

Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек

Рабочая группа по анемии

Российское Диализное Общество

Общество Нефрологов России

Шило В.Ю., Земченков А.Ю., Гуревич К.Я., Добронравов В.А.,
Лысенко (Козловская) Л.В., Ермоленко В.М., Смирнов А.В., Томилина Н.А.,
Хасабов Н.Н., Шилов Е.М., Шостка Г.Д.

Russian national clinical recommendations for diagnosis and treatment of anemia in chronic kidney disease

Anemia working group

Russian Dialysis Society

Nephrology Society of Russia

Shilo V.Yu., Zemchenkov A.Yu., Gurevich K.Ya., Dobronravov V.A.,
Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Ermolenko V.M., Smirnov A.V., Tomilina N.A.,
Khasabov N.N., Shilov E.M., Shostka G.D.

Ключевые слова: клинические рекомендации; анемия; препараты железа; эритропоэтин, средства, стимулирующие эритропоэз; целевой диапазон гемоглобина; гемотрансфузии

Резюме

Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек являются обновлением национальных рекомендаций, подготовленных Рабочей группой по анемии в 2006 году, и учитывают накопленную информацию, полученную в ходе первичного и повторных анализов результатов крупных международных клинических исследований и их мета-анализов, опубликованных до декабря 2015 года. Учтены выводы и положения рекомендаций KDIGO (2012), ряда национальных и европейских рекомендаций и комментариев к ним, а также имеющаяся информация об особенностях российской популяции и реальной клинической практики. Целевым уровнем гемоглобина для всех пациентов с ХБП определен диапазон от 100 до 120 г/л, выделены группы пациентов, которые могут получить преимущества от уровней гемоглобина вблизи нижней и верхней границ диапазона. Определены алгоритмы обследования и терапии при анемии, а также при недостаточном ответе на терапию. Первой линией терапии часто являются препараты железа; введена рекомендация по ограничению эскалации дозы эритропоэтина при недостаточном ответе. Увеличение недельной дозы эритропоэтина более 12 тыс. МЕ/неделю редко приводит к повышению уровня гемоглобина, но увеличивает риски, связанные с терапией эритропоэтином. Сохранено крайне консервативное отношение к гемотрансфузиям.

Abstract

Russian national clinical recommendations for diagnosis and treatment of anemia in chronic kidney disease are renewal of the national recommendations issued in 2006 by Anemia Working Group previously and accumulate information from large multicenter clinical trials and re-analysis and meta-analysis of data published until December 2015. The working group considered statements and rationales of KDIGO (2012), other national guidelines and position statements as well as Russia population feature and real practice conditions. The target level for hemoglobin is defined as 10.0-12.0 g/dl. The groups of patients, which can benefit with hemoglobin level close to lower and upper border of the target range are described. The algorithms of patient evaluation and therapy are recommended as well as the evaluation of non-responders. First line therapy in most cases is iron; the erythropoietin (EPO) dose escalation in resistant cases should be limited. The exceeding of weekly dose of 12,000 IE rarely leads to hemoglobin increase but extends the risks linked to EPO therapy. Blood transfusion is indicated in very limited number of conditions.

Key words: *Clinical Practice Guideline; anemia; iron; erythropoietin; erythropoiesis-stimulating agent; hemoglobin target range; red cell transfusion*

Сокращения

ГД	– гемодиализ
ДН	– диабетическая нефропатия
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЗПТ	– заместительная почечная терапия
ПА	– перитонеальный диализ
РКИ	– рандомизированное контролируемое исследование
рчЭПО	– рекомбинантный человеческий эритропоэтин
СД	– сахарный диабет
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СРБ	– С-реактивный белок
ССО	– сердечно-сосудистые осложнения
ССЭ	– средства, стимулирующие эритропоэз
ТП	– трансплантация почки
ХБП	– хроническая болезнь почек
ЭПО	– эритропоэтин
CERA	– Continuous erythropoietin receptor activator – эпоэтин бета (метоксиполиэтиленгликоль)
Hb	– гемоглобин
HIF	– индуцируемый гипоксией фактор
PRCA	– Pure red cell aplasia – парциальная красно-клеточная аплазия
%TSAT	– % насыщения трансферрина

Исследования

CHOIR	– Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency
CREATE	– Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment With Epoetin Beta Trial
TREAT	– Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy
KDIGO	– Kidney Disease: Improving Global Outcome – независимая международная инициатива, поддерживаемая консорциумом спонсоров
KDOQI	– Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – Инициатива Национального почечного фонда (США)
GRADE	– Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation – система оценки клинических рекомендаций

Методика оценки силы рекомендаций и уровня их доказательности, использованная при составлении данных клинических рекомендаций*

По силе рекомендации подразделяются на три категории в порядке уменьшения: уровень 1 (эксперты рекомендуют); уровень 2 (эксперты предлагают); нет градации («недифференцированный уровень») (таблица 1).

Сила доказательности рекомендаций подразделена на 4 уровня (таблица 2).

Таблица 1

Оценка силы рекомендаций

	Оценка рекомендации		
	с позиции пациента	с позиции врача	с позиции организатора здравоохранения
Уровень 1 (эксперты рекомендуют)	Большинство пациентов в данной ситуации предпочли бы рекомендованные действия, и лишь небольшая часть из них отвергла бы их	Большинству пациентов врач будет выполнять рекомендованные действия	Рекомендацию следует рассмотреть с точки зрения внедрения в практику или для выработки критерия качества помощи
Уровень 2 (эксперты предлагают)	Большая часть пациентов в данной ситуации предпочли бы рекомендованные действия, но меньшая часть отвергла бы их	Для разных пациентов адекватными могут быть различные подходы. Каждому пациенту необходима помощь в выборе решения, соответствующего его потребностям и предпочтениям	Вероятно, рекомендация, потребует обсуждения с участием заинтересованных сторон до реализации в организационных решениях
Нет градации (недифференцируемый уровень) НГ	Уровень устанавливается в тех случаях, когда рекомендации основаны на здравом смысле, или, когда тема не предполагает возможности адекватного применения системы доказательств, используемых в клинической практике. Положения не предполагается интерпретировать в строгие рекомендации.		

Таблица 2

Оценка уровня доказательности

Уровень	Качество свидетельств	Значение
A	высокое	Эксперты уверены, что истинный эффект будет близок к ожидаемому
B	среднее	Вероятно, что истинный эффект будет близок к ожидаемому, но возможно и существенное различие
C	низкое	Истинный эффект может существенно отличаться от ожидаемого
D	очень низкое	Ожидаемый эффект является очень неопределенным и может быть весьма далеким от истинного

Использование рекомендаций

Настоящие рекомендации являются обновлением национальных рекомендаций, подготовленных Рабочей группой по анемии в 2006 году и учитывают накопленную новую информацию, прежде всего, полученную в крупных международных клинических исследованиях, в результате их первичного анализа, ре-анализа и мета-анализов, опубликованных в 2006-2015 годах. Учтены выводы и положения рекомендаций KDIGO (2012), ряда национальных и европейских рекомендаций и комментариев к ним, а также имеющаяся информация об особенностях российской популяции и реальной клинической практики. Таким образом, Рабочей группой предприняты максимальные усилия, чтобы использовать всю доступную информацию, однако рекомендации не являются и не могут быть использованы как стандарт помощи или основание для назначения обследования или курса лечения. При учете индивидуальных особенностей и потребностей пациентов, доступных ресурсов и установленных ограничений в реальной практике неизбежны и необходимы вариации подходов. Каждый врач и организатор здравоохранения при использовании рекомендаций принимает ответственность за адекватность использования положений рекомендаций к каждой конкретной ситуации. Оценки силы и степени доказательности отдельных положений помогут в принятии решения.

Раздел 1. Распространенность анемии почечного генеза. Актуальность и клиническая значимость проблемы

Нефрогенная анемия закономерно осложняет течение ХПН и обычно наблюдается при снижении СКФ до 40-60 мл/мин, но иногда и на более ранних стадиях заболевания, например, при ДН.

Анемия при ХБП носит характер гипорегенераторной, нормохромной и нормоцитарной, со сниженным числом ретикулоцитов и особенно выражена к началу ЗПТ и у пациентов на диализе. Анемия почечного генеза широко распространена при всех видах ЗПТ, однако наибольшее число больных с анемией наблюдается на программном ГД: при отсутствии лечения уровень Hb менее 100 г/л обычно наблюдается более чем у 90% больных. Несмотря на ее множественный генез, решающий вклад в патогенез нефрогенной анемии вносит дефицит выработки эндогенного ЭПО в почках. В доэритропоэтиновую эпоху адекватная коррекция анемии у больных на диализе была трудноразрешимой задачей и решалась главным образом при помощи гемотрансфузий, что повышало риск немедленных трансфузионных реакций, передачи вирусных инфекций, перегрузки железом, сенсбилизации. Разработка и внедрение в клиническую практику препаратов рчЭПО не только революционным образом повлияли на лечение анемии, но и в целом изменили представление об адекватности ЗПТ. Как показали результаты контролируемых рандомизированных исследований, выполненных в полном соответствии с принципами доказательной медицины, лечение нефрогенной анемии непосредственно снижает заболеваемость и смертность больных с ХБП, главным образом за счет сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений. К другим позитивным результатам коррекции анемии можно отнести улучшение качества жизни, повышение работоспособности, увеличение переносимости физических нагрузок, улучшение когнитивной и половой функций. Сле-

довательно, анемия является потенциально изменяемым фактором риска заболеваемости и смертности больных на ЗПТ. Ее своевременная коррекция до рекомендуемых целевых значений является необходимым условием медицинской и социальной реабилитации больных на ЗПТ и повышает эффективность лечения в целом.

В последние годы все большее внимание уделяется профилактике и коррекции анемии на ранних стадиях в структуре нефро- и кардиопротекции у больных с ХБП. У значительного числа больных к началу ЗПТ анемия весьма выражена. Возможно, что коррекция анемии может способствовать и уменьшению темпов прогрессирования ХБП. Поэтому коррекцию анемии можно рассматривать как важную часть программы нефропротективной терапии для снижения риска смерти этой категории пациентов как до, так и после начала ЗПТ.

Распространенность и выраженность анемии на ЗПТ в России значительно превышает аналогичные показатели развитых стран мира. Так, по данным ESAM, более половины больных в Западной Европе (53%) достигли целевого уровня Hb (>110 г/л). Существенный прогресс был достигнут в коррекции анемии и в России. Если в 2005 г. больных с целевым уровнем Hb, по данным Регистра Российского диализного общества, было не более 20%, то к 2010 г. их число возросло до 50%. Существенно снизилось число пациентов с недопустимо низкими значениями Hb (менее 90 г/л). Однако все еще наблюдаются существенные различия в результатах лечения анемии в различных регионах нашей страны, которые не всегда можно объяснить нехваткой препаратов для лечения анемии или недостаточной технической оснащенностью диализных отделений. Следовательно, проблема коррекции анемии на ЗПТ в нашей стране остается актуальной и имеет высокую клиническую значимость.

Создание и внедрение в клиническую практику рекомендаций по лечению анемии благоприятным образом сказалось на результатах лечения анемии. Так, по данным исследования ESAM II, после внедрения Европейских рекомендаций ЕВРРГ число больных, достигших целевого уровня Hb, возросло с 53 до 67%. Несмотря на наличие международных рекомендаций, многие страны создают национальные рекомендации с учетом особенностей системы здравоохранения каждой страны и состава пациентов. В нашей стране создание национальных рекомендаций стало особенно актуальным после включения ряда препаратов ЭПО и железа в Перечень лекарственных препаратов для обеспечения льготных категорий больных, что впервые создало предпосылки для возможности коррекции почечной анемии на всей территории России. В основу Российских национальных рекомендаций 2006 г.

легли данные Российских исследований, международные рекомендации ЕВРРГ, ОРТА, рекомендации NKF-K/DOQI, разработанные на основе опубликованных результатов клинических исследований, выполненных с позиций доказательной медицины. За этот период завершены и опубликованы крупные международные контролируемые исследования, в большинстве которых принимали участие и Российские центры, опубликованы международные рекомендации экспертов KDIGO, а также позиции и комментарии к ним различных международных и национальных нефрологических обществ и ассоциаций. С учетом существенного различия состава больных, их демографических и клинических характеристик, а также особенностей системы здравоохранения, рабочая группа считает необходимым создание обновленных Российских национальных рекомендаций в редакции.

Раздел 2. Определение. Диагностика. Цели лечения

2.1. Определение

Определение анемии в равной степени относится к больным на преддиализных стадиях ХБП и применимо к больным на ЗПТ, независимо от ее модальности (ГД, ПД, аллотрансплатация почки). Основным критерий диагностики анемии у пациентов с ХБП – снижение концентрации Hb ниже среднего уровня на 2 стандартных отклонения (т.е. до уровня менее чем у 95% здоровых лиц) с учетом возраста и пола. Представленные значения сравнимы с аналогичными показателями, которые были взяты за основу определения анемии, представленного экспертами Всемирной Организации Здравоохранения несколько десятилетий назад (<120 г/л у женщин и <130 г/л у мужчин). Тем не менее, для России величина оптимальной концентрации Hb для пациентов с ХБП определена по уровням Hb, характерным для лиц европейской популяции, проживающих на высоте ниже 1500 м над уровнем моря и не страдающих сопутствующими заболеваниями.

Рекомендация 2.1.1. Анемией у больных на ЗПТ следует считать снижение Hb:

- <115 г/л у взрослых женщин;
- <135 г/л у взрослых мужчин;
- <120 г/л у пожилых мужчин и женщин (старше 70 лет).

Снижение Hb ниже указанных значений требует проведения диагностических мероприятий для уточнения причин развития анемии.

При постоянном наблюдении пациентов с ХБП и наличии данных об уровне Hb можно заметить начальные сдвиги этих показателей в сторону снижения. Уменьшение Hb более чем на 15% от обычно индивидуального физиологического уровня даже

при значениях данных параметров, формально еще превышающих нижнюю границу нормы, отражает прогрессирование почечной патологии и впоследствии, как правило, приводит к появлению явной анемии. Такая начальная отрицательная динамика Hb может отмечаться уже во 2-й стадии ХБП (СКФ 60-89 мл/мин) и более характерна для лиц мужского пола. В такой ситуации целесообразно проведение соответствующей (превентивной) диагностики и лечения.

2.2. Патогенез

Основные причины развития анемии при ХБП – недостаток выработки эндогенного ЭПО, уменьшение срока жизни эритроцитов в условиях уремического окружения (супрафизиологический гемолиз) и дефицит железа. Таким образом, почечную анемию можно характеризовать как гипорегенераторную ЭПО-дефицитную с признаками гемолиза и дефицита железа. Срок жизни нормальных эритроцитов составляет 100-120 суток, но при уремии он сокращается до 80 суток. Применение различных методов диализа не позволяет нормализовать время полужизни эритроцитов, но в сыворотке здоровых лиц продолжительность жизни эритроцитов больных с ХБП полностью нормализуется, свидетельствуя, что снижение времени полужизни обусловлено не дефектом самих эритроцитов, а уремическим окружением. Существенное значение в усилении анемизации имеют кровопотери, связанные как с ГД (остатки крови в экстракорпоральном контуре, кровотечения из мест пункции, взятие крови на анализы), так и скрытые кровопотери в желудочно-кишечном тракте. Последние отчасти обусловлены дефектом тромбоцитов и усугубляются на фоне

применения гепарина. В то же время, адекватный ГД, уменьшая содержание уремических токсинов в сыворотке, включая возможные ингибиторы эритропоэза, положительно влияет на продукцию эритроцитов.

Для уремии характерен как абсолютный, так и относительный дефицит эндогенного ЭПО. Дифференцировка мультипотентных стволовых клеток в зрелые эритроциты осуществляется под контролем ЭПО, особенно в ранних стадиях эритропоэза. В физиологических условиях поддерживается обратная зависимость между уровнем Hb и синтезом эндогенного ЭПО. Например, потеря даже 500 мл крови вполне достаточна для повышения уровня сигнальной РНК и последующей активной экспрессии ЭПО перитубулярными фибробластами интерстиция коркового и мозгового слоя почки. При выраженной постгеморрагической анемии уровень эндогенного ЭПО может повышаться в десятки, сотни и даже тысячи раз по сравнению с первоначальным. У большинства пациентов с ХПН такого повышения не происходит, хотя на ранних стадиях ХБП почки сохраняют способность к синтезу и высвобождению ЭПО в ответ на гипоксию. Для ХБП характерна диссоциация между уровнем Hb в крови и ренальной продукцией ЭПО. В основе этого феномена, как полагают, лежит нарушение сложнейшего взаимодействия интерстициальных фибробластов, капилляров и тубулярных клеток, необходимых для обеспечения нормального гемопоэза.

При некоторых формах ХБП, в частности, при ДН, дисфункция развивается еще при умеренно сниженной СКФ на разных уровнях и проявляется утолщением базальной мембраны капилляров клубочка, канальцевой гипертрофией, повышением реабсорбции натрия, стагнацией кровотока в перитубулярных капиллярах, что нарушает синтез ЭПО.

Для восприятия и интеграции ответа почки на гипоксию критически важен индуцируемый гипоксией фактор (HIF). HIF регулирует транскрипцию кислород-чувствительных генов, таких как ген ЭПО, а также активность других важных медиаторов, в частности, VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста), транспортеров глюкозы и синтетазы окиси азота. HIF – гетеродимер, состоящий из α - и β -субъединиц, его постоянно экспрессируют почки. В отсутствие гипоксии HIF-1 α и HIF-2 α быстро деградируют. При падении уровня Hb происходит ингибирование деградации α -субъединиц, что создает условия димеризации с HIF-1 α . В результате активный комплекс HIF связывается комплементарным сайтом «усиливающего» участка гена ЭПО, повышая продукцию последнего. Активные кислородные радикалы, содержание которых всегда повышено при ХБП, ускоряют деградацию HIF-1 α и подавляют экспрессию гена ЭПО, ослабляя адаптацию канальцевых клеток к гипоксии на молекулярном уровне. К подобной деградации HIF-1 α приводит

и гипергликемия при ДН. В последнем случае определенную роль в недостаточной продукции ЭПО играет и автономная полинейропатия.

2.3. Диагностика анемии

Анемия при ХБП может развиваться вследствие разных причин, помимо дефицита ЭПО. Базовое клинико-лабораторное обследование призвано дать информацию о степени и типе анемии, активности эритропоэза, о наличии функционально активного железа, доступного для эритропоэза, и его запасах. Исследование концентрации ЭПО в плазме крови, как правило, не требуется. Простое сочетание «наличия ХБП и снижения Hb» не является основанием для диагноза «почечной» анемии. В целом, диагноз почечной анемии устанавливается после исключения анемии другого происхождения. Чем более выражено несоответствие между степенью анемии и тяжестью течения ХБП (сохранная СКФ, низкая протеинурия, нормотензия), тем более тщательной проверки требует наличие анемии в отношении других возможных ее причин, помимо дефицита продукции ЭПО. Наоборот, отрицательные тесты, при отсутствии данных в пользу любой иной этиологии анемии (железодефицит/кровопотери, опухоли, цитостатики, гемолиз и пр.), с высокой долей вероятности указывают на дефицит продукции ЭПО как причину снижения Hb.

Концентрацию Hb наиболее правильно определять в периферической венозной крови. Для пациентов на преддиализной стадии и больных, получающих ПД, время взятия пробы несущественно, так как у них объем плазмы является относительно постоянной величиной. Однако для пациентов на ГД время взятия пробы для лабораторного анализа – важный фактор, и определять уровень Hb следует только в пробах, полученных до начала процедуры ГД. Пробу крови у больных на ГД нежелательно брать после 2-дневного интервала (как правило, после выходных), так как возрастает вероятность недооценки концентрации Hb в постдиализном периоде.

Рекомендация 2.3.1. До назначения средств, стимулирующих эритропоэз (ССЭ), у пациентов с ХБП необходимо провести первичное клинико-лабораторное обследование (см. Раздел 2.3) для выявления иных возможных причин анемии, усугубляющих относительный дефицит ЭПО. (НГ)

Рекомендация 2.3.2. Диагноз почечной анемии должен рассматриваться, если: (НГ)

- имеется значительное нарушение функции почек; а также
- во время проведения диагностических исследований не было установлено иных причин возникновения анемии, кроме ХБП.

2.4. Диагностика почечной анемии: минимальный объем необходимых исследований

Рекомендация 2.4.1. Базовое первичное клиничко-лабораторное обследование должно включать определение следующих показателей: (НГ)

- концентрация Hb – для определения степени анемии;
- эритроцитарные индексы (средний корпускулярный объем и среднее содержание Hb) – для выявления типа анемии;
- количество ретикулоцитов (абсолютное) – для оценки активности эритропоэза;
- концентрация ферритина в плазме (сыворотке) – для определения запасов железа;
- количество железа, доступного для эритропоэза, оценивают путем измерения одного из следующих параметров:
- % насыщения трансферрина (%TSAT – transferrin saturation) в плазме или сыворотке;
- процентное соотношение гипохромных эритроцитов (HRC);
- концентрация СРБ в плазме или сыворотке – для выявления воспалительной реакции.

Рекомендация 2.4.2. В случае недостаточной информативности данных, полученных на начальном этапе, следует провести развернутое клиническое обследование, которое может включать: (НГ)

- выявление кровопотери через ЖКТ (тест на скрытую кровь);
- исследование концентрации в плазме витамина B12 и содержания фолиевой кислоты;
- определение концентрации в плазме или сыворотке интактного паратиреоидного гормона (iPTH);
- расчет лейкоцитарной формулы крови и определение количества тромбоцитов;
- гемолитические тесты;
- электрофорез или иммуноблоттинг белков крови (мочи);
- определение концентрации алюминия в плазме крови;
- в отдельных случаях – электрофорез Hb и исследование костного мозга.

2.5. Целевые уровни Hb при лечении почечной анемии

Ранее большинство рекомендаций целью лечения ставили повышение уровня Hb >110 г/л. Несмотря на появлявшиеся отдельные сообщения, в которых повышение Hb до субнормальных и даже нормальных значений у отдельных групп пациентов имели потенциальные преимущества, требова-

лись контролируемые исследования, позволяющие судить о том, насколько возможная польза от такого повышения Hb может перевесить негативные аспекты повышения стоимости лечения и потенциально неблагоприятные побочные эффекты. Данные недавно опубликованных, в том числе многоцентровых исследований не подтвердили преимуществ нормализации Hb в профилактике ССО у диализных больных.

В настоящее время, согласно большинству имеющихся рекомендаций, целью лечения является повышение уровня Hb до 100-120 г/л, и это в равной степени относится к больным как в преддиализных стадиях ХБП, так и к больным на диализе и после ТП. Недавно опубликованные международные рекомендации группы экспертов KDIGO (2012) предписывают начинать лечение рЧЭПО лишь при снижении уровня Hb до 90-100 г/л, при этом верхняя граница для большинства пациентов определена на уровне 115 г/л.

Особо подчеркивается, что при применении ССЭ пациентам с почечной анемией не следует умышленно стремиться довести уровень Hb выше 130 г/л. Нижняя граница целевого уровня Hb должна быть достигнута не позднее чем через 4 месяца от начала терапии. Ограничения верхней границы уровня Hb предусмотрены для лиц пожилого возраста, больных СД и пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. Такие же ограничения справедливы в отношении больных с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Для этих категорий больных рекомендовано придерживаться нижней границы целевого диапазона Hb. Вместе с тем, при сочетании ХБП с заболеваниями, связанными с резко выраженной системной/локальной гипоксией (например, при хронической болезни легких), с определенной осторожностью целесообразно достижение более высоких значений Hb.

По-видимому, первой среди ряда негативных исследований была публикация A. Besarab с соавт. (1998), в которой обобщены результаты наблюдения за 1233 диализными больными, у 618 из которых целевой гематокрит равнялся 42% и у 615 – 30%. За время лечения умерли 150 больных I группы и 113 II группы, острый инфаркт случился соответственно у 19 и 14 пациентов, при этом у больных I группы значительно улучшилось качество жизни. Исследование было прекращено ранее запланированного срока из-за больших рисков, связанных с более высоким целевым уровнем гематокрита. В Канадском исследовании (Foley et al., 2000) у пациентов на диализе нормализация Hb не приводила к регрессии гипертрофии миокарда левого желудочка, однако предотвращала развитие дилатации ЛЖ. В североамериканском исследовании, в котором участвовали около 600 пациентов (Parfrey et al., 2005) без сердечной патологии перед началом диа-

лиза, нормализация Hb влияла на параметры внутрисердечной гемодинамики и на развитие сердечной недостаточности. Частота смертей и побочных эффектов у больных, достигших и не достигших целевых значений Hb, достоверно не различалась. У первых оказалось выше качество жизни (по шкале SF-36). В исследовании Alys и соавт. (2005) у больных с IV стадией ХБП на фоне частичной коррекции анемии рчЭПО наблюдали улучшение левожелудочковых индексов у больных с исходно низкими показателями Hb (<100 г/л). Результаты последующих 3 больших многоцентровых исследований (CHOIR, CREATE и TREAT) не подтвердили гипотезу о преимуществе нормализации Hb в плане профилактики ССО. Анализ этих исследований свидетельствует, что усилия по достижению близких к нормальным значениям Hb и гематокрита как у больных с преддиализной ХПН, так и у пациентов на диализе не только не предотвращают у них развитие ССО, но способны усугубить риск развития этих осложнений. Об этом же говорят данные Кокрановского обзора, в котором проанализированы данные 22 РКИ с участием 3707 пациентов. Анализ этих исследований убедительно продемонстрировал, что уровень Hb >133 г/л не приводил к достоверному снижению смертности по сравнению с Hb 120 г/л как у пациентов с преддиализной ХПН, так и у больных на ЗПТ. Высокие значения Hb не предупреждали прогрессирования ХПН, число побочных эффектов достоверно не различалось, однако риск развития гипертензии у больных с Hb >120 г/л был ниже, чем при Hb >133 г/л. Отсутствовала достоверная разница в частоте тромбозов сосудистого доступа.

Отдельный интерес вызывает проблема коррекции анемии у больных с ДН и уреимией, у которых анемия развивается в ранние сроки и у которых раньше начинают ЗПТ, чем при ХПН, вызванной гломерулонефритом, поликистозом и другой нозологией. В более ранних РКИ, посвященных этой проблеме – ACORD (Ritz и соавт., 2007) и IRIDIEM (Stevens и соавт., 2010) – не установлено регрессии гипертрофии миокарда левого желудочка на фоне более высоких значений Hb.

Основополагающим РКИ по проблеме коррекции анемии у больных с ДН и ХБП является исследование TREAT (Pfeffer и соавт., 2009), являющееся, по мнению F. Locatelli (2011), лучшим из когда-либо проведенных в нефрологии. В этом исследовании участвовали 4038 больных СД II типа с поражением почек, которые еще не нуждались в ЗПТ. Из них 2012 участникам проводилась постоянная терапия дарбэпоэтином альфа, с тем, чтобы повысить Hb до 130 г/л, а 2026 пациентам контрольной группы дарбэпоэтин альфа назначали эпизодически в небольших дозах на короткое время при снижении уровня Hb <90 г/л. Больные обеих групп получали препараты железа.

В исследовании TREAT не удалось показать, что более полная коррекция анемии снижает частоту сердечно-сосудистых событий, включая гипертрофию миокарда левого желудочка (суррогатный маркер) и летальность больных ХБП IV и V стадии. Более того, у больных, у которых удалось достигнуть близких к нормальным значениям Hb и гематокрита, чаще возникали различные ССО. Так, у больных, у которых на фоне сочетанной терапии дарбэпоэтином альфа и препаратами железа Hb повысился с 104 до 125 г/л, риск инсульта удваивался и участилось прогрессирование злокачественных новообразований. Риск ССО и повышения летальности оказался наиболее высоким у пациентов, у которых из-за неудовлетворительного гемопоэтического ответа на ранних этапах лечения приходилось применять большие дозы дарбэпоэтина альфа (Solomon S. et al., 2010).

В исследовании TREAT у больных контрольной группы, не получавших дарбэпоэтин альфа постоянно, а лечившихся только препаратами железа, уровень Hb через 30 месяцев лечения повысился со 104 до 110 г/л. Таким образом, исследование TREAT смещает акценты алгоритма коррекции анемии у больных с ХБП.

Однако, если внимательно посмотреть на состав больных в перечисленных крупных РКИ, то совершенно очевидно, что российская популяция больных с ХБП, в том числе пациенты, находящиеся на диализе, существенно отличается по демографии и клиническим характеристикам. Российские пациенты существенно моложе, имеют меньшую частоту ДН и тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы. Кроме того, для Российской практики не характерны высокие дозы рчЭПО, применявшиеся в этих исследованиях.

Рекомендация 2.5.1. С учетом состава и характеристики больных в РФ, целевой уровень Hb для всех пациентов с ХБП рекомендован в диапазоне 100-120 г/л. (2С)

Рекомендация 2.5.2. Приближаться к верхней границе рекомендовано: (НГ)

- у пациентов низкого риска (молодых, без выраженной сердечно-сосудистой патологии);
- у пациентов со стенокардией и другими проявлениями ишемической болезни сердца, у которых снижение уровня Hb приводит к усилению симптомов ишемии, а также
- у пациентов, демонстрирующих улучшение качества жизни при более высоких значениях Hb.

Рекомендация 2.5.3. У пациентов высокого риска, особенно больных с СД, злокачественными новообразованиями, инсультом, ишемическим поражением сердца, тяжелым поражением периферических сосудов, осложненным сосудистым доступом и недостаточным ответом

на терапию, применять ССЭ следует с осторожностью. У таких больных уровень Hb должен приближаться к нижней границе целевого диапазона. (НГ)

Рекомендация 2.5.4. У всех взрослых пациентов не рекомендовано применять ССЭ для умышленного повышения уровня Hb >130 г/л. (1А)

Раздел 3. Лечение почечной анемии

3.1. Лечение анемии с использованием препаратов железа

Дефицит железа – важный фактор развития почечной анемии, является распространенным состоянием как в общей популяции, так и в популяции больных с ХБП. Следует различать относительный и абсолютный дефицит железа. Абсолютный дефицит железа – это общее снижение запасов железа в организме, определяемое при снижении ферритина сыворотки ниже 100 мкг/л. Функциональный дефицит железа (ферритин >100 мкг/л, при этом насыщение трансферрина <20%) проявляется неспособностью обеспечить необходимым количеством железа пролиферирующие эритробласты, несмотря на достаточные запасы железа в организме. Функциональный дефицит железа нередко развивается во время коррекции анемии препаратами рчЭПО, при воспалительных заболеваниях или при недооценке степени хронической кровопотери.

Рекомендация 3.1.1. Следует различать абсолютный и функциональный дефицит железа. (НГ)

Рекомендация 3.1.2. Показатели обмена железа необходимо определять до начала терапии ССЭ и не реже 1 раз в 3 месяца: (НГ)

- ферритин сыворотки;
- % насыщения трансферрина (и/или % гипохромных эритроцитов).

В преддиализном периоде анемия нередко обусловлена дефицитом железа, который не может быть компенсирован изменениями диеты. В отсутствие причин для явных нарушений всасывания железа в ЖКТ следует использовать пероральные препараты железа с учетом потенциальной токсичности двухвалентного железа для эпителия проксимальных канальцев. Приемлемо применение любых препаратов железа для приема внутрь. Суточная доза элементарного железа должна составлять как минимум 200 мг. При наличии нарушений ЖКТ или других причин ухудшения всасывания железа (включая прогрессирование уремии) следует использовать препараты железа для парентерального применения. Указанием на недостаточное всасывание железа может быть неудовлетворительная динамика лабораторных показателей дефицита железа на фоне приема пероральных препаратов железа. Их непереносимость является дополнительным по-

казанием для применения железа парентерально. Развитие дефицита железа на фоне лечения ЭСС требует быстрой его коррекции, которая возможна только при парентеральном введении препаратов железа. Оптимальные уровни показателей обмена железа представлены в таблице 3.

Таблица 3

Оптимальные уровни показателей обмена железа

Параметр	Оптимально
Ферритин, мкг/л	200-500
Насыщение трансферрина, %	30-40
Число гипохромных эритроцитов, %	<2,5

Рекомендация 3.1.3. Оптимальным способом введения препаратов железа для пациентов с ХБП является внутривенный, так как у больных с уремией значительно снижена степень абсорбции железа в ЖКТ. (2С)

Рекомендация 3.1.4. У больных на ранних стадиях ХБП допустимо применение препаратов железа внутрь. При их низкой эффективности железо следует вводить внутривенно. (НГ)

Рекомендация 3.1.5. Для пациентов с ХБП, не получающих терапию препаратами железа и ССЭ, рекомендовано 1-3 месячный курс пробной терапии препаратами железа (внутривенными для всех пациентов на ГД, а у пациентов с ХБП 2-3 стадий и у пациентов на ПД, если хорошо переносятся, следует начать с пероральных препаратов) в случаях, если: (2С)

- имеется абсолютный дефицит железа (% насыщения трансферрина <20% и ферритин сыворотки <100 мкг/л);
- или
- необходимо повысить уровень Hb и
- % насыщения трансферрина <25% и уровень ферритина <200 мкг/л у пациентов с ХБП 2-5 стадий еще не на диализе, и <30% и <300 у диализных ХБП 5Д соответственно.

Рекомендация 3.1.6. Проводя терапию железом, не следует намеренно превышать процент насыщения трансферрина >30% и уровень ферритина >500 мкг/л. (НГ)

Рекомендация 3.1.7. Не следует вводить препараты железа больным с активными генерализованными инфекциями. (НГ)

Дефицит железа наиболее характерен для больных на ГД и развивается практически у всех пациентов, не получающих в течение длительного времени препаратов железа. Важнейшей причиной развития его дефицита на программном ГД являются потери крови, составляющие 3-4 л в год, что эквивалентно 2 г железа. Потенциальные потери крови включают остатки крови в экстракорпоральном контуре (диализатор, магистрали), кровопотери из мест пункции, рутинные лабораторные исследования, потери крови при использовании катетеров и, наконец, скрытые кровопотери из ЖКТ. Пациентам, начинающим ГД с низким уровнем Hb, следует с особой тщательностью подбирать дозу гепарина для обеспечения необходимой антикоагуляции. С целью компенсации неизбежных кровопотерь у подавляющего большинства пациентов, находящихся на ГД, внутривенное введение препаратов железа является обязательной мерой профилактики дефицита железа. Пероральные формы препаратов железа часто бывают неэффективны вследствие низкой биодоступности и сниженной кишечной абсорбции. У молодых женщин потребность в железе выше, чем у мужчин. Оценку запасов железа в организме следует провести еще до начала терапии ССЭ, и далее не реже 1 раза в 3 месяца определять сывороточную концентрацию ферритина, процент насыщения трансферрина и число гипохромных эритроцитов (в норме <2,5%). Последние два показателя отражают развитие функционального дефицита железа. При выявлении абсолютного дефицита железа общепризнанной тактикой является введение внутривенно 1000 мг железа за 6-10 недель. Обычно вводят

по 100 мг железа 1-2 раза в неделю до достижения целевого Hb. Далее поддерживающие дозы железа вводятся 1 раз в 2-4 недели под обязательным лабораторным контролем. Конкретные дозы и кратность введения препаратов внутривенного железа (например, 100 мг 1 раз в неделю или 50 мг 2 раза в неделю) остаются на усмотрение врачей, наблюдающих конкретного больного, так как до настоящего времени недостаточно данных, которые бы доказали преимущество того или иного режима введения препаратов железа (дозы и интервалы между введениями). Следует иметь в виду, что для повышения уровня Hb на 10 г/л необходимо не менее 150 мг железа.

Стратегия лечения внутривенными препаратами железа зависит от доступности конкретных препаратов железа в различных странах. В таблице 4 представлены препараты для внутривенного введения и звездочками (*) обозначены препараты, разрешенные к применению в России.

Перечисленные препараты имеют практически одинаковую эффективность в восполнении запасов железа и низкую токсичность. Поэтому при выборе препарата следует ориентироваться на возможность введения полной расчетной дозы, риск развития аллергических реакций, стоимость препаратов и др. Применение железа (III) гидроксид сахарозного комплекса (Венофера®) одобрено как Европейскими, так и Национальными рекомендациями по лечению анемии у больных с ХБП. Препараты высокомолекулярного железа декстрана имеют значительно большую частоту аллергических реакций по сравнению с железом (III) гидроксид сахарозным комплексом (Венофером®). Описаны случаи смерти больных от анафилактических реакций на введение железа (III) гидроксид декстрана, обусловленных антителами к декстрану. Железа (III) гидроксид дек-

Таблица 4

Препараты железа для внутривенного применения

Препараты железа	Концентрация железа, мг/мл	Содержание ампулы, мл	Макс. доза, мг	Время введения макс. дозы, ч	Тестовая доза
железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (Венофер®)*	20	5	500	4	-
железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (Ликферр100®)*	20	5	500 (7 мг/кг)	3,5	+
железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (Арgeferr®)*	20	5	500 (7 мг/кг)	3,5	+
железа карбоксималтозат (Феринжект®)*	50	2-10	1000 (15 мг/кг)	0,25 (15 мин)	-
[железа (III) гидроксид декстран (КосмоФер®)]* Низкомолекулярный декстран железа	50	2	>1000/до 3 г (20 мг/кг)	4-6	+
ферумокситол Наночастицы оксида железа, покрытые полусинтетическим углеводом	30	1	510 (7 мг/кг)	~20 с	-
железа (III) гидроксид олигоизомальтозат (Монофер®)*	100	1-10	>1000 (20 мг/кг)	1	-

стран (КосмоФер®) – низкомолекулярный декстран железа – лишен «аллергических» недостатков своего предшественника и малотоксичен, что позволяет вводить большие дозы (до 1000 мг) железа, что иногда требуется для быстрой коррекции железодефицита. Железа глюконат (феррлецит) характеризуется нестабильной связью железа с глюконатом, вследствие чего возможно прямое токсическое действие железа в местах его депонирования (гепатонекрозы). В последнее время зарегистрированы как новые препараты железа для внутривенного введения – железа карбоксимальтозат (Феринжект®), позволяющий вводить одномоментно до 1000 мг элементарного железа, так и новые лекарственные формы железа (III) гидроксид сахарозного комплекса (Венофер®, Ликферр100®) с содержанием 40 мг железа в 1 мл, что позволяет использовать их для поддерживающей терапии. Железа (III) гидроксид олигосахаридальтозат (Монофер®), благодаря низкой молекулярной массе (100 кДа) и линейному строению, не индуцирует образование антител, его введение не сопровождается высвобождением токсического свободного железа, позволяя без тестовой дозы вводить большие дозы препарата (>1,5 г).

3.2. Лечение почечной анемии с использованием ССЭ

Лечение почечной анемии с использованием ССЭ нашло широкое применение в клинической практике. Наиболее часто для этой цели используют препараты рчЭПО. В России препараты рчЭПО начали применяться с начала 90-х гг. XX в. ССЭ эффективно купируют симптомы анемии, снижают частоту ее осложнений и улучшают показатели качества жизни больных. Результаты РКИ продемонстрировали, что применение ССЭ позволяет устранить анемический синдром и снизить необходимость в гемотрансфузии у пациентов как на преддиализной стадии, так и на ГД. Как уже было отмечено, коррекция анемии снижает заболеваемость и смертность больных на ЗПП, главным образом за счет сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений. Профилактика и коррекция анемии при помощи ССЭ предотвращает и/или способствует обратному развитию гипертрофии миокарда левого желудочка, а также снижает резко увеличенный вследствие анемии сердечный выброс. Результаты мета-анализа РКИ, проведенного с целью изучения эффективности применения ССЭ у преддиализных пациентов, продемонстрировали, что использование ССЭ способствует значительному повышению уровня Hb, а также снижению потребности в трансфузионной терапии.

Рекомендация 3.2.1. С учетом состава и клинической характеристики больных в РФ, ССЭ должны назначаться всем пациентам с ХБП,

имеющим уровень Hb ниже 100 г/л после исключения других возможных причин анемии и нормализации показателей обмена железа. (2B)

Рекомендация 3.2.2. С особой осторожностью ССЭ должны назначаться пациентам с высоким риском инсульта (в том числе с инсультом в анамнезе) и больным со злокачественными новообразованиями, особенно больным с додиализными стадиями ХБП (2-5). Тем не менее, данные состояния не являются абсолютными противопоказаниями к назначению ССЭ с учетом всех возможных рисков, в том числе переносимости и последствий гемотрансфузий. (НГ)

Рекомендация 3.2.3. Пациентам с ХБП низкого риска, пациентам с ишемической болезнью сердца с ухудшением симптомов стенокардии при снижении уровня Hb, а также пациентам, у которых улучшаются показатели качества жизни, решение о начале терапии может быть принято при более высоких значениях Hb, но не >120 г/л. (НГ)

Рекомендация 3.2.4. Решение о необходимости и сроках начале терапии ССЭ у больных на диализе ХБП 5Д должно приниматься индивидуально, с учетом наличия симптомов, связанных с анемией, риска потребности в гемотрансфузиях и перспектив трансплантации. (НГ)

3.2.1. Доза и способ введения ССЭ

Лечение анемии обычно проводят в два этапа: фазу коррекции, в ходе которой необходимо достичь нижней границы целевого уровня Hb не более чем за 4 месяца, и следующей за ней фазы поддерживающей терапии. В фазу коррекции применяют так называемые стартовые дозы рчЭПО, которые обычно на 30% (20-50%) выше поддерживающих доз. Диапазон стартовых доз в нашей стране при п/к введении обычно составляет 50-100 ЕД/кг веса в неделю или в среднем 6000 ЕД/неделю. Внутривенно препараты ЭПО вводят 3 раза в неделю. При п/к введении частота введения эпоэтина альфа или эпоэтина бета может быть снижена до 1 или 2 раз в неделю. Доза ЭПО должна титроваться в соответствии с уровнем Hb. Мониторинг содержания Hb в начальной фазе лечения следует проводить каждые 2 нед, в поддерживающей – 1 раз в месяц. На начальном этапе терапии следует поддерживать скорость повышения концентрации Hb 10-20 г/л в месяц. Изменение уровня Hb менее чем на 10 г/л или более чем на 20 г/л указывает на необходимость поэтапной еженедельной коррекции дозы ЭПО на 25% в большую или меньшую сторону, соответственно. Скорость увеличения концентрации Hb

>20 г/л в месяц нежелательна. В этом случае необходимо снижение общей недельной дозы ССЭ на 25-50%. В фазе поддерживающей терапии при стабилизации уровня Hb его концентрацию следует определять каждый месяц; у пациентов с ХБП, не получающих диализ, вероятно, возможно и более редкое измерение уровня Hb. Колебания концентрации Hb >10 г/л указывают на необходимость поэтапной коррекции дозы на 25% в большую или меньшую сторону и (или) изменения кратности введения соответственно типу ССЭ.

Подкожный способ введения рчЭПО предпочтителен, так как позволяет использовать меньшие дозы препарата рчЭПО и снизить стоимость лечения. Средняя недельная доза вводимого подкожно рчЭПО, необходимая в период поддерживающей терапии, примерно на 30% меньше дозы при внутривенном способе введения. Фармакокинетические исследования подтверждают, что при подкожном введении период полувыведения рчЭПО (эпоэтина альфа и эпоэтина бета) значительно удлиняется. Пациентам с ХБП, не получающим ГД, а также больным на ПАПД и после ТП, ЭПО рекомендуют вводить подкожно.

Список зарегистрированных в России ССЭ короткого (эпоэтин альфа и эпоэтин бета), промежуточного (дарбэпоэтин) и длительного действия [эпоэтин бета (метоксиполиэтиленгликоль)] представлен в таблице 5.

В ближайшие годы количество биоаналогов (синоним – биосимиляров) эпоэтина альфа и эпоэтина бета будет увеличиваться в связи с истечением срока патентной защиты оригинальных препаратов. Наряду с отдельными преимуществами по-

явления биоаналогов (низкая цена, доступность), особого внимания заслуживают вопросы безопасности их применения, поскольку биотехнологические препараты крайне сложно воспроизвести полностью биоэквивалентными. Неизбежные различия в технологии их производства, малейшие нарушения в логистике (транспортировка, хранение) могут изменить иммуногенность препаратов рчЭПО, что чревато развитием серьезных побочных эффектов и осложнений, в том числе истинной красноклеточной аплазии костного мозга (PRCA). Например, в Таиланде из 26 511 пациентов, получавших, по данным регистра за 2008 г., препараты рчЭПО, у 78% больных применялись биоаналоги производства Аргентины, Китая, Южной Кореи и Индии. Внезапная утрата эффективности рчЭПО в течение года развилась у 30 пациентов, и все они получали подкожно биоаналоги. Из этих 30 пациентов в 23 случаях выявлены перекрестные аутоантитела к эндогенному ЭПО и синдром PRCA по данным биопсии костного мозга (Praditpornsilpa K. et al., 2011). Не случайно, в странах Евросоюза с 2006 г. все биоаналоги ЭПО должны проходить полный цикл клинических испытаний перед своей регистрацией, включая фармакокинетические исследования на добровольцах и как минимум 2 РКИ отдельно с внутривенным и подкожным путями введения продолжительностью 6 мес и последующим анализом данных по иммуногенности в течение 12 мес. Первым препаратом, прошедшим полный цикл таких исследований и получившим одобрение Европейского агентства по лекарственным средствам, стал препарат эпоэтин альфа (Бинокрит®).

Таблица 5

Зарегистрированные в России препараты рекомбинантного человеческого эритропоэтина и другие средства, стимулирующие эритропоэз

Непатентованное название	Торговое название	Фирма и страна изготовитель
Эпоэтин альфа	<i>Эпрекс</i> ®	Силаг АГ, Швейцария
Эпоэтин альфа	<i>Эпокрин</i> ®	ГНИИ ОЧБ, Россия
Эпоэтин альфа	<i>Аэприл</i> ®	МР Фарма С.А, Аргентина
Эпоэтин альфа	<i>Эральфон</i> ®	ФармФирма «Сотекс»
Эпоэтин альфа	<i>Бинокрит</i> ®	Сандоз ГмбХ, Австрия
Эпоэтин бета	<i>Рекомон</i> ®	Ф.Хоффман-Ля Рош Лтд., Швейцария
Эпоэтин бета	<i>Веро-Эпоэтин</i> ®	Лэнс-Фарм ООО, Россия
Эпоэтин бета	<i>Эпостим</i> ®	ООО «ФАРМАПАРК», Россия
Эпоэтин бета	<i>Эритропоэтин</i> ®	Медико-технологический холдинг «МТХ» ЗАО, Россия
Эпоэтин бета	<i>Эритрофостим</i> ®	ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, Россия
Дарбэпоэтин альфа	<i>Аранесп</i> ®	Амджен Мэньюфэчуринг Лимитед, Пуэрто-Рико
Эпоэтин бета (метоксиполиэтиленгликоль)	<i>Мирицера</i> ®	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

Таблица 6

Фармакокинетика различных эритропоэстимулирующих препаратов

(no Dougherty et al., 2004; Halstenson et al., 1991; Macdougall et al. 1999, 2005, 2006)

Препарат	Популяция	Средний (\pm SE) период полувыведения, ч	
		внутривенно	подкожно
Эпоэтин альфа	Здоровые лица	6,8 \pm 0,6	19,4 \pm 2,5
Эпоэтин бета	Здоровые лица	8,8 \pm 0,5	24,2 \pm 2,6
Дарбэпоэтин альфа	Диализные пациенты	25,3 \pm 2,2	48,8 \pm 5,2
Эпоэтин бета (метоксиполиэтиленгликоль) (Мирцера [®])	Пациенты с ХБП*	–	69,6 (29,8)**
	Здоровые лица	133,0 \pm 9,8	137,0 \pm 21,9
	Диализные пациенты	134,0 \pm 19,0	139,0 \pm 20,0

* Пациенты с ХБП не на диализе; ** Среднее (SD).

3.2.2. Стимуляторы эритропоэза длительного действия

С целью разработки более удобных схем введения препаратов и повышения комплаентности больных созданы и продолжают создаваться новые ССЭ, позволяющие вводить их реже существующих препаратов рчЭПО (таблица 6). Одним из таких препаратов ССЭ второго поколения является дарбэпоэтин альфа (Аранесп[®]). Молекула дарбэпоэтина альфа содержит 2 дополнительные N-связанные углеводные цепочки, придающие ему большую метаболическую стабильность *in vivo*, что позволяет вводить его 1 раз в 2 недели больным как на ЗПТ, так и в преддиализный период. Дарбэпоэтин альфа дозируется в микрограммах, стандартным коэффициентом пересчета международных единиц активности рчЭПО в мкг дарбэпоэтина альфа при конверсии является деление дозы рчЭПО на 200 (у детей до 18 лет на 240), однако многие авторы отмечают, что этот коэффициент может впоследствии изменяться до 300 и ниже в фазе поддерживающей терапии.

Другим ССЭ пролонгированного действия является CERA, или эпоэтин бета (метоксиполиэтиленгликоль) (Мирцера[®]) – активатор рецепторов ЭПО длительного действия. Эпоэтин бета (метоксиполиэтиленгликоль) (Мирцера[®]) имеет большую полимерную цепочку в структуре своей молекулы, что обуславливает различия в фармакокинетике и взаимодействии с рецепторами ЭПО. К преимуществам CERA относится не только больший период полувыведения, многократно превышающий эту характеристику всех имеющихся на сегодняшний день ССЭ, что позволяет вводить препарат не чаще 1 раза в месяц, но и стабильность гемопоэтического эффекта, что, в свою очередь, дает возможность значительно реже корректировать его дозу.

Такая стабильность уровня Hb, характерная для ССЭ длительного действия, вероятно, объясняет эффект «сохранения доз», заключающийся в постепенном снижении дозы препарата при длительной

поддерживающей терапии, наблюдаемый при лечении дарбэпоэтином альфа и эпоэтином бета (метоксиполиэтиленгликолем) (Мирцера[®]).

К новому классу ЭСС относятся ЭПО-миметики, химически синтезированные пептиды, относительно небольшие молекулы, обладающие способностью стимулировать эритроидные рецепторы. Один из первых препаратов этого класса, пегинесатид (ранее известный как гематид), успешно прошел III фазу клинических исследований на диализе (исследования EMERALD 1 и 2) и преддиализной ХБП (PEARL 1 и 2). К достоинствам этого препарата относится то обстоятельство, что даже в случае образования к нему антител последние не будут активны в отношении эндогенного ЭПО, а значит, риск PRCA отсутствует. Эпомиметики оказались эффективными в лечении рчЭПО-индуцированной PRCA в пилотных исследованиях. Пегинесатид получил одобрение Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (в РФ не зарегистрирован), однако постмаркетинговое наблюдение выявило высокую частоту анафилаксии, в ряде случаев фатальной, не отмеченной в клинических исследованиях III фазы, в связи с чем производитель добровольно отозвал все лоты с рынка по инициативе Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов, и в настоящее время клиническое применение этого препарата прекращено.

3.2.3. Низкая чувствительность к терапии ССЭ. Резистентность к ССЭ

Согласно общепринятому определению, под резистентностью к ССЭ подразумевают потребность в использовании более 20 000 МЕ/неделю (300 МЕ/кг/нед п/к или 450 МЕ/кг/нед. внутривенно) эпоэтина альфа или эпоэтина бета или более 1,5 мкг/кг (около 100 мкг/нед.) дарбэпоэтина альфа. Это более чем в 2,5 раза превышает среднюю эффективную дозу ССЭ, так как считается, что у подавляющего большинства (более 90%) пациентов без

дефицита железа будут эффективны значительно меньшие дозы ССЭ. Однако истинная частота развития резистентности к терапии ССЭ неизвестна, так как в исследованиях, посвященных использованию эффективности различных доз ССЭ, значительная часть больных имела уровень Hb ниже пороговых 110 г/л. Наиболее частыми причинами резистентности к ССЭ являются дефицит железа (абсолютный либо функциональный) и воспалительные заболевания. Для исключения последних контроль СРБ должен проводиться регулярно, не реже чем каждые 3 месяца. При повышении СРБ более 5 мг/л у пациентов, находящихся на ГД, должна быть проверена биосовместимость диализных мембран и качество воды для ГД. Наряду с воспалением имеется множество второстепенных причин резистентности; их частота колеблется в различных популяциях, что затрудняет разработку универсального лечебного алгоритма. В целом, увеличение недельной дозы рчЭПО свыше 12 000 МЕ/нед редко приводит к повышению уровня Hb, однако увеличивает риски, связанные с терапией ЭПО (гипертензии, тромбозов, инсультов, злокачественного роста).

Рекомендация 3.2.3.1. Рекомендовано выделять пациентов с недостаточным ответом на терапию ССЭ (гипо- и нон-респондеров). При лечении в фазе коррекции не рекомендуется эскалация дозы выше чем на 100% от стандартной первоначальной дозы, рассчитанной на массу тела. (2D)

Рекомендация 3.2.3.2. При появлении приобретенных признаков низкой чувствительности к терапии ССЭ у пациентов, ранее стабильных и чувствительных к терапии, не следует увеличивать дозу более чем на 100% от той дозы, которая ранее обеспечивала стабильный уровень Hb. (2D)

Рекомендация 3.2.3.3. Резистентность к ССЭ определяется как невозможность достичь целевого уровня Hb при дозах ЭПО, превышающих 300 ЕД/кг при подкожном введении или 450 ЕД/кг при внутривенном пути введения. (HГ)

Рекомендация 3.2.3.4. Самыми распространенными причинами недостаточной эффективности терапии ССЭ являются дефицит железа (абсолютный либо функциональный) и воспалительные заболевания. (HГ)

Следующие состояния могут обусловить развитие резистентности к терапии ССЭ. Такие состояния должны выявляться и, по возможности, корректироваться:

- хроническая кровопотеря;
- вторичный гиперпаратиреоз (фиброзный остит);

- алюминиевая интоксикация;
- гемоглобинопатии;
- гиповитаминозы (дефицит фолиевой кислоты и витамина В12);
- множественная миелома (миеломная болезнь), миелофиброз;
- другие злокачественные новообразования;
- недостаточность питания;
- гемолиз;
- неадекватный диализ;
- побочные эффекты при применении некоторых медикаментов (цитостатиков, иммуносупрессоров, иАПФ);
- примеси в диализирующем растворе (например, хлор).

3.2.4. Побочные эффекты терапии рчЭПО

Несмотря на результаты ранних исследований, посвященных изучению ССЭ, в настоящее время принято считать, что частота развития возможных нежелательных побочных эффектов (судороги, головная боль, увеличение потребности в гепарине во время ГД, нарушение клиренса диализатора, гиперкалемия) не увеличивается при использовании ССЭ. Частота развития побочных эффектов в большинстве крупных клинических исследований, посвященных безопасности ССЭ, была одинаково высокой как в экспериментальной, так и в контрольной группах. Вероятно, это является следствием большого количества сопутствующих медикаментозных осложнений, связанных с лечением ХБП.

Наиболее частой клинической проблемой является появление или усугубление имеющейся артериальной гипертензии на фоне терапии рчЭПО. Приблизительно у 30% пациентов требуется повышение доз гипотензивных препаратов. Тем не менее, отказ от рчЭПО из-за развития неконтролируемой гипертензии – явление крайне редкое. К факторам риска относятся предрасполагающая гипертензия, быстрое повышение Hb, присутствие нативных почек, выраженная анемия в начале лечения. Причины гипертензии не вполне ясны. К факторам, которые могут иметь значение, относятся обратное развитие гипоксической вазодилатации при коррекции анемии, повышение вязкости крови, прямое воздействие рчЭПО на сосудистое русло, повышение сердечного выброса. Блокаторы кальциевых каналов пролонгированного действия чрезвычайно эффективны при лечении гипертензии, связанной с введением рчЭПО.

Рекомендация 3.2.4.1. У всех пациентов с ХБП обязательно должно контролироваться АД, особенно в начале лечения, а также на всем протяжении терапии до достижения оптимального уровня Hb. (HГ)

Рекомендация 3.2.4.2. У всех больных ХБП может потребоваться антигипертензивная терапия либо увеличение дозировки уже принимаемых антигипертензивных препаратов. (НГ)

Рекомендация 3.2.4.3. Возможно, потребуется снижение дозы ССЭ, особенно в случаях быстрого увеличения концентрации Hb. (НГ)

3.3. Дополнительная (вспомогательная) терапия

Для пациентов на ГД характерен дефицит фолатов, однако фолиевая кислота, как и витамины B6, B12 обычно не оказывают выраженного эффекта на лечение анемии, за исключением редких случаев выраженного дефицита фолиевой кислоты, B12 или B6. (L-карнитин) может способствовать повышению уровня Hb в крови у пациентов, находящихся на ГД, и при комбинированном лечении левокарнитином и эпоэтином возможно снижение дозы последнего. Из-за отсутствия результатов хорошо контролируемых исследований, противоречивых данных и множества факторов, оказывающих влияние на результат, общие рекомендации по назначению левокарнитина у пациентов на ГД преждевременны. Внутривенное введение витамина С рекомендовано в случаях, когда не известна причина резистентности к препаратам ЭПО, и при этом наблюдается повышенный уровень ферритина, однако оптимальная доза витамина С пока не установлена. К тому же, при введении витамина С следует опасаться развития вторичного оксалоза. Кроме того, уровень витамина С в плазме весьма слабо коррелирует с уровнем Hb или с ответом на терапию ЭПО. Добавление витамина Е или использование замещенных витамином Е полусинтетических диализных мембран могли бы сохранить антиоксидантную емкость крови, но пока не продемонстрировано их влияние на степень анемии или снижение потребности в ССЭ. Наконец, лечение гормоном роста у пожилых пациентов, находящихся на ГД, может стимулировать эритропоэз.

Рекомендация 3.3.1. Дополнительное систематическое применение витаминов, включая витамин С, фолатов, витаминов D и E и L-карнитина обычно не приводит к повышению уровня Hb у больных с ХБП и не рекомендуется. (2D)

Рекомендация 3.3.2. Применение андрогенов в качестве дополнительной терапии к ССЭ для лечения анемии при ХБП не рекомендовано. (1B)

3.4. Гемотрансфузии

Трансфузии эритроцитарной массы как метод лечения почечной анемии стабильным пациентам

даже при низком уровне Hb не показаны. Помимо рисков, связанных с потенциальным заражением парентеральными вирусными инфекциями, анафилактическими и аллергическими реакциями, гемотрансфузии иммунизируют больных и ухудшают результаты ТП. К тому же, по мере старения населения, обеспечение донорской кровью и ее компонентами будет снижаться, а потребности в их переливании возрастать. По мнению рабочей группы, допустимо переливать кровь только больным с клиническими симптомами гипоксии, как правило, обусловленной кровопотерей при резком снижении уровня Hb (ниже 80 г/л). Трансфузии никогда не должны использоваться без последующего обследования для выявления кровотечения и его источника. В настоящее время нет данных, что более либеральная стратегия может улучшить исходы у больных с ХБП.

Рекомендация 3.4.1. Рекомендовано придерживаться крайне консервативной тактики в отношении гемотрансфузий пациентам с ХБП. (1B)

Рекомендация 3.4.2. Гемотрансфузии пациентам с ХБП должны применяться только в случаях прямых показаний: снижении уровня Hb ниже 70 г/л или 80 г/л после хирургических операций при наличии четких симптомов, связанных с анемией, при резистентности к терапии ССЭ или высоких рисках терапии ССЭ. (НГ)

Рекомендация 3.4.3. Гемотрансфузии у больных с ХБП могут рассматриваться в качестве метода лечения хронической анемии при неэффективности ССЭ при гемоглинопатиях, парциальной красноклеточной аплазии костного мозга, гемобластозах. (2C)

Литература

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2011 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая). Нефрология и диализ. 2014. 16(1): 11-127.
2. Вишневецкий К.А., Беляев А.Е., Мироненко А.Н. Полиморбидность как предиктор летальности у пациентов, находящихся на постоянной заместительной почечной терапии гемодиализом. Нефрология. 2015. 19(4): 89-94.
3. Доброфравов В.А., Смирнов А.В., Безруких А.М. и соавт. Анемия и преддиализные стадии хронической болезни почек: клиническое значение, распространенность и факторы риска. Нефрология. 2006. 10(3): 7-13.
4. Ермоленко В.М., Сбоева С.Г. Сравнительная клинико-экономическая оценка терапии анемии у больных на диализе аранеспом и мирцерой. Клиническая фармакология и

терапия. 2010. 19(5): 75-77.

5. Земченков А.Ю., Конакова И.Н. Темпы прогрессирования хронической болезни почек по данным Санкт-Петербургского городского регистра ХБП. Нефрология и диализ. 2015. 17(1): 34-51.

6. Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек 2012. Перевод с английского А.Ю. Земченкова под редакцией Е.В. Захаровой. Перевод выполнен по поручению и одобрен KDIGO. Нефрология и диализ. 2013. 15(1): 14-53.

7. Милованова А.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В. Опыт лечения анемии эритропоэтином длительного действия метоксиполиэтиленгликолем-эпоэтин бета (Мирцер) больных хронической болезнью почек на додиализном этапе. Клиническая нефрология. 2013. 1: 37-40.

8. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. Анемия. 2006. 3: 3-19.

9. Фишбеин С., Паганини Э.П. Гематологические аномалии. Руководство по анализу. Редакторы: Джон Т. Даугирдас, Питер Дж. Блейк, Тоад С. Инг. Пер. с англ. под ред. А.Ю. Денисова и В.Ю. Шило. Третье издание. М.: Центр диализа. – Тверь: ООО “Издательство “Трида” – 2003 С. 528-546.

10. Agarwal R., Kusek JW., Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015. 88(4): 905-914.

11. Albaranki J., Hodson E.M., Craig J.C., Webster A.C. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012. Jan 18. 1: CD007857.

12. Bailie G.R., Larkina M., Goodkin D.A. et al. Variation in intravenous iron use internationally and over time: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2013. 28(10): 2570-9.

13. Besarab A., Bolton W.K., Browne J.K. et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med.* 1998. 339(9): 584-90.

14. Driieke T.B., Masly Z.A. Oral or intravenous iron for anemia correction in chronic kidney disease? *Kidney Int.* 2015. 88(4): 673-675.

15. Driieke T.B., Locatelli F., Clyne N. et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006. 355(20): 2071-84.

16. Driieke T.B., Parfrey P.S. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide) line(s). *Kidney Int.* 2012. 82(9): 952-60.

17. Fuller D.S., Bieber B.A., Pisoni R.L. et al. International Comparisons to Assess Effects of Payment and Regulatory Changes in the United States on Anemia Practice in Patients on Hemodialysis: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Nov 18. pii: ASN.2015060673. [Epub ahead of print].

18. Fuller D.S., Pisoni R.L., Bieber B.A. et al. The DOPPS practice monitor for U.S. dialysis care: update on trends in anemia management 2 years into the bundle. *Am J Kidney Dis.* 2013. 62(6): 1213-6.

19. Hahn D., Cody J.D., Hodson E.M. Frequency of administration of erythropoiesis-stimulating agents for the anaemia of end-stage kidney disease in dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 May 28. 5: CD003895.

20. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012. Suppl. 2(4): 279-335.

21. Kliger A.S., Foley R.N., Goldfarb D.S. et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013. 62(5): 849-59.

22. Koulouridis I., Alfayez M., Trikalinos T.A. et al. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a metaregression analysis. *Am J Kidney Dis.* 2013. 61(1): 44-56.

23. Locatelli F., Aljama P., Canaud B. et al. Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT) study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010. 25(9): 2846-50.

24. Locatelli F., Bárány P., Covic A. et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. ERA-EDTA ERBP Advisory Board. *Nephrol Dial Transplant.* 2013. 28(6): 1346-59.

25. Macdougall I.C., Bock A., Carrera F. et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2014. 29(11): 2075-84.

26. Macdougall I.C., Bock A., Carrera F. et al. The FIND-CKD study – a randomized controlled trial of intravenous iron versus oral iron in non-dialysis chronic kidney disease patients: background and rationale. *Nephrol Dial Transplant.* 2014. 29(4): 843-50.

27. Moist L.M., Trojanov S., White C.T. et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013. 62(5): 860-73.

28. Palmer S.C., Saglimbene V., Mavridis D. et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. Dec 8. 12: CD010590.

29. Pfeffer M.A., Burdmann E.A., Chen C.Y. et al. TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009. 19. 361(21): 2019-32.

30. Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. et al. CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006. 355(20): 2085-98.

Дата принятия к печати: 03.01.16.