

УДК 616.61-78-005.4(574)

Ж.К. ЖУМАКАЕВА<sup>1</sup>, Д.О. УГРЮМОВ<sup>2</sup>, М.О. БУРХЕТЬЕВА<sup>3</sup>, У.С. БАЙТУРЕЕВ<sup>4</sup><sup>1</sup>ТОО «ID Senim», г. Караганда, <sup>2</sup>ТОО «ID Senim», г. Джезказган,<sup>3</sup>ТОО «ID Senim», г. Темиртау, <sup>4</sup>МЦ Орынбаева, г. Шымкент

## ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДАРБЭПОЭТИН АЛЬФА В СЛУЖБЕ ГЕМОДИАЛИЗА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

В статье представлены результаты оценки эритропоэтинстимулирующих свойств дарбэпоэтина альфа (ДА) у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), находящихся на программном гемодиализе. Показано, что терапия ДА при увеличении режима введения 1 раз в неделю до 1 раза в 2 недели одинаково эффективно поддерживает уровень гемоглобина без изменения дозы препарата. В исследовании применялась схема назначения ДА 1 раз в 2 – 3 недели, что также оказалось эффективным в поддержании уровня гемоглобина (результат был сопоставим с «традиционной» вышеуказанной схемой). У всех больных отмечалась хорошая переносимость ДА, из нежелательных явлений можно отметить артериальную гипертензию и головную боль (отмечены у 8% пациентов). Применяя ДА для коррекции нефрогенной анемии, необходимо учитывать адекватность диализа, выраженность вторичного гиперпаратиреоза, а также контролировать развитие инфекционных и воспалительных заболеваний.

**Ключевые слова:** терминальная почечная недостаточность, гемодиализ, дарбэпоэтин альфа.

**Н**ефрогенная анемия – одно из ранних осложнений хронической болезни почек (ХБП). Как правило, анемия наблюдается уже при снижении скорости клубочковой фильтрации меньше 60 мл/мин. Анемия особенно выражена у больных с терминальной стадией почечной недостаточности к началу заместительной почечной терапии и широко распространена при всех видах заместительной почечной терапии, однако наибольшее число больных с анемией наблюдается на программном гемодиализе. При отсутствии лечения анемии, уровень гемоглобина менее 100 г/л наблюдается у 90% гемодиализных больных [1, 2, 3]. Причины нефрогенной анемии – снижение продукции эритропоэтина и/или присутствие ингибиторов эритропоэза, функциональный или абсолютный дефицит железа, острые/ хронические воспалительные заболевания, дефицит фолата, витамина В<sub>12</sub>, уремические ингибиторы (ПТГ, спермин и др.), интоксикация алюминием (гемодиализ), кровопотери (явные или скрытые), гемолиз (при механическом повреждении эритроцитов в коннекторах, входных и выходных камерах диализатора, закупорке или перегипе диализных магистралей и несовершенных насосов по крови, несоответствии диаметра фистульных игл скорости потока крови), белково-энергетическая недостаточность, уменьшенное время полужизни циркулирующих эритроцитов [4].

Существующие на сегодняшний день «традиционные» компоненты лечения нефрогенной анемии (применения препаратов железа, применение андрогенов, гемотрансфузии) имеет ряд известных и описанных в литературе недостатков: риск возникновения немедленных гемотрансфузионных реакций, передача вирусных инфекций, перегрузка железом, сенсбилизация [5, 6]. Неоспоримым является и то, что, несмотря на множественный генез анемии, решающий вклад в ее патогенез вносит дефицит выработки эндогенного эритропоэтина в почках [7]. Именно эти факты обуславливают актуальность широкого внедрения в клиническую практику препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО). Применяемый уже с 1985 г., этот класс препаратов не только революционным образом повлиял на эффективность лечения анемии, но и в целом изменил представление об адекватности заместительной почечной терапии [8]. За последние 20 лет было опубликовано множество руководств и рекомендаций по лечению нефрогенной анемии [9, 10]. Параллельно проводились международные исследования [11], в кото-

рых оценивались уровень гемоглобина (НЬ) при лечении анемии у диализных пациентов разных стран и факторы, влияющие на дозы рчЭПО, и достижение целевого уровня НЬ, на связь коррекции анемии с выживаемостью больных. Как показали результаты рандомизированных клинических исследований, лечение нефрогенной анемии непосредственно снижает общую заболеваемость больных, главным образом за счет сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений [12]. Было показано, что достижение целевого НЬ сопровождается обратным развитием гипертрофии левого желудочка, улучшением показателей качества жизни (КЖ) больных, улучшением когнитивной и половой функций, повышением показателей выживаемости [13, 14].

Цель исследования – оценка эритропоэтинстимулирующих свойств дарбэпоэтина альфа (ДА) у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), находящихся на программном гемодиализе.

### Материал и методы

В исследование были включены 100 пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находившихся на программном гемодиализе (50% – мужчины, 50% – женщины). Среди заболеваний, послуживших причиной ТПН, наиболее частым был хронический гломерулонефрит. У обследованных больных длительность лечения гемодиализом составила от 3 месяцев до 15 лет. Средняя продолжительность сеанса у пациентов составляла 4 часа, но 85% человек посещали процедуру по программе 12-15 часов, а 15% человек 8-10 часов в неделю со скоростью кровотока 300 – 350 мл/мин. КТ/В от 1,1 до 1,51 за сеанс диализа. Выраженного дефицита железа у данной категории больных не отмечалось.

ДА назначался по следующей стандартной схеме:

- исходную еженедельную дозу ДА (мкг/неделю) определяли, разделив общую еженедельную дозу рчЭПО (МЕ/неделю) на 200;
- для всех пациентов стартовая доза ДА составила 30 мкг 1 раз в неделю;
- при достижении уровня гемоглобина  $\geq 110$  г/л пациент получал по 30 мкг ДА один раз в 2 – 3 недели.

### Результаты и обсуждение

После назначения ДА значения уровня НЬ составили 90,6 – 110 г/л через месяц после перевода с терапии рчЭПО. Уже через 2 месяца 76% пациентов достигли целевых значений уровня гемоглобина ( $\geq 120$  г/л), 24% пациентов не достигли целевых значений данного показателя ( $\geq 100$  г/л). Нами были констатированы следующие причины

резистентности к терапии ДА у пациентов, не достигших целевых значений Hb: недостаточная доза диализа, вторичный гиперпаратиреоз, кровотечения (желудочно-кишечные, носовые, маточные), инфекционные заболевания (хронический вирусный гепатит), сопутствующие онкологические заболевания. В целом результаты применения ДА для коррекции анемии у больных ХБП на гемодиализе, полученные в нашей клинике, согласуются с опытом других авторов. Увеличение интервала дозирования ДА считают целесообразным для длительного лечения пациентов с ХБП. Так, показано, что терапия ДА при увеличении режима введения 1 раз в неделю до 1 раза в 2 недели одинаково эффективно поддерживает уровень гемоглобина без изменения дозы препарата [15]. В нашем исследовании мы применили схему назначения ДА 1 раз в 2 – 3 недели, что также оказалось эффективным в поддержании уровня гемоглобина (результат был сопоставим с «традиционной» вышеуказанной схемой). У всех больных отмечалась хорошая переносимость ДА, из нежелательных явлений можно отметить артериальную гипертензию и головную боль (отмечены у 8% пациентов). Применяя ДА для коррекции нефрогенной анемии, необходимо учитывать адекватность диализа, выраженность вторичного гиперпаратиреоза, а также контролировать развитие инфекционных и воспалительных заболеваний. В целом назначение ДА можно рассматривать как один из наиболее эффективных подходов к долгосрочному контролю анемии при ХБП.

#### Вывод

Первый опыт использования ДА в Казахстане у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, показал, что препарат обеспечивает повышение уровня Hb свыше 100 г/л и стабильно поддерживает его на достигнутом в ходе лечения уровне.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Рябов С.И. Эритропоэтин в лечении хронической почечной недостаточности. Под ред. С.И. Рябова. – СПб, 1995. – 237 с.
- 2 Добронравов В.А., Смирнов А.В. Анемия и хроническая болезнь почек // Анемия. – 2005. – №2. – С. 2-8
- 3 Томилина Н.А., Бикбов Б.Т., Ким И.Г., Андрусев А.М. Сравнительный анализ эффективности разных видов заместительной почечной терапии в аспекте отдаленных результатов // Нефрология и диализ. – 2009. – №1. – С. 21-30
- 4 Гуревич К.Я., Гуревич А.К. Анемия при хронической болезни почек. – М.: МДВ, 2010
- 5 Гуревич К.Я. Проблемы и перспективы диализной терапии хронической и острой почечной недостаточности / К. Я. Гуревич, А.А. Соколов, Н.А. Беляков // Эфферентная терапия. – 2004. – № 3. – С.104-111
- 6 Шило В.Ю. Биоаналоги в лечении анемии при хронической болезни почек: потенциальная польза или неоправданный риск? // Лечащий врач. – 2007. – №9-10
- 7 Eschbach J.W., Egrie J.G., Downing M.R. et al. Correction of anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin // New Eng. J. Med., 1987, vol. 316. – P. 73-78.
- 8 Сабодин А.Б. Сравнение различных методик определения остаточной функции почек / А.Б. Сабодин, М.С. Команденко, Г. Д. Шостка // Нефрология. – 2005. – № 2. – С. 61-66
- 9 Гуревич К.Я. Современные направления развития экстракорпоральной гемокоррекции / К.Я. Гуревич, Н.А. Беляков, А. А. Соколов // Эфферентная терапия, 2004. – Т. 3. – С. 26-36
- 10 Ватазин А.В. Эффективность гемофильтрации при остром респираторном дистресс-синдроме у больных

перитонитом / А.В. Ватазин, А.М. Фомин, Р.В. Кошелев и др. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2005. – №6. – С. 18-23

11 Locatelli F. et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease // Blood. 2003 Mar 15;101(6):2137-43. Epub 2002. Nov. 7

12 Collins AJ, Li S, St Peter W et al. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39% // J Am Soc Nephrol. 2001;12:2465-73

13 Locatelli F, Aljama P, Barany P et al. Erythropoietic proteins and antibody-mediated pure red cell aplasia: where are we now and where do we go from here? Nephrol Dial Transplant. 2004b;19:288-93

14 De Ore PB: Am J Kidney Dis 30:204, 1997

15 Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L, Greenwood R, Feldman HI, Port FK, Held PJ. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) // Nephrol Dial Transplant. 2004 Jan;19(1):121-32

#### ТҰЖЫРЫМ

**Ж.К. ЖУМАКАЕВА<sup>1</sup>, Д.О. УГРЮМОВ<sup>2</sup>,  
М.О. БУРХЕТЬЕВА<sup>3</sup>, У.С. БАЙТУРЕЕВ<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> «ID Senim» ЖШС, Қарағанды қ.,

<sup>2</sup> «ID Senim» ЖШС, Жезқазған қ.,

<sup>3</sup> «ID Senim» ЖШС, Теміртау қ.,

<sup>4</sup> Орынбаева МО, Шымкент қ.

#### ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ГЕМОДИАЛИЗИ ҚЫЗМЕТІНДЕ ДАРБЭПОЭТИНАЛЬФТЫ АЛҒАШҚЫ ПАЙДАЛАНУ ТӘЖІРИБЕСІ

**Зерттеудің мақсаты** – гемодиализ бағдарламасымен ем алып жүрген терминалды бүйрек тапшылығымен (ТБТ) науқастарда дарбэпоэтинді альфаның (ДА) эритропоэтин ынталандырушы қасиеттерін бағалау

**Материал мен әдістері:** Зерттеуге гемодиализ бағдарламасымен ем алып жүрген терминалды бүйрек тапшылығымен (ТБТ) 100 науқас (50% – ерлер, 50% – әйелдер) енгізілген болатын. ДА тағайындағаннан, рЧЭПО емінен ауыстырғаннан бір айдан кейін Hb деңгейінің мәні 90,6 – 110 г/л құрады. Енді 2 айдан кейін емделушілердің 76% гемоглобин деңгейінің нысаналы мәніне ( $\geq 120$  г/л) қол жеткізді, емделушілердің 24% аталған көрсеткіштің нысаналы мәніне қол жеткізе алмады ( $\geq 100$  г/л). Біз Hb нысаналы мәніне қол жеткізе алмаған емделушілерді ДА-мен емдеуге төзімділігінің мынадай себептерін атап көрсетеміз: диализдің жеткіліксіз мөлшері, қайталама гиперпаратиреоз, қан кетулер (асқазан-ішек, мұрын, жатыр), онкологиялық ауруларға жалғасқан жұқпалы аурулар (созылмалы вирусты гепатит).

**Нәтижелері мен талқылау:** ДА тағайындағаннан кейін Hb деңгейінің мәні рЧЭПО емдеуінен ауыстырғаннан бір айдан кейін 90,6 – 110 г/л құрады. Енді 2 айдан кейін емделушілердің 76% гемоглобин дейгейінің нысаналы мәніне ( $\geq 120$  г/л) қол жеткізді, емделушілердің 24% аталған көрсеткіштің нысаналы мәніне қол жеткізе алмады ( $\geq 100$ г/л). Біз Hb нысаналы мәніне қол жеткізе алмаған емделушілерді ДА-мен емдеуге төзімділігінің мынадай себептерін атап көрсетеміз: диализдің жеткіліксіз мөлшері, қайталама гиперпаратиреоз, қан кетулер (асқазан-ішек, мұрын, жатыр), онкологиялық ауруларға жалғасқан жұқпалы аурулар (созылмалы вирусты гепатит).

**Қорытындылар:** Гемодиализ бағдарламасымен ем алып жүрген емделушілерге Қазақстанда ДА-ны алғаш пайдалану тәжірибесі препараттың Hb деңгейін 100 г/л астамға көтеруді қамтамасыз ететінін және оны емдеу барысында қол жеткізілген деңгейде тұрақты ұстап тұратынын көрсетті.

**Негізгі сөздер:** терминалды бүйрек тапшылығы, гемодиализ, дарбэпоэтин альфа.

SUMMARY

Zh.K. ZHUMAKAEVA<sup>1</sup>, D.O. UGRYUMOV<sup>2</sup>,  
M.O. BURKHETIEVA<sup>3</sup>, U.S. BAYTUREEV<sup>4</sup>

<sup>1</sup>LPP «ID Senim», Karagandy c.,

<sup>2</sup>LPP «ID Senim», Zhezkazgan c.,

<sup>3</sup>LPP «ID Senim», Temirtau c.,

<sup>4</sup>MC Orynbaeva, Shymkent c.

FIRST EXPERIENCE OF DARBEPOETINALFA APPLY IN HEMODIALYSIS SERVICING IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

**Purpose of research** – estimation of erythropoietin stimulating characteristic of darbepoetin alfa (DA) for patients with terminal nephrotony (TN) taking program hemodialysis.

**Material and methods:** Research includes 100 patients with terminal nephrotony who were under the program hemodialysis (50% – men, 50% – women). After prescription of DA rate of Hb level became 90,6 – 110 g/l in one month period after changing from r-HuEPO therapy. After 2 months 76% patients have already reached target rate of hemoglobin level ( $\geq 120$  г/л), 24% patients have not reached target rate of this characteristic

( $\geq 100$ г/л). Following reasons of resistance to DA therapy for patients who have not reached target rates of Hb were found: lack of dialysis dose, secondary hyperparathyroidism, bleeding (gastroenteric, nasal, uterine), infectious diseases (deep rooted virus hepatitis), associated oncology diseases.

**Results and discussion:** After prescribing of DA rate of Hb level became 90,6 – 110 g/l in one month period after changing from r-HuEPO therapy. After 2 months 76% patients have already reached target rate of hemoglobin level ( $\geq 120$  г/л), 24% patients have not reached target rate of this characteristic ( $\geq 100$ г/л). Following reasons of resistance to DA therapy for patients who have not reached target rates of Hb were found: lack of dialysis dose, secondary hyperparathyroidism, bleeding (gastroenteric, nasal, uterine), infectious diseases (deep rooted virus hepatitis), associated oncology diseases.

**Conclusion:** The first experience of DA usage in Kazakhstan for patients taking program hemodialysis showed that the medicine provides increase of Hb level higher than 100 g/l and permanently keeps it on this level reached during treatment.

**Key words:** terminal nephrotony, hemodialysis, darbepoetin alfa.

УДК 616.12-005.4-085:615.22-053.9

А.К. КАИРБЕКОВ

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КАРДИОНАТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

В работе рассматривается применение препарата Кардионат в комплексном лечении ишемической болезни сердца у пожилых больных.

Группа исследования включала 40 больных мужского пола в возрасте от 66 до 79 лет с клиническими признаками ИБС, стенокардией напряженной, ФКЗ.

Пациенты были разделены на 2 группы. Больным 1 основной группы (n=20) в комплексное лечение включали Кардионат в дозе 250 мг 4 раза в сутки в течение 12 недель. Больные группы контроля – 2-я группа (20 чел.) получали только базисную терапию.

Включение Кардионата в комплексную антиангинальную терапию привело к достоверному уменьшению количества ангинозных приступов на 55,6% (с  $1,4 \pm 0,4$  до  $0,6 \pm 0,3$  раза в сутки;  $p < 0,01$ ), при этом суточная потребность в таблетках НТГ (или его ингаляциях) также достоверно снизилась на 55,1% (с  $1,2 \pm 0,4$  до  $0,6 \pm 0,3$  таблетки в сутки;  $p < 0,01$ ). Отмечено снижение функционального класса (ФК) стенокардии: до лечения у 4 больных определен I ФК, у 11 – II ФК и у 15 – III ФК. После терапии Кардионатом III ФК стенокардии подтвержден у 9 пациентов, II ФК – у 15 и I ФК – у 6.

Показатели САД, ДАД и ЧСС в процессе лечения достоверно не изменились.

Анализ ультразвуковых показателей внутрисердечной гемодинамики не выявил достоверных изменений в значениях КДО и КСО, зарегистрированных перед началом исследования и после курсовой терапии Кардионатом, вместе с тем имело место явное уменьшение значения КДР ЛЖ на 4,4% и увеличение ФВ ЛЖ на 4,4%.

Нарушений показателей углеводного и липидного обменов на фоне курсовой терапии Кардионатом зарегистрировано не было.

На фоне стандартной антиангинальной терапии добавление Кардионата привело к улучшению как субъективных, так и объективных показателей состояния сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, антиангинальная терапия, миокардиальные цитопротекторы, метаболизм, функциональный класс стенокардии.

**Н**а современном этапе развития медицины накоплен определенный опыт и разработаны достаточно эффективные подходы к диагностике и лечению больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Несмотря на большие усилия, направленные на профилактику и лечение ИБС, данное заболевание во многих странах мира стойко занимает первое место среди других причин сердечно-сосудистой смертности [1]. Поэтому основными направлениями лечения больных ИБС являются уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений и

смерти, устранение симптомов заболевания и улучшение качества жизни.

Вместе с тем, трудности подбора оптимального сочетания лекарственных средств, большое количество противопоказаний, тяжесть состояния больных, наличие всевозможных осложнений побуждают исследователей искать способы производства и внедрения максимально эффективных и имеющих минимум побочных эффектов препаратов.

В настоящее время достаточно широко используются