

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ: МНОГОЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭПОЭТИНА БЕТА

В.Ю. Шило^{1,3},
А.Ю. Денисов^{2,3}

¹Центр диализа при ГКБ № 20;

²Отделение гемодиализа
ЦКБ МЦ УД Президента РФ,

³Рабочая группа по лечению
анемии (РГА), Москва

Контакты: Валерий Юрьевич Шило Shilo@moscowdialysis.ru

Анемия является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых, инфекционных и гнойно-септических осложнений у больных на программном диализе. Своевременная и полная коррекция анемии до рекомендуемых целевых значений существенно снижает заболеваемость и смертность, а также улучшает качество жизни и медико-социальную реабилитацию данной категории больных. Авторами работы проведен ретроспективный анализ эффективности более чем 5-летнего применения препарата рекормон в коррекции анемии у 389 больных на программном гемодиализе. Через 6 мес после начала терапии рекормоном медиана Hb достоверно возросла с 7,7 г/дл (у первичных больных) и 8,9 (в группе ранее получавших диализ в других центрах) до 11,5 г/дл. При этом целевой уровень гемоглобина (> 11 г/дл) достигнут у большинства пациентов (примерно у 70%) при использовании относительно небольших поддерживающих доз препарата (30–60 МЕ/кг, или менее 4000 МЕ/нед на одного пациента). Подчеркивается важная роль обеспечения адекватной дозы диализа, мониторингования и адекватного восполнения запасов железа в успешной коррекции анемии у больных на программном диализе. В заключении, на основании собственных и литературных данных авторы делают вывод, что рекормон является эффективным и безопасным препаратом в лечении анемии почечного генеза у больных на программном гемодиализе.

Ключевые слова: нефрогенная анемия, терминальная почечная недостаточность, заместительная почечная терапия, рекормон, эпоэтин бета.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ANEMIA OF RENAL FAILURE IN PATIENTS ON PROGRAMMED HEMODIALYSIS: MANY YEARS' EXPERIENCE IN USING EPOETIN BETA

V.Yu. Shilo^{1,3}, A.Yu. Denisov^{2,3}

¹Dialysis Center, City Clinical Hospital No. 20; ²Department of Hemodialysis, Central Clinical Hospital, Medical Center, RF President's Administration of Affairs; ³Working Anemia Treatment Group (WATG), Moscow

Anemia is an independent risk factor of cardiovascular, infectious, and pyoseptic complications in patients on programmed hemodialysis. Timely and full correction of anemia to the recommended target levels substantially reduces morbidity and mortality and improves the quality of life and sociomedical rehabilitation in this category of patients. The authors performed a retrospective analysis of the efficiency of over 5-year recormon use in correcting anemia in 389 patients on programmed hemodialysis. Following 6 months of the initiation of recormon therapy, the Hb median significantly increased from 7.7 g/dl (in primary patients) to 8.9 g/dl (in a group of patients who had previously received hemodialysis in other centers) and 11.5 g/dl, the target level of hemoglobin (> 11 g/dl) being achieved in most patients (about 70%) with relatively small maintenance doses of the agent (30–60 IU/kg or less than 4000 U weekly per patient). Emphasis is placed on that provision of the adequate dose of dialysis, monitoring, and adequate replenishment of iron stores play an important role in the successful anemia in patients on programmed dialysis. On the basis of their own findings and the data available in the literature, the authors concluded that recormon was an effective and safe agent in the management of anemia of renal failure in patients on programmed hemodialysis.

Key words: anemia of renal failure, end-stage renal failure, renal replacement therapy, recormon, epoetin beta.

Введение

Нефрогенная анемия различной степени выраженности наблюдается примерно у 90% больных на программном гемодиализе. Несмотря на ее множественный генез, в частности, дефицит железа и факторы

уремической токсичности (гемолиз, ингибиторы эритропоэза), решающий вклад в ее патогенез вносит дефицит выработки эндогенного эритропоэтина (ЭПО) почками [1]. В доэритропоэтиновую эпоху адекватная коррекция анемии у больных на диализе была трудно-

разрешимой задачей. Разработка и внедрение в клиническую практику препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) не только революционным образом повлияли на лечение анемии, но и в целом изменили представление об адекватности заместительной почечной терапии. Своевременная и полная коррекция анемии до рекомендуемых целевых значений гемоглобина снижает заболеваемость и смертность диализных больных, главным образом за счет сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений. К другим позитивным результатам лечения анемии можно отнести улучшение качества жизни, повышение работоспособности, увеличение переносимости физических нагрузок, улучшение когнитивной и половой функций [2]. Таким образом, адекватная коррекция анемии способствует медицинской и социальной реабилитации больных на программном гемодиализе и повышает эффективность лечения в целом [3].

Препараты рчЭПО больным с ренальной анемией можно вводить подкожно или внутривенно, причем первый путь является предпочтительным, поскольку позволяет корректировать анемию значительно меньшими дозами препарата.

Одним из наиболее широко применяющихся препаратов ЭПО в нашей стране является рекормон (Э. Хоффманн Ля Рош ЛТД, Швейцария). История клинического применения рекормона 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. В 1992 г. в журнале «Терапевтический архив» были опубликованы результаты первого Российского многоцентрового клинического исследования рекормона в коррекции анемии у больных на программном гемодиализе [4]. С 1995 г. рекормон начал применяться в отделении гемодиализа Центральной клинической больницы ПМЦ УД Президента РФ. Таким образом, опыт использования рекормона у авторов данной работы насчитывает более 10 лет.

В Центре диализа, открытом в сентябре 1999 г., рекормон на постоянной основе применяется с 2000 г. С 2002 г. используется новая лекарственная форма в виде предзаполненных шприцев (шприц-тюбиков), содержащих по 2000 международных единиц (МЕ) рекормона. Данная форма удобна малым объемом заполнения (0,3 мл), что обеспечивает больший комфорт пациенту при подкожном введении. В последнее время для лечения пациентов с анемией в преддиализной стадии почечной недостаточности фирма «Рош» предлагает новую удобную форму препарата в виде шприц-ручки («Реко-пен»), позволяющей более гибко и точно дозировать его введение.

Несмотря на то что многие аспекты лечения нефрогенной анемии хорошо изучены, данная проблема продолжает оставаться в центре внимания исследо-

вателей. В связи с ее высокой клинико-социальной значимостью во многих странах созданы либо интенсивно создаются клинические рекомендации по оптимальному лечению нефрогенной анемии с позиций доказательной медицины. К ним относятся Рекомендации DOQI (1997) и их новая редакция K/DOQI (2001) Национального почечного фонда США, Европейские рекомендации ERA / EDTA EBPG (1999) и пересмотренные рекомендации REPBG (2004), рекомендации OPTA (2004) [5–8].

Пересмотренные рекомендации REPBG определяют анемию как снижение уровня гемоглобина (Hb) у женщин детородного периода ниже 11,5 г/дл, у взрослых мужчин и женщин в менопаузе — ниже 13,5 г/дл, у лиц старше 70 лет обоего пола — ниже 12,0 г/дл. Согласно большинству имеющихся рекомендаций целевым является уровень Hb > 11 г/дл. Несмотря на появляющиеся отдельные сообщения, в которых повышение гемоглобина до нормальных значений имеет потенциальные преимущества, требуются дальнейшие исследования, чтобы окончательно судить о том, насколько возможная польза от нормализации гемоглобина может перевесить негативные аспекты повышения стоимости лечения и возможные неблагоприятные побочные эффекты [3]. Верхний предел уровня гемоглобина установлен для лиц пожилого возраста, больных сахарным диабетом, и пациентов с высоким кардиоваскулярным риском (не выше 12,0 г/дл). У больных на гемодиализе не рекомендуется превышать преддиализный уровень Hb > 14,0 г/дл из-за рисков постдиализной гемоконцентрации вследствие ультрафильтрации в ходе диализа [5].

Таким образом, в лечении анемии у столь сложной категории больных имеется немало нерешенных задач и спорных вопросов. По-прежнему предметом острой дискуссии являются целевые значения гемоглобина и возможность индивидуального подхода к его уровню у конкретного больного. В этой связи представляло определенный интерес обобщить накопленный опыт лечения нефрогенной анемии препаратом рекормон в двух перечисленных диализных центрах, насчитывающий более 1000 пациентов его использования и свыше 100 000 введенных препаратов.

Целью исследования явился ретроспективный анализ данных более чем 5-летнего применения препарата рекормон в Центре диализа при ГКБ № 20. В задачу работы входило исследовать влияние показателей обмена железа, адекватности диализа и других факторов, влияющих на выраженность анемии у больных на программном гемодиализе.

Материал и методы

В основу работы легли данные обследования пациентов, находившихся на программном гемодиализе с сентября 1999 по март 2006 г. в Центре диализа

за при ГКБ №20. Всего в исследование вошло 389 пациентов, из них 192 женщины и 197 мужчин. Средний возраст больных (M+SD) составил 52,4+12,2 года (медиана 53,0 года; от 18 до 82 лет). Средний срок пребывания на диализе равен 6,5+4,3 года (медиана 6,1 года; от 3 мес до 18,5 года). Причинами терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) были хронический гломерулонефрит (47%), почечно-каменная болезнь и хронический пиелонефрит (12%), поликистозная болезнь (18%), сахарный диабет (8,6%), гипертонический нефроангиосклероз (5%), прочие установленные причины (3%), нефропатия неясного генеза (6,4%).

Гемодиализ больным проводился по стандартной программе (3 раза в неделю по 4–4,5 ч) на аппаратах «искусственная почка» фирмы Fresenius (F4008 S) и с использованием бикарбонатного диализирующего раствора. Процедура осуществляется на индивидуально подобранных полисульфоновых диализаторах F6, F7, F8 (все – HPS, Fresenius), клиренс которых по мочеvine *in vivo* составил от 196±9,0 до 234±11,0 мл/мин соответственно. Скорость кровотока 350±27 мл/мин, поток диализирующего раствора – 500 мл/мин (у небольшой части больных – 800 мл/мин). Обеспеченная доза диализа (индекс $spKT/V$) составляла > 1,2 (M+SD = 1,34+0,3) по логарифмической формуле Дж. Дуагирдаса. Все гематологические анализы и биохимические тесты, включая определение показателей обмена железа и уровня эндогенного ЭПО сыворотки, выполнены в независимой лаборатории «Ин Витро», Москва.

Целевым значением в Центре диализа на основании рекомендаций EBPG и K/DOQI принят Hb > 11 г/дл. В диапазоне 11–13 г/дл проводится лечение поддерживающими дозами рекомбоната, за исключением больных с высоким кардиоваскулярным риском, для которых целевым принят диапазон 11–12 г/дл. По протоколу, принятому в Центре диализа, рекомбон вводится больным подкожно, в конце процедуры диализа.

Для статистического анализа использованы компьютеризованная база данных Центра диализа «MedWork» и пакет прикладных программ Statistica 6,0.

Результаты исследования

При наборе больных после открытия Центра диализа в сентябре 1999 г. на лечение принимались как

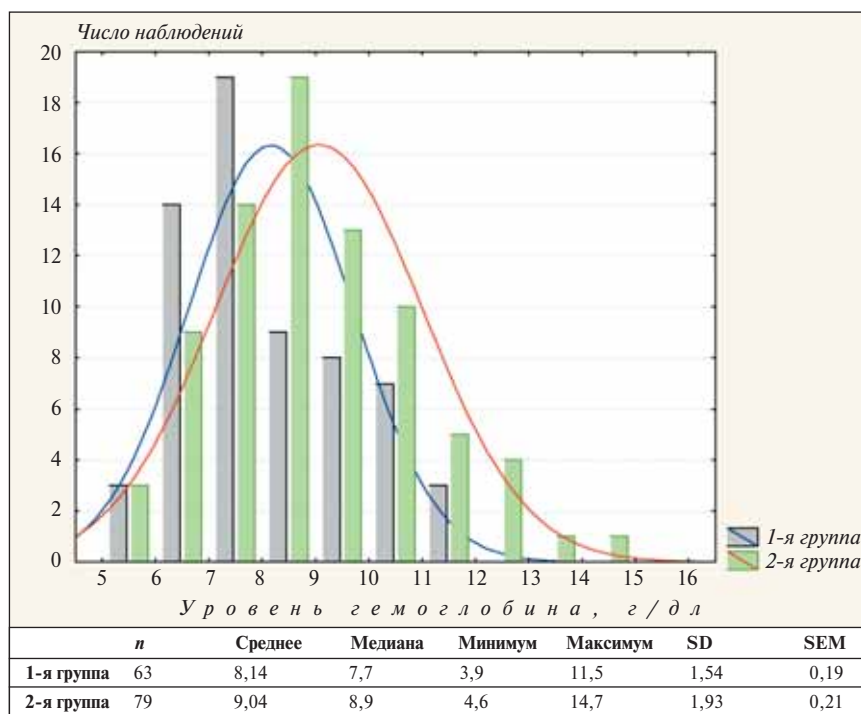


Рис. 1. Распределение больных, принятых на лечение в 1999 г., по уровню гемоглобина

первичные пациенты, гемодиализ которым впервые начат в Центре диализа (1-я группа), так и больные, уже получавшие гемодиализ в других отделениях г. Москвы (2-я группа). На рис. 1 представлено распределение больных обеих групп по уровню гемоглобина к началу лечения. Медиана уровня гемоглобина в 1-й группе составила около 7,7 г/дл, во 2-й – 8,9 г/дл. Следовательно, к началу диализа подавляющее большинство больных имело тяжелую степень анемии, выраженность которой несколько уменьшалась после введения в программу диализа, что логично объясняется как снижением уремической токсичности плазмы, так и началом терапии препаратами ЭПО.

Лечение препаратами ЭПО было начато с первых дней пребывания больных в Центре диализа. С 2001 г. препарат рекомбон централизованно выделяется Центру диализа на регулярной основе, а с 2002 г. потребность больных в препаратах ЭПО удовлетворяется полностью. С того же года применяется удобная лекарственная форма в виде шприц-тюбиков по 2000 МЕ рекомбона.

Уже через 6 мес после начала терапии препаратами ЭПО отмечено достоверное увеличение показателя гемоглобина до среднего значения 10,2+1,8 г/дл (рис. 2). Эффект препарата у конкретного больного четко зависел от дозы. Стандартная стартовая доза для больного массой 70 кг при выраженной анемии при подкожном введении составляла 12 000 МЕ/нед, при умеренно выраженной анемии (Hb>10 г/дл) лечение начинали с меньших доз (6 000 МЕ/нед). При

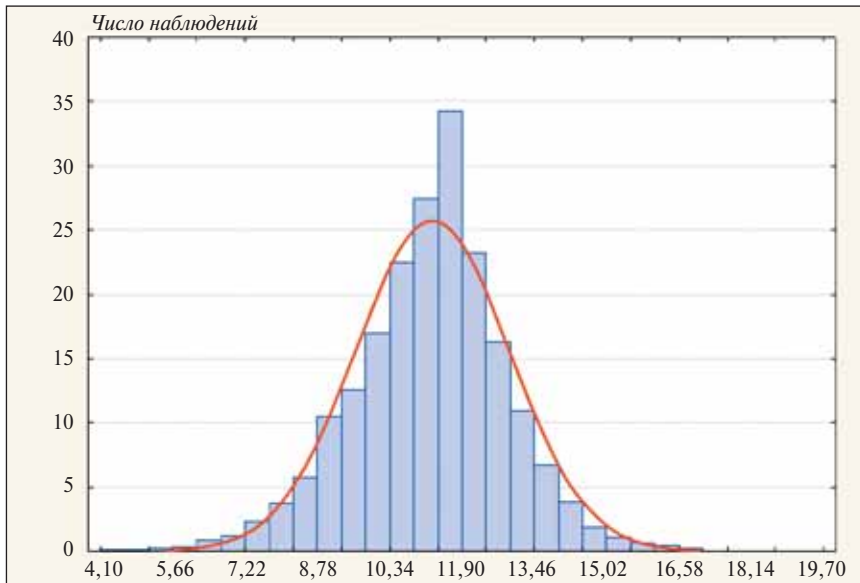


Рис. 2. Распределение обследованных больных по уровню гемоглобина на фоне лечения рекормоном (данные с 2000 по 2006 г.)

достижении уровня гемоглобина 10 г/дл первоначальную дозу (12 000 МЕ) снижали примерно вдвое, а по достижении целевого уровня гемоглобина средние дозы составляли 2000–4000 МЕ/нед, или от 30 до 60 МЕ/кг в неделю.

В 2003 г. заявка Центра диализа на ЭПО была полностью удовлетворена, что впервые позволило определить реальную потребность в данном препарате. За 2003 г. израсходовано 28814 шприц-тюбиков, содержащих 2000 МЕ рекормона, при этом за год пролечено 309 больных, что в среднем составило 3821 МЕ/нед на 1 больного, или 51,2 МЕ/кг в неделю. При этом в 2003 и 2004 гг. продолжался небольшой, но устойчивый рост средних значений и медианы гемоглобина — среднее содержание гемоглобина к середине 2004 г. достигло 11,4±1,4 г/дл, а к его концу приблизилось к 12 г/дл. Однако более важными, на наш взгляд, являются качественные изменения, наблюдаемые у наших больных. В частности, большее число больных достигло целевых значений гемоглобина (73,4%), уменьшилась доля больных в группе наиболее высокого риска (Hb <9 г/дл) — с 6 до 4%. Все это нашло закономерное отражение в достоверном увеличении медианы гемоглобина и уменьшении дисперсии данных.

На рис. 3,а приведено уравнение регрессии и показана тренд-линия медианы гемоглобина, которая имеет отчетливо положительную тенденцию. Однако при изучении динамики средних значений уровня гемоглобина и его стандартного отклонения (рис. 3,б), обращают на себя внимание значительные вариации показателя. Периоды устойчивого подъема уровня гемоглобина сменяются на первый взгляд малообъяснимым его снижением, особенно выраженным к концу 2005 г. Такое резкое снижение

среднего уровня гемоглобина объясняется временным отсутствием препарата рекормон. Так, устойчивое снижение гемоглобина начиная с 2005 г. объяснялось существенным уменьшением централизованной закупки препарата в г. Москве в связи с принятием 122-го Закона, в то время как Федеральная программа ДЛО, куда вошли препараты ЭПО и железа, еще не заработала. Только к марту 2006 г. ситуация начала выправляться, после того как был выработан новый механизм обеспечения больных дорогостоящими препаратами ЭПО и железа в рамках программы ДЛО.

Большинство больных хорошо отвечало на стандартную схему лечения, однако примерно у 30% больных для достижения эффекта приходилось существенно увеличивать дозу. В группе больных с недостаточным эффектом препарата в стандартной дозе преобладали больные с дефицитом железа, вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ), сахарным диабетом, острыми и хроническими инфекциями, хроническими воспалительными процессами. Наиболее частой причиной недостаточной эффективности препарата рекормон был дефицит железа. К началу лечения в Центре диализа у больных наблюдался дефицит как запасов железа в организме (таблица), определяемый по уровню ферритина сыворотки, так и железа, доступного для кроветворения (выявляемый по низкому насыщению трансферрина). В ряде случаев после устранения причины неадекватного ответа на ЭПО (ликвидация дефицита железа, санация гнойного очага, хирургическая либо фармакологическая коррекция ВГПТ) нам удавалось получить отчетливый антианемический эффект на стандартных дозах рекормона. Однако у части больных причины хронического воспаления неустраняемы. В этих случаях преодолеть «воспалительный блок», приводящий к вторичной резистентности к ЭПО главным образом вследствие нарушения реутилизации железа (через механизм гепсидин — ферропротин), нам частично удавалось увеличением дозы препарата.

Мы не наблюдали больных с истинной эритропоэтинрезистентностью, под которой понимают отсутствие эффекта препарата при дозе свыше 300 МЕ/кг при подкожном введении либо 450 МЕ/кг при внутривенном.

Нами проведено исследование содержания эндогенного ЭПО сыворотки у части больных (см. таблицу). По данным литературы, уровень ЭПО при

гематокрите менее 30 при неосложненной анемии у больных с нормальной функцией почек достигает значений 1000 мМЕ/мл [9], в то время как у обследованных нами больных его преддиализный уровень составил $11,3 \pm 9,1$ мМЕ/мл. Таким образом, у большинства больных с нефрогенной анемией выявляется относительный дефицит эндогенного ЭПО, что подтверждает данные других исследователей. Однако может наблюдаться и абсолютный дефицит ЭПО, в нашем исследовании он выявлен у 14 пациентов, при этом наиболее низкие значения эндогенного ЭПО наблюдались у ренопривных больных.

Подавляющее большинство больных Центра диализа получают адекватную обеспеченную дозу диализа по индексам URR и Kt/V (см. таблицу). Тем не менее при корреляционно-регрессионном анализе уровень гемоглобина слабо, но достоверно коррелировал с индексом Kt/V ($r=0,29$; $p<0,05$), что лишний раз подчеркивает важность получения больными адекватной дозы диализа в качестве необходимого условия успешной коррекции анемии. Выявлена обратная корреляция между уровнем артериального давления (АД) и величиной гемоглобина (для систолического АД $r=-0,31$, $p<0,05$), что в определенной степени явилось неожиданной находкой, так как наиболее частым побочным

эффектом лечения препаратами рчЭПО является артериальная гипертензия. Возможным объяснением такой взаимосвязи является возрастание ЧСС, ударного и минутного объема крови в качестве компенсаторной реакции на анемию, что ухудшает течение артериальной гипертензии вследствие объемной перегрузки сердца [10]. Обсуждая побочные эффекты терапии рекормоном, нужно отметить, что в целом препарат хорошо переносится больными и побочные реакции при его применении весьма редки. Серьезных побочных эффектов, которые описаны в литературе, в нашем центре не зарегистрировано. В частности, не отмечено случаев острой энцефалопатии с потерей сознания и развитием судорожных

припадков. Не отмечалось увеличения частоты тромбозов фистул или сосудистых протезов Гортекс. Уровень гемоглобина в группе больных с тромбозом доступа ($10,7 \pm 1,8$ г/дл) достоверно не отличался от аналогичного показателя больных с функционирующим доступом ($11,2 \pm 1,5$ г/дл).

Гипертензия, которая все еще остается клинически значимой проблемой у пациентов на программном гемодиализе, в нашем исследовании наблюдалась примерно у 30% больных. У подавляющего большинства больных с артериальной гипертензией на фоне лечения рекормоном АД оставалось стабильным, контролируемым на стандартной гипотензивной терапии и не требовало отмены препарата.

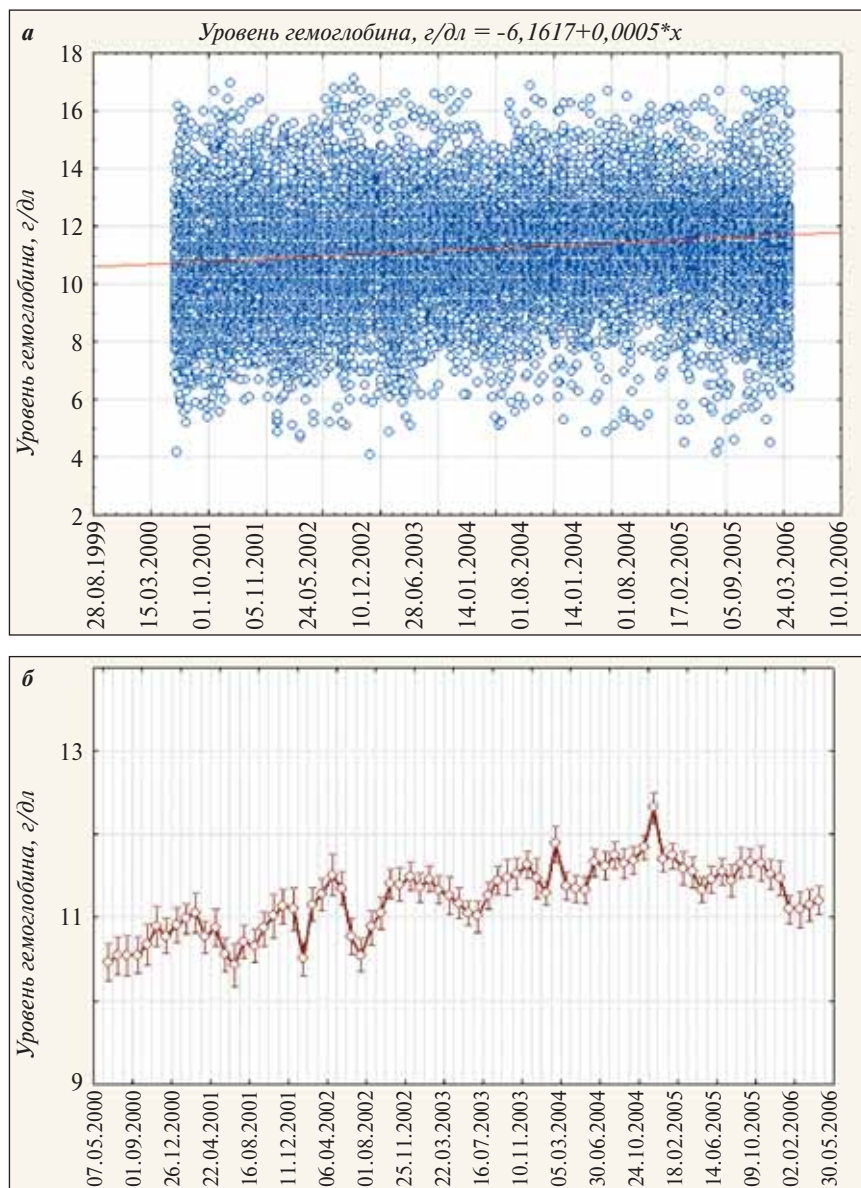


Рис. 3. Динамика уровня гемоглобина больных Центра диализа на фоне терапии рекормоном с 2000 по 2006 г. (результаты 20 459 анализов).

а — медиана уровня гемоглобина;

б — ежемесячные средние значения и стандартное отклонение

Основные показатели обследованных больных

Показатель	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	SD	SEM
До лечения						
Гемоглобин, г/дл						
1-я группа	8,14	7,7	3,9	11,5	1,54	0,19
2-я группа	9,04	8,9	4,6	14,7	1,93	0,21
Ферритин, мкг/л	113,4	199,2	4,40	1227,6	294,0	11,5
% насыщения трансферрина	21,3	20,6	10,3	48,5	7,8	1,6
Показатели после > 6 мес лечения						
Гемоглобин, г/дл	11,32*	11,38	7,3	15,6	1,26	0,07
Рост, см	169,2	169,0	143,0	196,0	9,7	0,56
Масса, кг	71,5	70,2	44,1	123,2	13,4	0,76
Альбумин, г/л	40,3	40,2	29,5	48,5	2,6	0,14
Kt/V	1,41	1,37	0,84	2,0	0,2	0,01
Степень снижения уровня мочевины, %	72,2	72,0	52,8	83,1	4,5	0,25
ЭПО сыворотки, мМЕ/мл						
до гемодиализа	11,3	10,7	3,0	201,0	9,1	0,85
после гемодиализа	11,1	10,1	3,1	169,0	8,4	0,79
Ферритин, мкг/л	510,8**	495,1	8,1	1841,1	193,5	10,5
% насыщения трансферрина	31,2**	30,7	12,2	53,5	6,9	1,4

* $p < 0,001$, $p < 0,01$ по сравнению с показателем до лечения в 1-й и 2-й группе соответственно;

** $p < 0,05$ по сравнению с показателями обмена железа до лечения.

Обсуждение

Обращает на себя внимание тот факт, что к началу диализа больные с тХПН подходят с выраженной анемией. До последнего времени практика лечения нефрогенной анемии у больных, уже находящихся на диализе, оставалась неудовлетворительной. Так, несмотря на то что уровень гемоглобина у больных 2-й группы оказался достоверно выше, чем в 1-й группе, следует отметить, что коррекция анемии больным проводилась явно недостаточно, даже через несколько лет гемодиализа пациенты оставались глубоко анемичными, и такая практика все еще характерна для нашей страны. Примечательно, что медиана уровня гемоглобина у больных к началу диализа (7,7 г/дл), как и у больных уже получающих диализ (8,9 г/л), оказалась близкой к данным Российского диализного общества (РДО), опубликованным в 2003 г. Однако проблема недостаточной коррекции анемии актуальна не только для нашей страны. Как показали результаты исследования ESAM I (Европейское исследование по лечению анемии — European Survey Anemia Management), только 53% гемодиализных больных и 40% пациентов на перитонеальном диализе достигли целевого уровня Hb 11 г/дл. Тем не

менее процент больных с анемией почечного генеза в мире неуклонно снижается, как показывают результаты недавно проведенных исследований ESAM II и DOPPS II. Этому в немалой степени способствовало принятие рекомендаций K/DOQI и REPBG [6–8, 11].

Ранее недостаточную коррекцию анемии в нашей стране объясняли главным образом отсутствием дорогостоящих препаратов ЭПО и железа. В настоящее время эти причины должны быть устранены, препарат эпоэтина-бета рекормон наряду с эпоэтином альфа и сахаратом железа для в/в введения (препарат венофер) включены в «Перечень жизненно важных лекарственных средств» (Приказ МЗ и СР РФ от 17.01.2006), в «Перечень лекарственных препаратов для обеспечения льготных категорий больных» (Приказ МЗ и СР РФ от 17.01.2006), а также в «Стандарт медицинской помощи больным ХПН» (Приказ МЗ и СР РФ №447 от 08.07.2005).

В последние годы идентифицированы факторы, снижающие эффективность ЭПО в лечении анемии, среди которых немаловажное значение имеют недостаточная доза диализа, абсолютный и функциональный дефицит железа, инфекции и воспаление. Каждый из перечисленных факторов может привес-

ти к существенному снижению уровня гемоглобина и необходимости увеличения дозы ЭПО до 100%. Кроме того, только при адекватной коррекции всех факторов, оказывающих влияние на выраженность анемии, можно обеспечить рациональное расходование дорогостоящих препаратов ЭПО у пациентов на диализе.

Адекватность диализа по-прежнему является необходимым условием оптимального лечения анемии. Уремические токсины оказывают негативное влияние на лечение анемии, так как уменьшают срок жизни эритроцитов (в среднем со 120 до 70 дней), сродство рецепторов к ЭПО и способность трансферрина связывать железо. Опубликованные данные свидетельствуют, что у недодиализированных пациентов дозы ЭПО возрастают до 100%. Количественная оценка дозы диализа улучшает результаты лечения анемии и снижает экономические затраты на препараты ЭПО. В соответствии с EBPG и K/DOQI минимальная полученная доза диализа по мочеvine должна составлять $\text{spKt/V} > 1,2$ за процедуру, степень снижения мочевины (URR) должна составлять $> 65\%$ при стандартной программе 3 процедуры гемодиализа в неделю. Продолжительность каждой процедуры гемодиализа должна быть не менее 4 ч, даже если стандарты адекватности достигнуты. Адекватный диализ имеет существенное значение в коррекции анемии, так как обеспечивает удаление уремических токсинов и предполагаемых ингибиторов эритропоэза. Ингибиторы со средней и большой молекулярной массой удаляются только через высокопроницаемые мембраны и конвекционными методиками лечения. Отдельные исследования показали, что использование высокопроницаемых мембран позволяет снизить потребность в ЭПО и, таким образом, улучшить результаты лечения [12].

Применение ультрачистого диализата продемонстрировало снижение концентрации С-реактивного белка, что в некоторых случаях также позволяет уменьшать дозу ЭПО.

Абсолютный или функциональный дефицит железа — наиболее частая причина недостаточного ответа на лечение анемии. Он развивается практически у всех пациентов, находящихся на гемодиализе, не получающих в течение длительного времени препаратов железа. С целью компенсации неизбежных кровопотерь у подавляющего большинства пациентов, находящихся на гемодиализе, внутривенное введение препаратов железа является обязательной мерой профилактики его дефицита. Пероральные формы препаратов железа часто бывают неэффективны вследствие низкой биодоступности и сниженной кишечной абсорбции. В среднем для компенсации потерь железа каждому гемодиализному пациенту требуется 2,5 – 3 г в/в железа в год [13].

Заключение

На основании полученных нами данных, а также многочисленных публикаций других исследователей можно сделать вывод, что рекормон является эффективным и безопасным препаратом в лечении анемии у больных на программном гемодиализе. Эффект препарата реализуется при относительно небольших дозах (от 30 до 60 МЕ/кг), что существенно меньше заявленных доз других препаратов ЭПО, разрешенных к применению в России. При этом подкожная инъекция эпоэтина-бета безболезненна, так как в отличие от российских генериков эпоэтина-альфа рекормон не содержит в качестве стабилизатора молекулы человеческого альбумина. Несомненным достоинством препарата является разнообразие лекарственных форм и дозировок, что позволяет индивидуализировать лечение нефрогенной анемии у конкретного больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ермоленко В.М., Иващенко М.А. Уремия и эритропоэтин. М.; 2000.
2. 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(3):303.
3. Фишбеин С., Паганини Э.П. Гематологические аномалии. В кн.: Руководство по диализу. Под ред. Д. Даугирдас, П. Блейк, Т. Инг. 3 изд./Пер. с англ. под ред. А.Ю. Денисова и В.Ю. Шило. Тверь; Трида, 2003. с. 528–46.
4. Тареева И.Е., Николаев А.Ю., Клепиков П.В. и др. Многоцентровое испытание рекормона в рамках международного контролируемого исследования. Тер арх 1992;64(8):59–62.
5. Krisper P., Quehenberger F., Schneditz D. et al. Prediction of time-averaged concentration of

- haemoglobin in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2003;18(10):2082–7.
6. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. Am J Kidney Dis 1997;(4 Suppl 3):S192–240.
7. NKF-KDOQI Clinical Practice Guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. New-York, 2001.
8. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Working Party for European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. Nephrol Dial Transplant 1999;14 (Suppl 5):1–50.
9. Румянцев А.Г., Моршакоев Е.Ф., Павлов А.Д. Анемия при хронической почечной недостаточности. В кн.: Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении

- анемий. М.; 2003. с. 211–55.
10. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Томилина Н.А. и др. Поражение сердечно-сосудистой системы при хронической почечной недостаточности. Росс мед журн 2005;(2):4–8.
11. European Best Practice Guidelines for Hemodialysis (Part 1). Section IV: Dialysis fluid purity. Nephrol Dial Transplant 2002;17 (Suppl 7):45–62.
12. Рыбакова О.Б., Денисов А.Ю., Шило В.Ю. Коррекция анемии у больных с терминальной ХПН: сравнительный эффект гемодиализа и гемодиализа on-line. Нефрология и диализ 2002;(4):270–4.
13. Шило В.Ю., Хасабов Н.Н. Анемия у больных на диализе: дефицит железа, методы его диагностики и коррекции. Анемия 2004;(1):19–29.