Комментарии European Renal Best Practice к Рекомендациям KDIGO по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек

(Краткое изложение)

Д. Голдсмит, А. Кович, Д. Фуке, Ф. Локателли, К. Олгард, М. Родригес, Г. Спасовский, П. Урена, К. Зокалли, Ж.-М. Лондон, Р. Ванхолдер

European Renal Best Practice: Comments to KDIGO CKD-MBD

D.J.A. Goldsmith, A. Covic, D. Fouque, F. Locatelli, K. Olgaard, M. Rodriguez, G. Spasovski, P. Urena, C. Zoccali, G.-M. London and Raymond Vanholder

Перевод А.Ю. Земченкова, Р.П. Герасимчука, под редакцией А.М. Андрусева

В 2008 году группа экспертов Европейской ассоциации заболеваний почек, диализа и трансплантации (ERA-EDTA) подготовила документ, на основании которого было принято решение о том, что под названием «guidelines» (дословно – «руководство», «стандарты», «принципы», «методические рекомендации») ассоциация будет выпускать лишь положения, обоснованные доказательствами высокого уровня (в соответствии с системой GRADE). Положения, подтверждаемые свидетельствами низкого уровня или представляющие собой мнения экспертов, будут обозначаться как «recommendations». Основанием для такого решения послужило то обстоятельство, что опубликованные методические рекомендации, даже в тех случаях, когда отмечено, что они основываются на свидетельствах низкого уровня доказательности, воспринимаются нефрологическим сообществом как истина в последней инстанции. Это решение нашло отражение в изменении названия широко известной инициативы European Best Practice Guidelines (EBPG) на European Renal Best Practice (ERBP) [15].

Комментарии ERBP к Рекомендациям KDIGO по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек (МКН-ХБП) опубликованы в журнале «Nephrology Dialysis Transplantation» в электронном виде (в открытом доступе) 9 сентября 2010 г. (doi: 10.1093/ndt/gfq513) [9], и ниже представлено их сокращенное изложение.

В 2009 году KDIGO, в развитие положений согласительной конференции 2006 года, выпустила Рекомендации по МКН-ХБП, разработанные по поручению совета директоров KDIGO группой экспертов, в которую входили и видные европейские нефрологи. Основные положения этих Рекомендаций подтверждает недавно опубликованный систематический обзор, в котором проанализирована связь параметров костно-минерального обмена с летальностью и сердечно-сосудистыми осложнениями [5]. Его результаты подтверждают лидирующую роль гиперфосфатемии, за которой по значимости следуют отклонения уровней кальция и паратгормона. И хотя выводы этого обзора базируются преимущественно (если не исключительно) на эпидемиологических данных, а не на результатах рандомизированных клинических исследований (РКИ), тем не менее они представляются весьма важными для понимания проблемы минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек.

Терапия, влияющая на уровень фосфатов, кальция и паратгормона (диета, диализ, витамин D, ФСП, кальцимиметики и бифосфонаты) сама по себе меняет многие параметры костно-минерального обмена, и не до конца ясно, как эти изменения влияют в итоге на морбидность и летальность. Поэтому обновление рекомендаций (предыдущие – KDOQI 2003 года – обоснованно считаются не полными и основанными преимущественно на мнениях экспертов) – чрезвычайно актуальная необходимость. Этот исчерпывающий документ содержит наиболее глубокий и подробный обзор литературы, многие его положения тщательно взвешены и сбалансированы. В то же время большинство свидетельств, подтверждающих эти положения, имеют градации: «низкая», «очень низкая» или же вовсе никак не оценены. Аналогично и «жесткость» большинства рекомендаций – умеренная. Таким образом, авторы не имели возможности создать реальные «рекомендации» в той области, где это особенно необходимо. Во многих разделах осторожность и осмотрительность в выводах перевесили стремление создать руководство к действию, и практикующий врач едва ли обретет большую определенность после прочтения этих рекомендаций.

Группа европейских нефрологов, не привлеченных к созданию рекомендаций KDIGO по МКН-ХБП, но имеющих клинический и исследовательский опыт в этой области, были объединены под эгидой ERBP для проведения критической оценки этого документа. Следует отметить, что даже внутри этой относительно небольшой группы экспертов диапазон мнений оказался очень широким. Финальный документ, представляющий собой комментарии, а не изложение позиций, отражает тот факт, что группа не имела иных свидетельств и данных, кроме тех, которые были в распоряжении рабочей группы KDIGO. Тем не менее европейские эксперты считают полезным по ряду положений рекомендаций МКН-

ХБП выйти в своих комментариях за рамки, определенные строгими критериями KDIGO.

Рекомендации KDIGO

Комментарии ERBP**:**

3.1.2. У пациентов с ХБП 3–5D кратность определения биохимических маркеров целесообразно определять в зависимости от выраженности отклонений и скорости прогрессирования ХБП (н/о).

Необходимость принимать во внимание скорость прогрессирования ХБП и наблюдения за трендами несомненна, однако сами эти тренды четко не определены. Предполагается, что одинаковые уровни ПТГ или фосфатов могут определять различные прогнозы при наличии или отсутствии прогрессирования ХБП и динамики показателей, а соответственно, определять и разные подходы к терапии МКН. Если это так, то тщательного рассмотрения заслуживают не только биохимические параметры, но и клинические характеристики. Анализ тенденций динамики показателей на основе повторных измерений оправдан, поскольку исключает случайные колебания и выявляет ятрогенные влияния. Ожидается, что изменения даже в диапазоне нормальных значений (говоря о ПТГ, например) должны заставлять решать вопрос о терапии еще до того момента, когда параметр выйдет за пределы нормы. В рекомендации это недостаточно ясно определено.

3.1.3. Мы предлагаем у пациентов с ХБП 3–5D стадии частоту определения 25-(OH)D выбирать, ориентируясь на его исходный уровень и проводимую терапию (2C). Мы предлагаем корригировать дефицит витамина D, используя подходы, рекомендованные для общей популяции 2(C).

Группа ERBP отмечает, что желательный диапазон значений витамина 25-OH D у пациентов с ХБП неизвестен, как не установлено и возможное влияние его физиологических доз на такие важные параметры, как качество кости (плотность и микроархитектура), частота переломов, сосудистая кальцификация, сердечно-сосудистая и общая летальность.

Однако восполнение дефицита 25-OH витамина D является сравнительно недорогой мерой (чего нельзя сказать о его лабораторном измерении), и поскольку витамин D обладает широким терапевтическим окном, допустимо включить его в практические рекомендации, хотя преимущества в выживаемости больных при восполнении дефицита (или недостаточности) 25-OH витамина D определенно еще не продемонстрированы.

Нет ответов на многие вопросы. Какой препарат использовать и как лучше применять (пероральный путь введения представляется предпочтительным и более удобным для пациентов с ХБП-5)? Как часто исследовать уровень витамина D? Каковы его сезонные колебания?

Неизвестно также, до какого уровня необходимо доводить концентрацию витамина D, хотя достижение нормального значения (>75 нмоль/л, или 30 нг/мл) представляется безопасным, по крайней мере, в отношении краткосрочных биохимических конечных точек.

ERBP считает оправданным у пациентов с ХБП 3–4-й стадии измерить уровень 25-OH витамина D однократно. Если он нормальный (>75 нмоль/л, или 30 нг/мл), нет необходимости повторять измерения. Уровень меньше 30 нмоль/л, или 12,5нг/мл, – дефицит, требует восполнения нативными препаратами витамина D (холекальциферол или аналоги) и повторного измерения через 6 месяцев. Неизвестно, каким образом следует реагировать на уровни витамина D в диапазоне 30–75 нмоль/л, или 12,5–30 нг/мл (недостаточность).

Обоснованием для терапии витамином D могут служить его многочисленные плейотропные эффекты, продемонстрированные при сердечно-сосудистой патологии, кардиометаболическом синдроме, онкологических заболеваниях и других хронических состояниях. Лечение витамином D требует регулярного контроля уровней кальция и фосфатов (при возникновении гиперкальциемии или гиперфосфатемии терапию следует временно остановить или отменить).

3.1.6. Мы рекомендуем клиническим лабораториям информировать врачей об используемых методах исследования биохимических параметров, субстратах измерения (плазма или сыворотка) и способах их обработки (1B).

Межлабораторные различия вследствие использования различных наборов для определения ПТГ затрудняют интерпретацию данных и сравнения групп пациентов, поэтому до проведения международной стандартизации этих методов неизбежно приходится использовать понятие «верхняя граница нормы». Важные соображения по этому поводу высказывают Souberbielle et al. в своем недавно опубликованном обзоре [13]. Автор отмечает, что наборы для определения ПТГ, использовавшиеся в конце 80-х – начале 90-х годов, которые легли в основу рекомендаций KDOQI, в настоящее время недоступны. Наборы для определения ПТГ второго поколения, повсеместно используемые в настоящее время, выявляют не только действительно интактный 1–84 ПТГ, но и его фрагменты, в частности, 7–84 ПТГ, обладающие противоположным действием. Наборы третьего поколения, лишенные этого недостатка, пока доступны минимальному числу лабораторий, и масштабных исследований с ними не проведено. Формирование диапазона «нормальных значений» ***должно бы было*** осуществляться на основании анализа данных практически здоровых лиц ***без*** дефицита или недостаточности 25-OH D (которые широко распространены и в общей популяции), чего, как правило, не происходит. Соблюдение же этого условия понижает «нормальный диапазон» на 25–35% (желательна также стратификация по возрасту, потреблению кальция, СКФ, ИМТ). Результаты при использовании наборов разных производителей могут различаться на 30%.

В интерпретации значений ПТГ исключительно важно также учитывать, восполнен ли дефицит 25-OH витамина D до начала использования активных форм витамина D или кальцимиметиков (на чем настаивают рекомендации KDIGO). Следует помнить, что уровень ПТГ в диапазоне 100–500 пг/мл не позволяет судить о характере костного обмена: его скорость может быть как низкой, так и высокой [3]. Костный обмен – очень медленный процесс, занимающий недели (при быстром обмене) или месяцы (при медленном типе обмена), тогда как секреция ПТГ, вслед за динамикой ионизированного кальция, изменяется за минуты.

Наконец, для правильной интерпретации важна методика обработки образца крови. Хотя консенсуса в этом вопросе и не достигнуто, представляется рациональным с практической точки зрения собирать сыворотку (а не плазму в пробирках с EDTA, хотя она и несколько стабильнее при комнатной температуре). Сыворотку следует заморозить до –20 °C в течение 4–6 часов или хранить при 4 °C до 18 часов перед определением.

3.2.1. У пациентов с ХБП стадии 3–5D целесообразно

выполнять биопсию кости в следующих случаях: необъяснимые переломы, непрерывные боли в костях, необъясненная гиперкальциемия, необъясненная гипофосфатемия, возможная алюминиевая интоксикация, а также планирующаяся терапия бифосфонатами (НО).

Рекомендация KDIGO выполнять биопсию кости в ряде клинических ситуаций вызывает удивление. Этот совет трудно выполнить, если практикующий врач не связан со специализированной гистологической лабораторией, которых нет во многих регионах мира.

Подвергать пациента неприятному инвазивному вмешательству оправдано, только если нет лучшего способа получить ту же информацию. Не проведено РКИ, оценивающих терапевтическую стратегию, выбранную на основании результатов биопсии. Если следовать рекомендациям KDIGO, проводя биопсию костной ткани во всех рекомендуемых случаях, мы столкнемся с острым дефицитом квалифицированных патологов во всем мире. Следует, однако, отметить, что доступные в настоящее время неинвазивные тесты, в том числе и ПТГ в широком диапазоне, неспособны дать определенную информацию о скорости обмена и состоянии минерализации кости, что может привести к выбору неправильной тактики лечения у существенной части пациентов.

3.2.2. У пациентов с ХБП стадии 3–5D мы предлагаем не выполнять рутинно измерение минеральной плотности кости (МПК), поскольку показатели МПК не предсказывают риск переломов (как и в общей популяции) и не позволяют определить тип почечной остеодистрофии (2B).

Соглашаясь с тем, что минеральная плотность кости (МПК), определяемая при помощи денситометрии, не предсказывает тип остеодистрофии и риск переломов, рабочая группа ERBP отмечает, что этот метод у пациентов с ХБП часто выполняется по назначению ревматологов и специалистами по остеопорозу (на основании чего назначаются бифосфонаты). Взаимодействие с этими специалистами может быть полезно нефрологу. Связь МПК (бедренная кость) с гистологически определенным объемом кортикальной кости у пациентов с ХБП-5D продемонстрирована в недавней публикации [1].

3.2.3. У пациентов с ХБП стадии 3–5D мы предлагаем ориентироваться на уровни ПТГ или костно-специфической щелочной фосфатазы при определении скорости обмена кости, так как значительное повышение или понижение этих показателей хорошо коррелирует с типом остеодистрофии (2B).

Рабочая группа ERBP считает в данном положении очень важными слова «значительно (явно) повышенные» уровни ПТГ. Группа предлагает считать для низкой скорости обмена кости пороговым значением концентрацию менее 100 пг/мл (10,5 пмоль/л), а для высокой скорости обмена – более 800 пг/мл (85 пмоль/л). Анализ динамики общей или костно-специфичной щелочной фосфатазы может помочь уточнить состояние костного обмена [12].

3.2.4. У пациентов с ХБП 3–5D мы предлагаем рутинно не измерять такие показатели костного обмена, как маркер синтеза коллагена (С-терминальный пептид типа I) или маркер его разрушения (перекрестно-связанный телопептид коллагена, пиридинолин или деоксипиридинолин) (2C).

Соглашаясь с тем, что новые биомаркеры костного обмена пока не предназначены для рутинной практики, рабочая группа ERBD считает важным поощрять их использование в исследованиях.

3.3.1. У пациентов с ХБП стадии 3–5D мы предлагаем использовать для выявления наличия или отсутствия сосудистой кальцификации – рентгенографию брюшной полости в боковой проекции, а для выявления наличия или отсутствия кальцификации клапанов сердца – эхокардиографию. Эти методы являются разумной альтернативой визуализации кальцификации при помощи компьютерной томографии (2C).

KDIGO считает, что рентгенография и эхокардиография могут дать столько же информации, что и компьютерная томография (КТ), при меньшем облучении пациента и более низкой стоимости этих методик. Однако рутинный скрининг на наличие кальцификации KDIGO не рекомендуется. Причем отказ от такой рекомендации базируется не на отсутствии возможности выявить кальцификацию тем или иным методом, а на отсутствии перспектив терапии в том случае, если кальцификация будет выявлена (по крайней мере, по мнению рабочей группы KDIGO). Однако в клинической практике многие пациенты с ХБП проходят радиологические исследования, и выявление сосудистой кальцификации может стать дополнительной находкой. Скрининг на предмет сосудистой кальцификации особенно актуален, по мнению рабочей группы ERBP, среди пациентов, ожидающих трансплантацию и имеющих артериовенозную фистулу на плече.

Рабочая группа ERBP считает оправданным скрининг пациентов, начинающих диализ методами боковой рентгенографии брюшной полости или эхокардиографии (кальцификация митрального и аортального клапанов). Пациенты с сосудистой кальцификацией могут получать только минимальные количества кальций-содержащих фосфат-связывающих препаратов (ФСП) или не должны получать их вовсе. Впрочем, дебаты по этому вопросу в нефрологическом сообществе продолжаются [8, 11].

4.1.1. У пациентов с ХБП 3–5-й стадии мы предлагаем поддерживать уровень фосфатов в нормальном диапазоне (2C). У пациентов с ХБП 5D мы предлагаем снижать повышенный уровень фосфатов, стремясь к достижению пределов нормального диапазона (2C).

За последние 10 лет целевые значения фосфатов прогрессивно снижались, и рекомендации KDIGO устанавливают нормальные значения как целевые для всех стадий ХБП, за исключением ХБП-5D, при которой к нормальным значениям следует стремиться. Эффективность этой концепции в настоящее время проверяется в РКИ Block G.A. et al. [4]. При анализе качества работы диализных центров рабочая группа ERBP предлагает определять доли пациентов, имеющих уровни фосфатов в диапазонах <0,8 ммоль/л (неадекватно низкий), 0,8–1,5 ммоль/л (нормальный), >1,5–2,0 ммоль/л (умеренно повышенный) и >2,0 ммоль/л (значительно повышенный).

4.1.2. У пациентов с ХБП стадии 3–5D мы предлагаем поддерживать уровень кальция в нормальном диапазоне (2D).

Рабочая группа ERBP отмечает, что использование кальцимиметиков часто сопровождается легкой или умеренной гипокальциемией [6]. Она редко проявляется клинически. Весь нормальный диапазон кальциемии признается приемлемым (в отличие от рекомендаций KDOQI, где целевой была нижняя половина нормального диапазона). Рабочая группа ERBP считает важной проводить коррекцию уровня кальциемии на уровень альбумина.

4.1.3. У пациентов с ХБП 5D-стадии мы предлагаем

использовать диализирующий раствор с концентрацией кальция в диапазоне между 1,25 и 1,5 ммоль/л (2,5 и 3 мЭкв/л) (2D).

Выбор концентрации кальция (или магния) в диализирующем растворе должен отражать понимание необходимости баланса кальция и магния, складывающегося в результате соблюдения пациентом диеты, применения ФСП и аналогов витамина D.

4.1.4. У пациентов с ХБП 3–5-й стадии (2D) и у пациентов с ХБП 5D-стадии (2B) мы предлагаем использовать фосфат-связывающие препараты (ФСП) для лечения гиперфосфатемии. При выборе ФСП целесообразно учитывать стадию ХБП, сопутствующую терапию и возможные побочные эффекты препаратов (НО).

Оценка и правильное использование диеты (ключевые аспекты в коррекции гиперфосфатемии) – задачи, которые должен решать квалифицированный диетолог. Безопасным ограничение фосфатов в диете может быть лишь, если избежать сопутствующего снижения потребления белков. Как правило, в дополнение к этому требуется терапия ФСП. При этом выбор препарата должен отражать его эффективность, доступность, перспективы в лечении пациента и его предпочтения (см. комментарий к 4.1.7.)

4.1.5. У пациентов с ХБП стадии 3–5D и гиперфосфатемией при наличии персистирующей или повторяющейся гиперкальциемии мы рекомендуем ограничивать дозу кальций-содержащих ФСП и/или дозу кальцитриола или аналога витамина D (1B). У пациентов с ХБП 3–5D и гиперфосфатемией мы предлагаем ограничивать дозу кальций-содержащих ФСП при наличии кальцификации артерий (2C) и/или адинамической болезни кости (2C).

Рабочая группа ERBP одобряет возможность не применять кальций-содержащие ФСП при наличии сердечно-сосудистой патологии, сосудистой кальцификации, адинамической болезни кости и гиперкальциемии. Это отражает суждение рабочих групп KDIGO и ERBP о способности всех ФСП понижать уровень фосфатов при правильном использовании, а выбор одного из них или комбинации должен осуществляться с учетом эффективности, токсичности, доступности и удобства применения препарата для пациента.

4.1.6. У пациентов с ХБП стадии 3–5D мы рекомендуем избегать длительного применения алюминий-содержащих ФСП. У пациентов с ХБП 5D для предотвращения алюминиевой интоксикации необходимо использовать диализирующий раствор, не загрязненный алюминием (1C).

Рекомендации отвергают алюминий-содержащие ФСП из-за потенциальной токсичности, но не из-за недостаточной эффективности. Это положение происходит из опасений длительного и бесконтрольного применения алюминиевых солей в качестве ФСП. Рабочая группа ERBD рекомендует избегать их длительного применения (более 3 месяцев подряд или 6 месяцев суммарно). Существенно больший риск алюминиевой токсичности исходит от воды для диализа (и в настоящее время он должен быть, конечно, исключен). Следует отметить, что токсичность пероральных препаратов алюминия никогда не проверялась в контролируемых исследованиях.

4.1.7. У пациентов с ХБП стадии 3–5D с целью коррекции гиперфосфатемии мы предлагаем ограничивать потребление фосфатов с пищей в комбинации с другими видами лечения (2D).

Рабочая группа ERBP отмечает, что в рекомендациях KDIGO содержится мало практической информации о способах оценки потребления фосфатов и методах уменьшения этого потребления. При этом KDIGO отсылает читателя к рекомендациям ERBP (2007) [7]. Вкратце, максимальное потребление фосфатов должно быть ограничено до 800–1000 мг/сут. Важным в этом аспекте является обучение и поддержка пациентов, а также исключение неоправданного снижения потребления белков. (См. также обзор Kalantar-Zadeh K и соавт.[1] и его изложение www.nephro.ru и www.ckd.ru)

4.1.8. У пациентов с ХБП 5D-стадии с целью коррекции персистирующей гиперфосфатемии мы рекомендуем увеличивать удаление фосфатов с помощью диализных методик (2C).

Эффективная коррекция гиперфосфатемии у диализных пациентов должна включать оценку потребления фосфатов с пищей, оценку скорости костного обмена (что поможет определить источник избыточного поступления фосфатов в кровь: костная резорбция или кишечная абсорбция), применение и эффективность терапии ФСП. Помимо этих мер следует тщательно рассмотреть возможность усиления выведения фосфатов на диализе путем увеличения диализного времени [10] и использования конвекционных технологий [14].

4.2.3. У пациентов с ХБП 5D стадии мы предлагаем поддерживать уровень ПТГ в диапазоне от двух- до девятикратного значения верхней границы нормы для используемого метода определения (2C). Мы предлагаем считать существенные изменения уровня ПТГ в пределах указанного диапазона в обоих направлениях основанием для начала или изменения терапии. Основной целью терапии должно быть предотвращение выхода уровня ПТГ за границы целевого диапазона (2C).

Рабочая группа ERBD считает, что значимые изменения в любом направлении внутри целевого диапазона должны побуждать к началу или изменению терапии для предотвращения выхода уровня ПТГ из целевого диапазона. Целевой диапазон был расширен с 2–4× (верхняя граница нормы) до 2–9×, поскольку удержания ПТГ в более узком диапазоне трудно достигнуть, данные об улучшении прогноза при соблюдении прежних норм были ограниченными и имелись свидетельства о частой встречаемости адинамической болезни кости у пациентов с такими уровнями ПТГ. Оценивая эти изменения (с которыми рабочая группа ERBD согласна), следует признать, что в РКИ не доказана связь адинамической болезни кости с сердечно-сосудистыми осложнениями.

Предложенное изменение целевого диапазона может привести к изменению терапевтической практики в ближайшие несколько лет, так как многие недавние исследования новых препаратов (синтетические аналоги витамина D и кальцимиметики) имели целевой диапазон ПТГ 150–300 пг/мл. Следует также помнить, что в последние годы под воздействием рекомендаций KDOQI произошло существенное снижение уровня фосфатов и ПТГ в популяции больных с ХБП. Горячо обсуждается вопрос, какую методологию использовать для определения ПТГ, но всеобъемлющего ответа он в рекомендациях не получил. Использование уровня

[1] *Kalantar-Zadeh K., Gutekunst L., Mehrotra R. et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease // Clin J Am Soc Nephrol. 2010. Vol. 5 (3). P. 519–530.*

костно-специфической или общей щелочной фосфатазы для интерпретации значений ПТГ малоинформативно (см. также комментарий к 3.2.3.).

4.2.4. У пациентов с ХБП 5D-стадии с повышенным или имеющим тенденцию к повышению уровнем ПТГ мы предлагаем проводить терапию кальцитриолом, или аналогами витамина D, или кальцимиметиками, или комбинацией кальцимиметиков и кальцитриола, или кальцимиметиков и аналогов витамина D (2B).

Большинство алгоритмов предлагают начинать терапию при умеренном повышении уровня ПТГ с кальцитриола или других аналогов витамина D. При отсутствии ответа, наличии гиперкальциемии, гиперфосфатемии или непереносимости препарата логично обратиться к кальцимиметикам (с учетом их доступности). Сочетание низких доз витамина D и кальцимиметика может оказаться эффективным, но исследования с «твердыми» конечными точками (паратиреоидэктомии, переломы и особенно – сердечно-сосудистая летальность и смертность), использующие такой подход, пока не проведены.

4.2.5. У пациентов с ХБП стадии 3–5D с тяжелым гиперпаратиреозом и не отвечающих на фармакологическую терапию мы предлагаем выполнять паратиреоидэктомию (2B).

Рабочая группа ERBP рассматривает паратиреоидэктомию (ПТЭ) как последний вариант решения проблемы при вторичном гиперпаратиреозе (кроме случаев, когда доступ к кальцимиметикам ограничен (например, из-за высокой стоимости). Кальцимиметики не идеальны для использования при ХБП 2–4-й стадии, поэтому ПТЭ может быть здесь оправдана, но для пациентов на диализе и в первые 12–18 месяцев после успешной трансплантации предпочтительно попробовать кальцимиметики перед решением вопроса о ПТЭ (титрование дозы следует проводить в течение 3–6 месяцев).

Использование кальцимиметиков при ХБП 2–4-й стадии затруднено, поскольку приводит к тяжелой гипокальциемии и к гиперфосфатемии. Возможности терапии этими препаратами расширяются после трансплантации, хотя их использование у реципиентов почечного трансплантата еще пока не зафиксировано в инструкции по применению (не проведены регистрационные исследования III фазы, исследующие исходы и безопасность терапии). По причине того что после трансплантации почки пациенты оказываются в условиях, соответствующих ХБП 2–3-й стадии, пациент, которому планируется трансплантация в ближайшие 24 месяца, не может рассматриваться как идеальный кандидат для терапии кальцимиметиками. Однако учитывая риски тяжелой посттрансплантационной гиперкальциемии, наблюдаемой в случаях тяжелого третичного ГПТ (панкреатит, нарушение сознания, нефролитиаз или острое почечное повреждение), перед трансплантацией требуется активное лечение МКН-ХБП.

Для остальных же пациентов могут быть рассмотрены любые варианты терапии, с учетом возможной предшествующей ПТЭ (шансы на успех при повторной операции будут ниже), соматического состояния больного, хирургических рисков, стоимости лечения (для пациента и для общества), а также вероятных осложнений.

4.3.2. Пациентам с ХБП 3-й стадии с уровнем ПТГ в пределах нормального диапазона и остеопорозом и/или высоким риском переломов мы предлагаем, так же как и в общей популяции, проводить лечение в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (2B).

Рабочая группа ERBD соглашается с таким подходом для пациентов с ХБП 3А-стадии (СКФ 45–60 мл/мин), поскольку у этих пациентов меньше вероятность прогрессирования до четвертой стадии и далее до диализа. Экскреторный резерв у этих пациентов выше (антирезорбтивные препараты – бифосфонаты выводятся преимущественно почечной экскрецией). Однако для пациентов с ХБП 3Б-стадии (без значимого прогрессирования) необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы или увеличении интервалов введения препаратов. Следует учитывать потенциальную нефротоксичность бифосфонатов (встречается редко и обычно связана с высокими дозами при внутривенном введении) и их накопление в скелете, приводящее к адинамической болезни кости и риску переломов [2].

Заключение рабочей группы ERBP

Осознавая трудности, с которыми сталкивается каждый клиницист, ERBD приветствует выход рекомендаций KDIGO по МКН-ХБП. Сложный процесс создания рекомендаций был серьезным вызовом для всех участников, и главное достижение – создание ясного и очень полезного документа, затрагивающего многие аспекты МКН-ХБП. В выражении своей позиции ERBD стремится сфокусировать внимание не на дефиците возможностей прямого воплощения 49 положений рекомендаций KDIGO в клиническую практику, а на призыве согласовать решения многих ключевых вопросов, которые поставлены в документе KDIGO. Ответом на этот вызов должна стать серия образовательных, практических и исследовательских проектов с целью улучшить помощь миллионам пациентов с МКН-ХБП сегодня и в будущем.

ERBD считает наиболее срочными и важными, требующими разрешения в будущих исследованиях, следующие вопросы.

1. Использовать ли уровень щелочной фосфатазы (или ее костной фракции) вместе с ПТГ у пациентов с додиализными стадиями ХБП, на диализе и после трансплантации для оценки скорости костного обмена? Использовать ли показатели продукта деградации I типа коллагена костного происхождения и/или TRAP5b вместе с ПТГ у пациентов с додиализными стадиями ХБП, на диализе и после трансплантации в качестве маркера скорости костной резорбции?

2. Измерять ли, когда и как уровни 25-OH витамина D у пациентов с додиализными стадиями ХБП, на диализе и после трансплантации?

3. Восполнять ли, когда и как дефицит 25-OH витамина D у пациентов с додиализными стадиями ХБП, на диализе и после трансплантации?

4. Использовать ли, когда и как синтетические аналоги витамина D у пациентов с додиализными стадиями ХБП, на диализе и после трансплантации?

5. Восполнять ли, когда и как до физиологического уровни 1,25(OH)2 витамина D, 25-OH витамина D или уровни этих обеих форм у пациентов с додиализными стадиями ХБП, на диализе и после трансплантации?

6. Выбирать ли, когда и как между применением 1,25(OH)2 витамина D, 25-OH витамина D или обеих форм у пациентов с додиализными стадиями ХБП, на диализе и после трансплантации?

7. Когда рассматривать показания к биопсии кости у пациентов с додиализными стадиями ХБП, на диализе и после трансплантации?

8. Как интерпретировать данные биопсии кости у пациентов с додиализными стадиями ХБП, на диализе и после трансплантации?

9. Проводить ли (когда и как) скрининг на предмет наличия сердечно-сосудистой кальцификации?

10. Как интерпретировать данные DEXA-денситометрии у пациентов с ХБП 3–4-й стадии (хотя это исследование и не рекомендовано KDIGO, но в реальной практике оно выполняется, и часто не по назначению нефрологов)?

11. Использовать ли (и как) бифосфонаты у пациентов с ХБП 3–4-й стадии и после трансплантации (при том, что существует консенсус – избегать их использования у пациентов на диализе) с учетом серьезности риска адинамической болезни кости? Это особенно актуально для нефрологов, работающих с пациентами с заболеваниями скелета, направленными из клиник остеопороза и от других специалистов, так как известно, что, с одной стороны, высокие дозы определенных бифосфонатов могут быть нефротоксичными (при внутривенном введении) при ХБП, но с другой – терапия бифосфонатами может защитить от потери костной массы, вызываемой стероидами после трансплантации почки.

12. Когда следует избегать применения преимущественно кальций-содержащих фосфат-связывающих препаратов (и существуют ли свидетельства наличия «безопасного предела нагрузки кальцием»)?

13. Когда и как использовать ингибиторы натрий-фосфатного ко-транспортера NPT2b в кишечнике (никотинамид)?

14. Когда показаны кальцимиметики, в каких субпопуляциях – пациентов с додиализными стадиями ХБП, на диализе и после трансплантации – и на какой период времени и т. д.?

15. Когда требуется хирургическая паратиреоидэктомия, следует ли до ее выполнения пробовать применить кальцимиметики и как использовать их в условиях хирургической паратиреоидэктомии? Какой вид хирургической паратиреоидэктомии рекомендован разным группам пациентов?

16. Как наилучшим образом использовать различные концентрации кальция в диализирующем растворе в комбинации с применением витамина D и других средств?

17. Предотвращать ли выход уровня фосфатов из нормального диапазона (используя диету с ограничением фосфатов, фосфат-связывающие препараты) до того, как будет выявлена гиперфосфатемия?

18. Как наилучшим образом воздействовать на адинамическую болезнь кости при ее выявлении (клинически, лабораторно или наилучшим методом – гистоморфометрическим анализом)? Возможные варианты включают в себя мероприятия, приводящие к снижению уровня кальция плазмы, повышению уровней фосфатов и ПТГ в плазме, а также применение аналогов ПТГ (терипаратид).

Литература

1. *Adragao T., Herberth J., Monier-Faugere M.C. et al.* Femoral bone mineral density reflects histologically determined cortical bone volume in hemodialysis patients // Osteoporos Int. 2010. Vol. 21. P. 619–625.

2. *Amerling R., Harbord N.B., Pullman J. et al.* Biphosphonate use in chronic kidney disease: association with adynamic bone disease in a bone histology series // Blood Purif. 2010. Vol. 29. P. 293–299.

3. *Barretto F.C., Barreto D.V., Moyses R.M. et al.* K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low turnover bone disease in hemodialysis patients // Kidney Int. 2008. Vol. 73. P. 771–777.

4. *Block G.A., Persky M.S., Ketteler M. et al.* A randomized double-blind pilot study of serum phosphorus normalization in chronic kidney disease: a new paradigm for clinical outcomes studies in nephrology // Hemodial. Int. 2009. Vol. 13. P. 360–362.

5. *Covic A., Kothawala P., Bernal M. et al.* Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease // Nephrol. Dial. Transplant. 2009. Vol. 24. P. 1506–1523.

6. *Drüeke T.B., Ritz E.* Treatment of secondary hyperparathyroidism in CKD patients with cinacalcet and/or vitamin D derivatives // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 4. P. 234–241.

7. *Fouque D., Vennegoor M., ter Wee P. et al.* EBPG guideline on nutrition // Nephrol. Dial. Transplant. 2007. Vol. 22. P. ii45–ii87.

8. *Goldsmith D.* Routine screening for vascular calcification in chronic kidney disease – the case against // Semin. Dial. 2010. Vol. 23. P. 280–282.

9. *Goldsmith D.J., Covic A., Fouque D. et al.* Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement // Nephrol. Dial Transplant. 2010 Sep 9. [Epub ahead of print] doi: 10.1093/ndt/gfq513.

10. *Kuhlmann M.K.* Phosphate elimination in modalities of hemodialysis and peritoneal dialysis // Blood Purif. 2010. Vol. 29. P. 137–144.

11. *London G.M.* Awareness of vascular calcification alters mineral metabolism management // Semin. Dial. 2010. Vol. 23. P. 267–270.

12. *Moore C., Yee J., Malluche H. et al.* Relationship between bone histology and markers of bone and mineral metabolism in African-American hemodialysis patients // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 4. P. 1484–1493.

13. *Souberbielle J.C., Cavalier E., Jean G.* Interpretation of serum parathyroid hormone concentrations in dialysis patients: what do the KDIGO guidelines change for the clinical laboratory // Clin. Chem. Lab. Med. 2010. Vol. 48. P. 769–774.

14. *Tonelli M., Wang W., Hemmelgarn B. et al.* Alberta Kidney Disease Network. Phosphate removal with several thrice-weekly dialysis methods in overweight hemodialysis patients // Am. J. Kidney. Dis. 2009. Vol. 54. P. 1108–1115.

15. *Zoccali C., Abramowicz D., Cannata-Andia J.B. et al.* European best practice quo vadis? From European Best Practice Guidelines (EBPG) to European Renal Best Practice (ERBP) // Nephrol. Dial. Transplant. 2008. Vol. 23. № 7. P. 2162–2166.