

УДК 616.61-036.12:616.155.194-085.273.2

**ЗАСТОСУВАННЯ ЕРИТРОПОЕТИНСТИМУЛЮЮЧИХ  
ПРЕПАРАТІВ У КОРЕКЦІЇ АНЕМІЇ В ХВОРИХ НА  
ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V СТАДІЇ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ  
ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ ДІАЛІЗОМ**

***І. В. Буржинська***

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Національного  
медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ

***Ключові слова.*** Хронічна хвороба нирок, анемія, еритропое-  
тинстимулюючі препарати, гемоглобін.

***Вступ.*** Хронічна хвороба недостатність (ХХН) є однією з ак-  
туальних проблем не тільки нефрології, а й багатьох суміжних спе-  
ціальностей, враховуючи зростання кількості хворих з цією пато-  
логією в усьому світі. Основним завданням лікаря при лікуванні  
ХХН є поліпшення якості життя і прогнозу в даній категорії хво-  
рих. Незважаючи на все більш широке застосування методів заміс-  
ної ниркової терапії, таких як гемодіаліз, перитонеальний діаліз та  
трансплантація нирки, які сприяють збільшенню тривалості життя  
пацієнтів з ХХН, – летальність хворих залишається високою, а  
якість життя гірше, ніж у людей, які не страждають цією патологі-  
єю. При цьому поширеність саме термінальної стадії ниркової не-  
достатності, для якої характерна швидкість клубочкової фільтрації  
(ШКФ) менше 15 мл / хв в Україні продовжує неухильно зростати.

Ефективне видалення впродовж діалізу уремичних токсинів є  
абсолютно необхідним, але недостатнім для благополучного життя  
діалізного хворого. Лише процедурами діалізу не можливо компен-  
сувати втрату численних функцій нирок. Корекція основних уре-  
мічних синдромів, хоча і базується на очищенні організму від шкі-

дливих речовин, потребує для кожного з синдромів специфічного лікування.

До цих синдромів відносяться:

- анемія,
- мінеральні та кісткові порушення,
- білково-енергетична недостатність,
- метаболічний ацидоз,
- ендокринні порушення,
- неврологічні порушення.

Найбільш частим супутником ХХН є анемія, яка в більшості випадків з'являється у хворих при зменшенні ШКФ нижче 50 мл/хв/1,73 мІ, однак у 25% хворих анемія відзначається при ШКФ > 50 мл/хв/1,73 мІ і вище.

Основною причиною розвитку анемії при ХХН є зниження синтезу гормону росту еритроцитів – еритропоетину - в перитубулярних клітинах проксимальної частини нефрона при зморщуванні нирок, в результаті чого рівень плазмового еритропоетину стає відносно низьким.

У меншому обсязі на розвиток анемії впливає вкорочення життя еритроцитів. При нормальних фізіологічних умовах у кістковому мозку до повноцінних еритроцитів, що виходять у кров'яне русло, доживає 95% клітин, що і називається ефективним еритропоезом. При ХХН еритроїдні клітини більшою мірою руйнуються в кістковому мозку або виходять в кровообіг, не досягнувши повного дозрівання, що вважається неефективним еритропоезом.

Також певний вплив має тромбоцитарна дисфункція, що спричиняє кровоточивість; дія уремичних токсинів на еритроцити; зниження всмоктування в кишечнику заліза. У нормі секреція еритропоетину і еритропоез знаходяться в збалансованому стані, що підтримує рівновагу між продукцією і загибеллю еритроцитів.

Анемія при ХХН в більшості випадків нормоцитарна і нормохромна, а при розвитку недостатності заліза – гіпохромна. При патології нирок зворотна лінійна залежність між рівнем плазмового еритропоетину і концентрацією гемоглобіну відсутня, внаслідок

чого синтез еритропоетину не збільшується пропорційно тяжкості анемії. Це призводить до розвитку неефективного еритропоезу, що супроводжується внутрішньокістковомозковим гемолізом і скороченням середньої тривалості життя еритроцитів. Еритропоетиндефіцитна анемія властива хворим з ХХН, які перебувають на діалізі, при цьому після алотрансплантації нирки анемія зустрічається рідко.

Як і в загальнотерапевтичній практиці, основним діагностичним критерієм розвитку анемії при ХХН є зниження концентрації гемоглобіну. Його дефіцит проявляється в порушенні роботи багатьох органів та систем. Зовні це виражається неспецифічними симптомами, що погіршують якість життя людини.

До цих симптомів відносяться:

- швидка втомлюваність,
- фізична слабкість,
- задишка при незначному фізичному навантаженні,
- погіршення сну,
- погана переносимість діалізу,
- труднощі в корекції артеріального тиску,
- погіршення перебігу стенокардії,
- почастищення інфекційних захворювань.

Вище перераховані симптоми зустрічаються не у всіх хворих і неоднаковою мірою, але свою руйнівну дію на різні органи та системи вона починає здійснювати навіть при мінімальному зниженні рівня гемоглобіну. Тому анемія, безумовно, потребує корекції в усіх хворих.

Багаточисленними дослідженнями було встановлено, що цільовий рівень гемоглобіну у хворих на ХХН повинен бути в діапазоні 110-120 г/л. Нижче – розвиток ускладнень анемії. Вище – кров стає занадто густою для хворого, знижується швидкість кровотоку, що також призводить до ішемії, посилення гіпертензії, тромбозів та розвитку синдрому недодіалізу.

При ХХН та анемії зниження рівня гемоглобіну всього лише на 1 г/дл підвищує летальність майже на 20%. На жаль, в даний час

менше 25% цієї категорії хворих отримують антианемічну терапію, при цьому лікування, як правило, починають пізно.

Найбільш значний крок у лікуванні анемії при ХХН був зроблений ще в 1985 р. Тоді було проведено перше успішне клінічне випробування препарату рекомбінантного людського еритропоєтину. Надалі було неодноразово показано, що фармакологічна корекція дефіциту еритропоєтину при ХХН (замісна гормональна терапія) забезпечує адекватну стимуляцію кісткового мозку і припиняє неефективний еритропоєз. Еритропоєтин стимулює зростання стовбурових еритроїдних попередників, які називаються колонієутворюючими одиницями еритропоєзу.

Еритропоєтин є кислим глікопротеїном з молекулярною масою 30–400 дальтон, що складається з поліпептидного ланцюга з 165 амінокислот і карбогідратної частини. Остання складається з трьох N-і одного O-пов'язаного олігосахаридів, на кінцях яких знаходяться сіалові групи, з'єднані з молекулами галактози. Сіаловим групам відводиться захисна функція, вони запобігають інактивації гормону.

Показання до призначення еритропростимулюючих препаратів (ЕСП):

- симптоми анемії,
- залежність хворих від гемотрансфузій,
- рівень Ht < 30 - 33% або рівень Hb < 100 г/л.

Протипоказання (відносні) до призначення еритропоєтинстимулюючих препаратів (ЕСП):

- погано контрольована гіпертензія,
- непереносимість препарату та його компонентів.

Абсолютних протипоказань немає!

Головне завдання ЕСП-терапії при ХХН полягає у досягненні якісно нового рівня медичної та трудової реабілітації хворих, завдяки поліпшенню їх якості життя, зниження захворюваності та смертності.

**Мета роботи.** Вивчити ефективність корекції анемії у хворих на ХХН VІІД стадії шляхом застосування еритропоєтинстиму-

люючої терапії.

**Матеріали та методи:** У відділенні нефрології та діалізу Київського міського науково-практичного центру КМЛН№3 під спостереженням протягом 8 тижнів було 35 хворих з ХХН у віці від 24 до 66 років (середній вік  $53,44 \pm 9,4$  років), серед них 15 - чоловіків, 20 - жінок. Обстежені хворі знаходились на амбулаторному лікуванні перитонеальним діалізом від 2 до 90 місяців. Клінічна характеристика їх ґрунтувалася на вивченні скарг, анамнезу, визначенні об'єктивного стану, тлумаченні даних додаткових досліджень. Причиною ХХН у 28 хворих був хронічний гломерулонефрит, у 2 – діабетична нефропатія та у 5 – хронічний пієлонефрит. Для встановлення діагнозу анемії у хворих на ХХН користувалися діагностичним алгоритмом KDIGO 2012 р. До початку ЕСП-терапії виключено усі причини анемії (включаючи дефіцит заліза), які можливо скорегувати; враховано параметри, які допомогли виключити анемії, не обумовлені дефіцитом ЕСП. У діагностиці дефіциту заліза найбільш чутливими тестами є коефіцієнт насичення трансферину залізом, феритин і відсоток гіпохромних еритроцитів.

У обстежених вивчалися такі обов'язкові параметри, необхідні для верифікації анемії як:

- гемоглобін,
- еритроцити крові,
- сечовина,
- креатинін.

Усі хворі отримували ЕСП Аранесп в дозі  $0,45 \text{мкг/кг}$  протягом 2 місяців. Переваги для всіх категорій хворих з ХХН має п/ш спосіб введення, оскільки вимагає застосування менших доз і є безпечнішим.

Доза і спосіб введення ЕСП.

Лікування анемії зазвичай проводять у два етапи:

- 1) фаза корекції, в ході якої необхідно досягти нижньої межі цільового рівня гемоглобіну не більше ніж за 4 міс;
- 2) фаза підтримуючої терапії.

У фазу корекції застосовують так звані стартові дози, які зазвичай на 30% (20-50%) вище підтримуючих доз. Діапазон стартових доз при п/ш введенні зазвичай становить 50-100 од / кг на тиждень.

Для аналізу отриманих результатів було сформовано базу даних у системі Microsoft Excel 9.0, стандартної версії SPSS 13.0 (США). Статистичну обробку проводили на персональному комп'ютері за допомогою програми Statistica. Середні показники представлені з їх стандартними похибками ( $M \pm m$ ). Достовірність різниці середніх параметрів оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Після 2-місячного курсу лікування дещо підвищилась концентрація гемоглобіну (на 21 %,  $P < 0,02$ ) при одночасному підвищенні еритроцитів (на 19 %,  $P < 0,02$ ). За час терапії середня концентрація сечовини та креатиніну у крові хворих суттєво не змінилась (табл. 1).

Таблиця 1

**Динаміка показників крові під впливом лікування хворих на ХХН 5ПД стадії еритропоетинстимулюючими препаратами**

<i>Показник</i>	<i>До лікування (n = 35)</i>	<i>Після лікування (n = 35)</i>	<i>P</i>
Гемоглобін %	79,72±10,14	98,08±12,33	<0,02
Еритроцити	2,93±0,39	3,5±0,27	<0,02
Креатинін, (ммоль/л)	0,98±0,17	0,86±0,2	>0,1
Сечовина (ммоль/л)	12,98±3,75	11,45±4,1	>0,1

Під час терапії ЕСП, спостерігався позитивний клінічний ефект (покращилося самопочуття у 33 хворих, поліпшився сон у 23 хворих, у 26 зменшилися задишка та серцебиття, підвищилась толерантність до фізичного навантаження у 29 хворих) мав місце у 98% хворих на ХХН 5ПД ст.

Головні причини резистентності до лікування ЕСП:

- дефіцит заліза (абсолютний, функціональний),

- інфекційні та хронічні запальні захворювання (включаючи системні),
- крововтрати, в тому числі приховані; гемоліз,
- алюмінієва інтоксикація (на даний час не спостерігається),
- вторинний гіперпаратиреоз,
- дефіцит вітамінів (В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, С, фолієвої кислоти),
- дефіцит L-карнітину,
- ліки (інгібітори ангіотензин-перетворюючого фермента),
- онкологічні захворювання (пухлини),
- фіброзуючий остеїт,
- гемоліз, гематологічні захворювання (міелома, таласемія).

Дефіцит заліза відіграє важливу роль у розвитку анемії, так як гемоглобін складається з глобіну та гема, останній в свою чергу несе в собі атоми заліза – ключової речовини для транспорту кисню. Дефіцит заліза в організмі робить будову повноцінного еритроцита неможливим: можна скільки завгодно підганяти дозрівання еритроцитів еритропоєтином, але якщо для них не вистачить заліза, всі зусилля будуть марними. Відповідно до рекомендацій KDIGO (Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease, 2012), оцінка обміну заліза має бути проведена щонайменше – кожні три місяці лікування ЕСП.

**Висновки:** Анемія у хворих на ХХН 5ПД ст. асоційована зі зниженням якості життя. Лікування ЕСП дозволяє досягнути цільового рівня гемоглобіну та збільшити кількість еритроцитів у 98% хворих, що дозволить зменшити потребу гемотрансфузій та зменшить кількість госпіталізацій у цих хворих. У 2% хворих спостерігалось ЕПО-резистентність.

Також хворі відмічають покращення самопочуття, підвищення толерантності до фізичного навантаження. Висока ефективність ЕСП-терапії показана в багатьох вітчизняних і зарубіжних дослідженнях. Таким чином, ЕСП як засіб патогенетичної замісної терапії істотно збільшують виживання і підвищують якість життя хворих з ХХН. Безпека та ефективність лікування визначаються правильністю вибору дози препарату, цільового гемоглобіну, адекват-

ністю контролю за гіпертензією, швидкістю приросту гемоглобіну і вмістом заліза в організмі хворого.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Руководство по нефрологии / А. И. Дядык, Л. И. Ткаченко, М. В. Хоменко [и др.] ; под ред. А. И. Дядыка, Е. А. Дядык. – К. : Четверта хвиля, 2011. – 598 с.
2. Иванов Д. Д. Нефрологія в практиці сімейного лікаря : навчально-методичний посібник / Д. Д. Иванов, О. М. Корж. – 2-е вид., переробл. – Донецьк : Заславський О. Ю., 2012. – 397 с.
3. Актуальні проблеми нефрології: збірник наукових праць / Національний медичний університет імені О. О. Богомольця ; за ред. Т. Д. Никули. – К. : Задруга, 2011. – Вип. 17. – 170 с.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter. - Suppl.* –2012. – №2. – P. 279 - 335.
5. Importance of Ferritin for Optimizing Anemia Therapy in Chronic Kidney Disease / T. Nakanishi, T. Kuragano, M. Nanami [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2010. – Vol. 32, № 5. – P. 439-446.
6. Serum Iron Markers Are Inadequate for Guiding Iron Repletion in Chronic Kidney Disease / P. Ferrari, H. Kultkarni, S. Dheda [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol 6, № 1. – P. 77-88.
7. Колесник М.О. Мирцера: нові можливості лікування анемії у пацієнтів з хронічною хворобою нирок / М.О.Колесник, К.М. Законь // *Український журнал нефрології та діалізу.* – 2008. – №2 (18). – С. 14-17.
8. A randomized controlled study comparing once-weekly to every-2-week and every-4-week dosing of epoetin alfa in CKD patients with anemia / P.E. Pergola, G. Gartenberg, M. Fu [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 5. – P. 598.



9. Jay Wish. Anemia and Kidney Disease: What You Should Know / Jay Wish // Issue of Kidney Beginnings. – 2009 – Vol. 2, No. 1 – P. 102 - 109.
10. Anaemia among patient with heart failure and pre-erved or reduced ejection fraction: reult from the SENIORS tudy / S. Haehling, D.J. Veldhuien, M. Roughton [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2011. – №13. – P. 656-663.
11. Haehling S. Cardio-renal anaemia syndrome / S. Von Haehling, S.D. Anker // Contrib. Nephrol. – 2011. – №171. – P. 266-273.

## РЕЗЮМЕ

### **ПРИМЕНЕНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНСТИМУЛИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ В КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ ПОЧЕК V СТАДИИ, КОТОРЫЕ ЛЕЧАТСЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ ДИАЛИЗОМ**

***Буржинская И. В.***

*(Киев)*

Коррекция анемии у больных хронической болезнью почек (ХБП) 5ПД стадии путем применения эритропоэтинстимулирующей терапии. **Материалы и методы:** Лечение 35 больных с ХБП V ПД стадии в возрасте от 24 до 66 лет (средний возраст  $53,44 \pm 9,4$  лет), среди них 15 – мужчин, 20 – женщин. Исследуемые больные находились на амбулаторном лечении перитонеальным диализом от 2 до 90 месяцев. Клиническая характеристика их основывалась на изучении жалоб, анамнеза, объективного статуса и данных дополнительных методов исследования. Для постановки диагноза анемии у больных с ХБП использовали диагностический алгоритм KDIGO 2012, определение коэффициента насыщения трансферина железом, ферритина и процент гипохромных эритроцитов. **Результаты и обсуждение.** После 2-хмесячного курса лечения увеличилась концентрация гемоглобина (на 21 %,  $P < 0,02$ ) при одновременном повышении эритроцитов (на 19 %,  $P < 0,02$ ). За время терапии средняя концентрация мочевины и креатинина в крови больного

существенно не изменилась. Лечение эритропоэтинстимулирующим препаратом позволило достичь целевого уровня гемоглобина 97,08 г / л ( $P < 0,02$ ) и увеличения количества эритроцитов до  $3,5 \cdot 10^{12}$  ( $P < 0,02$ ) у всех пациентов. Кроме того, пациенты отмечали улучшение самочувствия, повышение толерантности к физической нагрузке. **Выводы.** Анемия у больных с ХБП 5Д ст. ассоциирована со снижением качества жизни. Лечение ЭСП позволяет достичь целевого уровня гемоглобина и увеличить количество эритроцитов, что дает возможность уменьшить потребность в гемотрансфузиях и числе госпитализаций.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, анемия, эритропоэтинстимулирующие препараты, гемоглобин.

## SUMMARY

### ERITROPOETINSTIMULATED DRUGS APPLICATION IN THE CORRECTION OF ANAEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE OF V STAGE TREATED BY CHRONIC AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS

*Burzhynska I. V.*

(Kyiv)

**Purpose.** The aim of the present research was to identify the correction of anaemia in patient with chronic kidney disease (CKD) who used eritropoetinstimulated drugs (ESD). Anaemia in patients with CKD 5D stage associated with decreased quality of life. **Materials and methods.** 35 patients were treated with CKD in age from 24 to 66 years (mean age  $53,44 \pm 9,4$  years), 15 – men, 20 – women. Studied patients were on outpatient treatment program hemodialysis from 2 to 90 months. Clinical characteristics of the study was based on the complaints, anamnesis, objective study of the status, and additional methods. For the diagnosis of anaemia in patients with CKD was used KDIGO 2012 determining factor transferrin saturation with iron, ferritin

and other. **Results and discussion.** After two-month treatment increased hemoglobin concentration (21%,  $P < 0.02$ ) while increasing erythrocytes (19%,  $P < 0.02$ ). During therapy concentration of urea and creatinine in the patients blood was not significantly changed. Treatment of eritropoetinstimulated drug allowed to reach hemoglobin level to 97.08 g / L ( $P < 0.02$ ) and an increase in red blood cell cooperation to  $3,5 \cdot 10^{12}$  ( $P < 0,02$ ) in all patients. In addition, patients reported feeling better, improving some of tolerance to physical exercise. Also, patients noted improvement of health, increase exercise tolerance. High efficiency ESD therapy is indicated in many domestic and foreign studies. Thus, the ESD as a means of pathogenetic replacement therapy significantly increases survival and improve quality of life in patients with chronic renal failure. **Conclusion.** The safety and efficacy of treatment determined by the right choice of dose, target hemoglobin adequacy of control of hypertension rate of increase of hemoglobin and iron content in the body of the patient.

**Key words:** chronic kidney disease, anaemia, eritropoetinstimulated drugs, hemoglobin.

