

# **АНЕМИЯ**

## **ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК:**

### **коррекция с участием терапевтов**

#### **(Рекомендации KDIGO 2012)**

**Доц. каф. терапии им. проф. А.И. Дядыка Хоменко М.В.**  
**Зав. отделением хронического гемодиализа г. Донецка**  
**Меркурьев В.И.**  
**Городской нефролог Орлова Н.А.**

## **МЕСТО АНЕМИИ ПРИ ХБП:**

***ХБП 3 ст. – Эр и Нв субнормальные!***

***ХБП 4 ст. – обычно Нв < 110 г/л!***

***Главная причина анемии – снижение интенсивности эритропоэза из-за дефицита эндогенного эритропоэтина из-за 1) сморщивания почек и 2) влияния блокаторов РАС (в меньшей степени)***

***•у 50% больных – также дефицит железа (малые кровопотери - гематурия, месячные, патология ЖКТ, ограничение в пище животного белка, хроническое воспаление, антисекреторные средства и антациды, СД, гипотиреоз, гиперпаратиреоз...)***

***•Дефицит вит. В12 и/или Фолиевой Кислоты***

***•Токсический Гемолиз Эритроцитов...***

# Характеристики анемии при ХБП широко варьируют

Эритропоэтинзависимая и следствие хрон.  
заболевания - гипопластическая!

- нормохромная (Ц.П. 0,9!)
- нормоцитарная (МСV в норме!)
- гипорегенераторная (↓ кол-ва ретикулоцитов)

Дефицит железа = микроцитоз Эр (МСV ↓)

Дефицит витВ12 / Фол. к-ты = макроцитоз Эр  
(МСV ↑)

# Этапы формирования ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА (ЖД)

- 1) **уменьшение тканевых депо железа (ФЕРРИТИН) - Нв и Эр в норме**
- 2) **истощение сывороточных запасов железа (ТРАНСФЕРРИН) - Нв и Эр субнормальные;**
- 3) **Далее - клинически и лабораторно представленная анемия!**

# Клинико-лабораторная оценка анемии при ХБП (1)

- Развернутый ОАК ( Эр, Нв, МСV, МСН )
- Число ретикулоцитов (регенерация)
- Ферритин сыв. (абс. ЖелезоДефицит!)
- Трансферрин или степень насыщения его железом (снижены уже при функциональном ЖелезоДефиците!)

**БИОЛАЙН:** латентная железосвязывающая способность сыворотки (при ЖелезоДефиците **ПОВЫШЕНА!**)

насыщение трансферрина (сывороточная

# ОЦЕНКА ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА ПРИ ХБП

Показатель/ норма	Дефицит	
	Функциональный	Абсолютный
<b>ЖЕЛЕЗО СЫВ.</b> 6-27мкмоль/л или <b>ФЕРРИТИН</b> сыв. 100-300 мкг/л Для оценки хр. воспаления - оценить СРБ высокочувств.	Норма или повышены	<b>СНИЖЕНЫ</b>
<b>ТРАНСФЕРРИН</b> 25-45 мкмоль/л	Норма или снижен	Повышен
Степень насыщения трансферрина железом 16-40%	<b>СНИЖЕНА</b>	
Биолайн: Латентная железосвяз. способность сыворотки (ЛЖСС)	<b>ПОВЫШЕНА</b>	

# **Адекватная коррекция ЖелезоДефицита у больных ХБП 3 ст. с впервые выявленной анемией**

- 1) позволяет повысить эффективность препаратов эритропоэтина (ЭПО)**
- 2) Формирование достаточного запаса железа позволяет снизить суммарную дозу ЭПО (а значит стоимость терапии)!**

***Гемотрансфузии при ХБП резервируются  
для особых клинических ситуаций  
(например, острые кровопотери!)***



# KDIGO 2012:

1. ХБП 3ст. – ОАК (Нв!) 1 раз в год  
ХБП 4 ст. 2 раза в год  
ХБП 5 ст. без гемодиализа - 1 раз в 3 мес  
(помимо особых клинических ситуаций!)
2. При анемии (Нв ниже 130 г/л (М) и 120 г/л (Ж))  
оценить наличие и степень Fe-дефицита!
3. Тяжелый дефицит железа:  
Степень Насыщ. Трансферрина (СНТ)  $\leq 30\%$   
или Ферритин  $\leq 500$  мкг/л  
требует заместительной Fe-терапии  
с контролем Нв 1 раз в 3 мес



# Пероральные препараты железа

Препараты Fe II	Характеристика, дозы
<i>Ферроплекс, Ферроцерон, Конферон, Сорбивер</i>	Таблетки: 2 таб 3 раза/ день после еды
<i>Ферроградумент, Тардиферон</i>	Таблетки пролонг. действ.: 1-2 таб 1-2 раза/день после еды
Препараты Fe III (табл., сироп, капли)	
<i>Мальтофер, Феррум Лек</i>	<b>Таблетки: 1 таб. в сут (100 мг ) Капли: 50 мг/ 5 мл Сироп – 10 мг/мл Прием – лучше натоцак!</b>

Сут. доза элементарного Fe должна составлять 200 мг минимум!  
При пероральной терапии Fe не следует превышать уровень насыщения трансферрина >30% и ферритина > 500 мкг/л.

**При достижении указанных уровней возможен перерыв в лечении!**

# Показания для в/в терапии Fe III

- отчетливый дефицит запасов железа:  
Степень Насыщения Трансферрина  $\leq 30\%$ ,  
Ферритин  $\leq 500$  мкг/л
- плохая переносимость перор. Fe ранее
- прогнозирование нарушенного всасывания перорального Fe (*диарея, в т.ч. принудительная, уремия !!!*);
- отсутствие положительной динамики ОАК и Fe от перорального Fe;
- необходимость **БЫСТРОЙ КОРРЕКЦИИ** анемии - в частности, при старте терапии эритропоэтином - ЭПО

# **ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА Fe (III) для внутривенного (в/в) введения**

<b>Препараты</b>	<b>Дозы, режим введения</b>
<b>Гидроксид-сахарозный комплекс (Венофер) 20 мг/мл</b>	<b>Струйно до 100-200 мг или капельно 500 мг</b>  <b>Не чаще 3 раз в неделю!</b>
<b>Карбоксимальтозный комплекс (Феринъект) 50 мг/мл</b> <b>Космофер</b> – низкомолекулярный декстран железа – малотоксичен, гипоаллергенный	<b>Быстрые в/в инфузии: 200-500 мг за 6 мин или 1000 мг за 15 мин 1 раз в неделю или болюсы 200 мг - 3 раза в неделю</b>
<b>Крайне важно:</b> наблюдать после инфузии в течение 60 мин ( возможны транзиторное повышение АД, анафилактические реакции!) <b>Не назначать при наличии инфекционных заболеваний!</b>	

# Режимы в/в введения Fe

- *100 мг 1-2 раза в нед или 50 мг 2 раза в нед (~1000 мг за 6-10 недель )*
- **Крайне важно наблюдение 1 час после первых введений: возможны тяжелые анафилактические реакции!**

*Для повышения Нв на 10 г/л необходимо не менее 150 мг элементарного Fe!*

- **Целевой Нв 115 г/л!**
- **Поддерживающая доза Fe - 1 раз в 2-4 нед**
- **Лаборат. контроль запасов Fe 1 раз в мес!**

# ЛЕЧЕНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНОМ (ЭПО)

Рекомендуют по восстановлению запасов Fe (реже – одновременно с в/в введением Fe!)

Контроль запасов Fe исходно и далее 1 р / 3 мес

- % гипохромных эритроцитов (МСН!);

- ферритин сывор. (тканевое депо Fe);

- трансферрин сыв. = степень его насыщения железом = общая латентная железосвязыв. способность сыворотки (сывор. запасы Fe)

*Без поддержки Fe при лечении ЭПО быстро развивается функциональный дефицит Fe (особенно при хр. воспалении, хр. кровопотере, наличии активного опухолевого процесса).*

# Препараты рекомб. человек. ЭПО (рчЭПО)

Непатентованное название	Торговое название, ориентир. стоимость 1 сред. дозы	Фирма и страна изготовитель
<b>Эпоэтин альфа</b>	<b>Эпрекс 1200 руб.</b>	Силаг АГ, Швейцария
(короткого действия, введение 2000 МЕ 2-3 р/неделю)	<b>Эпокрин 500 руб.</b>	ГНИИ ОЧБ, Россия
	<b>Аэприн 1300 руб.</b>	МР Фарма С.А, Аргентина
	<b>Эпокомб</b>	Био Сидус С.А., Аргентина
	<b>Эральфон 360 руб</b>	ФармФирма «Сотекс», Россия
	<b>Бинокрит</b>	Сандоз ГмБХ - Австрия
<b>Эпоэтин бета</b>	<b>Рекормон 1600 руб.</b>	Ф. Хоффман Ля Рош Лтд., Швейцария
(короткого действия, введение 2000 МЕ 2-3 р/неделю)	<b>Веро-Эпоэтин 500 руб.</b>	Лэнс-Фарм ООО, Россия
	<b>Эпостим 1300 руб.</b>	ООО"ФАРМАПАРК", Россия
	<b>Эритропоэтин 600 руб.</b>	Медико-технологический холдинг "МТХ"ЗАО, Россия
	<b>Эритростим 500 руб</b>	ФГУП "НПО "Мик-роген" МЗ РФ Россия
<b>Дарбэпоэтин альфа</b> (пролонгир., введение 1 раз в неделю)	<b>Аранесп 1650 руб.</b>	Амджен Мэньюфэк-чуринг Лимитед, Пуэрто-Рико
<b>Метоксиполиэтиленгликоль- эпоэтин бета (пролонгир., ведение 1 раз в месяц)</b>	<b>Мирцера 2500 руб.</b>	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария

# Лечение ЭПО: общие позиции

- Старт ЭПО желателен при уровне Нв не ниже 90 г/л
- Фаза коррекции: нач. дозы 50-100 МЕ/кг МТ / нед.  
(для ЭПО альфа/бета - в среднем 6000 МЕ/нед)
- Контроль Нв 1 раз в мес, но можно чаще!
- Темп повышения Нв 10-20 г/л в мес, при изменении уровня Нв менее чем на 10 г/л или более чем на 20 г/л – соответствующая коррекция дозы на 25-50%
- У больных без диализа предпочтительно п/к введение ЭПО: период полувыведения ЭПО альфа/бета при этом максимальный и позволяет использовать меньшие дозы (примерно на 30%!), снизить стоимость лечения.

*В/в ЭПО вводят обычно больным, получающим гемодиализ 2-3 раза в неделю.*

- Фаза поддерж. лечения: контроль Нв 1 раз в 3 мес.-



# Лечение ЭПО: актуальные проблемы (1)

**Резистентность** - потребность в использовании более 20.000 МЕ/неделю (300 МЕ/кг/нед п/к или 450 МЕ/кг/нед в/в) эпоэтина альфа/бета или более 1,5 мкг/кг (около 100 мкг/нед) дарбэпоэтина.

Не рекомендуется превышать дозу ЭПО, рассчитанную на МТ, более чем в 2 раза!

**2. Недостаточный ответ:** часто обусловлен дефицитом Fe (абс. или функциональным) либо наличием хронического воспаления.

# Состояния, обуславливающие развитие резистентности к терапии ЭПО

- Хроническая кровопотеря
- Вторичный гиперпаратиреоз (фиброзный остеит)
- Алюминиевая интоксикация
- Гемоглобинопатии
- Гиповитаминозы (дефицит фолиевой к-ты и витамина В 12)
- Множественная миелома (миеломная болезнь), миелофиброз
- Другие злокачественные новообразования
- Недостаточность питания
- Гемолиз эритроцитов
- Неадекватный диализ (уремическая интоксикация)
- Побочные эффекты медикаментов (цитостатики, иммуносупрессоры, ингибиторы АПФ).
- **Контаминированный диализат (хлор)**

## Лечение ЭПО: актуальные проблемы (2)

- **провокация АГ и тромбозов**  
(увеличение риска инсультов, ОКС/ИМ)
- **активизация злокачественных процессов**
- **развитие антитело-зависимой парциальной красноклеточной дисплазии**

*Риск этих осложнений ассоциирован с дозами ЭПО более 12000 МЕ в неделю!*

# **Появление / усугубление АГ имеет место у 30% больных, получающих ЭПО**

**Предрасполагающие факторы:**

- слишком быстрое повышение Hb,**
- присутствие нативных почек,**
- выраженная анемия в начале лечения.**

**Могут также иметь значение:**

- исчезновение гипоксической вазодилатации при коррекции анемии,**
- повышение вязкости крови,**
- прямое воздействие ЭПО на сосудистое русло,**
- повышение сердечного выброса.**

**Блокаторы кальциевых каналов 3 поколения – предпочтительны для коррекции АГ, ассоциированной с введением ЭПО.**

# ТЕРАПЕВТАМ (1)

- При ХБП следует контролировать АД на всех этапах коррекции анемии до достижения оптимального уровня Hb.
- Во время лечения ЭПО может потребоваться анти-АГ терапия или увеличение дозировки уже принимаемых препаратов (БКК 3-го поколения – препараты выбора!).
- Слишком быстрое увеличение уровня Hb сопряжено с дестабилизацией АГ, поэтому рекомендуют *контроль Hb 1 раз в 2-3 нед для своевременной коррекции дозы ЭПО!*

# ТЕРАПЕВТАМ (2)

**Начинать лечение ЭПО  
небезопасно у пациентов**

- с наличием опухолевых процессов (как активных, так и в анамнезе )
- с перенесенными инсультами
- с тяжелой АГ и ХСН

**Препараты ЭПО в условиях железо-  
дефицита будут заведомо  
неэффективны!**



# ТЕРАПЕВТАМ (3)

**ХБП 3 ст. : ОАК 1 раз в 3 мес, при выявлении Нв менее 120 (Ж) и 130 (М) –оценка запасов Fe!**

**-ферритин сыв. (*тканевое депо Fe*);**

**-трансферрин сыв. =степень насыщения трансферрина железом (СНТЖ)**

**-БИОЛАЙН: латентная железосвязыв. способность сыв. (*сывор. запасы Fe*)**

**При выраженном дефиците Fe (ферритин  $\leq 500$  мкг/л, а СНТЖ  $\leq 30\%$  ) - пробная пероральная или в/в терапия Fe (с учетом финансовых возможностей пациента, прогнозируемых нарушений васасывания, предшеств. опыта)**

**В ходе лечения Fe - ОАК (Нв) 1 р/мес и запасы Fe - каждые 3 мес.**



## ТЕРАПЕВТАМ (4)

- Старт ЭПО оптимален при Нв 100-90 г/л с обя-зательной оценкой запасов Fe (при тяжелом дефиците Fe, гемодиализе – в/в препарат. Fe!)
- Фаза коррекции: в условиях стационара!
- Пробная доза 1000 МЕ п/к! Далее - расчетная доза 50-100 МЕ/кг МТ / нед. (в ср. 6000 МЕ/нед - по 2000 МЕ п/к через день, вскр - выходной)
- Контроль Нв 1 раз в 2-3-4 нед
- Целевой Нв 115 г/л
- Темп повышения Нв 10-20 г/л в мес, при иной динамике - коррекция дозы на 25-50%

## Терапевтам (5)

*При ХБП НЕ РЕКОМЕНДУЮТ*  
*витамины С, D, E,*  
*Фолиевую кислоту,*  
*L-карнитин, пентоксифиллин*

# Успешная коррекция анемии при ХБП

- снижает заболеваемость и смертность, обусловленные сердечно-сосудистыми и инфекционными осложнениями;
- предотвращает и/или способствует обратному развитию гипертрофии ЛЖ
- снижает увеличенный вследствие анемии сердечный выброс.

ЭПО должны назначаться всем пациентам с ХБП с уровнем Hb ниже 100 г/л после исключения других возможных причин анемии и нормализации показателей обмена железа.

Сочетанное применение Fe и ЭПО более полно реализует пролиферативные возможности эритроидного ростка!