

# ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В.Ю. Шило  
Центр диализа  
при ГКБ № 20, Москва

Контакты: Валерий Юрьевич Шило [Valeriy.Shilo@euromedic.ru](mailto:Valeriy.Shilo@euromedic.ru)

**Ключевые слова:** нефрогенная анемия, заместительная почечная терапия, рекормон, эпоэтин альфа, эпоэтин бета, дарбопоэтин альфа, CERA

## FUTURE TRENDS IN ANEMIA MANAGEMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

V.Yu. Shilo

**Key words:** renal anemia, renal replacement therapy, NeoRecormon™, epoetin alfa, epoetin beta, CERA

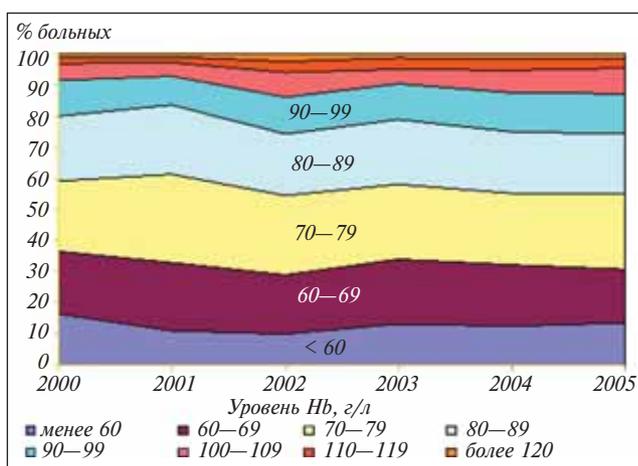
Анемия является частой спутницей хронической болезни почек (ХБП) любой этиологии, что было давно подмечено вдумчивыми клиницистами. Еще в 1895 г. Хьюго Вильям фон Цимссен писал: «Можно с определенностью сказать, что систематическое исследование гемоглобина наряду с другими диагностическими и прогностическими методами призвано играть значительную роль для суждения о ходе болезненного процесса при хронических почечных страданиях». На тесную связь между почечной недостаточностью, выраженностью азотемии и тяжестью анемии прямо указывал в 1929 г. акад. Е.М. Тареев в монографии «Анемия брайтиков»: «...При тяжелой почечной недостаточности наблюдается нередко анемия средней и значительной тяжести в отсутствие всяких инфекционных и других осложнений» [1].

По современным представлениям, анемия почечного генеза является наиболее ранним и частым осложнением

хронической почечной недостаточности (ХПН) и обычно наблюдается при снижении клиренса креатинина до 40—60 мл/мин (III стадия ХБП по классификации NKF-K/DOQI). Хотя и редко, анемия может наблюдаться и на более ранних стадиях ХБП. На выраженность анемии на ранних стадиях ХБП самым непосредственным образом может влиять этиология ХПН. Например, при диабетической нефропатии (ДН), заболеваемость которой, как и самим сахарным диабетом (СД) 2-го типа, в последние годы приобрела характер эпидемии [2], анемия может наблюдаться уже при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у мужчин и до 70 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у женщин. У пациентов с макроальбуминурией анемия может отмечаться еще раньше. К III стадии ХБП более 20% больных ДН имеют анемию [3]. В последние годы все большее внимание уделяется профилактике и коррекции анемии на ранних стадиях в структуре рено- и кардиопротекции у больных с ХБП. У значительного числа больных к началу заместительной почечной терапии (ЗПТ) анемия весьма выражена. Возможно, что коррекция анемии может способствовать и уменьшению темпов прогрессирования ХБП. Поэтому коррекцию анемии можно рассматривать как важную часть ренопротективной стратегии для снижения риска заболеваемости и смертности этой категории пациентов как до, так и после начала ЗПТ.

Закономерно, что степень анемии особенно выражена у больных в терминальной стадии почечной недостаточности к началу ЗПТ (см. рисунок). Анемия почечного генеза широко распространена при всех видах ЗПТ, однако наибольшее число больных с анемией наблюдается на программном гемодиализе (ГД): при отсутствии лечения уровень гемоглобина менее 10 г/дл обычно наблюдается более чем у 90% больных.

Как известно, решающий вклад в патогенез нефрогенной анемии вносит дефицит выработки эндогенного эритропоэтина (эЭПО) в почках. В доэритропоэтиновую



Содержание гемоглобина к началу ГД в РФ. Данные регистра Российского диализного общества (2000—2005 гг.).  
Всего у 4,7% больных уровень гемоглобина к началу ГД превышал целевой (11 г/дл) [5]

эпоху адекватная коррекция анемии у больных на диализе была трудной задачей и решалась главным образом при помощи гемотрансфузий, что повышало риск трансфузионных реакций, передачи вирусных инфекций, перегрузки железом, сенсбилизации. Разработка и внедрение в клиническую практику препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) революционным образом повлияли на лечение анемии и в целом изменили представление об адекватности ЗПТ. Как показали результаты контролируемых рандомизированных исследований, выполненных в полном соответствии с принципами доказательной медицины, лечение нефрогенной анемии непосредственно снижает заболеваемость и смертность больных с ХБП, главным образом за счет сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений [4]. К другим положительным результатам коррекции анемии можно отнести улучшение качества жизни, повышение работоспособности, увеличение переносимости физических нагрузок, улучшение когнитивной и половой функций [5—7]. Следовательно, анемия является потенциально изменяемым фактором риска заболеваемости и смертности больных, получающих ЗПТ. Своевременная коррекция анемии до рекомендуемых целевых значений является у таких больных необходимым условием медицинской и социальной реабилитации.

**Распространенность и выраженность анемии у больных, получающих ЗПТ**

Распространенность и выраженность анемии среди больных, находящихся на ЗПТ, в России значительно превышают аналогичные показатели в развитых странах мира. Так, по данным ESAM, более половины больных (53%) в Западной Европе достигли целевого уровня гемоглобина (>11 г/дл), в то время как в России таких больных, по данным регистра РДО, не более 20%. Имеется значительное число пациентов с недопустимо низкими значениями гемоглобина (менее 7 и даже 6 г/дл) [8]. Наблюдаются значительные расхождения между имеющимися рекомендациями и ежедневной практикой ГД в России. Кроме того, в силу ряда причин выявляются существенные различия в результатах лечения анемии в разных регионах страны, которые не всегда можно объяснить нехваткой препаратов для лечения анемии или недостаточной технической оснащенностью диализных отделений.

Если распространенность анемии у больных, получающих ЗПТ, в России в основном известна, то проблема анемии на ранних стадиях ХБП практически не изучена, подобные исследования проводились только в нескольких крупных городах. Среди причин недостаточная информированность врачей первичного звена, плохая выявляемость болезней почек на ранних стадиях, в том числе на ранних стадиях ХПН. В связи с этим представляют существенный интерес данные об эпидемиологии анемии на разных стадиях

ХБП, полученные при обследовании больных с 2000 по 2005 г. в городском нефрологическом центре Санкт-Петербурга (табл. 1). С определенной осторожностью их можно экстраполировать и на другие российские регионы. Таким образом, можно утверждать, что в нашей стране проблема диагностики ренальной анемии остается весьма актуальной.

**Основные причины развития нефрогенной анемии**

Основные причины развития анемии при почечной недостаточности — недостаток выработки ЭПО, уменьшение срока жизни эритроцитов в условиях уремического окружения (гемолиз) и, наконец, дефицит железа, имеющий множественный генез [5]. Таким образом, почечную анемию можно характеризовать как гипорегенераторную («ЭПО-дефицитную») с признаками гемолиза и дефицита железа. Известно, что выраженность анемии пропорциональна степени утраты почечной функции, а уровень гемоглобина обратно коррелирует с величиной СКФ. В последние годы открыты механизмы развития анемии на более ранних стадиях ХБП. Как известно, здоровые почки поддерживают обратную взаимосвязь между уровнем гемоглобина и синтезом эЭПО. Например, потери даже 500 мл крови вполне достаточно для повышения уровня сигнальной ЭПО РНК и последующей активной экспрессии ЭПО перитубулярными фибробластами интерстиция коркового и мозгового слоя почки. При постгеморрагической анемии уровень эЭПО может повышаться в десятки, сотни и даже тысячи раз по сравнению с первоначальным. У большинства пациентов с ХПН и анемией такого повышения не происходит и уровень ЭПО остается нормальным, как у здоровых лиц без анемии. Такое состояние можно определить как «функциональная недостаточность ЭПО». При дальнейшем несоответствии требований гемопоэза продукции ЭПО развивается анемия. Важно, что по крайней мере на ранних стадиях ХБП почки сохраняют способность к синтезу и высвобождению ЭПО в ответ на гипоксию, даже в случае ДН. При ХБП наблюдается своеобразное разъединение, диссоциация между уровнем гемоглобина и ренальной продукцией ЭПО [3]. Механизмы этого феномена до конца не ясны. Полагают, что имеет место нарушение сложнейшего взаимодействия интерстициальных фибробластов, капилляров и тубулярных клеток, необходимых для

Таблица 1. *Распределение больных, наблюдавшихся в городском нефрологическом центре Санкт-Петербурга (2000—2005 гг.), в зависимости от стадии ХБП и уровня гемоглобина (%).*  
[Данные М.С. Команденко и В.Ю. Ряснянского]

Hb, г/л	Стадия ХБП				
	I (n=24)	II (n=35)	III (n=319)	IV (n=404)	V (n=117)*
До 100	4,2	8,6	11,9	24,8	69,2
100—109	4,2	5,7	11,9	20,0	12,8
110—119	29,2	5,7	16,0	20,5	8,5
120	65,2	80,0	60,2	34,7	9,4

\*Пациенты, получавшие консервативную терапию.

обеспечения нормальной функции гемопоэза. При многих формах ХБП, в частности ДН, дисфункция тубулоинтерстиция наблюдается значительно раньше и не зависит от последующего снижения СКФ. Такая канальцевая дисфункция происходит на разных уровнях и включает в себя утолщение базальной мембраны как со стороны канальцев, так и капилляров клубочка, канальцевую гипертрофию, повышение реабсорбции натрия, стагнацию кровотока в перитубулярных капиллярах.

Индуклируемый гипоксией фактор (HIF — hypoxia-inducible factor) является критическим для восприятия и интеграции ответа почки на гипоксию. HIF регулирует транскрипцию кислородчувствительных генов, таких как ген ЭПО, как и активность других важных медиаторов, в частности эндотелиального фактора роста сосудов (VGEF — Vascular endothelial growth factor), транспортеров глюкозы и NO-синтазы. HIF является гетеродимером, состоящим из альфа- и бета-субъединиц. HIF-1В постоянно экспрессируется почками, HIF-1А и HIF-2А также постоянно синтезируются, однако в отсутствие гипоксии быстро деградируют. При снижении уровня гемоглобина ингибируется деградация альфа-субъединиц, что создает условие димеризации с HIF-1В. В результате активный комплекс HIF связывается комплементарным сайтом «усиливающего» участка гена ЭПО, повышая продукцию последнего. Активные кислородные радикалы, уровень которых всегда повышен при ХБП, ускоряют деградацию HIF-1А и подавляют экспрессию гена ЭПО, тем самым ослабляя адаптацию канальцевых клеток к гипоксии на молекулярном уровне. К подобной деградации HIF-1А приводит и гипергликемия при ДН. В последнем случае определенный вклад в недостаточную продукцию ЭПО вносит и автономная полинейропатия.

#### Диагностика нефрогенной анемии

Анемия при ХБП может развиваться вследствие разных причин помимо дефицита ЭПО. Базовое клинико-лабораторное обследование призвано дать информацию о степени и типе анемии, активности эритропоэза, о наличии функционально активного железа, доступного для эритропоэза, и его запасах. Исследования концентрации ЭПО в плазме крови, как правило, не требуется. Простое сочетание «наличия ХБП и снижения уровня гемоглобина» не является основанием для диагноза «почечной» анемии. В целом, диагноз почечной анемии устанавливается после исключения анемии другого происхождения [9]. Чем больше несоответствие между выраженностью анемии и тяжестью течения ХБП (сохранная СКФ, низкая протеинурия, нормотензия), тем более тщательно следует искать другие возможные ее причины помимо дефицита продукции ЭПО. Наоборот, отрицательные тесты при отсутствии данных в пользу любой иной этиологии анемии (железодефицит/кровопотери, опухоли, цитостатики, гемолиз и пр.) с высокой долей вероятности указывают на дефицит продукции ЭПО как причину снижения гемоглобина.

Концентрацию гемоглобина наиболее правильно определять в периферической венозной крови. Для пациентов на преддиализной стадии и больных, получающих пе-

ритонеальный диализ, время взятия пробы несущественно, так как у них объем плазмы является относительно постоянной величиной. Однако для пациентов на ГД время взятия пробы для лабораторного анализа — важный фактор, и определять уровень гемоглобина следует только в пробах, полученных до начала процедуры ГД. Пробы крови у больных на ГД нежелательно брать после 2-дневного интервала (как правило, после выходовных), так как возрастает вероятность недооценки концентрации гемоглобина в постдиализном периоде. Рекомендуется до назначения средств, стимулирующих эритропоэз (ССЭ), провести первичное клинико-лабораторное обследование для выявления иных возможных причин анемии, усугубляющих относительный дефицит ЭПО. Диагноз почечной анемии должен рассматриваться, если имеется значительное нарушение функции почек, а по результатам проведения диагностических исследований не было установлено иных причин возникновения анемии, кроме ХБП. Базовое первичное клинико-лабораторное обследование должно включать определение следующих показателей:

- концентрация гемоглобина — для определения степени анемии;
- эритроцитарные индексы (средний корпускулярный объем [MCV] и среднее содержание гемоглобина [MCH]) — для выявления типа анемии;
- количество ретикулоцитов (абсолютное) — для оценки активности эритропоэза;
- концентрация ферритина в плазме (сыворотке) — для определения запасов железа;
- количество железа, доступного для эритропоэза, оценивают путем измерения одного из следующих параметров:
  - насыщение трансферрина (% TSAT) в плазме или сыворотке;
  - процентное соотношение гипохромных эритроцитов (HRC);
- концентрация С-реактивного белка (СРБ) в плазме или сыворотке — для выявления воспалительной реакции.

В случае недостаточной информативности данных, полученных на начальном этапе, следует провести развернутое клиническое обследование, которое может включать:

- выявление кровопотери через желудочно-кишечный тракт (тест на скрытую кровь);
- исследование концентрации в плазме витамина В<sub>12</sub> и содержания фолиевой кислоты;
- определение концентрации в плазме или сыворотке интактного паратиреоидного гормона (iPTH);
- расчет лейкоцитарной формулы крови и определение количества тромбоцитов;
- гемолитические тесты;
- электрофорез или иммуноблоттинг белков крови (мочи);
- определение концентрации алюминия в плазме крови;
- в отдельных случаях — электрофорез гемоглобина и исследование костного мозга.

### Лечение почечной анемии с использованием ССЭ

Лечение ССЭ нашло широкое применение в клинической практике. Наиболее часто для этой цели используют препараты рчЭПО. В России препараты рчЭПО начали применяться с начала 1990-х годов. ССЭ эффективно купируют симптомы анемии, снижают частоту ее осложнений и улучшают показатели качества жизни больных [5]. Результаты рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали, что применение ССЭ позволяет устранить анемический синдром и снизить необходимость в гемотрансфузии у пациентов как на преддиализной стадии, так и на ГД. Как уже было отмечено, коррекция анемии снижает заболеваемость и смертность больных на ЗПТ, главным образом за счет сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений. Профилактика и коррекция анемии при помощи ССЭ предотвращают и/или способствуют обратному развитию гипертрофии миокарда (ГМ) левого желудочка (ЛЖ), а также снижают резко увеличенный вследствие анемии сердечный выброс. Результаты метаанализа рандомизированных контролируемых исследований, проведенного с целью изучения эффективности применения ССЭ у преддиализных пациентов, продемонстрировали, что использование ССЭ способствует значительному повышению уровня гемоглобина, а также снижению потребности в трансфузионной терапии [6, 9].

### Целевые уровни гемоглобина при лечении почечной анемии

Согласно большинству имеющихся рекомендаций, целью лечения является повышение уровня  $Hb > 11$  г/дл, и это в равной степени относится к больным как в преддиализных стадиях ХБП, так и к больным на диализе и после аллотрансплантации почки [6, 9, 10]. Нижняя граница целевого уровня гемоглобина должна быть достигнута не более чем через 4 мес от начала терапии. Ограничения верхней границы уровня гемоглобина установлены для лиц пожилого возраста, больных сахарным диабетом и пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, больных с осложненным сосудистым доступом (сосудистыми протезами) [9]. Такие же ограничения справедливы в отношении больных с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Вместе с тем при сочетании ХБП с заболеваниями, связанными с резко выраженной системной/локальной гипоксией (например, при хронической болезни легких), с определенной осторожностью целесообразно достижение более высоких значений гемоглобина. У больных на гемодиализе не рекомендуется превышать преддиализный уровень  $Hb > 14,0$  г/дл из-за рисков постдиализной гемоконцентрации вследствие ультрафильтрации в ходе диализа [6].

### Доза и способ введения ССЭ

Лечение анемии ССЭ обычно проводят в две фазы. В фазу коррекции необходимо достичь нижней границы целевого уровня гемоглобина не более чем за 4 мес; за ней следует фаза поддерживающей терапии. В фазу коррекции применяют так называемые стартовые дозы рчЭПО, которые обычно на 30% (20–50%) выше поддерживающих доз.

Диапазон стартовых доз в нашей стране при подкожном введении обычно составляет 50–100 ед/кг массы тела в неделю или в среднем 6000 ед/нед на 1 пациента. При внутривенном способе введения пациентам, находящимся на ГД, эпоэтин альфа или эпоэтин бета назначают с частотой 3 раза в неделю как в фазу коррекции, так и в фазу поддерживающей терапии. Доступные данные не подтверждают целесообразность более редкого (1 раз в неделю) внутривенного назначения эпоэтина альфа или бета. Однако при подкожном введении частота введения эпоэтина альфа или бета может быть снижена до одного или двух раз в неделю у пациентов, получающих ГД. Учитывая индивидуальную чувствительность больных к действию ССЭ, необходимо тщательно следить за уровнем гемоглобина, особенно в фазу коррекции. Дозу ССЭ следует титровать в соответствии с уровнем гемоглобина. Мониторинг уровня гемоглобина в фазу коррекции проводят каждые 2 нед, в фазу поддерживающей терапии — 1 раз в месяц. Скорость повышения концентрации гемоглобина на начальном этапе терапии должна составлять 1–2 г/дл в месяц. Изменение уровня гемоглобина менее чем на 1 г/дл или более чем на 2 г/л указывает на необходимость поэтапной еженедельной коррекции дозы ССЭ на 25% в большую или меньшую сторону. Скорость увеличения концентрации  $Hb > 2$  г/дл в месяц нежелательна. В этом случае необходимо снижение общей недельной дозы ССЭ на 25–50%. На протяжении фазы поддерживающей терапии при стабилизации уровня гемоглобина его следует определять каждый месяц; у пациентов с ХБП, не получающих диализ, вероятно, возможно и более редкое измерение уровня гемоглобина. Колебания концентрации  $Hb > 1$  г/дл указывают на необходимость поэтапной коррекции дозы на 25% в большую или меньшую сторону и (или) изменения кратности введения соответственно типу ССЭ.

Способ введения ССЭ определяется категорией пациентов, а также зависит от типа используемого препарата. Подкожный способ введения рчЭПО предпочтителен, так как позволяет существенно экономить расход дорогостоящих препаратов рчЭПО: средняя недельная доза вводимого подкожно рчЭПО, необходимая в период поддерживающей терапии, примерно на 30% меньше дозировки при внутривенном способе введения. Фармакокинетические исследования подтверждают, что при подкожном введении период полувыведения используемых в нашей стране препаратов рчЭПО (эпоэтина альфа и эпоэтина бета) значительно возрастает [11–13] (табл. 2). Хотя больным на ГД и удобно вводить препараты рчЭПО внутривенно, по экономическим соображениям их следует вводить подкожно; исключение — плохая переносимость подкожных инъекций. Интраперитонеальный путь введения при лечении анемии с использованием ССЭ используется редко. Результаты исследований позволяют предположить, что этот способ введения менее предпочтителен по сравнению с подкожным или внутривенным вследствие низкой биодоступности и высокого риска развития перитонита. Поэтому, исходя из экономических и практических соображений, у пациентов с ХБП, не получающим ГД, а также больным на по-

Таблица 2. Фармакокинетика различных ССЭ ( $M \pm m$ )

Препарат	Период полувыведения, ч	
	внутривенное введение	подкожное введение
CERA [12]	133,0±9,8	137,0±21,9
Эпоэтин альфа [13]	6,8±0,6	19,4±2,5
Эпоэтин бета [13]	8,8±0,5	24,2±2,6
Дарбопэтин альфа [14]	25,3±2,2	48,8±5,2

стоянном амбулаторном перитонеальном диализе и после трансплантации почки ЭПО рекомендуется вводить подкожно [6, 9].

Одним из наиболее широко применяющихся препаратов ЭПО в нашей стране является рекормон («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария). История применения рекормона в клинике насчитывает более 15 лет. Рекормон (международное непатентованное название эпоэтин бета) синтезирован и выделен в эксперименте в 1986 г. Первые клинические испытания препарата начались в 1988 г., а с 1991 г. рекормон официально зарегистрирован в России. Нами проведен ретроспективный анализ эффективности более чем 5-летнего применения рекормона в коррекции анемии у 389 больных на программном ГД. На основании собственных и литературных данных мы пришли к заключению, что рекормон является эффективным и безопасным препаратом в лечении анемии почечного генеза у больных на программном ГД [14, 15]. Так как недельную дозу рекормона стабильным пациентам в фазу поддерживающей терапии можно вводить 1 раз в неделю, и даже 1 раз в 2 нед [16], рекормон может быть препаратом выбора и для больных на перитонеальном диализе и в лечении анемии на ранних стадиях ХБП. Для этой категории больных фирма «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» предлагает новую удобную форму препарата в виде шприц-ручки («Рекопен»), позволяющей более гибко и точно дозировать введение препарата.

#### Резистентность к терапии ССЭ

Резистентность к ССЭ значительно чаще бывает относительной, чем абсолютной, поэтому для определения такой клинической ситуации, при которой необходимо применение доз ССЭ, значительно превышающих традиционные, чаще используется термин «недостаточная эффективность». Согласно общепринятому определению, под резистентностью к ССЭ подразумевают потребность в использовании более 20 000 МЕ/нед (300 МЕ/кг/нед подкожно или 450 МЕ/кг/нед внутривенно) эпоэтина альфа или бета или более 1,5 мкг/кг (около 100 мкг/нед) дарбопэтина альфа. Это более чем в 2,5 раза превышает среднюю эффективную дозу ССЭ, так как считается, что у подавляющего большинства (более 90%) пациентов без дефицита железа будут эффективны значительно меньшие дозы ССЭ. Однако истинная частота развития резистентности к терапии ССЭ неизвестна, так как в исследованиях, посвященных использованию эффективности различных доз ССЭ, значительная часть больных имели уровень

гемоглобина ниже пороговых 11 г/дл. Наиболее частыми причинами резистентности к ССЭ являются дефицит железа (абсолютный или функциональный) [17] и воспалительные заболевания. Для исключения последних контроль уровня СРБ должен проводиться регулярно, не реже чем каждые 3 мес. При повышении содержания СРБ более 5 мг/л у пациентов, находящихся на

ГД, должна быть проверена биосовместимость диализных мембран и качество воды для гемодиализа [4]. Наряду с воспалением имеется множество второстепенных причин резистентности; их частота колеблется в различных популяциях, что затрудняет разработку универсального лечебного алгоритма. В нашей стране недостаточная эффективность ССЭ нередко связана с неадекватностью диализа либо неадекватно подобранной дозой препарата.

#### Спорные и нерешенные вопросы коррекции нефрогенной анемии

Анемия — один из самых изученных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, которые, как известно, являются основной причиной смертности больных как на ЗПТ, так и с ХБП. Результаты исследований 1980—1990-х годов, доказавшие, что частичная коррекция анемии (>11 г/дл) препаратами рчЭПО предотвращает и даже вызывает обратное развитие ГМ ЛЖ, снижает заболеваемость и смертность больных на ЗПТ, позволили предположить, что полная коррекция анемии до нормальных значений может принести дополнительный благоприятный эффект. Несмотря на появившиеся отдельные сообщения по результатам небольших интервенционных исследований, в которых повышение уровня гемоглобина до нормальных значений имело потенциальные преимущества [18], требовались большие проспективные интервенционные многоцентровые исследования, чтобы объективно судить о том, насколько потенциальная польза от нормализации уровня гемоглобина может перевесить негативные аспекты повышения стоимости лечения и возможные неблагоприятные побочные эффекты. Кроме того, так как большинство работ было выполнено у больных на ГД, оставался открытым вопрос о целевом уровне гемоглобина для преддиализных больных на разных стадиях ХБП. Нормализация уровня гемоглобина на III—IV стадиях ХБП казалась привлекательной, так как у пациентов, не находящихся на ГД, менее выражена патология сердечно-сосудистой системы и отсутствуют риски связанной с ультрафильтрацией гемоконцентрации и тромбоза сосудистого доступа. Даже небольшое улучшение функции сердечно-сосудистой системы на фоне полной коррекции анемии имело бы огромное значение, так как пациенты с терминальной ХПН на ЗПТ имеют самый высокий кардиоваскулярный риск в современной медицине. Тем не менее ни одно из недавно проведенных крупных исследований не показало преимуществ нормализации уровня гемоглобина по сравнению с существующими рекомендациями частичной коррек-

ции анемии до субнормальных значений ни у пациентов на ГД, ни на более ранних стадиях ХБП. Одним из первых «негативных» результатов в этом ряду стало Канадское исследование (The Canadian Normalization of Hemoglobin Trial) R. Foley и соавт. [19], в котором у пациентов, уже находящихся на ГД, нормализация уровня гемоглобина не приводила к регрессии имеющейся ГМ ЛЖ или обратному развитию его дилатации; тем не менее предотвращалось развитие дилатации ЛЖ *de novo*. Кроме того, у пациентов с более полной коррекцией уровня гемоглобина наблюдалось улучшение качества жизни. В другом исследовании, в которое вошли около 600 пациентов, начинающих ГД, из Канады и некоторых стран Европы, не имеющих симптомов заболевания сердца либо дилатации ЛЖ, нормализация уровня гемоглобина не оказывала влияния на параметры внутрисердечной гемодинамики, как и на развитие сердечной недостаточности. Частота смертей и побочных эффектов достоверно не различалась, при этом больные группы с «нормальным» уровне гемоглобина (13,5–14,5 г/дл) оказались достоверно старше. Качество жизни в группе с более высоким уровнем гемоглобина оказалось выше по шкале «вitalности» опросника SF-36 [20]. У преддиализных больных с IV стадией ХБП в недавно опубликованном Испанском исследовании наблюдалось улучшение индексов ЛЖ у больных с исходно очень низкими показателями гемоглобина (<10 г/дл) на фоне частичной коррекции анемии под влиянием терапии рчЭПО [21]. Было бы наивно полагать, что анемия является единственным фактором развития или прогрессирования ГМ ЛЖ на поздних стадиях ХБП либо на диализе. В небольшой, но хорошо выполненной работе Н. Hampl и соавт. [22] предпринята попытка комплексной патогенетической терапии у 202 гемодиализных больных, вошедших в исследование без всякого отбора, включая полную нормализацию гемоглобина эпоэтином бета (с  $11,4 \pm 1,4$  до  $14,6 \pm 1,6$  г/дл;  $p < 0,001$ ) в комбинации с приемом  $\beta$ -блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов ангиотензиновых рецепторов для нормализации артериального давления, ликвидации отеков и контроля междиализной прибавки массы тела. Примечательно, что средний срок наблюдения составил 3,5 года. Комбинация полной коррекции анемии и комплексной терапии привела не только к регрессии ГМ ЛЖ, но и способствовала увеличению фракции выброса ЛЖ и уменьшению выраженности симптомов сердечной недостаточности по шкале NYHA [22]. Трудно различить, какую роль в этом сыграла полная коррекция анемии, тем не менее результаты этого исследования убедительно продемонстрировали возможность полной регрессии ГМ ЛЖ у 70 пациентов (с  $169 \pm 33$  до  $114 \pm 14$  г/м<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ). Еще одним «негативным» исследованием, не показавшим преимуществ полной нормализации уровня гемоглобина по сравнению с частичной, стало исследование CREATE (Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta), в которое вошли 603 больных ХБП III и IV стадии. В группе больных, имевших близкий к «нормальному» уровень гемоглобина, число впервые возник-

ших сердечно-сосудистых осложнений достоверно не различалось, более того, этим пациентам чаще потребовалось начинать диализ (127 против 111;  $p = 0,03$ ), и у них чаще наблюдались гипертония и головная боль, хотя по общему числу побочных эффектов группы достоверно не различались. У больных с нормальным уровнем гемоглобина отмечено более высокое качество жизни [23]. Число впервые зафиксированных сердечно-сосудистых событий оказалось меньше, чем ожидалось, примерно вдвое в обеих группах, тем не менее авторы подчеркивают, что отсутствие достоверных результатов объясняется не малым размером выборки, а отсутствием эффекта как такового. Недавно обнародованы обескураживающие результаты исследования CHOIR (Correction of hemoglobin and outcomes In renal Insufficiency study), в которое вошли 1432 пациента с ХПН, не находящихся на ГД, из 130 центров на территории США, получавших эпоэтин альфа (прокрит). Конечной точкой были либо смерть больного, либо серьезные сердечно-сосудистые осложнения: инсульт, инфаркт и госпитализация в связи с сердечной недостаточностью. К окончанию исследования зарегистрировано 222 события: 125 в группе со средним уровнем гемоглобина 13,5 г/дл и 97 в группе 11,3 г/дл, и эта разница оказалась статистически значимой. Качество жизни улучшилось в обеих группах и статистически не различалось. Исследование было прекращено в мае 2005 г. по соображениям безопасности [24]. В этой связи весьма убедительно выглядят выводы авторов систематизированного обзора Кокрановского сообщества, полностью посвященного проблеме целевого уровня гемоглобина при лечении ренальной анемии [25]. Из множества публикаций по качественным критериям были выбраны и проанализированы результаты 22 рандомизированных контролируемых исследований, выполненных с 1989 по 2005 г. (всего 3707 пациентов), включая не законченные на тот момент исследования. По результатам анализа уровень Hb > 13,3 г/дл не приводит к достоверному снижению смертности по сравнению с величиной 12,0 г/дл как на ГД, так и у преддиализных пациентов. Риски развития терминальной ХПН и более раннего начала диализа достоверно не различались. Число побочных эффектов достоверно не различалось, за исключением значительно более высокого риска судорожных припадков (относительный риск [ОР] 5,25, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,13–24,34) и более низкого риска развития гипертонии (ОР 0,50, 95% ДИ 0,33–0,76) в группе с субнормальными уровнями гемоглобина (12,0 г/дл). Отсутствует достоверная разница в частоте тромбозов сосудистого доступа между группами. Авторы обзора обращают внимание, что качество исследований остается недостаточным, и рекомендуют продолжать исследования по этой проблеме. Нужны большие, тщательно спланированные, качественно выполненные исследования, сфокусированные как на конечных точках (смертность, необходимость начала ГД, основные побочные эффекты), так и на исходах, которые исследованы недостаточно или неадекватно, по мнению авторов обзора (например, судорожные припадки или качество жизни).

Таблица 3. Зарегистрированные в России препараты рчЭПО

Непатентованное название	Торговое название	Изготовитель	Примечание
Эпоэтин альфа	Эпрекс	Янссен-Силаг, Швейцария	Оригинальный препарат
Эпоэтин альфа	Эпокрин	ГНИИ ОЧБ, Россия	Российский аналог, собственная субстанция
Эпоэтин альфа	Рэпоэтин-СП	ГНИИ ОЧБ, Россия	Субстанция
Эпоэтин альфа	Эпокомб	Bio Sidus, Аргентина	Генерик
Эпоэтин альфа*/ Эпоэтин бета**	Эритростим	Микроген НПО ФГУП (МПБП), Россия	Российский аналог, собственная субстанция?
Эпоэтин бета	Рекормон	Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария	Оригинальный препарат
Эпоэтин бета	Веро-Эпоэтин	Верофарм, ЛЭНС-Фарм, Россия	Генерик, субстанция из Китая
Эпоэтин бета	Эпостим	Биопроцесс, группа компаний, Россия	Генерик, собственная субстанция?
Эпоэтин бета	Эритропоэтин человека рекомбинантный	Биопроцесс, группа компаний, Россия	Субстанция
Эпоэтин бета	Эпоэтин	Shandong Kexing Bioproducts Co., Китай	Субстанция
Эпоэтин бета	Эритропоэтин	Медико-технологический холдинг «МТХ», Россия	Генерик

\*Эритростим (эпоэтин альфа), рег. номер 97/91/6 (информация ФГУ НЦ ЭСМП, [www.regmed.ru](http://www.regmed.ru))

\*\*Эритростим (эпоэтин бета), рег. номер 000525/01 (информация Регистра лекарственных средств России, [www.rlsnet.ru](http://www.rlsnet.ru))

Отдельный интерес представляет проблема коррекции анемии у пациентов с СД и поражением почек, у которых риск кардиоваскулярных осложнений еще выше, чем у больных с ХБП без диабета. ДН сегодня вышла на первое место в мире среди причин развития терминальной ХПН [2]. Особое внимание привлекают публикации, в которых коррекция анемии препаратами рчЭПО способна предотвратить и даже улучшить течение поздних осложнений СД (ретинопатии, диабетической полинейропатии, диабетической стопы) [3]. С другой стороны, для больных СД установлены ограничения верхнего уровня коррекции гемоглобина из-за риска гипертензии и других сердечно-сосудистых осложнений. Идущие сегодня исследования по ранней коррекции анемии у больных ДН эпоэтином бета (ACORD — The Anaemia CORrection in Diabetes study), дарбопоэтином альфа (TREAT — The trial to reduce cardiovascular events with EPO therapy) должны дать ответ на вопрос, насколько оправданы более высокие уровни гемоглобина у больных СД по сравнению с его субнормальными уровнями, рекомендуемыми сегодня. С неменьшим интересом ожидаются результаты исследования IRIDIEM, в котором планируется сравнить различия в результатах лечения между текущей практикой ведения больных ДН и индивидуально подобранным планом лечения, учитывающим факторы риска, выработанным на основе имеющихся рекомендаций по кардио- и ренопротекции с позиции доказательной медицины. В исследовании планируется включить более 2500 пациентов с СД I и II типа старше 60 лет с длительностью заболевания не менее 5 лет. На первом этапе планируется провести комплексное фармако-эпидемиологическое исследование с определением факторов риска для каждого пациента [2].

#### Перспективы лечения анемии больных с ХПН

В последние 1—2 года в России зарегистрированы новые генерические препараты эпоэтина альфа и эпоэтина бета (табл. 3). В ближайшей годы, вероятно, эта тенденция сохранится. Наряду с отдельными преимуществами появления генериков (низкая цена, доступность), медицинских работников не могут не беспокоить вопросы безопасности их применения. Проблема в том, что биотехнологические препараты крайне сложно воспроизвести полностью биоэквивалентными. Неизбежные различия в технологии их производства, малейшие нарушения в логистике (транспортировка, хранение) могут изменить иммуногенность препаратов ЭПО, что, как уже известно, чревато развитием серьезных побочных эффектов и осложнений, в том числе абсолютной аплазии эритроидного ростка (pure red cell aplasia — PRCA) [6, 26]. Неслучайно, что в странах Евросоюза с 2006 г. все генерические препараты ЭПО должны проходить полный цикл клинических испытаний перед своей регистрацией, включая фармакокинетические исследования с участием добровольцев и как минимум 2 проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований отдельно с внутривенным и подкожным путями введения продолжительностью 6 мес и последующим анализом данных по иммуногенности в течение 12 мес [27].

С целью разработки более удобных для больных схем введения препаратов и повышения приверженности больных лечению созданы и продолжают создаваться новые ССЭ, позволяющие вводить их реже существующих препаратов рчЭПО. Одним из таких препаратов является препарат ЭПО II поколения аранесп (непатентованное название дарбопоэтин альфа), регистрация которого в

России ожидается уже в текущем году. Молекула дарбо-поэтина альфа содержит 2 дополнительные N-связанные карбогидратные цепочки, которые придают его молекуле большую метаболическую стабильность *in vivo*. Фармако-кинетика препарата позволяет вводить его 1 раз в 2 нед больным как на ЗПТ, так и в предиализный период. Еще более перспективно применение ССЭ третьего поколения — препарата CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) — пролонгированного активатора рецепторов ЭПО. CERA имеет большую полимерную цепочку в структуре своей молекулы, что обуславливает различия в фармакокинетике и ее взаимодействии с рецепторами ЭПО. К преимуществам CERA относится не только больший период полувыведения (см. табл. 2), многократно превышающий все имеющиеся на сегодняшний день ССЭ, что позволяет вводить препарат не чаще 1 раза в месяц, но и стабильность гемопоэтического эффекта, что в свою очередь дает возможность значительно реже корректировать его дозу как в фазу коррекции, так и при поддерживающей терапии [11]. Регистрация CERA в России (торговое название мирцера, компания «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) ожидается уже в следующем году. К новому классу ССЭ относятся ЭПО-миметики, химически синтезированные пептиды, обладающие способностью стимулировать эритроидные рецепторы. Один из первых препаратов этого класса, гематид (Hematid) успешно прошел II фазу клинических исследований. Начаты клинические испытания стабили-

затора молекулы НIF в виде препарата для приема внутрь. Механизм его действия заключается в ингибировании фермента пролилгидралазы, расщепляющего молекулу данного фактора, что в конечном итоге ведет к активации экспрессии гена ЭПО.

**Заключение**

Анемия является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых, инфекционных и гнойно-септических осложнений у больных с ХБП, особенно находящихся на ЗПТ. Препараты рчЭПО весьма эффективны в лечении нефрогенной анемии, хотя и не лишены побочных эффектов. Своевременная коррекция анемии до рекомендуемых целевых значений снижает заболеваемость и смертность больных и, что не менее важно, улучшает качество их жизни и медико-социальную реабилитацию. На сегодняшний день нет убедительных доказательств, что полная нормализация уровня гемоглобина имеет преимущества перед частичной коррекцией анемии до рекомендованных безопасных значений. Создание Национальных рекомендаций по диагностике и лечению анемии при ХБП и включение ряда препаратов ЭПО и железа в Перечень лекарственных препаратов для обеспечения льготных категорий больных впервые создают предпосылки для успешной коррекции почечной анемии на всей территории России. В ближайшем будущем ожидается появление стимуляторов эритропоэза нового поколения, обладающих еще большими удобствами применения для больных и медицинского персонала.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Тареев Е.М. Анемия брайтиков. М., Издание Терапевтической клиники I МГУ; 1929.
2. Ritz E. Managing anaemia and diabetes: a future challenge for nephrologists. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20 (Suppl 6):vi21—5.
3. Thomas M.C. Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3(1):20—30.
4. Оптимальное лечение нефрогенной анемии. Повышение эффективности и рациональности лечения анемии у пациентов, находящихся на гемодиализе и получающих парентеральные препараты эпоэтина (ОРТА). Анемия 2004;(2):21—6.
5. Ермоленко В.М., Ивашенко М.А. Уремия и эритропоэтин. М.; 2000.
6. Locatelli F., Aljama P., Varanu P. et al. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 (Suppl 2):ii1—47. Пересмотренные Европейские Рекомендации по оптимальной практике лечения анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью. REBPG for the Management of Anemia in Patients with Chronic Renal

- Failure (пер. с англ.). Анемия 2005;(3):1—60.
7. Шило В.Ю., Горин А.А., Денисов А.Ю. Качество жизни больных на гемодиализе: связь с достижением целевого уровня гемоглобина (Тезисы докладов IV конференции РДО). *Нефрология и диализ* 2005;7(7):303.
8. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998—2005 гг. (Отчет по данным регистра Российского диализного общества). *Нефрология и диализ* 2006;8(1):5—41. Доступна по адресу: <http://www.nephro.ru/presentation/reg2005.php>
9. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. Анемия 2006;(3):3—19.
10. NKF-KDOQI Clinical Practice Guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. N Y; 2001.
11. de Francisco A.L., Sulowicz W., Klinger M. et al.; BA16260 Study Investigators. Continuous Erythropoietin Receptor Activator (C.E.R.A.) administered at extended administration intervals corrects anaemia in patients with chronic

- kidney disease on dialysis: a randomised, multicentre, multiple-dose, phase II study. *Int J Clin Pract* 2006;60(12):1687—96.
12. Halstenson C.E., Macres M. Katz S.A. et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa and epoetin beta. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50(6):702—12.
13. Macdougall I.C., Gray S.J., Elston O. et al. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(11):2392—5.
14. Шило В.Ю., Денисов А.Ю. Рекормон (эпоэтин бета) в лечении анемии у больных, находящихся на программном гемодиализе. *Врач* 2005;(2):37—40.
15. Шило В.Ю., Денисов А.Ю. Диагностика и лечение нефрогенной анемии у больных на программном гемодиализе: многолетний опыт применения эпоэтина бета. *Клиницист* 2006;(2):47—53.
16. Grzeszczak W., Sulowicz W., Rutkowski B. et al.; European Collaborative Group. The efficacy and safety of once-weekly and once-fortnightly subcutaneous epoetin beta in peritoneal dialysis patients with chronic renal anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(5):936—44.
17. Шило В.Ю., Хасабов Н.Н. Анемия у

Редакционная статья

больных на диализе: дефицит железа, методы его диагностики и коррекции. *Анемия* 2004;(1):19—29.

18. Фишбейн С., Паганини Э.П. Гематологические аномалии. В: Руководство по диализу. Д. Даугирдас, П. Блейк, Т. Инг. (ред.). 3-е изд. Пер. с англ. под ред. А.Ю. Денисова и В. Ю. Шило. Тверь; Триада, 2003. с. 528—46.  
 19. Foley R.N., Parfrey P.S., Morgan J. et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000;58(3):1325—35.  
 20. Parfrey P.S., Foley R.N., Wittreich V.H. et al. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2180—9.  
 21. Ayus J.C., Go A.S., Valderrabano F. et al.; Spanish Group for the Study of the

Anemia and Left Ventricular Hypertrophy in Pre-dialysis Patients. Effects of erythropoietin on left ventricular hypertrophy in adults with severe chronic renal failure and hemoglobin <10 g/dL. *Kidney Int* 2005;68(2):788—95.  
 22. Hampl H., Hennig L., Rosenberger C. et al. Effects of optimized heart failure therapy and anemia correction with epoetin beta on left ventricular mass in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2005;25(3):211—20.  
 23. Drueke T.B., Locatelli F., Clyne N. et al.; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355(20):2071—8.  
 24. Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. et al. CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355(20):2085—98.

25. Strippoli G.F., Navaneethan S.D., Craig J.C. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 18;(4):CD003967.  
 26. Vercammen E. Immunogenicity of biopharmaceuticals: implications of PRCA for anemia management [Иммуногенность биофармацевтических препаратов: осложнение в виде парциальной красноклеточной аплазии, наблюдаемое при лечении анемии]. *Клиницист* 2006;(3):63—4.  
 27. Guideline On Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins As Active Substance: Non-Clinical And Clinical Issues. London, 22 February 2006; EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005. Available from URL: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/4283205en.pdf>

Приложение. *Определение стадии ХБП (Классификация NKF-K/DOQI; одобрена и утверждена на съезде Общества нефрологов России, Москва, 2005)*

Стадия	Описание	СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
	Высокий риск развития ХЗП	≥90 (при наличии факторов риска развития ХЗП)
I	Нарушение функции почек с нормальной либо повышенной СКФ	≥90
II	Нарушение функции почек с незначительным снижением СКФ	60—89
III	Умеренное снижение СКФ	30—59
IV	Значительное снижение СКФ	15—29
V	Почечная недостаточность	<15 или диализ

**Формулы расчета СКФ**

Для расчета СКФ могут использоваться следующие методики.

*Формула Кокрофта — Голта*

Если сывороточный уровень креатинина измеряется в мкмоль/л, то:

$$СКФ = \frac{[140 - \text{возраст пациента}] \text{ масса (кг)}}{0,81 \times \text{сывороточный уровень креатинина (мкмоль/л)}}$$

для мужчин,

$$СКФ = \frac{[140 - \text{возраст пациента}] \text{ масса (кг)} \times 0,85}{0,81 \times \text{сывороточный уровень креатинина (мкмоль/л)}}$$

для женщин.

Если сывороточный уровень креатинина измеряется в мг/дл, то:

$$СКФ = \frac{[140 - \text{возраст пациента}] \text{ масса (кг)}}{72 \times \text{сывороточный уровень креатинина (мг/дл)}}$$

для мужчин,

$$СКФ = \frac{[140 - \text{возраст пациента}] \text{ масса (кг)} \times 0,85}{72 \times \text{сывороточный уровень креатинина (мг/дл)}}$$

для женщин.

**Формула MDRD**

Данная методика была представлена в исследовании «Модификация диеты при почечной патологии» (Modification of Diet in Renal Disease Trial).

СКФ = 170 × сывороточный уровень креатинина (мг/дл)<sup>-0,999</sup> × возраст<sup>-0,176</sup> × 0,762 (у женщин) × 1,18 (у представителей негроидной расы) × (концентрация азота мочевины в крови - 0,17) × (сывороточная концентрация альбумина + 0,318).

Калькулятор СКФ, основанный на формуле MDRD, можно найти на web-сайте NKF-DOQI [www.kdoqi.org](http://www.kdoqi.org) Посетителям сайта предоставляется возможность рассчитать показатель СКФ после заполнения необходимых лабораторных или демографических данных.

**Переводные коэффициенты**

**для расчета концентрации гемоглобина**

В рекомендациях концентрация гемоглобина выражается в г/дл. Для перерасчета данного показателя в г/л его значение в г/дл следует умножить на 10. В некоторых клиниках используются другие величины, такие как ммоль/л. Для перевода г/дл в ммоль/л значение концентрации следует умножать на 0,62.