

Современные принципы лечения анемии при ХБП

**(на основе Российских национальных рекомендаций
по диагностике и лечению анемии при хронической
болезни почек)**

Колмакова Е.В.
Кафедра внутренних болезней и нефрологии
СЗГМУ им.И.И. Мечникова
г.Пермь 07.10.2016

Определение

ВОЗ - ♂ < 130 г/л

♀ < 120 г/л

Для пациентов с ХБП:

✓ < 115 г/л у взрослых женщин

✓ < 135 г/л у взрослых мужчин

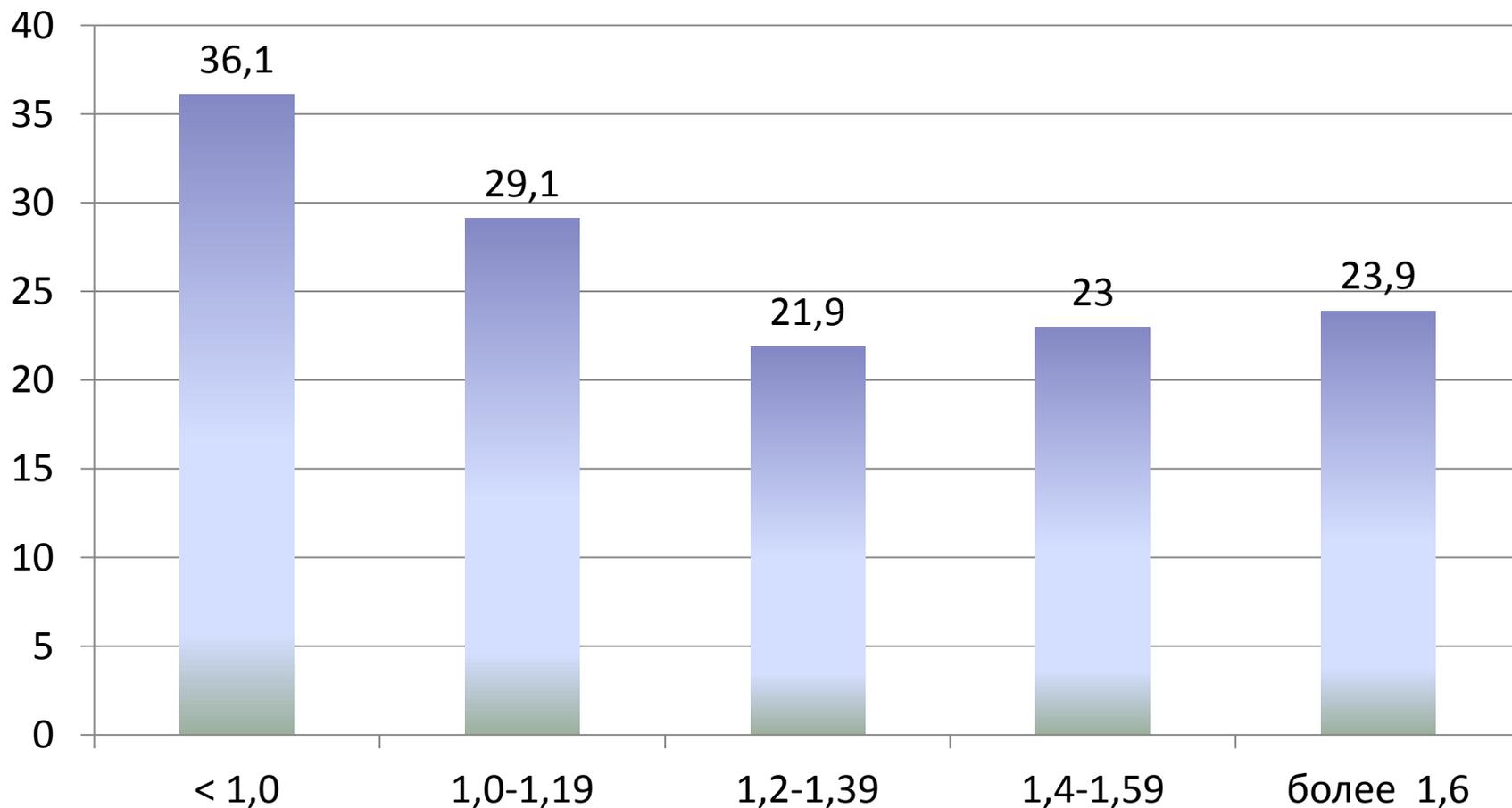
✓ < 120 г/л у пожилых, старше 70 лет

Патогенез нефрогенной анемии

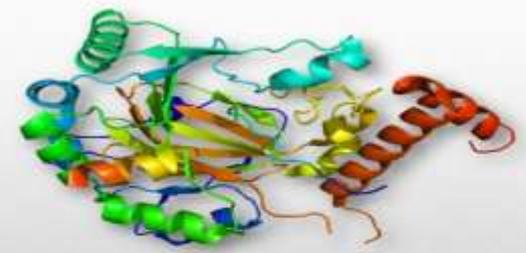


Связь Kt/V и доли пациентов с уровнем гемоглобина менее 100 г/л

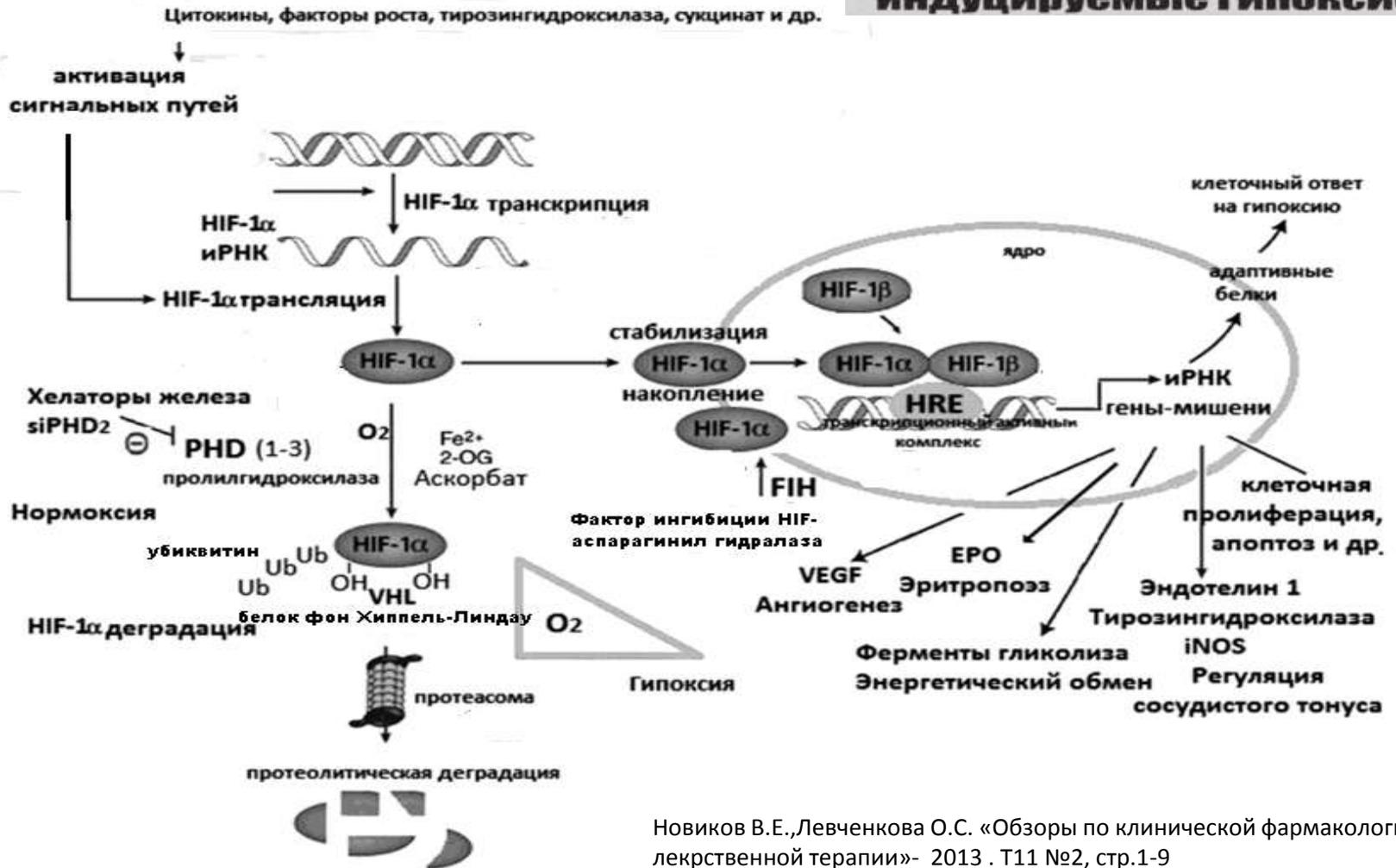
(данные по 93339 пациентам)



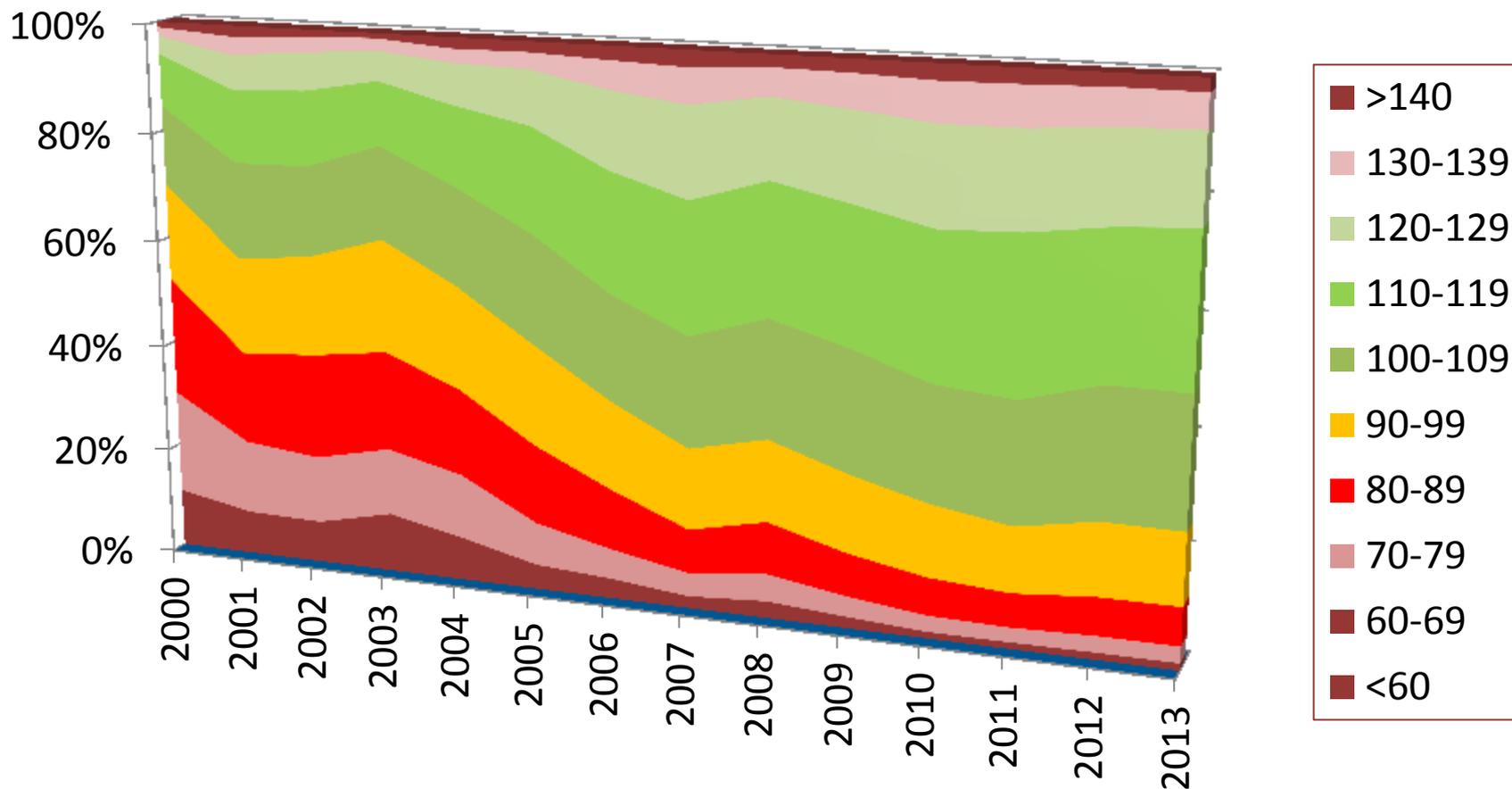
Роль ГИФ

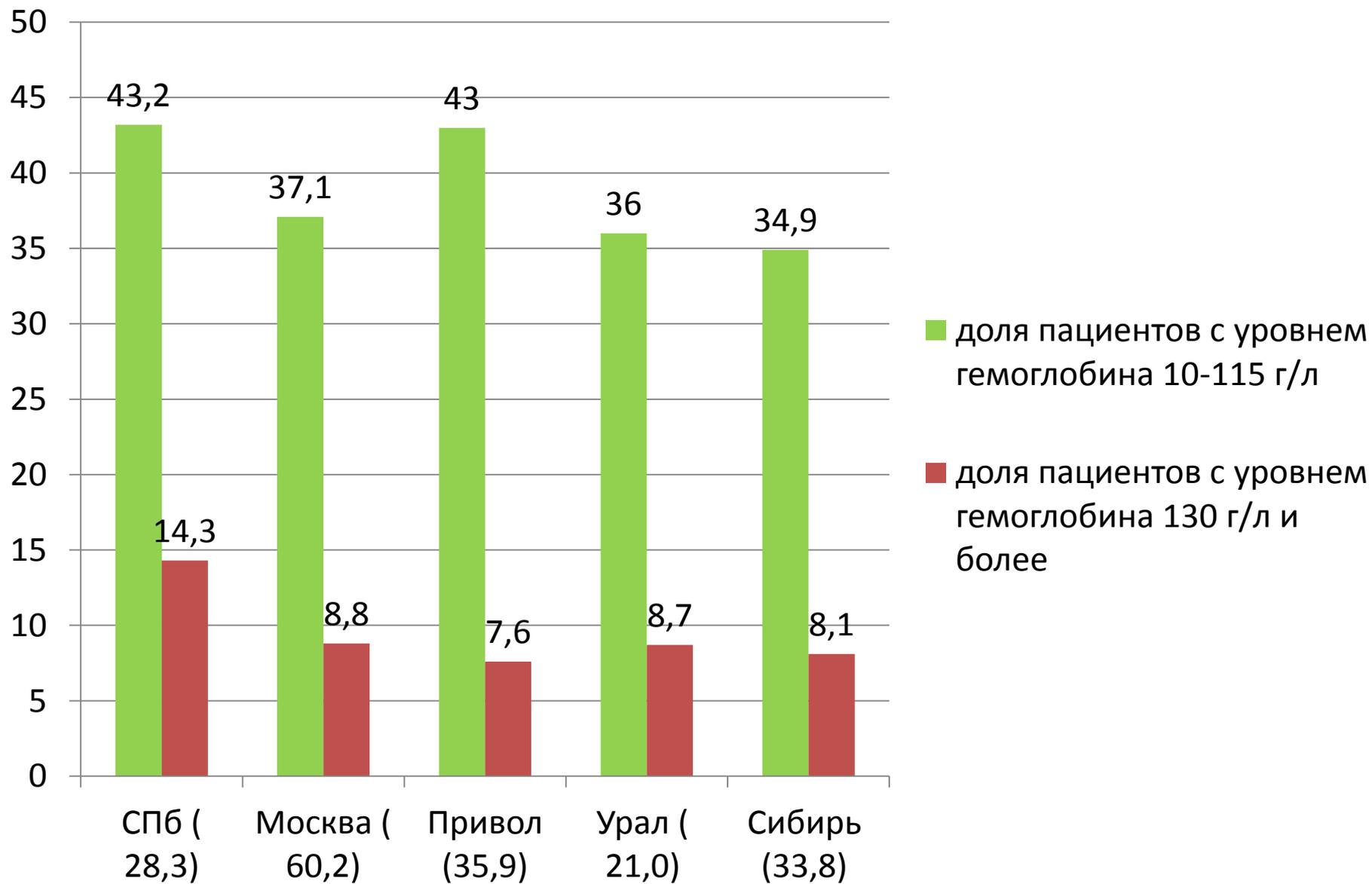


**HIF-1 α /HIF-2 α Факторы
Индукцируемые Гипоксией**

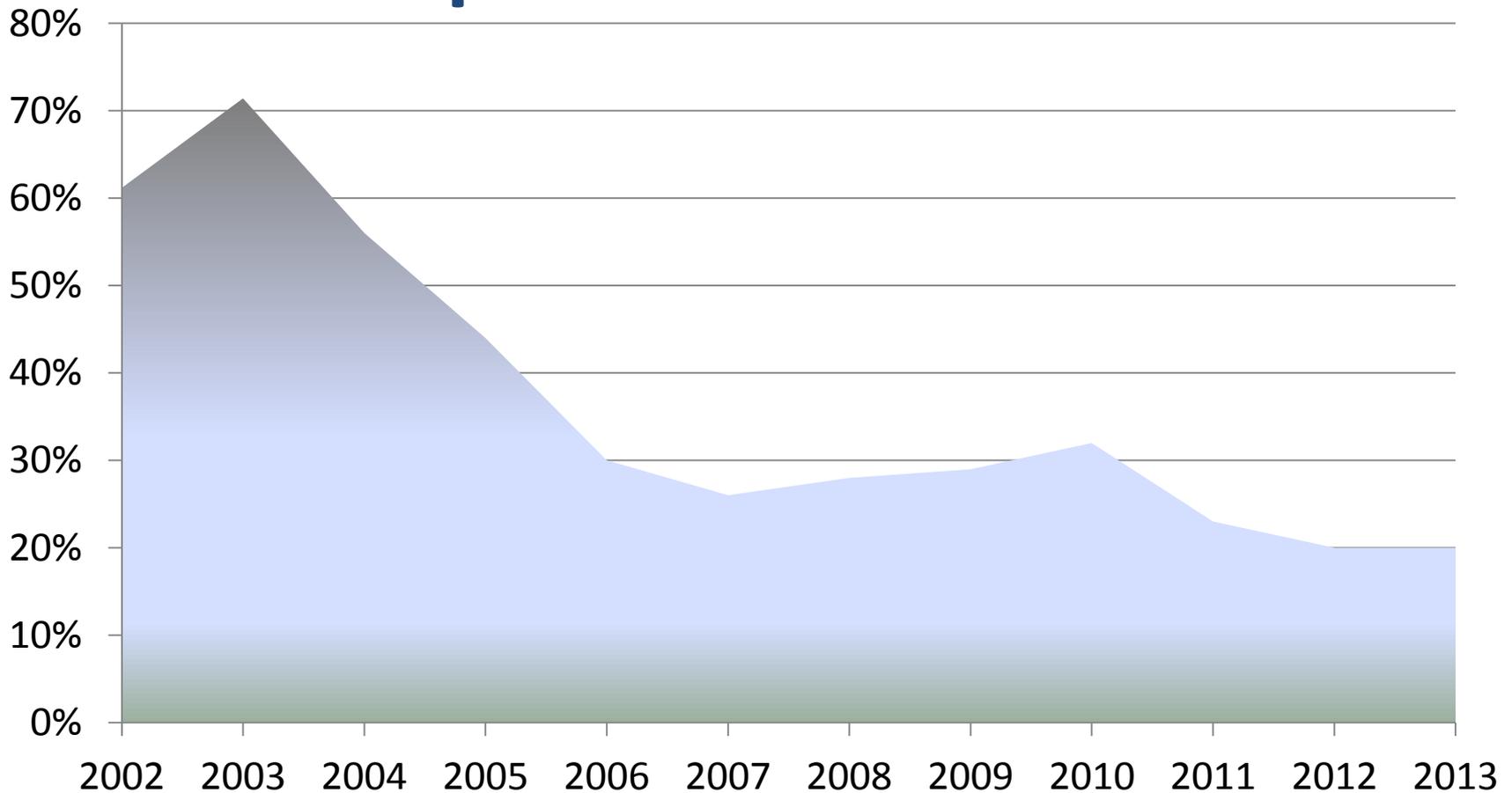


Распределение ГД больных по уровню гемоглобина крови (в г/дл)

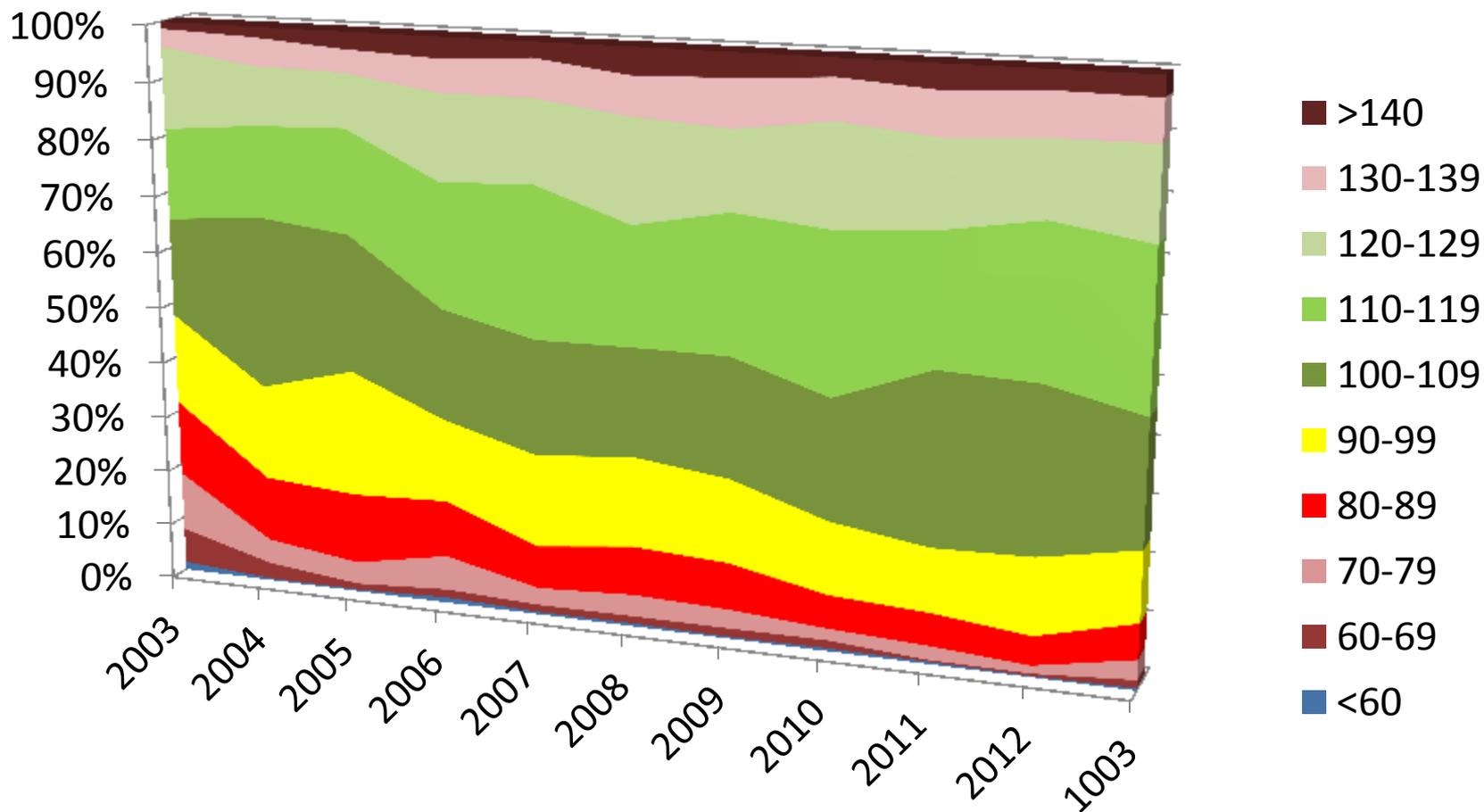




Динамика доли пациентов с уровнем гемоглобина < 100 г/л . Приволжский ФО.



Распределение больных на ПД по уровню гемоглобина (в г/дл)



Диагностика почечной анемии

Анемия **почечная** если: имеется значительное нарушение функции почек + исключены иные причины возникновения анемии, кроме ХБП (рекомендация 2.3.2 (НГ)

Базовое обследование:

- Концентрация гемоглобина
- Эритроцитарные индексы (средний корпускулярный объем (MCV) и среднее содержание Hb (MCH)
- Количество ретикулоцитов (абсолютное)
- Концентрация ферритина
- Количество железа, доступного для эритропоэза (% TSAT и/или процентное соотношение гипохромных эритроцитов (HRC)
- Концентрация СРБ

Дополнительное обследование

- Выявление скрытых кровопотерь
- Концентрация в плазме вит. В₁₂ и фолиевой к-ты
- Определение интактного паратиреоидного гормона (iPTH)
- Расчет лейкоцитарной формулы и определение числа тромбоцитов
- Гемолитические тесты
- Электрофорез или иммуноблоттинг белков крови/мочи
- Определение концентрации AL в плазме
- Исследование костного мозга

Целевые уровни Hb

KDIGO (2012)- 100-115 г/л. Начинать лечение рчЭПО при снижении Hb до 90-100 г/л.

Не стремиться доводить уровень Hb **выше 130 г/л (1A)**.

Нижняя граница целевого уровня д.б. **достигнута** не позднее чем через **4 мес.** от начала ЗПТ.

Ограничение **верхней** границы гемоглобина:

- Пожилые пациенты
- СД
- Высокий кардиоваскулярный риск
- Онкологические заболевания
- Гематологический заболевания
- Осложненный сосудистый доступ

Более высокие значения **Hb:**

- Молодые
- С системной/локальной гипоксией
- Пациенты с ИБС, у которых снижение гемоглобина ведет к усилению симптомов ишемии
- Улучшение качества жизни

В РФ целевые значения 100-120 г\л.

Лечение препаратами железа.

Абсолютный дефицит железа:

Ферритин < 100 мкг\л

Функциональный дефицит:

Ферритин > 100 мкг\л

TSAT < 20%.

Причины –

- ✓ Во время применения рчЭПО
- ✓ Воспалительные заболевания
- ✓ Хронические кровопотери

Частота обследования

До начала терапии и
не реже 1 раза в 3 месяца

Оптимальные уровни показателей обмена железа	
параметр	оптимально
Ферритин, мкг/л	200-500
Насыщение трансферрина, %	30-40
Число гипохромных эритроцитов, %	< 2,5

- Оптимальный способ введения препаратов Fe при ХБП – **В/В**
- 1-3 мес. пробной терапии препаратами Fe показан :
 - при абсолютном дефиците железа (TSAT <20%; ферритин <100мкг/л) или
 - необходимо повысить уровень Hb
 - TSAT <25% и ферритин <200мкг/л у пациентов не на диализе
 - TSAT <30% и ферритин <300мкг/л у ХБП 5Д
- Не следует превышать TSAT >30% и ферритин >500мкг/л
- Не следует назначать препараты Fe больным с активным инфекционным процессом

Компенсация дефицита Fe

Диета – не эффективна.

Per os - доза min -200 мг/сут

год	2001	2006	2010	2011	2012	2013
% per os	60.5	26.1	10.3	5.7	6.7	4.0

Тотема - амп. 10мл = 50мг Fe

Ферроглюконат/Ферронал-80мг Fe

Ферротаб = 50мг Fe +фолиевая к-та

Сорбифер дурулес= 100мг Fe + VitC

Фенюльс =45мгFe+VitC, B₁, B₆, B₁₂, фол

Актиферрин= капс/кап 34,8Fe; сироп 34,2

Ферроградумент - 105 мгFe

Тардиферон - 80 мгFe

Гемофер -1мл 44 мг Fe

Двухвалентное потенциально опасно для эпителия проксимальных канальцев

Феррум Лек – жеват.табл 100 мг Fe

Мальтофер – 1 мл сироп 10мг/20кап.
50мг/ табл.жеват. 100мг Fe

Ферлатум -15мл 40 мг Fe

Биофер – 100мг Fe



Парентеральные препараты Fe

- При абсолютном дефиците Fe показано в/в введение 1000мг железа за 6-10 нед – 100 мг железа 1-2/нед. до достижения целевого Hb (↑ Hb на 10 г/л требует ≈150мг Fe)
- Поддерживающая доза 1 раз в 2-4 нед. под лабораторным контролем

Препараты для в/в введения

Препарат	[Fe] мг/мл	Мах доза	Частота использования (%)		примечание
			2011 г.	2013 г.	
Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (венофер)	20 (амп.5 мл)	500	2011 г.	2013 г.	
			76,2	37,2	
Ликферр	20 (5мл)	500 (7мг/кг)	1,5	17,9	
Аргеферр	20 (5мл)	500 (7мг/кг)	1,5	9,9	
ФерМед	20(5мл)	200		7,8	
Железа (III) гидроксид декстран(КосмоФер)	50(2мл)	>1000 до 3г (20мг/кг)	10,9	9,9	
Железа (III) гидроксид полиизомальтозат (Феррум-лек)	50(2 мл)	200(7мг/кг)	0,6	0,4	в/м
Железа (III) гидроксид Олигоизомальтозат (монофер)	100 (1-2-5-10мл)	>1000 (20мг/кг)			ММ100кДа→ Не образуются а/Т

Использование средств стимулирующих эритропоэз

- Начинать при уровне Hb ниже 100 г/л после исключения других причин анемии и нормализации показателей обмена железа (рек.3.2.1 (2В))
- Назначать осторожно у пациентов с высоким риском инсульта и больным со злокачественными новообразованиями (рек.3.2.2 (НГ))
- У пациентов низкого риска, при ИБС с ухудшением симптомов СС при снижении Hb, при существенном улучшении качества на фоне подъема Hb назначение ССЭ возможно при более высоких значениях гемоглобина, но не более 120 г/л (рек.3.2.3 (НГ))

Потребность в ЭСП

- Нуждалось – **84,0%** от всех больных в отделениях, представивших отчет.
- Регулярно применялись ЭСП только у 74,3%.
- Среди получавших препараты регулярно целевой уровень Hb достигнут у 81.6% пациентов, а среди получавших ЭСП нерегулярно – только 49,8%.
- В 121 отделении (48,4% от предоставивших информацию) использовались аранесп (86) и мирцера (87)
- В 2012-2013 гг. стали чаще использовать различные препараты (до пяти) в течение года.

Особенности использования препаратов в 2013 г.

	% Не получали ЭПО	% регулярно получали ЭПО	% применения в/в железа при регулярном приеме ЭПО	% возможно определение трансферина или ферритина	% больных с Гем менее 100 г\Л
МОСКВА	16,2	79,6	91,1	100,0	18.2
Санкт-Петербург	21.1	59.5	97.3	100.0	15.3
Приволжский ФО	5.8	73.9	93.6	88.9	20.3
Уральский ФО	6.6	86,8	91,0	92,1	24,4
Южный ФО	13,6	63,4	87,0	86,1	30,9
Сибирский ФО	4,9	86,2	95,8	91,2	24,2

Фаза коррекции (\approx 4 мес.)

- Стартовая доза п/к- 50-100ЕД/кг/нед =6000ЕД/нед.
- Мониторирование уровня Hb раз в 2 нед.
- Скорость повышения Hb 10-20 г/л в месяц
- При изменении скорости доза ССЭ \pm 25%

Поддерживающая терапия

- Контроль уровня Hb 1 раз в месяц
- Доза рчЭПО на 30% (20-50%) ниже стартовой
- Пациентам без диализа, на ПАПД и после ТП вводить ЭПО п/к, т.к. доза $\approx 30\%$ меньше, чем при в/в, а период полувыведения значительно больше (ЭПО альфа – п/к $19,4 \pm 2,5$ час в/в $6,8 \pm 0,6$ час; ЭПО бета – $24,2 \pm 2,6 \setminus 8,8 \pm 0,5$)
- Колебания концентрации Гем > 10 г/л требуют коррекции дозы

Препараты ЭПО, применяемые в РФ

(по данным регистра ЗПТ РДО 1998-2013гг.)

препарат		Фирма и страна изготовитель	2009	2011	2013
			17313	20694	26342
ЭПО альфа	эпрекс	Силаг АГ, Швейцария	7,6	5,3	0,4
	эпокрин	ГНИИ ОЧБ, Россия	25,0	18,8	6,1
	эральфон	ФармФирма «Сотекс»,Россия	1,0	15,0	22,5
	аэприн	МР ФирмаС.А.,Аргентина			5,2
	бинокрит	Сандоз ГмбХ, Австрия			2,6
ЭПО бета	рекормон	Ф.Хоффман-Ля Рош, Швейцария	28,9	28,8	17,3
	верозэпоэтин	Лэнс-Фарм ООО,Россия	4,5		5,6
	эритростим	ФГУП НПО «Микроген,РФ	1,0	3,5	4,9
	эпостим	«ФАРМАПАРК», Россия	4,8	10,2	8,8
	эритропоэтин	МТХ ЗАО, Россия			2,0
Дарбэпоэтин-Аранесп		Амджен, Пуэрто-Рико	0,9	6,9	13,2
Метоксиполиэтилен-Гликоль - Мирцера		Ф.Хоффман-Ля Рош Лтд., Швейцария	0,6	18,8	6,1

Препараты длительного действия

- + удобные схемы введения
- + высокая комплаентность
- + стабильный гемопозитический эффект → реже требуется коррекция дозы
- + эффект «сохранения дозы» - постепенное снижение дозы препарата при длительной поддерживающей терапии

Коэффициент перерасчета ЕД рчЭПО в мкг аранеспа – 200 (у детей до 18 лет 240)

Предшествующая нед доза ЭПО (ЕД/нед)	Предшств. Нед .доза аранесп(мкг/нед)	Доза Мирцера	
		1р в мес(мкг)	1р в 2 нед (мкг)
<8000	<40	120	60
8000-16000	40-80	200	100
>1600	>80	360	180

Резистентность к ССЭ

Потребность в использовании более 20000ЕД/нед (300МЕ/кг/нед п/к или 450 МЕ/кг /нед в/в) «коротких» ЭПО или более 1,5мкг/кг/нед дарбэпоэтина

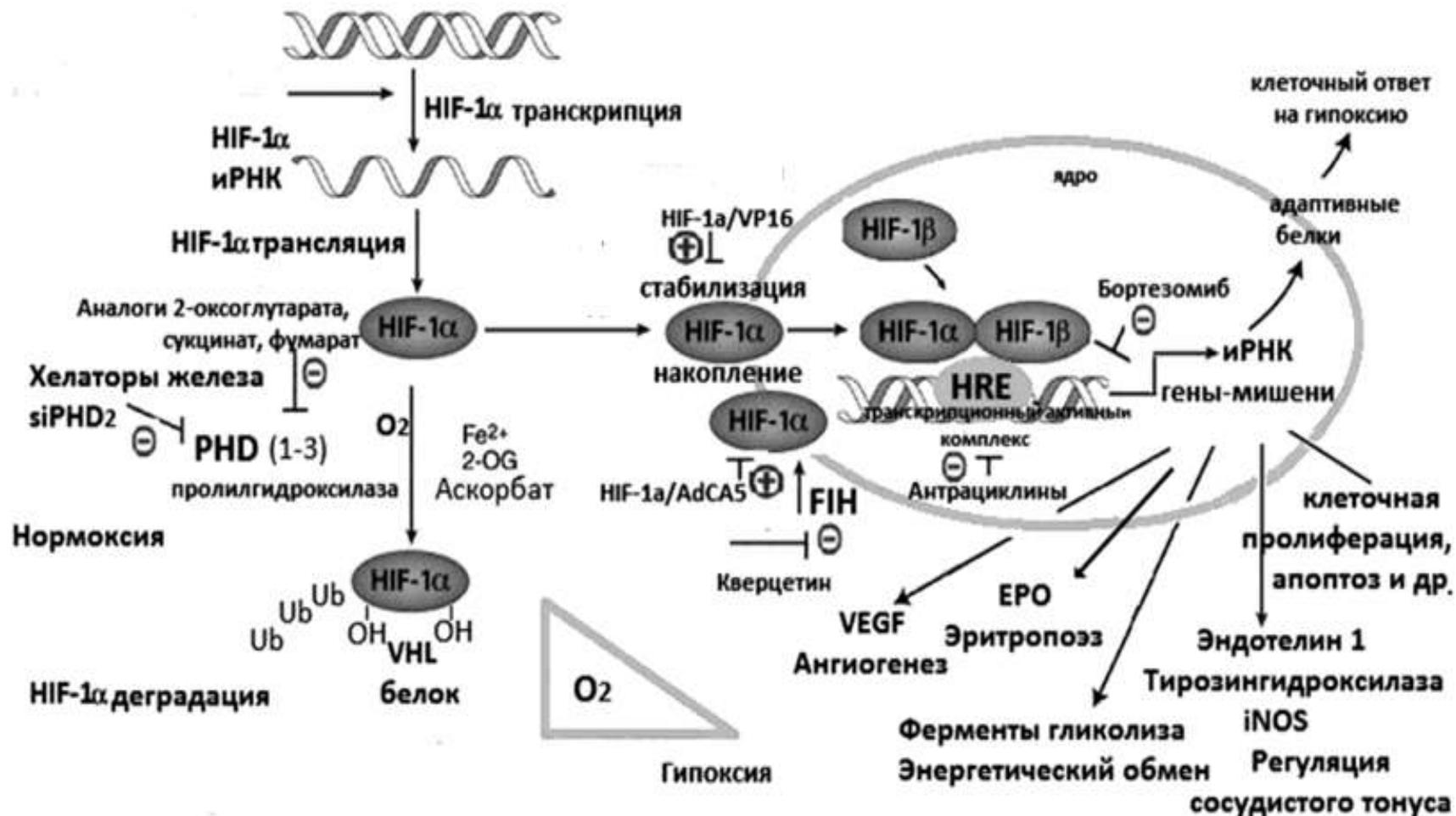
Причины:

- Хроническая кровопотеря
- Вторичный гиперпаратиреоз (фиброзный остеоит)
- Алюминиевая интоксикация
- Гемоглобинопатии
- Гиповитаминоз (фолиевая кислота, В12)
- Множественная миелома
- Злокачественные новообразования
- Недостаточность питания
- Гемолиз
- Неадекватный диализ
- Эффекты некоторых медикаментов (цитостатики, ИАПФ и т.п.)
- Примеси в диализирующем растворе (хлор)

Гемотрансфузии

Только больным с клиническими симптомами гипоксии, обусловленной резким снижением уровня Hb.

- ✓ Снижением Hb 70 (80) г/л после хирургических операций
- ✓ Резистентность к терапии ССЭ
- ✓ Высокий риск терапии ССЭ



В заключении

- Гемоглобин ниже 100 г/л выявляется почти у каждого четвертого пациента на диализе и практически не изменяется в последние годы
- **Причина**-перебои в регулярном использовании ЭПО у каждого четвертого пациента
- Отсутствие возможности оценить запасы железа у каждого восьмого пациента
- Неадекватная доза диализа у каждого десятого
- Вторичный ГПТ у каждого четвертого пациента.