



# **Анемія у хворих на ХХН: стан проблеми та шляхи їх вирішення**

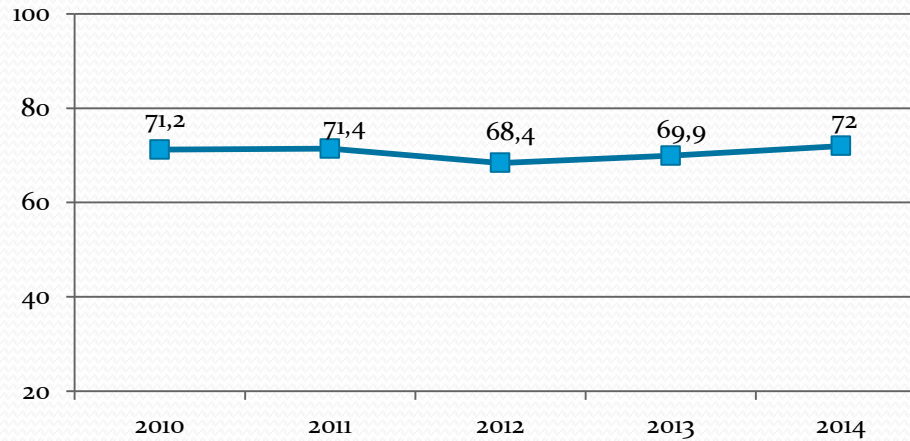
**М.О.Колесник**

**ДУ «Інститут нефрології НАМН України»**

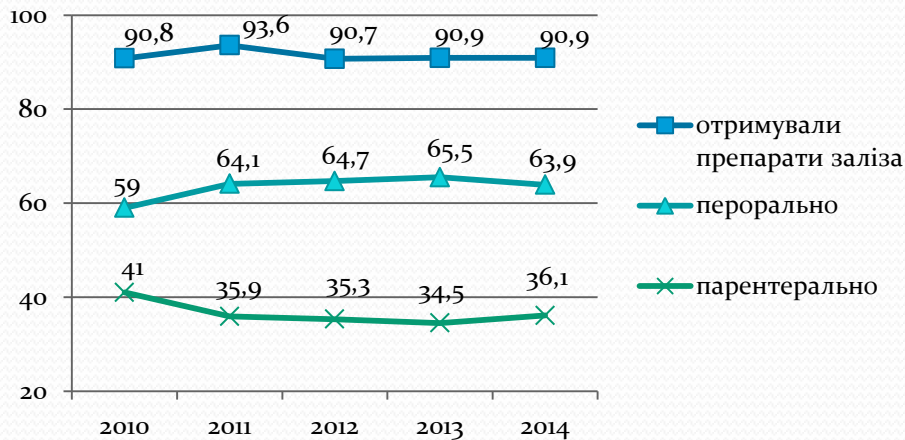


# Лікування анемії у хворих на ХХН V ГД

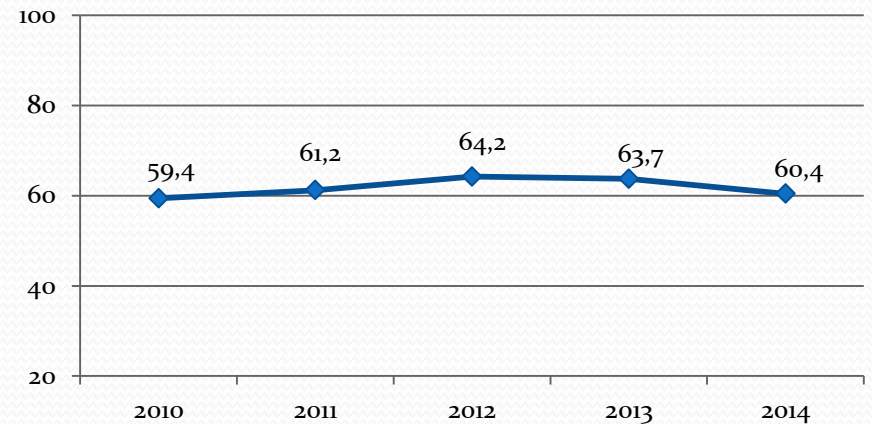
Кількість хворих на ХХН V ГД, у яких цільовий рівень гемоглобіну не досягнуто



Використання препаратів заліза для лікування хворих на ХХН V ГД (%)



Застосування ЕСЗ для лікування хворих на ХХН V ГД (%)





**Мета презентації:** підвищити обізнаність нефрологів про останні рекомендації з діагностики та лікування анемії у хворих на ХХН для застосування у повсякденній практиці

### ***Основні положення презентації***

1. Розповсюдженість анемії у хворих на ХХН
2. Частота тестування наявності анемії у хворих на ХХН
3. Діагностика та диференціальна діагностика анемії
4. Дефіцит заліза та його корекція у хворих на ХХН
5. Застосування ЕСЗ у хворих на ХХН
6. Анемія у хворих на ХХНТ
7. Висновки



# Рекомендації щодо діагностики та лікування анемії у хворих на ХХН засновані на принципах доказової медицини

- **KDIGO 2012**
- **KHA-CARI 2013**
- **NICE 2015**



# Визначення

**Анемія** – це зменшення концентрації гемоглобіну (ГГ) нижче нормального рівня.

## Критерії анемії:

ГГ < 130 г/л у дорослих чоловіків та жінок у менопаузі

ГГ < 120 г/л у жінок до менопаузи

## Ступені тяжкості:

mild (легка)           чол. < 130 ГГ ≥ 100 г/л

                                  жін. < 120 ГГ ≥ 100 г/л

moderate (середня)   < 100 ГГ ≥ 70 г/л

severe (тяжка)           < 70 г/л

([www.anemia.org](http://www.anemia.org))

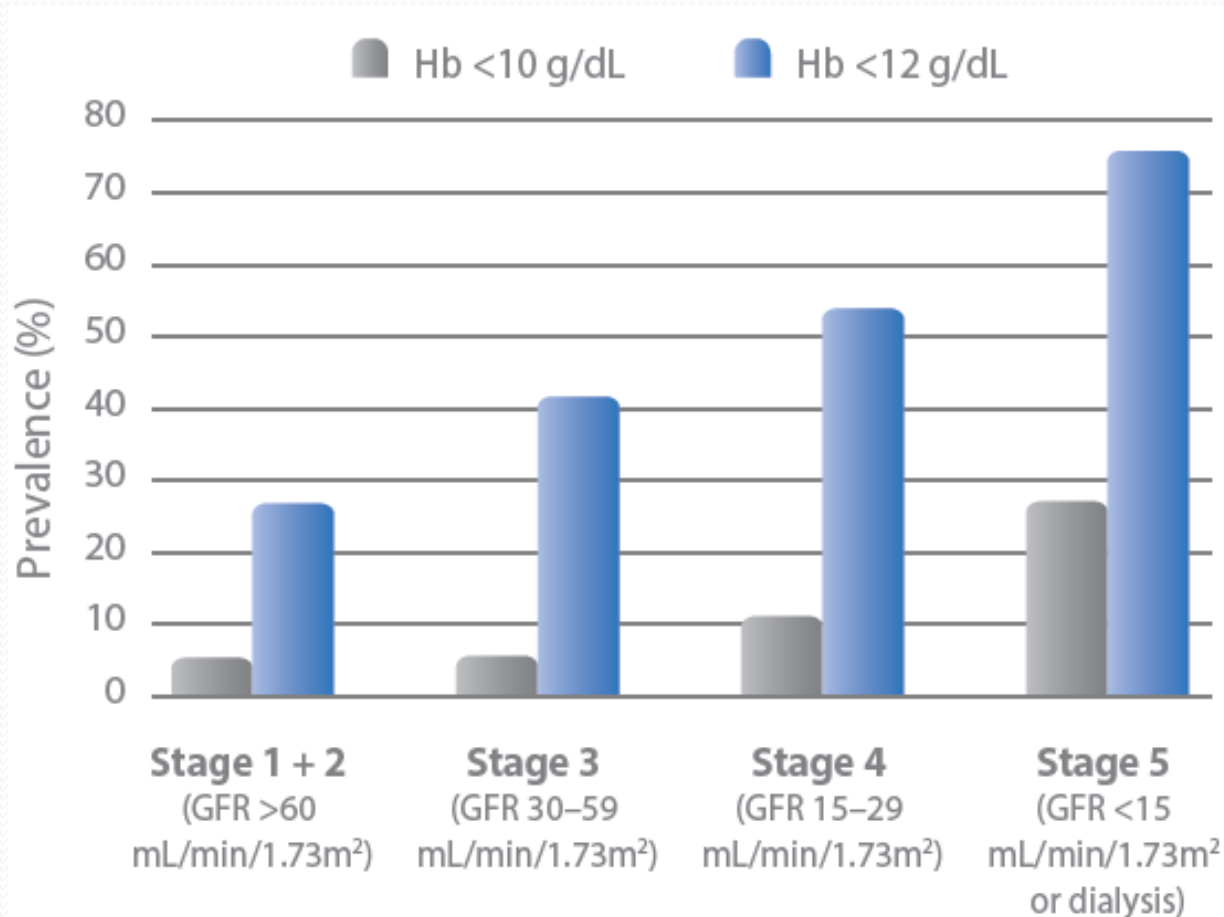


# Класифікація

- Набуті
  - Вроджені
  - Анемії обумовлені крововтратою
  - Анемії обумовлені порушенням кровоутворення
  - Анемії обумовлені гемолізом
  - Анемії хронічних хвороб
- |               |                |
|---------------|----------------|
| - Нормохромні | - Нормоцитарні |
| - Гіпохромні  | - Мікроцитарні |
| - Гіперхромні | - Макроцитарні |



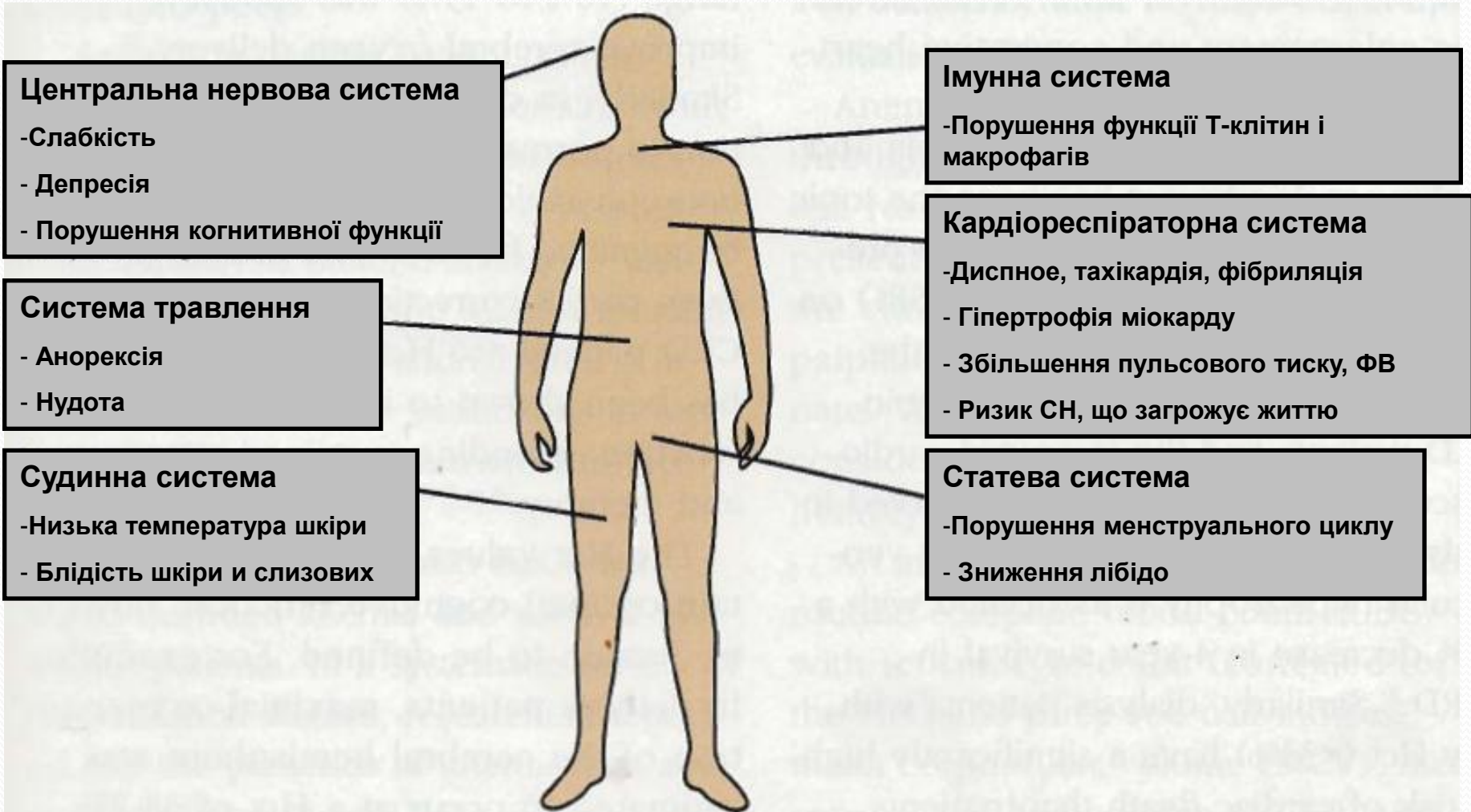
# Prevalence of anemia increases with worsening kidney function. Adapted from McClellan et al. 2004



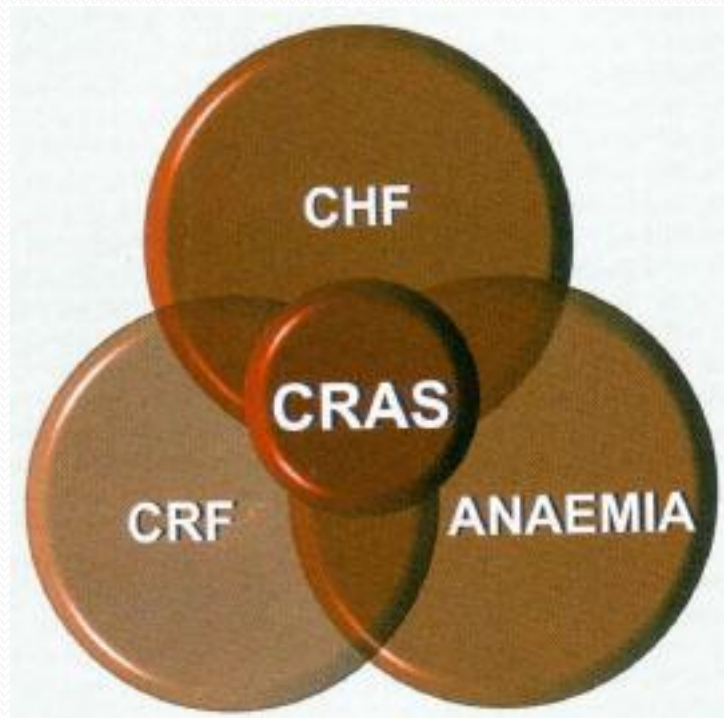
All stage of CKD – 15,4% ( 2 – fold more than in population )



# Симптоми анемії









## Частота тестування наявності анемії у хворих на ХХН

У разі відсутності анемії:

Хворі на ХХН I-III ст. – за наявності клінічних показань, але не менше 1 разу протягом року.

Хворі на ХХН IV-V ст. – за наявності клінічних показань або 1 раз на 6 місяців.

Хворі на ХХН V Д ст. – за наявності клінічних показань, або 1 раз на 3 місяці.

У разі анемії, але ЕСЗ не застосовуються:

Хворі на ХХН I-V, або V ПД – за наявності клінічних показань або щонайменше 1 раз на 3 місяці.

Хворі на ХХН V ГД – за наявності клінічних показань або щонайменше 1 раз на місяць.



# Діагностика анемії

- Complete blood count (CBC) – клінічний аналіз крові, який незалежно від стадії ХХН повинен включати визначення концентрації гемоглобіну (ГГ), еритроцитарних індексів, кількості лейкоцитів та лейкоцитарної формули, кількості тромбоцитів

Абсолютна кількість ретикулоцитів

- SF – рівень феритину сиворотки (ФС)
- TSAT – сатурація трансферину (СТ)
- Рівень фолатів та віт  $B_{12}$



# Діагностика анемії

## Еритроцитарні індекси

Parameter	Definition	Units	Reference interval
КП			RI = 0,85-1,2
Mean cell volume (MCV)	Average volume of the red blood cell (RBC)	Femtoliters (fL) or $10^{15}$ Liter	RI = 80-100 fL
Mean cell hemoglobin (MCH)	Average weight of hemoglobin (Hb) in the RBC	Picograms (pg) or $10^{-12}$ grams	RI = 27-32 pg
Mean cell hemoglobin concentration (MCHC)	Average concentration of Hb in the RBC volume	Grams/deciliter (g/dL)	RI = 32-36 g/dL

### **NB!**

Величина показників може відрізнятись залежно від типу аналізатора

КП – кольоровий показник

MCV – середній об'єм еритроцита

MCH – середній рівень гемоглобіну в еритроциті

MCHC – середня концентрація ГГ в об'ємі еритроцитів

fL - фемтолітр

Ri – референтний інтервал



# Діагностика анемії

## Еритроцитарні індекси

<b>КП</b>	
гіпохромія	< 0,85
нормохромія	> 0,85 ≤ 1,2
гіперхромія	≥ 1,2
<b>МСV</b>	
мікроцитоз	< 80 fL (дефіцит заліза)
макроцитоз	> 96 fL (дефіцит фолатів, B <sub>12</sub> )
<b>МСН</b>	
гіпохромія	< 27,0 pg
нормохромія	> 27,0 ≤ 32 pg
гіперхромія	> 32 pg/ml
<b>МСНС</b>	
індикатор гемолізу	> 36 g/dl
легка гіпохромія	> 30,0 < 32,0 g/dl
гіпохромія середньої важкості	> 29,0 < 30,0 g/dl
тяжка гіпохромія	< 29,0 g/dl



# Діагностика анемії

Кількість ретикулоцитів (РЦ) у нормі = 0,5-2,5 %

Нормальна кількість РЦ за наявності анемії свідчить або про її ЕПО дефіцитність або на знижену чутливість кісткового мозку до ЕПО

Віт В <sub>12</sub> у нормі	148-616 пмоль/л у віці > 18 ≤ 60 років 81-568 пмоль/л у віці > 60 років
Добова потреба:	1 мкг/доб
Показання до призначення:	мегалобластна анемія, перніціозна анемія, неврологічні розлади; 500 мкг 2 тижні, потім 250 мкг 1 раз на тиждень до цільового рівня ГГ
Фолати у нормі	у сироватці крові 6-20 нг/мл у еритроцитах 160-640 нг/мл
Добова потреба:	фолієва кислота 100 мкг
Показання до призначення:	Мегалобластна анемія; 1-5 мг/доб

# Диференціальний діагноз анемії у хворих на ХХН

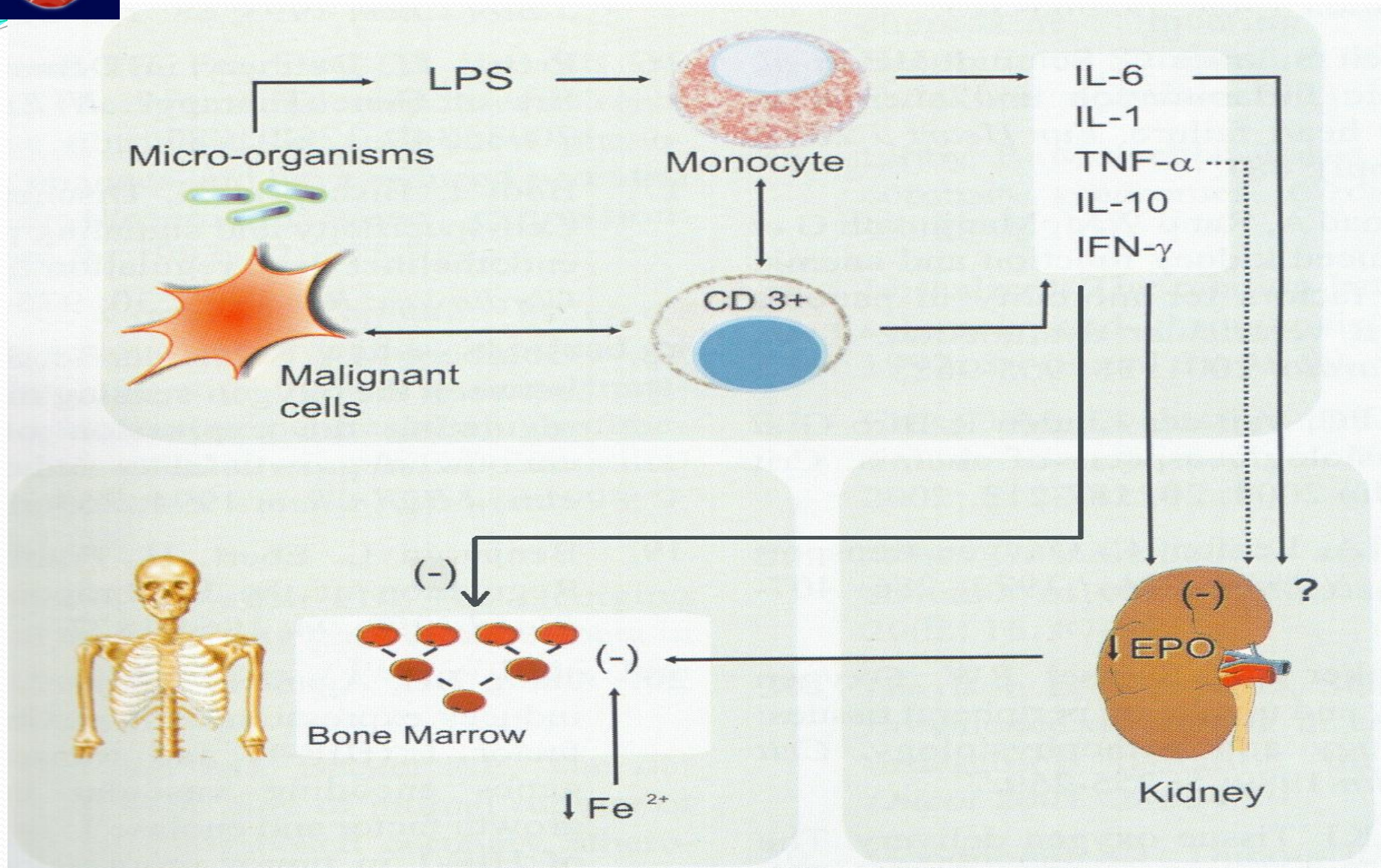


1. ЕПО дефіцит
2. ↓ тривалості життя еритроцитів
  - ◇ запалення, оксидативний стрес
  - ◇ уремичні токсини
  - ◇ гемоліз
3. Дефіцит заліза, В12, фолатів
4. Порушена відповідь КМ на стимуляцію еритропоезу
  - ◇ хронічне запалення або інфекція
  - ◇ гіперпаратіреозидизм
5. Білково-енергетична недостатність
6. Пов'язані з:
  - ◇ ШКТ крововтратами
  - ◇ мієломою
  - ◇ мієлодисплазією
  - ◇ гемоглобінопатіями
  - ◇ системним червоним вовчаком
  - ◇ гіпотіреозидизмом
7. Пов'язані з діалізом
  - ◇ крововтрати
  - ◇ гемоліз ( контамінований діалізат, гіпоосмолярність діалізату, ↑ t° діалізату)
8. Пов'язані з лікуванням
  - ◇ неадекватне лікування ( залізо, ЕПО)
  - ◇ імуносупресія
  - ◇ ІАПФ
  - ◇ PRSA





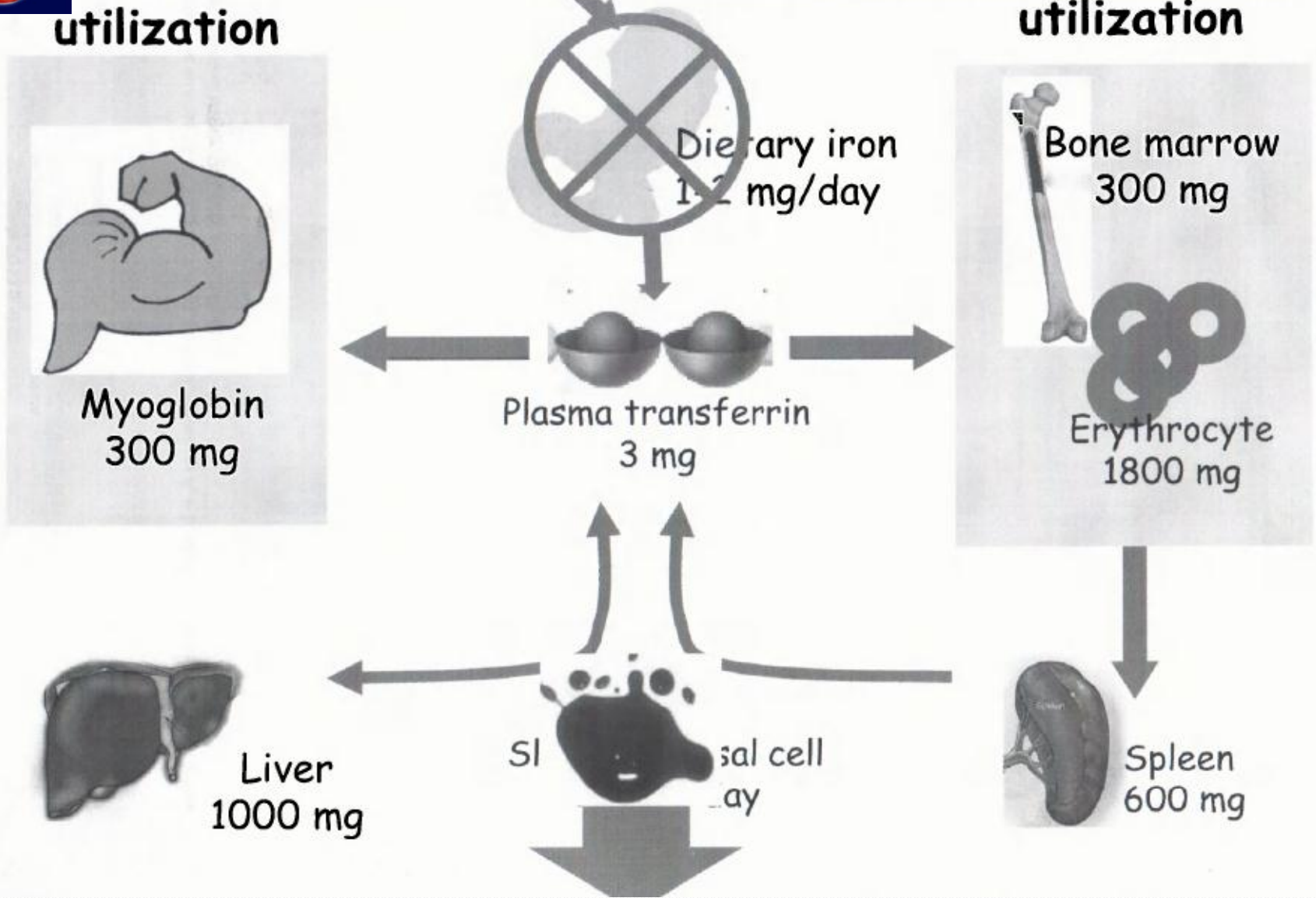
# ESA deficiency anemia





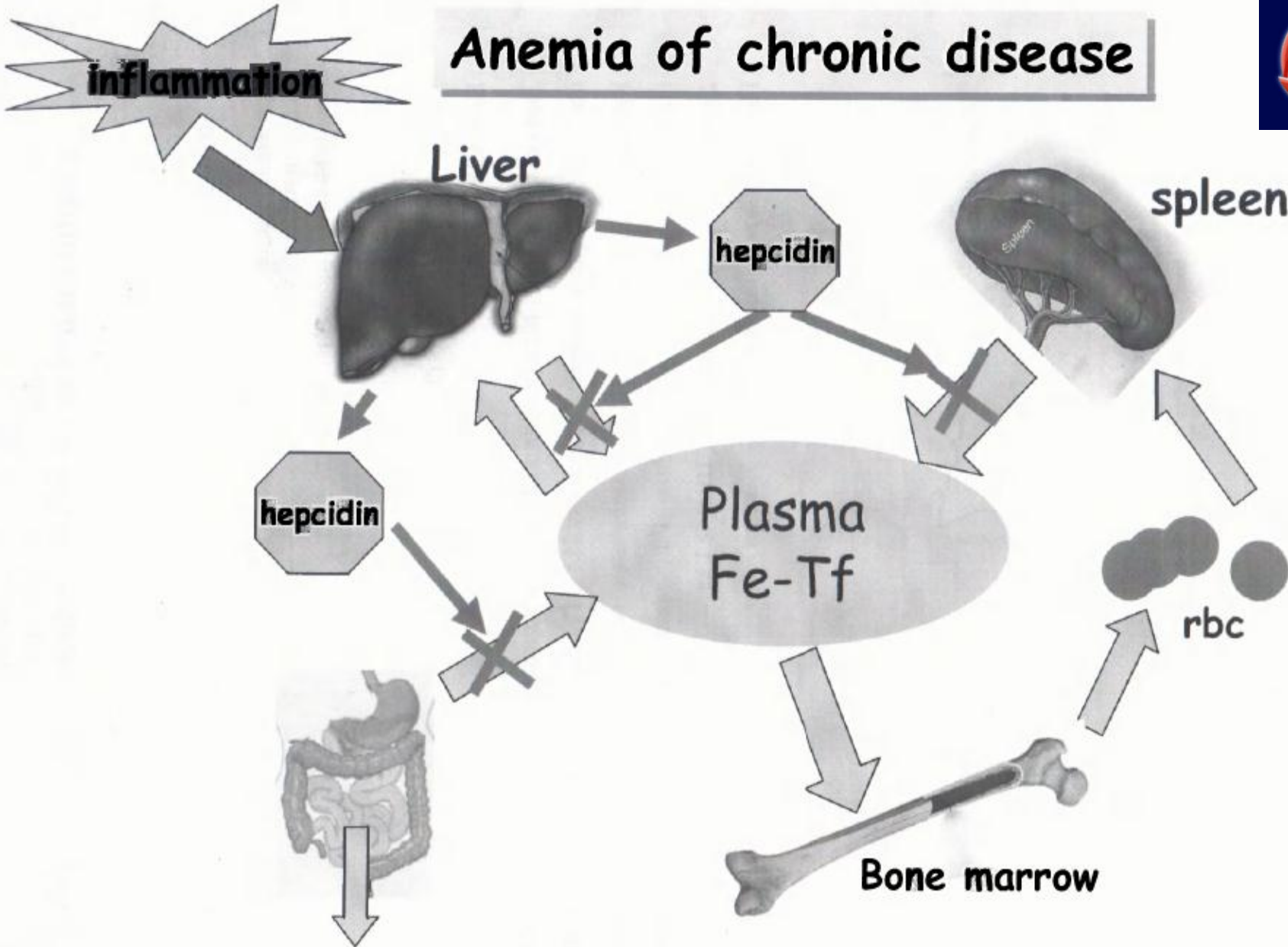


# Iron deficiency anemia





# Anemia of chronic disease





## Способи корекції анемії

- Використання лікарських засобів заліза
- Застосування ЕСЗ
- Трансфузії еритроцитарної маси
- Застосування ад'юватної терапії

Застосування одного або комбінації декількох способів корекції анемії визначається ступенем тяжкості, основною причиною та доступністю для реалізації



# Дефіцит заліза та його корекція у хворих на ХХН

## Розподіл заліза

### Функціональне залізо

- Гемоглобін – 60-65%
- Міоглобін – 7,5-8,5%
- Гемові ферменти – 5-7%

### Транспортне залізо

- Трансферин – 0,1-0,2%

### Запаси заліза

- Феритин – 9-10%
- Гемосидерин – 9-10%



# Дефіцит заліза та його корекція у хворих на ХХН

## Об'єм моніторингу обміну заліза

SF -ФС – феритин сироватки- показник запасів заліза

SF ≤ 30 mg/l – свідчення відсутності заліза у клітинах кісткового мозку

SF – “acute phase reactant”

Вміст заліза у клітинах кісткового мозку – «золотий стандарт»

SI- ЗС – залізо сироватки

TIBC – ЗЗС – загальна залізовв'язуюча здатність сироватки

$$TSAT = \frac{SI}{TIBC} \times 100$$

TSAT –НТ – насичення трансферину - доступність заліза для еритропоезу

Кількість (%) гіпохромних еритроцитів

ГГ ретикулоцитів

Протопорфірин

Розчинні рецептори трансферину

NICE 2015

KDIGO 2012



# Дефіцит заліза та його корекція у хворих на ХХН

## Частота оцінки стану обміну заліза

<b>Хворі на ХХН I-III ст. з або без анемії</b>	<b>у разі наявності клініко-лабораторних показань, перед та після корекції дефіциту заліза</b>
Хворі на ХХН III - V ст. з або без анемії без ЕСЗ	у разі наявності клініко-лабораторних показань, перед та після корекції дефіциту заліза
Хворі на ХХН III - V ст. з ЕСЗ	за наявності клініко-лабораторних показань, перед початком застосування ЕСЗ, щонайменше раз на 3 місяці протягом використання ЕСЗ, перед зміною дози ЕСЗ



### 1. Предефіцит заліза

- анемія відсутня
- проявів сидеропенічного синдрому нема
- ЗС у нормі
- ФС

### 2. Латентний дефіцит

- анемія відсутня
- з'являються прояви сидеропенічного синдрому
- ЗС↓
- ЗЗС↑
- ФС↓
- мікроцитоз, гіпохромія

### 3. ЗДА

- ГГ↓
- гіпохромія, мікроцитоз, анізоцитоз, пойкилоцитоз
- лейкопенія ±, тромбоцитоз ±
- ЗС < 50 мкг/л; ЗЗС > 45%; ФС < 100 мкг/л; НТ < 20%





# Корекція дефіциту заліза у хворих на ХХН

## Сидеропенічний синдром

- Зміни шкіри та придатків: сухість, пастозність гомілок, ступнів, злущення, тріщини, пастозність обличчя «мішки під очима», волосся тьмяне, ламке, січеться, рано сивіє, надмірно випадає.

У 20-25% хворих зміни нігтів: зтоншення, ламкість, поперечна покресленість, койлоніхія, симптом «синіх склер»

- Зміни слизових оболонок: глосит з атрофією сосочків, «заїди», ангулярний стоматит, пародонтоз, карієс
- ШКТ: атрофія слизової стравоходу, атрофічний гастрит, дисфагія (с-м Паммера-Вінсона)
- М'язова система: слабкість сфінктеру сечового міхура (імперативні позиви, неутримання сечі при різкому підвищенні внутрішньочеревного тиску, нічне нетримання у дівчаток-підлітків)
- Пристрасть до певних запахів (бензин, гума, ацетон і т.д.)
- Спотворення смаку (глина, пісок, вугілля, сире тісто і т.д.)
- Сидеропенічна міокардіодистрофія (тахікардія, гіпотонія, аритмія)
- Імунні порушення (збільшення частоти інфекції)
- Функціональна недостатність печінки з гіпоальбумінемією, гіпопротромбінемією, гіпоклікемією
- Порушення менструального циклу (менорагія, олігоменорія)
- Сидеропенічний субфебрилітет





## Дефіцит заліза та його корекція у хворих на ХХН (адаптовано)

	Норма	Функціональний дефіцит	Абсолютний дефіцит	Латентний дефіцит
SF	> 100	> 100	< 100	< 100
TSAT	> 20	< 20	< 20	< 20
Анемія	-	±	+	-
		без ЕСЗ	з ЕСЗ	
SF		> 100 мг/л	> 200-500 ≤**	
TSAT		> 20 %	> 20 % -30 ≤*	

\*KDIGO 2012  
>30-50 ≤  
\*\* NICE 2015  
< 800

KHA-CARI 2013  
KDIGO 2012  
NICE 2015



# Дефіцит заліза та його корекція у хворих на ХХН

## Основні причини дефіциту заліза

Недостатнє поступлення заліза або підвищена потреба у ньому

Порушення всмоктування заліза у кішківнику

**Неадекватна абсорбція заліза з ШКТ:**

↑рН у шлунку, терапія антацидами,  $\text{Ca}^{2+}$  місткими лікарськими засобами, хвороби шлунку та 12 п.к.

**Підвищені втрати заліза:**

Гастроінтестинальні крововтрати

Крововтрати, пов'язані з сечо-статевою системою

Легеневі кровотечі

Крововтрати, пов'язані з ГД та виконанням лабораторних досліджень

**Втрати крові**

## Хвороби ШКТ, причини дефіциту заліза

### Верхні відділи ШКТ

- Виразка шлунку або 12 п.к.
- Рак шлунку
- Кила отвору стравоходу
- Ерозивний езофагіт
- Ерозивний гастрит
- Целіакія
- Атрофічний гастрит

### Нижні відділи ШКТ

- Рак товстої кишки
- Виразковий коліт
- Виразки сліпої кишки

### Весь ШКТ

- Хвороба Крона
- Телеангіоектазія
- Паразитарні інфекції
- Застійна гастро і колонопатія на фоні портальної гіпертензії
- НПЗЗ-асоційовані гастро і ентеропатія



## Дефіцит заліза та його корекція у хворих на ХХН

У частини пацієнтів корекція лише дефіциту заліза зменшує рівень анемії

Покращує відповідь на ЕСЗ

Зменшує дозу ЕСЗ

Зменшує інші негативні прояви дефіциту заліза та анемії

CRAS, 2009



# Дефіцит заліза та його корекція у хворих на ХХН

## Застосування заліза у пацієнтів з анемією

- Лікування лікарськими засобами заліза (ЛЗЗ)
- Перед призначенням лікування ЛЗЗ слід оцінити та зважити відношення користі та ризиків (*G 2.1.1., без градації*)

Потенційна користь	Потенційний ризик
Сприяє уникненню або мінімізації: <ul style="list-style-type: none"><li>• потреби у гемотрансфузіях</li><li>• дози ЕСЗ</li><li>• симптомів, пов'язаних з анемією</li></ul>	У деяких пацієнтів: <ul style="list-style-type: none"><li>• анафілактоїдні або гострі алергічні реакції</li><li>• невідомі відкладені ризики</li></ul>



# Дефіцит заліза та його корекція у хворих на ХХН

## Основні побічні реакції на фоні терапії препаратами заліза

Per os – шлунково-кишкові розлади, нудота, діарея, закрепи, нефротоксичність?

В/в – анафілактоїдні реакції, гіпотензія, судоми, нефротоксичність

Ko-Lin Sun, 2015  
CRAS, 2009



# *Корекція дефіциту заліза у хворих на ХХН*

## *Етапи лікування хворих з анемією та залізодефіцитом*

1. Корекція дефіциту заліза
2. Відновлення запасів заліза
3. Підтримання показників обміну заліза у цільових межах



## *Корекція дефіциту заліза у хворих на ХХН*

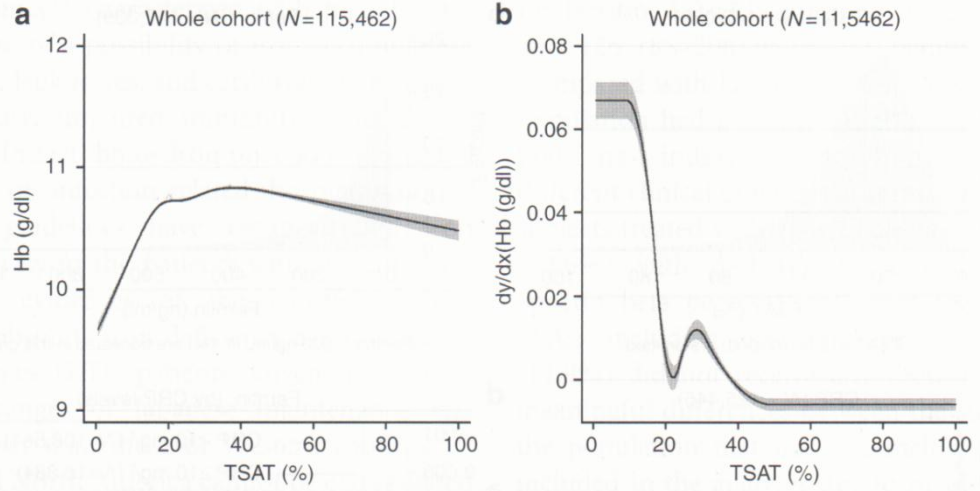
### Основні принципи раціонального застосування пероральних ЛЗ заліза

- лікарський засіб повинен містити 3-х валентне залізо, а добова доза має складати 60 - 200 мг елементарного заліза
- тривалість терапії 1-5 місяців
- не застосовувати ЛЗ заліза разом з речовинами, які ↓ всмоктування заліза
- дотримуватись об'єму та термінів моніторингу обміну заліза

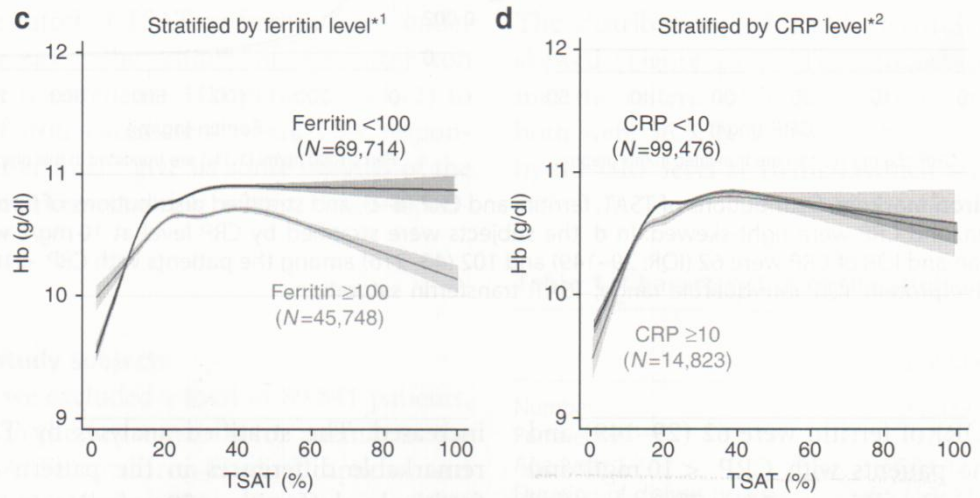


# Корекція дефіциту заліза у хворих на ХХН

## The association between TSAT and hemoglobin



Adjusted for age, gender, log(duration of dialysis), diabetes, BMI, alb, log(CRP), RCS(ferritin), RCS(PTH), and types of ESA (left: the RCS plot, right: the first derivative)







# Препарати заліза для перорального застосування

Міжнародна назва	Торговельна назва	Форма випуску	Дозування	Кількість одиниць лікарського засобу у споживчій упаковці	Найменування виробника, країна	Ціна, грн.
Заліза фумарат	ХЕФЕРОЛ	капсули	350 мг	по 30 капсул у флаконі, по 1 флакону в пачці; по 10 капсул у блістері, по 3 блістера в пачці	Алкалоїд АД-Скоп'є, Республіка Македонія	65.50
заліза (III) гідроксиду полімальтозат	Мальтофер®	краплі оральні	50 мг/мл	30 мл у флаконі з крапельницею	Віфор С.А., Швейцарія; Віфор (Інтернешнл) Інк., Швейцарія	63.64
заліза (III) гідроксиду полімальтозат	Мальтофер®	сироп	10 мг/мл	по 150 мл у флаконі з мірним ковпачком	Віфор С.А., Швейцарія; Віфор (Інтернешнл) Інк., Швейцарія	72.40
заліза (III) гідроксиду полімальтозат	Мальтофер®	таблетки жувальні	100 мг	№30	Віфор С.А., Швейцарія; Віфор (Інтернешнл) Інк., Швейцарія	74.83
Заліза (III) 100 мг у формі комплексу заліза (III) гідроксиду з полімальтозою	ФЕРРУМ ЛЕК	таблетки жувальні	100 мг	по 10 таблеток у стрипі або у блістері, по 3 стрипи або блістери в картонній коробці	Лек фармацевтична компанія д.д, Словенія	92.03
заліза (III) гідроксиду полімальтозат	Мальтофер® Фол	таблетки жувальні	100 мг/0,35 мг	№30	Віфор С.А., Швейцарія; Віфор (Інтернешнл) Інк., Швейцарія	81.10
Заліза сульфат гептагідрат, кислота аскорбінова	ФЕРОПЛЕКТ	таблетки, вкриті оболонкою	заліза сульфату гептагідрату - 50 мг, кислоти аскорбінової - 30 мг	по 50 таблеток у блістері, по 1 блістеру в конверті з картону	ПАТ Науково-виробничий центр "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", Україна	20.70

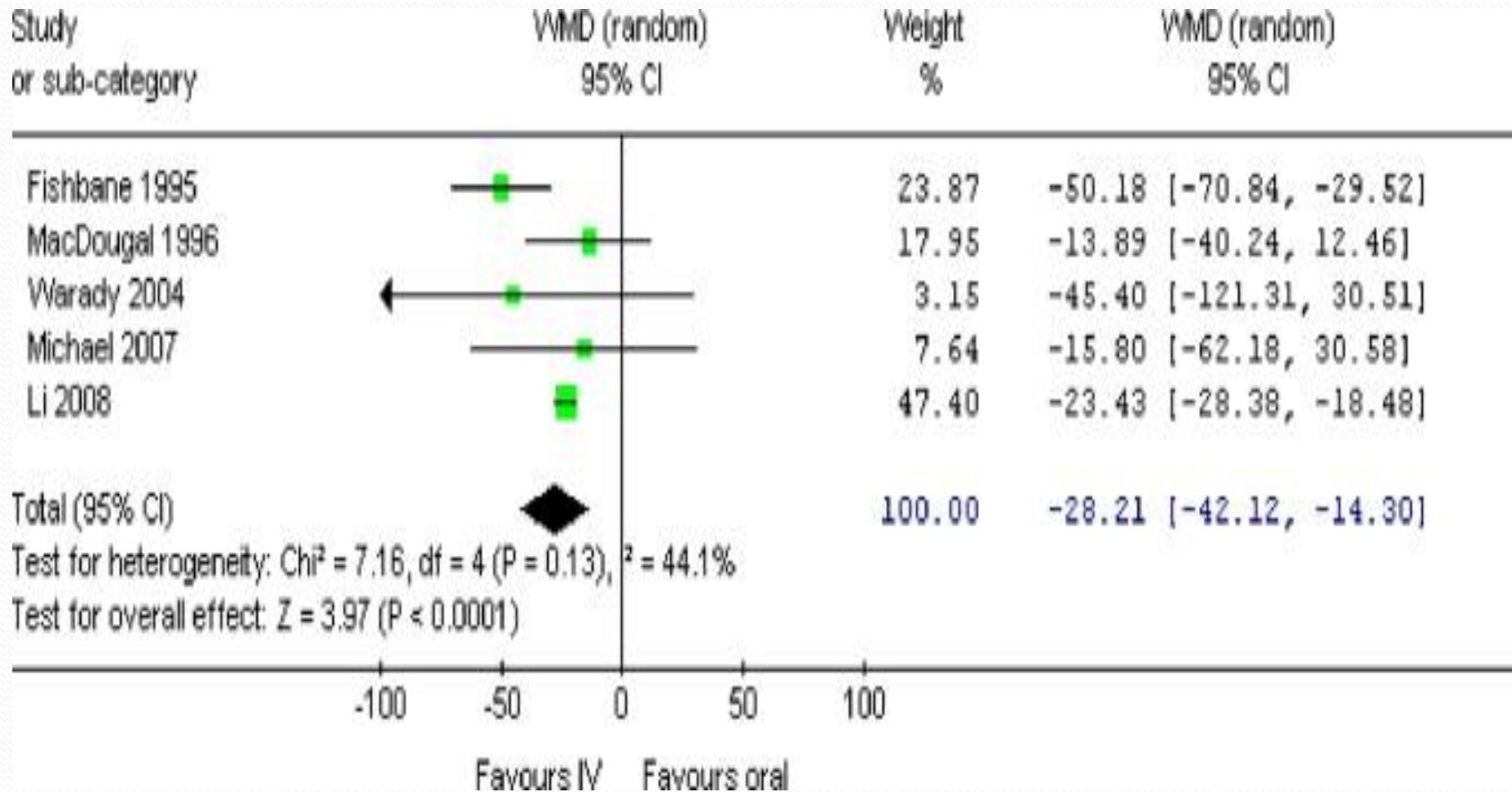


# Препарати заліза для парентерального застосування

Міжнародна назва	Торговельна назва	Форма випуску	Дозування	Кількість одиниць лікарського засобу у споживчій упаковці	Найменування виробника, країна	Ціна, грн.
<b>Заліза декстран (залізо III-валентного)</b>	ФЕРРОЛЕК-ЗДОРОВ'Я	розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл	50 мг/мл	по 2 мл в ампулі; по 5 ампул у картонній коробці	ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна	72.50
<b>Заліза карбоксимальтози</b>	ФЕРИНЖЕКТ®	розчин для ін'єкцій та інфузій	50 мг/мл	по 2 мл у флаконах №5	виробництво не розфасованої продукції, первинна та вторинна упаковка: БІПСО ГмбХ, Німеччина; ІДТ Біологіка ГмбХ, Німеччина; дозвіл на випуск серії: Віфор (Інтернешнл) Інк., Швейцарія	1491.17
<b>Заліза карбоксимальтози</b>	ФЕРИНЖЕКТ®	розчин для ін'єкцій та інфузій	50 мг/мл	по 10 мл у флаконах №1	виробництво не розфасованої продукції, первинна та вторинна упаковка: БІПСО ГмбХ, Німеччина; ІДТ Біологіка ГмбХ, Німеччина; дозвіл на випуск серії: Віфор (Інтернешнл) Інк., Швейцарія	1491.17
<b>Заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу</b>	ВЕНОФЕР®	розчин для внутрішньовенних ін'єкцій	20 мг/мл	по 5 мл. В ампулі № 5	Віфор (Інтернешнл) Інк., Швейцарія	689.63
<b>Заліза (III) гідроксид сахарозний комплекс, що еквівалентно вмісту заліза 20 мг</b>	СУФЕР®	розчин для внутрішньовенних ін'єкцій	20 мг/мл	по 10 мл у флаконі; по 1 флакону в комплекті з 1 контейнером по 100 мл з розчинником (розчин Натрію хлориду-Солювен 9 мг/мл) у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці в паці. Маркування українською мовою	ТОВ "Юрія-Фарм", Україна	295.50
<b>Заліза (III) гідроксид сахарозний комплекс, що еквівалентно вмісту заліза 20 мг</b>	СУФЕР®	розчин для внутрішньовенних ін'єкцій	20 мг/мл	по 5 мл в ампулі; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці у паці з картону. Маркування українською мовою	ТОВ "Юрія-Фарм", Україна	337.50
<b>Заліза (III) 100 мг у формі комплексу гідроксиду заліза (III) з декстраном</b>	ФЕРРУМ ЛЕК	розчин для ін'єкцій, 100 мг/2 мл	2 мл	по 5 ампул у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці	Лек фармацевтична компанія д.д., Словенія	55.69
<b>Заліза (III) 100 мг у формі комплексу гідроксиду заліза (III) з декстраном</b>	ФЕРРУМ ЛЕК	розчин для ін'єкцій, 100 мг/2 мл	2 мл	по 10 ампул у блістері, по 5 блістерів в картонній коробці	Лек фармацевтична компанія д.д., Словенія	521.83



# Ефект застосування в/в vs. пероральних препаратів заліза на вміст Нв у пацієнтів на діалізі





## **Застосування заліза у пацієнтів з анемією**

### **Перестороги щодо терапії препаратами заліза:**

- Коли застосовується ініціальна доза в/в заліза, *пропонується (2C)*:
  - моніторувати пацієнтів через 60 хв після інфузії
  - мати персонал, який пройшов тренінг щодо діагностики та надання медичної допомоги у разі виникнення невідкладних станів (G2.3)

### **За наявності активної системної інфекції**

- уникати застосування в/в заліза (G 2.4, без градації)



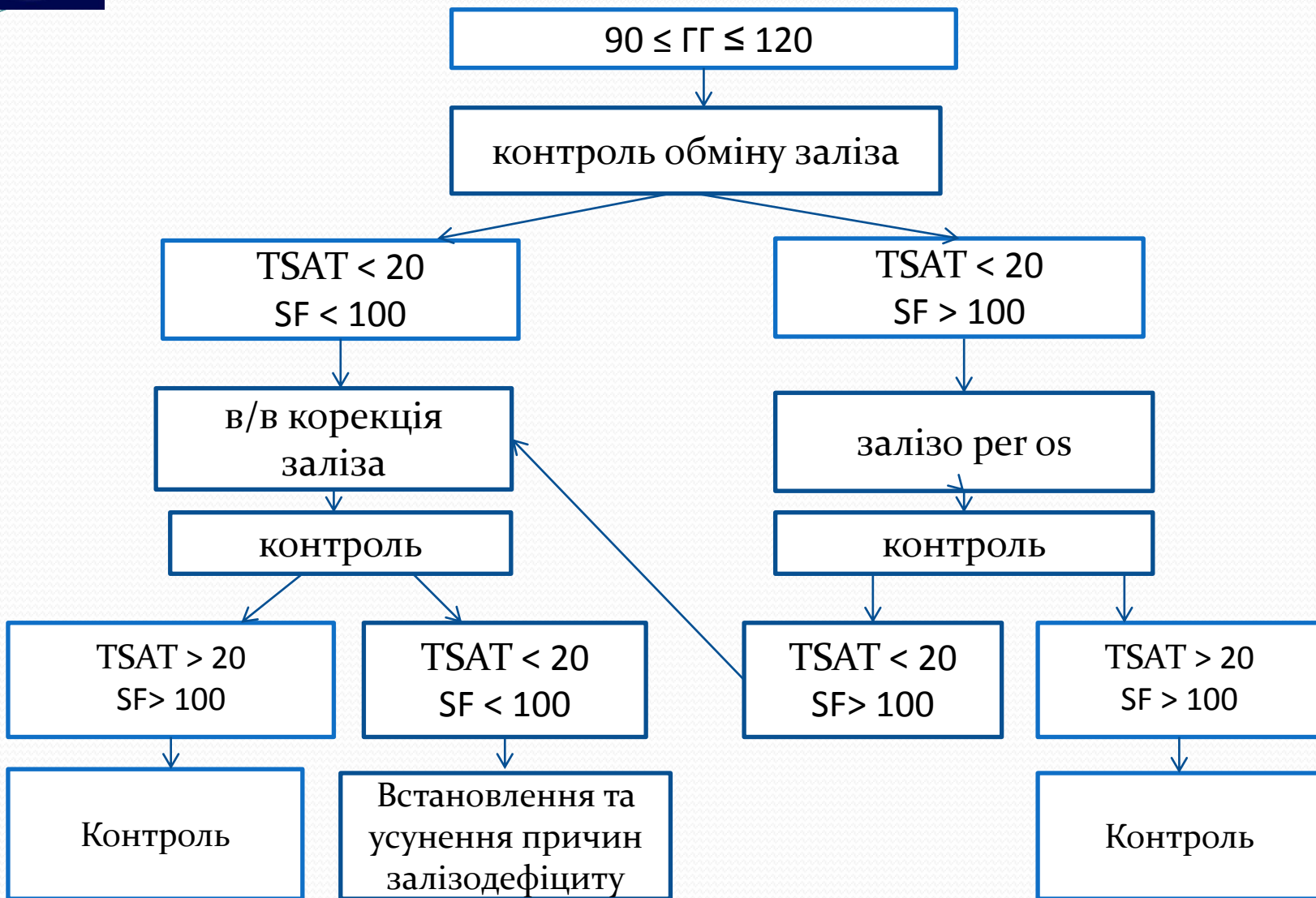
# Optimal Treatment of Anemia (ОРТА)

Дозування в/в препаратів заліза у пацієнтів на ГД:

- Абсолютний залізодефіцит  
30-50 мг/щодіалізу або 1 г за 6 – 10 тижнів.
- Фаза корекції  
150 мг заліза на кожне підвищення ГГ на 10 г/л.
- Підтримуюча фаза  
10 – 25 мг сахарату заліза щодіалізу  
або 1х100 мг сахарату заліза/місяць

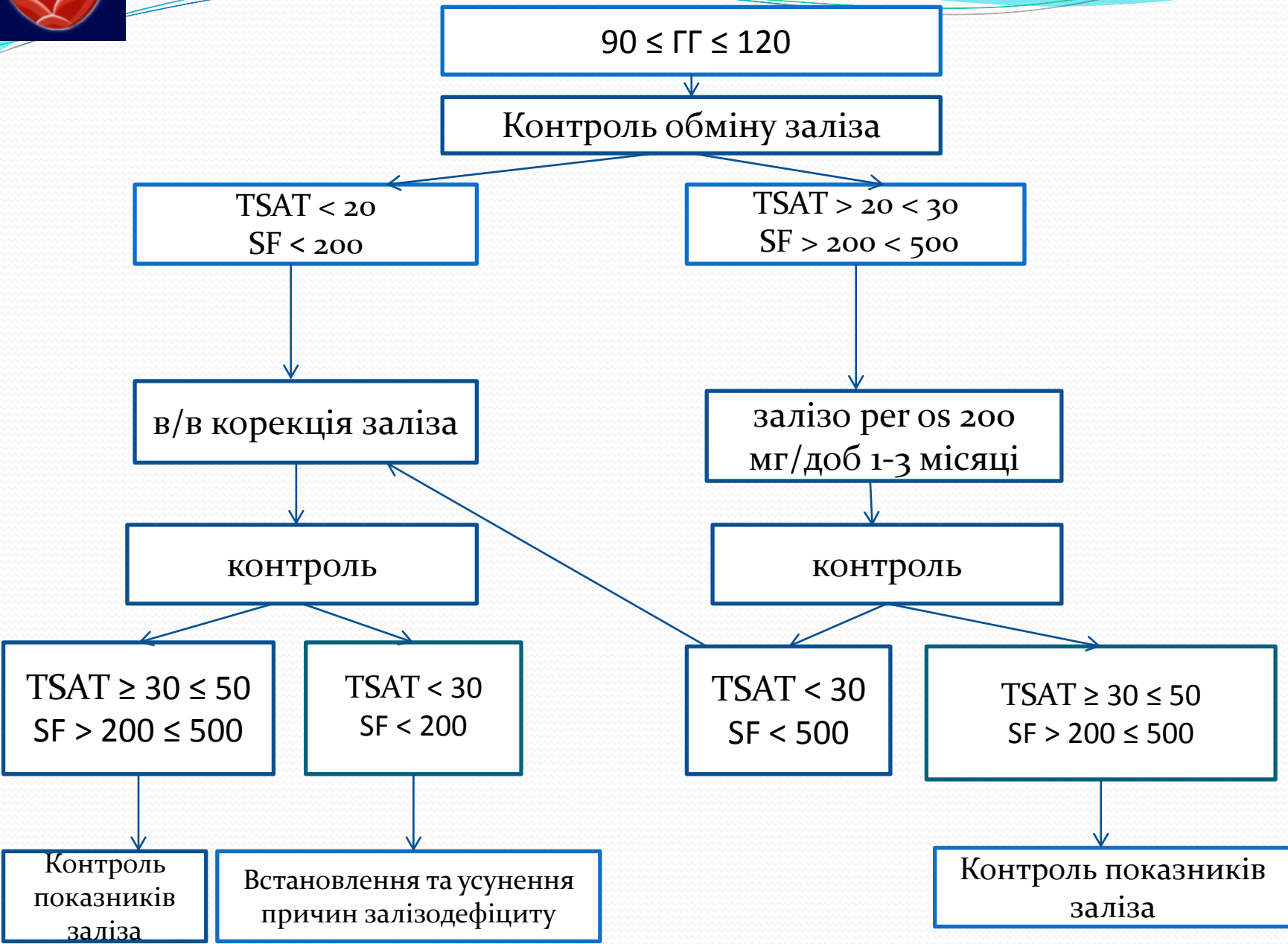


# Корекція порушень обміну заліза у хворих на ХХН III-V ст з анемією без ЕСЗ





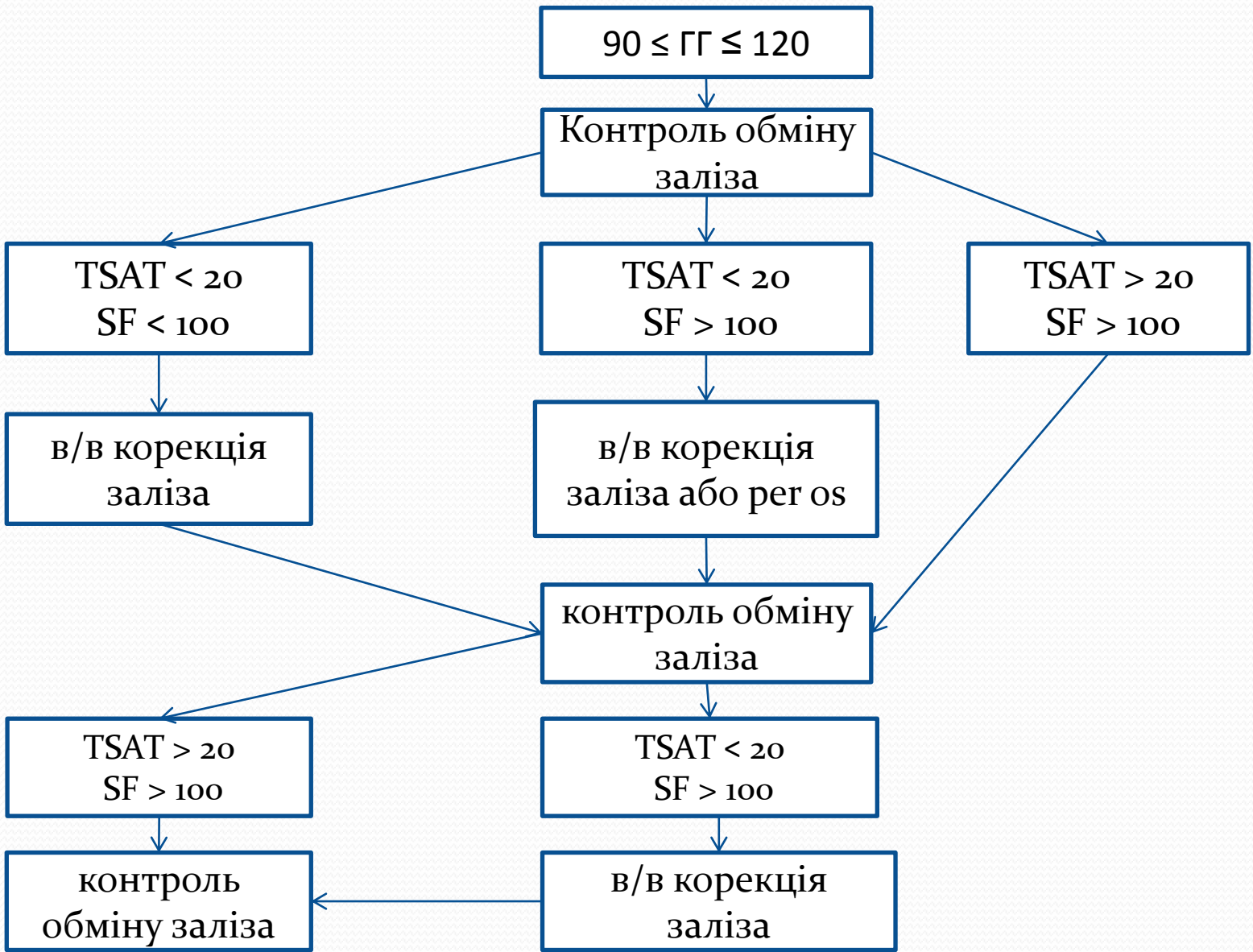
# Корекція порушень обміну заліза у хворих на ХХН III-V ст з анемією з ЕСЗ







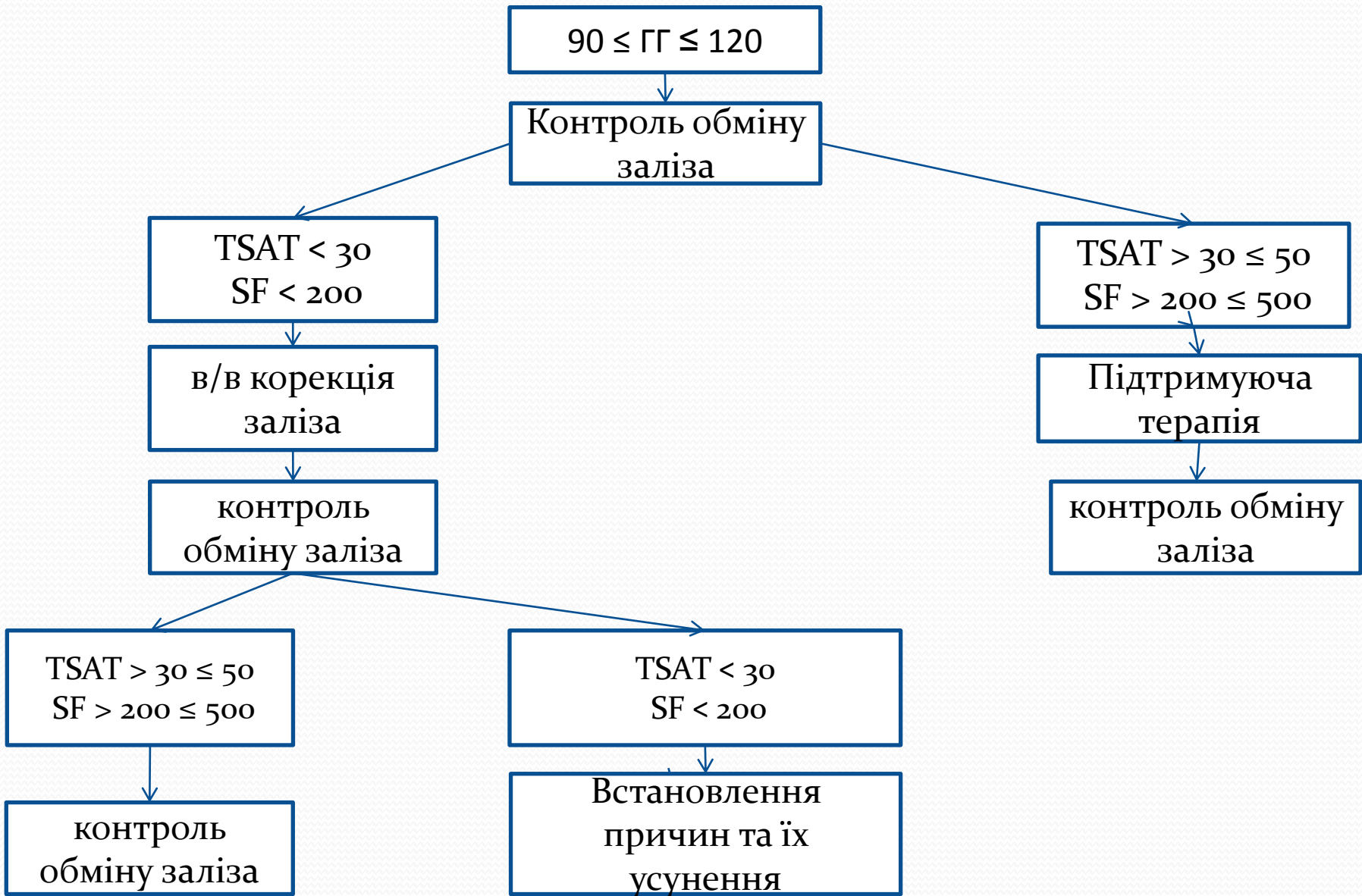
# Корекція порушень обміну заліза у хворих на ХХН VД ст без ЕСЗ







# Корекція порушень обміну заліза у хворих на ХХН VД ст з ЕСЗ





## Дефіцит заліза та його корекція у хворих на ХХН

SF > 500 mg/ml – вирішення питання про доцільність подальшого застосування заліза

TSAT > 30% – вирішення питання про доцільність подальшого застосування заліза

КНА-CARI 2013



## Генерики/біосиміляри

- **Генерики** – фармацевтична та біологічна еквівалентність гарантують терапевтичну еквівалентність (генерична парадигма, яка може бути застосована тільки для малих молекул, - ЕМА)
- **Біосиміляри:** ЕСЗ, ГКСФ, гормон росту, Inf  $\alpha$ , ННГ
- **Небіологічні комплексні ЛЗ (симіляри)**

Терапевтичні можливості та профіль безпеки генеричних копій небіологічних комплексних і органічних ЛЗ ( на прикладі «Venofer») суттєво відрізняються. Сахарат-заліза – наночастинка. Симіляри сахарату заліза не мають достатньої клінічної доказової бази.

“aut idem” – можлива заміна призначеного ЛЗ на більш дешевий


Проведені дослідження ( експериментальні та клінічні) свідчать про значні відмінності між оригінальними ЛЗ заліза та симілярами



# Застосування ЕСЗ для лікування хворих на ХХН

## ЕСЗ зареєстровані в Україні

Назва ЕСЗ	Доза	Ціна, грн
Епрекс	2000 ОД/0,5 мл	1840,00
	40000 ОД/мл	4694,070
Бінокрит	2000 МО	1630,24
	40000 МО	4396,41
Еповітан	2000 МО	1327,36
	4000 МО	2654,73
	10000 МО	5564,22
Епоетин-Фармекс	2000 МО	495,62
	4000 МО	941,06
	10000 МО	2195,81
Епобіокрин	1000 МО	315,00
	2000 МО	545,00
	4000 МО	1205,00
	10000 МО	1725,00



# Застосування ЕСЗ для лікування хворих на ХХН

## ЕСЗ зареєстровані в Україні

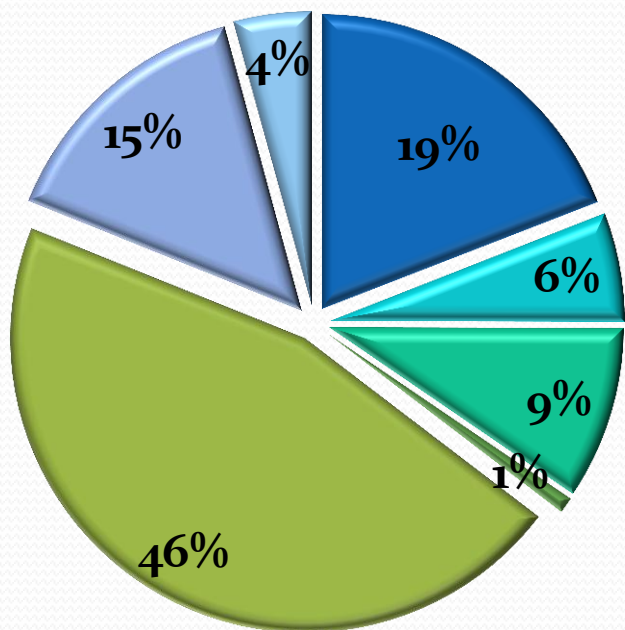
Назва ЕСЗ	Доза	Ціна, грн
Гемакс	2000 МО	391,28
	3000 МО	490,74
	4000 МО	624,38
	10000 МО	1643,13
	20000 МО	2782,37
	40000 МО	5477,11
Епобіокрин	1000 МО	330,00
	2000 МО	653,00
	4000 МО	1314,00
	10000 МО	3515,00
Рекормон	2000 МО	1388,59



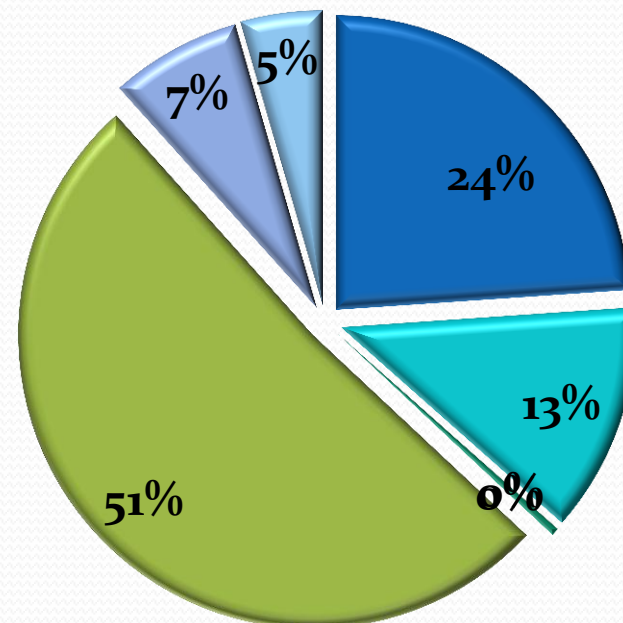
# Госпітальний ринок ЕСЗ в Україні, грн

1 півріччя 2014

1 півріччя 2015



- ARANESP AMGEN
- ЕРОБІОКРИН ВІОФАРМА
- GEMAX
- RECORMON
- ЕПОБІОКРИН АРТЕРІУМ
- EPREX
- MIRCERA
- EPOVITAN



- ARANESP AMGEN
- ЕРОБІОКРИН ВІОФАРМА
- GEMAX
- RECORMON
- ЕПОБІОКРИН АРТЕРІУМ
- EPREX
- MIRCERA
- EPOVITAN

Об'єм ринку в 2014 р. – 18 571 млн.

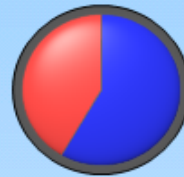
Об'єм ринку в 2015 р. – 15 667 млн.

# Застосування ЕСЗ в Україні

Group: EPO

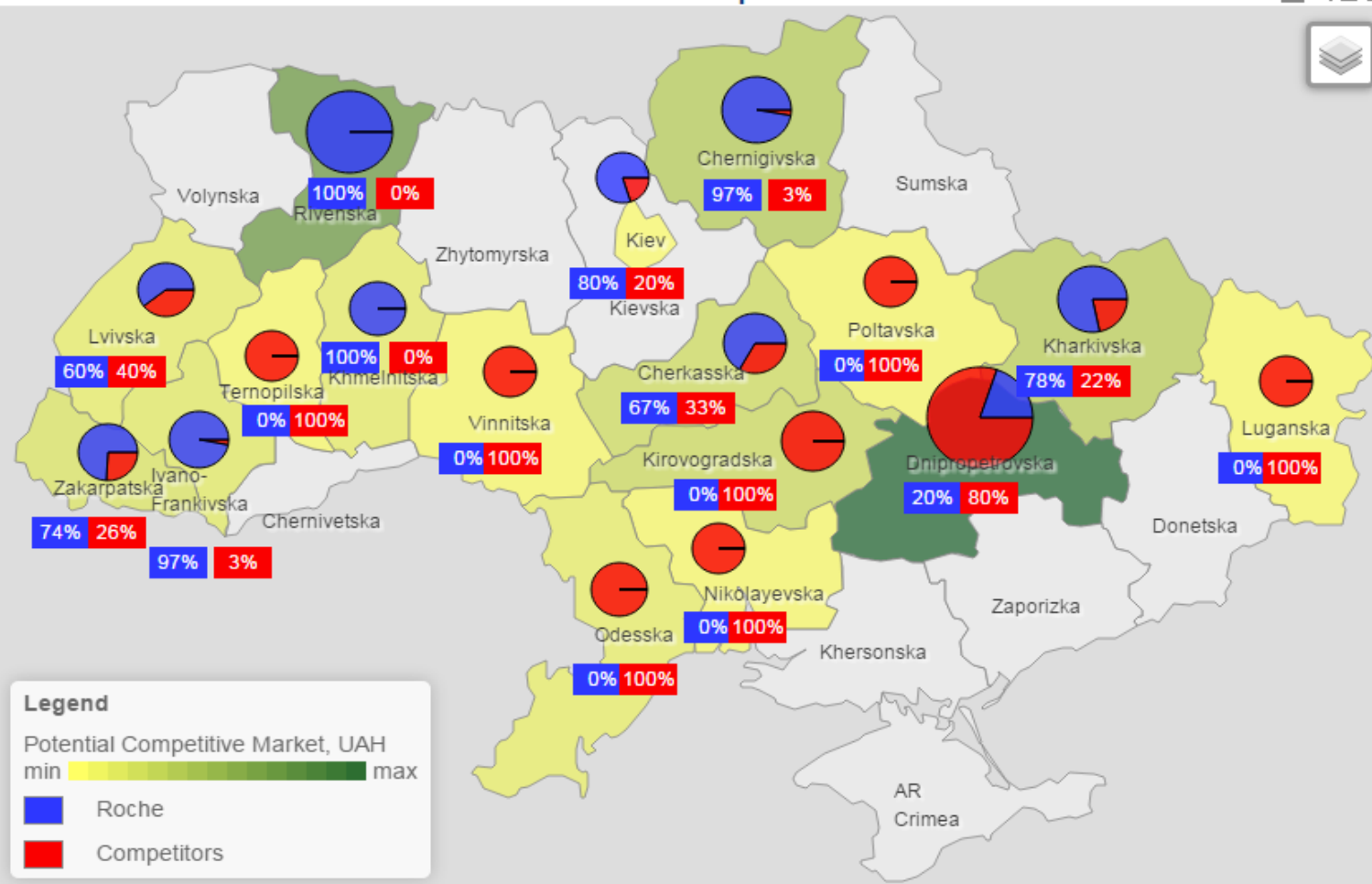
Help and support:  
accept@medbase.com.ua  
tel: (050) 381 62 21, (044) 585 97 22 (225)

Total sum, UAH:	15 666 732
Roche, UAH:	9 155 710 58%
Competitors, UAH:	6 511 022 42%



[Map](#) [Tender Table](#)

Tender Data on Map



**Legend**

Potential Competitive Market, UAH  
min max

Roche

Competitors



## Еритропоез стимулюючі засоби ( ЕСЗ)

	Шлях введення	T $\frac{1}{2}$ (год.)	CL (мл/год/кг)
ЕПО- $\alpha$	п/ш	19,4 $\pm$ 2,5	-
	в/в	6,8 $\pm$ 0,6	8,1 $\pm$ 0,2
ЕПО- $\beta$	п/ш	24,2 $\pm$ 2,6	-
	в/в	8,8 $\pm$ 0,5	7,9 $\pm$ 0,3
ДарбЕПО- $\alpha$	п/ш	48,8 $\pm$ 5,2	-
	в/в	25,3 $\pm$ 2,2	1,6 $\pm$ 0,3
CERA	0,4 мкг/кг п/ш	134 $\pm$ 19	0,49 $\pm$ 0,06
	0,8 мкг/кг в/в	139 $\pm$ 20	0,9 $\pm$ 0,13





## Застосування ЕСЗ для лікування хворих на ХХН з анемією

### Побічні ефекти ЕСЗ

- ГТ
- гіперкаліємія
- тромбоцитоз
- тромбоемболії
- “flu-like” симптоми (збільшення тривалості введення до  $\approx 5$  хв)
- шкірні реакції
- PRCA

### Протипоказання

- Неконтрольована ГТ
- тільки після оцінки співвідношення користь/шкода, особливо у разі злоякісних пухлин, інсульта, втручання на судинах



# Лікування анемії у хворих на ХХН з використанням ЕСЗ

- Лікування ЕСЗ повинно починатись з найнижчих доз для запобігання перевищення цільового рівня ГГ. Титрування доз повинно бути плавним і запобігати занадто швидкому зростанню рівня ГГ (більше 20 г/л за місяць).
- Застосування високих доз ЕСЗ у пацієнтів з неадекватною відповіддю повинно уважно оцінюватись на предмет шкоди від підвищення ризику серцево-судинних та користі від корекції анемії. Необхідно уникати прогресивного збільшення доз ЕСЗ у таких пацієнтів через ймовірні нереальні причини анемії.
- Високими дозами ЕСЗ вважаються 175 МО/кг/тиждень, 125 МО/кг/тиждень, 100 МО/кг/тиждень для хворих на ГД, ПД та у додіалізованому періоді відповідно.



# Застосування ЕСЗ для лікування хворих на ХХН з анемією

- Рекомендується обирати тип ЕСЗ, базуючись на (G 3.11.1, 1D):
  - особливостях застосування ЕСЗ (шлях введення, частота і т.д.)
  - інформації з безпеки
  - даних щодо клінічних наслідків
  - вартості
  - доступності
- Пропонується застосовувати тільки ЕСЗ, ухвалені незалежним регуляторним агентством. Специфічно для “копій” версій ЕСЗ, слід застосовувати тільки брендові біосиміляри (G 3.11.2, 2D)



# Застосування ЕСЗ для лікування хворих на ХХН

- Початок терапії ЕСЗ у пацієнтів із ХХН vД
- розпочинати терапію ЕСЗ для попередження зниження ГГ нижче 90 г/л, у разі  $ГГ > 80 < 100$  г/л (G3.4.3, 2B); розпочати ЕСЗ для попередження  $ГГ < 90$  г/л (G 3.4.3 2B)
- Потрібна індивідуалізація терапії, оскільки у деяких пацієнтів якість життя поліпшується якщо лікування ЕСЗ розпочати у разі  $ГГ > 100$  г/л (G3.4.4, без градації)



# Застосування ЕСЗ для лікування хворих на ХХН з анемією

## Частота моніторингу ГГ (G 3.12.1 – 3.12.3, без градації)

ЕСЗ	ГГ
Фаза корекції (G 3.12.1)	Щомісячно
Фаза підтримки ХХН НД (G 3.12.2) ХХН 5D (G 3.12.3)	Кожні три місяці Щомісячно

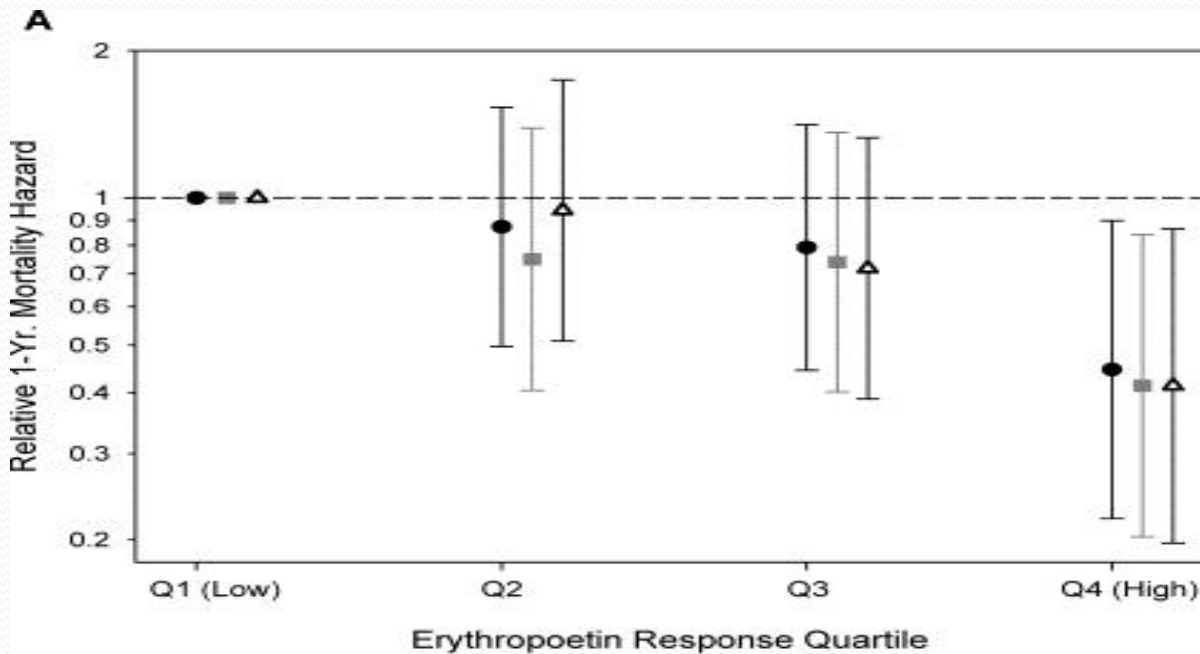


# Застосування ЕСЗ для лікування хворих на ХХН з анемією

- Ініціальна недостатня відповідь на ЕСЗ
- діагностується у пацієнтів, які не мають достатнього підвищення ГГ від ініціального рівня після застосування дози ЕСЗ, яка розрахована відповідно до маси тіла хворого (G 3.13.1, без градації)
- У пацієнтів із недостатньою відповіддю на ЕСЗ пропонується уникати повторних підвищень дози ЕСЗ більше ніж удвічі від ініціальної (G 3.13.2, 2D)
- Недостатня відповідь на ЕСЗ у подальшому
- діагностується у пацієнтів, які після лікування стабільними дозами ЕСЗ потребують два підвищення дози ЕСЗ на 50% від дози, на якій вони були стабільними (G 3.14.1, без градації)
- У пацієнтів із недостатньою відповіддю на ЕСЗ пропонується уникати повторних підвищень дози ЕСЗ більше ніж удвічі від дози, на якій вони мали стабільний рівень ГГ (G 3.14.2, 2D)



# Відповідь на еритропоетин та смертність від усіх причин



неурегульова  
на (●),  
Змішані  
випадки (■),  
повна(Δ)

**B**

Erythropoietin Response Quartile	Unadjusted Model		Case-Mix Model		Full Model	
	Hazard Ratio (95% CI)	P	Hazard Ratio (95% CI)	P	Hazard Ratio (95% CI)	P
1 (Low)	1 (reference)	NA	1 (reference)	NA	1 (reference)	NA
2	0.87 (0.50 to 1.53)	0.43	0.75 (0.40 to 1.39)	0.36	0.94 (0.51 to 1.74)	0.85
3	0.79 (0.44 to 1.41)	0.31	0.73 (0.40 to 1.35)	0.33	0.72 (0.39 to 1.33)	0.29
4 (High)	0.45 (0.22 to 0.90)	0.02	0.42 (0.21 to 0.85)	0.02	0.41 (0.20 to 0.87)	0.02



# Застосування ЕСЗ для лікування хворих на ХХН з анемією

- Лікування недостатньої відповіді на ЕСЗ
- У пацієнтів із ініціальною або набутою недостатньою відповіддю на ЕСЗ і лікування, встановити специфічні причини останньої та скоригувати їх (*G 3.15.1, без градації*)
- Для пацієнтів, відповідь яких на лікування залишається недостатньою після корекції її причин, *пропонується* індивіалізувати терапію, враховуючи відносні ризики та користь (*G 3.15.2, 2D*):
  - рівень зниження ГГ
  - застосування адекватних доз ЕСЗ
  - необхідність гемотрансфузій.





## Лікування низької відповіді на ЕСЗ

Легко корегується	Потенційно корегується	Неможливо корегувати
Абсолютний дефіцит заліза	Інфекція/запалення	Гемоглобінопатії
Дефіцит вітаміну В <sub>12</sub> /фолату	Неадекватний діаліз	Порушення кісткового мозку
Гіпотиреоз	Гемоліз	
ІАПФ/БРА	Кровотеча	
Недостатня адгезивність	Гіперпаратиреоїдизм	
	Червоноклітинна аплазія	
	Злоякісна пухлина	
	Недостатнє харчування	



## **Лікування анемії за наявності низької відповіді на ЕСЗ**

<b>Тести/оцінки</b>	<b>Результати та дії</b>
<b>Комплаєнс щодо лікування</b>	<b>Якщо недостатній, треба намагатися його поліпшити</b>
<b>Кількість ретикулоцитів</b>	<b>Якщо &gt;130 000/мкл, слід шукати джерело крововтрати (ендоскопія, колоноскопія)</b>
<b>Концентрація В<sub>12</sub> та фолатів у сироватці крові</b>	<b>Якщо низька, скорегувати</b>
<b>Оцінка обміну заліза</b>	<b>Якщо кількість заліза занижена, слід її скорегувати; перевірити пацієнта на наявність гемолізу</b>
<b>Паратгормон (ПТГ) сироватки крові</b>	<b>Якщо ПТГ підвищений, слід лікувати гіперпаратиреоїдизм</b>
<b>ЦРП сироватки</b>	<b>Якщо ЦРП підвищений, слід шукати та лікувати інфекцію/запалення</b>
<b>Недодіаліз</b>	<b>Покращити якість діалізу</b>
<b>Застосування ІАПФ\АРБ</b>	<b>Зменшити дозу або відмінити препарат</b>
<b>Стернальна пункція</b>	<b>Лікувати діагностовані стани – дискразію, інфільтрацію, фіброз</b>



# Резюме досліджень щодо помірної анемії

- Корекція помірної анемії ( $\text{ГГ} > 10$  г/дл) до нормального рівня мала помірно відношення користь/ризик (CREATE, CHOIR, TREAT)
- Вища частота СС подій у CHOIR, але не в TREAT
- Вища частота подій, пов'язаних із ТХНН у CREATE, але не в TREAT
- Сигнал, пов'язаний із злоякісністю, у TREAT
- У дослідженні TREAT абсолютний ризик інсульту, асоційованого з ЕСЗ, був 5% vs. 2,6%
- *Drueke T.B. et al., N. Engl. J. Med., 2006. 355: 2071-2084.*
- *Singh A.K. et al., N. Engl. J. Med., 2006. 355: 2085 – 2098*
- *Pfeffer M.A. et al., N. Engl. J. Med., 2009. 361: 2019 - 2032*



# **Застосування ЕСЗ для лікування хворих на ХХН**

## **Варіабельність рівня ГГ**

**Варіабельність рівня ГГ – коливання ГГ вище або нижче цільових значень.**

**Необхідний ретельний контроль рівня ГГ і відповідна корекція лікування для запобігання виходу і зменшення часу перебування концентрації ГГ поза межами цільового коридору ( $\geq 100$  ГГ  $\leq 120$  г/л).**



# Hemoglobin Variability and Mortality in ESRD

Wei Yang,\* Rubeen K. Israni,\*<sup>†</sup> Steven M. Brunelli,\*<sup>†</sup> Marshall M. Joffe,\* Steven Fishbane,<sup>‡</sup> and Harold I. Feldman\*<sup>†</sup>

*J Am Soc Nephrol* 18: 3164–3170, 2007.

**Table 2.** Association between hemoglobin exposure parameters and mortality\*

Exposure	HR (95% CI)
Absolute level of hemoglobin (per g/dl)	0.81 (0.77 to 0.84)
Temporal trend in hemoglobin (per g/dl per mo)	0.51 (0.44 to 0.59)
Hemoglobin variability	
per 0.50 g/dl	1.15 (1.10 to 1.20)
per 0.75 g/dl	1.24 (1.16 to 1.32)
per 1.00 g/dl	1.33 (1.22 to 1.45)
per 1.50 g/dl	1.53 (1.35 to 1.75)

\*Adjusted for variables in Table 1 and for one another. Survival analysis ( $n = 19,150$ ); deaths = 4536.



# Застосування ЕСЗ для лікування хворих на ХХН

## Причини варіабельності рівня ГГ

Фактори, пов'язані з ЛЗ

- **Фармакокінетика ЕСЗ**
- **Доза, частота та шлях введення ЕСЗ**
- Доза, частота та шлях введення препаратів заліза
- Одночасне застосування ЛЗ, які пригнічують еритропоез (ІАПФ, БРА та ін.)

Фактори, пов'язані з демографічними параметрами та клінічним статусом пацієнта

- Вік, стать, раса
- Рівень волеїї
- Комплаєнс
- Супутні захворювання (цукровий діабет, СЗСК та ін.)
- Причина ХХН
- Стани, пов'язані з ХХН

Гіперпаратиреоз

Залізодефіцит

Інфекція/запалення

Новоутворення

Особливості клінічної практики



## Застосування ЕСЗ для лікування хворих на ХХН

### Заходи для зменшення варіабельності рівня ГГ

- Більш частий контроль ГГ (1 раз на тиждень/2 тижні, а не раз на місяць)
- Перегляд дози ЕСЗ кожні 2 тижні, а не раз на місяць
- Довенне, а не підшкірне застосування ЕСЗ
- Вузкий цільовий коридор 105 – 115 г/л, а не 100-120 г/л
- Більш ретельне дозування ЕСЗ і ЛЗ заліза (зміна дози на 25%, а не подвоєння дози чи відміна)
- Переведення на ЕСЗ тривалої дії (особливо пацієнтів з низьким комплаєнсом)
- «Профілактичне» збільшення дози ЕСЗ у разі інфекцій, кровотеч, госпіталізації з інших причин
- Швидке і ефективне лікування інфекцій або запалення у пацієнтів з резистентністю до ЕСЗ
- Корекція гіперпаратиреозу
- Адекватне застосування препаратів заліза у разі застосування ЕСЗ з наявністю протоколу підтримуючого лікування
- Наявність протоколів лікування



# Застосування ЕСЗ для лікування хворих на ХХН

## Індивідуалізована терапія анемії

Цілі індивідуалізованої терапії анемії  
у пацієнтів з ХХН:

- Індивідуальне визначення доцільності застосування ЕСЗ та цільового рівня ГГ з урахуванням супутніх захворювань, віку, статі, фізичної активності.
- Досягнення цільового рівня ГГ шляхом застосування мінімальної доз ЕСЗ та/або ЛЗЗ
- Пошук та корекція причин анемії у пацієнтів, які мають неадекватну відповідь на терапію ЕСЗ.
- Недопущення коливань рівня ГГ  $> 10$  г/л
- Уникнення тривалої персистенції низьких ( $< 90$  г/л) або високих рівнів ГГ ( $> 130$  г/л)



**Збільшення тривалості життя**





## **Застосування ЕСЗ для лікування анемії**

- Діагностика червоноклітинної аплазії (ЧКА) потрібна, коли у пацієнта, який >8 тижнів отримує ЕСЗ, відбувається (G 3.17.1, без градації) :
  - швидке зниження рівня ГГ на 5 – 10 г/л/тиждень або виникає потреба у гемотрансфузіях 1-2 р/тиждень,
  - нормальна кількість тромбоцитів та лейкоцитів,
  - абсолютна кількість ретикулоцитів <10 000(мкл)
- *Рекомендується* припинити терапію ЕСЗ у разі розвитку ЧКА (G 3.17.2, 1A)
- *Рекомендується* розпочати терапію пегінезатидом у пацієнтів з ЧКА медійованої антитілами (G 3.17.3, 1B)



## Анемія після трансплантації нирки

- Анемія розвивається приблизно у 40% чоловіків та жінок у період від 6 місяців до 5 років після трансплантації нирки
- Розповсюдженість та тяжкість анемії наростають з часом після трансплантації нирки
- Посттрансплантаційна анемія асоціюється із погіршенням виживання пацієнтів та трансплантатів порівняно з хворими після трансплантації нирки без анемії
- Предиктори посттрансплантаційної анемії включають:
  - Пізня функція трансплантату, інтермітуючі інфекції
  - Застосування імуносупресивних препаратів (інгібіторів MTOR), ІАПФ
  - Характеристики донорського органу, такі як більший хронологічний вік донора

*Wilflingseder et al. Nephrol. Dial. Transpl. 2009; 24: 1015 – 23*

*Fichbane S. KI, 2009, 76: 376-382*



# Анемія після трансплантації нирки

## Прогнозонегативні критерії смерті

- Анемія (ГГ < 11 г/дл) (ВШ 1.50)
- Внутрішньовенне застосування препаратів заліза (ВШ 1.47)
- Застосування еритропоетину (ВШ 1.57)
- Підвищене відношення еритропоетин/ ГГ (>1030 ОД/тиждень на г/дл) (ВШ 1.73)
- *Solid et al., Kidney Int. 2007; 71: 425-30*



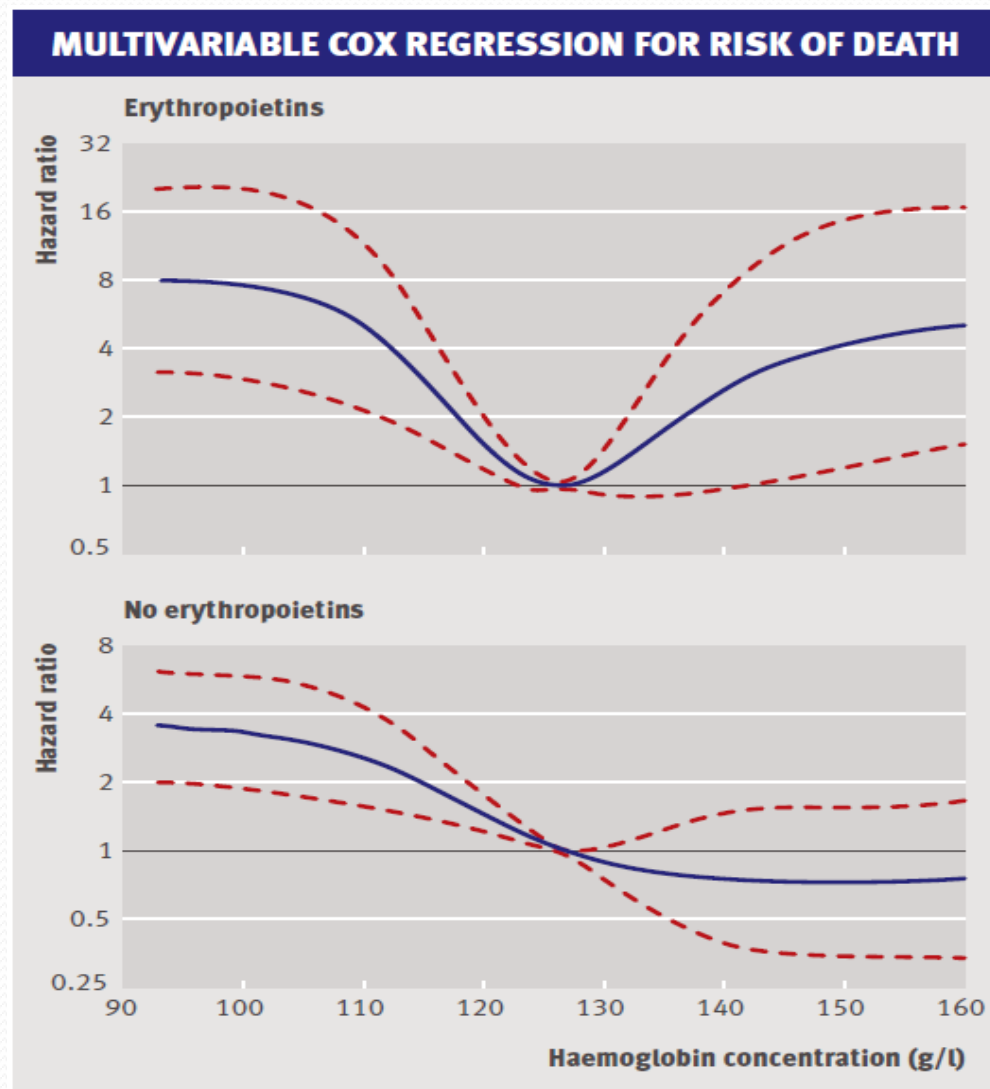
# Анемія після трансплантації нирки

Еритропоетин підвищував ризик смерті у пацієнтів із трансплантатом нирки

Відношення ризиків:  
2.8 (95% ДІ 1.0 – 7.9)  
у пацієнтів,  
лікованих  
еритропоетином  
(ГГ 140 г/л vs. 125 г/л)

Відношення ризиків:  
0.7 (95% ДІ 0.4 – 1.5)  
у нелікованих  
пацієнтів (ГГ 140 г/л  
vs. 125 г/л)

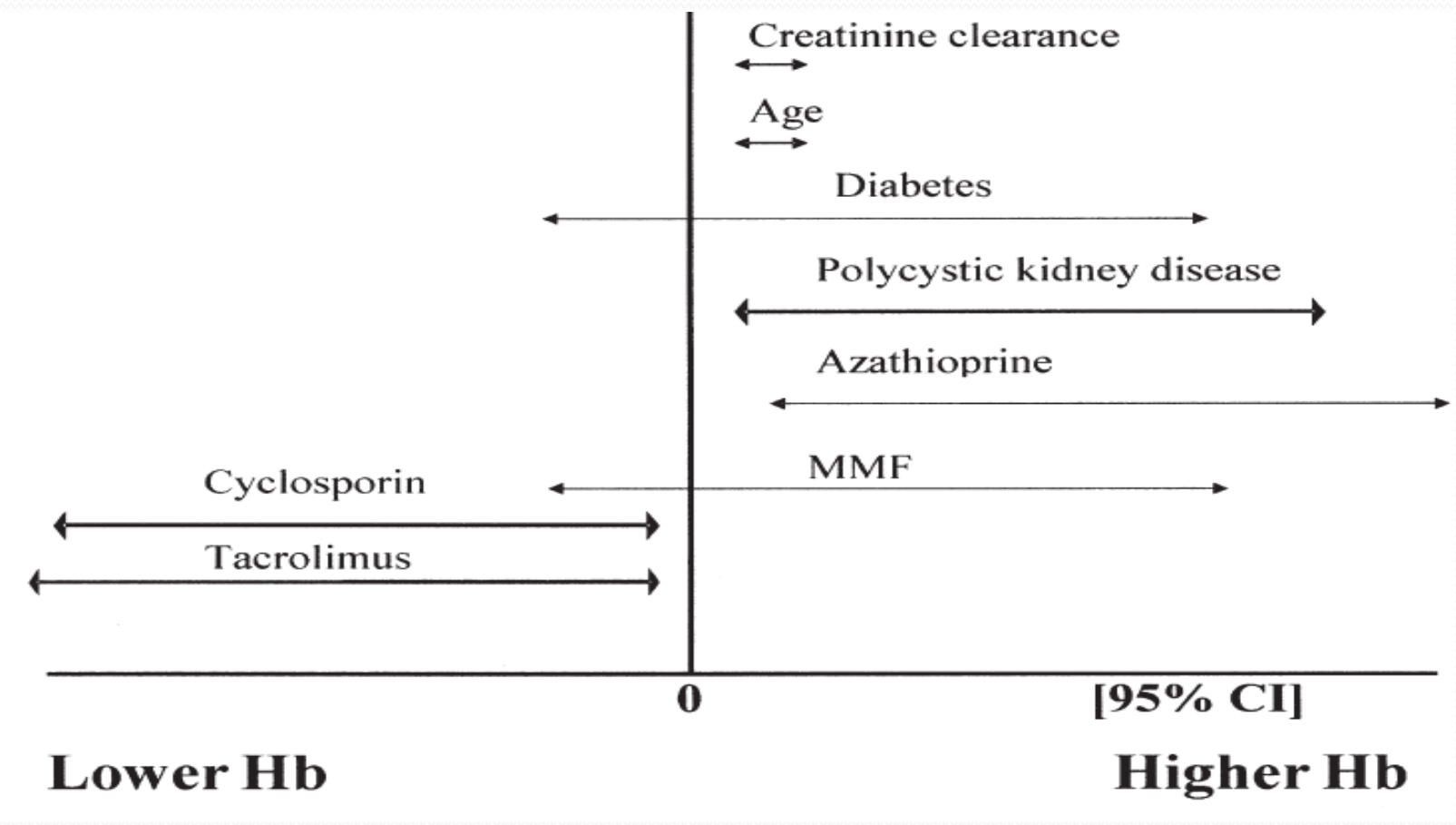
(Heinze G. et al., *BMJ*. 2009;  
339:b4018)





# Анемія після трансплантації нирки

## Імуносупресивна терапія як фактор ризику





# Застосування трансфузії еритроцитів для лікування анемії

- *пропонується*, що користь трансфузії еритроцитів перевищує ризик, якщо (G 4.1.3, 2C):
- терапія ЕСЗ є неефективною
- ризики терапії ЕСЗ можуть перевищити користь від них
- припускається, що трансфузія еритроцитів не може базуватися тільки на визначенні рівня ГГ, а має застосовуватись з урахуванням наявних симптомів анемії (G 4.1.4, 2C).



# Сенсибілізація та трансплантація нирки

**Середній час очікування на трансплантацію був на 2 міс вищий у пацієнтів з гемотрансфузіями, ніж без гемотрансфузій**

- Високі титри PRA призводили до подовження часу очікування:

- PRA 0% - середній час очікування 2.5 р.;
- PRA 1 -19% - середній час очікування 2.9 р.;
- PRA 20 - 79% - середній час очікування 4.5 р.;
- PRA > 80% очікували найдовше (% пацієнтів збільшився від 7% при внесенні до списку до 13.5 % через 5 років після внесення до списку)

**Гемотрансфузія під час перебування у листі очікування пов'язана з:**

- 5-разовим підвищенням ризику смерті під час перших 5 років перебування у листі очікування трансплантації;
- 11% зменшення можливості проведення трансплантації у перші 5 років.

*USDRS Annual Data Report, 2010*





# Частота інфекцій, асоційованих із трансфузіями / кількість трансфузій

Потенційні ризики, асоційовані із трансфузіями	Частота ускладнень, асоційованих із трансфузіями*
Гепатит В	1 на 282 000 - 1 на 357 000 †
Вірус Західного Нілу	1 на 350 000 ‡
Смерть від бактеріального сепсису	1 на 1 000 000 ‡
Гепатит С	1 на 1 149 000 †
ВІЧ	1 на 1 467 000 †

\* Дані США

† Carson J.L. et al.

‡ Rawn J. et al.



# ВИСНОВКИ

1. Розповсюдженість анемії у хворих на ХХН удвічі вища, ніж у загальній популяції та збільшується відповідно до ступеня тяжкості ХХН.
2. Розповсюдженість анемії у пацієнтів I-V ст. невідома; у хворих на ХХН VД вона сягає 95%.
3. Незважаючи на застосування ЕСЗ та ЛЗЗ, відповідно у 60%/90% хворих на ХХН VД цільовий рівень ГГ був досягнутий лише у 28% пацієнтів.
4. Наявність анемії необхідно моніторувати незалежно від стадії ХХН.
5. Слід дотримуватись об'єму моніторингу та частоти його виконання, яка визначається стадією ХХН, застосуванням ДНЗТ, ЕСЗ та/або ЛЗЗ.
6. У кожному самостійному відділенні/ центрі нефрології та діалізу слід створити локальний протокол діагностики та лікування анемії у хворих на ХХН, дотримання якого необхідно аналізувати щонайменше 1 раз на 6 місяців.



*ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!*