

## Анемия у пациентов с ХБП 5: актуальные тренды в мире и картина в Санкт-Петербурге

А.Ю. Земченков<sup>1,2,3</sup>, Р.П. Герасимчук<sup>1,2</sup>, А.Б. Сабодаш<sup>3</sup>, К.А. Вишнеvский, И.Н. Конакова<sup>1,2</sup>, Н.Н. Кулаева<sup>2</sup>, К.Г. Старосельский, Г.Ю. Тимоховская, А.Н. Исачкина<sup>2</sup>, П.Н. Кислый, И.В. Жданова, В.В. Бекетов, Г.В. Васильева, О.М. Соловьева, С.А. Команденко, А.М. Фоменко, А.Ш. Румянцев<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> СПб ГБУЗ "Городская Мариинская больница" – Городской нефрологический центр, 191104, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56

<sup>2</sup> Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

<sup>3</sup> Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

<sup>4</sup> Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

<sup>5</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9

полный список участвовавших диализных центров – в приложении на сайте журнала [www.nephro.ru](http://www.nephro.ru)

## Anemia in patients with CKD-5D: modern trends in the world and landscape in Saint-Petersburg

A.Yu. Zemchenkov<sup>1,2,3</sup>, R.P. Gerasimchuk<sup>1,2</sup>, A.B. Sabodash<sup>3</sup>, K.A. Vishnevsky, I.N. Konakova<sup>1,2</sup>, N.N. Kulaeva<sup>2</sup>, K.G. Staroselsky, G.Yu. Timokhovskaya, A.N. Isachkina<sup>2</sup>, P.N. Kisly, I.V. Zhdanova, V.V. Beketov, G.V. Vasilieva, O.M. Solovieva, S.A. Komandenko, A.M. Fomenko, A.Sh. Rumyanstev<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> City Mariinsky hospital – City nephrology center, 191104, 56 Liteiny pr., St.-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> North-Western I.I. Mechnikov State medical university, internal diseases and nephrology department; 191015, 41 Kirochnaya str., St.-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> First St.-Petersburg I.P. Pavlov State medical university, nephrology and dialysis department; 197022, 6-8 Lev Tolstoy str., St.-Petersburg, Russia

<sup>4</sup> First St.-Petersburg State medical university I.P. Pavlov, propedeutics of internal diseases department; 197022, 6-8 Lev Tolstoy str., St.-Petersburg, Russia

<sup>5</sup> Saint-Petersburg state university, faculty therapy department; 7-9 Universitetskaya Emb., 199034, St.-Petersburg, Russia

the full list of participating dialysis centers – see attachment at journal web-site [www.nephro.ru](http://www.nephro.ru)

**Ключевые слова:** гемодиализ, анемия, эритропоэтин, доза

### Резюме

**Цель.** Все шире принимаемые рекомендации по коррекции анемии при ХБП, часто расходясь с устаревшими инструкциями по применению препаратов, еще не стали стандартной практикой, в том числе и потому, что результаты их практического воплощения в жизнь не проанализированы на больших популяциях в реальной практике. Целью настоящего годовичного наблюдательного исследования было проанализировать потребности в коррекции анемии эритропоэтинами (ЭПО) в не-

Адрес для переписки: Земченков Александр Юрьевич. 191104, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56

Телефон: +7 (812) 275-73-36 E-mail: [kletk@inbox.ru](mailto:kletk@inbox.ru)

Correspondence to: Zemchenkov Alexander. 191104, 56 Liteiny pr., St.-Petersburg, Russia

Телефон: +7 (812) 275-73-36 E-mail: [kletk@inbox.ru](mailto:kletk@inbox.ru)

отобранной популяции гемодиализных пациентов, эффективность реализуемой практики и предложить оптимальное соотношение доз используемых препаратов.

**Пациенты и методы.** Данные по коррекции анемии в 11 диализных центрах Санкт-Петербурга (1150 пациентов – 68% диализной популяции – 12835 пациенто-месяцев) в 2016 году получены из ежемесячных отчетов центров по индивидуальным данным, регистра заместительной почечной терапии и базы данных использования препаратов, поставленных по системе льготного обеспечения. Оптимальный набор разовых доз оценивался по специально созданному алгоритму.

**Результаты.** Медиана уровня Hb составила 111 (103÷119) г/л, рекомендуемому диапазону 100÷120 г/л соответствовали 60,1% значений ежемесячных определений. 33,2% периода наблюдения пациенты не получали препараты ЭПО, в том числе, только 3,6% – при Hb<100 г/л, 14,5% – при Hb>120 г/л. Hb у пациентов, не получавших ЭПО, составил 118 (110÷127) г/л; у получавших – 109 (101÷115) г/л. В расчете на весь период в среднем на популяцию использована доза 3466 МЕ в неделю, среди получавших ЭПО – 5250 (3000÷6750) МЕ. Наиболее часто использованными явились диапазоны недельных доз с локальными максимумами в 2500 МЕ, 5000 МЕ и 9-10000 МЕ.

**Выводы.** Наиболее востребованными разовыми дозами с учетом принятого алгоритма оптимизации можно считать 2500 МЕ и 3000 МЕ в соотношении, определяемом составом пациентов в популяции; в Санкт-Петербурге это соотношение составило 4:1.

### Abstract

**Aim.** Widely accepted guidelines for anemia correction have not become a standard care because – among other reasons – due to lack of its contemporary confirmation in real practice. The aim of the study was to assess ESA requirements in unselected city dialysis cohort as well as optimal single doses and regimen for planning of ESA supply.

**Patients and methods.** We collected the data concerning anemia correction in 2016 for 1150 patients in 11 dialysis centers (68% of city dialysis cohort) for 12835 patient-months from centers reports, RRT register and data from official ESA distribution system. We evaluated the optimal single doses and ratio between them in specially designed algorithm.

**Results.** The Hb median were 11.1 (10.3÷11.9) g/dl; 60.1% of monthly collected data met the target range 10.0÷12.0 g/dl; During 33.2% of period duration patients did not receive ESA including only 3,6% – at Hb<10.0 g/dl, 14,5% – at Hb>12.0 g/dl. The Hb level in patients without ESA was 11.8 (11.0÷12.7) g/dl; with ESA – 10.9 (10.1÷11.5) g/dl. For whole cohort the weekly dose median was 3466 IU, among patients with ESA – 5 250 (3000÷6750) IU. The most frequently used doses were ranges with local maximums 2 500 IU, 5 000 IU and 9-10 000 IU.

**Conclusion.** The single doses 2500 IU and 3000 IU were the most in-demand single doses while applying designed algorithm. The ratio between them could depend on patient cohort feature; in Saint Petersburg, it was 4:1.

**Key words:** hemodialysis, anemia, erythropoietin, dose

Анемия широко распространена среди пациентов с ХБП, особенно на заместительной почечной терапии (ЗПТ) [13] и связана с повышенной летальностью, морбидностью и снижением качества жизни [19]. Анемия при ХБП имеет множество причин, но главными механизмами являются дефицит эритропоэтина (ЭПО), железа и сниженный срок жизни эритроцитов, а также хроническое воспаление, вызывающее активацию гепсидина и подавление ферропортина, что ведет к секвестрации железа в депо и развитию его функционального дефицита. Начало использования рекомбинантного человеческого эритропоэтина впечатляющим образом снизило потребность в гемотрансфузиях у пациентов на ЗПТ и повысило качество жизни [15], но повысило и сердечно-сосудистые риски, в том числе – риски смерти [20]. Повышение рисков продемонстрировано в сетевом мета-анализе 56 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), накопленных к 2014 году, но уже самое первое крупное РКИ Besarab et al. (1998) фактически

было остановлено, когда стало ясно, что его продолжение приведет к выявлению значимо повышенных рисков смерти, связанных с терапией эритропоэтином [11]. Прямое признание этого факта прозвучало лишь после специального заседания комитетов FDA 11.09.2007 [16], анализировавшего данные исследования NHTC вместе с данными CHOIR и CREATE, после чего на упаковках всех эритропоэз-стимулирующих средств (ЭСС) появилось предупреждение: "[ЭСС] повышают риск смерти и серьезных сердечно-сосудистых осложнений при применении с целью повысить уровень гемоглобина выше 120 г/л. Рост уровня гемоглобина более 10 г за две недели также может вносить вклад в эти риски". "Даже уровень в 120 г/л может поставить пациента под повышенные сердечно-сосудистые риски при исходно низком гематокрите и слабом ответе на ЭСС. У этих пациентов следует искать причины такой резистентности, а не использовать максимальные дозы ЭСС или подходы, считающиеся адекватными попытками поднять уровень гемоглобина. Критическим вопросом без

ответа остается дилемма: не подвергнутся ли пациенты с плохим ответом на ЭСС меньшему риску, если не будут предприниматься попытки поднять уровень гемоглобина до "идеального" в сравнении с использованием рекомендаций по максимальным дозам". "Дозу ЭСС следует скорректировать таким образом, чтобы достичь минимального уровня гемоглобина, достаточного для избежания потребности в гемотрансфузиях, и не превышать уровень в 120 г/л. Увеличение дозы следует проводить не чаще одного раза в месяц. Не существует подтверждений безопасности предложенных в рекомендациях алгоритмов коррекции дозы". Этим текстам исполнилось 10 лет, но реализация положений преодолевала серьезное сопротивление. В продолжавшемся в то время исследовании TREAT, имевшем в качестве целевого уровня гемоглобин в 130 г/л, Data Monitoring Committee не нашел оснований для того, чтобы изменить цель или остановить исследование [22], набор в которое был прерван только в декабре 2007. Результатом стало подтверждение почти вдвое повышенных рисков нарушений мозгового кровообращения (ОР 1,92; 95% ДИ 1,38-2,68;  $p < 0,001$ ) при отсутствии достоверного влияния на выживаемость, на развитие тХПН или на показатели качества жизни [21]. Следует отметить, что пациенты с плохим ответом на два первых "стандартизованных" повышения дозы (четверть пациентов с повышением уровня Hb  $< 2\%$ ) в сравнении с пациентами с хорошим ответом имели и на 31% повышенные сердечно-сосудистые риски и на 41% – риски смерти [23]. Аналогичная картина получена была во вторичном анализе исследования CHOIR: риск достижения первичной конечной точки был на 44% повышен в группе высокого целевого Hb, но эффект рандомизации в эту группу исчезал при включении в модель самого факта недостижения целевого уровня (что повышало риски на 46%). Рандомизация не была значимой для судьбы пациента и в случае включения в модель факта использования высокой дозы ЭПО (которая повышала риски на 71% и вытесняла из модели и рандомизацию, и факт недостижения целевого уровня Hb) [24]. Таким образом, независимо от того, в какую группу попали пациенты, факт недостижения целевого гемоглобина и факт использования большой дозы имели большее значение, чем принятие того или иного целевого уровня гемоглобина.

С другой стороны, в широком наблюдательном исследовании ANSWER в испанской популяции гемодиализных пациентов уровень гемоглобина ниже 100 г/л был ожидаемо связан с вдвое повышенной летальностью, а уровень выше 120 г/л – с пониженной на 37% летальностью. Однако снижение рисков вдвое в сравнении с подгруппой пациентов без ЭПО наступало только при использовании доз в 1-4 тыс. МЕ в неделю; использование доз выше 16 тыс. в неделю было связано с повышенным на 38% риском смерти [14].

Результатом этих и подобных исследований стало создание рекомендаций по анемии KDIGO [17]

(перевод на русский язык – см. в журнале Нефрология и Диализ [9]) в целом, поддержанной консультативным советом ERA-EDTA [18], несколькими национальными рекомендациями, включая Российские (обновление 2016) [10]. На первое место вынесен вопрос коррекции дефицита железа, а терапию ЭСС у диализных пациентов предлагается "начинать для предотвращения падения гемоглобина ниже 90 г/л путем начала терапии ЭСС при концентрации гемоглобина между 90 и 100 г/л". При этом в отношении тезиса о том, что "у некоторых пациентов качество жизни может улучшиться при более высоком гемоглобине, и терапия ЭСС может быть начата при гемоглобине выше 100 г/л", степени доказательности и убедительности определены как "нет степени", то есть доказательств этому недостаточно. "В целом мы предлагаем не использовать ЭСС для поддержания концентрации гемоглобина выше 115 г/л у взрослых пациентов с ХБП – 2С". "Индивидуализация терапии будет необходима, поскольку у некоторых пациентов может улучшаться качество жизни при концентрациях гемоглобина выше 115 г/л, и они будут готовы мириться с риском осложнений (нет степени)".

Таким образом, все шире принимаемые в настоящее время во всем мире рекомендации, часто расходясь с устаревшими инструкциями по применению препаратов ЭПО и железа, еще не стали рутинной практикой, в том числе и потому, что результаты их практического воплощения в жизнь не проанализированы в больших популяциях вне строго организованных исследований. Целью настоящего годичного наблюдательного исследования было проанализировать потребности в коррекции анемии эритропоэтинами в широкой неотобранной популяции prevalentных гемодиализных пациентов, эффективность реализуемой в настоящее время практики с точки зрения достижения рекомендуемых целевых показателей и критериев качества оказания помощи и предложить оптимальное соотношение доз используемых препаратов.

## Пациенты и методы

В Санкт-Петербурге терапия дорогостоящими препаратами у диализных пациентов (в том числе, ЭПО и внутривенными препаратами железа) со времени, когда она стала широко доступной, финансировалась централизованно из бюджета (вначале – в рамках распоряжения Комитета по здравоохранению о включении пациентов с хронической почечной недостаточностью в региональные списки льготных категорий граждан (РЛО), затем – в соответствии с законодательными актами о дополнительном лекарственном обеспечении (ДЛО). Материалы комиссии по лекарственному обеспечению льготных категорий граждан Санкт-Петербурга (Таблица 1) позволяют считать, что с 2009 года диализные пациенты в Санкт-Петербурге полностью

Таблица 1

**Обеспечение пациентов с ХБП жителей Санкт-Петербурга препаратами эритропоэтина и внутривенными препаратами железа по системе регионального и федерального льготного обеспечения (в шприцах с соответствующими дозами)**

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
число пациентов на гемодиализе	1090	1210	1243	1487	1534	1652	1748
доля препаратов ЭПО, получаемая пациентами с преддиализными стадиями ХБП и на перитонеальном диализе	5%	10%	11%	6%	9%	12%	10%
эритропоэтин альфа	2000 МЕ	51 900	130 000		83 190		
	2500 МЕ					12 000	75 360
	3000 МЕ			138 000	118 80	113 562	21 840
ЭПО бета	2000 МЕ	51 900					
дарбэпоэтин альфа	20 мкг				38		
	30 мкг				240	2500	10 400
метоксиполиэтиленгликоль ЭПО бета	50 мкг				200	1 300	1700
	75 мкг				200	1 500	1550
	100 мкг		30				
сахарат железа, 100 мг, №5	4 000	4 000	4 800	6500	7000	7 300	7 160
в среднем ЭПО на пациента на гемодиализе в неделю*§	3480	3728	3649**		4098	4161	2913

\* дозы препаратов эритропоэтина длительного действия пересчитывались в соотношении 1 мкг = 200 МЕ;  
 § периоды использования закупленных в текущем году препаратов не совпадают с календарным годом, а используются также и в начале следующего;  
 \*\* расчет проведен с средним за два года, поскольку поставки 2013 года использовались также и в течение 4 месяцев 2014 года.

обеспечивались ЭПО и внутривенными препаратами железа (за исключением непродолжительных периодов перерывов в поставках из-за организационных сложностей).

В соответствии с распоряжениями Комитета по здравоохранению<sup>1</sup> в рамках ежемесячных отчетов о проведении сеансов диализа диализные центры представляют в Городской нефроцентр индивидуальные данные по использованным дозам ЭПО и достигнутому уровню гемоглобина, которые после обобщения используются для подготовки заявки в комиссию по лекарственному обеспечению льготных категорий граждан Санкт-Петербурга на ЭПО и препараты железа на следующий год. Имеющиеся полные данные по таким отчетам для 11 диализных центров за 2016 год использованы для настоящего анализа. В этих 11 центрах средним за год получали лечение гемодиализом 1150 пациентов – 68% от гемодиализной популяции Санкт-Петербурга, представляя городские (31%), федеральные (17%) и частные (51%) медицинские организации (в при-

мерном соответствии с распределением общего числа пациентов по медицинским организациям различных организационно-правовых форм: 37% – 28% – 35%).

Состав диализных пациентов в Санкт-Петербурге детально описан в публикациях по материалам городского регистра пациентов на ЗПГ ранее [6]; кратко: медиана возраста пациентов 60 (интерквартильный размах – ИР – 46÷69) лет, медиана срока лечения диализом – 36 (ИР 20÷56) месяцев, наиболее частыми диагнозами основного заболевания были гломерулонефрит (21%), сахарный диабет (17%), гипертоническая болезнь (12%), системные заболевания (5%), хронический пиелонефрит и мочекаменная болезнь (9%), поликистоз (7%), миеломная болезнь (2%), опухоли (1%). Медиана расчетной СКФ на старте диализа составляла 6 (ИР 4÷8) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; среди пациентов, лечившихся более 3 месяцев, доля экстренно начатого диализа составляла 43%. Пятилетняя выживаемость – 68,4±1,3%. Характеристика пациентов по коморбидности представлена в публикации Вишневецкого К.А. с соавт. [3]

Оценка будущей годовой потребности в ЭПО с рациональным распределением по дозам проводилась симуляцией назначения *фактически примененных недельных доз* для каждого пациенто-месяца в 2016 году с использованием *предлагаемых к закупке разовых доз* ЭПО. В алгоритм сопоставления примененных недельных доз и предлагаемых разовых заложены следующие ограничения:

- доза подбирается с точностью ±10% от фактически примененной;

<sup>1</sup> Распоряжение Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга от 04.05.2010 № 240-р "Об утверждении Порядка оказания специализированной медицинской помощи гражданам, нуждающимся в проведении заместительной почечной терапии" и Распоряжение Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга от 16.02.2016 № 57-р "О маршрутизации взрослого населения, нуждающегося в заместительной почечной терапии" – доступны в электронных справочниках (КонсультантПлюс и другие) и в электронном приложении к статье на сайте

- кратность введения короткодействующих ЭПО – 1÷3 раза в неделю, если низкие дозы не применялись реже, чем раз в неделю; недельные дозы выше 6000 МЕ следует разделять на три введения в неделю;
- для каждого пациенто-месяца применяется только одна разовая доза и только одна кратность введения в неделю (не допускается комбинация разных разовых доз и неодинаковая по неделям кратность введения);
- с учетом логистики получения (в аптеке по рецептам) и доставки в диализный центр (пациентами самостоятельно) препарата, требующего соблюдения "холодовой цепочки", а также с учетом экономического фактора двукратному (в неделю) введению ЭПО алгоритм отдавал предпочтение перед трехкратным (а также перед однократным, как менее обоснованным с учетом фармакокинетики);
- с учетом логистики выписки рецептов и поставки препаратов в аптеки в поиске решения допускалось использование только двух различных разовых доз ЭПО из имеющегося диапазона (1000 МЕ, 2000 МЕ, 2500 МЕ, 3000 МЕ, 4000 МЕ, 5000 МЕ);
- с учетом соблюдения ограничений предложенное решение должно покрывать 90% фактически примененных доз ЭПО по пациенто-месяцам.

Созданный алгоритм прошел внутреннюю валидацию при случайном разделении пациенто-месяцев на 2 равные группы, а также при разделении пациенто-месяцев на группы в соотношении 2:1 с двойным шансом на включение во вторую группу наблюдений с недельной дозой выше медианы. Алгоритм является настраиваемым по используемым ограничениям.

**Статистический анализ** результатов проводился с помощью пакета SPSS. Переменные, характеризующиеся нормальным распределением, описывались средней величиной и стандартным отклонением, а также стандартной ошибкой средней, для других переменных приведены медианы, интерквартильный размах (ИР), а также диапазон между 5-ой и 95-ой

перцентилью. Достоверность различий переменных при нормальном распределении с помощью *t* критерия Стьюдента, в иных случаях – с помощью критерия U Манна-Уитни. Доли сравнивались при помощи критерия  $\chi^2$ .

## Результаты

Достигнутые уровни коррекции анемии в среднем по результатам наблюдения за 2016 год представлены в Таблице 2. В целом медиана уровня Hb при анализе наблюдения в течение 12 835 пациенто-месяцев составила 111 (интерквартильный размах – ИР – 103÷119) г/л, то есть 50% пациентов укладывались в диапазон 103÷119 г/л, а рекомендуемому диапазону 100÷120 г/л соответствовали 60,1% значений ежемесячных определений. В среднем за каждый из 12 месяцев 2016 года 33,2% пациентов не получали препараты ЭПО. При этом уровень гемоглобина ниже 100 г/л имели в эти месяцы только 11% пациентов (то есть, 3,6% от общего числа), и отказ от применения ЭПО в абсолютном большинстве случаев можно считать обоснованным. В целом, уровень гемоглобина у пациентов, не получавших ЭПО, составил 118 (ИР 110÷127) г/л; у получавших – 109 (101÷115) г/л ( $p < 0,001$ ). Распределение уровней гемоглобина в общей группе и по различным подгруппам значимо отличалось от нормального, и результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – 25-ая÷75-ая перцентили; номинальные значения средней величины и стандартного отклонения приведены справочно.

Получавшие ЭПО пациенты, не достигшие целевого уровня гемоглобина (100 г/л), имели медиану Hb 92 (ИР 85÷97) г/л при недельной дозе ЭПО 9 000 (6 000÷18 000) МЕ. Суммарная доля времени пребывания пациентов ниже целевого диапазона составила 22,1%.

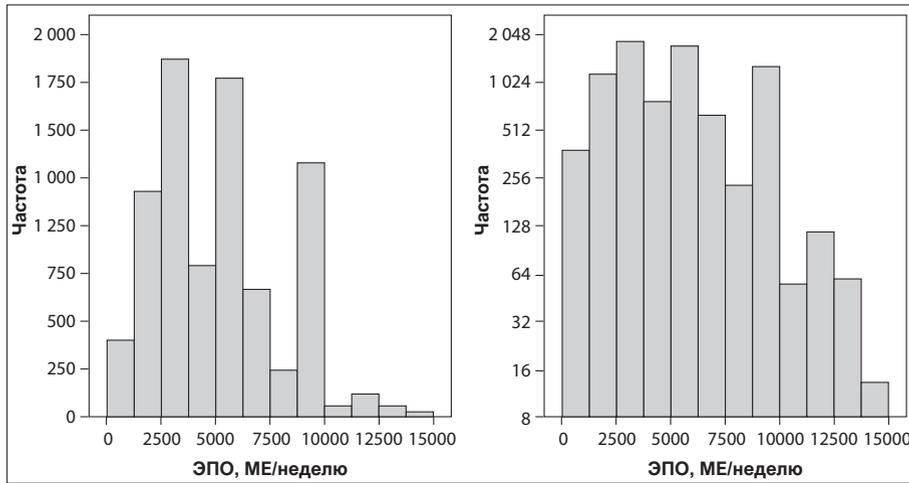
Не получавшие ЭПО пациенты, не достигшие целевого уровня гемоглобина, имели медиану Hb 95

Таблица 2

Достигнутые уровни коррекции анемии по 12835 пациенто-месяцам наблюдения в целом по группам и разброс значений по диализным центрам

группы по терапии ЭПО (число пациенто-месяцев; %)	ВСЕ (N=12 835)	без ЭПО (N=4263; 33,2%)	с ЭПО (N=8572; 66,8%)
Hb, г/л, медиана (ИР)	111 (103÷119)	118 (110÷127)	109* (101÷115)
M±SD (справочно)	111±14	117±17	107±12*
медианы (ИР), диапазон по центрам	108 (99÷117) – 115 (105÷123)	110 (98÷117) – 126 (115÷134)	105 (97÷112) – 111 (101÷118)
доля пац-мес с Hb<100 г/л (диапазон по центрам)	18,4% (11,2÷30,3%)	11,0% (3,5÷25,9%)	22,1% (14,9÷32,7%)
доля пац-мес с Hb>120 г/л (диапазон по центрам)	21,4% (16,3÷30,4%)	43,7% (21,1÷64,5%)	10,4% (4,8÷17,6%)
доля пац-мес с Hb 100-120 г/л (диапазон по центрам)	60,1% (53,4÷68,4%)	45,2% (33,8÷55,6%)	67,5% (53,6÷74,6%)

\*  $p < 0,001$  в сравнении с пациентами на ЭПО



**Рис. 1.** Распределение использованных недельных доз эритропоэтинов; на правой панели для демонстрации распределения использована логарифмическая шкала числа пациенто-месяцев для каждого диапазона доз

(ИР 90÷98) г/л; то есть, большая часть из них находилась в приемлемом с точки зрения рекомендаций KDIGO (2012) диапазоне. Суммарная доля времени пребывания пациентов ниже целевого диапазона (100 г/л) составила 11%.

Среди получавших ЭПО пациентов уровень гемоглобина превышал верхнюю границу целевого диапазона на протяжении суммарной доли времени 10,4% пациенто-месяцев. При этом превышение было минимальным (медиана – 124; ИР 122÷125 г/л), как и недельная доза эритропоэтина: 2450 (1500÷5120 МЕ).

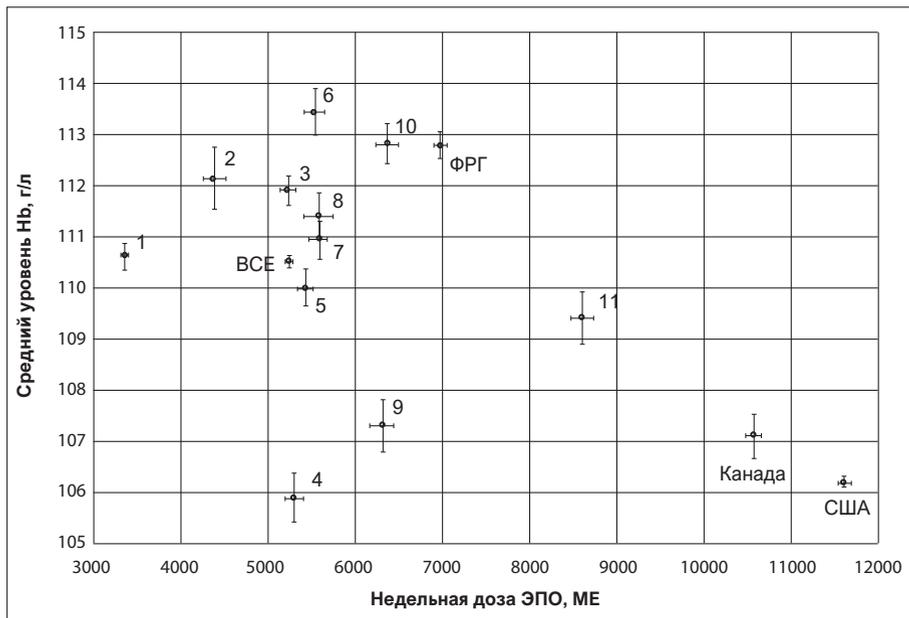
Среди пациентов без терапии ЭПО доля времени пребывания выше целевого диапазона (120 г/л) составила 43,7% пациенто-месяцев; в этот период медиана уровня гемоглобина составляла 129 (ИР 124÷134) г/л.

пределение использованных доз ЭПО приведено на Рисунке 1.

Распределение ожидаемо не укладывается в стандартные с связи с доступностью только ограниченного набора доз препаратов ЭПО: в 2016 году – преимущественно 3000 МЕ (84% общей дозы), 2500 МЕ (7%), дарбэпоэтин альфа – 30 мкг, метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета – 50 и 75 мкг (по "длинным" ЭПО – 9% общей дозы) при невозможности из предзаполненных шприцев использовать частичное введение с сохранением точности дозирования. Номинальное среднее значение недельной дозы ЭПО составило 5247±3148 МЕ; при практическом совпадении значений медианы и средней величины эту дозу можно использовать для оценки общей потребности в ЭПО в рамках сложившейся практики применения,

а также для выбора – вместе с распределением доз – рациональной дозировки в предзаполненных шприцах.

Для достижения представленных уровней коррекции анемии в среднем на популяцию использована доза 3466 МЕ в неделю в расчете на весь период наблюдения в 2016 году, включая 33,2% пациенто-месяцев, когда ЭПО не применялся. В оставшийся период наблюдения в течение 66,8% пациент-месяцев медиана (ИР) недельной дозы ЭПО составила 5 250 (3000÷6750) МЕ. Рас-

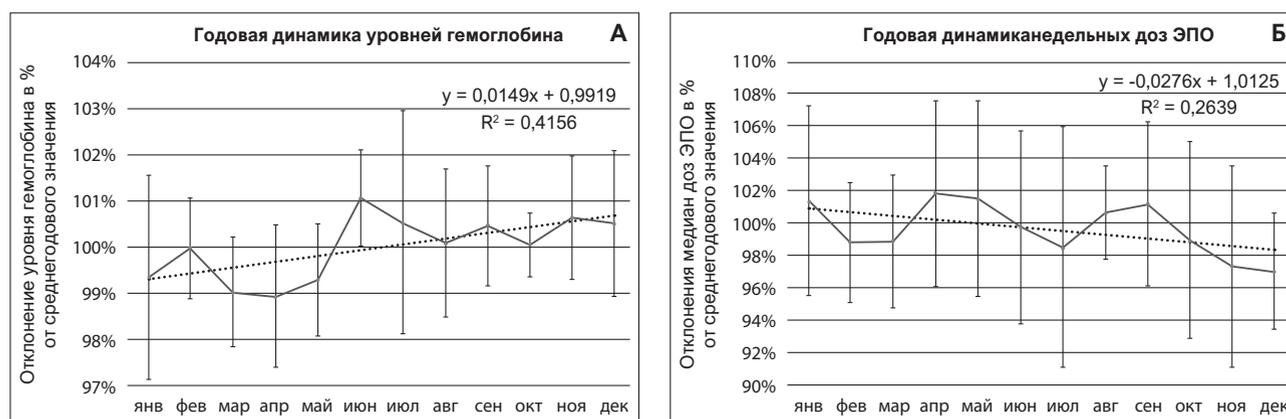


**Рис. 2.** Соотношение средних недельных доз ЭПО и достигнутых уровней гемоглобина по диализным центрам. Для каждого центра и общей группы представлены стандартные ошибки средних величин (M±m)

пределение использованных доз ЭПО приведено на Рисунке 1.

На Рисунке 2 представлено соотношение достигнутых уровней гемоглобина и использованных доз ЭПО по диализным центрам Санкт-Петербурга и в целом по группе, а также для сравнения приведены соотношения для США, Канады и ФРГ по данным DOPPS Practice Monitor (<http://www.dopps.org/DPM>).

Для каждого диализного центра медианы уровней гемоглобина и использованных дозы ЭПО по месяцам в течение года по распределению не отличались от нормально-



**Рис. 3.** Годовая динамика достигнутых уровней гемоглобина и использованных недельных доз эритропоэтина. Поскольку уровни гемоглобина и дозы ЭПО несколько различались по центрам, в расчет приняты относительные величины (медиана месячных значений в % от среднегодового уровня в данном центре)

го, и их колебания по месяцам составили  $1,6 \pm 0,6\%$  и  $5,5 \pm 2,3\%$ , соответственно. Дозы ЭПО в холодное время года (октябрь-март) были ниже, чем в теплое ( $-1,3 \pm 1,5\%$  от медианы и  $+0,7 \pm 1,1\%$ ). За 2016 год отмечена небольшая, но значимая положительная динамика уровня Hb  $+1,5 \pm 2,4\%$  в расчете за год; значимой линейной динамики доз ЭПО на протяжении года не отмечено (Рисунок 3).

### Обсуждение

Таким образом, уровень коррекции анемии в Санкт-Петербурге можно считать удовлетворительным, доля пациентов, выходящих за пределы целевого диапазона невелика и во многом сформирована группой пациентов без терапии ЭПО с уровнями Hb выше целевого: среди пациентов, получавших ЭПО, целевой диапазон достигнут в 67,5% значений, только 10,4% помесячных определений Hb давали результат выше 120 г/л, причем превышение, как правило, было минимальным (медиана – 124; ИР  $122 \div 125$  г/л), как и недельная доза эритропоэтина: 2450 ( $1500 \div 5120$  МЕ) – в большинстве случаев отражая флуктуации вблизи верхней границы целевого диапазона. Требующим внимания следует признать наличие 22,1% помесячных значений Hb ниже 100 г/л: эти пациенты имели медиану Hb 92 (ИР  $85 \div 97$ ) г/л при недельной дозе ЭПО 9 000 ( $6 000 \div 18 000$ ) МЕ; то есть, для большинства из них дальнейшая эскалация дозы была бы нецелесообразна, и следует искать иные причины анемии помимо дефицита ЭПО.

Наиболее часто востребованными явились диапазоны недельных доз с локальными максимумами в 2 500 МЕ, 5 000 МЕ и 9-10 000 МЕ (Рисунок 1). При составлении заявки на поставки препаратов в 2017 году по системе Дополнительного Лекарственного Обеспечения в формулярную комиссию эти материалы послужили основанием для выбора следующего соотношения доз 2500 МЕ/3000 МЕ короткодействующих ЭПО: 78%/22% по числу шприцев

(или 74%/26% по суммарной дозе) в соответствии с описанным алгоритмом. После предварительного анализа результатов лечения анемии в 2017 году заявка на 2018 год была воспроизведена в прежнем соотношении; повторный анализ планируется повторить по завершении 2017 года.

Близкие соотношения использованных доз ЭПО и достигнутых уровней Hb в участвовавших в анализе диализных центрах (Рисунок 2) свидетельствует о широком принятии в нефрологическом сообществе положений национальных рекомендаций по анемии при ХБП, которым соответствуют также требования ключевых показателей эффективности (key performance indicators) в крупнейших диализных сетях.

В российской диализной популяции уровни анемии и использование ЭПО оценивалось в 2010 году по результатам опросников пациентов, собранных в 23 регионах, общим числом 1395 человек [4, 5]. Средний уровень гемоглобина составил  $107,0 \pm 16,2$  г/л; в целевом диапазоне 100-120 г/л отмечен у 48% пациентов, выше 120 г/л – у 25%, ниже 100 г/л – у 27% (данные относятся популяции, где только 7,5% не получали ЭПО); 97,5% получали 3 раза в неделю стандартную дозу ЭПО 2000 МЕ, 2% – 4000 МЕ, 0,5% – 10000 МЕ. Сравнение данных показывает, что индивидуализация терапии позволяет не только повысить долю пациентов в целевом диапазоне гемоглобина, но и снизить количество используемого препарата (3466 МЕ в расчете на всю популяцию или 5247 МЕ среди получавших ЭПО). В Санкт-Петербурге предыдущий анализ проводился более 10 лет назад в период становления регулярной терапии ЭПО [1] и опубликован только в виде реферата.

По результатам анализа данных регистра пациентов на заместительной почечной терапии Российского диализного общества [2] (без выделения в отдельный анализ группы пациентов на терапии ЭПО) медиана уровня гемоглобина в 2013 году составила 110 г/л, а доля пациентов, получающих ЭПО, оце-

Таблица 3

## Распределение уровней гемоглобина и недельных доз ЭПО (как непрерывных величин)

в ряде стран-участников DOPPS (2015-2017) и в Санкт-Петербурге (2016).

В таблице использованы данные DOPPS Practice Monitor (<http://www.dopps.org/DPM>, доступ 06.08.2017)

		N	M±SEM	медиана (Q25÷Q75)	5÷95 перцентили
США	Нб, все	7603	107,8±0,3	107,5 (100,4÷113,9)	87,0÷127,5
	Нб, на ЭПО	6624	106,2±0,3	106,6 (99,8÷112,2)	86,8÷122,7
	доза ЭПО	935	11607±483	7897 (3555÷16864)	1492÷31376
ФРГ	Нб, все	435	114,6±0,5	114,5 (108,0÷121,4)	87,0÷127,5
	Нб, на ЭПО	355	106,2±0,3	106,6 (99,8÷112,2)	86,8÷122,7
	доза ЭПО	332	6972±507	5389 (2927÷8672)	1385÷14833
Канада	Нб, все	241	108,6±1,2	107,7 (101,8÷114,7)	87,7÷125,8
	Нб, на ЭПО	181	107,1±1,3	107,2 (100,7÷113,3)	87,4÷124,6
	доза ЭПО	103	10557±610	8743 (5135÷12816)	1133÷24302
СПб	Нб, все	1069	110,5±0,1	111 (103÷119)	85÷133
	Нб, на ЭПО	714	107,2±0,2	109 (101÷115)	84÷124
	доза ЭПО	714	5247±34	5250 (3000÷6750)	1500÷9750

нивалась в 84-89%. При анализе в качестве целевого уровня использован диапазон 100-115 г/л, не соответствующий национальным рекомендациям, что затрудняет сопоставление; в диапазоне 100-120 г/л находились 51,3% пациентов, выше – 24,2%, ниже – 24,5%. Полнота сбора данных по уровню гемоглобина была неодинаковой по регионам (21%-73%). Материалы регистра не содержат данных об использованных дозах ЭПО, подчеркивая только резкие различия в частоте достижения цели при регулярном и при нерегулярном применении ЭПО.

С 2012 года Россия участвует в проекте DOPPS (случайно отобранные 481 пациент в 20 диализных центрах шести регионов РФ); недавно опубликован сравнительный анализ результатов этого наблюдательного исследования в России и группе развитых стран [12]. По этим данным почти 30% пациентов имели гемоглобин ниже 100 г/л, а 20% – выше 120 г/л, свидетельствуя о недостаточных усилиях по поддержанию целевого Нб. ЭПО использовался у 78% пациентов с медианой недельной дозы 4800 МЕ (ИР 3200÷6400). ЭПО в недельной дозе менее 4000 МЕ использовался у 29% в России, 25% – в Европе, 23% – в Северной Америке, где напротив доза более 10000 МЕ использовалась у 37% пациентов в сравнении с 26% в Европе и 6% в России.

Сравнение картины с текущей международной практикой возможно также

благодаря постоянно обновляемой и открытой информации в специальном проекте DOPPS Practice Monitor наблюдательного исследования DOPPS (<http://www.dopps.org/DPM>), в котором в настоящее время представлены данные по США, Германии, Канаде, странам Персидского залива. На Рисунке 4 видно, что картина в Санкт-Петербурге очень близка к таковой в Канаде и – по доле пациентов ниже целевого диапазона – в США, где, однако, доля пациентов выше целевого диапазона – несколько меньше; эти уровни в США и в Канаде достигаются почти вдвое большими недельными дозами (Таблица 3). Не вполне воплощают в жизнь европейские рекомендации нефрологи из Германии: 24% пациентов на терапии ЭПО (!) превышают целевой диапазон

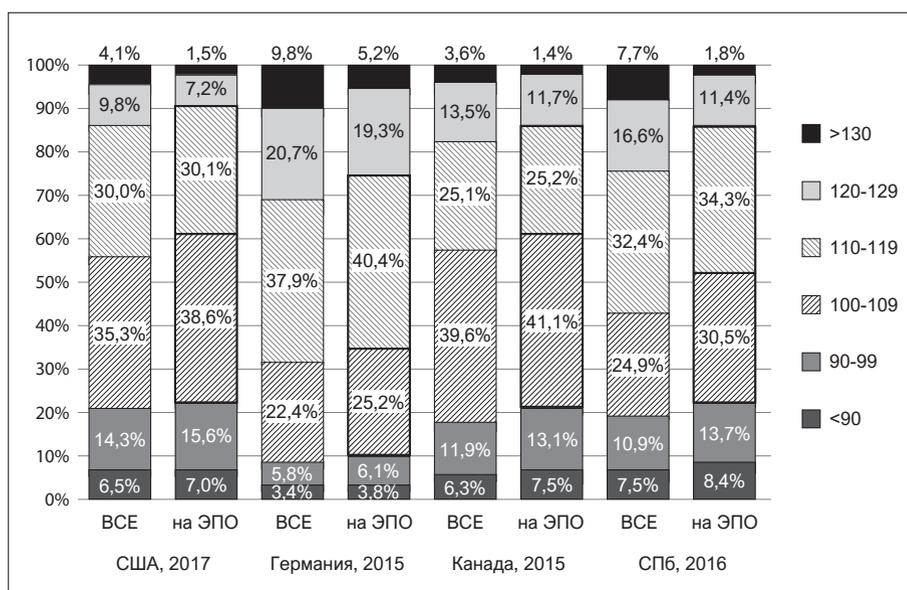


Рис. 4. Распределение уровней гемоглобина (как категориальной величины) по данным DOPPS Practice Monitor (последний из доступных периодов) и в Санкт-Петербурге. Жирными границами выделены доли пациентов, получавших ЭПО, с уровнем гемоглобина в целевом диапазоне

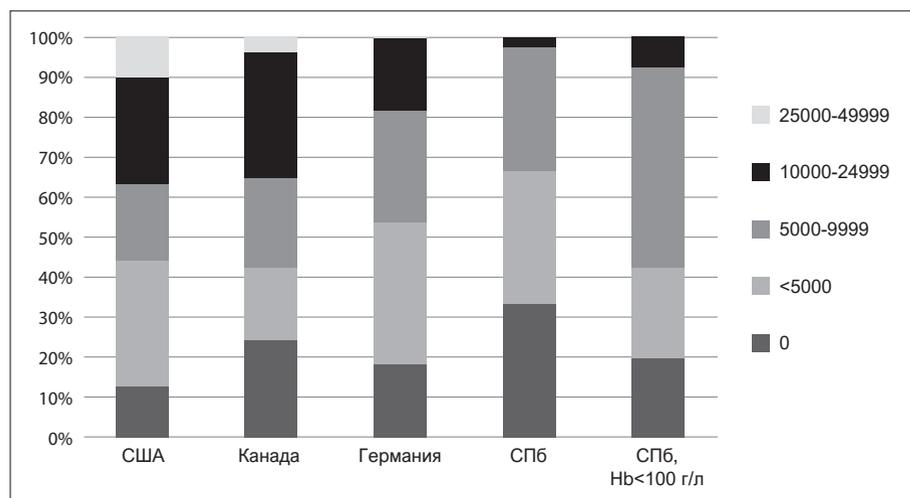


Рис. 5. Категориальное распределение доз эритропоэтина в некоторых странах DOPPS и в Санкт-Петербурге.

Отдельно выделена подгруппа пациентов с уровнем гемоглобина ниже 100 г/л

Нб, в то же время, и доля пациентов ниже целевого диапазона не превышает 10% как на терапии ЭПО, так и в общей группе. В остальных рассмотренных популяциях доля пациентов, не достигших целевого диапазона, составляла 21-23%, причем, несмотря на использование в Северной Америке вдвое больших доз ЭПО, чем в Санкт-Петербурге, картина не различалась, обозначая, возможно, оценку доли пациентов, анемия у которых связана не только с дефицитом эритропоэтина.

В то же время, в Санкт-Петербурге только в течение 8% длительности наблюдения (в пациенто-месяцах) при Нб<100 г/л назначена была доза более 10000 МЕ в неделю; примерно по 24% пациентов из не достигших целевого диапазона получали недельные дозы до 5000 МЕ, по 5000-7499 МЕ и 7500-9999 МЕ, а еще 20% – не получали ЭПО в течение этого месяца. Таким образом, в общей группе пациентов еще примерно 4% ЭПО должен был быть назначен, а 6% – увеличен в дозе. В целом, доля пациентов в целевом диапазоне в рассмотренных популяциях на терапии ЭПО колеблется в узких пределах 65-69%.

При очень близких уровнях коррекции анемии в сравнении с данными DOPPS использованные в Санкт-Петербурге дозы ЭПО существенно ниже (Рисунок 5). Различия могли бы быть объяснены меньшей распространенностью сахарного диабета в диализной популяции Санкт-Петербурга (11% и 26% в Европе и 43% в Северной Америке), а также более молодым возрастом (медиана 60 лет, [ИР 46÷69] и 67 и 63 лет в Европе и Северной Америке с большей вероятностью коморбидности), но предварительный анализ чувствительности результатов к различным факторам (в том числе, возрасту и наличию сахарного диабета) свидетельствует о незначительном влиянии этих факторов – будет представлен в следующей публикации. Существенным отличием нашей популяции

от Северо-Американской является низкая частота использования катетеров в качестве сосудистого доступа (22,5% и 27,5% в Европе и Северной Америке в сравнении с 6,3% по данным DOPPS-Россия [12]) – с неизбежно более частыми инфекционными осложнениями и активацией хронического воспаления, но провести анализ чувствительности по этому фактору не представляется возможным ввиду крайней малочисленности пациентов в Санкт-Петербурге, получающих диализ на катетерах с существенной продолжительностью их использования.

**Ограничения исследования.** Технология сбора материала не позволяла учесть влияние таких факторов коррекции анемии как дефицит железа и фолиевой кислоты, хроническое воспаление, вторичный гиперпаратиреоз. Это ограничение отчасти компенсируется следующими обстоятельствами:

- сплошным включением неотобранных пациентов в исследование;
- легкой доступностью внутривенных препаратов железа для пациентов – получателей как федеральной, так и региональной льготы по лекарственному обеспечению,
- доступностью для всех центров регулярного определения уровня ферритина, включенного в стандарты и рекомендации, а также стандартные операционные процедуры в диализных сетях.

Меньше известно о влиянии хронического воспаления, данные об уровнях С-реактивного белка или других маркерах в данном исследовании недоступны, но регулярно контролируются в большинстве центров, часть центров практикует регулярное проведение LAL-тестов с водой для диализа из системы водоразведения по диализным залам и диализующим раствором. Относительно низкая потребность в ЭПО, вероятно, исключает широкую распространённость выраженного хронического воспаления. Невысокая распространённость выраженного вторичного гиперпаратиреоза в Санкт-Петербурге продемонстрирована в недавнем скрининговом исследовании [8], поддерживается доступностью антигиперпаратиреотических препаратов по системе ДЛО и доступностью оперативных и малоинвазивных вмешательств на паращитовидных железах [7].

## Заключение

Тактика коррекции анемии в Санкт-Петербурге в целом соответствует положениям национальных рекомендаций. Потребность в эритропоэтине можно оценить в 3466 МЕ в неделю в расчете на всю популяцию; доля времени лечения без ЭПО составила 33,2%. В оставшийся период наблюдения в течение 66,8% пациент-месяцев медиана (ИР) недельной дозы ЭПО составила 5 250 (3000÷6750) МЕ. Эти оценки потребности следует увеличить на 4-6% с учетом наличия пациентов с Hb<100 г/л, которым ЭПО следовало назначить или увеличить в дозе. Наиболее востребованными дозами с учетом принятого алгоритма оптимизации можно считать 2500 МЕ и 3000 МЕ в соотношении, определяемом составом пациентов в популяции; в Санкт-Петербурге это соотношение составило 4:1.

**Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.**

## Литература

1. Аниконова Л.И., Команденко М.С., Шостка Г.А., Дору-Товт В.П. Нефрогенная анемия в диализной популяции Санкт-Петербурга: эпидемиология, лечение. *Нефрология и диализ*. 2005. 7(3): 346-347. Anikonova L.I. Komandenko M.S. Shostka G.A. Doru-Tovt V.P. Renal anemia in dialysis cohort in Saint-Petersburg: epidemiology, treatment. *Nephrology and Dialysis (in Rus)*. 2005. 7(3): 346-347.
2. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. *Нефрология и диализ*. 2016. 18(2):98-164. Bikbov B.T., Tomilina N.A. Renal replacement therapy for ESRD in Russian Federation, 1998-2013. Report of the Russian Renal Replacement Therapy Registry. Part 1. *Nephrology and Dialysis (in Rus)*. 2016. 18(2):98-164.
3. Вишнеvский К.А., Земченков А.Ю., Коростелева Н.Ю., Смирнов А.В. Применение индекса коморбидности Чарлсон и индекса ограничений жизнедеятельности Бартел в комплексной оценке медико-социального статуса пациентов, получающих постоянную заместительную функцию почек терапию гемодиализом. *Тер.Архив*. 2015. 87(6): 62-67. doi: 10.17116/terarkh201587662-67. Vishnevsky K.A., Zemchenkov A.Yu., Korosteleva N.Yu., Smirnov A.V. Use of the Charlson comorbidity index and the Barthel disability index in the integrated assessment of the sociomedical status of patients receiving continuous renal replacement therapy with hemodialysis. *Ter Arkh*. 2015. 87(6): 62-67. doi: 10.17116/terarkh201587662-67.
4. Воробьев П.А., Безмельницына Л.Ю. Исследование эпидемиологии и качества жизни больных с анемией при хронической почечной недостаточности, находящихся на программном гемодиализе. Часть 1. Эпидемиологическая характеристика и особенности применения препаратов эритропоэтина. *Клиническая нефрология*. 2011. (1): 46-51. Vorobiev P.A., Bezmelnitsyna L.J. Epidemiology and quality of life in patients with chronic renal failure and anemia, receiving program hemodialysis. Part 1. *Epidemiology and use of erythropoietin medications. Clinical Nephrology*. 2011. (1):46-51.
5. Воробьев П.А., Безмельницына Л.Ю. Исследование эпидемиологии и качества жизни больных с анемией при хронической почечной недостаточности, находящихся на программном гемодиализе. Часть 2. Качество жизни и затраты на применение препаратов эритропоэтина. *Клиническая нефрология*. 2011. (2): 45-48. Vorobiev P.A., Bezmelnitsyna L.J. Epidemiology and quality of life in patients with chronic renal failure and anemia, receiving program hemodialysis. Part 2. Quality of life and costs of erythropoietin treatment. *Clinical Nephrology*. 2011. (2): 45-48.
6. Земченков А.Ю., Вишнеvский К.А., Сабодаш А.Б. и соавт. Сроки начала и другие факторы на старте диализа, влияющие на выживаемость: Санкт-Петербургский регистр пациентов на заместительной почечной терапии. *Нефрология и диализ*, 2017. 19(2): 255-270. Zemchenkov A.Yu., Vishnevskii K.A., Sabodash A.B. et al. The timing and other dialysis start features associated with survival: St-Petersburg renal replacement therapy register. *Nephrology and Dialysis (in Rus)*. 2017. 19(2): 255-270.
7. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Новохионов К.Ю., и др. Сравнительный анализ эффективности паратиреоидэктомии и местных инъекций активаторов рецепторов витамина D в паращитовидные железы. *Нефрология*. 2016. 20(4): 80-92. Zemchenkov A.Y., Gerasimchuk R.P., Novokshonov K.Y. et al. Comparative analysis of the parathyroidectomy and local vitamin D receptor activator injections into parathyroid glands. *Nephrology (in Rus)*. 2016. 20(4): 80-92.
8. Новохионов К.Ю., Карелина Ю.В., Земченков А.Ю. и соавт. Результаты скрининга на маркеры минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек среди диализных пациентов Северо-Западного Федерального Округа. *Нефрология*. 2016. 20(1): 36-50. Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder markers in screening study among dialysis patients in North-West Federal Region of Russia. *Nephrology (in Rus)*. 2016. 20(1): 36-50.
9. Практические Клинические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек 2012; перевод на русский яз. *Нефрология и диализ*. 2013. 15(1): 14-53. KDIGO Clinical Practice Guideline 2012 for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Nephrology and Dialysis (in Rus)*. 2013. 15(1): 14-53.
10. Шило В.Ю., Земченков А.Ю., Гуревич К.Я. и соавт. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. *Нефрология и диализ*. 2016. 18(1): 19-34. Shilo V.Yu., Zemchenkov A.Yu., Gurevich K.Ya. et al. Russian national clinical recommendations for diagnosis and treatment of anemia in chronic kidney disease. *Nephrology and Dialysis (in Rus)*. 2016. 18(1): 19-34.
11. Besarab A., Goodkin D.A., Nissenson A.R. Normal Hematocrit Cardiac Trial Authors. The normal hematocrit study – follow-up. *N Engl J Med*. 2008. 358(4): 433-4. doi: 10.1056/NEJMc076523.
12. Бикбов В., Биебер В., Андрусев А., Томилина Н., Земченков А., Zhao J., Port F., Robinson B., Pisoni R. Hemodialysis practice patterns in the Russia Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), with international comparisons. *Hemodial Int*. 2017. 21(3): 393-408. doi: 10.1111/hdi.12503.

13. *Collister D., Rigatto C., Tangri N.* Anemia management in chronic kidney disease and dialysis: a narrative review. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017. 26(3): 214-218. doi: 10.1097/MNH.0000000000000317.

14. *Fort J., Cuevas X., García F. et al.* Mortality in incident haemodialysis patients: time-dependent haemoglobin levels and erythropoiesis-stimulating agent dose are independent predictive factors in the ANSWER study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010. 25(8): 2702-10. doi: 10.1093/ndt/gfq073.

15. *Freburger J.K., Ellis A.R., Wang L., et al.* Comparative effectiveness of iron and erythropoiesis-stimulating agent dosing on health-related quality of life in patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2016. 67(2): 271-82. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.09.011.

16. Joint meeting of the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Committee. September 11, 2007. [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4315b1-01-FDA.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4315b1-01-FDA.pdf). Доступ 19.08.2017

17. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease, *Kidney Int Suppl.* 2012. (2): 279-335. doi: 10.1038/kisup.2012.41

18. *Locatelli F., Bárány P., Covic A. et al.* ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant.* 2013. 28(6): 1346-59. doi: 10.1093/ndt/gft033.

19. *Locatelli F., Del Vecchio L., Luise M.C.* Current and future chemical therapies for treating anaemia in chronic kidney disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2017. 18(8): 781-788. doi: 10.1080/14656566.2017.1323872.

20. *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. (12): CD010590. doi: 10.1002/14651858.CD010590.pub2.

21. *Pfeffer M.A., Burdmann E.A., Chen C.Y. et al.* A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009. 361(21):2019-32. doi: 10.1056/NEJMoa0907845.

22. *Pfeffer M.A.* TREAT Executive Committee. An ongoing study of anemia correction in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2007. 356(9):959-61. doi: 10.1056/NEJMc066568.

23. *Solomon S.D., Uno H., Lewis E.F. et al.* Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010. 363(12):1146-55. doi: 10.1056/NEJMoa1005109.

24. *Sztybel L.A., Barnhart H.X., Inrig J.K. et al.* Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int.* 2008. 74(6): 791-8. doi: 10.1038/ki.2008.295.

Дата получения статьи: 18.08.2017

Дата принятия к печати: 31.08.2017

submitted 18.08.2017

accepted 31.08.2017

#### Приложение. Таблица 4

Распределение времени (в пациенто-месяцах) проведенных общей группой ниже, выше и в рамках целевого диапазона уровня гемоглобина в условиях терапии эритропоэтинами и без нее

	без ЭПО		с ЭПО		ВСЕГО	
Hb < 100 г/л	<b>470</b> 19,9%	11,0% 3,7%	<b>1893</b> 80,1%	22,1% 14,7%	<b>2363</b>	18,4%
Hb 100 ÷ 120 г/л	<b>1929</b> 25,0%	45,2% 15,0%	<b>5790</b> 75,0%	67,5% 45,1%	<b>7719</b>	60,1%
Hb > 120 г/л	<b>1864</b> 67,7%	43,7% 14,5%	<b>889</b> 32,3%	10,4% 6,9%	<b>2753</b>	21,4%
Всего	<b>4263</b> 33,2%	100,0%	<b>8572</b> 66,8%	100,0%	<b>12835</b>	

- жирным шрифтом выделено количество пациенто-месяцев, проведенных всей группой в соответствующем диапазоне уровней гемоглобина и в зависимости от наличия терапии ЭПО;
- рядом с числом указана процентная доля пациенто-месяцев в соответствующем диапазоне уровней Hb – для пациентов без ЭПО (из 4263 п.-м), с ЭПО (из 8572 п.-п) и вместе;
- под числом указана процентная доля пациенто-месяцев, проведенных с ЭПО и без ЭПО для каждого диапазона уровней Hb (из 2363 с Hb < 100 г/л, 7719 с Hb 100-120 г/л и 2753 с Hb > 120 г/л, соответственно);
- по диагонали курсивом указана процентная доля пациенто-месяцев, проведенных в каждой из шести категорий всей группой (из 12835 пациенто-месяцев)