

Рабочая группа по анемии
Российское Диализное Общество,
Общество Нефрологов России

**ОБНОВЛЕННЫЕ РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКО-
МЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ ПРИ
ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК В РЕДАКЦИИ 2014 ГОДА**

Москва 2014

Обновленные Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек в редакции 2014 года

Рабочая группа по анемии профильной комиссии по нефрологии экспертного совета МЗ РФ.

При участии:

Российского Диализного Общества,
Общества Нефрологов России.

Члены Рабочей группы по подготовке рекомендаций:

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

** - руководитель Рабочей группы*

Список используемых сокращений:

АТП – аллотрансплатация почки

ГД – гемодиализ

ГДФ – гемодиафильтрация

ДА – Дарбэпоэтин альфа

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ

РДО – Российское диализное общество

рчЭПО – рекомбинантный человеческий эритропоэтин

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СРБ – С-реактивный белок

ССЭ – средства стимулирующие эритропоэз

ХБП – хроническая болезнь почек

ACORD - Anemia Correction in Diabetes Study

CERA – Continuous Erythropoetin Receptor Activator

DOPPS – Dialysis Outcome Practice Pattern Study (международное исследование по связи исходов лечения и практики диализа)

ESAM - European Survey Anemia Management (Европейское исследование лечения анемии)

EBPG - European Best Practice Guidelines (Европейские рекомендации по оптимальной практике)

ERA-EDTA - European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (Европейская почечная – Европейская ассоциация диализа и трансплантации)

IRIDIEM - Individualized Risk-profiling In Diabetes Mellitus Study.

KDIGO – Kidney Disease – Improve Global Outcome – рекомендации по улучшению глобальных исходов при болезни почек.

Нб – hemoglobin (гемоглобин)

MDRD - Modification of Diet in Renal Disease (исследование по модификации диеты при болезни почек)

NKF-K/DOQI – National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (Инициатива Национального почечного фонда США по улучшению исходов лечения при болезни почек)

ОПТА – Optimal Treatment of Anemia (рекомендации по оптимальному лечению анемии)

REBPG - European Best Practice Guidelines (пересмотренные Европейские рекомендации по оптимальной практике)

TREAT - Trial to reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy.

ПРЕДИСЛОВИЕ К РЕДАКЦИИ 2013 ГОДА

Со времени выхода предыдущих рекомендаций в 2006 году прошел немалый срок. Появление рекомендаций фактически совпало с введением программы ДЛЮ, сделавшей доступными препараты ЭПО и в/в железа в большинстве регионов нашей страны. Это позитивно сказалось на практике коррекции нефрогенной анемии в РФ, так, число больных с целевыми значениями уровня гемоглобина возросло более чем вдвое, а во многих регионах коррекцию анемии стали проводить еще на преддиализных стадиях ХБП. Наряду с этим, в последние годы завершены и опубликованы большие контролируемые исследования, существенно повлиявшие на практику коррекции анемии, вошли в клиническую практику новые эритропоз-стимулирующие лекарственные средства пролонгированного действия, биосимиляры эпоэтинов, опубликованы международные рекомендации экспертов по лечению почечной анемии KDIGO. Такой объем новых данных требует переосмысления отдельных положений рекомендаций, чему и посвящена их новая редакция.

РАЗДЕЛ 1. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНЕМИИ ПОЧЕЧНОГО ГЕНЕЗА. АКТУАЛЬНОСТЬ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРОБЛЕМЫ.

Нефрогенная анемия закономерно осложняет течение хронической почечной недостаточности, и обычно наблюдается при снижении клиренса креатинина до 40-60 мл/мин, но иногда и на более ранних стадиях заболевания, например при диабетической нефропатии (ДН).

Анемия при ХБП носит характер гипорегенераторной, нормохромной и нормоцитарной, со сниженным числом ретикулоцитов и особенно выражена к началу заместительной почечной терапии (ЗПТ) и у пациентов на диализе. Анемия почечного генеза широко распространена при всех видах ЗПТ, однако наибольшее число больных с анемией наблюдается на программном гемодиализе: при отсутствии лечения уровень гемоглобина менее 10 г/дл обычно наблюдается более чем у 90% больных. Несмотря на ее множественный генез, решающий вклад в патогенез нефрогенной анемии вносит дефицит выработки эндогенного эритропоэтина (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 рекомбинантного человеческого эритропоэтина (чрЭПО) не только революционным образом повлияла на лечение анемии, но и в целом изменило представление об адекватности заместительной почечной терапии. 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, увеличения переносимости физических нагрузок, улучшение когнитивной и половой функций. Следовательно, 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 рено- и кардиопротекции у больных с ХБП. У значительного числа больных к началу заместительной почечной терапии анемия весьма выражена. Возможно, что коррекция анемии может способствовать и уменьшению темпов прогрессирования ХБП. Поэтому коррекцию анемии можно рассматривать как важную часть программы ренопротективной 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 гемоглобина (>11 г/дл). Существенный прогресс был достигнут в коррекции анемии и в России. Если в 2005г. больных с целевым уровнем гемоглобина по данным Регистра РДО было не более 20%, то к 2010 году их число возросло до 50%. Существенно снизилось число пациентов с недопустимо низкими значениями гемоглобина (менее 9 г/дл). 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 оснащённостью 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 EBPG

число больных, достигших целевого уровня гемоглобина, 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 REBPG, OPTA, 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 позиция 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 2013года.

РАЗДЕЛ 2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНЕМИИ. ДИАГНОСТИКА ПОЧЕЧНОЙ АНЕМИИ. ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ.

2.1. Определение анемии в равной степени относится к больным на преддиализных стадиях ХБП, и применимо к больным на ЗПТ, независимо от ее модальности (ГД, ПД, АТП). Основным критерий диагностики анемии у пациентов с ХБП – снижение концентрации гемоглобина (Hb) ниже среднего уровня на 2 стандартных отклонения (т.е. менее 95% уровня здоровых лиц) с учетом возраста и пола. Представленные значения сравнимы с аналогичными показателями, которые были взяты за основу определения анемии, представленного экспертами ВОЗ несколько десятилетий назад (<12,0 г/дл у женщин и <13,0 г/дл у мужчин). Тем не менее, для России величина оптимальной концентрации Hb для пациентов с ХБП определена по уровням Hb, характерными для лиц европейской популяции, проживающих на высоте ниже 1500 метров над уровнем моря, и не страдающих сопутствующими заболеваниями.

Рекомендация:

Анемией у больных на ЗПТ следует считать снижение Hb

- *<11,5 г/дл у взрослых женщин*
- *<13,5 г/дл у взрослых мужчин*
- *<12,0 г/дл у пожилых мужчин и женщин (старше 70 лет)*

Снижение гемоглобина ниже указанных значений требуют 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 обычного 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 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 эритропоэтина (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. Применения различных методов диализа не позволяет нормализовать $T_{1/2}$ эритроцитов, но в сыворотке здоровых лиц продолжительность жизни эритроцитов больных с ХБП полностью нормализуется, свидетельствуя, что снижение $T_{1/2}$ обусловлено не дефектом самих эритроцитов, а уремическим окружением. Существенное значение в усилении анемизации имеют кровопотери, связанные как с гемодиализом (остатки крови в экстракорпоральном контуре, кровотечения из мест пункции, взятие крови на анализы), так и скрытые кровопотери в желудочно-кишечный тракт. Последние отчасти обусловлены дефектом тромбоцитов и усугубляются на фоне применения гепарина. В то же время адекватный гемодиализ, уменьшая содержание уремических токсинов в сыворотке, включая возможных ингибиторов 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 гемоглобина (гематокрита) 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 гемоглобина 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, канальцевая дисфункция развивается еще при умеренно сниженной СКФ на разных уровнях и проявляется утолщением базальной мембраны канальцев и 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, так и активность других важных медиаторов, в частности VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста), транспортеров глюкозы и синтетазу окиси азота. HIF - гетеродимер, состоящий из альфа- и бета- субъединиц, его постоянно экспрессируют почки. В отсутствии гипоксии HIF-1 α и HIF-2 α быстро деградируют. При падении уровня гемоглобина происходит ингибирование деградации альфа-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 недостаточную продукцию ЭПО играет и автономная полинейропатия.

2.3. Диагностика анемии. Анемия при ХБП может развиваться вследствие разных причин, помимо дефицита эритропоэтина. 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 эритропоэтина в плазме

крови как правило не требуется. Простое сочетание «наличия ХБП и снижения гемоглобина» не является основанием для диагноза «почечной» анемии. В целом, диагноз почечной анемии устанавливается после исключения анемии другого происхождения. Чем более выражено несоответствие между выраженностью 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 эритропоэтина (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 гемоглобина.

Концентрация 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 гемоглобина следует только в пробах, полученных до начала процедуры ГД. Пробы крови у больных на ГД нежелательно брать после 2-х дневного интервала (как правило, после выходных), так как возрастает вероятность недооценки концентрации Hb в постдиализном периоде.

Рекомендация:

- *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 эритропоэтина.*
- *Диагноз почечной анемии, должен рассматриваться, если:*
 - *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.

Базовое первичное клинико-лабораторное обследование должно включать определение следующих показателей:

- концентрация Hb – для определения степени анемии;
- эритроцитарные индексы (средний корпускулярный объем [MCV] и среднее содержание Hb [MCH]) – 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:
 - насыщение трансферрина (%TSAT) в плазме или сыворотке
 - процентное соотношение гипохромных эритроцитов (HRC),
- концентрация С-реактивного белка в плазме или сыворотке – для выявления воспалительной реакции;

В случае недостаточной информативности данных, полученных на начальном этапе, следует провести развернутое клиническое обследование, которое может включать:

- выявление кровопотери через ЖКТ (тест на скрытую кровь)
- исследование концентрации в плазме витамина В12 и содержания фолиевой кислоты
- концентрация в плазме или сыворотке интактного паратиреоидного гормона (iPTH)
- расчет лейкоцитарной формулы крови и определение количества тромбоцитов
- гемолитические тесты
- электрофорез или иммуноблоттинг белков крови (мочи)
- концентрация алюминия в плазме крови
- в отдельных случаях - электрофорез Hb и исследование костного мозга

2.5. Целевые уровни гемоглобина при лечении почечной анемии.

Ранее большинство рекомендаций целью лечения ставили повышение уровня Hb > 11 г/дл. Несмотря на появлявшиеся отдельные сообщения, в которых повышение гемоглобина до субнормальных и даже нормальных значений у отдельных групп пациентов имели потенциальные преимущества, требовались контролируемые исследования, позволяющие судить о том, насколько возможная польза от такого повышения гемоглобина может перевесить негативные аспекты повышения стоимости лечения и потенциально неблагоприятные побочные эффекты. Однако, данные недавно опубликованных в том числе многоцентровых исследова-

ний не подтвердили преимуществ нормализации гемоглобина в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у диализных больных.

В настоящее время согласно большинству имеющихся рекомендаций, целью лечения является повышение уровня гемоглобина до 10-12 г/дл, и это в равной степени относится к больным как в преддиализных стадиях ХБП, так и больным на диализе и после трансплантации почки. Недавно опубликованные международные рекомендации группы экспертов KDIGO (2012) предписывают начинать лечение рчЭПО лишь при снижении уровня гемоглобина до 9-10 г/дл, при этом верхняя граница для большинства пациентов определена на уровне 11,5 г/дл. Особо подчеркивается, что при применении средств, стимулирующих эритропоэз пациентам с почечной анемией, не следует умышленно превышать уровень гемоглобина 13 г/дл. Нижняя граница целевого уровня гемоглобина должна быть достигнута не позднее чем через 4 мес от начала терапии. Ограничения верхней границы уровня гемоглобина предусмотрены для лиц пожилого возраста, больных сахарным диабетом 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 гемоглобина. 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 гемоглобина.

По-видимому первой среди ряда негативных исследований была публикация А. 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 (табл. 1) 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. В Канадском исследовании (Foley et al, 2000) у пациентов на диализе нормализация гемоглобина не приводила к ре-

грессии гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), однако предотвращало развитие дилатации ЛЖ. В североамериканском исследовании, в котором участвовали около 600 пациентов (Parfrey et al, 2005), без сердечной патологии перед началом диализа, нормализация гемоглобина влияла на параметры внутрисердечной гемодинамики и на развитие сердечной недостаточности. Частота смертей и побочных эффектов у больных, достигших и не достигших целевых значений гемоглобина, достоверно не различалась. У первых оказалось выше качество жизни (по шкале SF-36). В исследовании Аyus и соавт., (2005) у больных с IV стадией ХБП на фоне частичной коррекции анемии рчЭПО наблюдали улучшение индексов ЛЖ у больных с исходно низкими показателями гемоглобина (<10 г/дл). Результаты последующих 3 больших многоцентровых исследований (CHOIR, CREATE и TREAT) не подтвердили гипотезу о преимуществе нормализации гемоглобина в плане профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Анализ этих исследований свидетельствует, что усилия по достижению близких к нормальным значениям гемоглобина и гематокрита у больных как с преддиализной ХПН, так и у пациентов на диализе не только не предотвращают у них развитие сердечно-сосудистых осложнений, но способны усугубить риск развития этих осложнений. Об этом же говорят данные Кохрановского обзора, в котором проанализированы данные 22 РКИ с участием 3707 пациентов. Анализ этих исследований убедительно продемонстрировал, что уровень гемоглобина > 13,3 г/дл не приводил к достоверному снижению смертности по сравнению с гемоглобином 12,0 г/дл как у пациентов с преддиализной ХПН, так и у больных на ЗПТ. Высокие значения гемоглобина не предупреждали прогрессирования ХПН, число побочных эффектов достоверно не различалось, однако риск развития гипертензии у больных с гемоглобином >12,0 г/дл был ниже, чем при гемоглобине > 13,3. Отсутствовала достоверная разница в частоте тромбозов сосудистого доступа.

Отдельный интерес вызывает проблема коррекции анемии у больных с ДН и уремией, 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 ГМЛЖ на фоне более высоких значений гемоглобина.

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 участвовало 4038 больных сахарным диабетом II типа с поражением почек, которые еще не нуждались в ЗПТ. Из них 2012 участникам проводилась постоянная терапия дарбэпоэтином альфа (ДА), с тем, что бы повысить гемоглобин до 13,0 г/дл, а 2026 пациентам контрольной группы ДА назначали эпизодически в небольших дозах на короткое время при снижении уровня гемоглобина <9,0 г/дл. Больные обеих групп получали препараты железа.

В исследовании TREAT не удалось показать, что более полная коррекция анемии снижает частоту сердечно-сосудистых событий, включая ГМЛЖ (суррогатный маркер) и летальность больных ХБП IV и V стадии. Более того, у больных, у которых удалось достигнуть близким к нормальным значениям гемоглобина и гематокрита, чаще возникали различные сердечно-сосудистые осложнения. Так, у больных, у которых на фоне сочетанной терапии ДА и препаратов железа, гемоглобин повысился с 10,4 до 12,5 г/дл, риск инсульта удваивался и участилось прогрессирование злокачественных новообразований. Риск сердечно-сосудистых осложнений и повышения летальности оказался наиболее высоким у пациентов, у которых из-за неудовлетворительного гемопоэтического ответа на ранних этапах лечения приходилось применять большие дозы ДА (Solomon S. Et al, 2010).

В исследовании TREAT у больных контрольной группы, не получавших ДА постоянно, а лечившиеся только препаратами железа, уровень гемоглобина через 30 мес лечения повысился с 10,4 до 11,0 г/дл. Таким образом, исследование TREAT смещает акценты алгоритма коррекции анемии у больных с ХБП.

Однако, если внимательно посмотреть на состав больных в перечисленных крупных КРИ, 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, в для Российской практики не характерны высокие дозы рчЭПО, применявшиеся в этих исследованиях.

Рекомендации:

- *С учетом состава и характеристики больных в РФ, целевой уровень гемоглобина для всех пациентов с ХБП рекомендован в диапазоне 10-12 г/дл.*
- *Приближаться к верхней границе рекомендовано:*
 - *у пациентов низкого риска (молодых, относительно сохранных),*
 - *пациентов со стенокардией и другими проявлениями ИБС, у которых снижение уровня гемоглобина приводит к усилению симптомов ишемии, а также*
 - *пациентов, демонстрирующих улучшение качества жизни при более высоких значениях гемоглобина.*
- *У пациентов высокого риска, особенно больных с сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, инсультом, неишемическим поражением сердца, тяжелым поражением периферических сосудов, осложненным сосудистым доступом и недостаточным ответом на терапию, применять ССЭ следует осторожностью. У таких больных уровень гемоглобина должен приближаться к нижней границе целевого диапазона.*
- *У всех взрослых пациентов не рекомендовано применять ССЭ для умышленного повышения уровня гемоглобина >13 г/дл*

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 > 100мг/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:

- *Следует различать абсолютный и функциональный дефицит железа.*
- *Показатели обмена железа необходимо определять до начала терапии ССЭ и не реже 1 раз в 3 мес:*
 - *Ферритин сыворотки*
 - *% насыщения трансферрина (и/или %гипохромных эритроцитов)*

В преддиализном периоде анемия нередко обусловлена дефицитом железа, которой не может быть компенсирован изменениями диеты. В отсутствии 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 железодефицита на фоне приема пероральных препаратов железа. Их непереносимость является дополнительным показанием для применения железа парентерально. Развитие дефицита железа на фоне лечения ЭСП требует быстрой его коррекции, которая возможна только при парентеральном введении препаратов железа. Оптимальные уровни показателей обмена железа представлены в таблице:

Параметр	Оптимально
Ферритин [мкг/л]	200–500

Насыщение трансферрина [%]	30–40
Число гипохромных эритроцитов [%]	< 2.5

Рекомендации:

- *Наиболее оптимальным способом введения препаратов железа для пациентов с ХБП является внутривенный, так как у больных с уремией значительно снижена степень абсорбции железа в ЖКТ.*
- *У больных на ранних стадиях ХБП допустимо применение препаратов железа внутрь. При их низкой эффективности следует вводить внутривенное железо*
- *Для пациентов с ХБП, не получающих терапию препаратами железа и ССЭ, рекомендовано 1-3 мес пробной терапии препаратами железа (внутривенными для всех пациентов на гемодиализе, а и у пациентов с ХБП 2-3 и у пациентов на ПД, если хорошо переносятся, следует начать с пероральных препаратов) в случаях, если:*
 - *Имеется абсолютный дефицит железа (%насыщения трансферрина <20% и ферритин сыворотки <100 мкг/л)*
Или
 - *необходимо повысить уровень гемоглобина и*
 - *% насыщения трансферрина <25% и уровень ферритина <200 мкг/л у пациентов с ХБП 2-5 еще не на диализе, и <30% и <300 у диализных ХБП 5Д, соответственно.*
- *Проводя терапию железом, не следует намеренно превышать лимиты % насыщения трансферрина >30% и уровень ферритина >500 мкг/л*
- *Не следует вводить препараты железа больным с активными генерализованными инфекциями*

Дефицит железа наиболее характерен для больных на гемодиализе и развивается практически у всех пациентов, не получающих в течение длительного времени препаратов железа. Важнейшей причиной развития его дефицита на программном гемодиализе 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 желудочно-кишечного тракта. Пациентам, начинающим гемодиализ с низким уровнем гемоглобина, следует с особой тщательностью подбирать дозу гепарина для обеспечения необходимой антикоагуля-

ции. С целью компенсации неизбежных кровопотерь у подавляющего большинства пациентов, находящихся на гемодиализе, 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 в/в 1000 мг железа за 6-10 недель. Обычно вводят по 100 мг железа 1-2 раза в неделю до достижения целевого гемоглобина. Далее поддерживающие дозы железа вводятся 1 раз в 2-4 недели под обязательным лабораторным контролем. Конкретные дозы и кратность введения препаратов в/в железа (например, 100 мг 1 раз в нед или 50 мг 2 раза в нед) 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 (имея в виду дозы и интервалы между введениями). Следует иметь в виду, что для повышения уровня Hb на 1 г/дл необходимо не менее 150 мг железа.

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

Таблица. Препараты железа для внутривенного применения

Препараты железа	Конц. Железа (мг/мл)	Сод. ампулы (Мл)	Макс. доза (мг)	Время введения макс. дозы (час)	Тестовая доза
Железа сахарат: <i>венофер*</i>	20	5	500	4	—

<i>ликфер*</i>	20	5	500 (7 мг/кг)	3,5	+
<i>аргефер*</i>	20	5	500 (7 мг/кг)	3,5	+
Железа III гидроксид полимальтозного комплекса <i>(феринжект)*</i>	50	2-10	1000 (15 мг/кг)	0,25 (15 мин)	–
Низкомолекулярный декстран железа <i>(космофер)*</i>	50	2	>1000/до 3г (20мг/кг)	4-6	+
Наночастицы оксида железа, покрытые полусинтетическим углеводом <i>(ферумокситол)</i>	30	1	510 (7 мг/кг)	~ 20 сек	–
Комплекс железо-изомальтозид <i>(монофер)*</i>	100	1-10	>1000 (20мг/кг)	1	–

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 венофера (железа III гидроксид сахарозного комплекса) 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 венофером. Описаны случаи смерти больных от анафилактических реакций на введение железа III гидроксид декстрана, обусловленных антителами к декстрану. Космофер – низкомолекулярный декстран железа – лишен «аллергических» недостатков своего предшественника и мало токсичен, что позволяет вводить большие дозы (до 1000 мг) железа, что иногда требуется для быстрой коррекции железодефицита. Глюконат железа (ферлецит) 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 – феринжект (карбонильный комплекс железа), позволяющий вводить одновременно до 1000 мг элементарного железа, так и новые лекарственные формы венофер, ликфер с содержанием 40 мг железа в 1 мл, что позволяет использовать их для поддерживающей терапии. 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 средств, стимулирующих эритропоэз (ССЭ).

Лечение почечной анемии с использованием ССЭ нашло широкое применение в клинической практике. Наиболее часто для этой цели используют препараты рекомбинантного эритропоэтина (рчЭПО). В России препараты рчЭПО начали применяться с начала 90-х годов. ССЭ эффективно купируют симптомы анемии, снижают частоту ее осложнений и улучшают показатели качества жизни больных. Результаты рандомизированных контролируемых исследований 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 ЗПТ, 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 рандомизированных, контролируемых исследований, 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:

- *С учетом состава и клинической характеристики больных в РФ, ССЭ должны назначаться всем пациентам с ХБП, имеющим уровень Hb ниже 10 г/дл после исключения других возможных причин анемии и нормализации показателей обмена железа.*

- *С особой осторожностью ССЭ должны назначаться пациентам с высоким риском инсульта (в том числе с ОНМК 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 гемотрансфузий .*
- *Пациентам с ХБП низкого риска, пациентам с ишемической болезнью сердца с ухудшением симптомов стенокардии при снижении уровня гемоглобина, а так же пациентам у которых улучшаются показатели качества жизни решение о начале терапии может быть принято при более высоких значениях гемоглобина, но не > 12 г/дл*
- *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.*

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 гемоглобина не более чем за 4 мес, 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/нед на 1 пациента. Внутривенно препараты ЭПО вводят 3 раза в неделю. При подкожном введении частота введения эпоэтина альфа или бета может быть снижена до одного или двух раз в неделю. Доза ЭПО должна титроваться в соответствие с уровнем гемоглобина. Мониторирование содержания гемоглобина в начальной фазе лечения следует проводить каждые 2 нед, в поддерживающей – 1 раз в мес. На начальном этапе терапии следует поддерживать скорость повышения концентрации гемоглобина 1-2 г/дл в месяц. Изменение уровня гемоглобина менее чем на 1 г/дл или более чем на 2 г/л указывает на необходимость поэтапной еженедельной коррекции дозы ЭПО на 25% в большую или меньшую сторону.

Скорость увеличения концентрации Hb >2 г/дл в месяц нежелательна. В этом случае необходимо снижение общей недельной дозы ССЭ на 25-50%. В фазе поддерживающей терапии при стабилизации уровня гемоглобина его концентрацию следует определять каждый месяц; у пациентов с ХБП, не получающих диализ, вероятно, возможно и более редкое измерение уровня гемоглобина. Колебания концентрации Hb >1 г/дл 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 трансплантации почки, ЭПО рекомендуют вводить подкожно.

Список зарегистрированных в России средств, стимулирующих эритропоэз (ССЭ) короткого (эпоэтины альфа и бета), промежуточного (ДА) и длительного действия (метоксиполиэтилен гликоль-эпоэтин бета) представлен в Табл.6-2.

Таблица. Зарегистрированные в России препараты рчЭПО и другие ССЭ

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>Аэприн</i>	МР Фарма С.А, Аргентина
Эпоэтин альфа	<i>Эпокомб</i>	Био Сидус С.А., Аргентина
Эпоэтин альфа	<i>Эральфон</i>	ФармФирма «Сотекс»

Эпоэтин альфа	<i>Бинокрит</i>	Сандоз ГмБХ - Австрия
Эпоэтин бета	<i>Рекормон</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>Эритростим</i>	ФГУП "НПО "Микроген" МЗ РФ Россия
Дарбэпоэтин альфа	<i>Аранесп</i>	Амджен Мэньюфэчуринг Лимитед, Пуэрто-Рико
Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета	<i>Мицера</i>	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария

В ближайшие годы количество биоаналогов (синоним - биосимиляров) эпоэтинов альфа и бета будет увеличиваться в связи с истечением срока патентной защиты оригинальных препаратов. Наряду с отдельными преимуществами появления 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 Тайланде 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, что в странах Евросоюза с 2006 года все биоаналоги ЭПО должны проходить полный цикл клинических испытаний перед своей регистрацией, включая фармакокинетические исследования на добровольцах и как минимум 2 КРИ отдельно с внутривенным и подкожным путями введения продолжительностью 6 месяцев и последующим анализом данных по иммуногенности в течение 12 мес. Первым препаратом, прошедшим полный цикл таких исследований и получившим одобрение ЕМЕА в Европе, стал препарат эпоэтина альфа бинокрит.

3.2.2. Стимуляторы эритропоэза длительного действия.

С целью разработки более удобных схем введения препаратов и комплаентности больных созданы и продолжают создаваться новые ССЭ, позволяющие вводить их реже существующих препаратов рчЭПО. Одним из таких препаратов ССЭ второго поколения является дарбопоэтин альфа (аранесп). Молекула дарбопоэтина 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. ДА дозируется в микрограммах, стандартным коэффициентом пересчета международных единиц активности рчЭПО в мкг ДА 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 мирцера (метокси-полиэтиленгликоль-эпоэтин бета) – активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия. 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 гемопозитического эффекта, что в свою очередь дает возможность значительно реже корректировать его дозу.

Такая стабильность уровня гемоглобина, характерная для ССЭ длительного действия, вероятно объясняет эффект «сохранения дозы», заключающийся в постепенном снижении дозы препарата при длительной поддерживающей терапии, наблюдаемый при лечении ДА и мирцерой.

К новому классу СЭ 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 относятся то обстоятельство, что даже в случае образования к нему антител последние не будут активны в отношении эндогенного эритропоэтина, а значит риск PRCA отсутствует. Эпомиметики оказались эффективными в лечении рчЭПО-индуцированной PRCA в пилотных исследованиях. Пегинесатид получил одобрение FDA США (в РФ не зарегистрирован), однако посмаркетинговое наблюдение выявило высокую частоту анафилактики, в ряде случаев фатальной, не отмеченной в клинических исследованиях III фазы, в связи с чем производитель добровольно отозвал все лоты с рынка по инициативе FDA и в настоящее время клиническое применение этого препарата прекращено.

Таблица . Фармакокинетика различных эритропоз-стимулирующих препаратов

(По 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±2,2	48,8±5,2
Мирцера	Пациенты с ХБП*	–	69,6 (29,8)**
	Здоровые лица	133,0±9,8	137,0±21,9
	Диализные пациенты	134,0±19,0	139,0±20,0

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

3.2.3. Низкая чувствительность к терапии ССЭ. Резистентность к ССЭ.

Согласно общепринятому определению, под резистентностью к ССЭ подразумевают потребность в использовании более 20000 МЕ/неделю (300 МЕ/кг/нед п/к или 450 МЕ/кг/нед в/в.) эпоэтина альфа или бета или более 1,5 мкг/кг (около 100 мкг/неделю) 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 11г/дл. 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 гемодиализе, должна быть проверена биосовместимость диализных мембран и качество воды для гемодиализа. 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 более 12000 МЕ/нед редко приводит к повышению уровня гемоглобина, однако увеличивает риски, связанные с терапией ЭПО (гипертензии, тромбозов, инсультов, злокачественного роста).

Рекомендации:

- *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.*
- *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 гемоглобина.*
- *Резистентность к ССЭ определяется как невозможность достичь целевого уровня гемоглобина при дозах ЭПО, превышающих 300 ед/кг при п/к введении или 450 ед/кг при в/в пути введения.*
- *Самыми распространенными причинами недостаточной эффективности терапии ССЭ являются дефицит железа (абсолютный либо функциональный) и воспалительные заболевания.*

Следующие состояния могут обусловить развитие резистентности к терапии ССЭ.

Такие состояния должны выявляться и, по возможности, корректироваться:

- Хроническая кровопотеря
- Вторичный гиперпаратиреоз (фиброзный остеит)
- Алюминиевая интоксикация
- Гемоглобинопатии
- Гиповитаминозы (дефицит фолиевой кислоты и витамина В 12)
- Множественная миелома (миеломная болезнь), миелофиброз
- Другие злокачественные новообразования
- Недостаточность питания
- Гемолиз
- Неадекватный диализ
- Побочные эффекты при применении некоторых медикаментов (цитостатиков, иммуносупрессоров, ингибиторов АПФ).
- Контаминированный диализат (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, гиперкалиемия) 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.

Рекомендации:

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

- *У всех больных ХБП может потребоваться антигипертензивная терапия либо увеличение дозировки уже принимаемых антигипертензивных препаратов.*
- *Возможно снижение дозы ССЭ, особенно в случаях быстрого увеличения концентрации Hb.*

3.4. 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 гемоглобина в

крови у пациентов, находящихся на гемодиализе, и при комбинированном лечении L-карнитином 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 L-карнитина у пациентов на гемодиализе преждевременны. Внутривенное введение витамина С рекомендовано в случаях, когда не известна причина резистентности к препаратам ЭПО и при этом наблюдаются 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 гемоглобина или с ответом на терапию ЭПО. Добавление витамина Е или использование замещенных витамином Е целлюлозных 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 гемодиализе, может стимулировать эритропоэз.

Рекомендации:

- *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*
- *Применение адрогенов в качестве адъювантной терапии к ССЭ для лечения анемии при ХБП не рекомендовано*

3.4. Гемотрансфузии.

Трансфузии эритроцитарной массы как метод лечения почечной анемии стабильным пациентам даже при низком уровне гемоглобина не показаны. Помимо рисков, связанных с потенциальным заражением парентеральными вирусными инфекциями, анафилактическими и аллергическими реакциями, гемотрансфузии иммунизируют больных и ухудшают результаты трансплантации почки. К тому же, по мере старения населения, обеспечение донорской кровью и ее компонентами будет снижаться, а потребности в их переливании возрастать. По мне-

нию рабочей группы, попустимо переливать кровь только больным с клиническими симптомами гипоксии, как правило обусловленной кровопотерей при резком снижении уровня гемоглобина (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 и более переливание крови может улучшить исходы у больных с ХБП.

Рекомендация:

- *Рекомендовано придерживаться крайне консервативной тактики в отношении гемотрансфузий пациентам с ХБП.*
- *Гемотрансфузии пациентам с ХБП должны применяться только в случаях прямых показаний: снижении уровня гемоглобина ниже 7 г/дл или 8 г/дл после хирургических операций при наличии четких симптомов связанных с анемией, при резистентности к терапии ССЭ или высоких рисках терапии ССЭ.*
- *Гемотрансфузии у больных с ХБП могут рассматриваться в качестве метода лечения хронической анемии при неэффективности ССЭ при гемоглобинопатиях, парциальной красноклеточной аплазии костного мозга, гемобластозах.*

Литература

1. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. *Анемия* 2006; №3: 3–19.
2. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А.. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2009 гг (Отчет по данным регистра Российского диализного общества). *Нефрология и диализ*, 2011.-N 3.- С.152-365.
3. Оптимальное лечение нефрогенной анемии. Повышение эффективности и рациональности лечения анемии у пациентов, находящихся на гемодиализе и получающих парентеральные препараты эпоэтина (ОПТА). Редакторы W.H. Hoerl, Y. Vanrenterghem. Рабочая группа: В. Canaud, J. Mann, U. Teatini, C. Wanner, B. Wirkstroem: *Анемия* 2004; 2: С.21 - 26.
4. Пересмотренные Европейские Рекомендации по оптимальной практике лечения анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью. REBPG for the Management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure (пер. с англ.). *Анемия*, 3 2005: С.1-60.
5. Фишбейн С. и Паганини Э. П. Гематологические аномалии. В кн.: Руководство по диализу. Ред. Д. Даугирдас, П. Блейк, Т. Инг. 3 изд./Пер. с англ. под ред. А.Ю. Денисова и В. Ю. Шило. Тверь: Триада, 2003:528-546.
6. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, 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;339:584-590
7. Drueke 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): 2071-2084.
8. European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure *Nephrol Dial Transplant* 1999 14 [Suppl 5]: 5-32.
9. European Best Practice Guidelines: Hemodialysis Part 1, Section IV. *Nephrol Dial Transplant* 2002 17 [Suppl 7]: 45–62
10. Jacobs C, Frei D, Perkins AC. Results of the European Survey on Anaemia Management 2003 (ESAM 2003): current status of anaemia management in dialysis patients, factors affecting epoetin dosage and changes in anaemia management over the last 5 years. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 May;20 Suppl 3:iii3-24.
11. Locatelli F, Pisoni RL, Akizawa T, Cruz JM, DeOreo PB, Lameire NH, Held PJ. Anemia management for hemodialysis patients: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines and Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) findings. *Am J Kidney Dis*. 2004 Nov;44(5 Suppl 2):27-33.
12. Locatelli F, Bárány P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, Hörl W, London G, Vanholder R, Van Biesen W; 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 Jun;28(6):1346-59.
13. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *KI Suppl*. 2012; Vol.2 Issue 4:279.
14. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundation, 1997. *Amer J Kidney Dis* 1997; [4 Suppl 3]: S 192-240.
15. NKF-KDOQI Clinical Practice Guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. New-York, 2001, by the National Kidney Foundation, Inc
16. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* May 2004 19, [Suppl 2] ii 1-47.
17. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019-2032

18. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Eng J Med* 2006;335:2085-2098

