Нефрогенная анемия, оптимизация лечения.

В.Ю. Ряснянский
Каф. внутренних болезней и нефрологии
Северо-Западный государственный университет
им. И.И. Мечникова
2013

Представленные материалы носят информационный и/или рекомендательный характер, в случае обнаружения ошибок, замечаний или дополнительных вопросов - пожалуйста обращайтесь по электронной почте: ryasn2006@rambler.ru

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИИ

Определение анемии

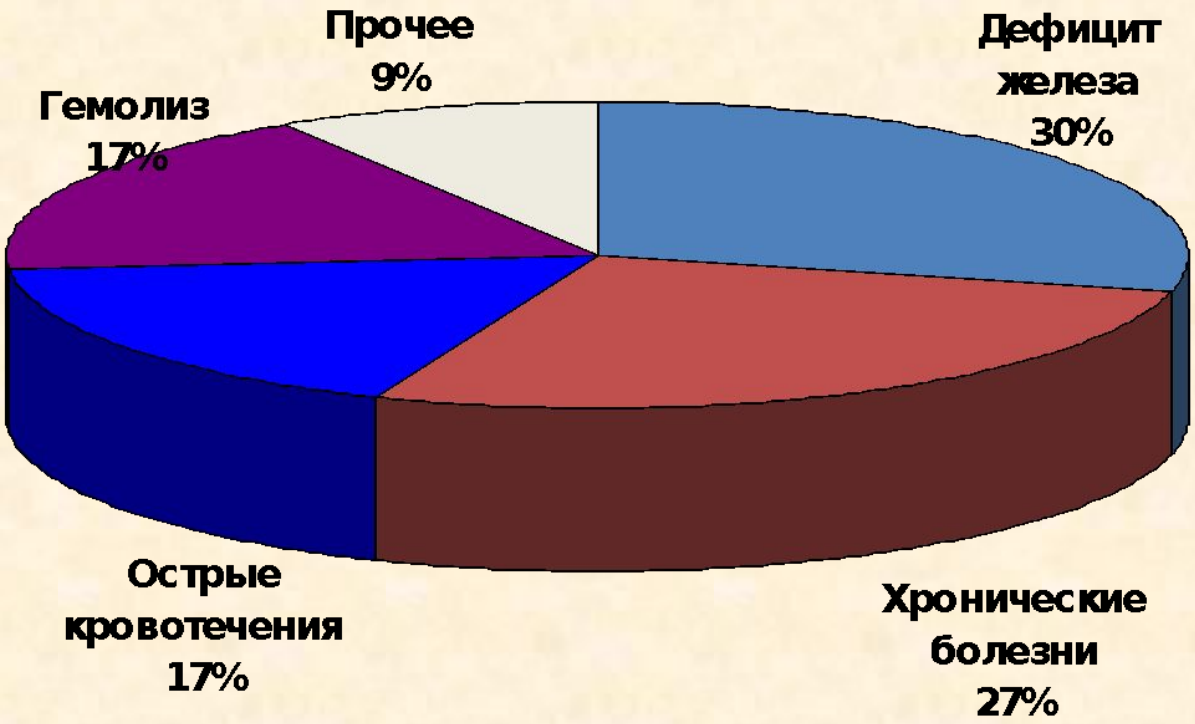
Синдром, характеризующийся уменьшением количества эритроцитов и содержания гемоглобина в объеме крови

- У женщин - снижение гемоглобина < 120 г/л
- У мужчин - снижение гемоглобина < 130 г/л

$$\frac{\text{Суточная продукция эритроцитов}}{\text{Суточная деструкция эритроцитов}} = \textbf{const}$$

(ВОЗ)

Основные причины анемии



I. Регенеративные анемии - связанные с повышенным разрушением или потерей эритроцитов (ретикулоциты > 100 х 10^9)

Постгеморрагическая

- острая или хроническая кровопотеря

Гемолитическая

- Иммунная
- Неиммунная

- Повреждение эритроцитов за счет внешних факторов: *гиперспленизм; микроангиопатия, лекарства; механическое повреждение; токсины и инфекция;*
- Повреждение эритроцитов за счет внутренних факторов: *эритроцитарные мембранопатии, эритроцитарные ферментодефециты, гемоглобинопатии, дефекты гема (порфирии)*

II. Арегенеративные анемии - связанные с нарушением деления и дифференцировки нормобластов (ретикулоциты < 50 х 10^9)

- **Дефицитные**

Железодефицитные: *кровопотери (маточные, менструальные, желудочно – кишечные и т.д.), пищевой дефицит, нарушение всасывания, повышенное расходование (рост, беременность, лактация)*

Мегалобластные: *дефицит витамина В12 (пернициозная, агастральная, при глистной инвазии), дефицит фолиевой кислоты (беременность, алкоголизм, цитостатики)*

- **Анемии хронического воспаления**
- **Апластические**
- **Эритропоэтиндефицитные:** *почечная недостаточность*
- **Обусловленные миелофиброзом**
- **Сидероахрестические:** *дефицит вит.В6, отравление свинцом*

Показатели красной крови

- **MCV** – средний объем эритроцитов

Позволяет судить о размерах эритроцитов:

– Меньше нормы - микроциты
– Больше нормы – макроциты

- **MCH** – среднее содержание гемоглобина в эритроцитах

Аналог – цветового показателя

– Меньше нормы - гипохромия
– Больше нормы – гиперхромия

- **MCHC** – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (г/дл)

$$MCHC = \frac{Hb}{\text{гематокрит}}$$

- **RDW**- ширина распределения эритроцитов (показатель анизоцитоза) (не имеет значения при отсутствии анемии)

Классификация анемии по объему эритроцитов (MCV -76-96 femtolitres)

Характер анемии	
Микроцитарная (MCV< нормы)	Железодефицитная анемия, анемия хронических болезней, сидеробластная анемия, талассемия, атрансферринемия
Нормоцитарная (MCV в пределах нормы)	**Нефрогенная анемия**, гемолитическая анемия, апластическая анемия, парциальная красноклеточная аплазия костного мозга, миелодиспластический синдром, гемобластозы
Макроцитарная (MCV > нормы)	Мегалобластная анемия (дефицит вит B12 и фолиевой к-ты), гипотиреоз, апластическая анемия, миелодиспластический синдром

По степени выраженности

Признаки	Нарушения легкой степени	Нарушения средней степени	Нарушения тяжелой степени
Эритроциты (Х 10^{12} кл/л)	Выше 3,5	3,5 – 2,5	Ниже 2,5
Гемоглобин (г/л)	110 - 90	90 - 60	Ниже 60
Гематокрит (%)	Выше 30	30 - 15	Ниже 15
Поражение сердечно-сосудистой и нервной системы	Нет	Умеренные (I степени)	Выраженные (II степени)
Толерантность к физическим нагрузкам (ватт)	Высокая (более 100)	Снижена (100 – 75)	Низкая (менее 50)

ОСОБЕННОСТИ И ЗНАЧИМОСТЬ НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ

Анемия – одно из наиболее частых осложнений ХБП

- Частота развития А у пациентов с ХБП превосходит общепопуляционные показатели [Добронравов В.А., и др 2006].
- Основным патогенетическим фактором развития А считается дефицит эндогенного эритропоэтина, который развивается практически у всех пациентов при снижении СКФ 30 мл/мин и ниже.
- Статистически достоверное нарастание частоты и тяжести анемии у больных ХБП начинается на более ранних стадиях развития ХБП [Astor BC, и др 2002; Добронравов В.А., и др 2006; Cumming RG и др. 2004]. В связи с чем появился термин «функциональный дефицит эритропоэтина» - состояние при котором продукция эритропоэтина может быть достаточной для поддержания нормального уровня гемоглобина, однако при снижении гемоглобина не в состоянии его восстановить [Thomas MC, 2006].
- И это состояние может развиваться еще задолго до того как будут нарушены непосредственно процессы синтеза и секреции ЭПО

Анемия и прогрессирование ХБП

- По мере ухудшения функции почек нарастает частота и тяжесть анемии: пороговый клиренс креатинина статистически достоверного снижения гемоглобина для мужчин - 70 мл/мин, а для женщин - 50 мл/мин. [*Chi-Yuan Hsu, 2002*]
- Снижение СКФ на 1 мл/мин связано с увеличением относительного риска развития анемии на 2,6% (В.А. Добронравов, А.В. Смирнов, 2005)
- Лица со снижением гематокрита ниже 40% для мужчин и 35% для женщин имеют более высокий риск развития терминальной стадии ХПН [*Kunitoshi I., 2003 (n=71 802)*].
- Развитие анемии может ускорять нарушение функции почек

Анемия и приспособительные механизмы

У 5 собак в течении 5 недель поддерживали уровень гемоглобина 30-40 г/л

	Исходные показатели	Неделя 1	Неделя 5	Восстановление Hb
Потребление кислорода мл\кг\мин	5.45	5.89	5.92	5.76
Сердечный выброс мл\кг\мин	134	**223**	**235**	138
ЧСС /мин	71	**111**	**107**	72
Ударный объем мл/кг	1.88	**2.01**	**2.18**	1.91
Сатурация венозной крови O_2	72	**39**	**39**	69

Neill W.A., 1969

Анемия и приспособительные механизмы

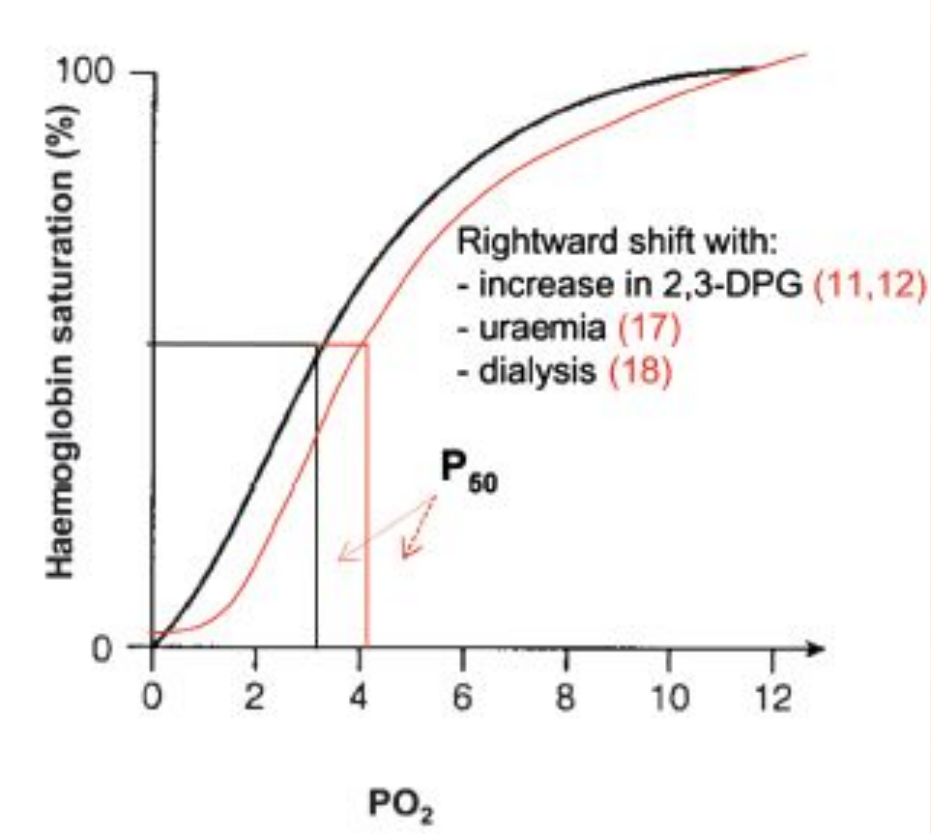
- Даже низкий гемоглобин не приводил к снижению потребления кислорода
- Адаптация за счет:

- увеличения СВ за счет снижения периферического сопротивления, увеличения ЧСС и ударного объема

- повышения экстракции кислорода тканями

Резерв компенсаторных механизмов, не связанных с изменением гемодинамики – низкий: до 100 г/л при минимальной физической нагрузке *(Varat MA, 1972)*

Сдвиг влево кривой диссоциации кислорода у пациентов с ХБП



Факторы влияющие:

- Повышение 2,3 дифосфоглицерата
- Уремия
- Диализ

Это обозначает, что у больных ХБП экстракция кислорода тканями увеличивается, а значит для доставки кислорода требуется меньшая концентрация гемоглобина

Hertig A, Ferrer-MarinF NDT (2011) 26: 1120–1122

Анемия и выживаемость

Данные Medicare, более 1млн. чел. в возрасте 65 лет и старше

- **<u>2-х летняя летальность:</u>**
- ХБП без анемии - 16.4%
- ХБП с анемией - 27.3%
- **<u>2-х летний исход в тХПН:</u>**
- ХБП без анемии – 3.5%
- ХБП с анемией – 5.9%

Gilbertson DT, 2002

Сомнений в том, что анемия – фактор, утяжеляющий прогноз в отношении выживаемости и исхода в тХПН – нет. Более актуален вопрос о пользе ее коррекции.

Значимость осложнений со стороны ССС и анемия

- Риск смерти от сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХБП в 10-20 раз выше по сравнению с контрольной группой стратифицированной по полу и возрасту (Weiner D.E. и др. 2004)
- Вероятность дожить до заместительной почечной терапии у лиц с ХБП в 20 раз ниже, чем летальный исход от сердечно-сосудистой патологии (Foley R.N. и др., 2005)
- Факторы, определяющие прогноз – ХСН и ГЛЖ
- Наличие анемии у пациентов с ХБП увеличивает риск развития ИМ, инсульта или смерти в 1,5 раза, изолированная ГЛЖ увеличивает этот риск в 1,6 раза, а сочетание ГЛЖ с анемией приводит к возрастанию риска да 4-х раз (Weiner D. E., 2005)

- **У пациентов с ХБП, анемия наряду с артериальной гипертензией выступает независимым фактором риска ГЛЖ (Levin A, 1996, 1999)**
- **Весьма вероятно то, что ГЛЖ у пациентов с уремией легче предотвратить, чем лечить (R. J. Middleton, 2001)**

Анемия и физическая активность

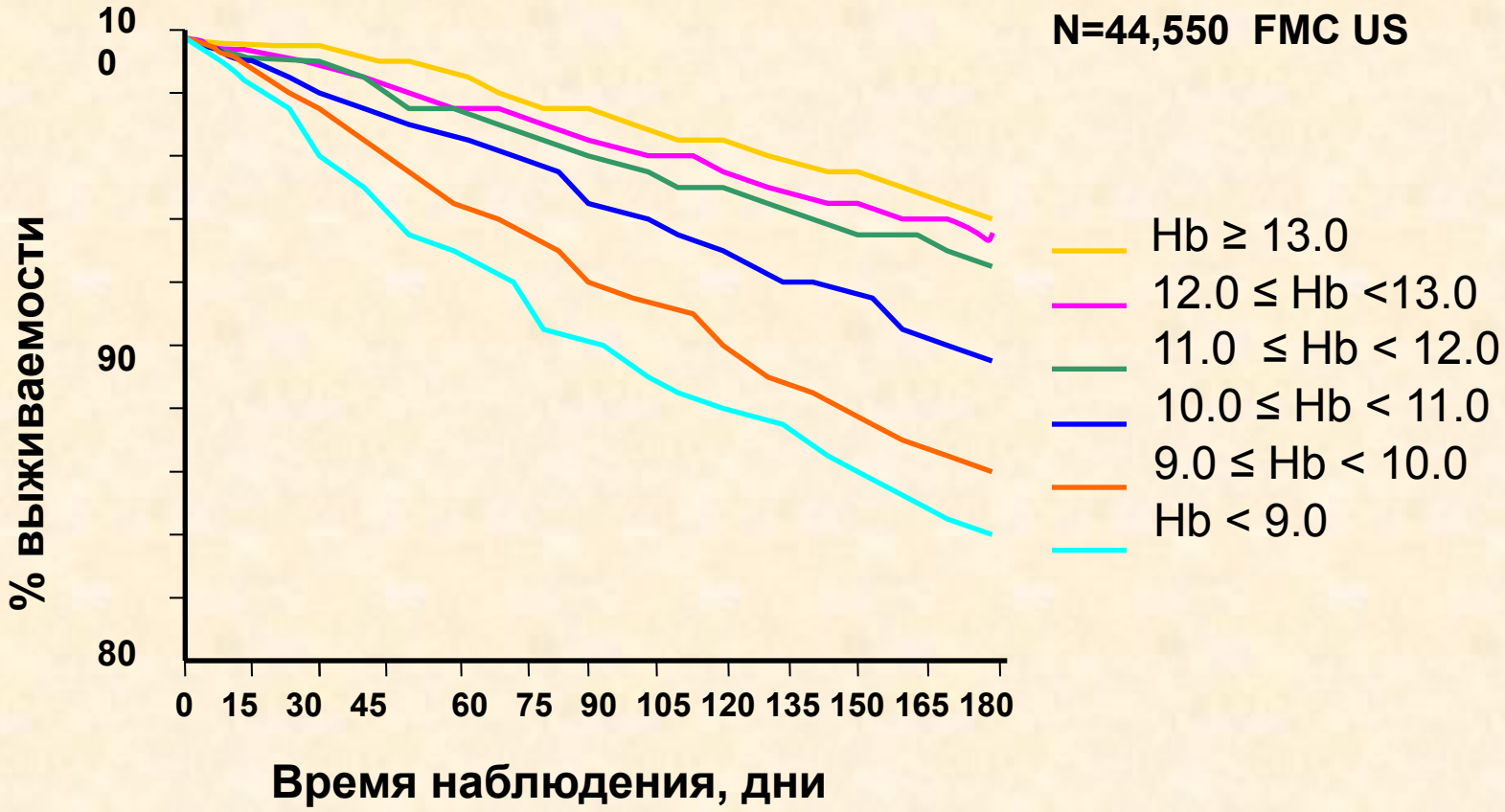
Table 3. Adjusted mean physical function score and exercise capacity in patients with CKD, anemia, or both*

	Self-Reported Physical Function (Adjusted Mean [95% CI])	*P* Value	Objective Exercise Capacity (Adjusted Mean MET [95% CI])	*P* Value
	Самооценка		Тредмил (MET)	
No CKD (n = 228)	74.2 (72.7–75.8)[c]		7.7 (7.5–7.8)[e]	
CKD (n = 726)	69.4 (66.6–72.1)[c]	0.003	6.3 (6.0–6.7)[e]	<0.001
No anemia (n = 864)	73.6 (72.3–75.0)[c]		7.4 (7.2–7.6)[e]	
Anemia (n = 90)	67.5 (63.1–71.9)[c]	0.009	6.5 (5.9–7.1)[e]	0.004
No anemia or CKD (n = 681)	74.9 (73.3–76.4)[d]		7.7 (7.5–7.9)[f]	
Anemia and CKD (n = 45)	64.7 (58.7–70.8)[d]	0.002	5.7 (4.9–6.4)[f]	<0.001

Снижение толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХБП происходит независимо от наличия анемии, однако при ее развитии переносимость физической нагрузки, как по данным опроса, так и по тестированию на тредмилле еще более ухудшается. (Michelle C. Odden, и др. 2004)

*Michelle C. Odden, и др. J Am Soc Nephrol 15: 2908–2915, 2004

Анемия влияет на выживаемость диализных больных



Ofsthun et al. *Kidney Int* 2003;63:1908-14

Значение нефрогенной анемии

- Анемия при ХБП является самостоятельным фактором риска смерти, что может быть обусловлено хронической перегрузкой объемом, развитием ГЛЖ и ХСН
- Анемия фактор, повышающий риск госпитализации
- Анемия сопровождается снижением толерантности к нагрузке и качества жизни
- Анемия – фактор увеличивающий экономические потери, связанные с расходами на здравоохранение
- Таким образом, анемия ассоциируется с рядом неблагоприятных исходов, но это не обозначает, что она является их причиной

ДИАГНОСТИКА НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ

Диагностика анемии почечной этиологии.

- ХБП со снижением клубочковой фильтрации до 25-35 мл/мин и ниже, как правило, сопровождается появлением анемии. Однако, даже при снижении функции почек, почечная этиология диагностируется путем исключения других причин, приводящих к анемии. В частности, дефицита железа, коррекция которого в ряде случаев позволяет достичь нормализации гемоглобина без применения других стимуляторов эритропоэза.

Диагностика анемии у пациентов с ХБП включает

- **Оценку тяжести и типа анемии**
- **Показатели запасов железа (дефицит железа у 30-40% пациентов с ХБП)**
- **Исключение хронической кровопотери (ЖКТ и маточные кровотечения)**
- **Исключение признаков воспаления.**
- Необходимость более углубленного обследования для исключения гемолиза, дефицита вит. В12 и фолиевой к-ты, онкопатологии, гиперпаратиреоза с поражением костного мозга, аллюминоза, гипотиреоза и др. определяется клинической картиной отдельного пациента и результатом ответа на терапию стимуляторами эритропоэза.

Анемия почечной этиологии носит нормохромный, нормоцитарный характер и обусловлена селективной гипоплазией эритробластов в костном мозге.

Таблица

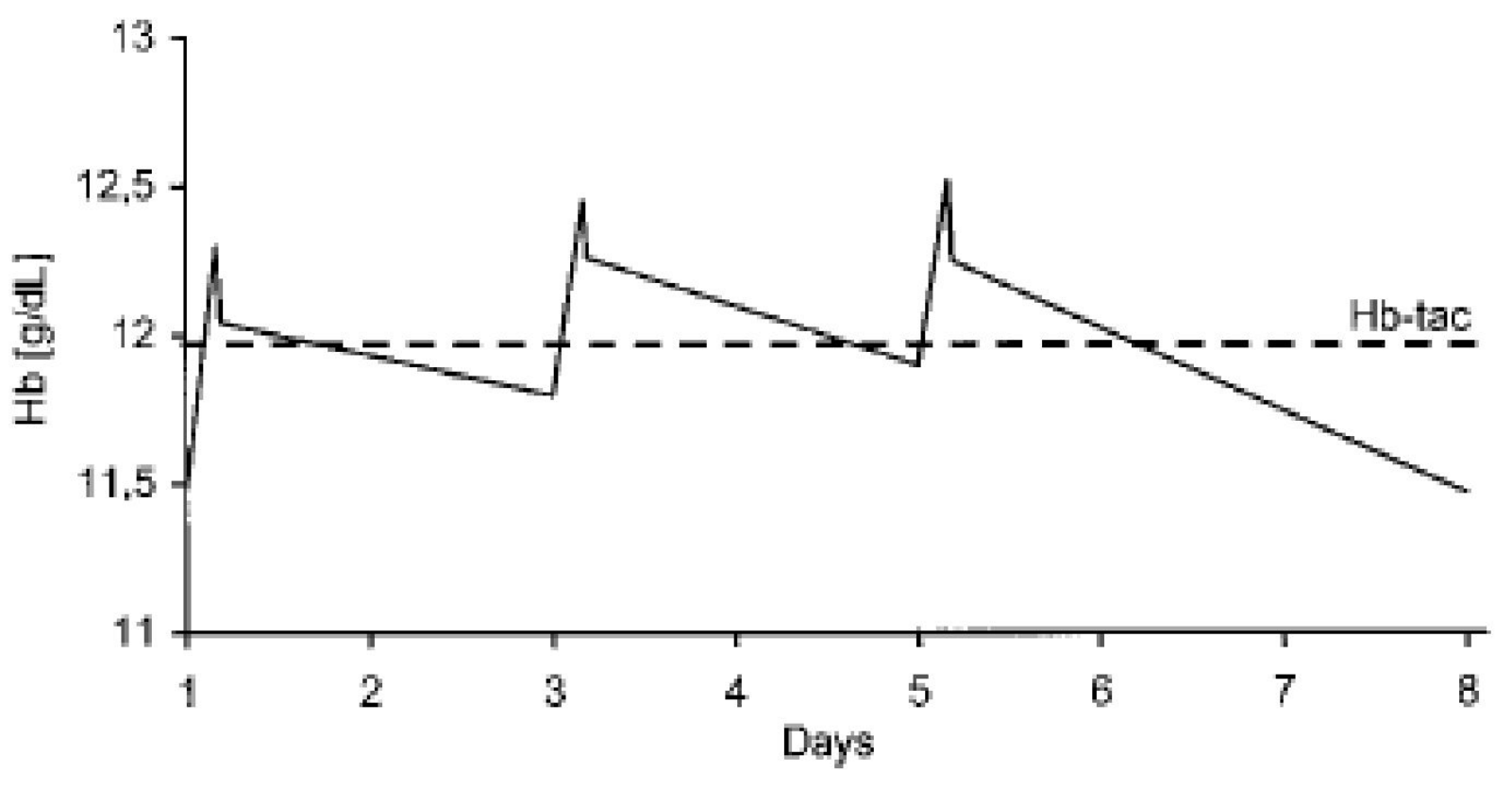
Обследование для дифференциальной диагностики анемии

1. Эритроциты, Hb, Ht, Ретикулоциты, Лейкоциты и формула, тромбоциты
2. MCV- средний объем эритроцитов (микро-, макро- или нормоцитарный тип анемии)
3. MCH - среднее содержание гемоглобина в эритроцитах
   MCHC - средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах
   (гипо-, гипер- или нормохромный характер анемии)
4. RDW- ширина распределения эритроцитов (показатель анизоцитоза)
6. Показатели метаболизма железа (Fe, ферритин, трансферрин, насыщение трансферрина, гипохромные эритроциты)
7. Кровь в стуле
8. ФГДС
9. Общий белок и фракции,
10. СРБ
11. Показатели гемолиза (гаптоглобин, проба Кумбса, билирубин)
12. Витамин B12 и фолиевая кислота
13. Паратиреоидный гормон
14. Алюминий в крови
15. Гормоны щитовидной железы
16. Миелограмма
17. Прочее (по показаниям)

Особенности диагностики анемии

- Физиологический уровень гемоглобина зависит от возраста пола и расы
- У пациентов получающих гемодиализ происходят постоянные колебания гемоглобина и гематокрита, что связано с междиализным увеличением ОЦП и его снижением во время диализа.
- На цифры гемоглобина существенное влияние оказывают условия забора крови

Колебания уровня гемоглобина у пациентов, получающих гемодиализ



P. Krisper *et al.* Nephrol Dial Transplant (2003) 18: 2082–2087

Сравнение уровней гемоглобина и гематокрита в зависимости от разных условий забора крови

В зависимости от дня недели (n=247)		
Показатель	Понедельник	Среда
Hb	104±10	105 ±13
Ht	32,3 ±3,5	32,6 ±4,4

В зависимости от положения тела (n=99)		
Показатель	Положение сидя	Положение лежа
Hb	107±10	101 ±9
Ht	33,2 ±3,0	31,3 ±2,9

Fumitake Gejyo и др. Japanese Society for Dialysis Therapy Guidelines for Renal Anemia in Chronic Hemodialysis Patients. ***Ther Apher Dial, Vol. 8, No. 6, 2004***

ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ

Критерии качества медицинской помощи

- **Качество структуры** (оснащенность учреждения, квалификация персонала)
- **Качество процесса** (планирование, управление и организация лечебного процесса, документация, диагностические и лечебные процедуры)
- **Качество результата – измерение и оценка достижения целей на основании внутренних и внешних методов контроля**

По каким показателям мы судим о качестве результата лечения пациентов с тХПН?

Качество результата – оценка исходов любого из видов медицинских вмешательств

- **Эти результаты определяются как изменения в текущем и будущем <u>состоянии здоровья</u>, которые могут быть связаны с медицинской помощью.**

(Donabedian A, 1980)

Donabedian A: *Explorations in Quality Assessment and Monitoring. The Definition of Quality and Approaches to its Assessment*. **Ann Arbor, MI: Health Administration Press. Vol. 1., 1980.**

Место клинических показателей (факторов риска) среди критериев качества медицинской помощи при тХПН

Классификация критериев результативности терапевтических мероприятий

1. **Истинные критерии – это критерии, которые отражают конечный результат: выживаемость, госпитализацию, качество жизни, трудоспособность и функционирование пациента**
2. **Суррогатные критерии: биомаркеры, достоверно влияющие на истинные критерии**

[Biomarkers Definitions Working Group, 2001].

Суррогатные маркеры очень удобны, но под маской улучшения качества – они могут скрывать неадекватность оказания помощи конкретному пациенту (*William M. Bennet, Nefrol Dial Transplant, 2000*)

Критерии для суррогатных биомаркеров?

УСЛОВИЯ: Для признания того, что клинический показатель может быть отнесен к суррогатным критериям результативности помощи пациентам, получающим заместительную почечную терапию необходимо доказать то, что при его коррекции произойдет улучшение показателей:

- **Выживаемости**
- **Госпитализации**
- **Качества жизни**
- **Функционирования (реабилитации)**

Оценка имеющихся доказательств

1. Данные наблюдений за всей популяцией больных (обсервационные исследования)
2. Данные рандомизированных клинических исследований
3. Метаанализ и систематический обзор результатов, которые получены разными исследователями

Целевой уровень Hb/Ht при нефрогенной анемии

GFM Strippoli, SD Navaneethan, JC Craig
Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 2

- **22 РКИ, n=3707**
- **Повышение Hb до 133 г/л не ассоциировалось с уменьшением летальности при сравнении с уровнем 120 г/л как у пациентов на диализе так и на додиализных стадиях ХБП**
- **Низкий Hb < 100 (плацебо) был связан с повышением риска приступов потери сознания (4 РКИ, n= 219: RR 5.25; 95% CI 1.13 to 24.34) и уменьшением эпизодов гипертензии (6 РКИ, n= 387 : RR 0.50; 95% CI 0.33 to 0.76).**
- **Значимой разницы по риску возникновения тромбозов сосудистого доступа не получено**

Повышение гематокрита на фоне терапии эпоэтином не может служить показателем пользы в отношении выживаемости у пациентов с тХПН.

- **Обсервационное проспективное исследование по данным United States Renal Data System (USRDS)**
- **Проанализировано взаимоотношение между дозой эпоэтина, гематокритом и выживаемостью у 31,301 диализного пациента**
- **При одном и том же достигнутом с помощью эпоэтина уровне гематокрита выживаемость пациентов имеет большую вариабельность**

D.J.Cottera, K.Stefanika, Y.Zhanga, M.Thamera, D.Scharfsteinb, J. Kaufmanc:
Hematocrit was not validated as a surrogate end point for survival among epoetin-treated hemodialysis patients
J Clin Epidem 57:1086-1095, 2004

РчЭПО при нефрогенной анемии на додиальзных стадиях ХБП

- 15 исследований, n=461.
- В результате терапии отмечено
  - значительное нарастание уровня гемоглобина в среднем 18,2 г/л,
  - уменьшение числа пациентов, которые требовали гемотрансфузий (RR 0.32, 95% CI 0.12 to 0.83),
  - улучшение КЖ и толерантности к физической нагрузке.
- По большинству показателей прогрессии ХБП статистически достоверной разницы не получено. Значительного нарастания частоты неблагоприятных эффектов не выявлено.

J Cody, C Daly, M Campbell, C Donaldson, I Khan, K Rabindranath, L Vale, S Wallace, A MacLeod. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3.

ОСНОВНЫЕ УРОКИ ПОСЛЕДНИХ ЛЕТ

Лечение анемии может быть небезопасным

- 1999 г. данные о его небезопасности в лечении больных с ХБП
- 2006-2009 гг опубликованы данные 3-х крупнейших РКИ, что потребовало пересмотра показаний к началу терапии и целевых уровней гемоглобина
- Административные органы в США (FDA) потребовали у производителей изменить показания к назначению рчЭПО, другие из служб Medicare and Medicaid вообще не смогли найти убедительных доказательств пользы терапии рчЭПО (предварительный доклад)

РКИ изменившие отношение к рчЭПО

Исследование	Дозы ЭСА	Гемоглобин	Риск
NHCT Besarab 1998 epo α **(N = 1265)**	460 vs 120 МЕ/кг/нед в/в или п/к	126 vs. 103	Общая летальность 1.27 (1.04 - 1.54)
CREATE Drueke 2006 epo β	5000 vs 2000 МЕ/нед	130 vs. 114	Общая летальность нет разницы
CHOIR Singh 2006 epo α **(N = 1432)**	11,215 vs 6276 МЕ/нед п/к	126 vs 113	Общая летальность 1.48 (0.97–2.27)
TREAT Pfeffer 2009 darbe α **(N = 4038)**	104-305 мкг/мес п/к	125 vs. 106	Общая летальность 1.05 (0.94 - 1.17) Инсульт 1.92 (1.38 - 2.68)

Группа сравнения всегда имела гемоглобин выше 100 г/л, обращают внимание средние дозы, особенно в исследовании Besarab (1998г)

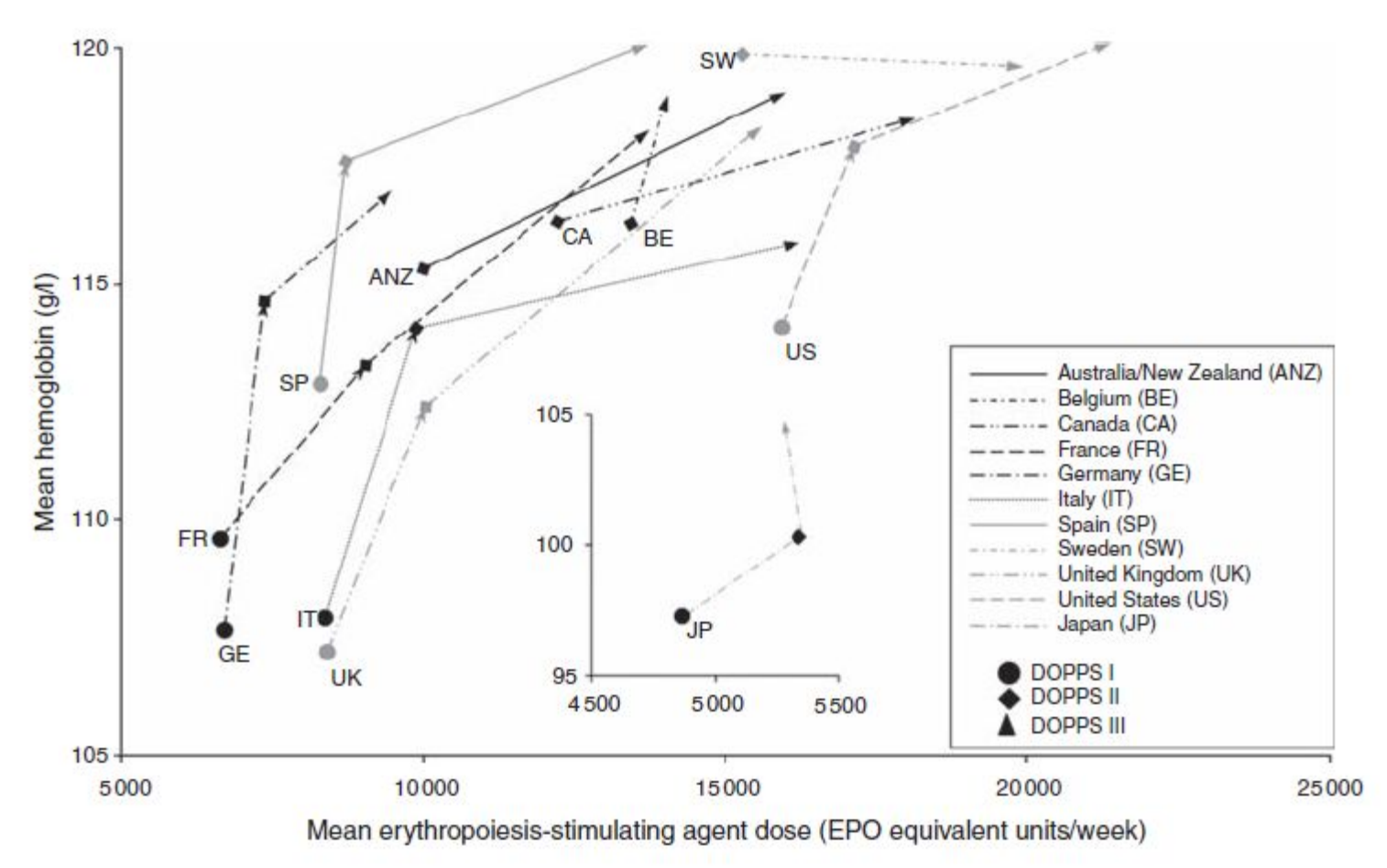
Не надо нормализовывать гемоглобин любыми средствами

Риск смерти, гематокрит и доза рчЭПО у пациентов на ЗПТ (данные USRDS, Messana 2009)

	Средний гематокрит (%)					
Доза ЭПО (МЕ/нед)	< 30	30-32.9	33-35.9	36-38.9	39-41.9	> 42
0	2.84	1.68	1.12	1.32	1.67	1.96
1-5999	2.52	1.56	0.92	0.87	1.23	1.70
6000-11,999	2.82	1.63	1.00	0.91	1.12	1.55
12,000-17,999	3.32	.85	1.24	1.13	1.32	1.77
> 18,000	3.83	2.41	1.71	1.71	1.92	2.52

Анемия – фактор риска смерти, риск нарастает, когда пациент плохо отвечает на терапию рчЭПО, небольшие дозы не опасны

Рост средних значений гемоглобина и доз ЭСП по DOPPS с первой фазы (1996-2001гг) до третьей фазы (2005-2008 гг)



McFarlane PA et al Kidney International (2010) 78, 215–223

По данным исследования DOPPS с начала его первой фазы (1996-2001гг) до третьей фазы (2005-2008 гг) рост средних доз ЭПО колебался 10 до 106 %, при этом средние дозы в некоторых странах достигали 18000-21000 МЕ/нед

	ESA dose ± s.e. (U/week)[a]				Percent ESA dose change		
	DOPPS phase				DOPPS phase		
Country	I	II	III	*P*-value[b]	I to II	II to III	I to III
ANZ[c]	NA[d]	10,001 ± 442	16,015 ± 875	< 0.001	NA[d]	60.1%	NA[d]
Belgium	NA[d]	13,443 ± 570	14,067 ± 560	0.4356	NA[d]	4.7%	NA[d]
Canada	NA[d]	12,233 ± 569	18,166 ± 1367	< 0.001	NA[d]	48.5%	NA[d]
France	6656 ± 214	9056 ± 337	13,702 ± 656	< 0.001	36.1%	51.8%	106.6%
Germany	6698 ± 338	7381 ± 295	9488 ± 385	< 0.001	10.2%	28.4%	41.5%
Italy	8390 ± 262	9886 ± 401	16,232 ± 683	< 0.001	17.8%	64.3%	93.6%
Japan	4807 ± 70	5330 ± 107	5266 ± 80	< 0.001	10.9%	-1.1%	9.6%
Spain	8310 ± 272	8735 ± 314	13,725 ± 512	< 0.001	5.1%	57.1%	65.2%
Sweden	NA[d]	15,304 ± 535	19,975 ± 888	< 0.001	NA[d]	30.5%	NA[d]
UK[c]	8422 ± 401	10,055 ± 456	15,545 ± 957	< 0.001	19.4%	55.4%	85.5%
US[c]	15,959 ± 294	17,137 ± 512	21,386 ± 710	< 0.001	7.4%	25.0%	34.2%

McFarlane PA et al Kidney International (2010) 78, 215–223

РКИ изменившие отношение к рчЭПО

Исследование	Дозы ЭСА	Гемоглобин	Риск
NHCT Besarab 1998 epo α **(N = 1265)**	460 vs 120 МЕ/кг/нед в/в или п/к	126 vs. 103	Общая летальность 1.27 (1.04 - 1.54)
CREATE Drueke 2006 epo β	5000 vs 2000 МЕ/нед	130 vs. 114	Общая летальность нет разницы
CHOIR Singh 2006 epo α **(N = 1432)**	11,215 vs 6276 МЕ/нед п/к	126 vs 113	Общая летальность 1.48 (0.97–2.27)
TREAT Pfeffer 2009 darbe α **(N = 4038)**	104-305 мкг/мес п/к	125 vs. 106	Общая летальность 1.05 (0.94 - 1.17) Инсульт 1.92 (1.38 - 2.68)

Группа сравнения всегда имела гемоглобин выше 100 г/л, обращают внимание средние дозы, особенно в исследовании Besarab (1998г)

Не надо нормализовывать гемоглобин любыми средствами

Побочные действия

- Дозозависимое повышение артериального давления или ухудшение течения уже существующей артериальной гипертензии
- Тромбоэмболические осложнения, тромбообразование в контуре
- Острая энцефалопатия и судорожный синдром
- Гриппоподобный синдром: повышение температуры, головная боль, суставные и мышечные боли, слабость (в начале лечения), головокружение, сонливость.
- Аллергические реакций (кожная сыпь, экзема, крапивница, зуд)
- Снижение эффективности диализа
- Гиперкалиемия
- Гиперфосфатемия
- Преходящий тромбоцитоз
- Местные реакции: гиперемия, жжение, слабая или умеренная болезненность в месте введения препарата

Результат: Нарастание риска инсульта, прогрессирования онкологических заболеваний, тромбоза сосудистого доступа (при отягощенном анамнезе)

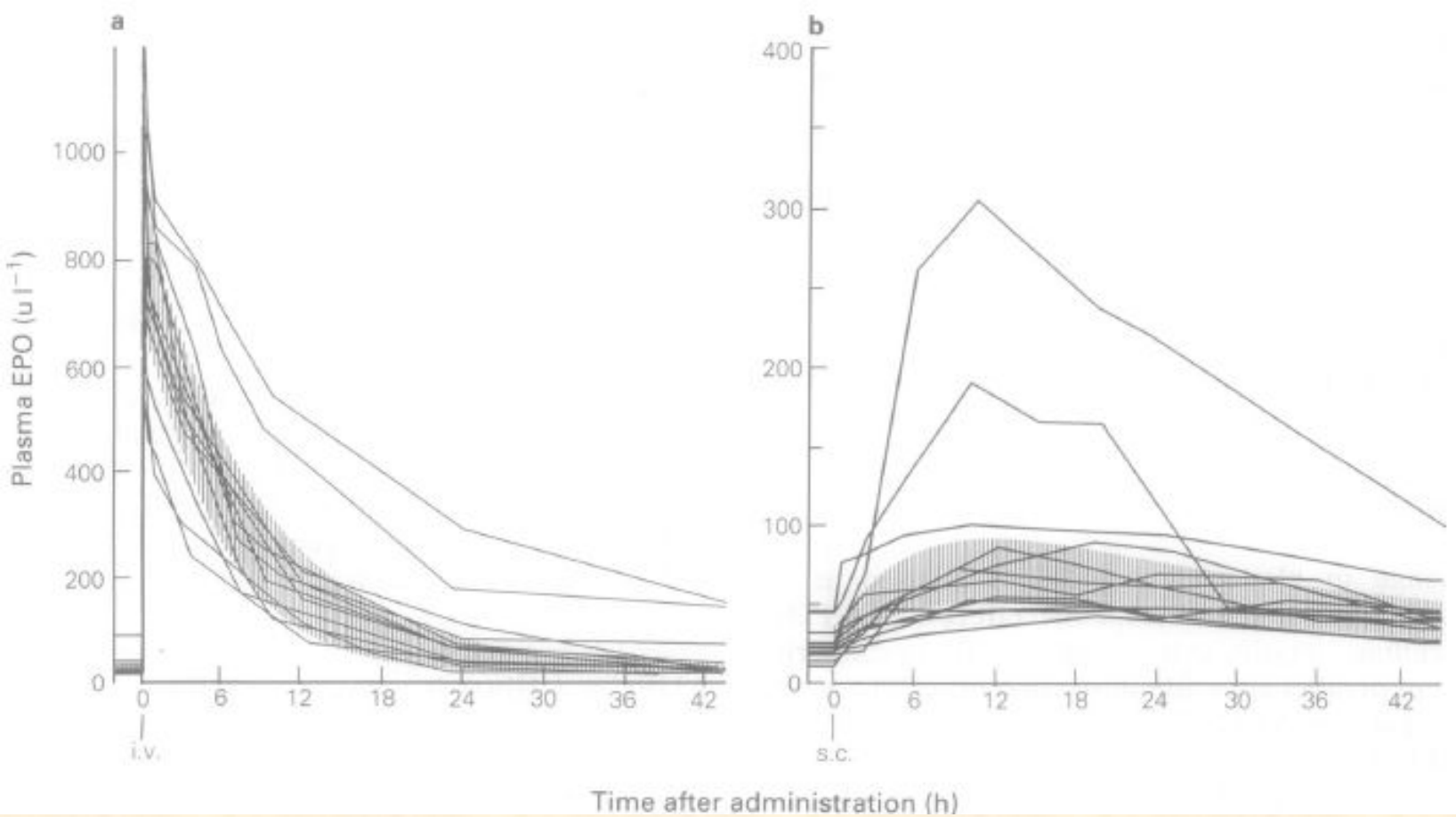
Выводы

- Лечение анемии может быть небезопасным
- Окончательного ответа на вопрос о взаимосвязи повышения риска смерти с коррекцией анемии нет, однако можно говорить об опасности превышения целевого уровня гемоглобина, увеличения доз ЭСП и группах риска среди больных
- Особая осторожность требуется при лечении больных с онкопатологией, в т.ч. онкопатологией в анамнезе и нарушениях мозгового кровообращения в анамнезе (KDIGO 2012)

Модель взаимосвязи факторов риска смерти и гемоглобина

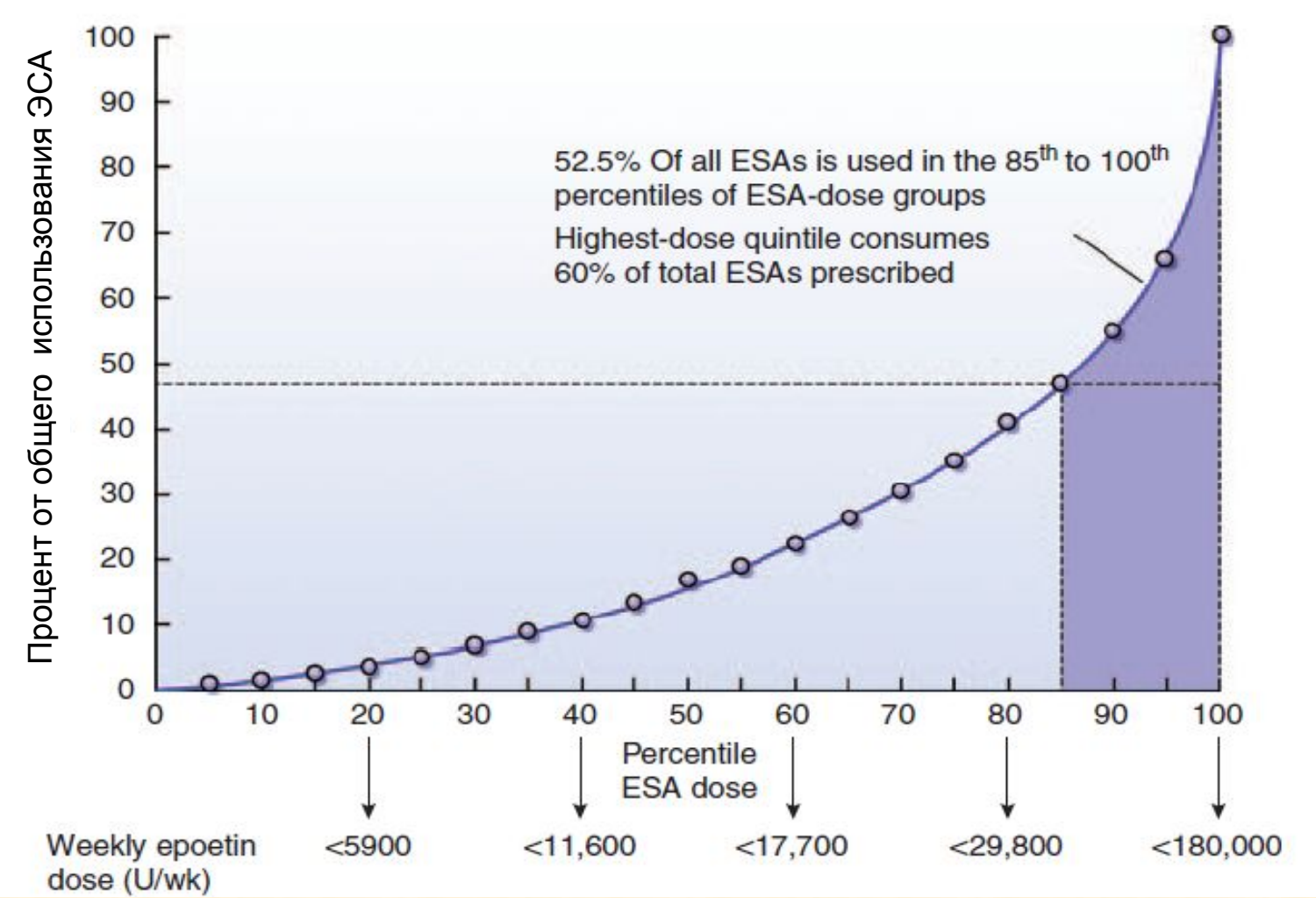
Кривая может иметь U образную форму даже у тех пациентов, кто не получает рчЭПО

После однократной инъекции рчЭПО (50 МЕ/кг) мы создаем супрафизиологические концентрации



J. Brockmoller et al. Br. J. clin. Pharmac. (1992), 34, 499-508

На 15% больных с максимальными дозами стимуляторов эритропоэза приходится более половины потребления препаратов



Besarab A, Yee J Kidney International (2011) 79, 488 – 490

Повторная оценка рисков ЭСП для лечения анемии, ассоциированной с ХПН по данным исследований NHCT (Besarab, 1998) и CHOIR (Singh 2006)

FDA Advisory Committee Briefing Document
Joint meeting of the
Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee and the
Drug Safety and Risk Management Committee
September 11, 2007

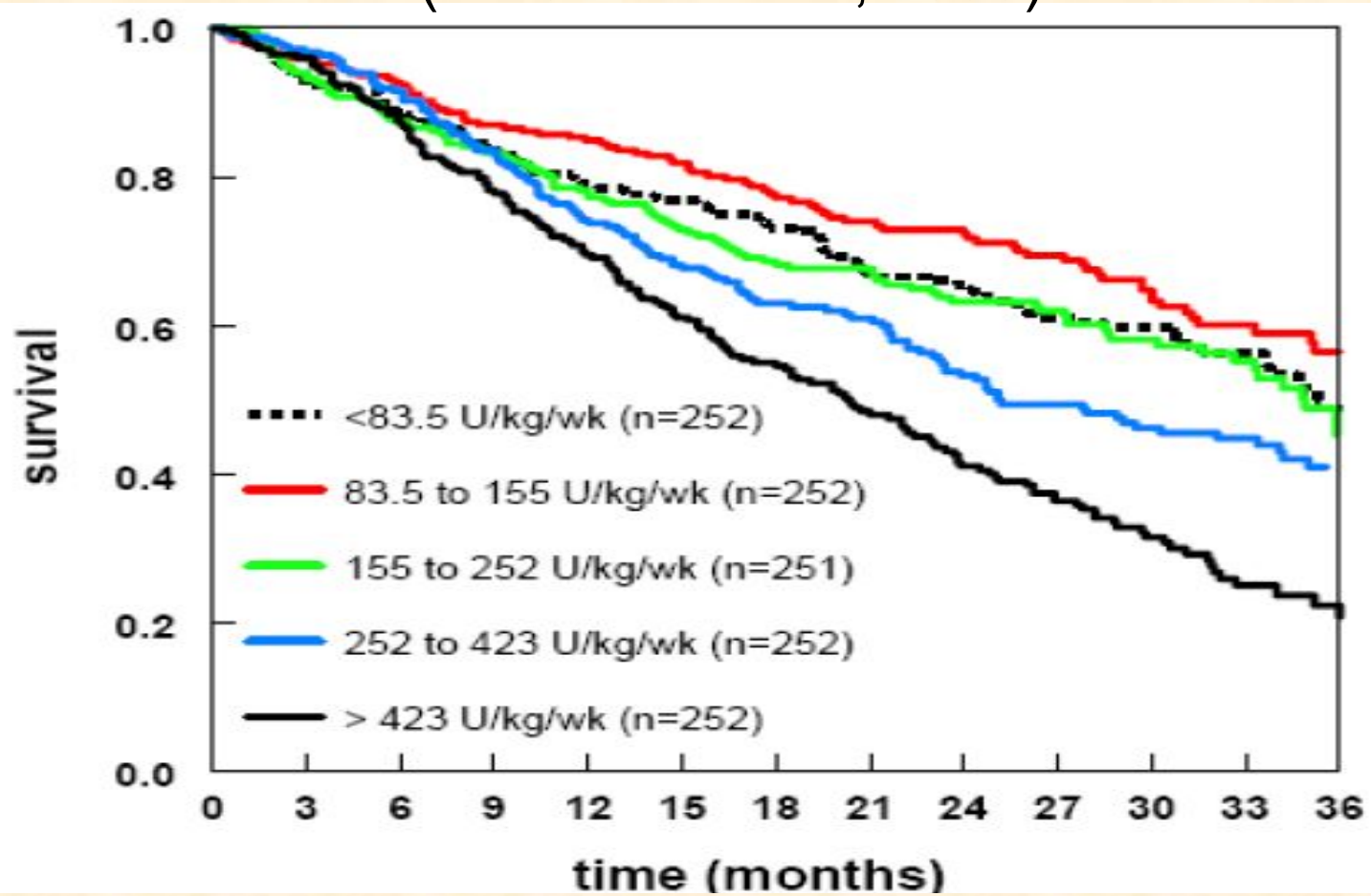
Prepared by the Division of Medical Imaging and Hematology Products
and Office of Surveillance and Epidemiology (OSE)

Reassessment of the Risks of Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) Administered for the Treatment of Anemia associated with Chronic Renal Failure

(http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4315b1-01-FDA.pdf)

Выживаемость зависит от дозы

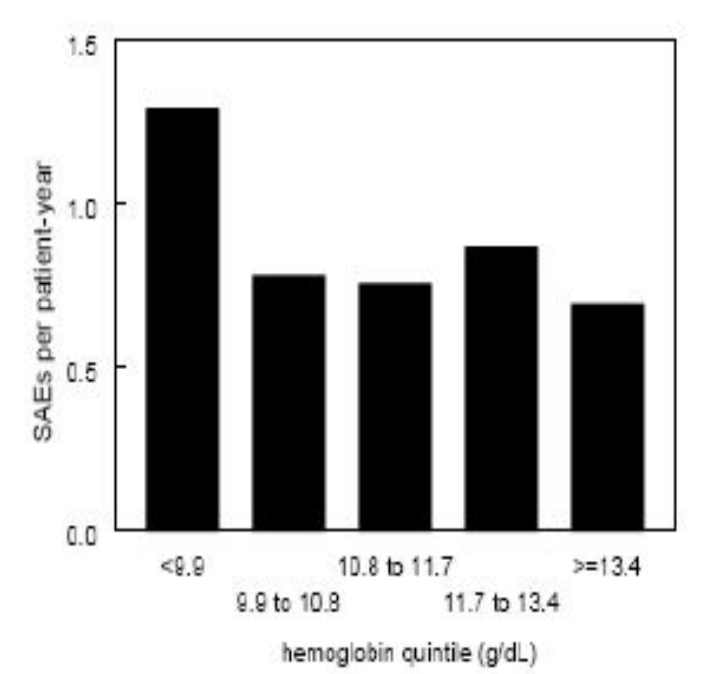
Кумулятивная доза эпоэтина альфа и выживаемость
(NHCT Besarab, 1998)



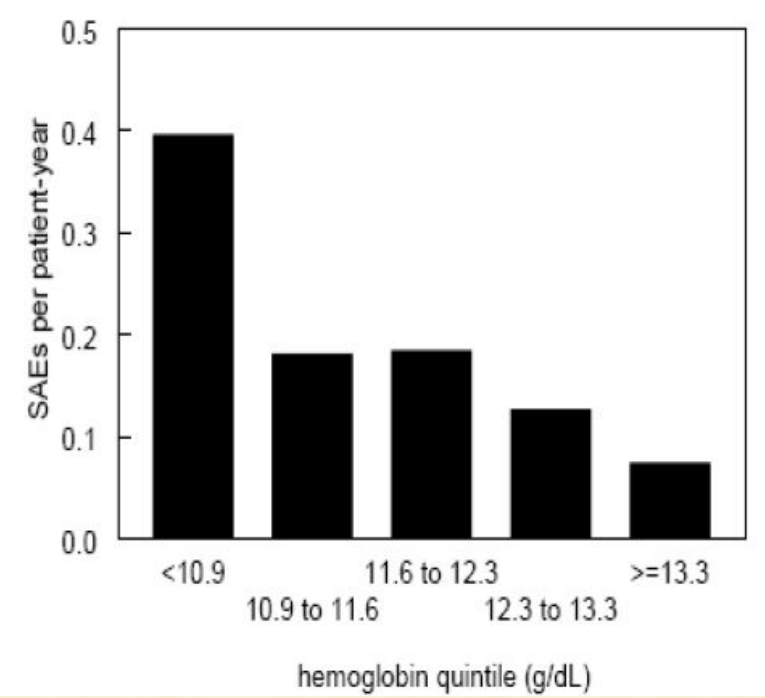
(http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4315b1-01-FDA.pdf)

Частота серьезных побочных явлений в зависимости от гемоглобина

NHCT (Besarab, 1998)



CHOIR (Singh 2006)

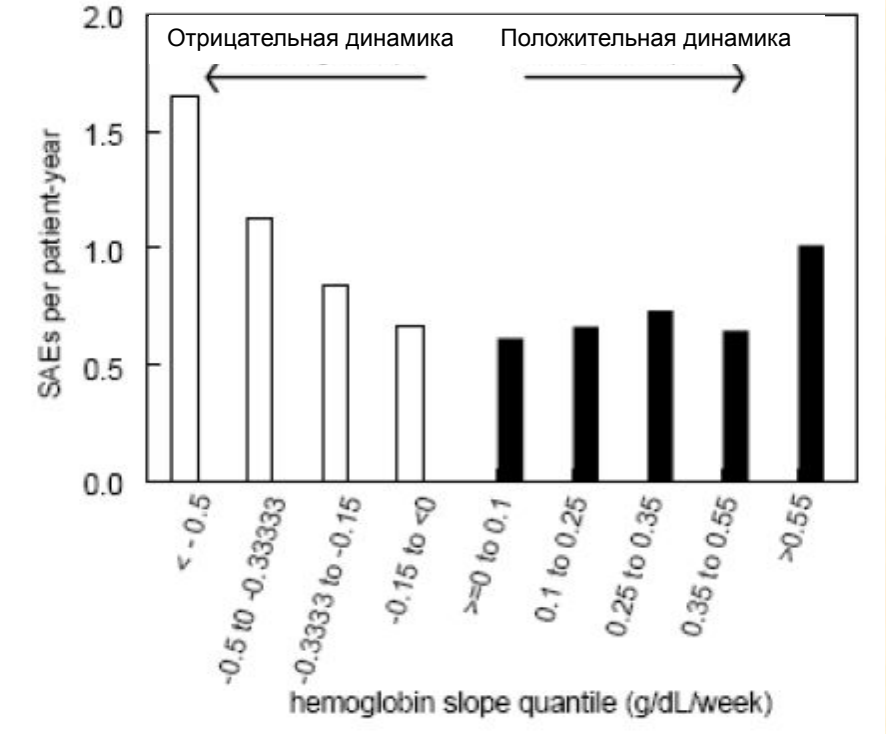


Серьезные побочные явления встречались чаще при низких значениях гемоглобина

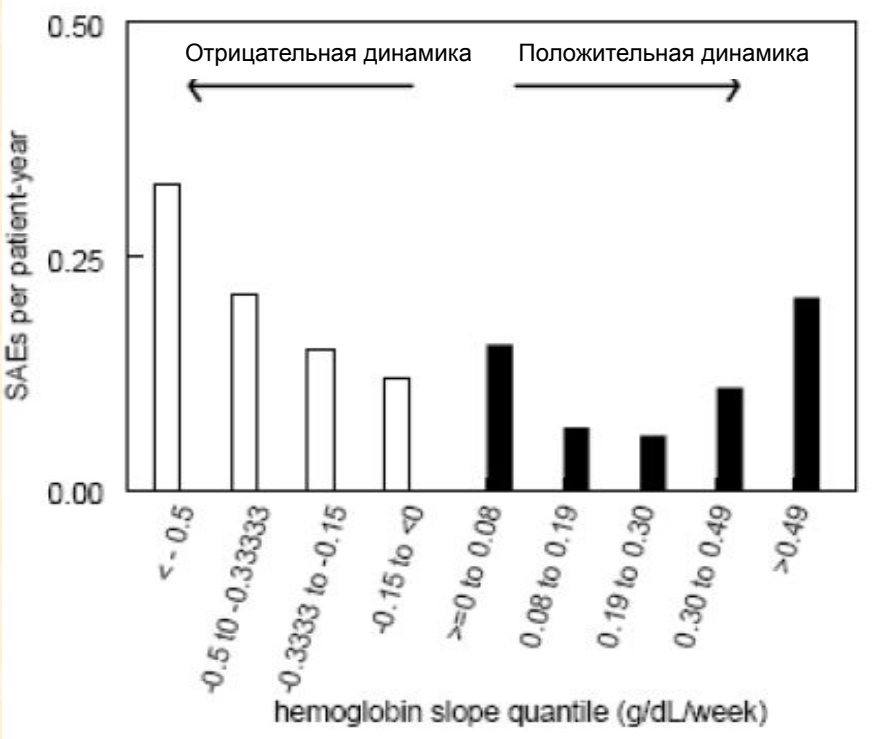
(http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4315b1-01-FDA.pdf)

Частота серьезных побочных явлений в зависимости от скорости изменения гемоглобина

NHCT (Besarab, 1998)



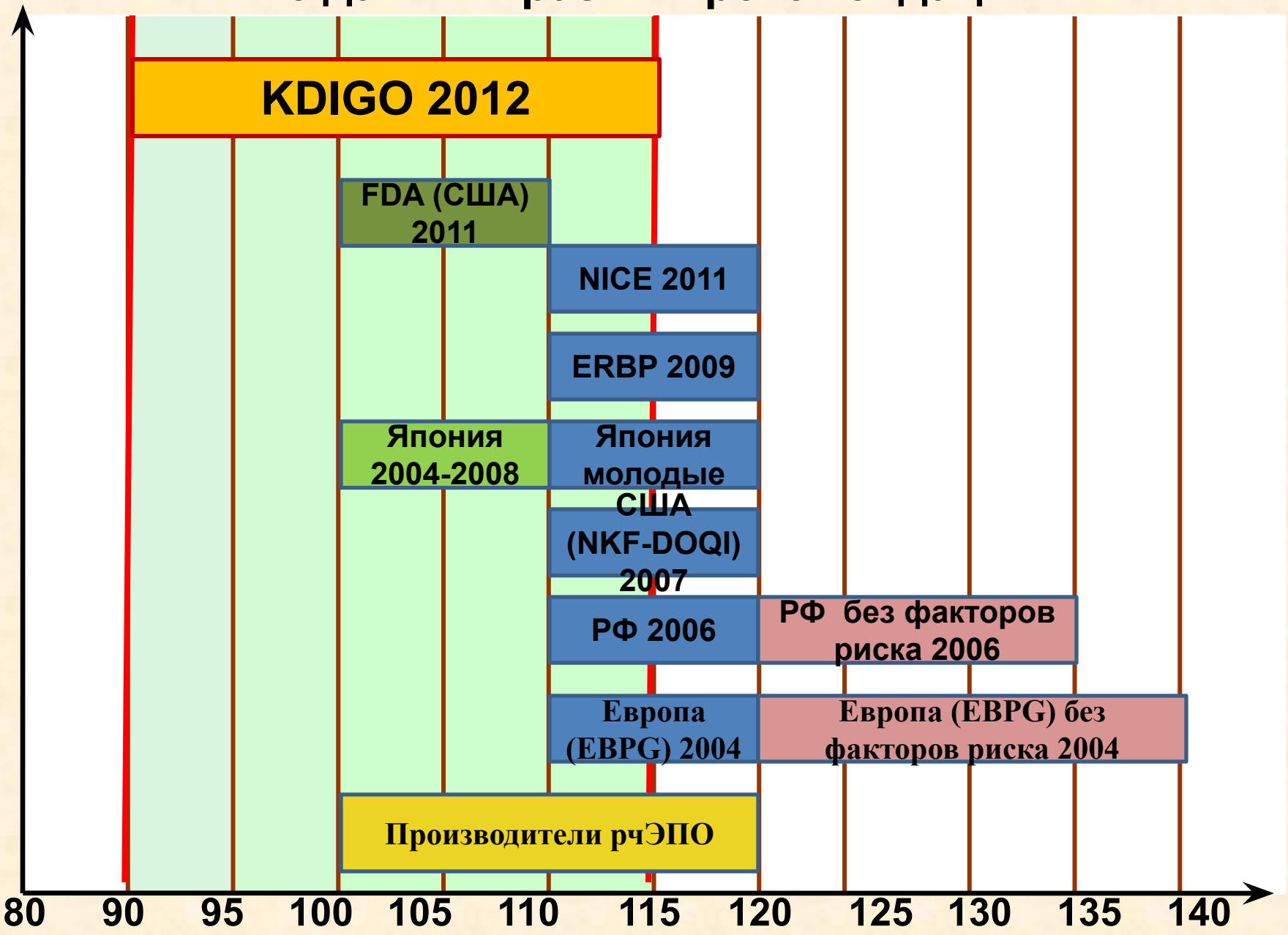
CHOIR (Singh 2006)



Быстрое нарастание гемоглобина (больше 5 г/л/нед), также как и снижение – фактор риска

(http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4315b1-01-FDA.pdf)

Диапазон целевых значений гемоглобина по данным разных рекомендаций

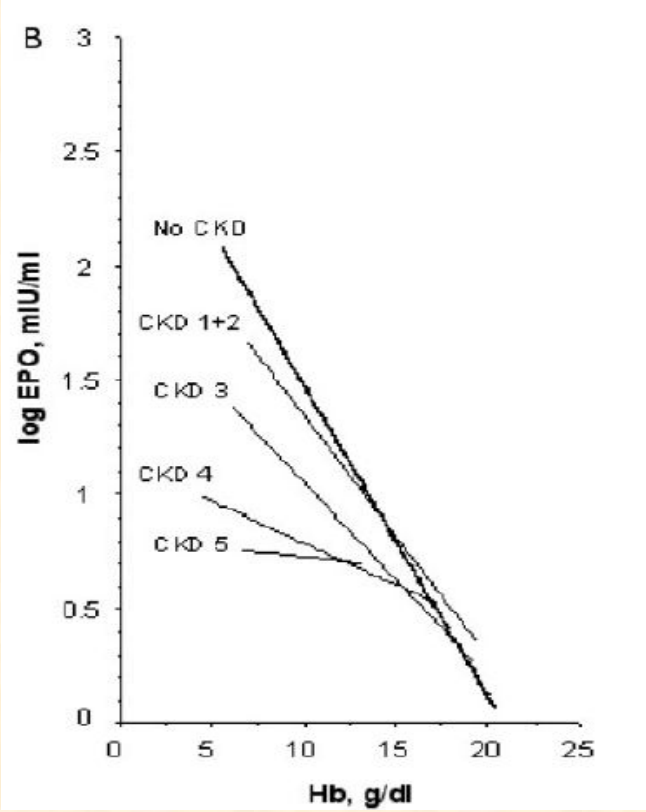


НЕФРОГЕННАЯ АНЕМИЯ, ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ

Нефрогенная анемия

- **Определение**: это анемия, которая развивается при снижении СКФ ниже 30 мл/мин
- **Характер анемии**: гипопролиферативная, в основе неэффективный эритропоэз
- **Причины:** хроническое воспаление на фоне дефицита эндогенного эритропоэтина

Если исходить только из дефицита ЭПО то анемия у пациентов с ХБП должна быть легкой и простой в лечении.

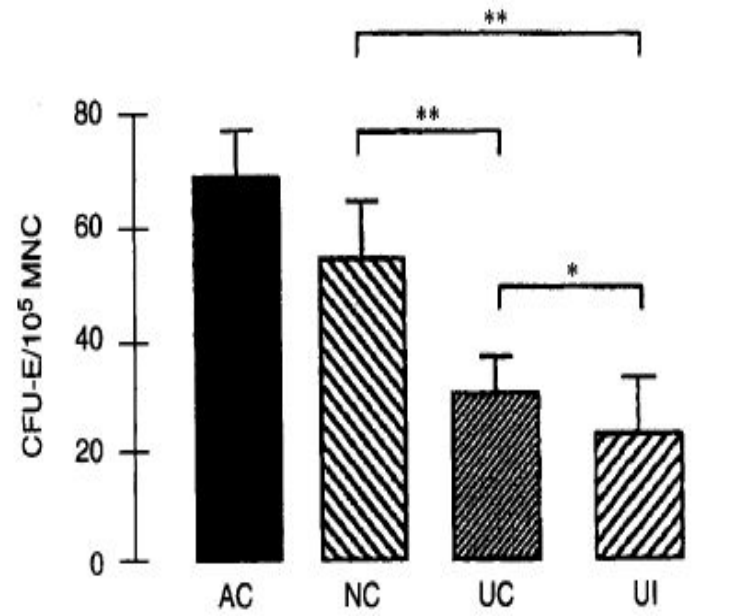


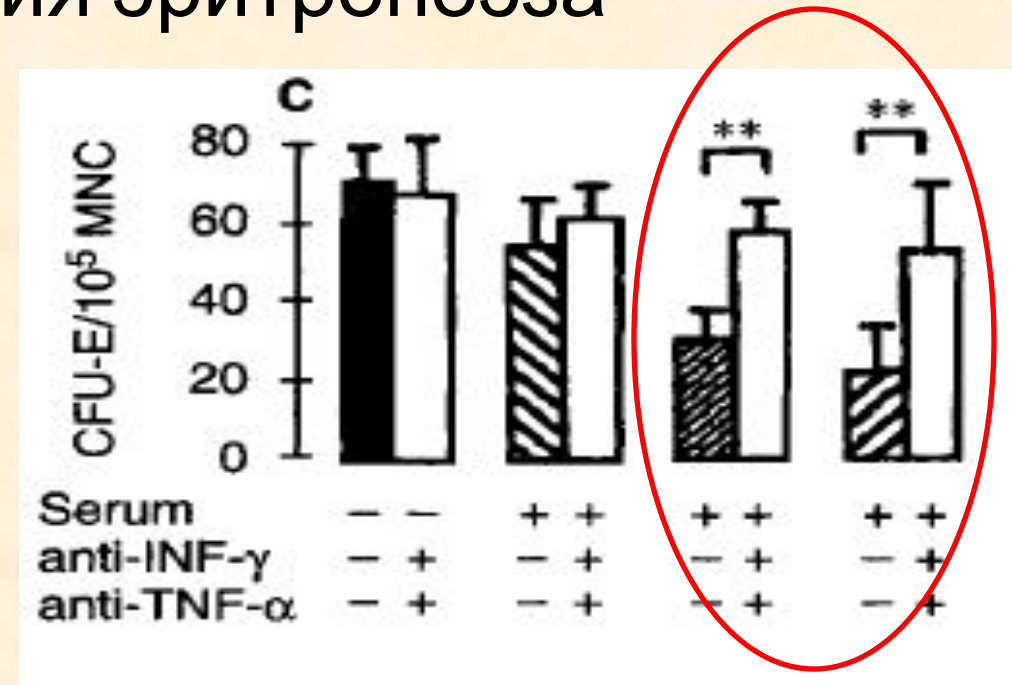
Artunc F and Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease Nephrol Dial Transplant (2007) 22: 2900–2908

- 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 терминальной стадии ХПН 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

S Fishbane et al Kidney International (2010) 78, 646–649

Уремия и воспаление – главные факторы угнетения эритропоэза





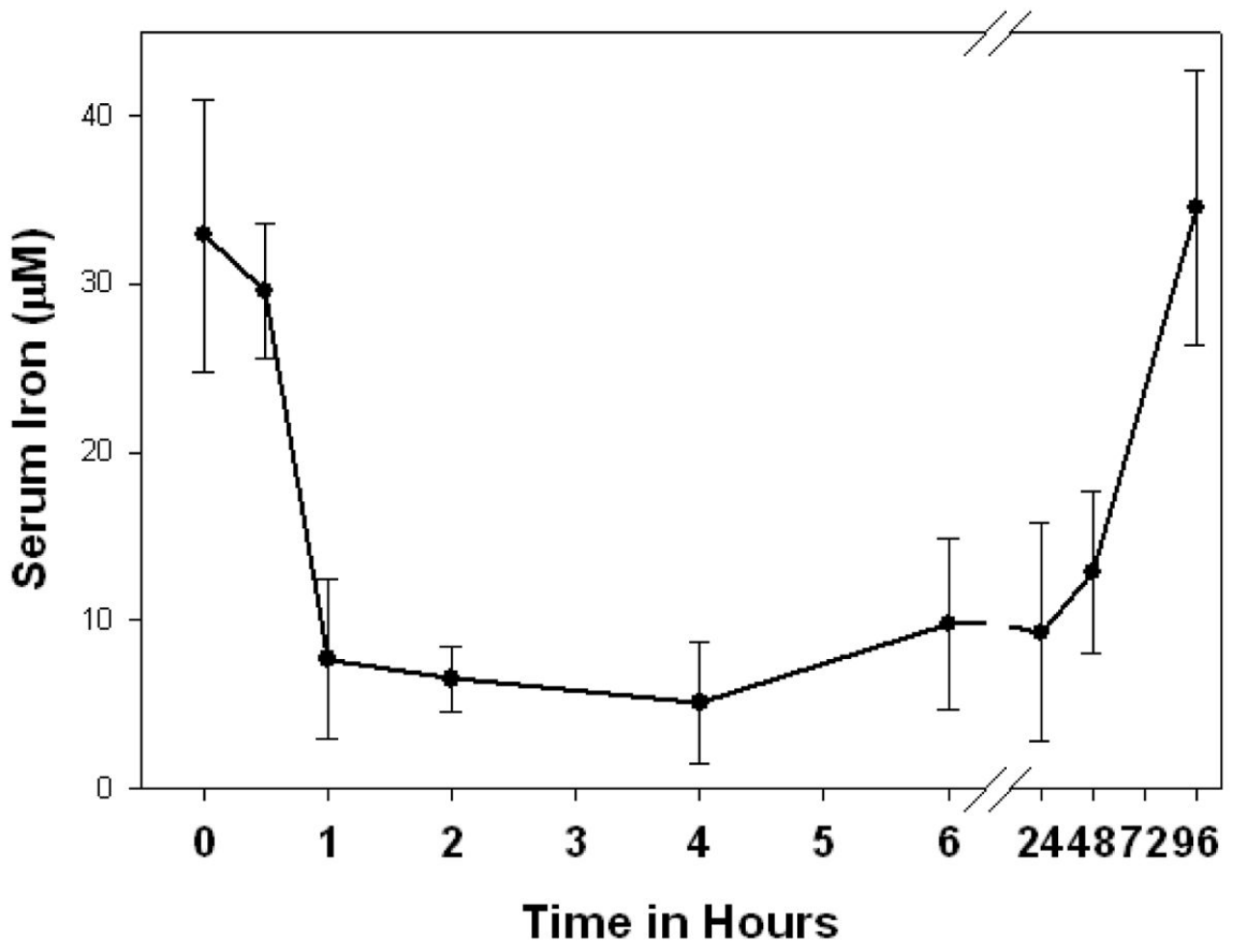
Ответ культуры косного мозга больных на ЭПО угнетается при добавлении сыворотки больных с уремией (UC) и степень угнетения усиливается при воспалении у больных с уремией (UI). Дальнейшее добавление в культуру костного мозга антител к интерферону-γ (IFN- γ) и антител к TNF-α почти полностью восстанавливает чувствительность ЭПО (Allen et al.(1999) .

Allen DA et al. J Invest Med 47:204–211, 1999.

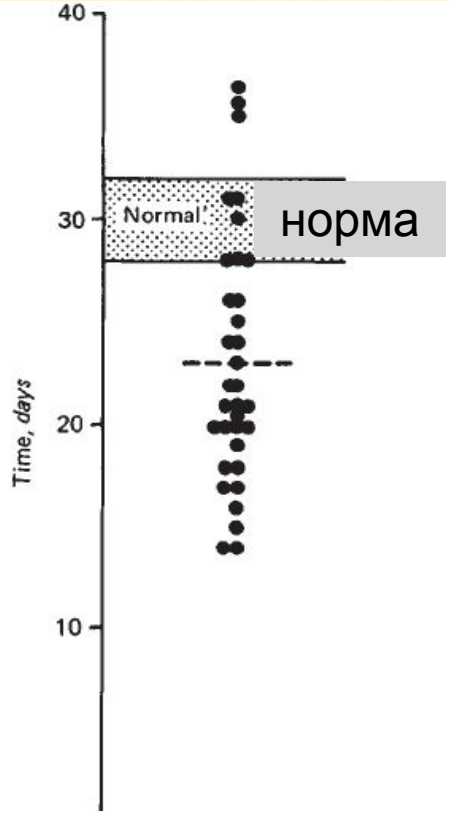
Механизм развития функционального дефицита железа при воспалении

- Поскольку при инфекционном процессе железо может конкурентно использоваться инфекционным агентом, выработан механизм блокирования доступа к железу
- Провоспалительные цитокины IL6 и TNFα стимулируют выработку печенью белка гепсидина
- Повышение гепсидина блокирует поступление железа из макрофагов печени и селезенки и его всасывание в кишечнике
- В результате мы видим формальные признаки повышения запасов железа (повышение ферритина выше нормы) и одновременно его дефицита снижение насыщения трансферрина железом (меньше 15%)

Развитие гипоферремии после инъекции гепсидина у мышей

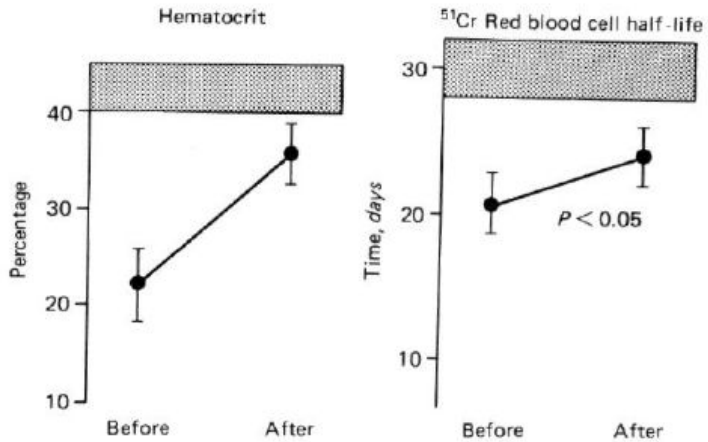


В большинстве случаев у пациентов с тХПН отмечается снижение длительности жизни эритроцитов



Длительность циркуляции эритроцитов, оцениваемая с помощью радиоактивного хрома 51 у больных с уремией

Назначение рчЭПО увеличивает время циркуляции эритроцитов



Длительность циркуляции эритроцитов, оцениваемая с помощью радиоактивного хрома 51 у 8 гемодиализных пациентов перед началом терапии рчЭПО и через 6 месяцев

Eschbach JW. Kidney International, Vol. 35 (1989), pp. 134—148

Причины нефрогенной анемии, выводы

1. Угнетение эритропоэза (ингибиторы, воспаление, гиперпаратиреоз, аллюминоз и др.)
2. Снижение продолжительности жизни эритроцитов (максимум 70-90 дней)
3. Изменение феррокинетики – ведущий механизм воспаление и активация гепсидина
4. Недостаточная продукция эритропоэтина (начиная с ХБП 4 ст. корреляция между уровнем ЭПО и гемоглобином исчезает)
5. Не все факторы развития анемии являются модифицируемыми на индивидуальном уровне

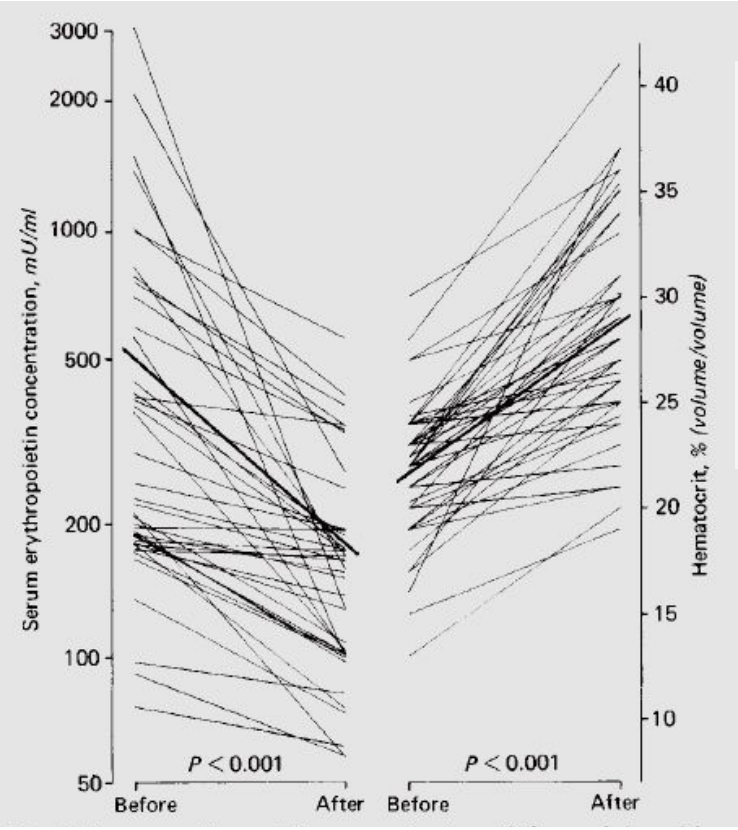
УСЛОВИЯ ЛЕЧЕНИЯ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЭСП

Условия эффективности лечения нефрогенной анемии.

1. *Адекватный режим заместительной почечной терапии* (для пациентов, получающих диализ)
2. *Профилактика избыточной кровопотери и кровотечений*
3. *Оптимальные запасы железа и его назначение*
4. *Минимизация воспалительной активности*
5. *Назначение стимуляторов эриропоэза (эпоэтины)*

Начало ЗПТ приводит к увеличению гематокрита и снижению сывороточного ЭПО (1980г.)

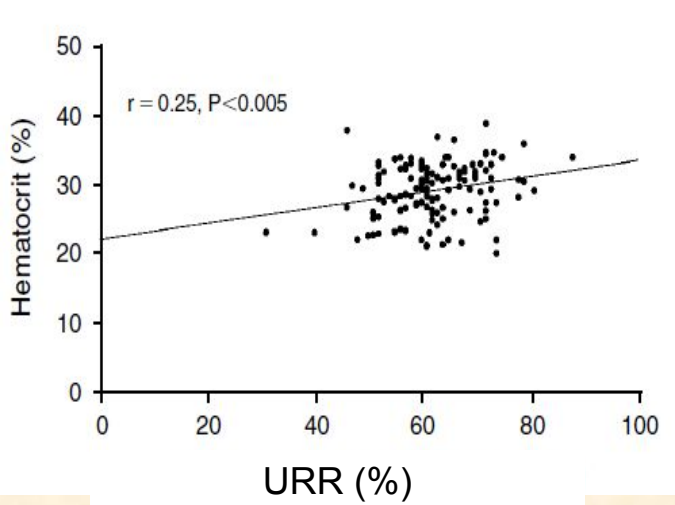
Сывороточный эритропоэтин и гематокрит до и через 3-27 мес. после начала хронического гемодиализа

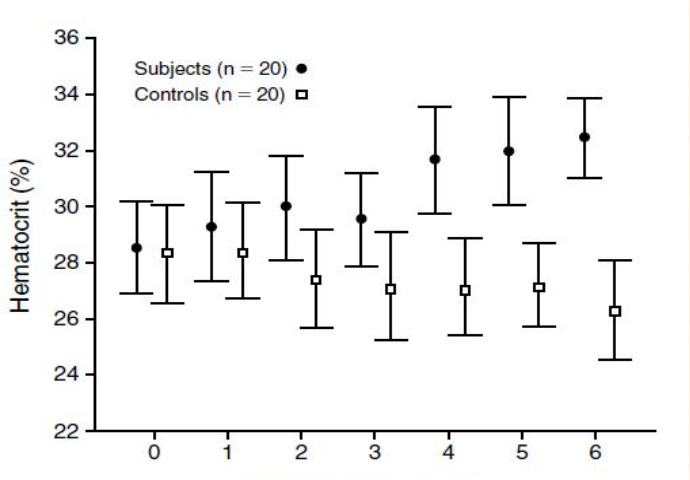


S_{EP} mU/ml			Hematocrit % (vol/vol)		
Before	After	Normal controls	Before	After	Normal controls (N = 59)
509 ± 440	182 ± 110	136 ± 66	21.6 ± 3.6	28.7 ± 4.9	42.7 ± 3.9
← $P < 0.001$ →		← $P < 0.01$ →	← $P < 0.01$ →		← $P < 0.001$ →
← $P < 0.001$ →			← $P < 0.001$ →		

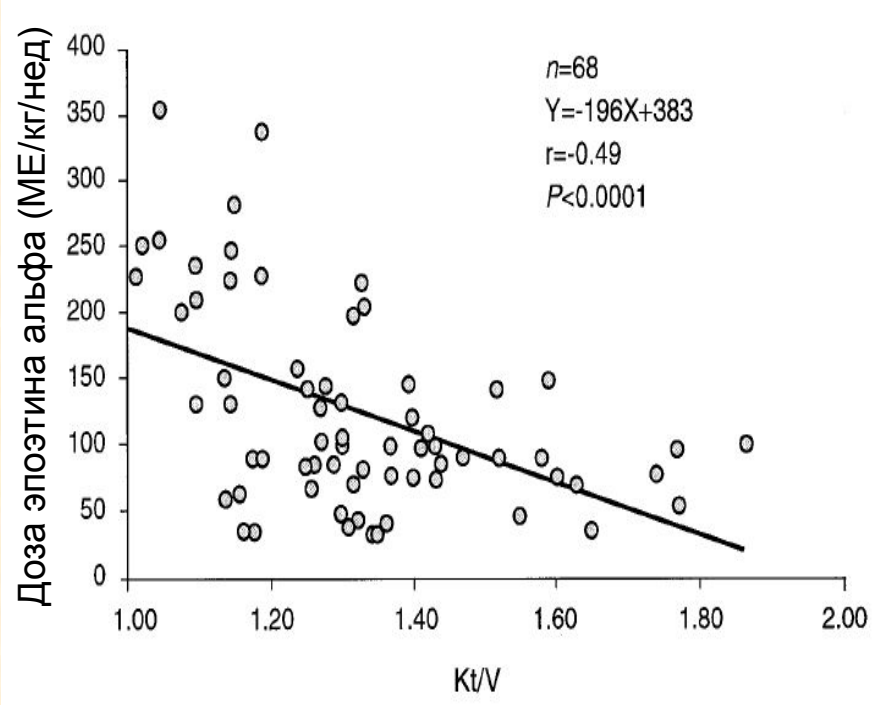
Heinz W. et al Kidney International, Vol. 17 (1980), pp. 382 -387

Повышение дозы диализа сопровождается повышением гематокрита (гемоглобина) и уменьшением дозы рчЭПО





повышение дозы диализа и рост гематокрита



Ifudu O. et al NEJM 15, 1996 420-425
Richardson D Nephrol Dial Transplant (2002) 17 wSuppl 1x: 53–59

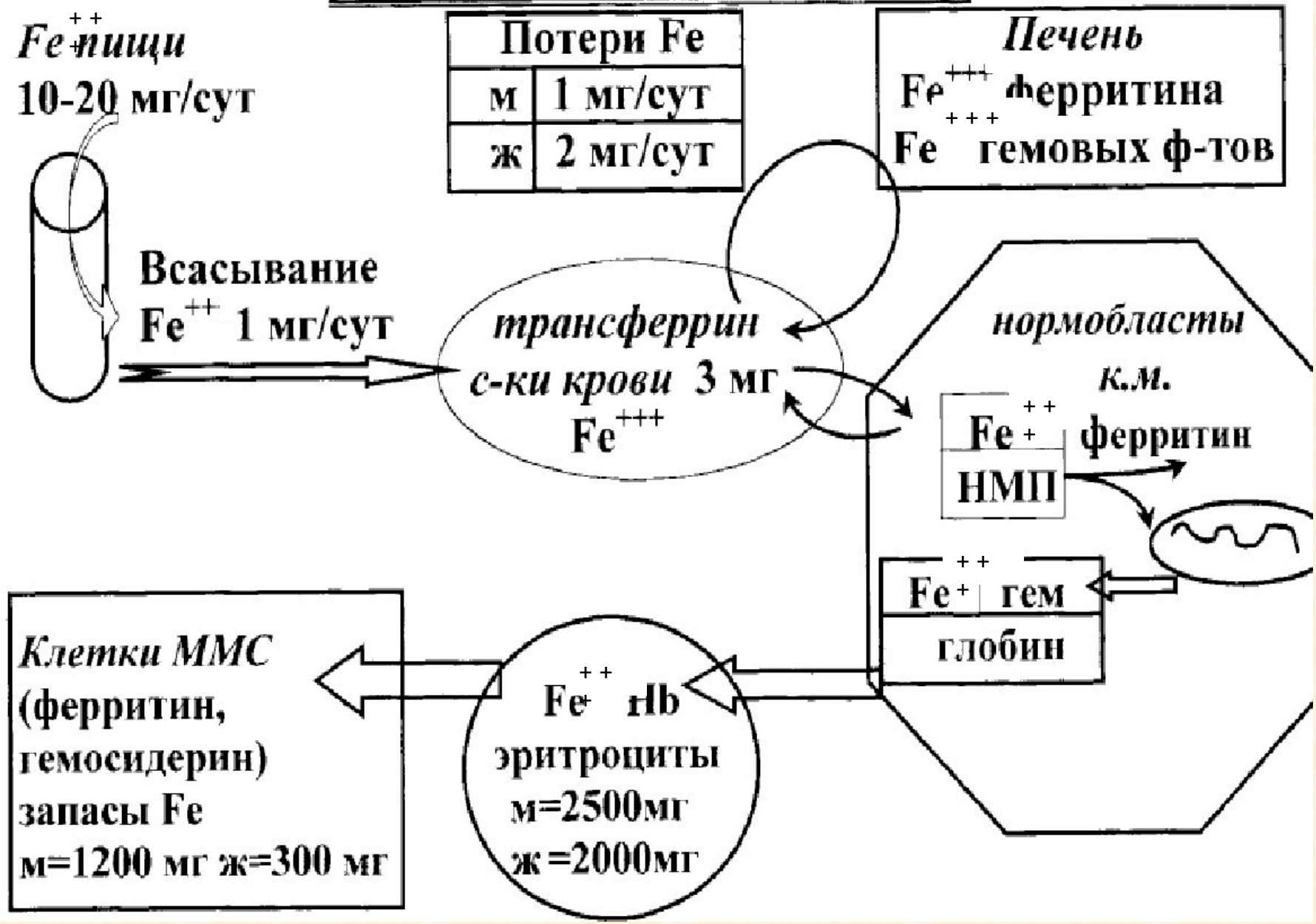
Развитие дефицита железа

Причиной развития дефицита железа являются не восполненные потери железа, содержание которого в организме составляет 40 – 50 мг/кг. Здоровый человек теряет и восполняет абсорбцией 1-2 мг/сут железа, что равнозначно кровопотере 2,0 мл/сут.

ПЕРОРАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА

- Допустимо пробное назначение пероральных препаратов железа (суточная доза, содержащей не менее 200 мг элементарного железа для взрослых и 2-3 мг/кг для детей)
- У взрослых пациентов на диализе достигнуть адекватной коррекции дефицита железа, как правило, не представляется возможным (насыщение трансферрина сыворотки >20% и увеличения ферритина сыворотки > 100 нг/мл).
- Назначение пероральных препаратов железа, пациентам, получающим парэнтеральные препараты железа, не показано.

СХЕМА МЕТАБОЛИЗМА Fe



Классификация дефицита железа

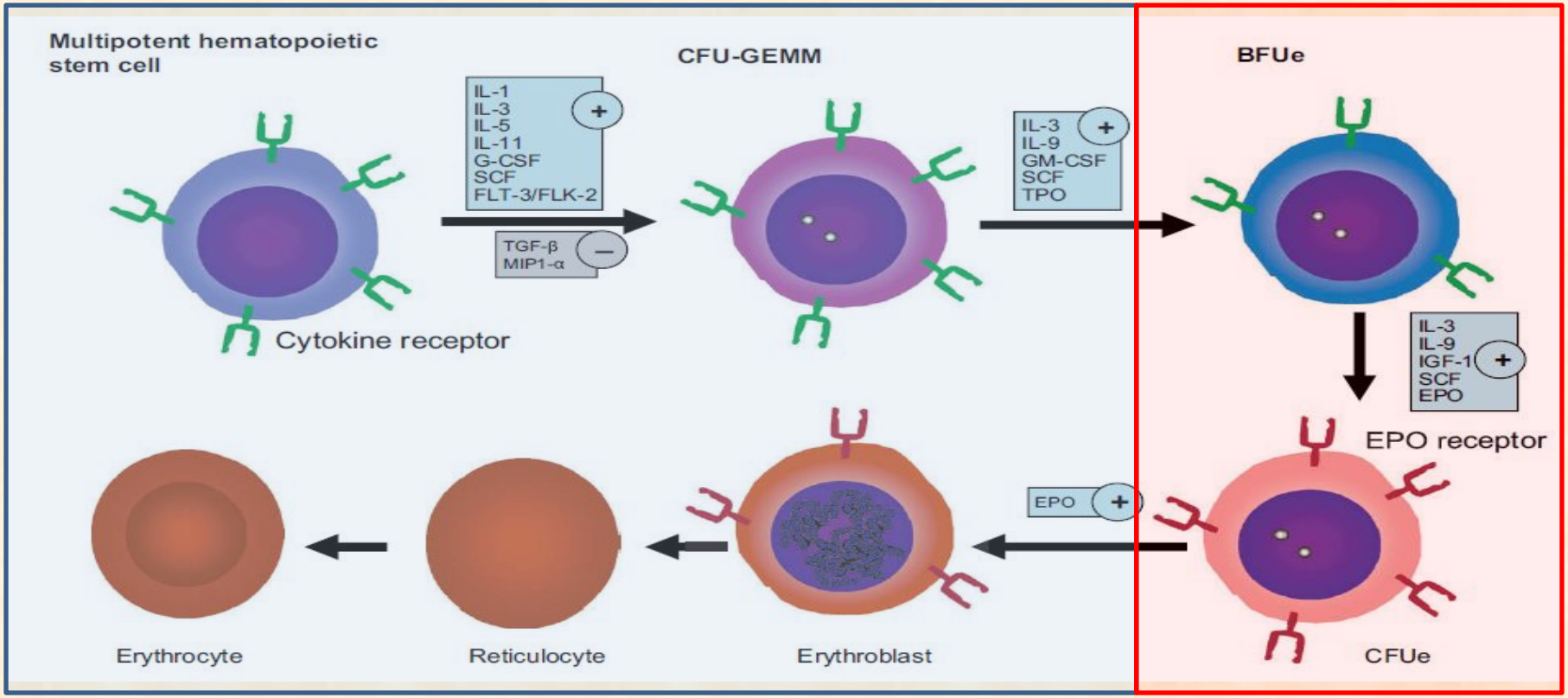
Абсолютный	ферритин<15 мкг/л
Латентный	ферритин<15 мкг/л гемоглобин>120 г/л
Железодефицитная анемия	ферритин<15 мкг/л гемоглобин < 120 г/л
Функциональный дефицит	Ферритин нормальный или повышен Насыщение трансферрина <20% Гипохромные эритроциты > 10% Содержание гемоглобина в ретикулоцитах < 29 пкг

Оптимальные запасы железа у пациентов на диализе – вопрос сложный и не может ограничиться простой схемой:

	Оптимальные значения	Приемлемые значения
Ферритин (нг/мл)	200-500	100-800
Насыщение трансферрина железом (%)	30-40	20-50

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЭРИТРОПОЭТИНА НА КРАСНУЮ КРОВЬ И ЕГО МЕСТО ЛЕЧЕНИИ НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ

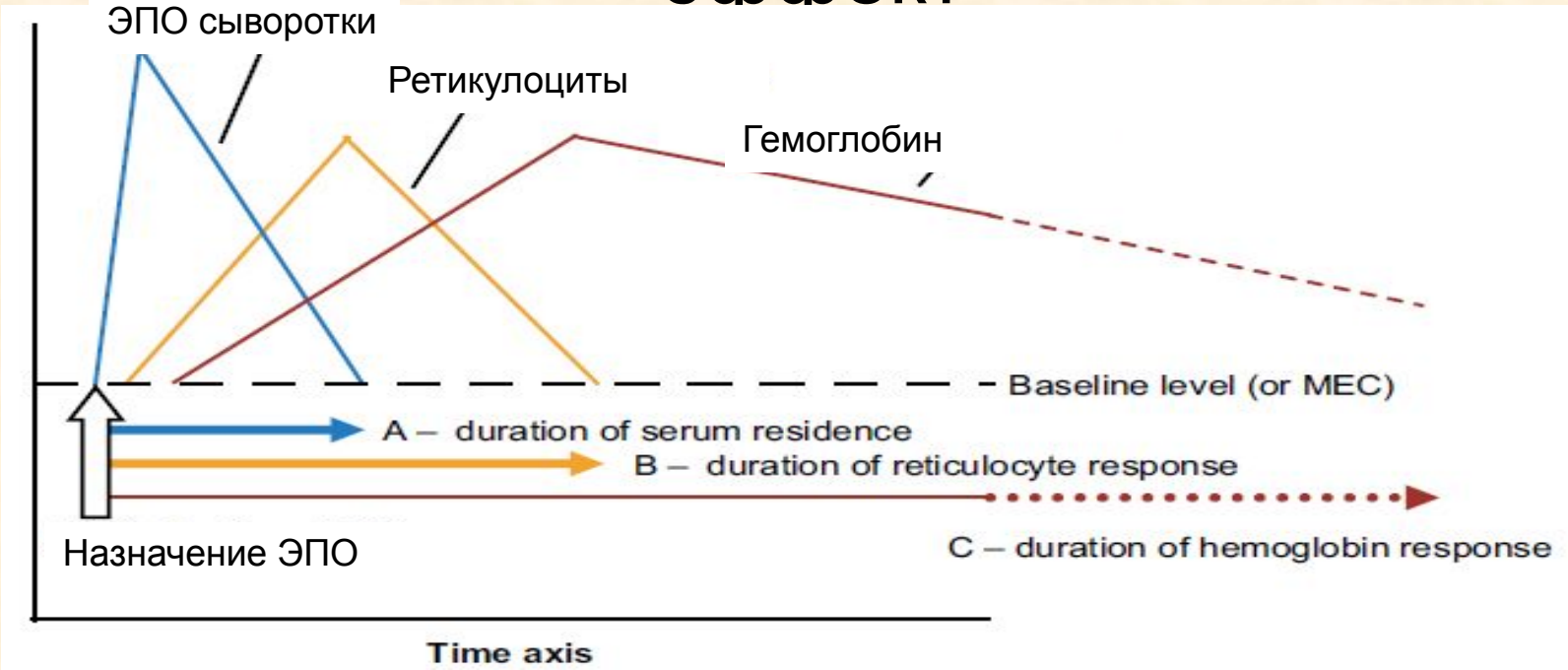
Схема эритропоэза и эритропоэтин



Влияние ЭПО на эритропоэз обусловлено воздействием на унипотентные коммитированные клетки-предшественники эритропоэза на уровне колониобразующих и в меньшей степени бурстбразующих единиц. В обычных условиях 5-6 % рецепторов занято ЭПО.

Рис. из S. Elliott et al. / Experimental Hematology 2008;36:1573–1584

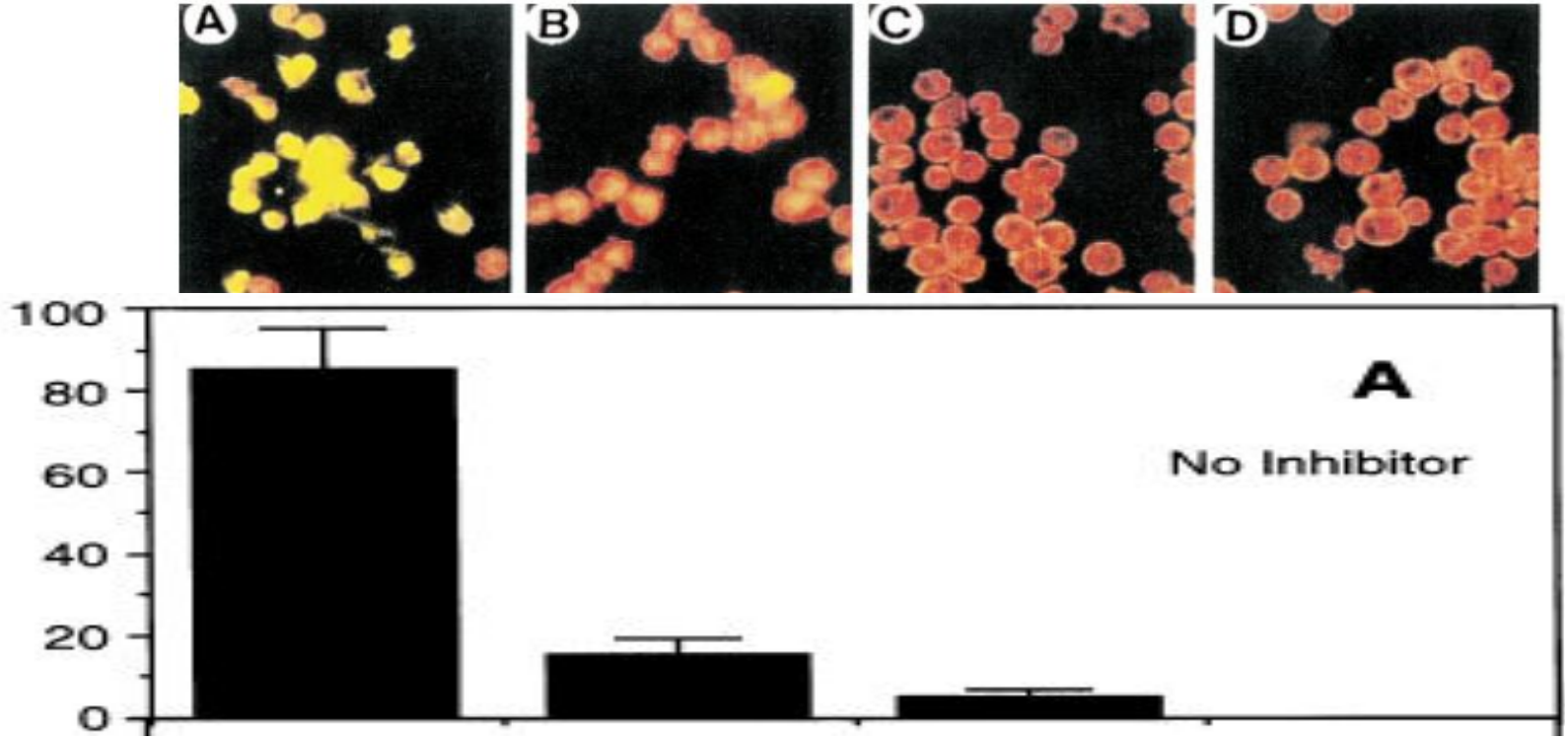
Короткая экспозиция – пролонгированный эффект



30 мин гипоксии приводят к выбросу ЭПО с периодом полувыведения равном 5 часам.
ЭПО стимулирует образование ретикулоцитов с периодом полувыведения -1–5 дней, которые быстро превращаются в зрелые эритроциты имеющими длительность жизни 100–120 дней.
Таким образом результатом короткой экспозиции ЭПО в конечном становится длительное повышение концентрации эритроцитов.

S. Elliott et al. / Experimental Hematology 2008;36:1573–1584

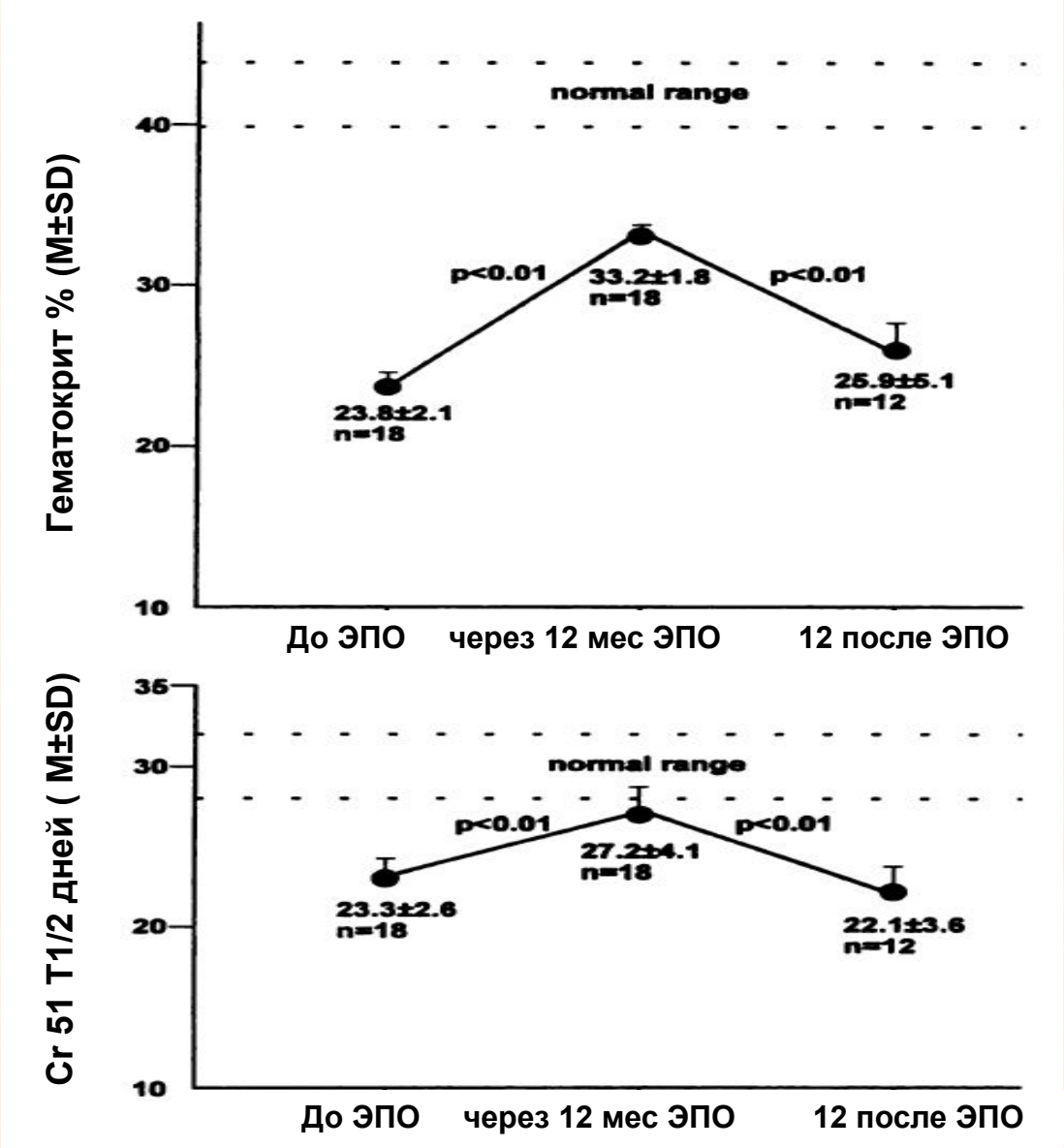
Основное действие ЭПО на эритропоэз – запуск механизмов снижающих апоптоз



Стволовой клеточный фактор	---	+	---	+
Эритропоэтин	---	---	+	+

X. Sui et al British Journal of Haematology, 2000, 110, 63±70

Назначение рчЭПО увеличивает время циркуляции эритроцитов

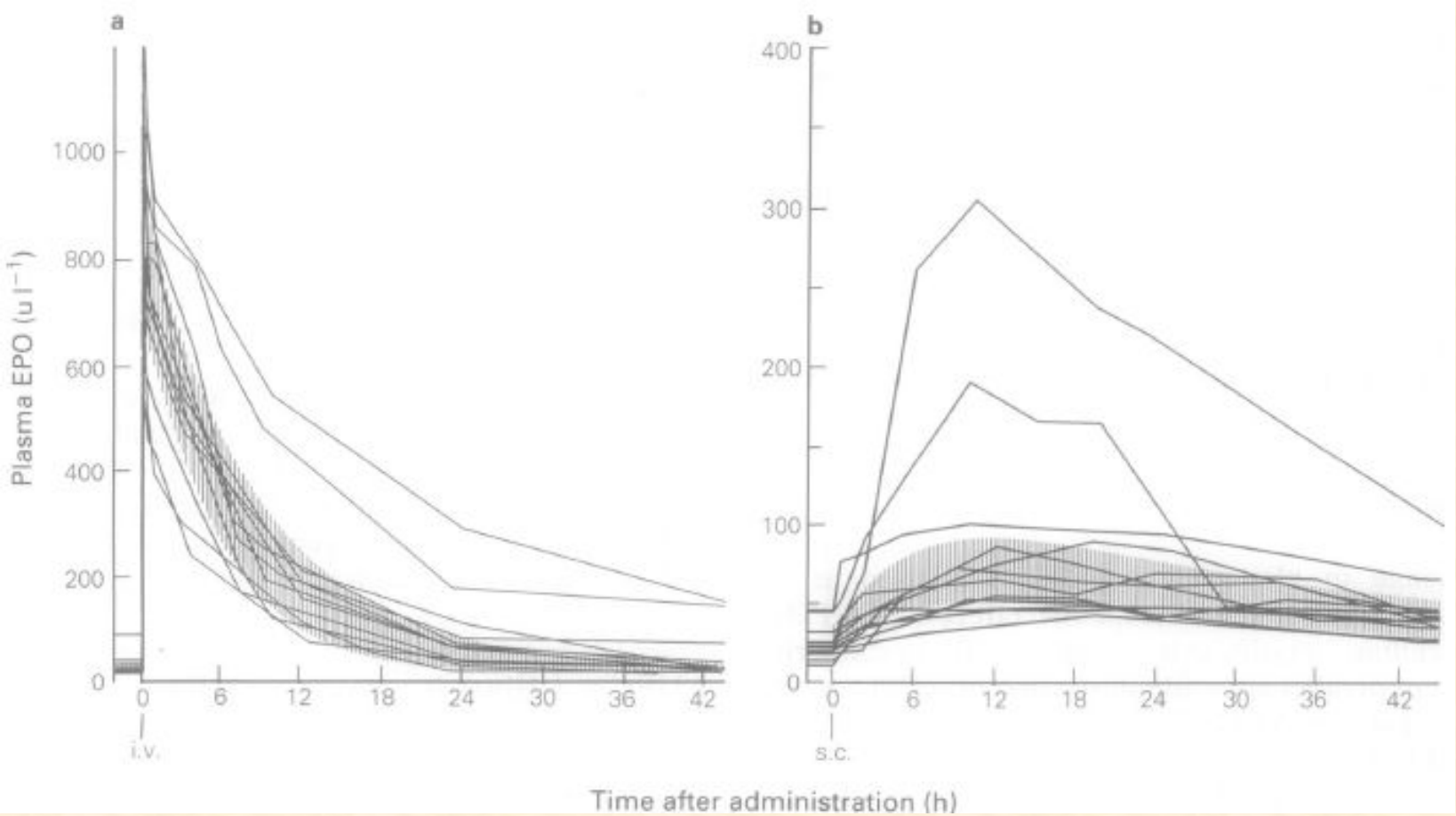


Polenakovic M., Sikole A.,
J. Am. Soc. Nephrol. 1996; 7: 1 178-1 182)

Прекращение ЭПО и неоцитолиз

- Развивается после быстрого падения концентрации ЭПО в сыворотке крови (имеет важное физиологическое значение у новорожденных)
- Основан на захвате и цитолизе макрофагами ретикулоцитов в селезенке
- Может иметь значение при резких колебаниях рчЭПО: полная отмена препарата, назначение высоких доз короткодействующих препаратов рчЭПО, в т.ч. может объяснять гиперкалиемию при назначении ЭПО

После однократной инъекции рчЭПО (50 МЕ/кг) мы создаем супрафизиологические концентрации



Особенно при в/в введении короткодействующих ЭСП

J. Brockmoller et al. Br. J. clin. Pharmac. (1992), 34, 499-508

Основные механизмы действия ЭПО на красную кровь, выводы:

- Снижает апоптоз коммитированных клеток- предшественников эритропоэза
- Повышает время циркуляции эритроцитов
- Снижает неоцитолиз (захвате и цитолиз макрофагами ретикулоцитов в селезенке)
- Коррекция анемии сопровождается сверхфизиологическими колебаниями ЭПО

ПРАВИЛА БЕЗОПАСНОГО ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ

Правила применения ЭСП

- Не превышать целевой уровень 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

Показания для лечения анемии

- Показание для назначения ЭСП препаратов выступает не сам факт анемии, а снижение гемоглобина ниже определенного уровня, который называется целевым.
- **Целевой уровень гемоглобина** - это тот оптимальный уровень, который позволяет пациенту вести обычную для него жизнь, не приводит к декомпенсации со стороны других органов и систем, а также к риску осложнений.

Механизмы адаптации к гипоксии

- Механизмы, направленные на сохранение оксигенации тканей - повышение экстракции кислорода из крови и увеличение сердечного выброса.
- У здоровых лиц увеличение сердечного выброса в покое будет срабатывать при снижении гемоглобина до 90 -100 г/л
- У пациентов с ХБП создаются дополнительные предпосылки для снижения сродства гемоглобина к кислороду, т.е. для адекватной доставки кислорода тканям требуется меньшая концентрация гемоглобина.
- Немаловажное значение имеет и изменение потребностей периферических органов и тканей в кислороде, в т.ч. приверженность к менее подвижному образу жизни, характерному для пациентов с благополучно протекающей ХБП.

На чем основано назначение терапии

- **NICE, 2006-2011**: Решая вопрос о начале терапии определись:
  - чего ты хочешь добиться
  - оцени предпочтения пациента
  - сопутствующие медицинские проблемы
  - средства которые потребуются для лечения.

  Лечение анемии ЭСА должно быть предложено тому, у кого можно ожидать повышения качества жизни и толерантности к нагрузке. Если неясна польза то можно провести пробное лечение с дальнейшим обсуждением пользы этой терапии
- **KDOQI, 2007**: Выбор целевого гемоглобина у конкретного пациента должен исходить из потенциальной пользы (в т.ч. улучшение КЖ и предупреждение гемотрансфузий) и потенциального вреда.

KDIGO 2012: Показания к началу терапии ЭСП

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

KDIGO 2012: Показания к началу терапии ЭСП на додиализных стадиях ХБП

3.4.1 : Пациентам с гемоглобином больше 100 г/л терапию ЭСП начинать не следует (2D);

3.4.2: При снижении гемоглобина меньше 100 г/л решение о начале основано на скорости снижения гемоглобина, ответе на терапию препаратами железа, риске возникновения потребности в гемотрансфузиях, риске осложнений и наличия симптомов анемии (2C)

KDIGO 2012: Показания к началу терапии ЭСП на диализе

3.4.3: Для предотвращения падения гемоглобина ниже 90 г/л назначение ЭСП производится при гемоглобине от 90 до 100 г/л (2B)

3.4.4: Так как у ряда пациентов может быть улучшение качества жизни при более высоких концентрациях гемоглобина, индивидуально терапия ЭСП может быть назначена и при гемоглобине выше 100 г/л (Not Graded)

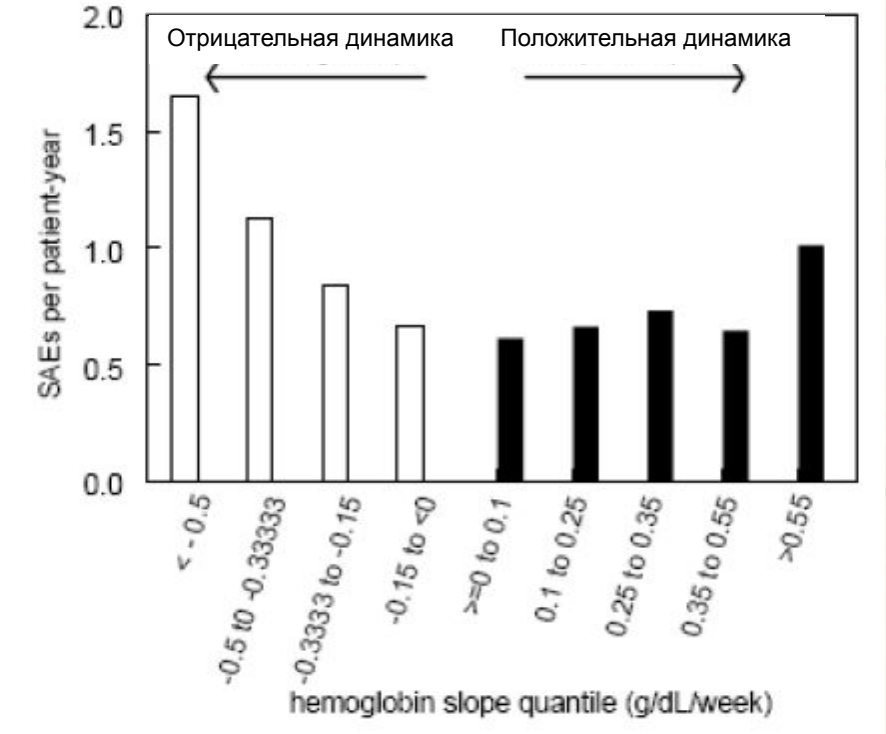
KDIGO 2012: Начальная дозировка ЭСП

3.8.1: Рекомендуется определение начальной дозы в зависимости от концентрации гемоглобина, веса пациента и клинических обстоятельств (1D)

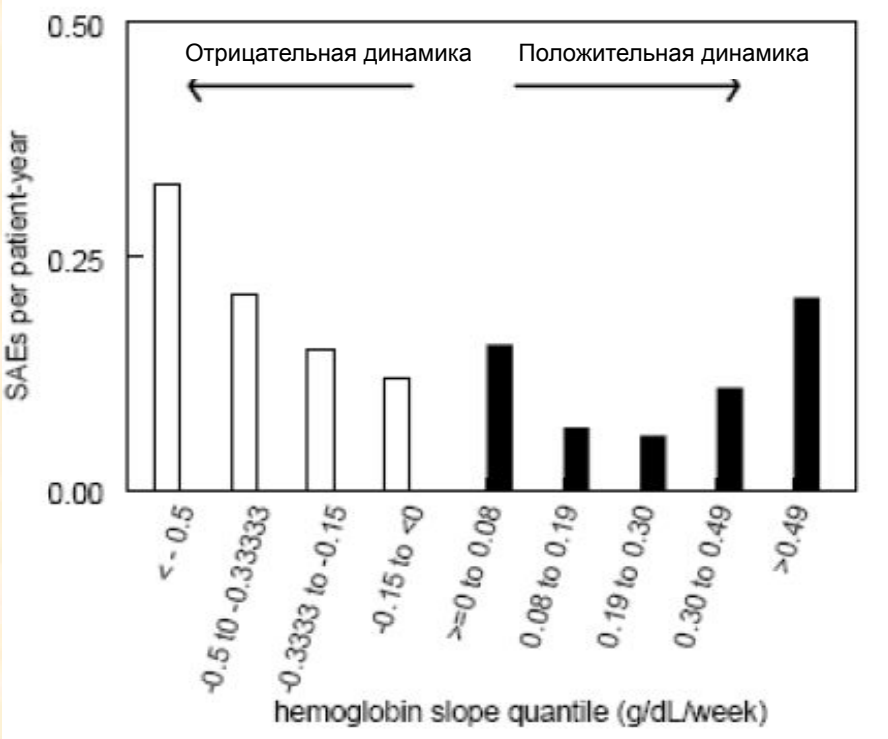
Кто-нибудь может спрогнозировать индивидуальный ответ на терапию ЭСП?

Частота серьезных побочных явлений в зависимости от скорости изменения гемоглобина

NHCT (Besarab, 1998)



CHOIR (Singh 2006)



Быстрое нарастание гемоглобина (больше 5 г/л/нед), также как и снижение – фактор риска

(http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4315b1-01-FDA.pdf)

Начальная доза эпоэтина по данным разных рекомендаций

Европа и США

Определяется клиническими потребностями:

- П/К введение:

80-120 МЕ/кг/нед

- В/В введение:

120-180 МЕ/кг/нед

Япония

•В/В введение:

1500 МЕ 3р/нед

(при пересчете на 50-70 кг – 90-64 МЕ/кг/нед)

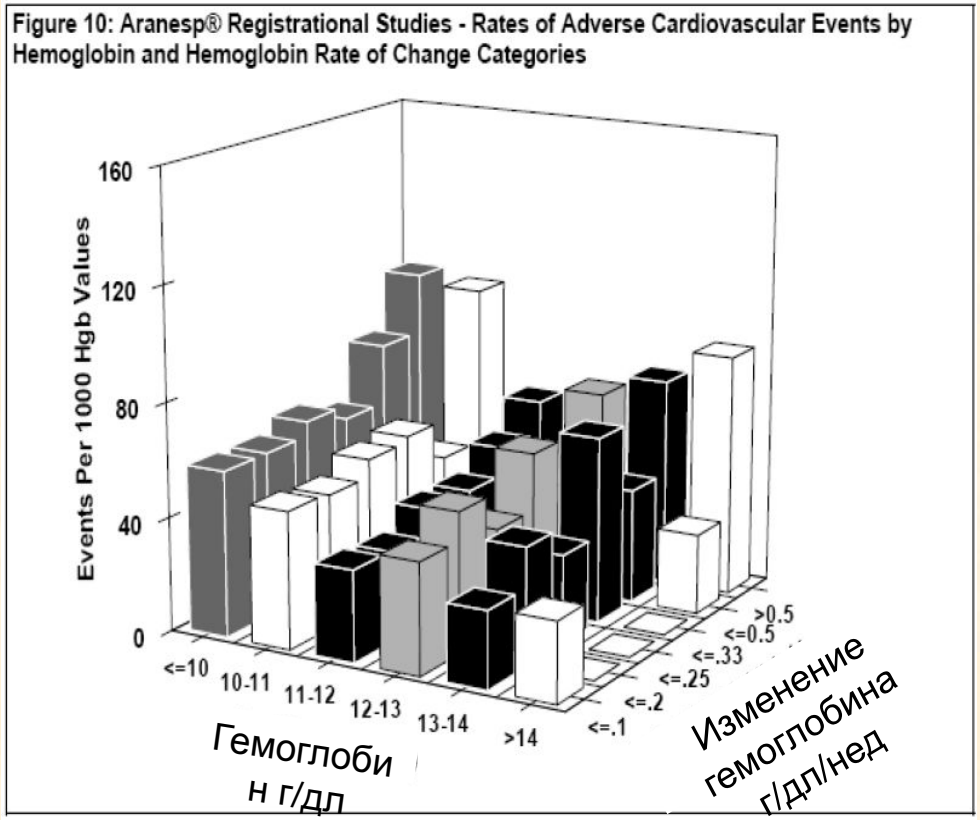
Санкт-Петербург

•2000 МЕ 3 р/нед

(при пересчете на 70 кг – 86 МЕ/кг/нед)

В Японии по сравнению с другими странами намного ниже такое осложнение терапии рчЭПО как артериальная гипертензия

Частота побочных явлений в зависимости от гемоглобина и скорости его увеличения



Выводы:

-Начальный низкий уровень гемоглобина не должен быть показанием к форсированию лечения

- Начинать лечение ЭСП нужно с минимальных доз, даже при низком гемоглобине

Япония 2004: *Не надо стремиться к быстрой коррекции анемии*

(http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4315b1-01-FDA.pdf)

Коррекция дозы

- Своевременная коррекция – это предупреждение выхода за целевые границы и недопущение полной отмены препарата
- Эффект коррекции начинает проявляться уже через 2 недели после изменения дозы, что соответствует срокам развития зрелых эритроцитов от стадии коммитированных клеток-предшественников эритропоэза.
- Для быстрой коррекции более выигрышно выглядят короткодействующие ЭСП или пролонгированные формы, максимум биологического действия которых к концу второй недели после введения прошел.
- **Снижать дозу следует после достижения целевого уровня или при быстром повышении гемоглобина**

KDIGO 2012: поддерживающая терапия. Когда остановиться?

- **3.5.1**: Обычно ЭСП не должны использоваться для поддержания гемоглобина выше 115г/л (2C)
- **3.5.2:** Так как у некоторых пациентов может быть улучшение качества жизни при гемоглобине выше 115 г/л в этом случае индивидуально терапия ЭСП может быть продолжена в случае понмания и принятия соответствующего риска (Not Graded)
- **3.6:** Ни у кого либо из взрослых пациентов ЭСП не должны использоваться для повышения гемоглобина выше 130 г/л (1A)

Превышение целевого уровня

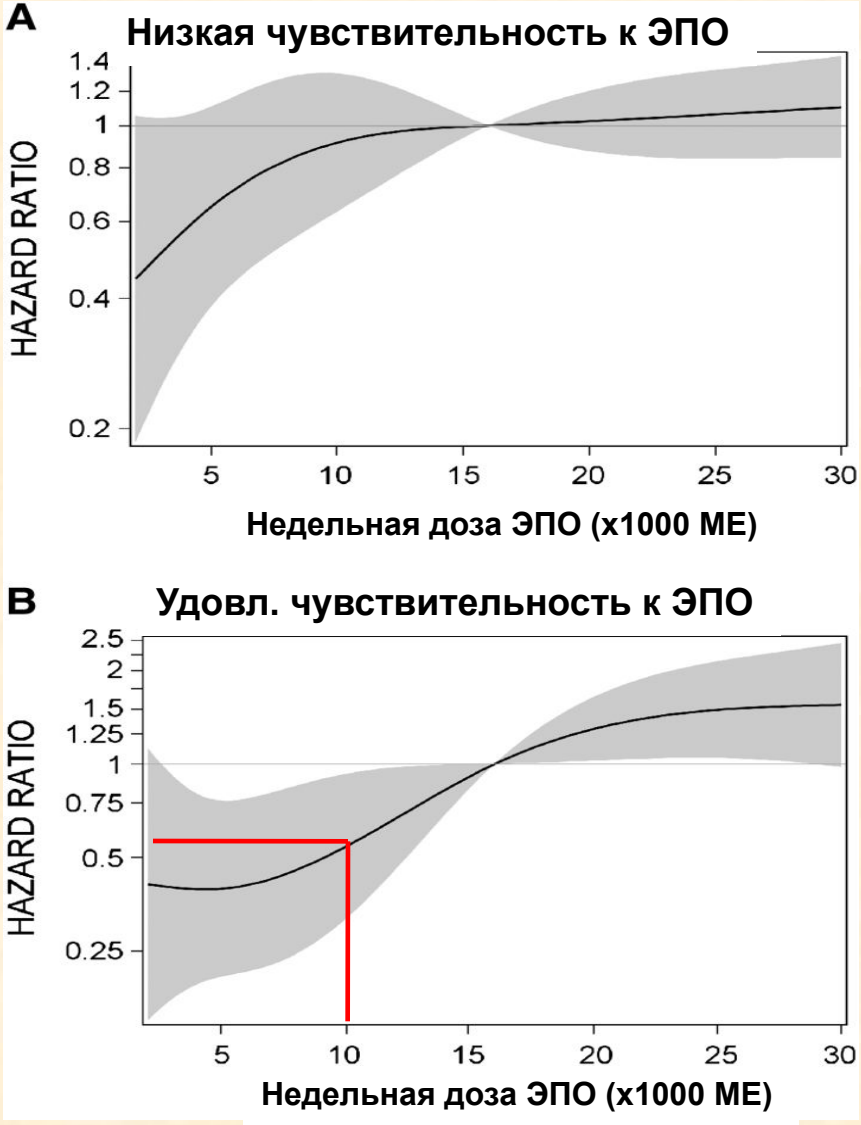
NICE, 2011: Превышение целевого уровня (120 г/л) допустимо:

- на препаратах железа
- **Низких дозах ЭСП**
- Возможной пользы в отношении того, что есть какая то очевидная польза (пациент занят в физическом труде)
- Абсолютный риск цереброваскулярной патологии низкий (как оценить?)

Определение чувствительности к ЭСП (или градация доз) необходимо для:

1. Оценки соблюдения необходимых условий назначения ЭСП
2. Исключения других причин анемии
3. Для индивидуальной коррекции целевого уровня гемоглобина - целесообразно понизить целевой уровень если требуются высокие дозы для его достижения (**NICE, 2011;** KDIGO 2012).
4. Рассмотрения вопроса о снижении дозы ЭСП

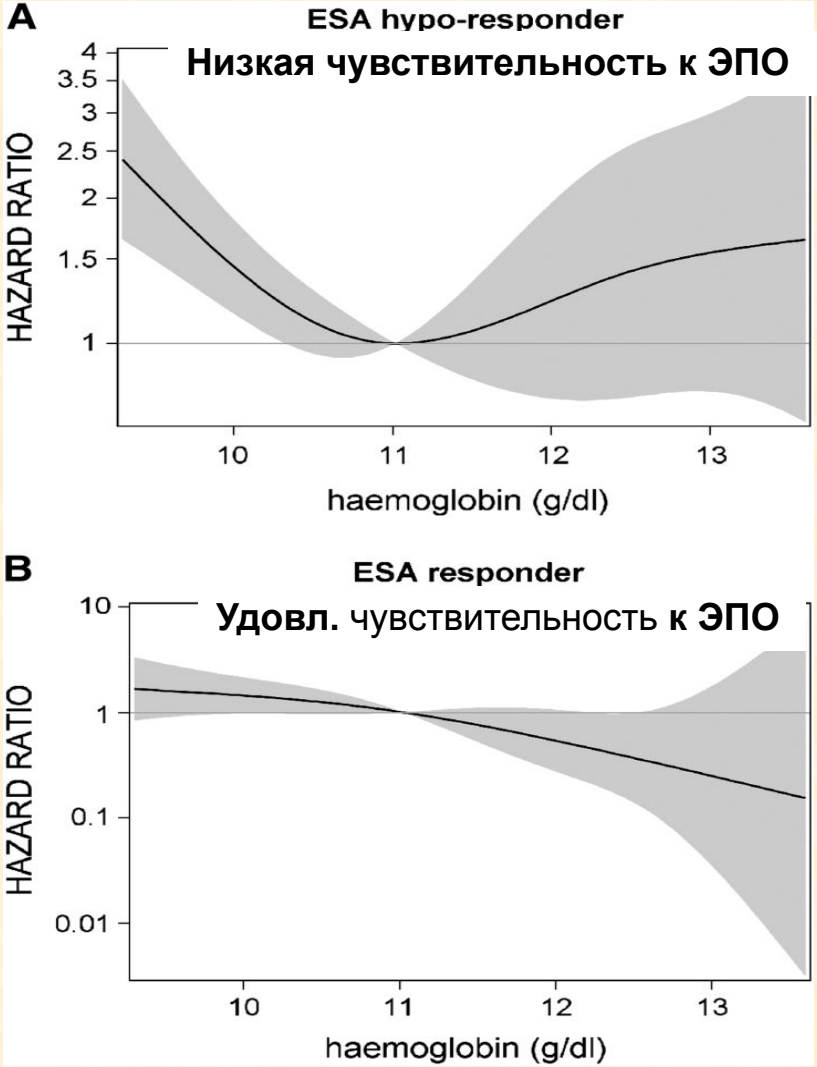
Риск зависит от чувствительности и дозы рчЭПО (n=932, Австрия, 2005-2008 гг)



1. У гипореспондеров любая доза небезопасна (для них нужно определить минимальный приемлемый уровень гемоглобина)
2. У пациентов отвечающих на терапию рчЭПО наиболее безопасной максимальной дозой является 7000-12000 МЕ/нед.

Kainz A et al Nephrol Dial Transplant (2010) 25: 3701–3706

Риск зависит от чувствительности и дозы рчЭПО (n=932, Австрия, 2005-2008 гг)



1. У пациентов имеющих неадекватный ответ на терапию рчЭПО повышать гемоглобин выше 110 г/л нецелесообразно
2. Пациентам, чувствительным к терапии рчЭПО, при отсутствии противопоказаний целевой уровень гемоглобина до 130 г/л безопасен

Kainz A et al. Nephrol Dial Transplant (2010) 25: 3701–3706

KDIGO 2012: Низкая чувствительность

- 3.13.1: Если гемоглобин не повышается после первого месяца лечения ЭСП в соответствующей весу дозировке (Not Graded)
- 3.14.1: Если после лечения стабильными дозами ЭСП для дальнейшего поддержания стабильной концентрации гемоглобина потребовалось 2 повышения дозы ЭСП на 50% от прежней дозы (Not Graded)

А если в процессе лечения ответ есть сразу, но целевой уровень достигнут при многократном повышении ЭСП, которые превышают начальную дозу в 3-4 раза?

Дозы ЭСП

1. **Низкие** (безопасные)
2. **Высокие** (выше среднего, при которых нарастает риск их использования) NICE, 2011: ГД-175; ПД-125; 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)

Правила применения ЭСП

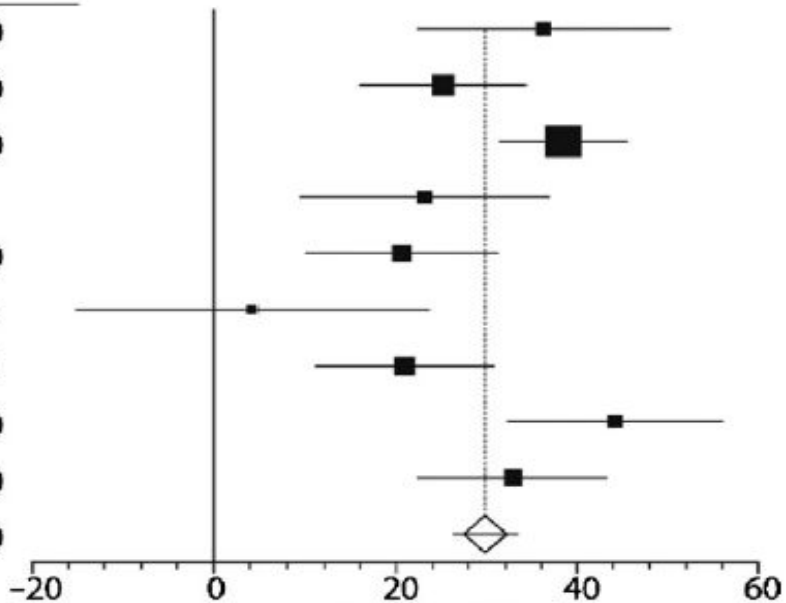
- Не превышать целевой уровень на фоне приема ЭСП
- Не стремиться к быстрой коррекции анемии
- Использовать минимальные дозы ЭСП
- Своевременно корректировать дозу - не доводить до ситуации полной отмены препарата
- Не допускать превышения средних доз ЭСП

Есть ли пути снижения дозы?

1. Читать руководства и обеспечить условия для назначения ЭСП – доза диализа, запасы железа и т.д.
2. Максимальное увеличение дозы диализа, рассмотрение возможности конвекционных методик
3. Использование пролонгированных форм стимуляторов эритропоэза в тех случаях когда дозы высокие.

Метаанализ относительных доз ЭСП у пациентов, получающих диализ при переводе на дарбопоэтин альфа

Исслед.	Дизайн	Экономия дозы % (95%ДИ)
Ardevol et al.[22]	Switch	36.31 (22.45, 50.16)
Bock et al.[14]	Switch	25.10 (15.99, 34.22)
Icardi et al.[25]	Switch	38.50 (31.45, 45.55)
Molina et al.[15]	Switch	23.18 (9.48, 36.88)
Nissenson et al.[16]	RCT	20.55 (10.02, 31.09)
Remón et al.[26]	Switch	4.24 (-15.18, 23.67)
Roger et al.[19]	Switch	20.93 (11.09, 30.78)
Shaheen et al.[27]	Switch	44.19 (32.30, 56.08)
Tolman et al.[17]	RCT	32.87 (22.49, 43.25)
ИТОГО		29.85 (26.34, 33.37)

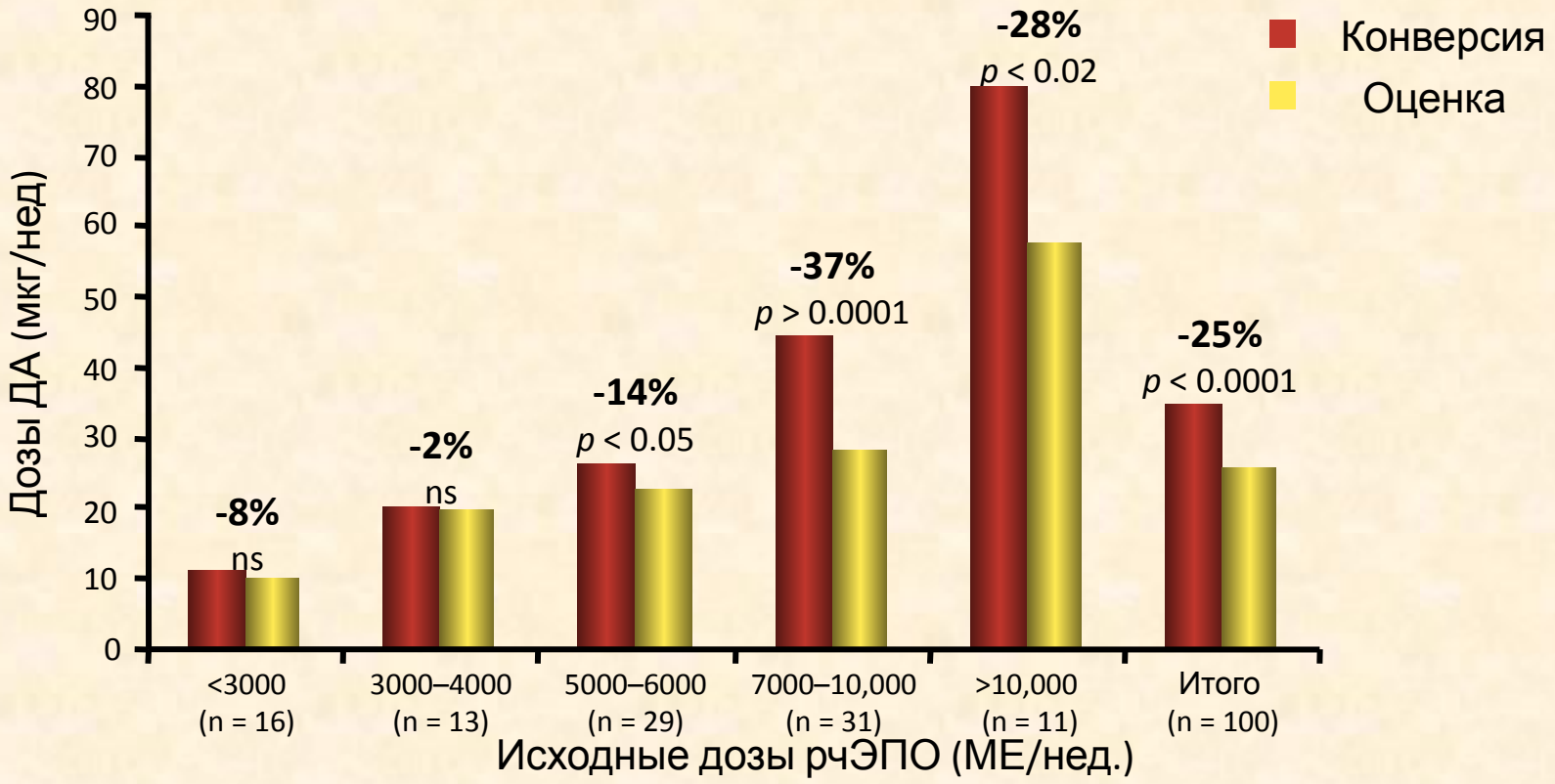


Экономия дозы %

При переводе на дарбопоэтин (1:200) экономия дозы составила в среднем 30% (при в/в - 33%, п/к – 27%), во всех случаях гемоглобин оставался в пределах целевых значений

Bonafont X, et al. *NDT Plus* 2009; 2:347–53

Снижение эквивалентной дозы после перевода на терапию дарбопоэтином альфа особенно актуально для пациентов с дозами рчЭПО от 7000 МЕ/нед и выше



Bock A, et al. Nephrol Dial Transplant 2008;23:301–8

Терапия нефрогенной анемии: заключение

- Начинать с **обеспечения условий** нормализации гемопоэза: 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
- При превышении недельной дозы рчЭПО выше 7000-10000 МЕ/нед (Согласно ВОЗ DDD для рчЭПО 1000МЕ/нед)