

С.А. МАРТЫНОВ,
к.м.н.,М.В. ШЕСТАКОВА,
д.м.н., профессорЭндокринологический
научный центр, Москва

Перспективы в лечении анемии у больных диабетической нефропатией

Анемия у больных сахарным диабетом (СД) с поражением почек – диабетической нефропатией (ДН) является одним из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения) и прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН).

Эффективная коррекция анемии является одной из важных стратегий терапии больных ДН. Результаты ранее и недавно проведенных клинических исследований по лечению анемии в популяции больных хронической болезнью почек (ХБП), большую часть которой составляют больные СД, позволяют определить дальнейшую тактику лечения анемии средствами, стимулирующими эритропоэз (ССЭ).

ЦЕЛЕВОЙ УРОВЕНЬ ГЕМОГЛОБИНА У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

В настоящее время актуальным является вопрос выбора наиболее приемлемого целевого и максимального уровня гемоглобина крови (Hb) у больных ХБП, особенно у больных ДН, при лечении ССЭ. Одним из первых крупных исследований по этой проблеме явилось American Normal Haematocrit Trial, проведенное среди больных, получающих лечение гемодиализом (ГД) (1).

Целью исследования было изуче-

ние влияния нормализации уровня гематокрита (Hct) (618 чел., из них 42% составили больные СД) по сравнению с низким его уровнем (615 чел., из них СД страдали 46%) на смертность и частоту сердечно-сосудистых событий. Результаты показали, что повышение Hct до $42 \pm 3\%$ (Hb $14,0 \pm 1$ г/дл) было связано с увеличением смертности на 7% больше по сравнению с группой, где значение Hct поддерживалось на более низком уровне – $30 \pm 3\%$ (Hb $10,0 \pm 1$ г/дл). Основной причиной смертности в обеих группах были сердечно-сосудистые осложнения (64% и 70% соответственно).

В метаанализе 19 различных исследований по коррекции анемии у больных ХБП (количество больных СД в разных исследованиях составило от 10 до 50%) отмечено, что риск развития смерти на 3% ниже у больных с целевым уровнем Hb менее 12,0 г/дл по сравнению с больными с Hb более 13,0 г/дл (2). Авторы считают, что полученные ими результаты применимы в основном к больным, находящимся на лечении программным ГД и имеющим сердечно-сосудистые заболевания, в то время как более высокий уровень Hb крови может быть рекомендован больным на 3 и 4 стадиях ХБП (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 59-30 мл/мин и 29-15 мл/мин соответственно), а также не имеющим выраженных сердечно-сосудистых заболеваний.

Недавно получены результаты крупнейших международных контролируемых исследований – CRE-ATE (Cardiovascular Risk reduction

by Early Anemia Treatment with Epoetin beta) и CHOIR (Correction of Haemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) – по изучению влияния ранней коррекции анемии у больных с консервативной стадией ХПН на частоту развития сердечно-сосудистых событий и на качество жизни (3, 4). В исследовании CRE-ATE участвовали 603 больных с ХБП с СКФ 15-35 мл/мин, получающих лечение эпоэтином-β. Группа с целевым уровнем Hb 13,0-15,0 г/дл (301 чел.) включала 20% больных СД, а среди больных с целевым значением Hb 10,5-11,5 г/дл (302 чел.) СД страдали 21%. По результатам исследования между группами не было получено достоверных различий в частоте развития сердечно-сосудистых событий, таких как внезапная смерть, инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, инсульт, преходящие ишемические атаки, госпитализация в связи с приступом стенокардии и аритмии, осложнение заболевания периферических сосудов (ампутация и некроз), в темпах прогрессирования почечной недостаточности, также в изменении со стороны массы миокарда левого желудочка в течение 3 лет исследования, кроме улучшения качества жизни (по опроснику SF-36) в группе больных с высоким уровнем Hb крови.

Целью исследования CHOIR, проведенного в США и включившего 1432 чел. со сниженной функцией почек, также было изучение частоты развития сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда, госпитализация по поводу

застойной сердечной недостаточности, инсульт) в группе больных с целевым Hb 13,5 г/дл (715 чел.) в сравнении с больными с уровнем Hb 11,3 г/дл (717 чел.) на фоне лечения эпоэтином- α . Наличие хронического заболевания почек определялось снижением СКФ до 15-50 мл/мин. В первой группе больные СД составили 46,8%, во второй – 50,8%. Исследование длилось около 16 мес. и было завершено раньше, чем предполагалось, в связи с получением значимых результатов (конечных точек наблюдения) уже на промежуточном этапе и нецелесообразностью его дальнейшего продолжения. Так, в группе больных с целевым Hb крови 13,5 г/дл наблюдалась достоверно большая частота сердечно-сосудистых событий по сравнению с группой, где целевой уровень Hb был 11,3 г/дл (125 и 97 событий соответственно). В этих группах не наблюдалось различий в качестве жизни (опросники LASA, KDQ, SF-36) и скорости прогрессирования ХПН. Хотя скорость прогрессирования ХПН была сопоставима в обеих группах, в группе с высоким целевым уровнем Hb скорость прогрессирования почечной недостаточности и число госпитализаций по поводу начала заместительной почечной терапии (ЗПТ) было больше, но недостоверно. Необходимо отметить, что по сравнению с CREATE в исследовании CHOIR было больше больных более старшего возраста, с СД и гипертонической нефропатией.

Результаты исследований CREATE и CHOIR стали поводом для широкого обсуждения о наиболее приемлемом целевом уровне Hb крови у больных ХБП при лечении ССЭ. Так, в октябре 2007 г. Европейское Медицинское Агентство (ЕМЕА) при Еврокомиссии заключило, что «... польза от эпоэтинов превосходит риски, возникающие при их назначении...», установило целевой уровень Hb рамках 10,0-12,0 г/дл и рекомендовало не превышать уровень Hb более 12,0 г/дл у больных, получающих лечение эпоэтинами (больные со злокачественными заболеваниями и ХБП) (5). Схожее решение по уровню целевого зна-

чения Hb было вынесено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA).

Недавно Рабочей группой Национального Почечного фонда США были также определены следующие позиции в лечении ССЭ больных ХБП: целевые значения уровня Hb у больных ХБП, в том числе ДН, получающих ССЭ, должны быть в пределах 11,0-12,0 г/дл и не выше 13,0 г/дл; выбор целевого уровня Hb для каждого больного должен основываться на индивидуальной оценке потенциальных положительных (улучшение качества жизни и избежание переливаний крови) и отрицательных (опасные побочные эффекты применения ССЭ) сторон терапии (6). Данные рекомендации в равной степени относятся к пациентам на додиализной стадии поражения почек и находящимся на ЗПТ – получающим лечение программным гемодиализом или амбулаторным перитонеальным диализом и перенесшим пересадку почки.

Ранее разработанные Европейские (2004) и Российские национальные (2006) рекомендации определяли верхний уровень Hb у больных СД не более 12,0 г/дл (7, 8). Нижний уровень целевого Hb в 11,0 г/дл впервые установлен в 1997 г. и не менялся в связи с наличием убедительных данных, что при снижении Hb ниже этого значения достоверно увеличивается число смертности, госпитализаций, сердечно-сосудистых событий и снижается качество жизни больных ХБП. Недавно рекомендованный ЕМЕА и FDA нижний порог Hb в 10,0 г/дл у больных ХБП требует дальнейшего обсуждения и изучения.

Таким образом, на основании ведущих рекомендаций по ведению больных ХБП и анемией, данных рандомизированных контролируемых исследований по коррекции анемии у больных ХБП и СД и анализа результатов отдельных работ можно определить, что на настоящий момент целевой уровень Hb крови у больных ДН и анемией (не получающих ГД или находящихся на ЗПТ) должен быть в пределах

11,0-12,0 г/дл. В связи с тем, что большинство больных ДН со сниженной функцией почек и анемией имеют ряд значимых сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, поражение периферических сосудов, нарушение мозгового кровообращения), особенно больные СД типа 2, рекомендуемый максимальный уровень Hb крови не может превышать 12,0 г/дл.

На основании ведущих рекомендаций по ведению больных ХБП и анемией, данных рандомизированных контролируемых исследований по коррекции анемии у больных ХБП и СД и анализа результатов отдельных работ, можно определить, что на настоящий момент целевой уровень Hb крови у больных ДН и анемией (не получающих ГД или находящихся на ЗПТ) должен быть в пределах 11,0-12,0 г/дл.

В настоящее время завершается международное плацебо контролируемое рандомизированное исследование TREAT (Trial to Reduce cardiovascular Event with Aranesp Therapy) с участием 4047 больных СД типа 2, страдающих ХПН, целью которого явилась оценка роли коррекции анемии в профилактике сердечно-сосудистых осложнений и ее влияния на прогрессирование ДН. В группе больных, не получающих плацебо, целевой уровень Hb составляет 13,0 г/дл (9). В будущем результаты исследования TREAT позволят помочь в решении многих вопросов, возникающих при лечении анемии, в частности, допустимо ли поднимать уровень Hb до 13,0 г/дл и именно у больных ДН, которые составляют группу высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ЭРИТРОПОЭЗ, – ЭПОЭТИНЫ

Лечение почечной анемии, обусловленной дефицитом продук-

ции ЭПО, с использованием ССЭ стало возможным около 20 лет назад. Революционным событием стало получение рекомбинантного человеческого ЭПО (рч-ЭПО) методами генной инженерии. Публикации успешных результатов клинических испытаний рч-ЭПО для лечения анемии у больных с ХПН появились уже 1986-1987 гг. Первые эпоэтины (эпоэтин- α , эпоэтин- β , эпоэтин- ω) были получены в процессе молекулярного клонирования – получения ДНК ЭПО в бактериях с дальнейшим переводом его в биологическую активную форму путем гликозилирования в животных клетках (10). Достижения молекулярного клонирования недавно позволили получить новый эпоэтин, впервые произведенный на линии клеток фибросаркомы человека с использованием технологии активации гена ЭПО (эпоэтин- δ).

Эпоэтины характеризуются коротким периодом полувыведения (до 8 ч при внутривенном и до 24 ч при подкожном введении), что обуславливает их частое назначение (до 3 раз в неделю). Одним из эффектов такой терапии может явиться быстрое подъем и снижение уровня Hb, т.е. большая вариабельность его значения.

В настоящее время широко изучается влияние вариабельности

Hb на организм больного. Предполагают, что при значительных колебаниях Hb развивается проходящая ишемия клеток и тканей, что способствует их дисфункции и повреждению, нарушению цепи физиологических сигналов, особенно в сердечно-сосудистой системе (11). Выявлено, что высокая амплитуда колебаний Hb связана с высокой частотой госпитализаций и их продлением и риском развития смерти больного (12).

Развитие современной биотехнологии позволило усовершенствовать препараты рч-ЭПО и удлинить их период действия. Так, после разработки дарбэпоэтина- α с 48-часовым периодом полувыведения при подкожном введении, начал применяться совершенно новый ССЭ – активатор эритропоэтиновых рецепторов длительного действия – С.Е.Р.А. (continuous erythropoiesis receptor activator) Мирцера. Этот препарат получен путем внедрения полиэтиленгликоля в структуру молекулы эпоэтина- β , что увеличило его молекулярную массу с 30,4 kDa до 60 kDa. Большая молекулярная масса препарата позволила увеличить период его полувыведения, тем самым и продолжительность действия препарата с 24 ч до 137 ч при подкожном введении.

Данные недавно проведенных исследований (AMICUS, ARCTOS,

PROTOS, MAXIMA) уже подтвердили, что Мирцера по эффективности не уступает другим эпоэтинам при подкожном и внутривенном путях введения (13-16). Особое значение имеет то, что Мирцера при меньшей частоте введения вызывает более сглаженное и устойчивое повышение Hb, чем другие ССЭ с частотой введения до 3 раз в неделю. А меньшее число инъекций (1 раз в 2-4 недели) значительно улучшает качество жизни больного, приверженность к терапии, что является важным фактором успешного лечения для больного и врача.

Таким образом, оптимизация коррекции анемии ССЭ, в частности, широко применяемыми в настоящее время эпоэтинами у больных ДН является одним из основных задач комплексного лечения больных ДН и почечной недостаточностью. Наиболее приемлемый уровень Hb у больных ДН, получающих ССЭ, должен определяться индивидуально, с учетом сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и обосновываться рекомендациями, основанными на результатах крупных клинических исследований в рамках доказательной медицины, а выбор ССЭ – его фармакологическими особенностями, эффективностью действия и влиянием на качество жизни больного. 

Литература

- Besarab A., Bolton W.K., Browne J.K. et al. The effect of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. The New England journal of medicine 1998; 27: 584-590.
- Strippoli G.F.M., Craig J., Manno C., Schena F. Hemoglobin Targets for the Anemia of Chronic Kidney Disease: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Journal of the American Society of Nephrology 2004; 15: 3154-3165.
- Drüeke T.B., Locatelli F., Clyne N. et al. Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia. The New England journal of medicine. 2006; 355: 2071-2084.
- Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. et al. Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. The New England journal of medicine 2006; 335: 2085-2098.
- European Medicine Agency (EMA). Epoetins and risk of tumour growth progression and thromboembolic events in cancer patients and cardiovascular risks in patients with chronic kidney disease. Public statement (23 October 2007), EMEA/496188/2007. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/49618807en.pdf>
- KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease, 2007 Update of Hemoglobin Target. American Journal of Kidney Diseases 2007; 2006; 50 471-530.
- Locatelli F., Aljama P., Barany P. et al. Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. Nephrology Dialysis Transplantation 2004; 19 (Suppl 2): 1-47.
- Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. Анемия (журнал рабочей группы по анемии). 2006; № 3, Приложение.
- Mix T.-C.H., Brenner R.M., Cooper M.E. et al. Rationale – Trial to Reduce cardiovascular Events with Aranesp® Therapy (TREAT): Evolving the management of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. American heart journal. 2005; 149: 408-413.
- Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий. М., 2003.
- Fishbane S., Berns J.S. Evidence and implications of haemoglobin cycling in anemia management. Nephrology Dialysis Transplantation 2007; 22: 2129-2132.
- Ebben J., Gilbertson D.T., Foley R.N. Collins J. Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2006; 1: 1205-1210.
- Klinger M., Arias M., Vargemézis V. et al. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycole-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial. American Journal of Kidney Diseases 2007; 50: 989-1000.
- Levin N.W., Fishbane S., Cañedo F.V. et al. Intravenous methoxy polyethylene glycole-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomized non-inferiority trial (MAXIMA). The Lancet. 2007; 370-1415-14-21.
- Macdougall I.C., Walker R., Provenzano R. et al. C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of randomized clinical trial. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2008; 3: 337-347.
- Sulowicz W., Locatelli F., Ryckelynck J.-P. et al. Once-month subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin once to three times weekly. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2007; 2: 637-646.

Рекормон®

ИСТОЧНИК ЭНЕРГИИ для полноценной жизни



- Оптимален для достижения целевого уровня гемоглобина^{1,2}
- Эффективен для лечения анемии на всех стадиях ХБП^{1,2}
- Уменьшает число госпитализаций³
- Улучшает качество жизни⁴



1. Levin, F. Locatelli, N. Muirhead and E. Ritz. *Nephrol Dial Transplant*; 2005; 20 (Suppl 6): vi1-vi2
2. *Nephrology Dialysis Transplantation. Revised European Best Practice Guidelines, May 2004*; (Suppl 2): ii1-ii47
3. Silverberg DS et al. *Kidney Blood Press Res* 2005; 28: 41-41
4. Ritz E et al. *Am J Kid Dis* 2007; 49: 194-206



ЗАО "Рош-Москва"
Официальный дистрибьютор
"Ф. Хоффманн - Ля Рош Лтд." (Швейцария)
Россия, 107031 Москва, Трубная площадь, дом 2,
Бизнес-центр "Неглинная Плаза"
Тел.: + 7 (495) 229-29-99
Факс: + 7 (495) 229-79-99
www.roche.ru