотке требуется доза парикальцитола в 10 раз большая, чем доза кальцитриола. Парикальцитол в терапевтических дозах практически не повышает уровень фосфора, в то время как кальцитриол приводит к его достоверному повышению. Парикальцитол одинаково с кальцитриолом понижает уровень ПТТ в дозах, соотносящихся как 1:3 и 1:4, согласно данным рандомизированного клинического исследования (РКИ) III фазы [10].

В рандомизированном двойном слепом активно-контролируемом исследовании с 29 больными ХБП на программном гемодиализе (ПГД), у которых потребление кальция составляло 2 г в сутки, парикальцитол в дозе 6 мкг в сутки приводил к всасыванию кальция на 15% меньше, чем кальцитриол в дозе 2 мкг в сутки [11]. Вследствие разницы в адсорбции кальция назначение кальцитриола вызывало дополнительное накопление до 46 мг элементарного кальция ежедневно в сравнении с больными, принимавшими парикальцитол.

Поскольку нормальное содержание кальция в мягких тканях соответствует примерно 5000 мг, ежедневное превышение потребления этого элемента на 46 мг (если он не включается в кость и не выводится через диализат) за шесть месяцев удвоит экстраскелетный кальций, что неизбежно приведет к кальцификации мягких тканей. Прямые сравнительные исследования парикальцитола и кальцитриола показали, что парикальцитол имеет меньший кальциемический и фосфатемический эффекты даже при превышении дозы кальцитриола в 6–8 раз [12].

Менее выраженное влияние парикальцитола на уровни кальция и фосфора сыворотки в сравнении с кальцитриолом было подтверждено исследованиями в условиях реальной клинической практики. В течение шести месяцев 19 пациентов на ПГД получали внутривенно парикальцитол в связи с ВГПТ в исходной средней дозе 4,21 мкг/диализ (к концу иссле-

дования средняя доза снизилась до 3,1 мкг/диализ). Средний уровень сывороточного кальция исходно равнялся 2,2 ммоль/л, к концу исследования – 2,4 ммоль/л (максимальный уровень не превышал 2,5 ммоль/л). Средний исходный уровень фосфата в сыворотке составлял 1,6 ммоль/л, к концу исследования – 1,7 ммоль/л [13].

В небольшом РКИ ($n=20$) сравнили эффективность перорального приема парикальцитола в дозе 2 мкг три раза в неделю и кальцитриола в дозе 0,5 мкг три раза в неделю у диализных пациентов с ВГПТ. К концу трех месяцев терапии степень снижения ПТГ и число пациентов, достигших целевого интервала ПТГ, не различались по группам. Уровень фосфора не менялся в обеих группах, но уровень кальция возрос на 0,11 ммоль/л через две недели после начала терапии в группе кальцитриола и не менялся в группе парикальцитола [14].

Эффективность парикальцитола в лечении ВГПТ давно не вызывает сомнений [15, 16]. Число исследований, подтверждающих преимущества парикальцитола в сравнении с другими активаторами VDR, неуклонно растет. Например, по данным длительного сравнительного исследования [17], парикальцитол снижал ПТГ на 50% в 1,5 раза быстрее, чем кальцитриол. При этом по двум последовательным измерениям кальция сыворотки гиперкальциемия развивалась почти в два раза реже (18% против 33%, $p=0,008$), а число больных, демонстрировавших стабильный уровень ПТГ до конца наблюдения (12–24 месяца), было больше. В группе парикальцитола все пациенты к концу 18-й недели достигли целевого уровня ПТГ (100–300 пг/мл), а в группе кальцитриола ни один пациент не достиг этого уровня за все время исследования (24 недели).

Отдельная проблема в лечении ВГПТ заключается в неэффективности неселективных активаторов VDR, обнаруживаемой в различные сроки от начала лечения. По данным [18], причинами неудачи стали наблюдавшееся в 20–30% случаев развитие резистентности к активаторам VDR и быстрое нарастание уровня кальция выше 2,55 ммоль/л, которое не позволяло адекватно увеличить дозу активаторов VDR, способную подавить секрецию ПТГ.

Таким образом, неудача терапии определяется в тех случаях, когда прием активатора VDR в течение шести месяцев не приводит к достижению уровня ПТГ ниже 600 пг/мл и (или) когда уровень кальция стойко превышает 2,55 ммоль/л. Предикторами неудачи терапии активаторами VDR считаются, по мнению авторов работы [18], продольный размер ПЩЖ > 9 мм, уровень FGF23 > 10 нг/мл и позднее начало терапии при уровне ПТГ > 600 пг/мл. Для выхода из сложившейся ситуации предлагается переключение пациента с терапии неселективными активаторами VDR на терапию парикальцитолом.

Сегодня существует множество работ, демонстрирующих успешное достижение целевых уровней ПТГ при замене кальцитриола или альфакальцидола на парикальцитол в случае неудачи их применения. В 2001 г. опубликовано одно из первых подобных исследований [19], для участия в котором выбрали 37 пациентов с тяжелым ВГПТ (уровень ПТГ > 600 пг/мл, в среднем 901 пг/мл), у которых предшествующая внутривенная терапия кальцитриолом была неэффективна. У 14 пациентов соотношение доз кальцитриола и парикальцитола при переводе составляло 1:4, у оставшихся 23 – 1:3. Через два месяца у пациентов, получавших дозу парикальцитола, в четыре раза превышающую дозу кальцитриола, средний уровень ПТГ составил 197 пг/мл. У пациентов, лечившихся парикальцитолом в дозе, в три раза превышавшей дозу кальцитриола, средний уровень ПТГ составил 341 пг/мл, таким образом, снижение ПТГ было более плавным. Через 12 месяцев терапии все пациенты достигли целевого интервала ПТГ и удерживали его в течение еще четырех месяцев последующего наблюдения. При этом уровни кальция и фосфора оставались стабильными в течение всего 16-месячного периода исследования [19].

Другое исследование включало 12 пациентов с ХБП стадии 5Д и ВГПТ, которые в течение 12 месяцев получали кальцитриол в дозе 4 мкг/нед. Уровень ПТГ оставался > 300 пг/мл (в среднем 487 пг/мл). Пациенты переведены на парикальцитол в дозе 80 мкг/диализ на 12 месяцев. Через месяц после переключения уровень ПТГ достиг целево-

го диапазона 150–300 пг/мл (в среднем 217 пг/мл). Снизились уровни щелочной фосфатазы и фосфора, незначительно (с 2,3 до 2,4 ммоль/л) повысился уровень кальция [20].

В дальнейшем было показано, что парикальцитол может обеспечить длительный стабильный контроль секреции ПТГ у больных со среднетяжелым и тяжелым ВГПТ, резистентных к лечению кальцитриолом. Авторы исследования [21] рекомендуют при резистентности к кальцитриолу у больных со среднетяжелым и тяжелым ВГПТ переходить на терапию парикальцитолом в дозе 3–4 мкг/диализ при ПТГ > 800 пг/мл и в дозе 1,5–3,0 мкг/диализ при ПТГ 600–800 пг/мл.

Эффективность парикальцитола в лечении ВГПТ на додиализных стадиях и в диализной популяции была подтверждена в большом наблюдательном исследовании клинической практики, проведенном в 90 нефрологических центрах Германии и Австрии в 2003–2008 гг. [22]. В исследовании участвовал 761 пациент (105 с преддиализной ХБП и 569 – на ПГД). Все пациенты ранее получали различные неселективные активаторы VDR, 36% – также цинакальцет, но достичь целевого уровня ПТГ (в соответствии с рекомендациями KDOQI 2003 [23]) у этих пациентов не удавалось.

Всех пациентов перевели на терапию парикальцитолом. В течение 12 месяцев терапии целевого диапазона достигли 33% пациентов с преддиализной ХБП и 36% пациентов на ПГД. При этом эпизоды гиперкальциемии за время наблюдения не превышали 2% от всех контрольных измерений к четвертому месяцу терапии, а затем снижались до 1,1% к 12-му месяцу наблюдения [22].

Как известно, в шкале оценки уровня достоверности доказательств, используемой при формировании клинических рекомендаций по лечению тех или иных патологий, наиболее высокий первый уровень соответствует выводам, сделанным на основе систематических обзоров с применением метаанализа. С этой точки зрения целесообразно рассмотреть опубликованные к настоящему времени метаанализы, суммирующие результаты сравнительных РКИ парикальцитола и других препаратов, используемых в лечении ВГПТ.

В 2019 г. опубликован метаанализ сравнения эффективности парикальцитола и кальцитриола в лечении ВГПТ [24]. Авторы смогли отобрать только шесть из 441 РКИ, причем для анализа 50%-ного снижения уровня ПТГ использовались всего три РКИ, для сравнения влияния на уровень кальция – два РКИ. В результате достоверных различий в эффективности и безопасности препаратов не отмечено.

Заслуживает внимания метаанализ РКИ, сравнивавших парикальцитол и цинакальцет в лечении ВГПТ у пациентов на ПГД [25]. В анализ было включено семь РКИ, суммарное число принимавших парикальцитол – 456 пациентов, цинакальцет – 412. Препараты не уступали друг другу в эффективности снижения уровня ПТГ. Уровень фосфатов сыворотки достоверно не различался в группах. Цинакальцет в большей степени снижал уровень кальция сыворотки. Наиболее представительным стал метаанализ 13 исследований (четыре когортных и девять РКИ), оценивавший эффективность и безопасность парикальцитола в терапии ВГПТ. Общее число пациентов составило 112 695. Парикальцитол продемонстрировал большую эффективность в снижении уровня ПТГ по сравнению с остальными активаторами VDR (кальцитриолом, альфакальцидолом, доксеркальциферолом). Уровень кальция сыворотки с учетом гетерогенности исследований достоверно был ниже в группе парикальцитола. Влияние на общую смертность достоверно существенно ниже в группе парикальцитола [26].

В отношении влияния парикальцитола на морфологию кости не проводилось таких представительных клинических исследований с биопсийным контролем, как РКИ BONOFIDE с цинакальцетом [27], но существуют многочисленные экспериментальные работы с убедительными результатами.

В работе [28] сравнивается влияние на морфологию кости парикальцитола и кальцитриола. Парикальцитол восстанавливает объем кости, поверхность остеобластов и объем остеоида, а также снижает поверхность остеокластов. Кальцитриол увеличивает объем остеоида и поверхность остеобластов только в более высоких

дозах, причем одновременно увеличивается поверхность остеокластов. Остеокласты не имеют VDR, разница в воздействии на них объясняется тем, что парикальцитол в меньшей степени, чем кальцитриол, индуцирует синтез остеопротегерин-лиганда (OPGL или RANKL), запускающего мобилизацию остеокластов и резорбцию кости [29]. Клинические исследования с использованием маркеров обмена кости в сыворотке также подтвердили меньшее резорбтивное действие парикальцитола по сравнению с кальцитриолом и доксеркальциферолом у больных на ПГД [12]. Такое влияние парикальцитола на метаболизм кости способствует снижению сосудистой кальцификации, так как возрастает депозиция кальция и фосфора в ортотропных участках.

Нефропротективное действие парикальцитола

В 2010 г. были опубликованы результаты РКИ VITAL, показавшие достоверное снижение протеинурии (ПУ) у пациентов с диабетической нефропатией на 28% при приеме парикальцитола в дозе 2 мкг в сутки в течение 24 недель. Нежелательные явления в виде гиперкальциемии не наблюдались [30]. Антипротеинурическое действие парикальцитола в дозах 1–2 мкг в сутки в сравнении с плацебо подтверждено во многих РКИ у пациентов с различными гломерулярными заболеваниями [31–34]. В публикациях отмечалась разная степень снижения ПУ (от 17 до 70%), что, возможно, связано с различной продолжительностью терапии. Стойкость снижения также различна: от немедленного возвращения к исходной ПУ до полугодового сохранения достигнутых результатов после отмены препарата. Большинство исследователей обратили внимание на независимое от ингибиторов РААС антипротеинурическое действие парикальцитола. Неожиданные результаты получены в отношении способности парикальцитола снижать не только протеинурию, но и потери белка через перитонеальную мембрану у пациентов на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД) [35]. У 23 пациентов на ПАПД назначение парикальцитола в средней дозе 1,3 мкг в сутки потери белка через перитонеальную мембрану сократились с 0,91 до 0,76 г/л, что

позволило уменьшить суточную потерю белка через брюшину с 7,55 до 6,46 г. При этом на 15% повысилась ультрафильтрация (то есть возросли проницаемые свойства брюшины). Одновременно протеинурия снизилась на 22%. Авторы объясняют эти эффекты противовоспалительным и антифибротическим действием парикальцитола.

Возможность усиления антипротеинурического эффекта посредством назначения парикальцитола пациентам, получавшим максимально переносимые дозы ингибиторов РААС, тестировалась в проспективном наблюдательном исследовании [36]. Эта работа включала 48 пациентов со средней скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 38 мл/мин и средней суточной протеинурией 2,44 г, которые получали ингибиторы РААС в малых дозах или не получали их. Всем пациентам увеличили дозы ингибиторов РААС до максимально переносимых (в виде монотерапии одним препаратом или терапии двумя препаратами этой группы). Средний уровень суточной ПУ снизился до 1,23 г, но ни у одного пациента не достиг 0,5 г (конечная точка) за три месяца лечения. Затем к терапии добавили парикальцитол перорально в начальной дозе 1 мкг/сут. Если уровень ПТГ позволял, то доза парикальцитола увеличивалась под его контролем. Общая продолжительность сочетанной терапии ингибиторами РААС и парикальцитолом составила шесть месяцев, наблюдение проводилось еще три месяца после отмены парикальцитола. К концу терапии парикальцитолом средний уровень суточной протеинурии снизился до 0,61 г, а у 37% пациентов был ниже 0,50 г. После отмены парикальцитола уровень протеинурии вернулся к исходным значениям. Таким образом, подтвержден достоверный антипротеинурический эффект парикальцитола [36].

Одним из факторов прогрессии ХБП считается хроническое воспаление в паренхиме почек (инфильтрация иммунными клетками, секретирующими провоспалительные цитокины). Способность парикальцитола подавлять воспалительный процесс в почечной паренхиме исследована *in vivo* и *in vitro* в работе [37]. У 40 пациентов

с 4–5-й стадиями ХБП и ВГПТ и 40 здоровых добровольцев (контроль) изучали показатели фосфорно-кальциевого обмена и маркеры воспаления (NGAL, С-реактивные белки, интерлейкины 1, 6, 17, TNF- α и др.) в крови и в культуре макрофагов, а также степень ПУ до однократного внутривенного введения парикальцитола в дозе 5 мкг и через 24 часа после. Как *in vivo*, так и *in vitro* обнаружено значительное достоверное снижение провоспалительных цитокинов после введения парикальцитола. Повышение экскреции кальция на фоне терапии активаторами VDR у пациентов на додиализных стадиях может приводить к кальцификации почечной паренхимы, ускоряя прогрессирование ХБП. Сравнение степени экскреции кальция при терапии кальцитриолом и парикальцитолом показало, что парикальцитол в меньшей степени увеличивает экскрецию кальция у пациентов с 2–4-й стадиями ХБП [38].

В экспериментальном исследовании на животной модели прогрессирующего фиброза почек показано, что монотерапия парикальцитолом и сочетанная терапия парикальцитолом и рамиприлом уменьшают фиброз на 13 и 18% соответственно и пролонгируют выживаемость органа. Напротив, монотерапия кальцитриолом и сочетанная терапия парикальцитолом и рамиприлом не демонстрируют антифибротических свойств [39].

В метаанализе семи РКИ, проведенных в 2008–2014 гг., авторы изучали влияние активаторов VDR (кальцитриола и парикальцитола) на такие конечные точки, как протеинурия и сердечно-сосудистые события у пациентов на додиализных стадиях ХБП [40]. Исследователи подтвердили, что активаторы VDR уменьшают частоту сердечно-сосудистых событий и снижают степень протеинурии в сравнении с плацебо, а также сообщили о наличии эпизодов гиперкальциемии в случае применения парикальцитола, но не кальцитриола. Такие выводы, на первый взгляд, идут вразрез с многократно подтвержденным меньшим гиперкальциемическим эффектом парикальцитолом по сравнению с кальцитриолом (но не с плацебо), однако при детальном анализе работы выглядят сомнительными.

Из семи РКИ только два относились к сравнению терапии кальцитриолом с плацебо, а пять – к сравнению терапии парикальцитолом с плацебо [40]. Причем суммарное количество пациентов на терапии парикальцитолом было 346, а на терапии кальцитриолом – только 72. Резонно предположить, что суммарный эффект в отношении снижения сердечно-сосудистых событий и протеинурии достигнут за счет парикальцитола. В то же время дозы парикальцитола были 1 мкг в сутки ($n=158$) и 2 мкг в сутки ($n=188$), а дозы кальцитриола у всех 72 пациентов равнялись 0,5 мкг дважды в неделю (то есть 0,14 мкг в сутки). Иными словами, гиперкальциемический эффект применения парикальцитолом и кальцитриолом тестировался при соотношении доз 10:1 и 20:1, что и предопределило результат.

Аминогликозиды широко применяются в лечении тяжелых инфекций, особенно вызванных грамотрицательной флорой. Основные неблагоприятные последствия их применения включают ототоксичность и нефротоксичность. Аккумуляция аминогликозидов в эпителии проксимальных канальцев приводит к генерированию свободных радикалов, оксидативному стрессу, повреждению мембран и в итоге к некрозу клеток [41].

Восстановление почечной функции после аминогликозид-индуцированного острого почечного повреждения происходит медленно, а у пациентов с предшествующей ХБП нередко заканчивается стойким снижением СКФ. Чтобы определить возможность антиоксидантного и нефропротективного эффекта парикальцитолом при использовании аминогликозидов, авторы работы [42] предприняли экспериментальное исследование на крысах с амикацин-индуцированной нефропатией. Крыс разделили на четыре группы: контрольную группу; группу получавших только парикальцитол в дозе 0,4 мкг/кг/диализ; группу получавших только амикацин в дозе 1,2 г/кг/диализ и группу получавших парикальцитол в сочетании с амикацином. В качестве маркеров оксидативного стресса изучали динамику уровней малонового диальдегида, супероксиддисмутазы и 8-оксо-2'-дезоксигуаназина (преобладающей формы свободноради-

кального повреждения ДНК) в сыворотке. Контролировался клиренс креатинина и проводилось морфологическое исследование ткани почек. Исследование показало достоверное снижение выраженности оксидативного стресса на фоне введения амикацина совместно с парикальцитолом, существенно менее выраженное повреждение канальцев и незначительное снижение клиренса креатинина.

Таким образом, экспериментальные данные могут рассматриваться в качестве предпосылки для дальнейшего клинического исследования парикальцитолом как нефропротектора при терапии аминогликозидами различных инфекций.

Влияние парикальцитолом на сердечно-сосудистую систему

Одним из механизмов, задействованных в повышении риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП 3–5-й стадий, является накопление асимметричного диметиларгинина (АДМА) – ингибитора синтазы оксида азота [43, 44]. Снижение уровня NO приводит к усилению вазоконстрикции и утяжелению артериальной гипертензии у пациентов с ХБП, что увеличивает риск смерти [45].

В кросс-секционном наблюдательном исследовании с участием 93 пациентов, находившихся на программном гемодиализе (37 в группе, получавшей парикальцитол, и 56 – в группе без активаторов VDR), изучалось влияние терапии парикальцитолом на уровень АДМА, а также взаимосвязь между этим уровнем и смертностью. Общее время наблюдения составило 36 месяцев. У пациентов, получавших парикальцитол, уровень АДМА достоверно снижался дозозависимым образом и был ниже, чем у не получавших парикальцитол. Это подтверждает снижение эндотелиальной дисфункции у диализных пациентов под воздействием парикальцитолом. В одновариантном анализе АДМА был достоверно связан со смертностью пациентов, но при мультивариантном анализе, включавшем возраст, артериальное давление, наличие диабета, эта достоверность нивелировалась [46].

Экспериментальное исследование влияния парикальцитолом на развитие фиброза миокарда в модели гиперто-

фической кардиомиопатии показало, что изолированное назначение парикальцитола, как и парикальцитола в сочетании с лозартаном, достоверно нормализует диастолическую функцию миокарда левого желудочка. На основании изученных маркеров метаболизма миоцитов и развития фиброза, а также морфологического исследования миокарда авторы объяснили такой эффект улучшением функции кардиомиоцитов и замедлением фиброза и ангиогенеза миокарда под воздействием парикальцитола. Этот эффект потенцировался при сочетании парикальцитола с лозартаном [47]. В другой экспериментальной работе [48] оценена степень кальцификации сосудов под воздействием парикальцитола и других активаторов VDR (кальцитриола и доксеркальциферола). Продemonстрировано, что кальцитриол и доксеркальциферол способны усиливать экспрессию RUNX2 – транскрипционного фактора, запускающего процесс активной кальцификации тканей. В отличие от них парикальцитол не вызывает подобных процессов в стенках артериол и не провоцирует их кальцификацию [48].

В РКИ PRIMO [49] не была достигнута первичная конечная точка уменьшения гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с 3–4-й стадиями ХБП и сохранной фракцией выброса под воздействием парикальцитола в дозе 2 мкг в сутки в течение 48 недель. Однако в предустановленном вторичном анализе PRIMO [50] достигнута конечная точка по снижению числа сердечно-сосудистых госпитализаций у пациентов, получавших парикальцитол.

Метаанализ пяти РКИ с целью определения влияния активаторов VDR на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с 3–4-й стадиями ХБП предпринят шведскими исследователями [51]. Только в одной работе использован в качестве активатора VDR холекальциферол в дозе 300 000 МЕ в начале исследования и через восемь недель, в остальных применялся парикальцитол в дозах 1 и 2 мкг в сутки. Мерой функционального состояния эндотелия во всех исследованиях служили поток-опосредованное расширение сосудов и скорость пульсовой волны. В двух исследованиях дополнительно

измерялись показатели эхокардиографии и кровотоков микроциркуляторного русла. Результаты метаанализа подтвердили улучшение эндотелиальной функции на фоне терапии активаторами VDR. Поскольку подавляющее большинство пациентов получали именно парикальцитол, можно сделать вывод, что метаанализ подтвердил его эффективность в отношении терапии эндотелиальной дисфункции у пациентов на диализных стадиях ХБП. Вместе с тем, согласно исследованию [52], следует учитывать динамику уровня фосфата в сыворотке пациента. В приведенной публикации продемонстрировано, что при стабильном уровне фосфора эндотелиальная функция под воздействием парикальцитола улучшалась на 137%. При этом если уровень фосфора за время терапии парикальцитолом (12 недель) увеличился более чем на 0,13 ммоль/л, положительное влияние полностью нивелировалось.

Влияние парикальцитола на хроническое воспаление, эритропоз и выживаемость

Процедура гемодиализа провоцирует активацию хронического воспаления, индуцируя синтез цитокинов клетками иммунной системы в ответ на соприкосновение с чужеродными материалами диализных мембран и кровепроводящих магистралей, а также эндотоксинами, попадающими в кровотоки из диализирующего раствора. Повышенные уровни маркеров системного хронического воспаления (С-реактивный белок, ферритин, фибриноген, ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α и др.) определяются более чем у 65% пациентов на ПГД [53].

В исследовании [54] 19 пациентам, находившимся на лечении программным гемодиализом в течение не менее 12 месяцев и нуждающимся в терапии аналогами витамина D по поводу ВПГТ (но ранее их не получавшим), был назначен парикальцитол в дозах от 2,5 до 5 мкг внутривенно после каждой процедуры гемодиализа. Исходно и через три месяца терапии у пациентов исследовался сывороточный уровень маркеров хронического воспаления и оксидативного стресса: интерлейкины 6 и 18, С-реактивный белок, TNF- α , малоновый диальдегид,

а также показатели антиоксидантной активности сыворотки: супероксиддисмутаза, интерлейкин 10, тиоредоксин. Через три месяца терапии парикальцитолом у пациентов достоверно снизились уровни провоспалительных цитокинов и повысились уровни антиоксидантных маркеров.

Пациенты с ХБП значительно чаще страдают инфекционными заболеваниями, в том числе септического характера, чем лица общей популяции, в связи с целым рядом причин: сниженным иммунным ответом, предшествовавшей иммуносупрессивной терапией, высокой коморбидностью, наличием входных ворот инфекции в виде постоянных центральных катетеров, перитонеальных катетеров при проведении заместительной почечной терапии [55]. Изменения сосудов и миокарда в условиях инфекционного процесса включают дисрегуляцию вазоактивных медиаторов, повышение проницаемости сосудистой стенки, нерегулируемую адгезию молекул к эндотелиальным клеткам, лейкоцитарную инфильтрацию. В миокардиоцитах возникают метаболическая и митохондриальная дисфункция, апоптоз и некроз клеток, хроническое воспаление, что неизбежно повышает риск смерти [56].

Экспериментальные данные *in vitro* (полученные на культуре эндотелиальных клеток, в которых воспаление индуцировали экспозицией с TNF- α) и *in vivo* (полученные на животной модели инфекционного воспаления миокарда) показали, что парикальцитол способен предотвращать индуцированную TNF- α экспрессию молекул клеточной адгезии на эндотелиальных клетках, уменьшать транссудацию в микроциркуляторном русле и эндотоксемическое воспаление миокарда. По мнению авторов работы [57], такие данные стимулируют организацию клинических исследований применения парикальцитола как дополнительного терапевтического агента в лечении септических осложнений.

Проблема резистентности к эритропоэтину (ЭПО) у пациентов с длительно существующей уремией приводит к необходимости повышения доз ЭПО и возрастанию неблагоприятных эффектов такого лечения. Существует

ассоциативная связь между степенью стимуляции VDR (уровнями различных метаболитов витамина D), гемоглобином и месячными дозами ЭПО. Концентрация витамина D в сыворотке, независимо от других факторов, связана с резистентностью к терапии стимуляторами эритропоэза [58]. Успешная терапия цинакальцетом тоже ассоциируется со снижением резистентности к ЭПО [59]. С целью выявления агента, способного наиболее эффективно снижать ЭПО-резистентность, проведено кросс-секционное исследование, в котором приняли участие 196 пациентов с анемией на ПГД без железодефицита, инфекций и госпитализаций по любым причинам в течение последних трех месяцев [60]. В результате только парикальцитол достоверно снижал индекс недостаточной чувствительности к ЭПО как в сравнении с плацебо, так и в сравнении с кальцитриолом. Интересно, что ни кальцитриол, ни

цинакальцет не приводили к достоверному уменьшению индекса резистентности.

Лучшая выживаемость пациентов на ПГД, получавших терапию ВГПТ с помощью парикальцитола, в сравнении с другими активаторами VDR была отмечена в работах американских исследователей [61, 62] на материале двухлетнего наблюдения 58 058 пациентов. Вышеприведенный метаанализ [26] также подтверждает лучшую выживаемость, обеспечиваемую терапией парикальцитолом.

У трансплантированных пациентов с уровнем ПТГ выше 100 пг/мл, сохранявшимся более года после пересадки почки, назначение парикальцитола приводило к нормализации ПТГ, умеренному росту FGF23, но одновременно к усилению экспрессии гена Клото и уровня белка Клото в периферической крови [63].

С учетом значения уровня белка Клото для выживаемости как трансплантиро-

ванной почки, так и пациента можно предположить, что назначение парикальцитола пациентам с минеральными и костными нарушениями при ХБП в посттрансплантационном периоде способно улучшить исходы трансплантации. Вместе с тем пока не проводились РКИ, в которых бы отслеживалось долгосрочное влияние парикальцитола на подобные конечные точки после трансплантации.

Заключение

В подавляющем большинстве обзорных и рандомизированных исследований парикальцитол демонстрирует превосходство в терапии ВГПТ у пациентов с ХБП, а также в нефро- и кардиопротективном действии, снижении степени воспаления и улучшении эффективности ЭПО-терапии по сравнению с другими активаторами VDR. Это превосходство обеспечивает лучшую выживаемость как органа, так и пациента. 🌐

Литература

1. Grandi N.C., Breitling L.P., Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies // *Prev. Med.* 2010. Vol. 51. № 3–4. P. 228–233.
2. De Boer I.H., Levin G., Robinson-Cohen C. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and risk for major clinical disease events in a community-based population of older adults: a cohort study // *Ann. Intern. Med.* 2012. Vol. 156. № 9. P. 627–634.
3. Pludowski P., Holick M.F., Pilz S. et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality – a review of recent evidence // *Autoimmun. Rev.* 2013. Vol. 12. № 10. P. 976–989.
4. Bjelakovic G., Gluud L.L., Nikolova D. et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 1. CD007470.
5. Autier P., Boniol M., Pizot C., Mullie P. Vitamin D and ill health: a systematic review // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014. Vol. 2. № 1. P. 76–89.
6. Chowdhury R., Kunutsor S., Vitezova A. et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies // *BMJ.* 2014. Vol. 348. P. g1903.
7. Egado J., Martínez-Castelao A., Bover J. et al. The pleiotropic effects of paricalcitol: beyond bone-mineral metabolism // *Nefrologia.* 2016. Vol. 36. № 1. P. 10–18.
8. Wu-Wong J.R., Nakane M., Ma J. et al. Effects of vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells // *Atherosclerosis.* 2006. Vol. 186. № 1. P. 20–28.
9. Nakane M., Ma J., Rose A.E. et al. Differential effects of vitamin D analogs on calcium transport // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007. Vol. 103. № 1. P. 84–89.
10. Martin K.J., González E.A., Gellens M.E. Therapy of secondary hyperparathyroidism with 19-nor-1alpha,25-dihydroxyvitamin D₂ // *Am. J. Kidney Dis.* 1998. Vol. 32. № 4. Suppl. 2. P. S61–S66.
11. Lund R., Tian J., Melnick J. et al. Differential effects of paricalcitol and calcitriol on intestinal calcium absorption in hemodialysis patients // Abstracts of the XLIII Congress of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Glasgow. 2006. July 15–18. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. № Suppl. 4. P. iv219–iv220. Abstract SP-607.
12. Coyne D.W., Grieff M., Ahya S.N. et al. Differential effects of acute administration of 19-nor-1,25-dihydroxy-vitamin D₂ and 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ on serum calcium and phosphorus in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. Vol. 40. № 6. P. 1283–1288.
13. Olaizola I., Caorsi H., Fajardo L. et al. Effectiveness and safety of a 6-month treatment with paricalcitol in patients on hemodialysis with secondary hyperparathyroidism // *J. Bras. Nefrol.* 2016. Vol. 38. № 3. P. 302–312.
14. Večerić-Haler Ž., Romozi K., Antonič M. et al. Comparison of the pharmacological effects of paricalcitol versus calcitriol on secondary hyperparathyroidism in the dialysis population // *Ther. Apher. Dial.* 2016. Vol. 20. № 3. P. 261–266.
15. Coyne D., Acharya M., Qiu P. et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD // *Am. J. Kidney Dis.* 2006. Vol. 47. № 2. P. 263–276.

16. Bover J., Dasilva I., Furlano M. et al. Clinical uses of 1,25-dihydroxy-19-nor-vitamin D₂ (Paricalcitol) // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2014. Vol. 12. № 2. P. 313–323.
17. Sprague S.M., Llach F., Amdahl M. et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism // *Kidney Int.* 2003. Vol. 63. № 4. P. 1483–1490.
18. Cozzolino M., Covic A., Martinez-Placencia B., Xynos K. Treatment failure of active vitamin D therapy in chronic kidney disease: predictive factors // *Am. J. Nephrol.* 2015. Vol. 42. № 3. P. 228–236.
19. Llach F., Yudd M. Paricalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism // *Am. J. Kidney Dis.* 2001. Vol. 38. № 5. Suppl. 5. P. S45–S50.
20. Capuano A., Serio V., Pota A. et al. Beneficial effects of better control of secondary hyperparathyroidism with paricalcitol in chronic dialysis patients // *J. Nephrol.* 2009. Vol. 22. № 1. P. 59–68.
21. Sterz R., Frye C., Khan S. et al. Paricalcitol treatment in CKD patients with secondary hyperparathyroidism is associated with better health outcomes when compared with no vitamin D receptor (VDR) activator treatment // *Am. J. Kidney Dis.* 2010. Vol. 55. № 4. P. 104. Abstract 292.
22. Obermüller N., Rosenkranz A.R., Müller H.-W. et al. Long-term therapy outcomes when treating chronic kidney disease patients with paricalcitol in German and Austrian clinical practice (TOP study) // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18. № 10. P. 2057.
23. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 42. № 4. Suppl. 3. P. S1–S201.
24. Zhang T., Ju H., Chen H., Wen W. Comparison of paricalcitol and calcitriol in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis of randomized controlled studies // *Ther. Apher. Dial.* 2019. Vol. 23. № 1. P. 73–79.
25. Xu W., Gong L., Lu J., Tang W. Paricalcitol vs. cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: a meta-analysis // *Exp. Ther. Med.* 2020. Vol. 20. № 4. P. 3237–3243.
26. Liu Y., Liu L.-Y., Jia Y. et al. Efficacy and safety of paricalcitol in patients undergoing hemodialysis: a meta-analysis // *Drug Des. Devel. Ther.* 2019. Vol. 13. P. 999–1009.
27. Behets G.J., Spasovski G., Sterling L.R. et al. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism // *Kidney Int.* 2015. Vol. 87. № 4. P. 846–856.
28. Hruska K.A., Teitelbaum S. Renal osteodystrophy // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. № 3. P. 166–174.
29. Lacey D.L., Timms E., Tan H.L. et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation // *Cell.* 1998. Vol. 93. № 2. P. 165–176.
30. De Zeeuw D., Agarwal R., Amdahl M. et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2010. Vol. 376. № 9752. P. 1543–1551.
31. Agarwal R., Acharya M., Tian J. et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2005. Vol. 68. № 6. P. 2823–2828.
32. Blanco-García R., Bravo-López J.J., Moreiras-Plaza M. et al. Microalbuminuria, another use for paricalcitol? Our experience in advanced chronic kidney disease // *Nefrologia.* 2012. Vol. 32. № 3. P. 401–402.
33. De Lorenzo A., Salanova L., Bombac A.S. et al. Oral paricalcitol as antiproteinuric agent in chronic kidney disease // *Nefrologia.* 2013. Vol. 33. № 5. P. 709–715.
34. Ekart R., Bevc S., Hojs R., Hojs N. Proteinuria and albuminuria during and after paricalcitol treatment in chronic kidney disease patients // *J. Clin. Pharmacol.* 2016. Vol. 56. № 6. P. 761–768.
35. Coronel F., Cigarran S., Gomis A. et al. Changes in peritoneal membrane permeability and proteinuria in patients on peritoneal dialysis after treatment with paricalcitol – a preliminary study // *Clin. Nephrol.* 2012. Vol. 78. № 2. P. 93–99.
36. De Nicola L., Conte G., Russo D. et al. Antiproteinuric effect of add-on paricalcitol in CKD patients under maximal tolerated inhibition of renin-angiotensin system: a prospective observational study // *BMC Nephrol.* 2012. Vol. 13. P. 150.
37. Lucisano S., Arena A., Stassi G. et al. Role of paricalcitol in modulating the immune response in patients with renal disease // *Int. J. Endocrinol.* 2015. Vol. 2015. Article ID 765364.
38. Martinez-Fernandez I., Saracho R. Effects of paricalcitol on urinary calcium in patients with chronic kidney disease stages 2–4 // *Clin. Nephrol.* 2015. Vol. 83. № 4. P. 201–207.
39. Rubel D., Stock J., Ciner A. et al. Antifibrotic, nephroprotective effects of paricalcitol versus calcitriol on top of ACE-inhibitor therapy in the COL4A3 knockout mouse model for progressive renal fibrosis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014. Vol. 29. № 5. P. 1012–1019.
40. Li X.-H., Feng L., Yang Z.-H., Liao Y.-H. Effect of active vitamin D on cardiovascular outcomes in predialysis chronic kidney diseases: a systematic review and meta-analysis // *Nephrology (Carlton).* 2015. Vol. 20. № 10. P. 706–714.
41. Laurent G., Kishore B.K., Tulkens P.M. Aminoglycoside-induced renal phospholipidosis and nephrotoxicity // *Biochem. Pharmacol.* 1990. Vol. 40. № 11. P. 2383–2392.
42. Bulut G., Basbugan Y., Ari E. et al. Paricalcitol may improve oxidative DNA damage on experimental amikacin-induced nephrotoxicity model // *Ren. Fail.* 2016. Vol. 38. № 5. P. 751–758.
43. Cooke J.P. Asymmetrical dimethylarginine: the Über marker? // *Circulation.* 2004. Vol. 109. № 15. P. 1813–1818.
44. Anderstam B., Katarzski K., Bergström J. Serum levels of NG, NG-dimethyl-L-arginine, a potential endogenous nitric oxide inhibitor in dialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997. Vol. 8. № 9. P. 1437–1442.
45. Zoccali C., Bode-Böger S., Mallamaci F. et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study // *Lancet.* 2001. Vol. 358. № 9299. P. 2113–2117.

46. Oliva-Damaso E., Oliva-Damaso N., Rodriguez-Esparragon F. et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels are lower in hemodialysis patients treated with paricalcitol // *Kidney Int. Rep.* 2016. Vol. 2. № 2. P. 165–171.
47. Meems L.M.G., Cannon M.V., Mahmud H. et al. The vitamin D receptor activator paricalcitol prevents fibrosis and diastolic dysfunction in a murine model of pressure overload // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2012. Vol. 132. № 3–5. P. 282–289.
48. Mizobuchi M., Finch J.L., Martin D.R., Slatopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats // *Kidney Int.* 2007. Vol. 72. № 6. P. 709–715.
49. Thadhani R., Appelbaum E., Pritchett Y. et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial // *JAMA.* 2012. Vol. 307. № 7. P. 674–684.
50. Moe S.M., Thadhani R. What have we learned about chronic kidney disease-mineral bone disorder from the EVOLVE and PRIMO trials? // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2013. Vol. 22. № 6. P. 651–655.
51. Lundwall K., Jacobson S.H., Jörneskog G., Spaak J. Treating endothelial dysfunction with vitamin D in chronic kidney disease: a meta-analysis // *BMC Nephrol.* 2018. Vol. 19. № 1. P. 247.
52. Zoccali C., Torino C., Curatola G. et al. Serum phosphate modifies the vascular response to vitamin D receptor activation in chronic kidney disease (CKD) patients // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2016. Vol. 26. № 7. P. 581–589.
53. Caglar K., Peng Y., Pupim L.B. et al. Inflammatory signals associated with hemodialysis // *Kidney Int.* 2002. Vol. 62. № 4. P. 1408–1416.
54. Izquierdo M.J., Cavia M., Muñoz P. et al. Paricalcitol reduces oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients // *BMC Nephrol.* 2012. Vol. 13. P. 159.
55. McDonald H.I., Thomas S.L., Nitsch D. Chronic kidney disease as a risk factor for acute community-acquired infections in high-income countries: a systematic review // *BMJ Open.* 2014. Vol. 4. № 4. P. e004100.
56. Rudiger A., Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction // *Crit. Care Med.* 2007. Vol. 35. № 6. P. 1599–1608.
57. Lee A.S., Jung Y.J., Thanh T.N. et al. Paricalcitol attenuates lipopolysaccharide-induced myocardial inflammation by regulating the NF-κB signaling pathway // *Int. J. Mol. Med.* 2016. Vol. 37. № 4. P. 1023–1029.
58. Kiss Z., Ambrus C., Almasi C. et al. Serum 25(OH)-cholecalciferol concentration is associated with hemoglobin level and erythropoietin resistance in patients on maintenance hemodialysis // *Nephron Clin. Pract.* 2011. Vol. 117. № 4. P. c373–c378.
59. Fusaro M., D'Angelo A., Naso A. et al. Treatment with calcimimetic (cinacalcet) alters epoetin dosage requirements in dialysis patients: preliminary report // *Ren. Fail.* 2011. Vol. 33. № 7. P. 732–735.
60. Afsar B., Ağca E., Turk S. Comparison of erythropoietin resistance in hemodialysis patients using calcitriol, cinacalcet, or paricalcitol // *J. Clin. Pharmacol.* 2015. Vol. 55. № 11. P. 1280–1285.
61. Kalantar-Zadeh K., Kuwae N., Regidor D.L. et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2006. Vol. 70. № 4. P. 771–780.
62. Lee G.H., Benner D., Regidor D.L., Kalantar-Zadeh K. Impact of kidney bone disease and its management on survival of patients on dialysis // *J. Ren. Nutr.* 2007. Vol. 17. № 1. P. 38–44.
63. Donate-Corraea J., Henríquez-Palop F., Martín-Núñez E. et al. Effect of paricalcitol on FGF-23 and Klotho in kidney transplant recipients // *Transplantation.* 2016. Vol. 100. № 11. P. 2432–2438.

Twenty Years of Paricalcitol Use in Nephrological Practice: Proven Benefits

G.V. Volgina, PhD, Prof.¹, N.A. Mikhaylova, PhD²

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

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

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

The review presents the accumulated experimental and clinical data over the past two decades, arguing for several directions in the preferred use of the selective vitamin D receptor activator paricalcitol in comparison with other vitamin D metabolites. Traditionally, paricalcitol is considered as the effective inhibitor of parathyroid hormone hypersecretion with a lower calcium effect, which is supported by the results of most studies conducted over these decades. The initially existing or developed over time resistance of secondary hyperparathyroidism to non-selective vitamin D metabolites is successfully overcome by prescribing paricalcitol. At the same time, in recent years, more and more works have been published in which the choice in favor of this particular drug is associated with the intention to solve a number of problems inherent in uremia simultaneously with the correction of phosphorus-calcium metabolism: to reduce proteinuria, improve erythropoiesis, level chronic inflammation, provide nephroprotective and cardioprotective effects. Thus, the proven benefits of paricalcitol over non-selective vitamin D receptor activators are not limited to the area of mineral and bone disorders in uremia, but also affect many significant aspects of chronic kidney disease that have direct impact on its outcomes.

Key words: vitamin D, paricalcitol, secondary hyperparathyroidism, pleiotropic effect



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 2021 год

| Наименование образовательной программы | Длительность, часы | Даты проведения |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------|
| Современная клиническая урология | 144 | 01.03 – 27.03.2021 06.09 – 02.10.2021 |
| Современная клиническая урология. Нейроурология и уродинамика | 144 | 29.03 – 24.04.2021 01.11 – 27.11.2021 |
| Эндоурология и лапароскопия | 144 | 10.05 – 05.06.2021 29.11 – 25.12.2021 |
| Клиническая андрология | 144 | 04.10 – 30.10.2021 |
| Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний мочевых путей и мужских половых органов | 36 | 01.03 – 06.03.2021 13.09 – 18.09.2021 |
| Современные аспекты клинической андрологии | 36 | 04.10 – 09.10.2021 |
| Современные аспекты нейроурологии. Уродинамические методы исследования | 36 | 29.03 – 03.04.2021 01.11 – 06.11.2021 |
| Эндовидеохирургическое лечение урологических заболеваний | 36 | 10.05 – 15.05.2021 06.12 – 11.12.2021 |

Для сотрудников бюджетных учреждений здравоохранения прохождение циклов бесплатно.

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.



ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У ПАЦИЕНТОВ НА ДИАЛИЗЕ



Достижение целевых показателей ПТГ с минимальным влиянием на уровень Са и Р у пациентов с ВГПТ на диализе¹



Возможность предотвращения и лечения заболеваний костной ткани вследствие нарушений ее метаболизма при ХБП¹



ХБП – хроническая болезнь почек; ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз; ПТГ – паратиреоидный гормон; Са – кальций; Р – фосфор.
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Земплар® (капсулы), <http://gfs.rusminzdrav.ru/Default.aspx>, дата обращения к сайту 02.10.2020.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Земплар® (раствор в/л). Регистрационный номер: ЛСР-004781/09. Торговое наименование препарата: Земплар®. Международное непатентованное наименование: парикальцитол. Форма выпуска: раствор для внутривенного введения, 5 мкг/мл. Фармакотерапевтическая группа: кальциевый-фосфорный обмен, регулятор. Показания к применению: профилактика и лечение вторичного гиперпаратиреоза, развивающегося при хронической почечной недостаточности (хроническое заболевание почек 3-й и 4-й стадии). Противопоказания: Гиперпаратиреоз, Гиперкальциемия, Гиперкалициемия, Гиперчувствительность к любому компоненту препарата. Детский возраст до 18 лет (полное применение в детской практике). Применение при грудном вскармливании. С осторожностью: совместный прием с соевыми продуктами. Способ применения и дозы. Препарат Земплар® обычно вводят внутривенно через катетер для гемодиализа. Если у больного отсутствует гемодиализный катетер, то препарат можно вводить медленно внутривенно в течение не менее 30 секунд. Выбор начальной дозы – по месту жительства. Рекомендованная начальная доза парикальцитола составляет 0,04-0,1 мкг/кг (0,2-0,5 мл). Выбор конечной дозы – с учетом исходного уровня ПТГ. Начальная доза (мкг) = исходный уровень ПТГ (пг/мл) / 20. Рекомендации по титрованию дозы, применению у особых групп пациентов см. в полной инструкции по применению. Побочное действие. Самой частой побочной реакцией, связанной с терапией препаратом Земплар®, была гиперкальциемия, развивавшаяся у 4,7% пациентов. Гиперкальциемия зависит от степени избыточного подведения ионного ПТГ и при надвигающемся подборе дозы может быть минимальной. Часто встречаются: гиперпаратиреоз, гиперкальциемия, гиперфосфатемия, диспепсия, головная боль, желудочно-кишечное кровотечение, запор, диарея, зуд, боль в месте инъекции, лихорадка, сыпь. Равновесный уровень побочных реакций, возможно связанных с применением парикальцитола, можно найти в полной инструкции по медицинскому применению препарата Земплар®. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. В соответствии с данными исследований in vitro парикальцитол не должен ингибировать кинезин С8 лекарственных веществ, которые метаболизируются изоферментами CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4, или индуцировать кинезин вещества, биотрансформирующиеся под действием изоферментов CYP2B6, CYP2C9 или CYP3A4. Особые указания. В период подбора дозы необходимо регулярно контролировать исходные концентрации кальция и фосфора. Когда доза подобрана, исходные концентрации кальция и фосфора следует измерять по крайней мере 1 раз в месяц. Длительная терапия парикальцитолом может повысить риск развития гиперкальциемии, увеличения значений Са x P и кальцификации мягких тканей (метастатический кальциоз). Следует проявлять осторожность при совместном применении парикальцитола с метоксизололом и средними глюкозидами.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Земплар® (капсулы). Регистрационный номер: ЛСР-010759/09. Торговое наименование препарата: Земплар®. Международное непатентованное наименование: парикальцитол. Лекарственная форма: капсулы. Фармакотерапевтическая группа: антипаратиреодное средство. Код АТХ: N02BA02. Показания к применению: Хроническая болезнь почек 3-й и 4-й стадии. Препарат Земплар® капсулы показан у взрослых и детей в возрасте от 10 лет для профилактики и лечения вторичного гиперпаратиреоза, развивающегося при ХБП 3-й и 4-й стадии. Хроническая болезнь почек 3-й и 4-й стадии. Препарат Земплар® капсулы показан у взрослых и детей в возрасте от 10 лет для профилактики и лечения вторичного гиперпаратиреоза, развивающегося при ХБП 3-й и 4-й стадии. Противопоказания: Гиперпаратиреоз, Гиперкальциемия, Гиперчувствительность к любому компоненту препарата Земплар®, Симптомы интоксикации витамином D, Гиперкальциемия. Совместное применение с фосфатами или производными витамина D. Детский возраст до 10 лет при ХБП 3-й и 4-й стадии (клинические исследования не проводились). Детский возраст до 18 лет при ХБП 3-й и 4-й стадии. Совместное применение с почечнокорректирующими препаратами (например, антацидами, фосфатсвязывающими препаратами на постоянной основе и кальцикорректирующими препаратами (например, антацидами)). С осторожностью: Совместное применение с средними глюкозидами, метоксизололом и другими мощными ингибиторами CYP3A4. Особые применения и дозы. Препарат Земплар® можно принимать независимо от приема пищи. Взрослые: ХБП 3-й и 4-й стадии. Препарат Земплар® рекомендуется принимать 1 раз в день ежедневно или 3 раза в неделю. В случае применения препарата Земплар® 3 раза в неделю его необходимо принимать не чаще чем 1 раз в 2 дня. Начальная доза препарата Земплар® определяется на основании исходной концентрации ПТГ. ХБП 3-й и 4-й стадии. Препарат Земплар® рекомендуется принимать 3 раза в неделю, но не чаще чем 1 раз в 2 дня. Подбор дозы. Последующие дозы препарата Земплар® должны быть подобраны индивидуально в зависимости от исходного уровня ПТГ, исходных концентраций кальция и фосфора. Дети: ХБП 3-й и 4-й стадии. Начальная доза. Рекомендованная начальная доза препарата Земплар® – 1 мкг 3 раза в неделю, но не чаще чем 1 раз в 2 дня. Расчет стартовой дозы у взрослых и детей, подбор дозы см. в полной инструкции по медицинскому применению. Особые группы пациентов. Деминерализация кости. На основании опубликованных литературных данных начальная доза и алгоритм подбора дозы у пациентов после трансплантации почки с ХБП стадии 3 и 4 и вторичным гиперпаратиреозом подбирается так же, как и у пациентов без трансплантации почки с ХБП стадии 3-й и 4-й и вторичным гиперпаратиреозом. Рекомендации по применению у других особых групп пациентов см. в полной инструкции по применению. Побочное действие. Наиболее распространенными нежелательными реакциями при применении препарата Земплар® являются гиперкальциемия и повышение уровня фосфата кальция. Часто: гиперкальциемия, гиперфосфатемия, повышение уровня фосфата кальция. Дети. У детей в возрасте 10 лет и старше профиль безопасности аналогичен профилю безопасности у взрослых. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получавших препарат Земплар® капсулы: гиперкальциемия (50,4%), гиперфосфатемия (15,4%), головная боль (15,4%), тошнота (15,4%). Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении парикальцитола с метоксизололом. Не следует назначать препарат, содержащий фосфор или витамин D, одновременно с парикальцитолом вследствие повышенного риска развития гиперкальциемии и увеличения производства Са x P. Высокие дозы кальцикорректирующих препаратов или тиазидных диуретиков могут повысить риск развития гиперкальциемии. Не следует назначать мочегонные препараты (например, антациды) одновременно с препаратом Земплар® в результате риска развития гиперкальциемии. Препараты, содержащие алюминий (например, антациды, препараты, связывающие фосфаты), не следует длительно назначать одновременно с препаратами витамина D вследствие возможного увеличения концентрации алюминия в крови и токсического действия алюминия на костную ткань. Препараты, которые ухудшают всасывание в кишечнике жирорастворимых витаминов, такие как колестрамин, могут ухудшать всасывание препарата Земплар® в лекарственной форме «капсулы». Особые указания. Особые указания при гиперкальциемии при применении у особых групп пациентов см. в полной инструкции по медицинскому применению. Информация только для медицинских и фармацевтических работников. Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «Эббви»: