

УДК 616.61-78-005,4(574)

**В.А. АНТОНЕЦ<sup>1</sup>, С.Н. МЕДВЕДЕВ<sup>2</sup>, П.Н. ГИЛЁВ<sup>2</sup>, А.М. СУРАУБАЕВ<sup>2</sup>, М.А. НУРАЛИЕВ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Медицинский центр «Биос», г. Актобе,

<sup>2</sup>ТОО ЛОЦ «ТимАл», г. Алматы

## ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ В ДИАЛИЗНОМ ПЕРИОДЕ

*Лечение больных ТХПН, находящихся на программном лечении гемодиализом, является одной из сложных задач современной медицины.*

**Цель исследования.** Анализ действия противоанемических лекарственных препаратов.

**Материал и методы.** В работе приняли участие 300 пациентов, в т.ч. 270 пациентов медицинского центра «БИОС» г. Актобе и 30 пациентов ТОО ЛОЦ «Тим.Ал» г. Алматы. Из них 155 (51%) мужчин и 145 (49%) женщин. Возраст пациентов составил от 24 до 91 года.

**Результаты и обсуждение.** На базе проведенного исследования противоанемические препараты 2 поколения имеют ряд преимуществ перед препаратами 1 и 3 поколения.

**Вывод.** Препараты 2 поколения в комплексном лечении с препаратами железа дают быстрый клинический эффект для лечения анемии больных ТХПН.

**Ключевые слова:** ХБП – хроническая болезнь почек, ХПН – хроническая почечная недостаточность, ЭСА – эритропоэтин стимулирующий агент, Нв – гемоглобин, ЭПО – эритропоэтин, ТХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность.

### Актуальность и патофизиология анемии

Лечение ренальной анемии у больных хронической болезнью почек (ХБП) и терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН) является одной из актуальных проблем современной медицины. Почки принимают участие в кроветворении (синтез эритропоэтина). При ХБП выработка эритропоэтина почками уменьшается [1].

Диагностика анемии, при ХПН начинается с выявления возможных причин: язвенная болезнь, уремический гастрит, энтероколит, маточное кровотечение. Причиной анемии при ХПН могут быть и потери крови при проведении гемодиализа. За одну процедуру гемодиализа теряется от 5 до 20 мл крови. В год больной получает 156 сеансов гемодиализа, кровопотеря в год составляет от 78 мл до 4,5 л. Мы проводили гемодиализ 12 часов в неделю с адекватно подобранной мембраной и целевым kt/v. По данным зарубежных авторов, наблюдается резкий рост диализных больных.

Рост диализных пациентов также наблюдается и в Казахстане, если в 1980 г. в Казахстане было всего 2 диализных центра на 50 диализных пациентов, то уже в 2016 г. число диализных пациентов выросло до 3500. Рост диализных больных наблюдаем и в России, по данным Ермоленко В.М., Филатова К.Н. и других рост диализных больных происходит в геометрической прогрессии [5].

Согласно европейским рекомендациям, лабораторная диагностика анемии должна включать следующие показатели:

- Концентрацию гемоглобина
- Средний объем эритроцитов и среднюю концентрацию гемоглобина в них
- Число ретикулоцитов
- Ферритин сыворотки крови

Нарушение продукции ЭПО	→	90% ЭПО вырабатывается в почках, поражение почки напрямую нарушает продукцию
Снижение выживаемости эритроцитов	→	Выживаемость эритроцитов снижается до 60-80 дней
Почечная недостаточность	→	Снижение выведения гепсидина ведёт к накоплению его в плазме, что ведёт к нарушению освобождения железа из макрофагов в РЭС
Кровопотеря	→	Кровопотери приводят к потере до 200 мг железа в месяц
Хроническое воспаление	→	Типично для ХПН Прямое подавление эритропоэза Повышает синтез гепсидина

Рисунок 1 – Патофизиология почечной анемии

– Количество гипохромных эритроцитов, для характеристики усвояемости железа или, если это невозможно, процент насыщения трансферрина [2].

Не рекомендуется поддерживать уровень гемоглобина ниже 120 г/л у больных с тяжёлой сердечной патологией [3].

Для коррекции анемии в настоящее время используются ЭСА – эритропоэзстимулирующие агенты 1-го поколения: эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эпоэтин дельта.

ЭСА 2-го поколения: дарбэпоэтин альфа.

ЭСА 3-го поколения: метоксиполиэтиленгликоль эпоэтин бета.

Препараты 1-го и 2-го поколений отличаются друг от друга в первую очередь периодом полувыведения, что определяет частоту их введения [4] (табл. 1).

**Контакты:** Антонец Вадим Александрович, главный врач, нефролог 1 категории. Медцентр «БИОС», г. Актобе. Тел.: + 7 777 760 11 72, e-mail: nefro@inbox.ru

**Contacts:** Vadim Aleksandrovich Antonets, chief physician, neurologist 1st category. Medical center "BIOS", Aktobe c. Ph.: + 7 777 760 11 72, e-mail: nefro@inbox.ru

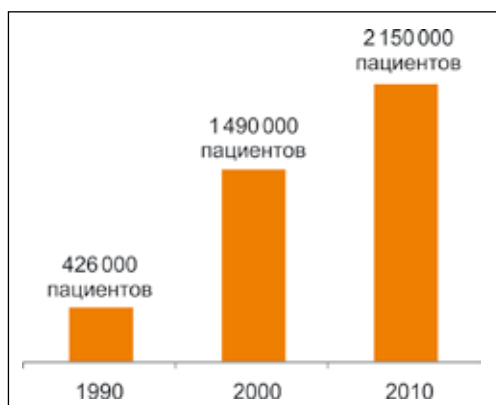


Рисунок 2 – Рост диализных больных

Таблица 1 – Период полувыведения препаратов 1-го и 2-го поколений

ЭСА	Период полувыведения (час.) $M \pm m$	
	в/в	п/к
Эпоэтин альфа	$6,8 \pm 0,6$	$19,4 \pm 2$
Эпоэтин бета	$8,8 \pm 0,5$	$24,2 \pm 2,6$
Дарбэпоэтин альфа	$25,3 \pm 2,2$	$48,8 \pm 5,2$
Метоксиполиэтиленгликоль эпоэтин бета	$133 \pm 9,8$	$137 \pm 21,9$

Цель исследования – анализ действия противоанемических лекарственных препаратов.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

В нашей исследовательской работе приняли участие 300 пациентов, в т.ч. 270 пациентов медицинского центра «БИОС» г. Актобе и 30 пациентов ТОО ЛОЦ «ТимАл» г. Алматы. Из них 155 (51%) мужчин и 145 (49%) женщин. Возраст пациентов составил от 24 до 91 года. При этом в расчёт не брались пациенты, получающие программный гемодиализ менее 3-х месяцев.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Нами проводились исследования применения следующих препаратов:

- ЭСА 1-го поколения – 100 пациентов
- ЭСА 2-го поколения (аранесп) – 100 пациентов
- ЭСА 3-го поколения – 100 пациентов.

Одновременно для лечения анемии мы применяли препараты железа внутривенно. Показанием назначения препаратов железа являлся уровень ферритина ниже 100 мкг/л и увеличение гипохромных эритроцитов до 10% и более. При лечении ЭСА потребность в железе возрастает, поэтому практически все пациенты, в целях комплексного лечения, получали препараты железа внутривенно.

Опираясь на накопленный клинический опыт с 2005 г. и по настоящее время, МЦ «БИОС» и ТОО ЛОЦ «ТимАл» остановили свой выбор на ЭСА 2-го поколения, средней продолжительности действия, дарбэпоэтине альфа рекомбинантном (Аранеспе) в готовых шприцах по 20 мкг и 30 мкг. Дарбэпоэтин альфа стимулирует эритропоэз по тому же механизму, что и эндогенный эритропоэтин. Дарбэпоэтин альфа содержит пять N-связанных углеводных цепей, в то время как эндогенный и рекомбинантные человеческие

эритропоэтины (рчЭпо) имеют всего три цепи. Вследствие с повышенным содержанием углеводов, дарбэпоэтин альфа обладает более длительным периодом полувыведения, что создаёт в крови необходимую концентрацию для стимуляции эритропоэза в течение более продолжительного времени, в сравнении с дозами рчЭпо, что позволяет снизить частоту введения дарбэпоэтина альфа с сохранением эквивалентного уровня биологического агента. Согласно инструкции по применению, начальная доза в фазу коррекции при подкожном и внутривенном введении должна составлять 0,45 мкг/кг массы тела при однократном еженедельном введении. Мониторинг уровня гемоглобина производился ежемесячно или 2 раза в месяц. Если увеличение уровня гемоглобина превышает 20 г/л за 4 недели, либо уровень гемоглобина превышает 120 г/л, дозу препарата уменьшают на 25%. Если содержание гемоглобина продолжает увеличиваться, дозу снижают ещё на 25%. Если после снижения дозы гемоглобин продолжает повышаться, временно прекращают введение препарата до начала снижения уровня гемоглобина. После этого можно возобновить терапию, причём дозу препарата уменьшают примерно на 25% от предыдущей дозы. В поддерживающей фазе лечения можно продолжать вводить дарбэпоэтин альфа один раз в неделю, перейти на введение один раз в две недели или же один раз в месяц. Целевым уровнем гемоглобина в крови пациентов, получающих программный гемодиализ, является 110 г/л. Более 50% пациентов на начало исследуемого периода (с января по июнь 2015 г.) имели исходный уровень гемоглобина на уровне целевого и выше. У 47% пациентов уровень гемоглобина был ниже целевого значения. В конце исследуемого периода 74% пациентов имели гемоглобин 110 г/л и выше и 26% пациентов имели уровень гемоглобина ниже целевого. На фоне дарбэпоэтина альфа в сочетании с препаратами железа отмечалась быстрая коррекция уровня гемоглобина в крови до целевого значения. Однако в некоторых случаях отмечались колебания уровня гемоглобина на фоне проводимого лечения и коррекции дозы дарбэпоэтина альфа и железа. Недостаточный прирост уровня гемоглобина, а также его колебания на протяжении исследуемого периода объясняются наличием сопутствующих патологий, таких как наличие очагов хронического воспаления, онкологического заболевания, хроническая кровопотеря из геморроидальных узлов и др. После ликвидации хронических воспалительных очагов и кровопотери отмечалась стойкая уверенная тенденция к росту гемоглобина.

В современное сложное экономическое состояние в Республике Казахстан немаловажное значение имеет и изучение финансовой интерпретации вводимых лекарственных препаратов. Все мы знаем, что антианемические препараты в Казахстане не производят, ведётся закуп препаратов из дальнего зарубежья. Препараты первого поколения требуют применения их каждый сеанс гемодиализа для поддержания стойкого повышения гемоглобина, то есть 12-13 раз в месяц. Препараты третьего поколения стоят в три раза дороже препаратов второго поколения. То есть, чтобы достичь клинического эффекта нужно выделять дополнительные финансовые средства. Препараты второго поколения при правильном и длительном применении позволяют, согласно нашим исследованиям, достигать стойкого клинического эффекта с минимальными экономическими затратами.

**ВЫВОДЫ**

Для обеспечения должного целевого уровня гемоглобина у диализных пациентов необходимо соблюдение следующих основополагающих условий:

- а) адекватный гемодиализ по 12 часов в неделю с адекватно подобранной мембраной и целевого kt/v;
- б) адекватная доза эритропоэтинов при поддержке препаратов железа;
- в) отсутствие или своевременное лечение сопутствующей патологии, наличие которой препятствует работе стимуляторов эритропоэза (санация очагов хронического воспаления или устранение хронических очагов кровопотери);
- г) финансовая рентабельность и экономическая выгода от применения антианемических препаратов 2-го поколения, darbэпоэтина (Аранеспа).

Комплексный подход в лечении реногенной анемии у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих программный гемодиализ, позволяет поддерживать целевой уровень гемоглобина.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

- 1 Колмакова Е.В., Шумилкин В.Р., Конакова И.Н. Хроническая болезнь почек. Учебное пособие. – СПб, 2012. – 47 с.
- 2 Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Проблемы хронической болезни почек в современной медицине // Артериальная гипертензия. – 2006. – Vol. 12(3). – P. 85-93.
- 3 Шилов Е.Н., Фомин В.В., Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек // Терапевтический архив. – 2007. – Vol. 6. – P. 75-83
- 4 Томилина Н.А., Бикбов Б.Т. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек // Терапевтический архив. – 2005. – Vol. 6. – P. 87-92
- 5 Ермоленко В.М., Филатова Н.Н. О целевых значениях артериального давления у больных ХБП // Нефрология и диализ. – 2010. – Т. 12. – №4. – P. 238-241

**REFERENCES**

- 1 Kolmakova EV, Shumilkin VR, Konakova IN. *Khronicheskaya bolezнь pochek. Uchebnoe posobie* [Chronic kidney disease. Tutorial]. St. Petersburg; 2012. P. 47
- 2 Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG. Problems of chronic kidney disease in modern medicine. *Arterialnaya gipertenziya = Arterial hypertension*. 2006;12(3):85-93
- 3 Shilov EN, Fomin VV, Shvetsov MYu. Chronic kidney disease. *Terapevticheskii arhiv = Therapeutic archives*. 2007;6:75-83. (In Russ.)
- 4 Tomilina NA, Bikbov BT. Epidemiology of chronic kidney failure, and new approaches to classification and measurement of the severity of chronic progressive renal disease. *Terapevticheskii arhiv = Therapeutic archives*. 2005;6:87-92

5 Ermolenko VM, Filatova NN. On the target values of blood pressure in patients with CKD. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis*. 2010;12(4):238-41. (In Russ.)

**ТҰЖЫРЫМ**

**В.А. АНТОНЕЦ<sup>1</sup>, С.Н. МЕДВЕДЕВ<sup>2</sup>, П.Н. ГИЛЁВ<sup>2</sup>, А.М. СҰРАУБАЕВ<sup>2</sup>, М.А. НУРАЛИЕВ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>«Биос» медицина орталығы, Ақтөбе қ.,

<sup>2</sup>«Тим.Ал» емдеу-сауықтыру орталығы ЖШС, Алматы қ.

**ДИАЛИЗ КЕЗЕҢІНДЕ АНЕМИЯНЫ ТҮЗЕТУ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ**

Гемодиализбен бағдарламалық емдеуді қабылдап жатқан ТХПН бар науқастарды емдеу заманауи медицинаның күрделі міндеттерінің бірі болып табылады.

**Зерттеудің мақсаты.** Анемияға қарсы дәрілік препараттардың әсерін талдау.

**Материал және әдістері.** Жұмысқа 300 пациент қатысты, оның ішінде 270 пациент Ақтөбе қаласы «БИОС» медицина орталығынан және 30 пациент Алматы қаласы «Тим.Ал» емдеу-сауықтыру орталығы ЖШС-нен. Олардың ішінде 155 (51%) ер адам және 145 (49%) әйел. Пациенттердің жасы 24 – 91 аралығында.

**Нәтижелері және талқылауы.** Жүргізілген зерттеу базасында 2-ші буындағы анемияға қарсы препараттардың 1 және 3 буындағы препараттарға қарағанда бірқатар артықшылықтары бар.

**Қорытынды.** 2-ші буындағы препараттар темірі бар басқа препараттармен кешенді емдеуден гөрі ТХПН бар науқастарды анемиядан емдеу кезінде жылдам клиникалық әсер береді.

**Негізгі сөздер:** ХБП – өкпенің созылмалы ауруы, ХПН – созылмалы өкпе функциясының жеткіліксіздігі, ЭСА – эритропоэтин ынталандырушы агент, Нв – гемоглобин, ЭПО – эритропоэтин, ТХПН – терминальды созылмалы бауыр функциясының жеткіліксіздігі.

**SUMMARY**

**V.A. ANTONETS<sup>1</sup>, S.N. MEDVEDEV<sup>2</sup>, P.N. GILYOV<sup>2</sup>, A.M. SURAUBAEV<sup>2</sup>, M.A. NURALIYEV<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Bios medical center, Aktobe c.

<sup>2</sup>Tim.AI LLP treatment and wellness center, Almaty c.

**FEATURES OF CORRECTION OF ANEMIA IN DIALYSIS PERIOD**

Treatment of patients with end-stage renal insufficiency passing the hemodialysis treatment program is one of the most difficult challenges of the modern medicine.

**Purpose of the study.** Analysis of anti-anemic medical drugs effect.

**Material and methods.** 300 patients participated in the study, including 270 patients of Bios medical center in Aktobe, and 30 patients of Tim.AI LLP treatment and wellness center in Almaty. 155 (51%) of them were males and 145 (49%) females. The age of patients ranged from 24 to 91 years.

**Results and discussion.** On the basis of the conducted research anti-anemic medical drugs of the 2nd generation sproved to have several advantages over drugs of the 1st and the 3rd generations.

**Conclusions.** Medical drugs of the 2nd generation in combined treatment with iron containing medical drugs provide a rapid clinical effect in treatment of anemia among patients with end-stage renal insufficiency.

**Key words:** CRD – chronic renal disease, CRI – chronic renal insufficiency, ESA – erythropoietin stimulating agent, Hb – hemoglobin, EPO – erythropoietin, ESRF – end-stage renal insufficiency.

Для ссылки: Антонец В.А., Медведев С.Н., Гилёв П.Н., Сураубаев А.М., Нуралиев М.А. Особенности коррекции анемии в диализном периоде // *Medicine (Almaty)*. – 2016. – No 6 (167). – P. 62-64

Статья поступила в редакцию 10.02.2016 г.

Статья принята в печать 23.06.2016 г.