

© И.Ю.Пчелин, А.Н.Шишкин, Л.П.Коробицын, 2010
УДК 616.379-088.64:616.61]:616.155.1-007.1-08

И.Ю. Пчелин¹, А.Н. Шишкин¹, Л.П. Коробицын²

ПРОБЛЕМА СООТНОШЕНИЯ ПОЛЬЗЫ И РИСКА ТЕРАПИИ СРЕДСТВАМИ, СТИМУЛИРУЮЩИМИ ЭРИТРОПОЭЗ, ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

I.Yu. Pchelin, A.N. Shishkin, L.P. Korobitsyn

PROBLEM OF THE THERAPY USE AND RISK RATIO OF THE MEDICATION WHICH STIMULATE ERYTHROPOESIS IN DIABETIC NEPHROPATHY

¹Кафедра факультетской терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, ² ООО "Протеиновый контур", Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Более 20 лет для коррекции анемии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) применяются средства, стимулирующие эритропоэз (ССЭ). В настоящее время в России доступно несколько препаратов из группы ССЭ: эпоэтин-α (эпокрин, эральфон, эпрекс), эпоэтин-β (рекормон), эпоэтин-ω (эпомакс), дарбэпоэтин-α (аранесп), пегилированный эпоэтин-β (мирцера). Несмотря на то, что изучению эффективности терапии ССЭ и её влияния на прогрессирование ХБП и сердечно-сосудистых осложнений было посвящено большое количество исследований, до сих пор отсутствует единое мнение относительно показаний к проведению терапии ССЭ, оптимальных терапевтических схем и целевых уровней гемоглобина.

Ключевые слова: анемия, хроническая болезнь почек, диабетическая нефропатия, эритропоэтин, стимуляторы эритропоэза, побочные эффекты.

ABSTRACT

For more than 20 years to correct anemia in patients with chronic kidney disease (CKD) are used medications which stimulate erythropoiesis (MSE). Currently in Russia there are multiple preparations of the MSE group: epoetin-α (epokrin, eralfon, Eprex), epoetin-β (Recormon), epoetin-ω (epomaks), darbepoetin-α (Aranesp), pegylated epoetin-β (Mircera). Despite the fact that the study of the effectiveness of therapy MSE and its impact on the progression of CKD and cardiovascular disease was the subject of many studies, there is still no consensus regarding indications for treatment of MSE, the optimal therapeutic regimen and target hemoglobin levels.

Key words: anemia, chronic kidney disease, diabetic nephropathy, erythropoietin, erythropoiesis stimulants, side effects.

Более 20 лет для коррекции анемии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) применяются средства, стимулирующие эритропоэз (ССЭ) [1]. В настоящее время в России доступно несколько препаратов из группы ССЭ: эпоэтин-α (эпокрин, эральфон, эпрекс), эпоэтин-β (рекормон), эпоэтин-ω (эпомакс), дарбэпоэтин-α (аранесп), пегилированный эпоэтин-β (мирцера) [2]. Несмотря на то, что изучению эффективности терапии ССЭ и её влияния на прогрессирование ХБП и сердечно-сосудистых осложнений было посвящено большое количество исследований, до сих пор отсутствует единое мнение относительно показаний к проведению терапии ССЭ, оптимальных терапевтических схем и целевых уровней гемоглобина [3].

Особое значение эта проблема приобретает при лечении пациентов с диабетической нефропатией, поскольку для этой группы больных свойственны раннее развитие анемии [4–6], прогрессирующее течение ХБП [7, 8], наличие макрососудистых поражений и чрезвычайно высокий сердечно-сосудистый риск [9, 10].

На настоящий момент наиболее крупным исследованием по изучению влияния терапии ССЭ на риск сердечно-сосудистых событий и скорость прогрессирования ХБП у пациентов с диабетической нефропатией является исследование TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy), результаты которого были опубликованы в 2009 г. В исследовании принимали участие 4038 пациентов с сахарным диабетом типа 2, скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) от 20 до 60 мл/мин на 1,73 м² поверхности тела (рас-

Пчелин И.Ю. 197227, Санкт-Петербург, СПбГУ, медицинский факультет, пр. Испытателей, д. 6., к. 1, кв. 112; Тел.: +79213614700. E-mail: ewan2008@bk.ru

считанной по формуле MDRD-4) и анемией (уровнем гемоглобина не более 110 г/л) на додиализном этапе лечения. Больные были рандомизированы в одну из двух групп: пациенты из первой группы получали терапию дарбэпоэтином в дозе, необходимой для достижения целевого уровня гемоглобина 130 г/л, пациенты из второй группы – плацебо (в случае снижения гемоглобина ниже уровня 90 г/л эти больные также получали дарбэпоэтин в качестве «терапии спасения») [11]. Вопреки ожиданиям, результаты исследования TREAT свидетельствовали о том, что применение дарбэпоэтина у пациентов с диабетической нефропатией не оказывало статистически значимого влияния на риск смерти, сердечно-сосудистых событий и развития терминальной хронической почечной недостаточности, хотя и приводило к достоверному увеличению уровня гемоглобина, уменьшению потребности в гемотрансфузиях и умеренно выраженному улучшению качества жизни. В то же время пациенты, получавшие дарбэпоэтин, имели повышенный риск острых нарушений мозгового кровообращения и тромбоэмболических осложнений [12].

Некоторые особенности дизайна исследования TREAT представляются несоответствующими современным рекомендациям по ведению нефрологических больных и являются уязвимыми для критики. К ним относятся: высокий целевой уровень гемоглобина (130 г/л), отсутствие терапии препаратами железа в качестве обязательного компонента лечения и недоучёт факторов, способствующих развитию резистентности к ССЭ [13]. Кроме того, различия между группами больных, получавшими дарбэпоэтин и плацебо, были нивелированы использованием дарбэпоэтина в качестве «терапии спасения» при снижении гемоглобина ниже уровня 90 г/л у пациентов, получавших плацебо [14].

Проблема определения оптимального уровня гемоглобина для пациентов с ХБП, не получающих заместительной почечной терапии, рассматривалась также в многоцентровых исследованиях CREATE (Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta) и CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency). В исследовании CREATE, включавшем около 20% пациентов с сахарным диабетом, было показано, что раннее применение эпоэтина-β с целью достижения нормального уровня гемоглобина (130–150 г/л) не снижает риска сердечно-сосудистых событий при ХБП по сравнению с частичной коррекцией анемии (целевой уровень гемоглобина – от 105 до 115 г/л) [15]. Результаты же исследования CHOIR, включавшего около 50% пациентов с сахарным диабетом, свидетельство-

вали о повышении риска сердечно-сосудистых событий при использовании высокого целевого уровня гемоглобина (135 г/л) по сравнению с относительно низким (113 г/л) [16].

Вышеприведённые данные входят в кажущееся противоречие с результатами других исследований, которые указывают на то, что наличие анемии у пациентов с ХБП ассоциировано с прогрессированием сердечно-сосудистых осложнений [17, 18]. Для разрешения этого противоречия необходимо рассмотреть возможные механизмы неблагоприятного влияния антианемической терапии с использованием ССЭ на сердечно-сосудистую систему.

В качестве факторов, способных приводить к увеличению риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП при использовании ССЭ в дозах, необходимых для достижения высоких целевых значений концентрации гемоглобина, в научной литературе предполагались: 1) собственно высокий уровень гемоглобина; 2) темпы роста концентрации гемоглобина, её колебания, превышение целевых значений; 3) негемопоэтические эффекты данной группы препаратов [19]. Однако при проведении вторичного анализа данных многоцентровых исследований подтвердить наличие непосредственной связи между высоким значением гемоглобина, достигнутым в ходе лечения ССЭ, и сердечно-сосудистым риском не удалось. Напротив, сердечно-сосудистые события более часто наблюдались у пациентов, резистентных к терапии ССЭ, т.е. не достигших высоких целевых уровней гемоглобина [20]. В связи с этим в настоящее время активно обсуждаются негемопоэтические эффекты ССЭ и их клиническое значение при проведении антианемической терапии у пациентов с диабетической нефропатией.

В ряде экспериментальных исследований было показано кардио-, нефро- и нейропротективное действие эритропоэтина и его аналогов, не связанное со стимуляцией эритропоэза и увеличением транспорта кислорода кровью [21, 22]. Одним из механизмов, лежащих в основе этих эффектов, как было установлено, является непосредственное торможение апоптоза различных типов клеток. Антиапоптотическое действие ССЭ способствует уменьшению повреждения клеток миокарда и коры головного мозга под действием ишемии-реперфузии [23, 24], эпителия канальцев почек под действием нефротоксических лекарственных препаратов [25, 26] и обструкции мочеточников [27], эндотелиальных клеток под действием гипергликемии [28]. Кроме того, ССЭ ингибируют экспрессию провоспалительных цитокинов (фактора некроза

опухолей- α , интерлейкина-1, интерлейкина-6), что также опосредованно препятствует апоптозу кардиомиоцитов и клеток других типов [29]. Среди прочих благоприятных эффектов ССЭ можно отметить стимуляцию неоваскуляризации миокарда [30] и положительное влияние на регенерацию нервной ткани [31].

В то же время ССЭ имеют немало потенциально неблагоприятных эффектов, выраженность которых увеличивается при использовании высоких доз препаратов. К ним относятся: повышение артериального давления (что имеет особое значение при сахарном диабете), стимуляция пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, влияние на тромбоциты и систему свёртывания крови [20].

Повышение артериального давления на фоне лечения ССЭ, как было показано в экспериментальных исследованиях, может происходить как при наличии достаточных запасов железа в организме, так и при его дефиците (несмотря на персистирование анемии в последнем случае) [32]. Поэтому в настоящее время считается, что решающее значение в развитии этого побочного эффекта терапии имеют именно негемопозитивские эффекты ССЭ. Основными механизмами развития гипертонии под действием ССЭ являются: 1) активация ренин-ангиотензиновой системы за счёт стимуляции синтеза ренина и ангиотензиногена, экспрессии ангиотензиновых рецепторов [33]; 2) увеличение соотношения концентраций тромбосана и простациклина в плазме крови [34]; 3) повышение внутриклеточной концентрации ионизированного кальция в гладкомышечных клетках [35]; 4) повышение концентрации эндотелина-1 в плазме крови [36].

Стимуляция пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов под действием ССЭ может способствовать прогрессированию пролиферативной диабетической ретинопатии [37], развитию стеноза почечной артерии после трансплантации почки [38] и ремоделированию сердечно-сосудистой системы в результате увеличения продукции факторов роста и профибротических цитокинов [34].

Влияние ССЭ на систему гемостаза включает увеличение количества тромбоцитов в крови за счёт усиления эффекта тромбопоэтина, их активацию посредством повышения внутриклеточной концентрации ионизированного кальция и стимуляцию продукции фактора Виллебранда, Е-селектина и Р-селектина [39, 40].

Таким образом, применение ССЭ в неоправданно высоких дозах в результате действия вышеописанных факторов может приводить к ремоделированию сердечно-сосудистой системы, увеличению вероятности тромбоза коронарных артерий, микрососудистому поражению почек и прогрессированию нефросклероза, что повышает риск возникновения сердечно-сосудистых событий и развития терминальной хронической почечной недостаточности [20].

Необходимость применения высоких доз ССЭ в клинической практике, как правило, связана с резистентностью к проводимому лечению (персистированием анемии) [41]. У пациентов с диабетической нефропатией резистентность к ССЭ может быть обусловлена дефицитом железа, фолиевой кислоты и витамина В12, наличием инфекционного процесса и системного воспаления, побочными эффектами сахароснижающих препаратов, гемолизом и другими факторами [42]. Масштабы проблемы резистентности к антианемической терапии можно оценить по результатам вторичных анализов данных многоцентровых исследований. Установлено, что у больных из групп с высоким целевым уровнем гемоглобина ожидаемые показатели были достигнуты менее чем в половине случаев (21% в исследовании CHOIR и 38% в исследовании CREATE). При этом средняя доза ССЭ, которую получали пациенты в группе с высоким целевым уровнем гемоглобина, была в 2–3 раза выше той, которую получали пациенты с более низким целевым уровнем гемоглобина [20].

С учётом вышеприведённых фактов в научной литературе последних лет обсуждаются следующие вопросы: 1) Должна ли в принципе терапия ССЭ быть нацеленной на достижение определённого уровня гемоглобина? 2) Должны ли быть какие-то отличия в тактике применения ССЭ у пациентов с анемией при диабетической нефропатии и пациентов с анемией, развитие которой обусловлено ХБП другой этиологии или сердечной недостаточностью? 3) Как соотносятся эффекты ССЭ и препаратов железа при их совместном применении? [43–45].

Таким образом, в настоящее время очевидна необходимость проведения дополнительных исследований по изучению клинической эффективности и безопасности различных схем применения ССЭ у пациентов с диабетической нефропатией. Общим направлением этих исследований должен стать поиск возможностей оптимизации соотношения терапевтических и побочных эффектов ССЭ. Дальнейшего изучения требуют механизмы и клиническое значение тромбопоэтического действия и других потенциально неблагоприятных эффектов ССЭ.

Существующие рекомендации по проведению

антианемической терапии у пациентов с ХБП, возможно, требуют коррекции для пациентов с диабетической нефропатией, которые имеют наиболее высокий риск сердечно-сосудистых событий. До появления результатов новых исследований целевой уровень гемоглобина у пациентов с диабетической нефропатией, получающих ССЭ на додиализном этапе лечения, не должен превышать 120 г/л. К назначению ССЭ на ранних стадиях диабетического поражения почек необходимо подходить индивидуально, с учётом клинической картины и значимости анемии, зависящей от степени физической активности и выраженности сердечно-сосудистой патологии. С особой осторожностью следует применять ССЭ при артериальной гипертензии и наличии факторов риска тромбоэмболических осложнений. Для повышения эффективности терапии ССЭ при диабетической нефропатии необходимо своевременно выявлять и устранять факторы, способствующие возникновению резистентности к этой группе препаратов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Elliott S, Pham E, Macdougall IC. Erythropoietins: A common mechanism of action. *Exp Hematol* 2008; 36: 1573-1584
2. Шестакова МВ, Дедов ИИ. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. ООО «Медицинское информационное агентство», М., 2009; 355-358
3. Kestenbaum B, Kimmel PL, Malozowski S et al. Reevaluating erythropoiesis-stimulating agents. *N Engl J Med* 2010; 362: 1742-1743
4. Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT et al. Anaemia associated with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 495-499
5. Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C et al. Unrecognized Anemia in Patients with Diabetes: A cross-sectional survey. *Diabetes Care* 2003; 26: 1164-1169
6. McGill JB, Bell DSH. Anemia and the role of erythropoietin in diabetes. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 262-272
7. McCullough PA, Bakris GL, Owen WF. Slowing the progression of diabetic nephropathy and its cardiovascular consequences. *Am Heart J* 2004; 48: 243-251
8. Najafian B, Mauer M. Progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83: 1-8
9. Hahr AJ, Molitch ME. Diabetes, Cardiovascular Risk and Nephropathy. *Cardiol Clin* 2010. In press
10. Conti AA, Minelli M, Gensini GF. Global management of high risk patients: Integrated primary cardiovascular prevention in diabetics. *International Congress Series* 2007; 1303: 10-20
11. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY et al. Baseline characteristics in the Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy (TREAT). *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 59-69
12. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019-2032
13. Wright RJ, Kanagasundaram NS, Quinton R et al. Darbepoetin alfa and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 653-654
14. Marsden PA. Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease — Strategies Based on Evidence. *N Engl J Med* 2009; 361: 2089-2090
15. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N et al. Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-2084
16. Singh AK, Szczech L, Tang KL et al. Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-2098
17. Zoppini G, Targher G, Chonchol M et al. Anaemia, independent of chronic kidney disease, predicts all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis* 2010; 210: 575-580
18. Joss N, Patel R, Paterson K et al. Anaemia is common and predicts mortality in diabetic nephropathy. *QJM* 2007; 100: 641-647
19. Unger EF, Thompson AM, Blank MJ. Erythropoiesis-Stimulating Agents – Time for a reevaluation. *N Engl J Med* 2010; 362: 189-192
20. Vaziri ND, Zhou XJ. Potential mechanisms of adverse outcomes in trials of anemia correction with erythropoietin in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1082-1088
21. Konstantinopoulos PA, Karamouzis MV, Papavassiliou AG. Selective modulation of the erythropoietic and tissue-protective effects of erythropoietin: Time to reach the full therapeutic potential of erythropoietin. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1776: 1-9
22. Ruifrok WT, Boer RA, Westenbrink BD et al. Erythropoietin in cardiac disease: New features of an old drug. *Eur J Pharmacol* 2008; 585: 270-277
23. Miura T, Miki T, Nishihara M et al. Molecular mechanisms of cardiomyocyte protection against ischemia/reperfusion injury by erythropoietin (EPO) receptor activation. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 41: 1043-1044
24. Cooij MA, Groenendaal F, Kavelaars A et al. Neuroprotective properties and mechanisms of erythropoietin in 'in vitro' and 'in vivo' experimental models for hypoxia/ischemia. *Brain Res Rev* 2008; 59: 22-33
25. Pallet N, Bouvier N, Legendre C et al. Antiapoptotic properties of recombinant human erythropoietin protects against tubular cyclosporine toxicity. *Pharmacol Res* 2010; 61: 71-75
26. Wang W, Zhang J. Protective effect of erythropoietin against aristolochic acid-induced apoptosis in renal tubular epithelial cells. *Eur J Pharmacol* 2008; 588: 135-140
27. Chang YK, Choi DE, Na KR et al. Erythropoietin Attenuates Renal Injury in an Experimental Model of Rat Unilateral Ureteral Obstruction via Anti-Inflammatory and Anti-Apoptotic effects. *J Urol* 2009; 181: 1434-1443
28. Sekiguchi N, Inoguchi T, Kobayashi K et al. Erythropoietin attenuated high glucose-induced apoptosis in cultured human aortic endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 34: 218-222
29. Quin C, Xiao Y, Zhong Q et al. Anti-inflammatory effect of erythropoietin pretreatment on cardiomyocytes with hypoxia/reoxygenation injury and the possible mechanism. *Chin J Traumatol* 2008; 11: 352-358
30. Hirata A, Minamino T, Asanuma H et al. Erythropoietin Enhances Neovascularization of Ischemic Myocardium and Improves Left Ventricular Dysfunction After Myocardial Infarction in Dogs. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 176-184
31. Lykissas MG, Sakellariou E, Vekris MD et al. Axonal regeneration stimulated by erythropoietin: An experimental study in rats. *J Neurosci Methods* 2007; 164: 107-115
32. Vaziri ND. Cardiovascular effects of erythropoietin and anemia correction. *Curr Opin Nephrol and Hypertens* 2001; 10: 633-637
33. Zhang Z, Barrett JD, Jamgotchian N et al. Recombinant human erythropoietin (rhEPO) stimulates gene transcription of renin angiotensin system and growth factor mRNAs in rat vascular smooth muscle cells [abstract]. *J Investig Med* 1996; 44: 91
34. Vaziri ND. Mechanism of erythropoietin-induced hypertension. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 821-828
35. Akimoto T, Kuzano E, Fujita N et al. Erythropoietin modulates angiotensin II- or noradrenaline-induced Ca²⁺ mobilization in cultured rat vascular smooth-muscle cells.

Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 491-499

36. Vogel V, Kramer HJ, Вдcker A et al. Effects of Erythropoietin on Endothelin-1 Synthesis and the Cellular Calcium Messenger System in Vascular Endothelial Cells. *Am J Hypertens* 1997; 10: 289-296

37. Eckardt KU. Erythropoietin and microvascular diabetic complications. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 388-390

38. Nagarajan S, Mansfield E, Hsieh S et al. Transplant reno-vascular stenoses associated with early erythropoietin use. *Clin Transplant* 2007; 21: 597-608

39. Fuste B, Seradell M, Escobar G et al. Erythropoietin triggers a signaling pathway in endothelial cells and increases the thrombogenicity of their extracellular matrices in vitro. *Thromb Haemost* 2002; 88: 687-685

40. Kahraman S, Yilmaz R, Kirkpantur A et al. Impact of rhEPO therapy initiation on soluble adhesion molecule levels in haemodialysis patients. *Nephrology* 2005; 10: 64-69

41. Гуревич КЯ, ред. *Человеческий рекомбинантный*

эритропоэтин (Эпокрин) в лечении анемии (Практическое руководство). ИКФ «Фолиант», СПб., 2001; 45-46

42. Пчелин И. Ю, Шишкин А Н. *Механизмы развития и клиническое значение анемии у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа*. Вестн С.-Петерб ун-та Сер 11 2010; (2): 73-80

43. Kazory A, Ross EA. Anemia: The Point of Convergence or Divergence for Kidney Disease and Heart Failure? *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 639-647

44. Kleijn L, Boer RA, Voors AA. Should erythropoietin treatment in chronic heart failure be haemoglobin targeted? *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 215-216

45. Goldsmith D, Covic A. Time to Reconsider Evidence for Anaemia Treatment (TREAT) = Essential Safety Arguments (ESA). *Nephrol Dial Transplant* 2010. In press

Поступила в редакцию 09.06.2010 г.

Принята в печать 16.09.2010 г.