

*Уважаемые коллеги, в этом номере, согласно пожеланиям читателей, мы несколько подробнее остановимся на лечении анемии при хронической болезни почек. Анализ последнего руководства KDIGO по диагностике и лечению анемии, акцент на альфа-эритропоэтин национального производителя и церулоглазмин, дополняющий лечение анемии, и, наконец, памятка для пациента с анемией помогут вам в лечебной практике.*

**Главный редактор Д. ИВАНОВ**

## ПРЕПАРАТЫ АЛЬФА-ЭРИТРОПОЭТИНА В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Одним из наиболее частых и серьезных, ввиду своего системного характера, осложнений, которые встречаются у больных с почечной патологией, является анемия. Патогенез анемии в данном случае может быть различным, однако на первом месте по частоте стоит эритропоэтиндефицитная анемия, которая может наблюдаться у пациентов даже на стадии, когда манифестная хроническая почечная недостаточность (ХПН) еще не развилась, — на 1–2-й стадии хронической болезни почек (ХБП). Позднее, при прогрессировании поражения почек, к эритропоэтиндефицитному механизму присоединяется недостаток протеинов и витаминов, железодефицитный компонент.

Эритропоэтин (ЭПО) является гликопротеиновым гормоном. Он синтезируется главным образом расположенными на границе коркового и мозгового вещества почек интерстициальными фибробластами, примыкающими к эпителию проксимальных почечных канальцев. Ими продуцируется 85–95 % гормона. Остальные 5–15 % эритропоэтина вырабатываются гепатоцитами и фибробластоподобными клетками печени (Ito-клетки) [1, 2].

Физиологический эффект ЭПО осуществляется путем его воздействия на бурстобразующую единицу эритроцитов в процессе эритропоэза и дальнейшего стимулирующего влияния на пролиферацию и дифференцирование клеток-предшественников эритроцитов.

Кроме того, было обнаружено наличие рецепторов к ЭПО не только на клетках-участниках гемопоэза, но также в других тканях, например в эпикарде и перикарде [3], миокарде, миоцитах, нервной ткани [4]. Также ЭПО является стимулятором пролиферации эндотелиальных клеток, некоторых эмбриональных стволовых клеток [5–7].

Регуляция образования ЭПО контролируется в основном уровнем оксигенации крови, нервная и

гуморальная регуляция выработки эритропоэтина отсутствует [2].

В процессе онтогенеза образование эритропоэтина начинается в желточном мешке, затем основным источником становится печень и, наконец, почечные перитубулярные фибробласты, окончательно созревающие в среднем к 36-й неделе внутриутробного развития [8, 9].

По причине того, что почки являются практически эксклюзивным источником образования ЭПО в организме взрослого человека, их заболевания почти всегда сопровождаются анемией. По той же причине превалирующим фактором в патогенезе анемий у пациентов с ХПН является дефицит ЭПО.

По характеру течения эритропоэтиндефицитные анемии можно разделить на обратимые и необратимые. Морфологический субстрат первых состоит во временном снижении функции эритропоэтин-синтезирующих клеток, как, например, у больных с острым повреждением почек. Необратимый вариант наблюдается у пациентов с ХПН (3–5-я стадия ХБП) и у пациентов преклонного возраста, у которых к изменениям, вызванным патологическим состоянием, присоединяются инволютивные процессы [9].

В связи с этим применение эритропоэзстимулирующих агентов, таких как рекомбинантные эритропоэтины (РЭПО), практически всегда входит в курс лечения пациентов с ХБП.

РЭПО применяются различными курсами у пациентов с ХПН в зависимости от стадии ХБП, наличия аллотрансплантата, от того, проводится ли им перитонеальный или гемодиализ, с учетом сопутствующих заболеваний согласно рекомендациям KDIGO 2012. Последние, в частности, предлагают следующее:

— диагностировать анемию у пациентов с ХБП старше 15 лет в случае, если уровень гемоглобина < 130 г/л для мужчин и < 120 г/л для женщин;

— диагностировать анемию у детей с ХБП, если концентрация гемоглобина  $< 110$  г/л для детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет,  $< 115$  г/л для детей в возрасте от 5 до 12 лет и  $< 120$  г/л у детей 12–15 лет.

Для клинической оценки анемии рекомендованы следующие тесты:

— общеклинический анализ крови, включающий концентрацию гемоглобина, содержание эритроцитов, лейкоцитов с лейкоцитарной формулой и количество тромбоцитов;

— абсолютное количество эритроцитов;

— сывороточный уровень ферритина;

— сывороточное насыщение трансферрином (TSAT);

— сывороточное содержание витамина  $B_{12}$  и уровень фолиевой кислоты [10].

Если говорить о пользе препаратов РЭПО в контексте почечной патологии, то следует упомянуть прежде всего, что их применение позволяет остановить или замедлить прогрессирование почечной недостаточности, предупредить ряд осложнений, существенно продлить додиализную стадию и в целом улучшить качество жизни пациента. Кроме того, применение РЭПО во многих случаях позволяет избежать переливания крови и ее компонентов, а значит, множества связанных с этой процедурой осложнений. Также РЭПО оказывают протекторное действие на нейроны сетчатки, предупреждая их дегенерацию, что особо актуально при наличии сахарного диабета [11]. Еще одним преимуществом данной группы препаратов является возможность их самостоятельного подкожного введения пациентом (еще одним вариантом являются внутривенные инъекции, чаще всего проводимые в процессе гемодиализа).

Согласно последним рекомендациям KDIGO 2012 по лечению анемии [10] не рекомендуется использовать андрогены в качестве дополнительного метода лечения при назначении РЭПО (1B), а также витамины С, Е и пентоксифиллин. При этом обязательной является оценка статуса железа и его коррекция, что повышает эффективность использования РЭПО.

На тему влияния РЭПО на организм существует множество публикаций и клинических исследований, некоторые из них мы хотели бы рассмотреть подробнее.

В одном из исследований по изучению влияния РЭПО на качество жизни пациентов, пребывающих на гемодиализной терапии, были отобраны 118 человек в возрасте от 18 до 75 лет. Уровень гемоглобина у задействованных в исследовании пациентов составлял менее 90 г/л, при этом патогенез анемии был исключительно эритропоэтиндефицитный, также они не имели никаких серьезных сопутствующих заболеваний.

Участники были разделены на три группы: получавшие плацебо ( $n = 40$ ), получавшие РЭПО с целевым уровнем гемоглобина 95–100 г/л ( $n = 40$ ) и получавшие РЭПО с целевым уровнем гемоглобина

115–130 г/л ( $n = 38$ ). Результаты показали значительное улучшение общего самочувствия в обеих группах с эритропоэтином по сравнению с группой, получавшей плацебо [12].

Огромный интерес вызывают исследования по использованию РЭПО не только при почечной патологии, но и при хронической сердечной недостаточности (ХСН), ишемической болезни сердца, в частности при инфаркте миокарда, или их сочетании.

В одном из них, включающем 15 пациентов с анемией, пребывающих на гемодиализной терапии, у которых оценивались размер и функции левого желудочка до и после применения препарата РЭПО на протяжении  $28 \pm 7$  недель, показано, что лечение анемии у пациентов с ХБП приводит к регрессу гипертрофии миокарда левого желудочка сердца [13]. В связи с этим становится понятным термин «синдром кардиоренальной анемии».

В другом исследовании оценивалась возможность предотвращения развития или прогрессирования дилатации левого желудочка у пациентов с анемией, пребывающих на гемодиализе, как у группы повышенного риска, при нормализации уровня гемоглобина с использованием РЭПО. В рамках этого исследования данные оценивались у двух групп пациентов — с частичной нормализацией гемоглобина (целевой уровень 95–105 г/л) и полной (130–140 г/л).

У 62 из 70 задействованных в исследовании пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка и нормальным объемом его полости проводилась повторная эхокардиография спустя 40 недель. Объем полости левого желудочка возрос в большей степени в группе с меньшим целевым уровнем гемоглобина по сравнению с группой, в которой пытались добиться полной нормализации его содержания ( $-5, 10, 31$  против  $-14, 5, 6$  мл/м<sup>2</sup>,  $p = 0,05$ ). За исключением пациентов, у которых не удалось достичь желаемого уровня гемоглобина, разница составила  $-17, 11, 26$  против  $-33, -4, 11$  г/м<sup>2</sup> для индекса массы и  $-3, 22, 31$  против  $-18, 4, 14$  мл/м<sup>2</sup> ( $p = 0,02$ ) для индекса объема. В конечном итоге авторы пришли к мнению, что полная нормализация уровня гемоглобина с использованием РЭПО, хотя и не приводит к регрессу дилатации уже расширенной полости левого желудочка, однако эффективно предупреждает ее развитие у пациентов с изначально нормальным ее объемом [14].

D.M. Mancini et al. провели исследование при участии 26 пациентов в возрасте  $57 \pm 11$  лет с ХСН, распределенных к приему РЭПО в дозе от 13 000 до 15 000 МЕ в неделю или плацебо на протяжении 3 месяцев. В результате в группе принимавших РЭПО отмечалось значительное улучшение работоспособности ( $p < 0,05$ ), статистически значимое повышение уровня гемоглобина ( $с 11,0 \pm 0,5$  г/дл до  $14,3 \pm 1,0$  г/дл,  $p < 0,05$ ), потребления кислорода ( $с 11,0 \pm 1,8$  мл/мин·кг до  $12,7 \pm 2,8$  мл/мин·кг,  $p < 0,05$ ) и продолжительности переносимости

физических нагрузок ( $с\ 590 \pm 107$  с до  $657 \pm 119$  с,  $p < 0,004$ ).

В работе нидерландских исследователей (Van der Meer et al., 2005) представлена оценка эффекта применения РЭПО при острой сердечной недостаточности, возникшей в экспериментальных условиях при инфаркте миокарда в опытах на крысах. Введение РЭПО сразу после инфаркта миокарда приводило к уменьшению размера зоны повреждения миокарда на 25–30 % ( $p < 0,01$ ). Последующее же применение РЭПО спустя 3 месяца после инфаркта приводило к значительному улучшению сердечной деятельности, а именно: конечное диастолическое давление левого желудочка снизилось на 34 % ( $p < 0,01$ ), уровень предсердного натрийуретического пептида — на 46 % и увеличивалось соотношение количества капилляров и миокардиоцитов ( $p < 0,05$ ). Пришли к выводу, что неоваскуляризация была связана с увеличением количества альфа-миозиновых цепей [16].

Возвращаясь к применению РЭПО при анемии, стоит упомянуть, что стимулированное им образование молодых эритроцитов приводит к повышенному насыщению тканей кислородом вследствие того, что кривая его диссоциации в этих клетках сдвинута вправо [17].

Для выбора конкретного препарата из группы РЭПО необходимо проанализировать их основные типы. На сегодняшний день известны следующие формы экзогенного эритропоэтина: альфа-эритропоэтин (эпрекс, Эпобиокрин), бета-эритропоэтин (рекормон), омега-, дельта-, зета-эритропоэтины и пролонгированного действия — дарбепоэтин (аранесп) и мирцера. В клинической практике применяются три основных вида препаратов эритропоэтина: альфа-ЭПО, бета-ЭПО и пролонгированные РЭПО. Каждый из них служит конкретной цели, в зависимости от клинических данных, индивидуальных для каждого пациента. В рекомендациях KDIGO 2012 по анемии сказано о необходимости использовать только те эритропоэтинстимулирующие агенты, которые были одобрены независимым регулирующим органом.

Однако наиболее универсальными и наиболее используемыми являются альфа-ЭПО, так как эти препараты имеют наибольшую аффинность к рецепторам эритропоэтина и период полувыведения, наиболее близкий к таковому эндогенного эритропоэтина. Это обуславливает его быстрый и более управляемый эффект. Важным является то, что выраженность эритропоэтического ответа тем больше, чем сильнее аффинность препарата к рецепторам, и тем меньше, чем длительнее происходит их контакт [18]. Альфа-ЭПО были первыми разработанными эритропоэтинами, поэтому имеют наибольший клинический опыт применения.

Быстродействие и управляемость эффекта альфа-ЭПО являются ключевыми при таких состояниях, как ХПН, ввиду постоянной изменчивости параметров гомеостаза у такого рода пациентов и

необходимости динамического корректирования назначений и дозировки.

Еще одним примечательным фактом является то, что при использовании альфа-ЭПО можно уменьшать частоту его применения, эквивалентно повышая величину дозы, сохраняя при этом целевой уровень гемоглобина. Наиболее показательным это представлено в исследовании Pablo E. Pergola et al., целью которого было определить, что применение альфа-ЭПО 1 раз в 2 недели и 1 раз в 4 недели так же эффективно, как и его применение 1 раз в неделю, для поддержания целевого уровня гемоглобина.

Исследование было рандомизированное открытое мультицентровое, проведено согласно Хельсинкской декларации, Международной конференции по гармонизации и Рекомендациям по надлежащей клинической практике в 53 городах Соединенных Штатов Америки в период между июнем 2007 г. и мартом 2009 г. Были отобраны пациенты старше 18 лет с анемией, ассоциированной с ХБП, определенной по скорости клубочковой фильтрации  $\geq 15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, с уровнем гемоглобина от 110 до 119 г/л включительно (при двух измерениях на протяжении 4 недель перед распределением для исследования), получавшие РЭПО 1 раз в неделю.

Исследование состояло из трех фаз: 2-недельная фаза наблюдения, 36-недельная открытая фаза лечения и 4-недельная посттерапевтическая фаза. Субъекты, уже получавшие стабильную еженедельную дозу РЭПО, были распределены в соотношении 1 : 1 : 2 для подкожного введения РЭПО 1 раз в неделю, 1 раз в 2 недели и 1 раз в 4 недели. Для первой группы начальная доза оставалась такой же, как и до рандомизации. Для второй группы доза была увеличена вдвое относительно дозы перед распределением и составляла приблизительно 10 000 МЕ. Для группы с кратностью введений 1 раз в 4 недели начальная доза была увеличена в четыре раза и составляла порядка 20 000 МЕ.

Результаты исследования показали, что у большинства участников удалось сохранять целевые уровни гемоглобина при уменьшении кратности введения препарата [19].

Таким образом, можно заключить, что применение препаратов рекомбинантного эритропоэтина является одним из самых необходимых компонентов в терапии пациентов с ХБП ввиду их действенного патогенетического влияния на коррекцию анемии, плейотропного эффекта, относительной безопасности и удобства введения. При выборе конкретного представителя из этой группы лекарственных средств стоит принять во внимание, что альфа-ЭПО обладают более выраженным эффектом и более управляемым действием. Следует подчеркнуть, что рассуждения о преимуществах одних эритропоэтинов перед другими являются большей частью спекулятивными. Ни один из существующих РЭПО сегодня не показал достоверного увеличения



жизни пациентов с ХБП, все доступные эритропоэтинстимулирующие агенты лишь улучшают качество жизни людей, их получающих. Сравнительные исследования между эритропоэтинами сегодня не являются этичными, и данные о таких работах в анализируемой литературе недоступны.

Согласно рекомендациям KDIGO 2012 по диагностике и лечению анемии [10] эритропоэтинстимулирующие агенты следует назначать при снижении гемоглобина менее 100 г/л у пациентов с ХБП и в диапазоне 100–90 г/л у тех, кто получает почечнозаместительную терапию диализом. Однако в случае очевидного успеха, например ожидаемого улучшения качества жизни, допускается назначение ЭПО при более высоких значениях гемоглобина. Для всех пациентов рекомендован подкожный путь введения, однако при проведении гемодиализа терапию эритропоэтинами следует осуществлять внутривенно после процедуры диализа.

В настоящее время не принято разделять начальную и поддерживающие дозы эритропоэтинстимулирующего агента. Дозы вводимых ЭПО должны быть достаточными для достижения целевого уровня гемоглобина в диапазоне 110–115 г/л у взрослых и 110–120 г/л у детей с последующей индивидуальной коррекцией для поддержания этого уровня. До достижения целевого уровня гемоглобина его концентрация в крови оценивается ежемесячно, затем — один раз в квартал для пациентов в додиализном периоде и ежемесячно — для получающих гемодиализ. Как правило, начальные дозы альфа-эритропоэтина составляют 2 тыс. единиц через день при уровне гемоглобина 90–100 г/л, 4 тыс. через день при его уровне 80–90 г/л и соответственно увеличиваются при более низких начальных значениях гемоглобина, достигая 30 тыс. единиц в неделю при уровне гемоглобина менее 60 г/л.

Согласно вышеупомянутым рекомендациям KDIGO 2012 выбор типа эритропоэтинстимулирующего агента рекомендовано проводить на основе баланса фармакодинамики, информации о безопасности, данных о клиническом эффекте, стоимости и доступности (1D) [10]. В связи с этим хотим еще раз обратить ваше внимание на известный продукт национального производителя **Эпобиокрин** ЧАО «Биофарма». Эффективность и безопасность препарата Эпобиокрин в коррекции анемии у пациентов с ХПН, которые находились на заместительной гемодиализной терапии, были подтверждены в исследовании, проведенном сотрудниками ГУ «Институт нефрологии АМН Украины». Доступность и качество Эпобиокрина позволяют рекомендовать его для всех пациентов с любой стадией ХПН.

## Список литературы

1. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Эритропоэтин: биологические свойства и применение в клинике // Тер. арх. — 1990. — 62(11). — 141-145.

2. Bauer C. Erythropoietin — from gene structure to therapeutic applications // J. Perinat. Med. — 1995. — 23. — 77-81.

3. Wu H., Lee S.H., Gao J. et al. Inactivation of erythropoietin leads to defects in cardiac morphogenesis // Development. — 1999. — 126. — 3597-3605.

4. Buemi M., Nostro L., Romeo A. From the oxygen to the organ protection: erythropoietin as protagonist in internal medicine // Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. — 2006. — 4(4). — 299-311.

5. Anagnostou A., Liu Z., Steiner M. et al. Erythropoietin receptor mRNA expression in human endothelial cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1994. — 91. — 3974-3978.

6. Ohneda O., Yanai N., Obinata M. Erythropoietin as a mitogen for fetal liver stromal cells which support erythropoiesis // Exp. Cell Res. — 1993. — 208. — 327-331.

7. Ogilvie M., Yu X., Nicolas-Metral V. et al. Erythropoietin stimulates proliferation and interferes with differentiation of myoblasts // J. Biol. Chem. — 2000. — 275. — 39754-39761.

8. Eckardt K.-U., Hartmann W., Vetter U. et al. // Eur. J. Pediatr. — 1990. — 149. — 459-464.

9. Іванов Д.Д., Корж О.М. Нефрологія в практиці сімейного лікаря: Навчально-методичний посібник. — 2-ге вид., переробл. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2012. — С. 121-128.

10. Клінічні практичні настанови KDIGO (2012) з анемії при ХХН // Почки. — 2013. — № 1. — С. 71-76.

11. Grimm C., Wenzel A., Acar N. et al. Hypoxic preconditioning and erythropoietin protect retinal neurons from degeneration // Adv. Exp. Med. Biol. — 2006. — 588. — 119-131.

12. Canadian Erythropoietin Study Group. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis // BMJ. — 1990 Mar 3. — 300(6724). — 573-578.

13. Goldberg N., Lundin A.P., Delano et al. Changes in left ventricular size, wall thickness and function in anemic patients treated with recombinant human erythropoietin // Am. Heart J. — 1992. — 124. — 424-427.

14. Foley R.N., Parfrey P.S., Morgan J. et al. A randomized controlled trial of complete correction of anemia in hemodialysis patients with asymptomatic concentric LV hypertrophy or LV dilatation // J. Am. Soc. Nephrol. — 1998. — 9. — 208A.

15. Mancini D.M., Katz S.D., Lang C.C. et al. Effect of Erythropoietin on Exercise Capacity in Patients With Moderate to Severe Chronic Heart Failure // Circulation. — 2003. — 107. — 294.

16. Van der Meer P., Lipsic E., Henning R.H. et al. Erythropoietin Induces Neovascularization and Improves Cardiac Function in Rats With Heart Failure After Myocardial Infarction // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005. — 46. — 125-133.

17. Sowade O., Gross J., Sowade B. et al. Evaluation of oxygen availability with oxygen status algorithm in patients undergoing open heart surgery treated with erythropoietin beta // J. Lab. Clin. Med. — 1997. — 129. — 97-105.

18. Jelkmann W. Renal erythropoietin: properties and production // Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. — 1986. — 104. — 139-217.

19. Pablo E. Pergola, Gary Gartenberg, Min Fu, Steven Sun, Marsha Wolfson, Peter Bowers. A randomized controlled study comparing once-weekly to every-2-week and every-4-week dosing of epoetin alfa in CKD patient with anemia // Clinical journal of the American Society of Nephrology. — 2010 Apr.

20. Дударь І.А., Гончар Ю.І. Ефективність і безпека препарату Епобиокрин при корекції анемії у пацієнтів з ХПН V ст., які знаходяться на замінній гемодиалізній терапії // Український журнал нефрології і діалізу. — 2013. — № 3 — С. 24-32.

Підготували:

Домбровський Я.А.,

Київська городська больниця № 18

Іванова М.Д.,

Національний медичний університет

ім. А.А. Богомольця, г. Київ

Получено 07.02.14 □