

Валерий ШИЛО:

«Появление стимуляторов эритропоэза в нефрологии стало настоящей революцией»

Долгое время единственным методом лечения анемии у больных на гемодиализе были повторные многократные гемотрансфузии, несмотря на которые качество жизни пациентов было очень низким. За последние два десятилетия ситуация коренным образом изменилась, и терапия анемии у таких пациентов вышла на принципиально новый уровень. О возможностях современного лечения нефрогенной анемии, а также ее доступности для российских пациентов мы решили узнать у Валерия ШИЛО, председателя наблюдательного совета Ассоциации медицинских организаций по нефрологии и диализу (АМОНД), доцента кафедры нефрологии постдипломного образования Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, медицинского директора сети диализных клиник V. Braun Avitum в РФ.

? Валерий Юрьевич, по статистике, анемии – наиболее часто встречающиеся в медицинской практике патологии системы крови: согласно данным ВОЗ, от них страдают около 30% населения планеты. А какие виды анемий наиболее распространены и какое место среди них занимает нефрогенная анемия?

– В мировой амбулаторной практике наиболее часто встречается железодефицитная анемия (ЖДА). По показателю ее распространенности Россия занимает среднее положение среди других стран. Тем не менее примерно каждая третья россиянка детородного возраста страдает ЖДА. Причем наиболее остро эта проблема стоит в период беременности, особенно у часто и много рожавших женщин. Кроме того, в группе риска находятся женщины в ряде регионов страны (районы Крайнего Севера, Северный Кавказ, Сибирь) с учетом влияния местных экологических факторов и социально-экономических условий. На втором месте после ЖДА (а в сегменте больных, госпитализированных в стационар, – на первом месте) находится анемия хронических заболеваний (АХЗ). В основе

развития АХЗ лежат три основных фактора. Во-первых, это острое и хроническое воспаление, которое вызывает образование на фоне воспаления гепсидина, который ограничивает всасывание железа в кишечнике и нарушает реутилизацию железа из клеток печени и селезенки, в результате чего оно становится недоступным для эритропоэза. Во-вторых, наблюдается дефицит эритропоэтина – важнейшего регулятора эритропоэза. В-третьих, снижается действие эритропоэтина на костный мозг, опять же вследствие воспаления. АХЗ – это целая группа заболеваний, куда включают и почечную (нефрогенную) анемию, а также анемии, возникающие при хронической сердечной недостаточности, ревматологических и онкологических заболеваниях, сахарном диабете. Общим для них является воспаление, нарушение реутилизации железа в организме и снижение продукции эндогенного эритропоэтина.

? Какие патогенетические факторы приводят к развитию почечной анемии?

– Ведущим фактором патогенеза почечной анемии является



Валерий ШИЛО

недостаток выработки эритропоэтина (порядка 90–95% этого гормона образуется в почках). Помимо дефицита эритропоэтина, при почечной недостаточности наблюдается супрафизиологический гемолиз – уменьшение срока жизни эритроцитов в условиях уремического окружения. Эритроциты, которые в организме здорового человека сохраняют свою жизнедеятельность в течение 120 дней, у больного с уремией погибают через 70 дней из-за нарушения структуры мембраны. Важное звено патологического процесса – недостаток железа, который имеет множественный генез. Прежде всего, дефицит железа может быть обусловлен нарушением его всасывания, скрытыми кровопотерями из желудочно-кишечного тракта, а также повторной кровопотерей у больных при проведении самой процедуры гемодиализа, многочисленных анализов и т.д. Кроме того, на фоне лечения эритропоэстимулирующими препаратами может развиваться функциональный дефицит железа. И наконец, определенную

роль играет резистентность костного мозга к воздействию эритропоэтина в условиях уремии.

? По экспертным оценкам, каждый десятый житель России имеет признаки хронической болезни почек (ХБП).

А у какого количества больных заболевание сопровождается анемией?

– Приблизительно у 3 млн человек. Частота возникновения анемии при ХБП увеличивается по мере приближения к потребности в диализе. На додиализном этапе (1, 2, 3а-я стадии ХБП) анемия не очень распространена (менее 20%) и выявляется в основном у больных с сахарным диабетом. На 3б-стадии ХБП, когда снижение скорости клубочковой фильтрации составляет 30–45 мл/мин/1,73 м², анемия встречается уже довольно часто, примерно у половины больных. Среди пациентов, готовых перейти на заместительную терапию и уже получающих ее (гемодиализ и перитонеальный диализ), порядка 90–95% страдают анемией.

? Вы сказали о 3 млн больных ХБП с нефрогенной анемией.

Все ли они нуждаются в лечении анемии?

– Нет, не все. У больных с почечной недостаточностью не нужно добиваться полной нормализации уровня гемоглобина, особенно с назначением больших доз медикаментов. Это может быть опасно. Возрастают риски, связанные с развитием атеротромбоза, мозгового инсульта, онкологических заболеваний. Поэтому уровень гемоглобина в этой популяции субоптимальный – 10–12 г/дл. Он подразумевает компромисс между рисками анемии, физическим самочувствием, качеством жизни и минимальным числом побочных явлений.

? Какие существуют подходы к лечению нефрогенной анемии и анемии, а также к анемии, возникающей вследствие химиотерапии злокачественных новообразований?

– Основной подход к лечению нефрогенной анемии – это в первую очередь ликвидация дефицита железа, который бывает абсолютным при отсутствии его запаса в организме, функциональным – при увеличении потребности в железе на фоне стимуляции эритропоэза эритропоэтином, а также связанным с воспалительной блокадой реутилизации железа (депонирование железа).

На ранней стадии ХБП назначают препараты железа в таблетированной форме. Если они оказываются неэффективны (как правило, из-за низкой биодоступности или плохой переносимости), применяют железо для внутривенного введения. Наиболее удобны для таких больных депо-препараты, которые вводятся в большой кумулятивной дозе. В результате больные могут реже посещать врача и сократить количество внутривенных инъекций. Примерно такой же подход применяется у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, у которых нет сосудистого доступа, обеспечивающего соединение больного с аппаратом «искусственная почка». Что касается пациентов, находящихся на гемодиализе, то практически всем им показаны препараты железа для внутривенного введения.

После восполнения дефицита железа назначают эритропоэзстимулирующие средства – препараты эритропоэтина короткого действия, а также более современные ЛС длительного действия – дарбэпоэтин альфа и пегилированный эпоэтин бета (метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета).

Если говорить об онкологических больных, находящихся на химиотерапии, то здесь выделяют два подхода к лечению анемии. В том случае, когда анемия вызвана самим активным онкологическим процессом, проводить терапию стимуляторами эритропоэза не рекомендуется из-за риска роста опухоли, по показаниям назначают гемотрансфузии. Если же анемия стала следствием химиотерапии, то болезнь можно и нужно лечить. Но дозы

применяемых ЛС в данном случае намного выше, чем в нефрологии. Они могут различаться в 10 раз. Соответственно, и стоимость лечения в этих случаях несопоставима.

? Как изменилась жизнь пациентов с появлением рекомбинантных эритропоэтинов? В какой степени введение в клиническую практику этих препаратов позволило снизить частоту гемотрансфузий?

– В т.н. доэритропоэтиновую эпоху больные на диализе отличались бледно-землистым цветом кожи, страдали одышкой и плохо переносили малейшую физическую нагрузку. Практически каждая процедура диализа сопровождалась переливанием крови, но все равно уровень гемоглобина у них находился в пределах 6–7 г/дл, что негативно сказывалось на качестве жизни. Кроме того, возникали дополнительные риски, связанные с перегрузкой организма железом и самой процедурой переливания крови. При проведении трансплантации почки ее результаты ухудшались из-за появления антител.

Все изменилось с внедрением в клиническую практику стимуляторов эритропоэза.

Революционным шагом стало клонирование гена эритропоэтина и помещение его в овариальные клетки китайского хомяка. Это было осуществлено в 1983 г. в лаборатории Amgen. В 1988 г. новый препарат вышел на рынок. В России первый человеческий рекомбинантный эритропоэтин зарегистрирован в 1991 г. с МНН эпоэтин альфа. В следующем году был выведен на рынок эпоэтин бета компании Roche. Именно эти ЛС открыли эритропоэтиновую эпоху.

Это были чрезвычайно эффективные, но очень дорогие препараты. С их помощью гемоглобин легко поддерживался на уровне 10–12 г/дл. У больных восстанавливался нормальный цвет кожных покровов, пропадала одышка, возобновлялась физическая активность, появлялась

желание двигаться, улучшались когнитивные, сексуальная функции. Они лучше реабилитировались. Однако оставалась проблема доступности данных средств. В 2000-х гг. их применяли для лечения анемии только в некоторых крупных регионах: Москве, Санкт-Петербурге, Екатеринбурге и др. Возможности регионов несколько уравнились после того, как в стране стартовала программа дополнительного лекарственного обеспечения. В 2006 г. терапия эритропоэтинами начала применяться по всей России. И сегодня наши больные могут лечиться препаратами, позволяющими достигать целевого уровня гемоглобина в соответствии с параметрами, указанными в клинических рекомендациях.

Появление стимуляторов эритропоэза в нефрологии стало настоящей революцией, которая изменила представление о заместительной почечной терапии. Сегодня больные на поддерживающем гемодиализе живут многие годы. Препараты эритропоэтина существенно образом улучшили целый ряд функциональных показателей организма и изменили качество жизни тех, кому не показана пересадка почки. Помимо качества жизни, улучшились показатели медицинской реабилитации, повысилась сопротивляемость инфекциям, улучшилось заживление ран. Но главное, с внедрением эритропоэтинов гемотрансфузии в рутинном гемодиализе практически ушли в прошлое. Переливание крови теперь назначают только пациентам, находящимся в тяжелом, критическом состоянии, например больным на диализе, которые травмированы в результате аварий и нуждаются в неотложном хирургическом вмешательстве. Как правило, у таких людей уровень гемоглобина составляет менее 6 г/дл. Если же показатель находится в пределах 7–10 г/дл, то переливание уже не требуется, достаточно введения стимуляторов эритропоэза.

Но революционный процесс в лечении нефрогенной анемии еще не закончен. Уже разработан и проходит КИ новый класс ЛС – ингибиторов пролилгидроксилазы (стабилизаторов специфического регуляторного белка, индуцированного гипоксией) в пероральной форме. Повышение активности гипоксией индуцированного фактора – это основной механизм передачи гипоксического сигнала. Разработчики предложили способ обмануть организм, который под воздействием препаратов чувствует себя находящимся на высоте 1500–4500 м над уровнем моря, что позволяет стимулировать выработку собственного эндогенного эритропоэтина.

? **При каком уровне гемоглобина назначают рекомбинантные эритропоэтины?**

– Международные клинические рекомендации говорят о том, что уровень гемоглобина не должен снижаться ниже 9 г/дл. Именно тогда обязательно начинать терапию.

Но наши специалисты придерживаются точки зрения европейских экспертов, которые в своих мемуарах и клинических рекомендациях по лечению анемии определяют целевой уровень гемоглобина в пределах 10–12 г/дл. В этом вопросе мы занимаем консолидированную с ними позицию. Достижение верхнего целевого диапазона необходимо обеспечить больным низкой группы риска – молодым пациентам, для которых большое значение имеют качество жизни, физическая и сексуальная активность. Для пожилых ослабленных пациентов оптимален уровень гемоглобина 10 г/дл. Следует отметить, что клинические рекомендации ориентируют врача, к какому уровню гемоглобина следует стремиться. Однако опытный специалист с большим стажем работы в ряде случаев может отойти от рекомендаций, учитывая особенности пациента, его возраст, наличие у него сопутствующих заболеваний, и обосновать свое решение. Это

связано с тем, что мы имеем дело с гетерогенной популяцией. На диализе могут находиться как 20-, так и 90-летние пациенты, подходы к их лечению различаются. Кстати, и в международных клинических рекомендациях оставлена такая вот лазейка – индивидуализация уровня гемоглобина с учетом качества жизни больного.

? **Вы участвовали в разработке клинических рекомендаций по лечению почечной анемии 2006 г. и были руководителем рабочей группы при подготовке обновленных Национальных рекомендаций «Диагностика и лечение анемии при хронической болезни почек» 2014 г. Что изменилось в этом документе?**

– В рекомендациях 2006 г. не было пролонгированных форм стимуляторов эритропоэза. В обновленные рекомендации 2014 г. вошли все препараты, зарегистрированные в РФ, включая ЛС пролонгированного действия, что расширило возможности лечения. Если раньше препараты короткого действия нужно было вводить три раза в неделю, то новые ЛС в фазе поддерживающей терапии – один раз в 2 недели и даже в месяц. Это удобно как для больных, так и для медперсонала. Существуют и определенные клинические преимущества: уровень гемоглобина на протяжении курса лечения не подвержен колебаниям, как это случалось при использовании эритропоэтинов короткого действия.

? **В последнее время все большее распространение получает дарбэпоэтин альфа – рекомбинантный эритропоэзстимулирующий протеин, применяемый для лечения нефрогенной анемии. В чем состоит его главное отличие от рекомбинантного человеческого эпоэтина альфа? Насколько существенно это преимущество?**

– Дарбэпоэтин альфа производится с использованием генной технологии в клетках яичников китайского

хомяка. Он стимулирует эритропоэз по тому же механизму, что и эндогенный эритропоэтин, который является гетерогенным протеином, состоящим из нескольких различных изоформ (от 0 до 14) с неодинаковым числом свободных сиаловых остатков в боковых углеводородных цепях. Самой высокой эритропоэтической активностью обладает изоформа 14. Известно, что чем больше углеводов, тем тяжелее молекула. И чем дольше она находится в циркуляции и взаимодействует с эритропоэтиновым рецептором, тем выше ее биологическая активность. При создании препарата дарбэпоэтин альфа была реализована идея, связанная с добавлением углеводов. С помощью генной инженерии отредактировали белковую часть молекулы (заменяли 5 аминокислот) и увеличили количество углеводных цепочек, взаимодействующих с рецептором эритропоэтина. В дарбэпоэтине альфа количество остатков сиаловых кислот увеличили с 14 до 22, что привело к утяжелению молекулы и ее более длительному нахождению в процессе циркуляции в организме. Период полувыведения препарата увеличился в три раза: при внутривенном введении – с 8 до 24 ч, при подкожном – с 24 до 72 ч. Возникла идея, что при таком периоде полураспада препарат можно вводить реже. Эту гипотезу протестировали, проведя полномасштабные клинические исследования (КИ). Оказалось, что дарбэпоэтин альфа в фазе коррекции можно вводить 1 раз в неделю, а в фазе поддерживающей терапии – 1 раз в 2 недели. В этом состоит главное преимущество данного препарата и его отличие от человеческого рекомбинантного эритропоэтина. Другое важное преимущество заключается в том, что благодаря пролонгированному действию препарата у пациента появляется некоторый запас времени для сохранения уровня гемоглобина в том случае, если ЛС не ввели вовремя. Кроме того, за счет более стабильного уровня гемоглобина, менее

подверженного колебаниям, а также благодаря воздействию на уровень гепсидина, «запирающего» железо, при лечении дарбэпоэтином альфа наблюдается удивительный феномен – эффект сохранения уровня гемоглобина при снижении дозы препарата к концу года лечения. Экономия в среднем составляет порядка 30% по сравнению с эквивалентной дозой эритропоэтина короткого действия. Поэтому при более высокой цене дарбэпоэтина затраты на годовой курс лечения оказываются ниже, чем при использовании эритропоэтина короткого действия.

? *В марте 2019 г. в нашей стране зарегистрирован первый отечественный аналог дарбэпоэтина альфа. Как Вы оцениваете значимость этого шага для российского здравоохранения?*

– Первые отечественные биоаналоги эритропоэтинов короткого действия появились в нашей стране еще в конце 90-х гг. прошлого века. Они были разного качества, поскольку полноценные КИ тогда не проводились. Впервые задумались о безопасности и необходимости проведения для биосимиляров таких же КИ, как у оригинальных препаратов, в 2005 г., когда на мировой рынок хлынули биоаналоги коротких эритропоэтинов из разных стран: Южной Кореи, Китая, Аргентины. Что касается дарбэпоэтина альфа, то, несмотря на истечение срока патентной защиты, его аналоги на российском рынке долгое время не появлялись. Пионером стала известная питерская компания «Биокад», которая не только располагает хорошей производственной базой, но и обладает большим научным потенциалом, позволяющим создавать качественные современные ЛС, в том числе и биоаналоги. В 2017–2018 гг. компания провела полноценное исследование своего нового продукта – аналога дарбэпоэтина альфа, зарегистрированного под названием Дарбэстим. Препарат прошел два КИ первой фазы, в которых тщательно изучали

фармакокинетику, и одно КИ третьей фазы на базе 22 российских клинических центров. Были проведены двойные слепые рандомизированные КИ с участием более 200 пациентов. Часть из них получила оригинальный дарбэпоэтин, а часть – российский аналог Дарбэстим. В течение 52 недель не было выявлено статистически значимой разницы между этими препаратами. Был сопоставим и достоверно не различался уровень гемоглобина. Достоверно не различались и дозы препаратов. Исследование безопасности подтвердило одинаковый спектр побочных действий и отсутствие серьезных побочных эффектов. Таким образом, эквивалентность двух ЛС была полностью доказана в КИ. Поэтому можно сказать, что препарат компании «Биокад» эффективен, безопасен и сделан на современном качественном уровне. Он совершенно не отличается от зарубежного препарата.

? *В чем особенность назначения Дарбэстима при нефрогенных анемиях и анемиях, возникающих вследствие химиотерапии злокачественных новообразований?*

– Назначают его так же, как и оригинальный дарбэпоэтин альфа. В фазе коррекции, т.е. в первые 3 месяца, когда необходимо нормализовать уровень гемоглобина до целевых значений, препарат вводится раз в неделю. Стартовая доза составляет обычно 30 мкг каждую неделю до достижения уровня гемоглобина 10–12 г/дл и рассчитывается по весу тела. После этого доза препарата уменьшается на 30–50%, он вводится уже раз в 2 недели в поддерживающей дозе. При этом уровень гемоглобина остается стабильным на протяжении длительного времени. Препарат показан и для анемии при химиотерапии. Но в этом случае его доза должна быть существенно выше.

Подготовила

Ирина Широкова, «Ремедиум»

