



Северо-Западный государственный
медицинский университет
им. И.И. Мечникова

Современные принципы лечения анемии при ХБП

Н.Н. Кулаева, доцент кафедры
внутренних болезней и нефрологии
Г.Санкт-Петербург. 30 мая 2019г.

Определение анемии

- * Синдром, характеризующийся уменьшением количества эритроцитов и содержания гемоглобина в объеме крови

< 130 г/л у Мужчин

< 120 г/л у Женщин

*(по определению Всемирной
Организации Здравоохранения)*

Доклад Кулаевой Н.Н.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая - 01 июня 2019 г.

Диагноз нефрогенной анемии
должен рассматриваться

если:

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

Доклад Кулаевой Н.Н.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая - 01 июня 2019 г.

Причины нефрогенной анемии

- * Угнетение эритропоэза (увеличение эритропоэтин-ингибирующих цитокинов - IL6, TNF; воспаление, гиперпаратиреоз, алюминоз и др.)
- * Снижение продолжительности жизни эритроцитов (70-80 дней) связано с уремическим окружением
- * Изменение феррокинетика - ведущий механизм воспаления и активация гепсидина
- * Недостаточная продукция эритропоэтина (начиная с ХБП 4 ст. корреляция между уровнем ЭПО и гемоглобином исчезает)
- * Не все факторы развития анемии являются модифицируемыми на индивидуальном уровне

Значение нефрогенной анемии

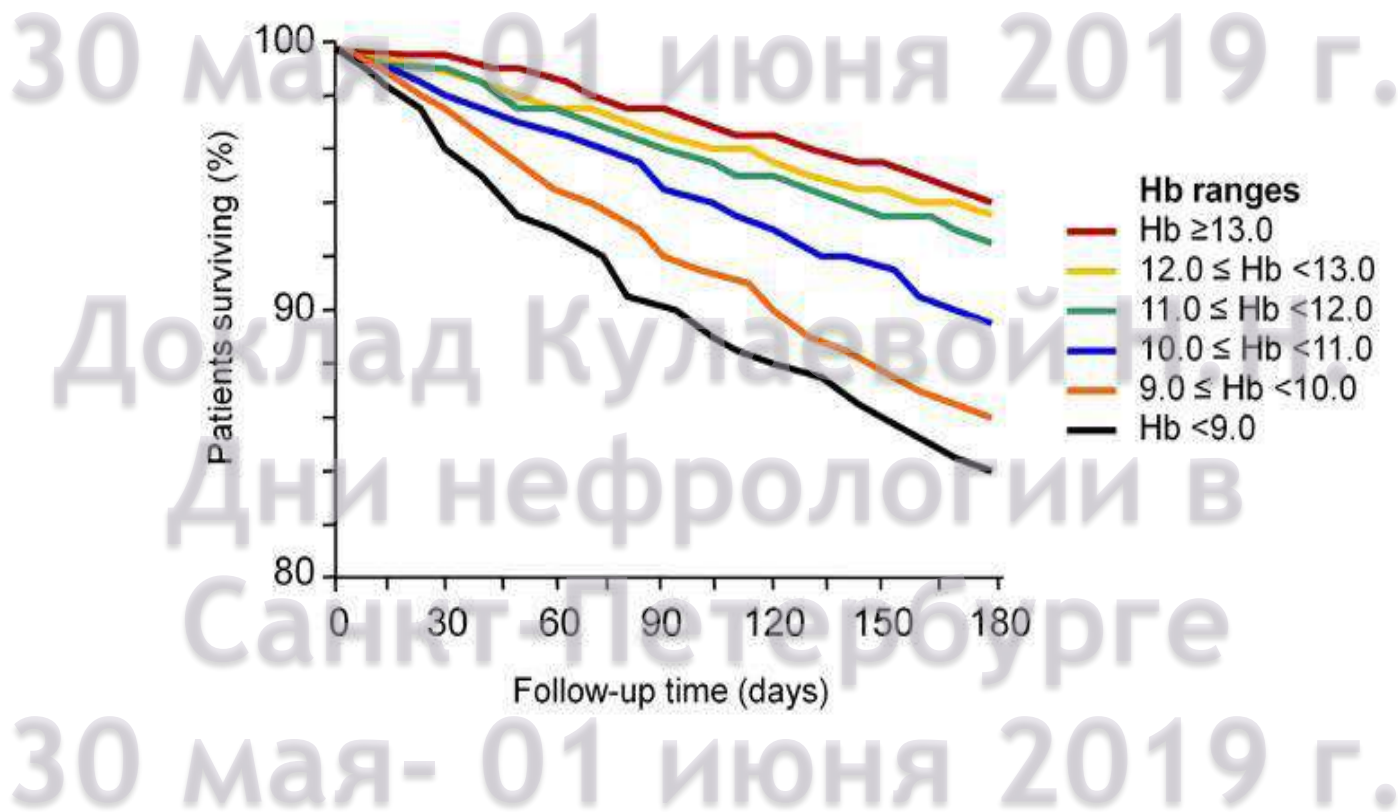
- * Предиктор развития гипертрофии левого желудочка и ИБС
- * Увеличивает риск кардиоваскулярных осложнений
- * Является самостоятельным фактором риска смерти (обусловлено хронической перегрузкой объемом, развитием ГЛЖ и ХСН)
- * Увеличение частоты госпитализаций у пациентов с ХБП
- * Ухудшение качества жизни и снижение толерантности к физической нагрузке

(Locatelli F. и соавт., 2003).

Анемия – фактор увеличивающий экономические потери, связанные с расходами на здравоохранение

Низкий уровень гемоглобина ассоциируется со снижением выживаемости у пациентов, находящихся на лечении гемодиализом

Доклад Кулаевой Н.Н.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге



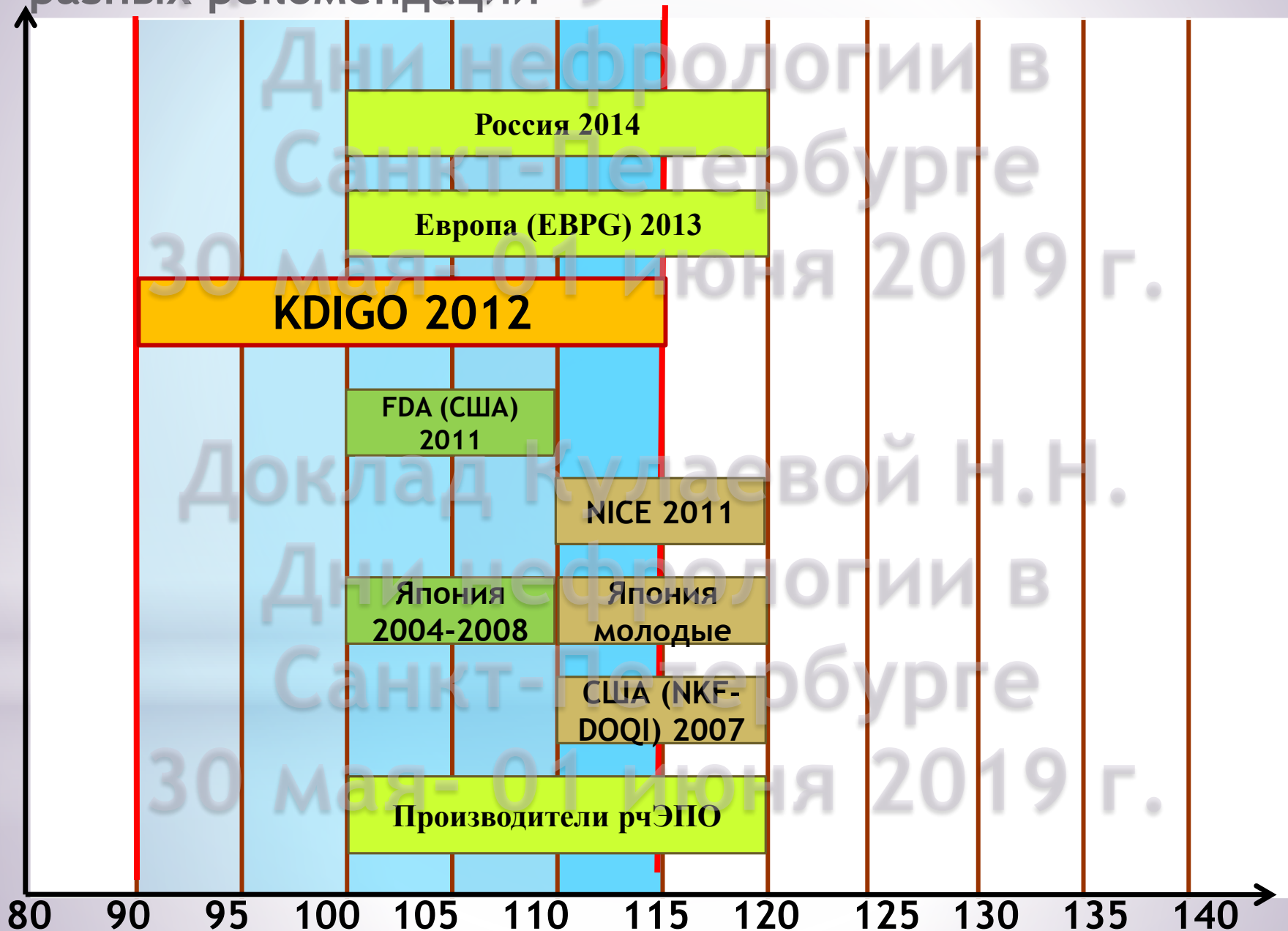
Лечение нефрогенной анемии: целевые уровни Hb

- * *Целевой уровень Hb - это оптимальный уровень, позволяющий пациенту вести обычную для него жизнь; не приводит к декомпенсации со стороны других органов и систем, а также к риску осложнений*
- * **в РФ целевой уровень Hb для всех пациентов с ХБП рекомендован в диапазоне 100-120 г/л. (2С)**

*Российские рекомендации по диагностике и лечению
анемии при ХБП, 2016*

Рекомендация 2.1.1

Диапазон целевых значений гемоглобина по данным разных рекомендаций



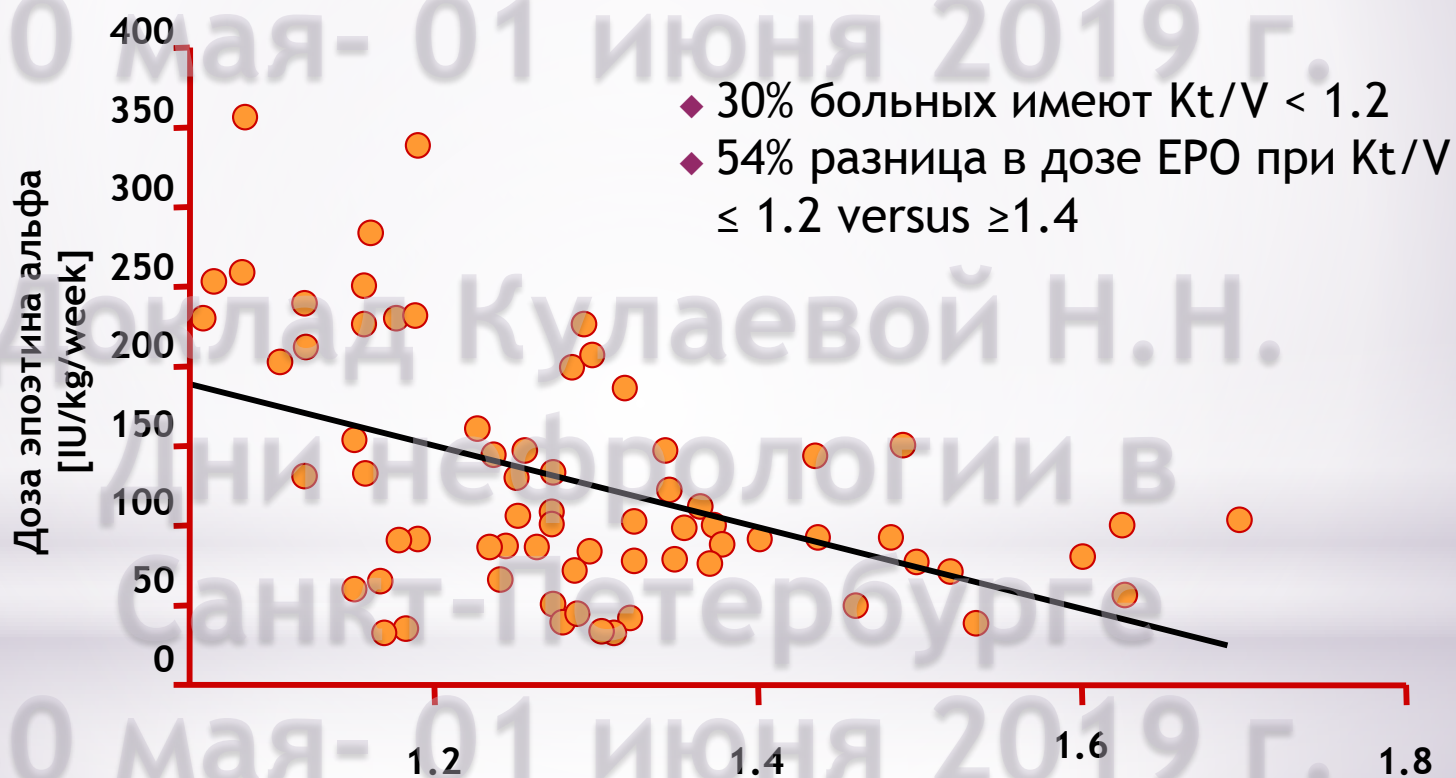
Условия эффективности лечения нефрогенной анемии

1. Адекватный режим заместительной почечной терапии (для пациентов, получающих диализ)
2. Оптимальные запасы железа и его назначение
3. Минимизация воспалительной активности
4. Назначение стимуляторов эритропоэза (эпоэтины)

Адекватность гемодиализа

Дни нефрологии в

Влияние на лечение анемии



30 мая- 01 июня 2019 г.

Kt/V Hecking E, NDT 2004;19:100-107.
Richardson D, NDT 2002;17 Suppl 1:53-59.

Адекватность гемодиализа

- * Выведение токсинов при диализе удлиняет жизнь эритроцитов, что приводит к снижению необходимой дозы ЕРО

Lockridge RS et al. Semin Dial 1999;12,6:440-447 Pierratos A. Nephrol Dial Transplant 1999;14:2835-2840

Кровопотеря у пациента, получающего хронический гемодиализ должна приводить к необходимости восполнения 1,5 - 2,5 г/железа в год

Обусловленные диализной технологией (мембрана + магистраль)	165 мл/год
Оккультные ЖКТ (микро) кровотечения	2257 мл/год
Регулярные заборы крови для обследования	428 мл/год
Работа с двухпросветным катетером	2680 мл/год
Итого: пациент с АВФ	2850 мл/год
Итого: пациент с перманентным катетером	5530 мл/год

Table 1 Blood losses in hemodialysis patients [30]

Related to the dialytic technique (membrane + blood lines)	165 mL of blood/year
Occult gut (micro) bleeding	2257 mL of blood/year
Regular blood sampling for biological follow-up	428 mL of blood/year
Care of double-lumen catheters	2680 mL of blood/year
In summary (vignette)	
Patient with a native fistula	2680 mL of blood/year
Patient with a long-lasting double-lumen catheter	5320 mL of blood/year

Гепсидин как новый биомаркер статуса железа при ХБП

- * Уровень гепсидина влияет на лечение анемии при ХБП
- * При ХБП воспаление и, возможно, снижение клиренса гепсидина приводят к повышению его плазменного уровня, что способствует ограничению участия Fe в эритропоэзе и резистентности к EPO
- * Высокий уровень гепсидина диктует потребность парентерального введения Fe для предотвращения нарушения эритропоэза и повышения доз EPO для подавления продукции гепсидина
- * Низкий уровень гепсидина - показатель лучшего ответа на введение препаратов Fe
- * Соответственно, уровень гепсидина может быть уникальным маркером, определяющим тактику терапии препаратами Fe.

Zaritsky J et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1051-1056

Варианты железодефицита у больных на диализе

<u>Железодефицит</u>	<u>TSAT</u>	<u>Ферритин</u>	<u>Рекомендации</u>
Абсолютный дефицит железа	< 20%	< 100 нг /мл	В/в железо корригирует оба параметра
Функциональный дефицит железа	20%-30%	> 100 нг /мл	ЕРО снизит ферритин
Избыток железа	> 50%	> 800 нг /мл	В/в железо не показано

Brewster UC. Seminars in Dialysis 2006;19,4:285-290

Функциональный дефицит железа

- * Неспособность доставки железа в костный мозг к пролиферирующим эритроблестам 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.*

Запасы железа в организме важно оценить

- * до начала терапии ЭСП
- * далее не реже 1 раза в 3 месяца:
определять концентрацию ферритина, процент насыщения трансферрина и (или) число гипохромных эритроцитов (в норме <2,5%)
- * процент насыщения трансферрина и число гипохромных эритроцитов - *отражают развитие функционального дефицита железа*

Лечение нефрогенной анемии: препараты железа

- * Оптимальный способ введения препаратов железа для пациентов на ГД - внутривенный (значительно снижена кишечная абсорбция железа) (2С)
- * Проводя терапию железом, не следует намеренно превышать:
- * процент насыщения трансферрина $> 30\%$
- * уровень ферритина > 500 мкг/л. (НГ)

Риск смерти в зависимости от показателей обмена железа (n=131123)

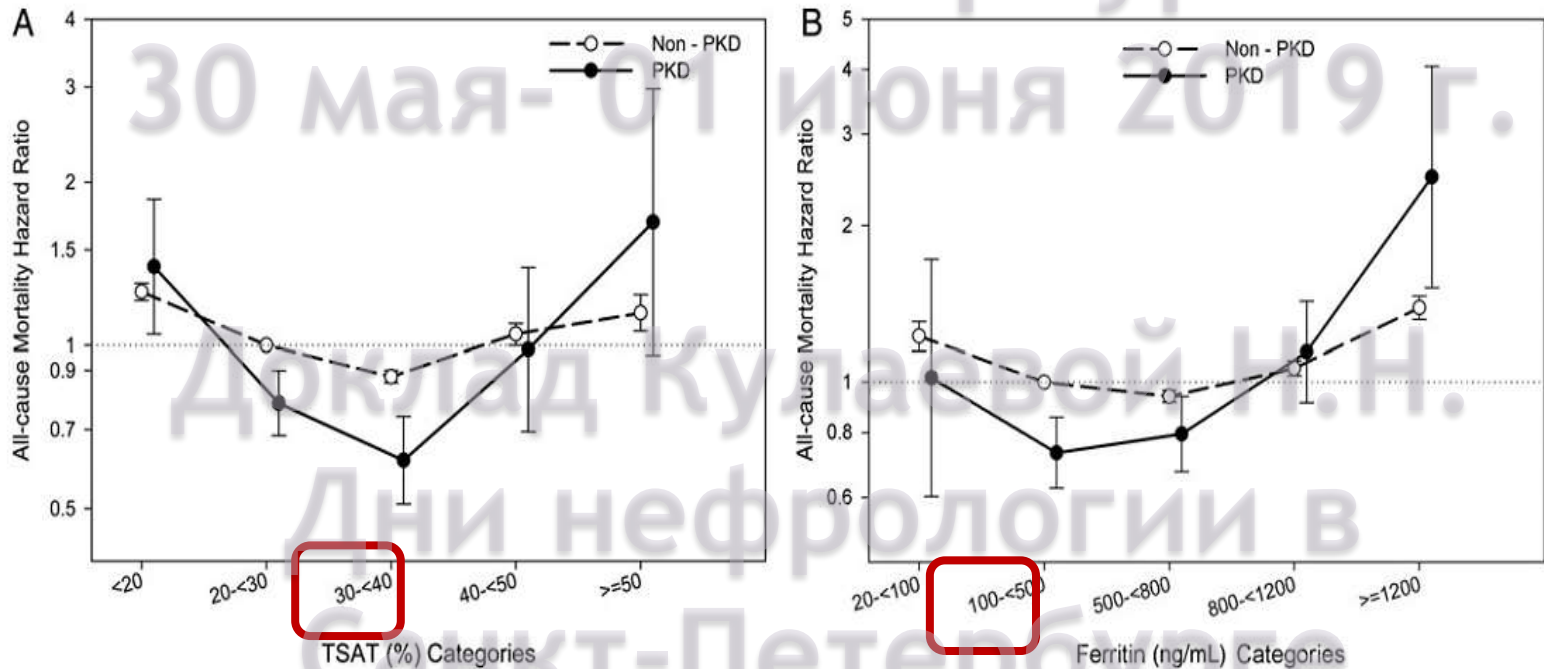
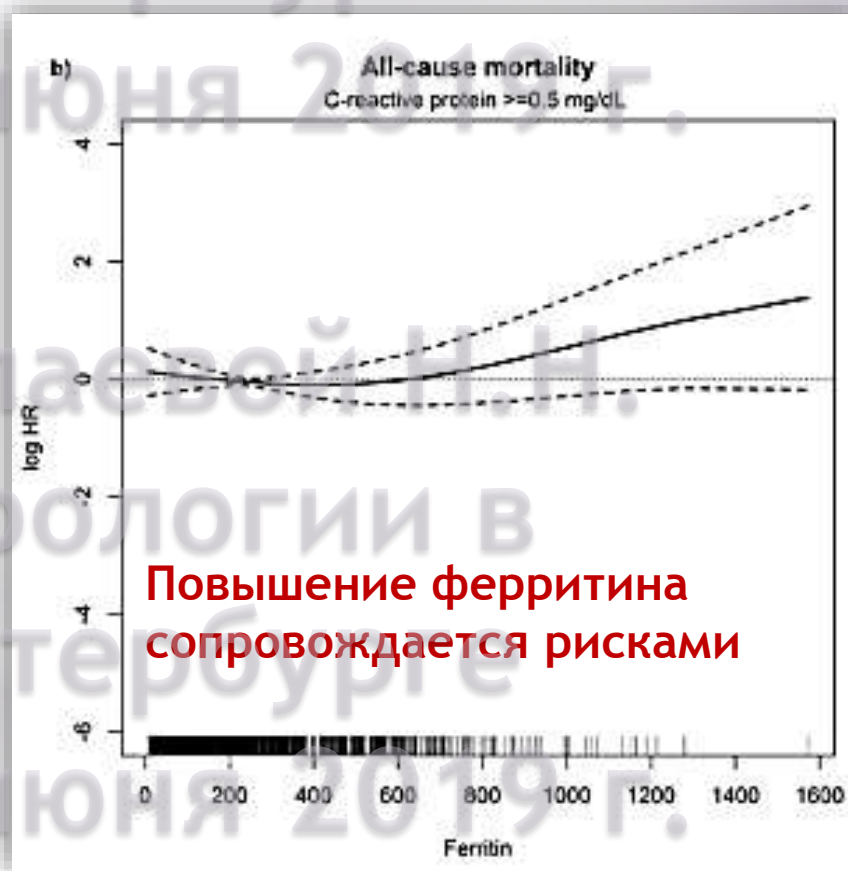
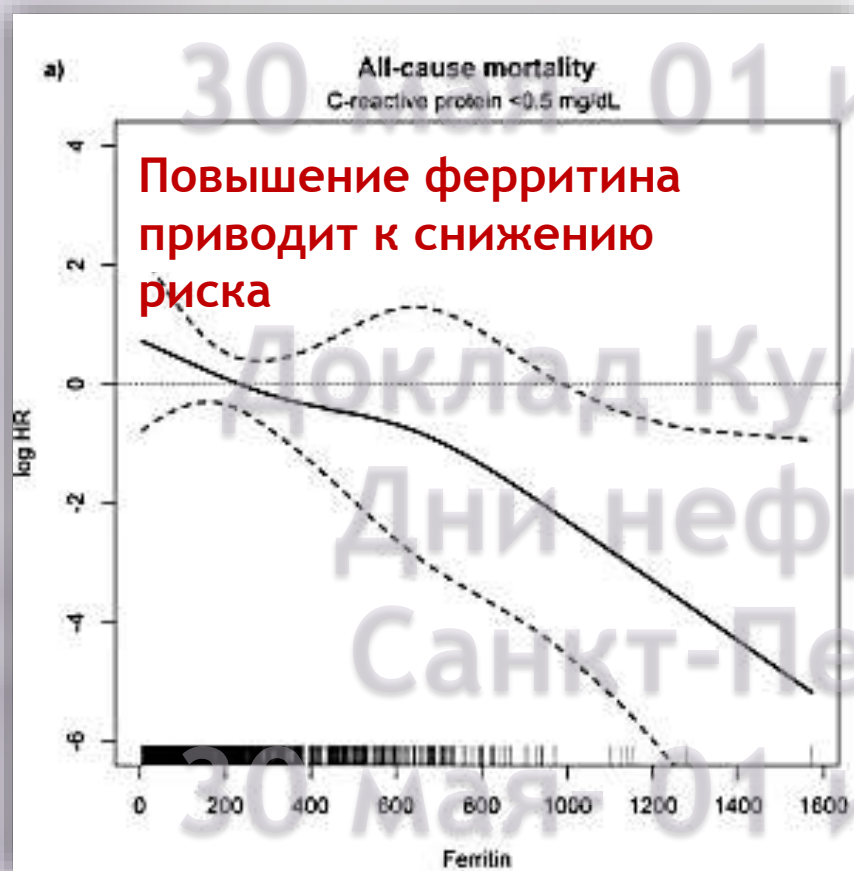


FIGURE 4: Comparing the hazard ratio of mortality between MHD patients with and without polycystic kidney disease across the TSAT categories (A) and ferritin categories (B) using time-averaged cox regression analyses in a fully adjusted model.

Взаимосвязь ферритина и летальности в зависимости от признаков воспаления

CRP < 0,5 мг/дл

CRP ≥ 0,5 мг/дл



Абсолютный дефицит железа

- * **При выявлении абсолютного дефицита железа** общепризнанной тактикой является введение внутривенно 1000 мг железа за 6-10 недель:
- * по 100 мг железа 1-2 раза в неделю до достижения целевого Hb
- * далее поддерживающие дозы железа - 1 раз в 2-4 недели под обязательным лабораторным контролем
- * конкретные дозы и кратность введения препаратов внутривенного железа (например, 100 мг 1 раз в неделю или 50 мг 2 раза в неделю) остаются на усмотрении врача
- * иметь в виду - для повышения уровня Hb на 10 г/л необходимо не менее 150 мг железа.

Оптимальные уровни показателей обмена железа

Параметр

Оптимально

Ферритин, мкг/л

200-500

Насыщение трансферрина, %

30-40

Число гипохромных эритроцитов, %

<2,5

Показания к началу терапии ЭСП

Дни нефрологии в

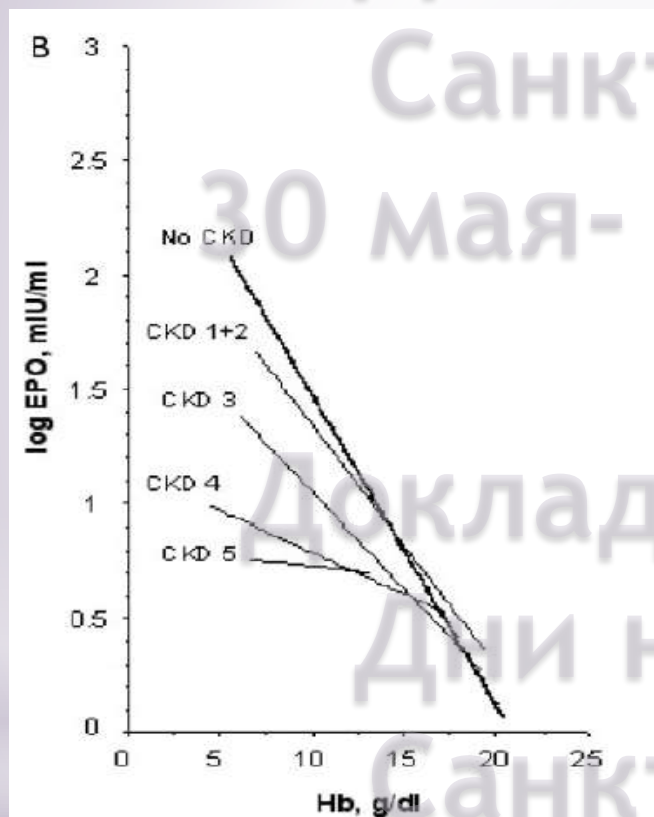
Санкт-Петербурге

3.2: Начиная и продолжая терапию ЭСП **рекомендуется** взвесить потенциальную пользу уменьшения потребности в гемотрансфузиях, ассоциированных с анемией симптомов и индивидуальный риск вреда (например, инсульт, потеря сосудистого доступа, гипертензия) (1B)

Санкт-Петербурге

30 мая- 01 июня 2019 г.

В результате прогрессирования нефросклероза и уремии адекватное повышение ЭПО в ответ на анемию исчезает



Artunc F and Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease Nephrol Dial Transplant (2007) 22: 2900–2908

- Уровень ЭПО повышается при снижении Hb при ХБП 1-3 ст.
- При снижении клиренса креатинина ниже 30-40 мл/мин повышение ЭПО становится неадекватным
- При тХПН определенное компенсаторное повышение ЭПО остается, однако амплитуда его снижена
- Уровень сывороточного ЭПО у пациентов с ХБП в 5 раз выше по сравнению со здоровыми лицами

Терапия нефрогенной анемии: ЭСП

- * Начинать с обеспечения условий нормализации гемопоза: качество диализа, снижение влияния факторов хронического воспаления, восполнение запасов железа
- * Перед началом оценить ожидаемые результаты, потенциальную пользу и риск осложнений
- * Ознакомиться с инструкцией к препарату (противопоказания, целевой уровень, начальные дозы, коррекция дозы, осложнения)
- * Превышение дозы рчЭПО выше 10000 -12000 МЕ/нед должно рассматриваться с позиции возможного повышения риска смерти, а выше 16000-20000 - может быть нецелесообразным у больных с низкой чувствительностью к терапии

Факторы, влияющие на лечение анемии и требующие увеличения дозы ЭСП

Фактор Влияние на дозу ЭСП

- ◆ Адекватность гемодиализа до 100%
- ◆ Доза диализа / качество до 30%
- ◆ Железо 20–70%
- ◆ Воспаление 30–70%
- ◆ Инфекции 30–70%

Locatelli F et al., NDT 2004;19:121-132.
Hecking E, NDT 2004;19:100-107.
Richardson D, NDT 2002;17 Suppl 1:53-59.
Sitter T et al., NDT 2000;15:1207-1211.
Kato A et al., Nephron 2001;89(1):110-112.
Stenvinkel P, NDT 2002;17 Suppl 5:32-37.
Nitta K, Acta Haematol 2002;108;168-170.

Показания к терапии препаратами железа у пациентов ХБП5д, получающих рчЭПО

<u>Руководство</u>		<u>Показания к началу</u>		<u>Показания к отмене</u>	
		Ферритин Мкг/л	TSAT %	Ферритин	TSAT
<u>KDIGO 2012</u>	①	<u><500</u>	<u><30%</u>	<u>≥500</u>	<u>≥30%</u>
KDOQI 2013	②	<500	<30%	нет	
ERBP 2013	③	<300	<30	≥500	≥30%
РДО, НОНР 2014	③	<200	<30	≥500	≥30%
NICE 2015	③	<100	<20%	≥800	

- ① Есть показания и противопоказания
- ② Есть только показание
- ③ Есть показание, целевой диапазон и противопоказание

Типы рекомбинантных эпоэтинов





Биоаналог - определение и свойства

- * Биоаналог - биопрепарат с высокой степенью сходства с другим биопрепаратом, который уже одобрен в ЕС (так называемый «референтный препарат»)
- * Так как биоаналоги продуцируются живыми организмами, то допустимы минимальные отличия от референтных препаратов. Эти отличия не имеют клинического значения, что обозначает отсутствие разницы в безопасности и эффективности.
- * Цель разработки биоаналога состоит в демонстрации высокого биологического сходства в отношении структуры, биологической активности и эффективности, безопасности и иммуногеном профиле.



Биоаналог и референтные препараты

- * За последние 10 лет система мониторинга ЕС не выявила каких-либо значимых отличий в характере, тяжести или частоте нежелательных явлений между биоаналогами и референтными препаратами.
- * Доказательства приобретенные в результате 10 летнего клинического опыта свидетельствуют что биоаналоги, прошедшие процедуру одобрения по правилам ЕМА могут использоваться по одобренным показаниям с такой же степенью безопасности и эффективности, как и другие биопрепараты
- * Конкуренция со стороны биоаналогов может предоставлять преимущества для систем здравоохранения ЕС, т.к. это ожидается улучшает доступность к безопасным и эффективным биопрепаратам с доказанным качеством

Biosimilars in the EU
Information guide for healthcare
professionals last updated on 27 April
2017

Бинокрит® сопоставим по структуре с референтным препаратом



Взаимозаменяемый лекарственный препарат



Лекарственный препарат с доказанной

- 1) терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата*
- 2) имеющий эквивалентные ему качественный состав
- 3) количественный состав действующих веществ,
- 4) состав вспомогательных веществ,
- 5) лекарственную форму
- 6) способ введения;

*Принцип «или» не работает для биоаналогов

Бинокрит® признан ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМЫМ*

№	ЛП	Срок	№	ЛП
7	ЛП 001466-300112	2017	6	ЛП 001466-300112
8	ЛП 001466-300112	2018	7	ЛП 001466-300112
9	ЛП 001466-300112	2018	8	ЛП 001466-300112

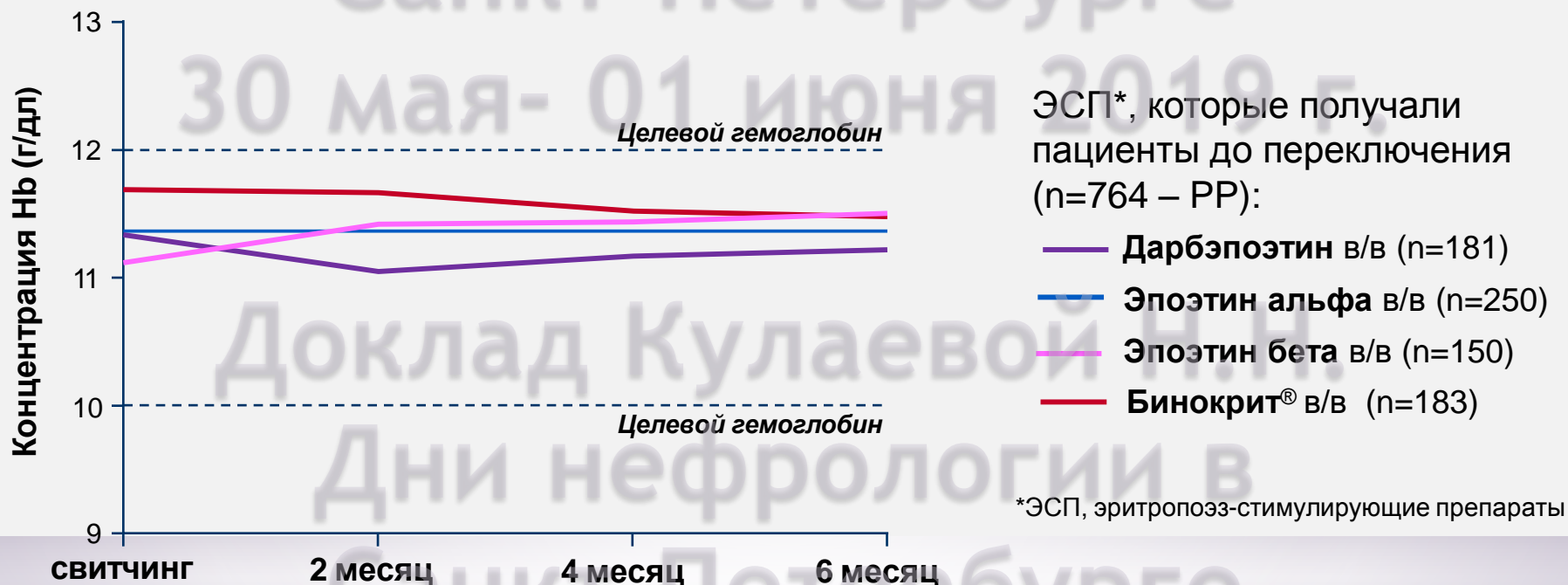
9	Фармако-терапевтическая группа	гемопоэза стимулятор							
10	Анатомо-терапевтическая химическая классификация	Код АТХ		АТХ					
		B03XA01		Эритропоэтин					
11	Фармацевтическая субстанция	Международное непатентованное или группировочное или химическое наименование	Торг. наименование	Производитель	Адрес	Срок годности	Условия хранения	Фармакоп. статья / Номер ИД	Входит в перечень наркотических средств, псих. веществ и их прекурсоров
		Эпоэтин альфа		Лек. Фармаэютикал д.д.	Kolodvorska cesta 27, Menges 1234, Slovenia				Нет
12	Особые отметки	Наличие лекарственного препарата в перечне ЖНВЛП							Да
		Наличие в лекарственном препарате наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными договорами Российской Федерации, в том числе Единой конвенцией о наркотических средствах 1954 года и Конвенцией о психотропных веществах 1971 года							Нет
		Взаимозаменяемый							Да
		Соответствующие референтные лекарственные препараты							ЛС-002439 П_№013543/01

№ 63 ФЗ в ред. от 22.12.2014 N 429-ФЗ, от 13.07.2015 N 241-ФЗ

* По данным сайта ГРЛС, <https://grls.rosminzdrav.ru>, дата обращения 20.03.2019

Постмаркетинговое исследование EPO-PASS *

Переключение терапии на Бинокрит® не приводило к значимым колебаниям уровня гемоглобина



- Открытое многоцентровое проспективное наблюдательное исследование
- 1695 пациентов с анемией на фоне ХБП; 114 клинических центров, 10 стран **включая Россию**
- 6 месяцев наблюдения после переключения

***Post-authorization Safety Study in CKD Subjects Receiving HX575 i.v.**

[Hörl WH, Locatelli F, Haag-Weber M, Ode M, Roth K; Epo-PASS study group. Prospective multicenter study of HX575 \(biosimilar epoetin-α\) in patients with chronic kidney disease applying a target hemoglobin of 10-12 g/dL. Clin Nephrol. 2012 Jul;78\(1\):24-32](#)

Правила применения ЭСП

- * Не превышать целевой уровень гемоглобина на фоне приема ЭСП
- * Не стремиться к быстрой коррекции анемии
- * Использовать минимальные дозы ЭСП
- * Своевременно корректировать дозу - не доводить до ситуации полной отмены препарата
- * Не допускать превышения средних доз ЭСП

Доза и способ введения ЭСП

- * Необходимость и сроки начала терапии ЭСП у больных на диализе принимаются индивидуально
- * **Учитываются:**
 - * состояние (симптомы), связанные с анемией
 - * риск потребности в гемотрансфузиях
 - * перспективы трансплантации

Начало терапии почечной анемии ЭСП

уровень Hb ниже 100 г/л

- * после исключения других возможных причин анемии
- * нормализации показателей обмена железа

уровень Hb от 100 г/л до 120г/л

- * пациентам с ХБП низкого риска (молодые, без выраженной сердечно-сосудистой патологии)
- * пациентам с ИБС («обострение»)
- * пациенты, у которых отмечается улучшение качества жизни при более высоких значениях Hb.

Начало терапии почечной анемии ЭСП (продолжение)

уровень Hb должен приближаться к нижней границе целевого диапазона

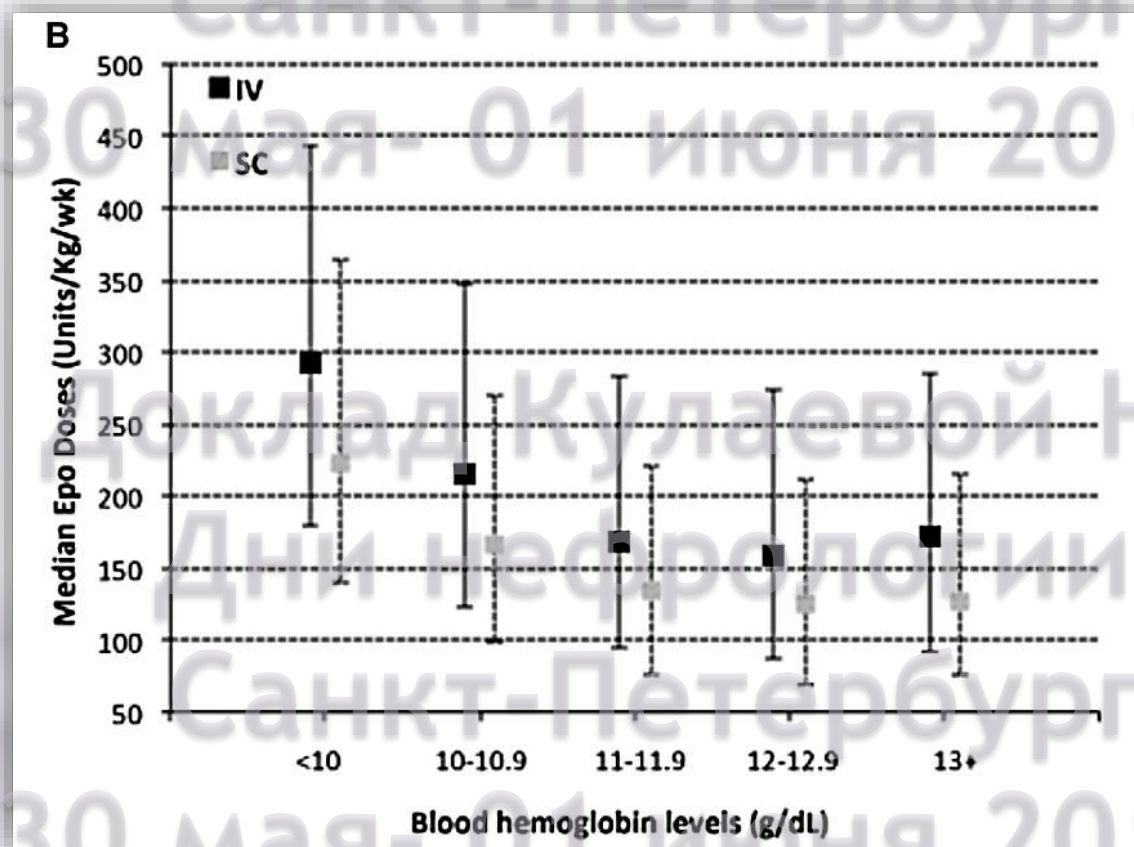
*** применять ЭСП с осторожностью!** у

пациентов высокого риска: больных СД, злокачественными новообразованиями, инсультом, ишемическим поражением сердца, тяжелым поражением периферических сосудов, осложненным сосудистым доступом и недостаточным ответом на терапию

Доза и способ введения ЭСП - проводят в два этапа:

- * Фаза коррекции и фаза поддерживающей терапии
- * Фаза коррекции - необходимо достичь нижней границы целевого уровня Hb не более чем за 4 месяца
- * **Диапазон стартовых доз** в нашей стране при п/к введении = 50 -100 ЕД/кг веса в неделю (в среднем 6000 ЕД/неделю).
Внутривенно препараты ЭПО вводят 3 раза в неделю.
- * При п/к введении частота введения эпоэтина альфа или эпоэтина бета может быть снижена до 1 или 2 раз в неделю.
- * Доза ЭПО должна титроваться в соответствии с уровнем Hb
- * Стартовые дозы рчЭПО обычно на 30% (20-50%) выше поддерживающих доз.
- * **Мониторирование** - в начальной фазе лечения проводить каждые 2 недели, в поддерживающей - 1 раз в месяц.

Средние дозы рЧЭПО в зависимости от способа введения п/к или в/в (по данным CPM Project и USRDS)



Daniel G. Wright и др. Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Oct 7; 10(10): 1822-1830.

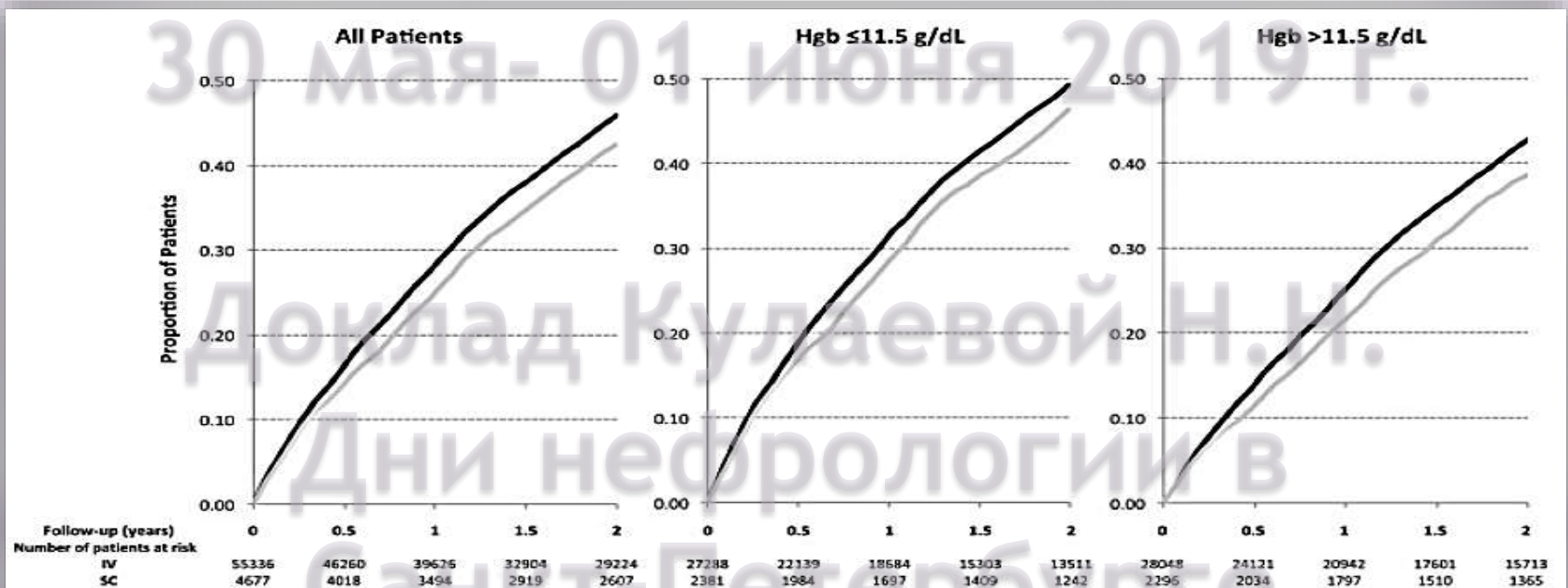
Преимущество подкожного пути введения

*** Уменьшение дозы и стоимости лечения при подкожном пути введения ЭПО** (данные мета-анализа 27 клинических исследований)

n	Ср. доза в/в (ед/кг/нед)	Ср. доза п/к (ед/кг/нед)	Разница в/в – п/к	Экономия за год
916	161	113	48 (30%) ($p < 0,0001$)	1761 \$

Besarab et al, Am J Kidney Dis 2002

Риск неблагоприятных событий в зависимости от способа введения рчЭПО: черная линия-в/в; серая-п/к (по данным CRM Project и USRDS)

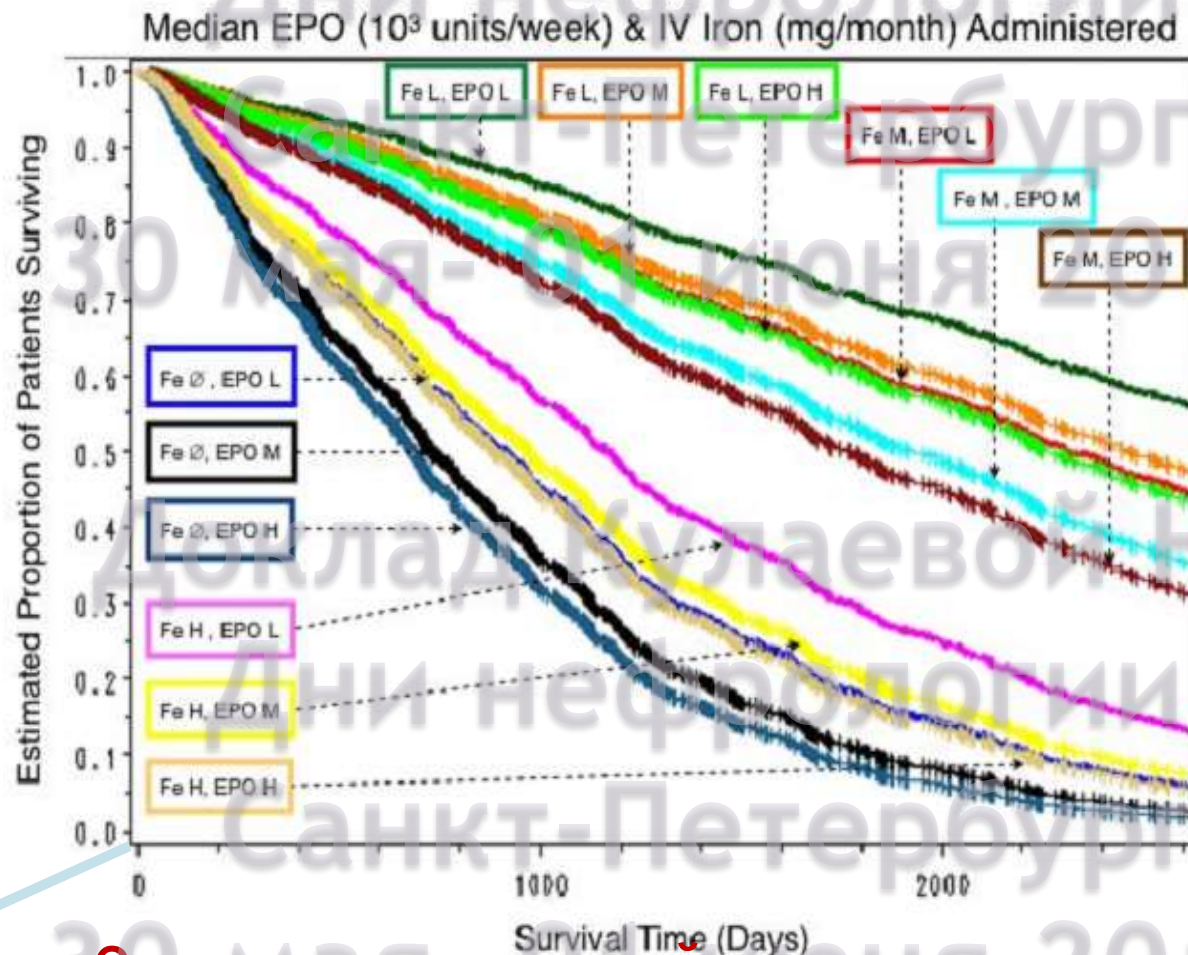


Cumulative adverse event rates are greater for patients treated with intravenous (IV) epoetin (Epo) versus subcutaneous (SC) Epo. Kaplan–Meier life table analysis of time to an adverse composite event (death or hospitalization for congestive heart failure, acute myocardial infarction, or cerebrovascular accident) during 2 years of follow up for patients treated with IV (black lines) versus SC Epo (gray lines). (A) All patients ($n=60,013$; $P<0.001$). (B) Hemoglobin (Hgb) ≤ 11.5 g/dl ($n=29,669$; $P<0.001$). (C) Hgb >11.5 g/dl ($n=30,344$; $P<0.001$).

Дозы ЭСП

1. Низкие (безопасные)
2. Высокие (выше среднего, при которых нарастает риск их использования) NICE, 2011: ГД-175; ПД-125 МЕ/кг/нед, до диализа - 100 МЕ/кг/нед
3. Свидетельствующие о резистентности:
 - ✓ EBPG, 2004; NICE, 2011: 300 МЕ/кг/нед п/к, 450 МЕ/кг/нед в/в;
 - ✓ KDOQI, 2006: 500 МЕ/кг/нед
 - ✓ Япония, 2008: ГД - 9000 МЕ/нед в/в (150-180 МЕ/кг/нед) (при этом они могут повышать дозу до 18000 МЕ/нед)

Выживаемость: дозы железа и ЭСП



Критический
анализ
исследования
NHST

Отсутствие назначений препаратов железа и максимальные дозы ассоциировались с наихудшей выживаемостью

Побочные эффекты терапии ЭСП

- * Повышение АД
- * Тромбоэмболические осложнения
- * Острая энцефалопатия и судорожный синдром
- * Преходящий тромбоцитоз
- * Снижение эффективности диализа
- * Гиперкалиемия
- * Гиперфосфатемия
- * Неоангиогенез

Результат: *нарастание рисков инсульта, тромбоз сосудистого доступа, прогрессирование онкологических заболеваний*

Не-эритропоэтические эффекты ЭПО

активация сосудистых
гладкомышечных
клеток

↑ РААС

↑ эндотелина-1

↑ тромбоксана

↓ простациклин

↑ асимм. ДМА → ↓ NO



артериальная
гипертензия

пролиферация
сосудистых
гладкомышечных
клеток

пролиферация
эндотелия

ангиогенез



стеноз сосудистого
доступа
пролиферативная
ретинопатия
ремоделирование
сосудов

↑ продукции
тромбоцитов

активация
тромбоцитов

↑ E и P -селектина

↑ фактора
Виллибрандта

↑ PAI-1



тромбозы

Vaziri ND. Potential mechanisms of adverse outcomes in trials of anemia correction with erythropoietin in CKD. Nephrol Dial Transplant. 2009;24(4):1082-8.

В целом у пациентов, получавших рчЭПО отмечается снижение риска смерти

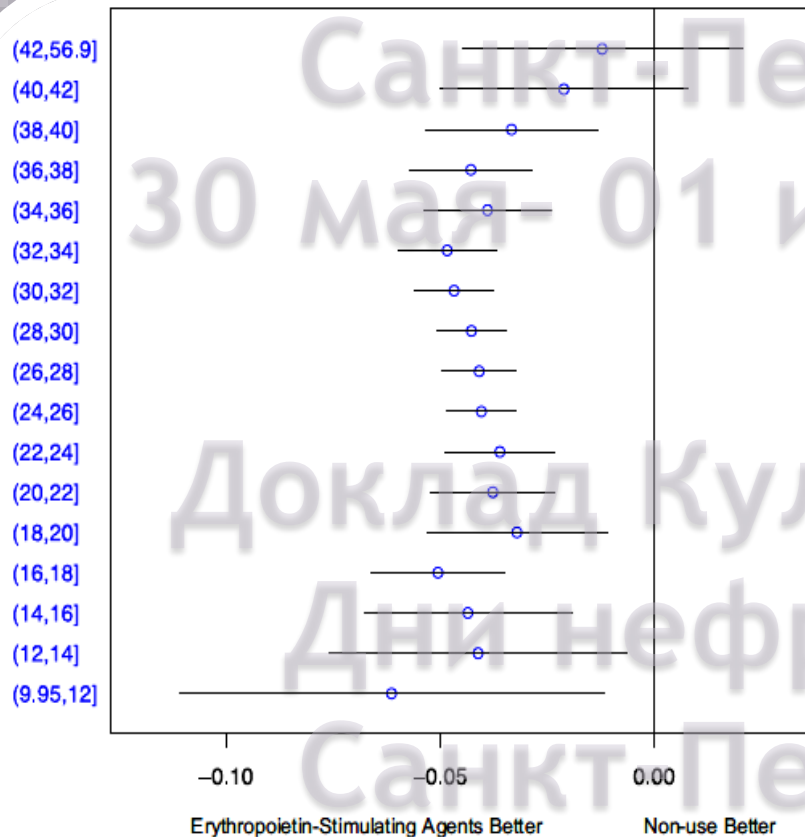


Fig. 3. Differences in the cumulative incidence of mortality comparing users of erythropoietin-stimulating agents with non-users by the initial hematocrit level, Renal Management Information System 2007–2011.

Резистентность к ЭСП

- * невозможность достичь целевого уровня Hb при дозах ЭСП:
- * превышающих 300 ЕД/кг при п/к введении или 450 ЕД/кг при в/в введения эпоэтина альфа или эпоэтина бета (более 20 000 МЕ/неделю)
- * или более 1,5 мкг/кг (около 100 мкг/нед.) дарбэпоэтина альфа.
- * это более чем в 2,5 раза превышает среднюю эффективную дозу ЭСП. (НГ)

Причины резистентности к ЭСП

- * дефицит железа (абсолютный, либо функциональный)
- * воспалительные заболевания (*контроль СРБ проводить регулярно: каждые 3 месяца. При повышении СРБ более 5 мг/л у пациентов, находящихся на ГД - проверить биосовместимость диализных мембран и качество воды для ГД*)
- * хроническая кровопотеря
- * вторичный гиперпаратиреоз (фиброзный остеит)
- * алюминиевая интоксикация
- * гемоглобинопатии
- * гиповитаминозы (дефицит фолиевой кислоты и витамина В12)
- * множественная миелома (миеломная болезнь), миелофиброз и др.
- * недостаточность питания
- * гемолиз
- * неадекватный диализ
- * побочные эффекты медикаментов (цитостатиков, иммуносупрессоров, иАПФ)
- * примеси в диализирующем растворе (например, хлор).

**BRIEF REPORT: AUTOANTIBODIES
AGAINST ERYTHROPOIETIN IN A PATIENT
WITH PURE RED-CELL APLASIA**

NICOLE CASADEVALL, M.D., EVELYNE DUPUY, M.D.,
PASCALE MOLHO-SABATIER, M.D.,
GÉRARD TOBELEM, M.D., BRUNO VARET, M.D.,
AND PATRICK MAYEUX, Ph.D.

1993 первое сообщение об АТ на
рчЭПО,
1996 сообщение о резистентной
анемии с АТ на фоне терапии
рчЭПО

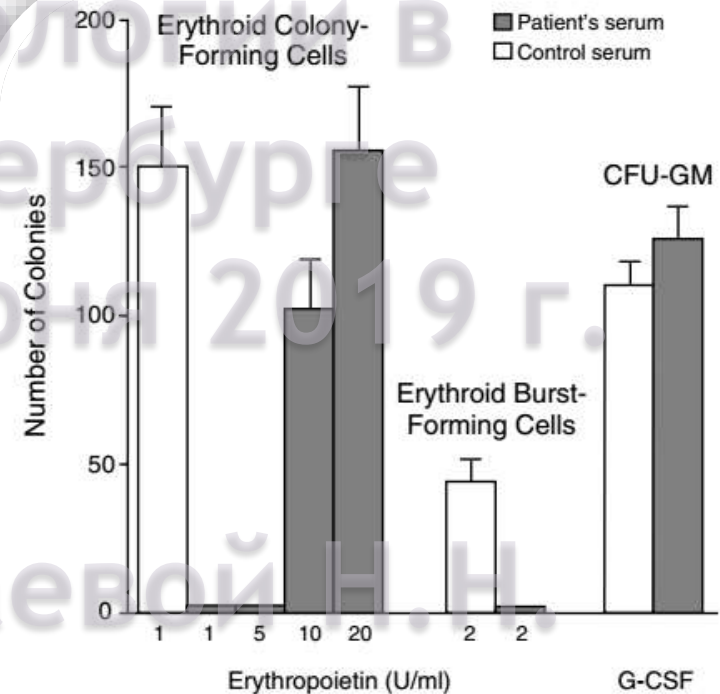


Figure 1. Effect of the Patient's Serum on the Growth of Autologous Hematopoietic Progenitors.

In vitro studies were performed at diagnosis. The values are the mean (\pm SD) numbers of colonies formed. Erythroid progenitors and granulocyte-macrophage colony-forming units (CFU-GM) were cultured with either control serum or the patient's serum at a final concentration of 20 percent in the presence of different concentrations of erythropoietin (1 to 20 U per milliliter) or 200 ng of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) per milliliter.

Парциальная красноклеточная аплазия

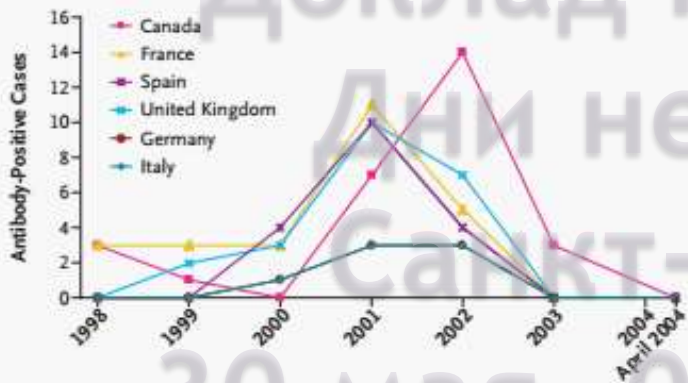


Figure 1. Cases of Antibody-Positive, Eprex-Associated Pure Red-Cell Aplasia Identified in the Database of the Adverse Event Reporting System of the Food and Drug Administration between January 1998 and April 2004.

In Germany and Italy there were the same number of case reports within each year.

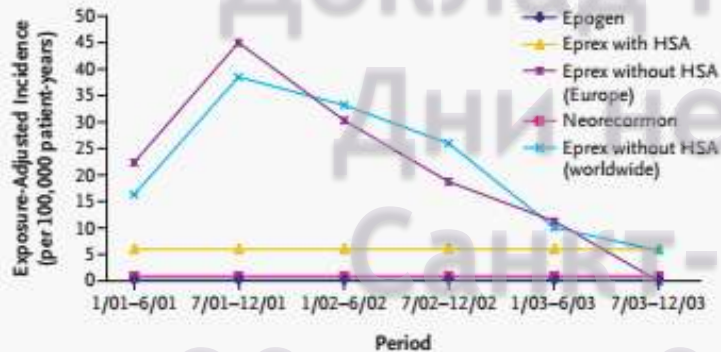


Figure 2. Estimates of the Worldwide Exposure-Adjusted Incidence of Epoetin-Associated Pure Red-Cell Aplasia According to the Product, between January 1, 2001, and December 31, 2003.

HSA denotes human serum albumin. Epogen is also marketed as Procrit, and Neorecormon as Recormon.

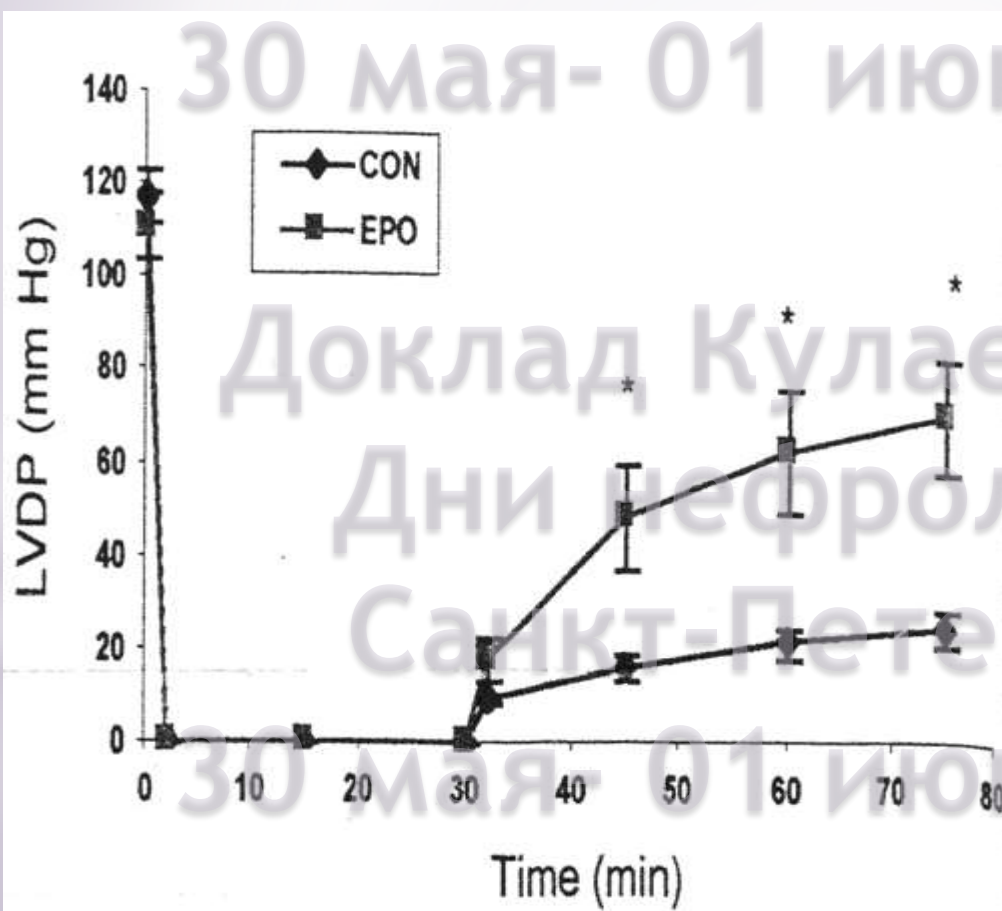
Вторичная, связанная с применением эпоэтина, ПККА - это редкий синдром анемии, ассоциированной с низким содержанием ретикулоцитов в периферической крови, отсутствием эритробластов в костном мозге, резистентностью к терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином и появлением нейтрализующих антител к эритропоэтину

Плейотропные эффекты ЭСП

Плейотропный цитокин для негемопозитических клеток

- * Заживление ран, стимуляция пролиферации клеток
- * Антигипоксические и антиишемические эффекты (сердце, мозг)
- * Ингибирование апоптоза
- * Неоангиогенез
- * Необходим для фоторецепторов сетчатки

Влияние применения EPO (I.p. 5000 U/kg) на динамику восстановления функции сердца крысы и уровень апоптоза кардиомиоцитов после ишемического/реперфузионного повреждения [Cai Z. et al. Circulation 2003; 108:79-85]



No. of Tunnel-Positive cells
Control = 3471
EPO = 1691

Гемотрансфузии

- * При кровопотерях - резкое снижение Hb (<80 г/л)
- * После хирургических операций - снижению уровня Hb ниже 70 г/л (80 г/л) при наличии четких симптомов, связанных с анемией
- * При резистентности к терапии ЭСП или высоких рисках терапии ЭСП
- * При неэффективности ЭСП при гемоглобинопатиях, парциальной красноклеточной аплазии костного мозга, гемобластозах
- * При проведении гемотрансфузий предпочтение отдается эритроцитному концентрату и отмытым эритроцитам.

Дополнительная (вспомогательная) терапия

- * Для пациентов на ГД - фолиевая кислота и витамины В6, В12 обычно **не оказывают выраженного эффекта на лечение анемии** (исключение - редкие случаи выраженного дефицита фолиевой кислоты, В12 или В6)
- * **Применение андрогенов** в качестве дополнительной терапии к ССЭ для лечения анемии при ХБП **не рекомендовано. (1В)**

Заключение -

Анемия как критерий благополучия

- * Уровень гемоглобина в пределах целевых значений 100-120 г/л
- * Колебания гемоглобина в пределах 15 г/л
- * Ферритин 200-500 мкг/л
- * % Насыщение трансферрина (%TSAT) - 30-40%
- * Недельная доза рчЭПО меньше 6000 МЕ
- * Годовая потребность в препаратах железа до 2,5 г

Доклад Кулаевой Н.Н.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая- 01 июня 2019 г.

Спасибо за внимание

Доклад Кулаевой Н.Н.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая- 01 июня 2019 г.

Подготовлено при поддержке компании «Сандоз»
ЗАО «Сандоз», 125315, Москва
Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3,
тел. +7(495)660-75-09, www.sandoz.ru
RU1905687635

SANDOZ A Novartis
Division