

С.А. МАРТЫНОВ<sup>1</sup>, к.м.н., М.В. ШЕСТАКОВА<sup>1</sup>, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, И.М. КУТЫРИНА<sup>2</sup>, д.м.н., профессор<sup>1</sup> Эндокринологический научный центр Министерства здравоохранения Российской Федерации<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

# СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ

## У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

По определению Организации Объединенных Наций, сахарный диабет (СД) считается первым из неинфекционных заболеваний, приобретших характер эпидемии [1]. По прогнозам Международной диабетологической федерации (IDF), к 2030 г. популяция больных СД может достигнуть 552 млн человек [2]. В Российской Федерации (РФ) в начале 2011 г. было зарегистрировано 3 млн 269 тыс. больных СД, хотя данные выборочных эпидемиологических исследований в различных регионах страны свидетельствуют о том, что реальная численность больных СД может достигать 9 млн человек [3]. Стремительный рост заболеваемости СД, в основном за счет СД 2-го типа, и развитие сопряженных с диабетом и часто приводящих к инвалидизации больного микро- и макрососудистых осложнений требуют огромных финансовых затрат на лечение и медико-социальную реабилитацию.

### Ключевые слова:

сахарный диабет

анемия

хроническая болезнь почек

средства, стимулирующие эритропоэз

эпоэтин-альфа

Одним из грозных осложнений СД является формирование диабетического поражения почек [4, 5]. По данным ежегодного регистра US Renal Data System 2012, в 2010 г. в структуре всех пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) на терминальной стадии почечной недостаточности, находящихся на заместительной почечной терапии (ЗПТ) (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки), больные СД составили 38,5% (224 417 чел.) [6]. Следует отметить, что среди них больные СД 2-го типа занимали 83,4% случаев (192 412 чел.). В увеличение количества больных СД 2-го типа с почечной недостаточностью вносит свой вклад имеющаяся у большинства этих пациентов изначально, до выявления заболевания, сопутствующая патология – артериальная гипертензия (АГ), метаболические нарушения (гиперлипидемия с атеросклерозом, ожирение, гиперурикемия), кардиоренальный синдром, хроническая инфекция мочевых путей [5].

Среди таких проявлений почечной недостаточности, как уремическая интоксикация, нарушение водно-электролитного баланса и минерально-костного обмена, АГ, анемия считается одним из основных, частота и тяжесть ее нарастает по мере прогрессирования поражения почек. Эпидемиологическое исследование, организованное ФГБУ «Эндокринологический научный центр», показало, что анемия является маркером выраженности пора-

жения гломерулярного аппарата и снижения фильтрационной функции при диабетическом поражении почек. Так, у обследованных нами больных СД 1-го и 2-го типа (2 015 чел.) частота анемии увеличивалась пропорционально нарастанию альбуминурии и снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), достигая 80% на додиализной стадии ХБП [5, 7]. Эта взаимосвязь была четко продемонстрирована в популяции больных СД 1-го типа с поражением почек, представляющей модель «истинной» диабетической нефропатии (рис. 1, 2).

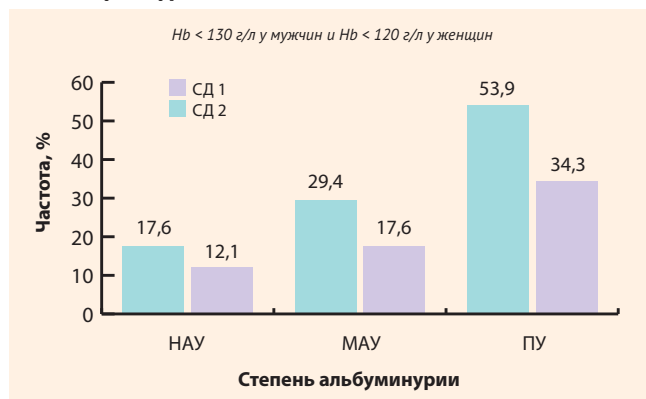
Развитие микрососудистого осложнения со стороны почек может явиться не только ведущей первопричиной анемии (нефрогенной), но и дополнительным фактором усиления уже существующего и часто нераспознанного анемического синдрома, связанного с диабетом. Популяционное исследование NHANES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey) выявило, что анемия у больных СД встречается в два раза чаще, чем в группе без диабета, при сопоставимом уровне азотоуделяющей функции почек [8].

Основными причинами анемии у больных СД при отсутствии почечной недостаточности являются:

- хроническая гипергликемия, изменяющая реологическое состояние крови в сторону повышения ее вязкости с деформацией эритроцитов и развитием склонности к адгезии, которые в совокупности с неферментным гликированием мембраны эритроцитов с нарушением ее проницаемости и накоплением конечных продуктов гликозилирования на мембране снижают продолжительность жизни эритроцитов и способствуют нарушению их функциональных способностей [9];

- наличие хронического системного воспаления с гиперпродукцией цитокинов (TNF- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$ , интерлейкин-1), вызывающее подавление пролиферации пред-

**Рисунок 1.** Распространенность анемии у больных СД 1-го (n = 807) и 2-го типа (n = 1 208) в зависимости от альбуминурии



шествеников эритроцитов в костном мозге и негативно влияющее на обмен железа [10].

Ведущей причиной анемии у больных СД с поражением почек на стадии почечной недостаточности является снижение продукции гормона эритропоэтина (ЭПО) пораженными почками [11]. Нефрогенная анемия, связанная с дефицитом выработки ЭПО, характеризуется как нормоцитарная (нормальный средний объем эритроцитов (MCV)) и нормохромная (среднее содержание Hb в эритроците (MCH) в норме). Установлено, что при прогрессирующих недиабетических заболеваниях почек продукция ЭПО почками в ответ на анемию может быть сохраненной при уровне СКФ более 30–40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [12, 13], в то время как нами было продемонстрировано, что у больных СД 1-го и 2-го типа с поражением почек неадекватная выработка ЭПО почками в ответ на анемию/гипоксию наблюдается уже при снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [14]. Об этом свидетельствует отсутствие обратной физиологической связи между уровнем ЭПО и гемоглобином крови (Hb) у больных СД 1-го и 2-го типа с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у в отличие от группы пациентов с ЖДА и без ХБП, изученных в исследовании Vosman и соавт. [15]. Данный феномен называют функциональным, или относительным, дефицитом ЭПО, при котором уровень ЭПО в крови остается в пределах нормальных значений, не соответствующий пониженному значению Hb.

Другими ведущими причинами недостаточной продукции ЭПО почками у больных с диабетическим поражением почек считаются:

- дисфункция фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1α) с развитием нарушения транскрипции гена ЭПО [16];
- автономная нейропатия, приводящая к нарушению механизма обратной связи между оксигенацией ткани почек и синтезом ЭПО [17];
- системное воспаление и атеросклероз и связанное с ним образование провоспалительных цитокинов, подавляющих образование ЭПО [18];
- оксидативный стресс, при котором реактивные метаболиты кислорода могут индуцировать деградацию HIF-

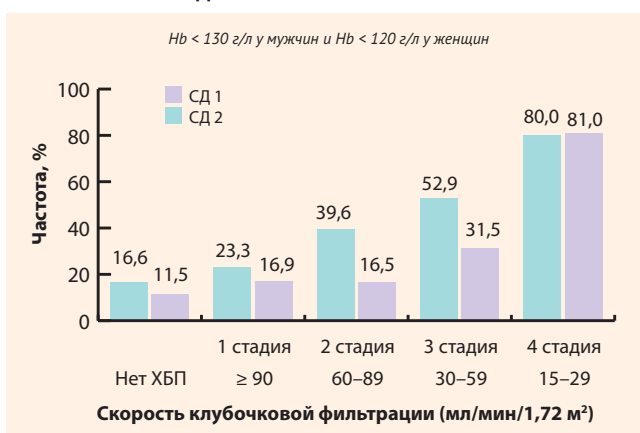
1α, тем самым отрицательно влияя на ответ перитубулярных клеток на гипоксию и продукцию ЭПО [19];

■ блокада ренин-ангиотензиновой системы ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), тормозящая рост клеток предшественников эритропоэза, повышающая в плазме содержание регулятора стволовых клеток (Ac-SDKP), который подавляет образование мультипотентных гемопоэтических стволовых клеток и снижает продукцию IL-12, стимулятора выработки ЭПО [20]. Следует отметить, что иАПФ при постоянном приеме в высоких дозах может снижать уровень Hb, но не столь значительно, что не имеет существенного клинического значения по сравнению с его доказанными нефро- и кардиопротективными эффектами.

В настоящее время критерием диагностики анемии при диабетическом поражении почек, как и у всей популяции больных с ХБП, считается снижение уровня Hb крови менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин [21], что соответствует общепопуляционным критериям, установленными ВОЗ [22].

Прежде чем как поставить диагноз анемии почечного генеза и инициировать терапию средствами, стимулирующими эритропоэз (ССЭ), необходимо исключить возможные другие причины ее развития, не связанные с заболеванием почек, – хроническая кровопотеря, дефицит витамина B12 и фолиевой кислоты, гипотиреоз, гиперпаратиреоз, злокачественные новообразования, гемолиз, заболевания крови и др. Наиболее часто у больных с ХБП наблюдается дефицит железа в организме, обусловленный многими внешними и внутренними факторами и патологическими состояниями. Недостаток железа требует своевременной диагностики и лечения до начала терапии ССЭ, т. к. от этого во многом зависит эффективность лечения ССЭ. Коррекция железodefицитного состояния может привести к повышению уровня Hb и отсрочить начало применения ССЭ. В последних практических рекомендациях KDIGO (Kidney Disease Improving Global outcome) по анемии при ХБП указано, что у больных с ХБП и анемией необходимо до применения ССЭ начать терапию парентеральными/

**Рисунок 2.** Распространенность анемии у больных СД 1-го (n = 807) и 2-го типа (n = 1 208) в зависимости от наличия и стадии ХБП



пероральными препаратами железа для достижения целевых показателей: насыщения трансферрина железом (НТЖ)  $\leq 30\%$  и ферритина  $\leq 500$  нг/мл [21]. Их нижними допустимыми границами можно считать НТЖ 20%, ферритина 100 нг/мл у больных на додиализной стадии ХБП и 200 нг/мл у больных на диализе [23]. В дальнейшем при назначении ССЭ рекомендуется поддерживать вышеуказанные целевые границы в зависимости от ответа организма больного на проводимое лечение.

Одним из значимых факторов, влияющих на эффективность коррекции анемии, является наличие у больного острого или хронического очага инфекции (вирусная, бактериальная). Купирование воспалительного процесса может привести к повышению уровня Hb и отдалить назначение ССЭ. Необходимо иметь в виду, что железо является нутриентом для большинства патогенных микробов, и его применение, особенно парентеральное, требует индивидуального подхода к каждому конкретному клиническому случаю в зависимости от неотложности, тяжести инфекции и дальнейшего прогноза [21].

Коррекция почечной анемии, обусловленной дефицитом синтеза ЭПО, с использованием ССЭ стала возможной с конца 80-х и в начале 90-х гг. XX в. после получения методом генной инженерии рекомбинантного человеческого ЭПО (рч-ЭПО). Одним из важных факторов изобретения ССЭ являлось то, что оно позволяло отказаться от переливания крови и связанного с ним риска передачи таких тяжелых инфекционных заболеваний, как гепатит В и С, вирус иммунодефицита человека [11, 21].

Первые исследования с применением ССЭ у больных ХБП продемонстрировали улучшение качества жизни, когнитивных функций, уменьшение степени гипертрофии левого желудочка и торможения прогрессирования почечной недостаточности [24, 25]. Эти данные и результаты большинства последующих рандомизированных исследований подтвердили концепцию эффективности повышения уровня Hb до нормальных значений и способствовали широкому внедрению в клиническую практику ССЭ [25]. До недавнего времени в ведущих рекомендациях по коррекции анемии у больных ХБП подчеркивалось, что лечение ССЭ необходимо начинать при снижении Hb менее 110 г/л, при этом верхний предел повышения уровня Hb на фоне терапии был установлен только у больных СД, особенно с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей – до 120 г/л [23, 24]. Учитывая то, что сердечно-сосудистые осложнения являются ведущей причиной смертности больных ХБП, особенно СД 2-го типа, одним из актуальных вопросов в лечении анемии ССЭ до сих пор является выбор наиболее приемлемого и безопасного для сердечно-сосудистой системы целевого уровня Hb.

Одним из первых крупных исследований, показавшим отрицательное влияние повышения уровня Hb крови до нормальных значений, было American Normal Haematocrit Trial, проведенное среди больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и клиническими признаками сердечной недостаточности, находящихся на лечении гемодиализом [26]. Целью исследования было изучение влияния норма-

лизации уровня гематокрита крови (Hct) (у 618 чел., из них 42% составили больные СД) по сравнению с низким его уровнем (у 615 чел., из них СД страдали 46%) на смертность и частоту развития сердечно-сосудистых событий. Через 14 мес. наблюдения исследование было приостановлено в связи с тем, что в группе больных, достигших целевого Hct  $42 \pm 3\%$  (Hb  $140 \pm 10$  г/л), число смертей и нефатальных случаев инфаркта миокарда (ИМ) составило 33 против 27% в группе больных, где значение Hct поддерживалось на более низком уровне –  $30 \pm 3\%$  (Hb  $100 \pm 10$  г/л).

Другим, подтвердившим неблагоприятное влияние высокого значения Hb крови явилось исследование CHOIR (Correction of Haemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) среди 1 432 больных на додиализной стадии ХБП (СКФ до 15–50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [27]. Целью этого исследования также было изучение частоты развития сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда (ИМ), госпитализация по поводу застойной сердечной недостаточности, мозговой инсульт) в группе больных с целевым Hb 135 г/л (715 чел.) в сравнении с больными с уровнем Hb 113 г/л (717 чел.) на фоне лечения эпоэтином- $\alpha$ . 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 конечных точек наблюдения уже на промежуточном этапе и нецелесообразности его дальнейшего продолжения. Так, в группе больных с целевым Hb крови 135 г/л наблюдалось достоверно большая частота сердечно-сосудистых событий – у 17,5% по сравнению с группой, где целевой уровень Hb был 113 г/л – у 13,5%.

В исследовании CREATE (Cardiovascular Risk reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin beta) с участием 603 больных с ХБП с СКФ 15–35 мл/мин, получающих лечение эпоэтином- $\beta$ , изучали преимущество полной коррекции анемии на частоту развития сердечно-сосудистых событий в сравнении с частичной коррекцией, начатой до наступления терминальной стадии ХБП. Группа с целевым уровнем Hb 130–150 г/л (301 чел.) включала 20% больных СД, среди больных с целевым значением Hb 105–115 г/л (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, ИМ, острая сердечная недостаточность, мозговой 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 в группе больных с высоким уровнем Hb крови. Кроме того, в группе с высоким уровнем Hb было достоверно большее число больных, у которых возникла потребность в начале ЗПТ [28].

Анализ результатов вышеуказанных крупномасштабных исследований стал поводом для широкого обсуждения выбора наиболее приемлемого целевого уровня Hb крови у больных ХБП. Причиной этому послужили неодно-

значные данные в отношении «польза/риск» со стороны сердечно-сосудистой системы при коррекции анемии с использованием ССЭ. Так, в октябре 2007 г. Европейское Медицинское Агентство (ЕМЕА) при Еврокомиссии заключило, что «польза от эпоэтинов превосходит риски, возникающие при их назначении», и рекомендовало не превышать уровень Hb более 120 г/л у всех больных, получающих лечение эпоэтинами (больные с ХБП и злокачественными заболеваниями) [29]. Схожее решение по уровню целевого значения Hb было вынесено Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) [30]. В 2007 г. на основании тщательного анализа данных рандомизированных контролируемых исследований (14 исследований в популяции больных, получающих диализ и 15 – в группе больных, не получающих диализ) было выпущено дополнение к последним рекомендациям National Kidney Foundation – K/DOQI по лечению анемии при ХБП – NKF K/DOQI Update of Hb Target, где были определены целевые значения Hb у больных ХБП, получающих ССЭ уже в пределах 110–120 г/л и не выше 130 г/л (максимальный уровень) [25].


И наконец, в 2009 г. завершилось международное многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование TREAT (Trial to Reduce cardiovascular Event with Aranesp Therapy) с участием 4 038 больных СД 2-го типа, страдающих почечной недостаточностью (СКФ 15–60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [31]. Основной целью исследования явилась оценка роли коррекции анемии у больных

СД 2-го типа и ХБП в профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Первая группа (2 012 чел.) получала дарбэпоэтин-α для достижения целевого уровня Hb до 130 г/л, вторая группа (2 026 чел.) находилась на плацебо, но при снижении Hb менее 9 г/дл им назначался исследуемый препарат для повышения Hb более 90 г/л. В группе лечения дарбэпоэтин-α средний Hb достиг 125 г/л, а в группе плацебо – 106 г/л. При этом в первой группе достоверно чаще происходили инсульты – у 101 больного (5%) против 53 больных (2,6%) в группе плацебо. Также в группе лечения наблюдалось больше случаев венозных и артериальных тромбозомболических событий. Частота других нефатальных сердечно-сосудистых событий в группе больных с целевым уровнем Hb 130 г/л была выше, но недостоверно (31,4 против 29,7%). Кроме того, смертность от злокачественных новообразований была значимо больше у больных с онкологическим заболеванием в анамнезе, получавших дарбэпоэтин-α. Таким образом, исследование TREAT еще раз подтвердило отсутствие преимущества высокого целевого уровня Hb у больных СД 2-го типа с ХБП.

В настоящее время в качестве наиболее вероятных причин увеличения риска развития сердечно-сосудистых катастроф у больных ХБП с высоким (нормальным) уровнем Hb обсуждается назначение большой дозы ССЭ, т. е. более «агрессивная» терапия для достижения целевых значений Hb. Данная тактика может привести к увеличению скорости повышения концентрации Hb, его высокой

**Эральфон®**  
эпоэтин альфа

**Эра новой жизни!**



Препарат рекомбинантного эритропоэтина человека  
Средство для профилактики и лечения анемии:

- Нефрология/Гемодиализ
- Онкология
- Акушерство/Гинекология
- ВИЧ (СПИД)
- Ревматология
- Неонатология



Реклама

 **sotex**  
www.sotex.ru

Регистрационный номер: ЛСР-006663/08 от 15.08.2008, ЛСР-000971/10 от 15.02.2010  
Отпускается по рецепту врача. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией



вариабельности и риску превышения целевых значений [32]. Предполагают, что при значительном колебании уровня Hb развивается преходящая ишемия клеток и тканей, что способствует их дисфункции и повреждению, нарушению цепи физиологических сигналов, особенно в сердечно-сосудистой системе через реологические и гемодинамические механизмы [33]. Выявлено, что большая амплитуда колебаний Hb связана с высокой частотой госпитализаций, ее длительностью и смертностью больных [34]. Среди причин развития сердечно-сосудистых событий, независимых от уровня Hb, обсуждаются и другие эффекты ССЭ – трофическое воздействие на сосудистые эндотелиальные и гладкомышечные клетки, особенно в случае назначения высокой дозы препарата [32].

**В настоящее время выбор ССЭ определяется с учетом его безопасности для больного, эффективности действия, влияния на качество жизни (кратность инъекции) и фармако-экономических особенностей**

В 2010 г., после получения результатов исследования TREAT, претерпела изменение и тактика Европейской рабочей группы по анемии (Anemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP)) и именно в отношении популяции больных СД 2-го типа, получающих ССЭ [35]. Основные позиции, рабочей группы, дополняющие последние рекомендации NKF - K/DOQI, следующие:

- необходимо привлечение пациента в подробном обсуждении всех преимуществ и возможных рисков лечения ССЭ, в т. ч. риска возможных гемотрансфузий при выраженном снижении уровня Hb без терапии ССЭ (особенно для пациентов, настроенных на трансплантацию), и в принятии совместного решения о приемлемом для больного уровне Hb;

- лечение ССЭ не рекомендуется назначать больным с дефицитом железа в организме; назначение препаратов железа является важным фактором успешного лечения анемии ССЭ, позволяющее вводить более низкие дозы ССЭ для достижения желаемого уровня Hb.

- лечение ССЭ должно быть начато в низких дозах для предотвращения чрезмерного и быстрого подъема Hb; коррекция дозы ССЭ должна проводиться с осторожностью для профилактики высокой вариабельности значения Hb; у больных с низкой чувствительностью к терапии ССЭ и очевидными признаками утяжеления анемии, не связанными с заболеванием почек, назначение высоких доз ССЭ должно быть тщательно взвешено с учетом баланса «польза/риск».

- больным, перенесшим инсульт, возможно начало терапии ССЭ при снижении Hb менее 100 г/л после исключения других, наиболее вероятных причин анемии; для этой группы больных приемлемы более низкие целевые значения Hb – в пределах 100–120 г/л;

- у больных СД с ИБС или после перенесенного мозгового инсульта преимуществами лечения ССЭ являются снижение необходимости проведения коронарной реваскуляризации и гемотрансфузий, но необходимо учиты-

вать возможность увеличения риска развития повторного инсульта, который может зависеть от выбранного целевого уровня Hb и дозы ССЭ;

- у больных ХБП, имеющих в анамнезе злокачественные новообразования, перед началом терапии ССЭ необходимо учитывать риск рецидива опухоли и связанную с ним смерть больного; у этой группы больных должны использоваться низкие дозы ССЭ;

В июне 2011 г. были опубликованы рекомендации FDA, где предписывались модифицированные рекомендации по применению ССЭ для улучшения их безопасности в США [36]. В них подчеркивается, что больные, прежде чем начать лечение ССЭ должны быть проинформированы о том, что применение ССЭ может увеличивать риск развития мозгового инсульта, ИБС, сердечной недостаточности, тромбообразования, и, следовательно, они должны тщательно обсудить с врачом вопрос соотношения риск/польза терапии ССЭ; а лечение ССЭ следует начинать только при снижении уровня Hb крови менее 100 г/л у больных с консервативной стадией почечной недостаточности и на ЗПТ. Повышение верхнего предела Hb крови более 110 г/л увеличивает развитие серьезных сердечно-сосудистых событий.

Последними международными рекомендациями, основанными на тщательной оценке клинических исследований в рамках доказательной медицины, являются «Практические клинические рекомендации KDIGO по анемии при ХБП 2012». В них наиболее важным является заключение о целевом уровне Hb крови [21]:

- у больных с ХБП без диализа лечение ССЭ следует начинать при снижении уровня Hb крови менее 100 г/л с учетом скорости его снижения, предшествовавшего ответу на терапию препаратами железа, риска потребности в гемотрансфузиях, других серьезных рисков, связанных с терапией ССЭ, и наличия клинических симптомов, относящихся к анемии;

- больным, находящимся на лечении диализом, лечение ССЭ предполагает недопущение снижения уровня Hb крови ниже 90 г/л, т. е. проведение терапии, поддерживающей границы Hb от 90 до 100 г/л;

- в целом всем больным ХБП, получающим ССЭ, не рекомендуется поднимать уровень более 115 г/л, кроме случаев, когда повышение Hb выше этого значения может улучшить качество жизни, но при этом больной должен быть предупрежден о возможных рисках.

Таким образом, на современном этапе наблюдается персонализация терапии ССЭ, привязанная к конкретному больному. Данный подход подразумевает совместное с больным решение о начале терапии ССЭ с учетом всех положительных и неблагоприятных факторов лечения; определение индивидуальных пределов целевого уровня Hb крови в зависимости от наличия сердечно-сосудистой патологии, рисков их развития, онкологического заболевания; индивидуальный подбор дозы ССЭ с тщательным ее мониторингом.

Следовательно, основным принципом лечения ССЭ являются:

- **осторожное назначение ССЭ при преобладании ожидаемых положительных эффектов, чем неблагоприятных;**

**Таблица. Средства, стимулирующие эритропоэз**

Название препарата	Разрешенный способ введения	Длительность действия	Кратность введения
Эпоэтин альфа Эпоэтин бета Эпоэтин омега	Подкожно Внутривенно	6–9 ч	1–3 раза в нед.
Дарбепоэтин альфа	Подкожно или внутривенно	25 ч	1 раз в 1–2 нед.
Метокси-полиэтиленгликоль эпоэтин-бета	Подкожно или внутривенно	137–140 ч	1 раз в 2–4 нед.

■ необходимо начинать терапию ССЭ в наименьшей дозе, достаточной для поддержания наиболее приемлемого для конкретного больного безопасного уровня Hb.

В РФ в клинической практике имеется широкий выбор ССЭ – эпоэтинов как подкожного, так и внутривенного путей введения.

Эти препараты в основном отличаются длительностью действия и тем самым кратностью введения (табл.). В настоящее время выбор ССЭ определяется с учетом его безопасности для больного, эффективности действия, влияния на качество жизни (кратность инъекции) и фармако-экономических особенностей.

Среди ССЭ, зарегистрированных в РФ, можно выделить отечественный препарат Эральфон® (эпоэтин-альфа), произведенный на основе субстанции (Рэпоэтин-СП), разработанной и запатентованной российскими учеными и успешно прошедшей тщательный контроль качества в Национальном институте биологических стандартов и контроля (NIBSC) в Великобритании. Особенностью препарата является то, что он – единственное отечественное ССЭ, выпускаемое в наполненных шприцах с автоматическим устройством защиты иглы, что позволяет упростить и обезопасить процесс лечения, исключить возможность неправильной дозировки препарата, обеспечивать максимальную безболезненность инъекции.



**ЛИТЕРАТУРА**

- URL: <http://www.idf.org/united-nations-resolution-diabetes>.
- IDF Diabetes Atlas, 5th ed., 2011.
- Дедов И.И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу. *Вестник Российской академии медицинских наук*, 2012, 1: 7–13.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. *Диабетическая нефропатия*. М: Универсум Паблицинг, 2000, 239 стр.
- Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: Медицинское информационное агентство, 2009, 482 стр. <http://www.usrds.org/>
- Мартынов С.А. Клинические и патофизиологические особенности анемии при диабетической нефропатии. *Сахарный диабет*, 2008, 2(39): 16–22.
- Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Archives of Internal Medicine*, 2002, 162: 1401–1408.
- Dikow R, Schwenger V, Schömig M, Ritz E. How should we manage anemia in patients with diabetes? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2002, 17(Suppl 1): 67–72.
- Weiss G, Goodnough L. Anemia of chronic disease. *The New England Journal of Medicine*, 2005, 352: 1011–1023.
- Румянцев А.Г., Моршакоева Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий. М.: 2003. 447 стр.
- Artunc F, Rislser A. Serum erythropoietin concentrations and responses to anemia in patients with or without chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2007, 22: 2900–2908.
- Fehr T, Ammann P, Garzoni D, Korte W, Fierz W. Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia. *Kidney International*, 2004, 66: 1206–1244.
- Шестакова М.В., Мартынов С.А., Кутырина И.М., Ильин А.В., Арбузова М.И., Дедов И.И. Ранний дефицит эритропоэтина при диабетическом поражении почек. *Терапевтический архив*, 2012, 84(10): 9–13.
- Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, Macdougall IC, Watkins PJ. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care*, 2001, 24(3): 495–499.
- Catrina S-B, Okamoto K, Pereira T, Brismar K, Poellinger L. Hyperglycemia regulates hypoxia-inducible factor-1α protein stability and function. *Diabetes*, 2004, 53: 3226–3232.
- Bosman DR, Osborne CA, Marsden JT, Macdougall IC, Gardner WN, Watkins PJ. Erythropoietin response to hypoxia in patients with diabetic autonomic neuropathy and non-diabetic chronic renal failure. *Diabetic Medicine*, 2002, 19: 65–69.
- MacDougall IC, Cooper A. The inflammatory response and epoetin sensitivity. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2002, 17(Suppl.1): 48–52.
- Zou AP, Cowley AW. Reactive oxygen species and molecular regulation of renal oxygenation. *Acta Physiologica Scandinavica*, 2003, 179: 233–241.
- MacDougall I. The role of ACE inhibitor and angiotensin II receptor blockers in the response to epoetin. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1999, 14: 1836–1841.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney International supplements*, 2012, 2(4): 279–335.
- World Health Organization. *Worldwide Prevalence of Anaemia 1993–2005*: WHO Global Database on Anaemia. In: de Benoist B, McLean E, Egli I and Cogswell M (eds), 2008.
- National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia of chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 2006, 47(Suppl. 3): S1–S145.
- Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2004, 19(Suppl. 2): ii1–ii47.
- 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, 50: 471–530.
- Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA. 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.
- Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D, the CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoet-
- in alfa in chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 2006, 355: 2085–2098.
- Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A, the CREATE Investigators. Normalization of Hb level in patients with chronic kidney disease and anemia. *New England Journal of Medicine*, 2006, 355: 2071–2084.
- 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), EMA/496188/2007. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/49618807en.pdf>.
- Anker SD, Toto R. Future perspectives on treatment with erythropoiesis-stimulating agents in high-risk patients. *Nephrology Dialysis Transplantation Plus*, 2009, 2(Suppl. 1): i3–i8.
- Pfeffer MA, Burdmann EA, MD, Chen C-Y, Cooper ME, de Zeeuw D, MD, Eckardt K-U, Feysi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, MD, McGill JB, McMurray JJV, Parfrey P, Parving H-H, Remuzzi G, MD, Singh AK, Solomon SD, Toto R for the TREAT Investigators. A trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *The New England Journal of Medicine*, 2009, 361: 2019–2032.
- Unger EF, Thompson AM, Blank MJ, Temple R. Erythropoiesis-Stimulating Agents – Time for a Reevaluation. *The New England Journal of Medicine*, 2010, 362: 189–192.
- Fishbane S, Berns JS. Evidence and implications of haemoglobin cycling in anemia management. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2007, 22: 2129–2132.
- Ebben J, Gilbertson DT, Foley RN, Collins J. Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2006, 1: 1205–1210.
- Locatelli F, Aljama P, Canaud B et al. Target haemoglobin to aim with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2010. Advance Access published online on June 29. doi:10.1093/ndt/gfq336. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm259639.htm>.