

Коррекция анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе

А.С. Навасардян, А.В. Шерстнев, И.В. Осе, Н.Л. Лубенец, А.В. Акимов, А.В. Федосеева

Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина

Центр экстракорпоральной гемокоррекции и клинической трансфузиологии, ООО «ФАРМАПАРК», г. Москва

Correction of anemia in patients with Chronic renal failure on CAPD

A.S. Navasardian, A.V. Sherstnev, I.V. Ose, N.L. Lubenets, A.V. Akimov, A.V. Fedoseeva

Samara region clinical Kalinin hospital

Center of extracorporeal hemocorrection and clinical transfusiology Farmaparc Ltd., Moscow

Актуальность

Анемия – часто возникающее осложнение хронической болезни почек (ХБП), которое развивается на ранних стадиях заболевания и нарастает по мере его прогрессирования.

В Российской Федерации в 2007 г., по данным Российского диализного общества (РДО), численность пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающих заместительную почечную терапию, составила 19 483, из них на амбулаторном программном гемодиализе (ПГД) – 13 966 пациентов (71,1%); на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД) – 1330 пациентов (6,8%); пациентов с функционирующим трансплантатом почки (ФТП) – 4187 (21,5%).

С 1987 г. рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО) применяют в качестве эффективного и безопасного препарата для лечения нефрогенной анемии у пациентов в преддиализной стадии и у пациентов, находящихся на диализной терапии. В настоящее время показания к его применению значительно расширились. Он стал альтернативой гемотрансфузионной терапии не только в нефрологии, но и в онкологии, хирургии, педиатрии и акушерстве для лечения и профилактики целого ряда анемий с недостаточной продукцией эндогенного эритропоэтина.

Эритропоэтин (ЭПО) – почечный гормон гликопротеиновой природы, занимающий центральное место в регуляции эритропоэза. Считается, что главным фактором патогенеза анемии при хронических заболеваниях почек является относительная или абсолютная недостаточность ЭПО, обусловленная уменьшением его продукции. В настоящее время применение рчЭПО для коррекции анемии при ХПН является золотым стандартом и признано неотъемлемой составляющей длительной заместительной почечной терапии.

Коррекция анемии приводит к значительному улучшению

качества жизни пациентов: нормализации аппетита, сна, настроения, сексуальной функции и менструального цикла, повышению толерантности к холоду и физическим нагрузкам, уменьшению усталости. Кроме того, более высокие уровни гемоглобина у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) свидетельствуют о снижении относительного риска госпитализаций и смертности. В исследовании DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) у пациентов с уровнем гемоглобина менее 80 г/л относительный риск смерти был достоверно выше, чем у пациентов с гемоглобином 110–130 г/л.

В среднем, у 25% пациентов с ХПН анемия выявляется еще до развития азотемии. В последующем частота ее неуклонно нарастает, а при уровне креатинина крови выше 0,45 ммоль/л снижение уровня гемоглобина обнаруживается практически у всех пациентов.

Целью исследования являлось изучение лечебной эффективности и безопасности препарата Эпостим® (МНН – эпозин бета) по снижению клинико-лабораторных проявлений анемии у пациентов, находящихся на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД).

Препарат Эпостим® производится компанией ООО «ФАРМАПАРК» (Россия) и представляет собой высокоочищенный рекомбинантный человеческий эритропоэтин. По структуре представляет собой гликопротеин, состоящий из 165 аминокислот, полученный по технологии рекомбинантных ДНК с использованием генетически модифицированной клеточной линии СНО. Аминокислотная последовательность, структура и биологические свойства Эпостима® идентичны эндогенному эритропоэтину человека.

Открытое клиническое исследование IV фазы было проведено на базе отделения хронического гемодиализа Центра экстракорпоральной гемокоррекции и клинической трансфузиологии Самарской областной клинической боль-

ницы им. М.И. Калинина.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 20 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с терминальной стадией ХПН, имеющих клинические и лабораторные признаки анемии (гемоглобин <110 г/л, гематокрит <30%) при отсутствии железодефицита, находящиеся на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе и не имевших диализного перитонита в течение 4 месяцев до исследования; судорожного синдрома в анамнезе; беременности и лактации на момент проведения исследования. До момента включения пациентов в исследование длительность постоянной диализной терапии составляла не менее 3 месяцев для исключения влияния на результаты исследования гемодинамических и других негативных проявлений периода ввода в диализ.

До включения в исследование пациентам не проводилась терапия рекомбинантными эритропоэтинами.

По протоколу исследования терапия Эпостимом® должна быть прекращена досрочно в следующих случаях: непереносимость эритропоэтина; развитие артериальной гипертензии, не поддающейся коррекции; парциальной красноклеточной аплазии; активного воспалительного или инфекционного процесса; тромбоцитоз более $500 \cdot 10^9/\text{л}$; развитие порфирии. Пациенты, досрочно прекратившие лечение по любой причине, были включены в оценку профиля безопасности препарата Эпостим®.

Начальная доза введения Эпостима® составляла 30 МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю подкожно. При достижении уровня целевого гемоглобина (110–130 г/л) в течение 2–4 недель от начала введения Эпостима® доза препарата уменьшалась в 1,5 раза и составляла 20 МЕ/кг массы тела. В случае отсутствия достижения целевого гемоглобина дальнейшая тактика соответствовала следующей схеме: если прирост Hb составлял 10–25 г/л за 1 месяц лечения, то доза препарата оставалась прежней и составляла 30 МЕ/кг; если прирост Hb за месяц зарегистрирован менее 10 г/л, то доза препарата увеличивалась до 45 МЕ/кг массы тела. Если прирост Hb за месяц составлял более 25 г/л, в этом случае доза введения уменьшалась до 20 МЕ/кг массы тела.

Продолжительность исследования составила 13 недель. После включения пациента в исследование и начала терапии Эпостимом® каждые 2 недели контролировался уровень гемоглобина, ферритина, а также другие общеклинические и биохимические показатели. Параллельно с назначением препарата Эпостим® пациенты получали препарат железа в дозе 100 мг в сутки.

Профиль безопасности препарата Эпостим® оценивался

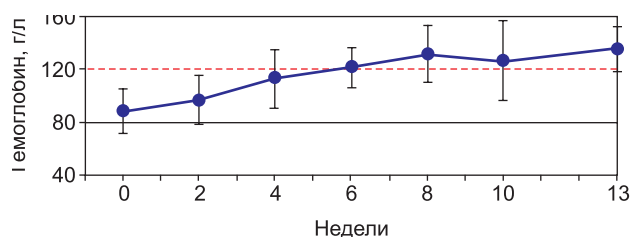


Рис. 1. Изменение уровня Hb на фоне проведения лечения

по следующим критериям: наличие случаев нежелательных реакций, регистрация изменений лабораторных показателей на фоне применения данного препарата, наличие любых других клинических симптомов или изменений лабораторных показателей, возможно связанных с применением Эпостима®.

Эффективность терапии препаратом Эпостим® оценивали по следующим критериям: сроки исчезновения клинических признаков анемии; сроки нормализации лабораторных показателей (достижение целевого уровня гемоглобина, гематокрита, числа эритроцитов); потребность в переливании эритроцитарной массы в течение периода исследования.

При анализе полученных данных использовались методы описательной статистики (определение средних значений и стандартного отклонения). Достоверность различий оценивали методами непараметрической статистики для зависимых (по Wilcoxon) и независимых выборок (по Mann–Whitney). Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В рамках исследования IV фазы была проведена оценка эффективности и безопасности препарата Эпостим® в терапии нефрогенной анемии у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получающих заместительную почечную терапию методом постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД).

В исследование включено 20 взрослых пациентов: 11 мужчин (55%) и 9 женщин (45%) в возрасте от 18 до 75 лет ($43,86 \pm 13,23$) с установленным диагнозом: хроническая болезнь почек V ст., терминальная хроническая почечная недостаточность, нефрогенная анемия. Один пациент выбыл из исследования в связи с проведением трансплантации почки на 2-й неделе терапии препаратом Эпостим®.

Исходными заболеваниями, приведшими к ХПН, были: хронический гломерулонефрит у 8 из 20 пациентов (40%), поликистоз почек — у 5 (25%), хронический интерстициальный нефрит — у 3 (15%), по одному пациенту — сахарный диабет (5%), туберкулез почек (5%), мочекаменная болезнь (5%), гипертоническая болезнь (5%).

У 11 из 20 пациентов (55%) в начале исследования в качестве сопутствующего заболевания зарегистрирована артериальная гипертензия (АГ). По поводу АГ эти пациенты получали гипотензивную терапию (ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, β_1 -адреноблокаторы, блокаторы

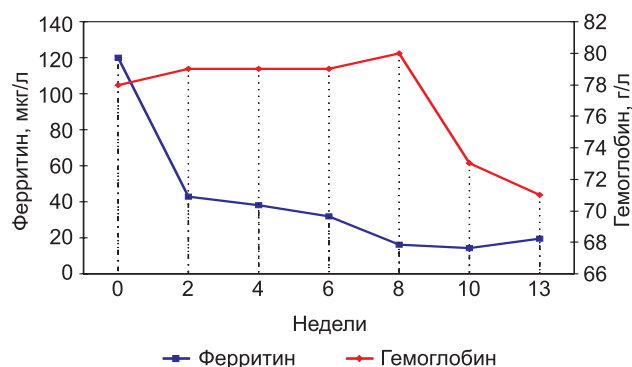


Рис. 2. Динамика показателей уровней ферритина и Hb у пациента К.

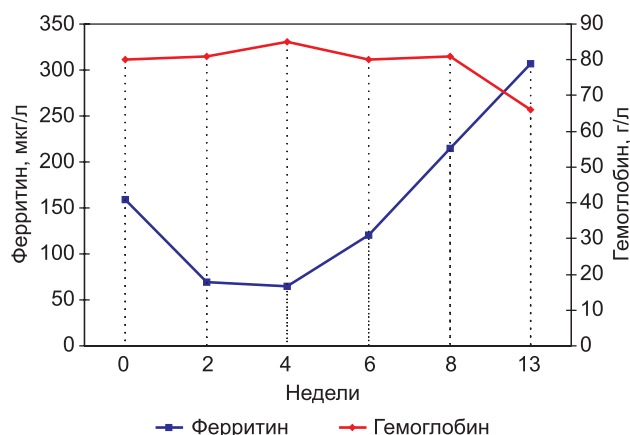


Рис. 3. Динамика показателей уровней ферритина и Hb у пациента С.

рецепторов ангиотензина II (тип AT₁), селективные агонисты имидазолиновых I₁-рецепторов).

Кроме того, из сопутствующих заболеваний отмечены патология сердечно-сосудистой системы (дилатационная кардиомиопатия, ИБС: стенокардия напряжения II ФК) – у 80% пациентов; желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки вне обострения) – у 45% пациентов; патология суставов (хронический полиартрит) – у 10% пациентов.

Длительность ПАПД до включения в исследование варьировала от 4 месяцев до 4 лет. У всех пациентов объем 1,5% диализирующего раствора составлял 2000 мл, за сутки проводилось 3–4 обмена, недельный Kt/V составлял 1,9–2,2.

У 16 из 20 пациентов (80%) при включении в исследование показатели артериального давления составили 143,3 ± 19,8 / 86,0 ± 7,36 мм рт. ст.; на 13-й неделе – 140,7 ± 12,72 / 90,3 ± 10,5 мм рт. ст.

У 4 (20%) пациентов исходно отмечались более высокие значения АД в течение всего исследования (150–200 / 80–120 мм рт. ст.), связанные с основным заболеванием. Эти пациенты планово получали комбинированную антигипертензивную терапию.

Ни у одного из пациентов на фоне терапии Эпостимом® не было зарегистрировано значимых и стабильных изменений показателей ЧСС и ЧДД. Аллергических реакций, местных реакций на введение препарата Эпостим® не отмечалось.

Нежелательные побочные явления и серьезные нежелательные побочные явления не зарегистрированы. При введении Эпостима® отмечалась хорошая переносимость препарата.

Статистически достоверных различий биохимических показателей у пациентов до и после исследования не отмечено.

У всех пациентов (n = 20) на фоне применения препарата Эпостим® отмечено значительное уменьшение клинических проявлений анемии до полного их исчезновения.

Основным клиническим симптомом анемии (у 10 из 20 пациентов – 50%) в начале исследования была общая слабость, которая характерна как для анемии, так и для основного заболевания. Также были выявлены головокружение у 4 (20%) пациентов, одышка – у 3 (15%), умеренная тахикардия – у 5 (25%). Все вышеуказанные клинические проявления уменьшались до полного исчезновения на фоне терапии Эпостимом® по мере коррекции анемии.

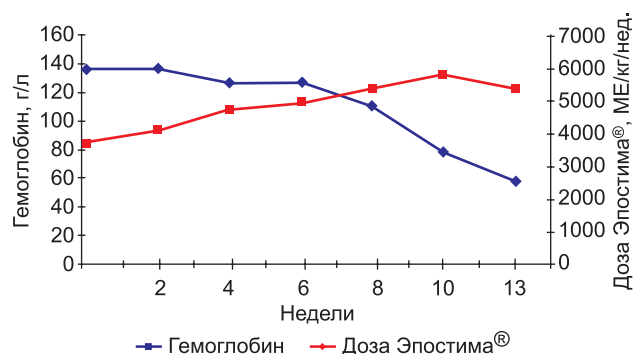


Рис. 4. Динамика изменения Hb и дозы рчЭПО в процессе исследования

На фоне терапии препаратом Эпостим® уровень целевого гемоглобина был достигнут у большинства пациентов (у 17 из 20 пациентов – 85%) к 4-й неделе лечения (рис. 1). Один пациент (5%) выбыл из исследования в связи с проведением трансплантации почки и исключен из оценки эффективности, хотя ко 2-й неделе лечения уровень гемоглобина у него поднялся с 65 до 72,9 г/л. Причины отсутствия достижения уровня целевого гемоглобина у 2 (10%) пациентов подробно рассмотрены ниже. Далее анализируются показатели эффективности у 19 пациентов.

Динамика гематологических показателей на фоне проведения лечения Эпостимом® представлена в таблице. В начале исследования уровень эритроцитов составлял – $3,03 \pm 0,58 \times 10^{12}/л$, медиана – $3,06 \times 10^{12}/л$. На фоне терапии препаратом Эпостим® у 17 из 19 пациентов отмечено достоверное увеличение числа эритроцитов до $4,1 \pm 0,97 \times 10^{12}/л$, медиана $4,37 \times 10^{12}/л$ ($p = 0,004$).

Таблица
Изменение лабораторных показателей на фоне проведения лечения рчЭПО

Показатель	Неделя исследования	Начало исследования	13-я неделя
Гемоглобин, г/л		85,6 ± 16,3	125,8 ± 28,9
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$		3,03 ± 0,58	4,1 ± 0,97
Гематокрит, %		24,2 ± 8,5	34,5 ± 12,9
Ретикулоциты, ‰		8,1 ± 6,7	6,7 ± 5,7
Лейкоциты, $\times 10^9/л$		6,5 ± 2,5	5,8 ± 1,6
Тромбоциты, $\times 10^9/л$		231,8 ± 81,1	212,3 ± 73,5
СОЭ, мм/час		36,8 ± 18,8	31,5 ± 19,6

До назначения препарата Эпостим® уровень гематокрита был ниже референсных значений: $24,2 \pm 8,5\%$, медиана – 25%. На 13-й неделе исследования у 17 из 19 пациентов зарегистрировано повышение уровня гематокрита: $34,5 \pm 12,9\%$, медиана – 38% ($p = 0,003$).

Эффект терапии рчЭПО зависит от дозы введения. При достижении целевого гемоглобина дозировка Эпостима® уменьшается с целью поддержания оптимальных значений гемоглобина (рис. 4). Кроме того, для успешного проведения курса лечения препаратами рчЭПО необходим мониторинг статуса железа в организме. Так как для синтеза необходимого уровня гемоглобина в эритроцитах организм нуждается в постоянном поступлении железа, и при его снижении обязательна коррекция его уровня. Недостаток железа в организме может быть причиной отсутствия эффекта от

применения рчЭПО. В данном исследовании у одного из пациентов именно по этой причине не был получен положительный результат лечения анемии.

Пациенту К. был назначен препарат Эпостим® из расчета 30 МЕ/кг и пероральный препарат железа («сорбифер – дурулес») в дозе 100 мг/сутки. Однако данной дозы препарата железа оказалось недостаточно для восполнения дефицита железа, в связи с чем на 8-й неделе исследования уровень гемоглобина стал резко снижаться (рис. 2).

Увеличение дозы препарата железа привело к постепенной нормализации уровня гемоглобина при сохранении прежней дозировки препарата Эпостим®.

Возможна и обратная ситуация. Помимо назначения адекватной дозы препаратов железа, достижение целевого гемоглобина зависит еще от своевременной коррекции дозы Эпостима®. Так, у пациента С. доза препарата железа была достаточной, что видно по уровню ферритина, однако доза Эпостима® не была вовремя скорректирована, что привело к снижению уровня гемоглобина, начиная с 8-й недели исследования (рис. 3). Увеличение дозы Эпостима® позволило предупредить дальнейшее падение уровня гемоглобина.

Результаты, полученные в исследовании, показали, что при терапии Эпостимом® к четвертой неделе лечения уровень Hb достиг целевого значения в 85% случаев. Достижение уровня целевого Hb в достаточной степени зависит от своевременной коррекции дозы Эпостима®, от поддержания в организме уровня железа и контроля уровня ферритина. К концу исследования зарегистрировано повышение уровня Ht.

Выводы

Терапия препаратом Эпостим® (эпоэтин бета) в дозе 30 МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно у пациентов, находящихся на ПАПД, дает адекватный антианемический эффект в запланированные сроки.

Применение препарата Эпостим® показало достаточную эффективность в лечении нефрогенной анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на ПАПД.

При коррекции анемии препаратом Эпостим® у всех пациентов на фоне лечения отмечено значительное уменьшение клинических проявлений анемии до полного их исчезновения, показано улучшение качества жизни.

Отмечалась хорошая переносимость препарата Эпостим®.

Литература

1. Томилина Н.А., Бикбов Б.Т., Перегулова Н.Г., Багдасарян А.Р. Развитие заместительной почечной терапии в России за период 1998–2007 гг. (данные регистра РДО).
2. Ватулин Н.Т., Калинкина Н.В., Шевелев А.Н. Некоторые аспекты клинического применения рекомбинантного эритропоэтина // Внутренняя медицина. 2008. № 4. 10 с.
3. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин: биологические свойства, возрастная регуляция эритропоэза, клиническое применение. М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. 395 с.
4. Thomas C., Kirschbaum A., Boehm D., Thomas L. The diagnostic plot: a concept for identifying different states of iron deficiency and monitoring the response to epoetin therapy // Med Oncol. 2006. Vol. 23 (1). P. 23–36.
5. Pisoni R.L., Bragg-Gresham J.L., Young E.W., Akizawa T., Asano Y., Locatelli F. et al. Anemia management outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) // Am J Kidney Dis. 2004. Vol. 44. P. 94–111.
6. Terrier B., Fakhouri F., Sultanik P. et al. Urinary erythropoietin excretion: an unknown cause of anemia during nephritic syndrome // Rev Med Interne. 2006. Vol. 37 (2). P. 122–125.

Получено 01.09.2010