

2. Багдасарова И. В. Применение микофенолата мофетила при нефротическом синдроме у детей (обзор литературы) / И. В. Багдасарова, О. В. Лавренчук, С. П. Фомина // Український журнал нефрології та діалізу. – 2006. – № 1. – С. 50-53.
3. Вознесенская Т. С. Мофетила микофенолат в терапии нефротического синдрома у детей / Т. С. Вознесенская, Т. В. Сергеева // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 45-47.
4. Фомина С. П. Использование циклоспорина А и микофенолата мофетила при первичном гломерулонефрите с нефротическим синдромом у детей (гормоночувствительный вариант) / С. П. Фомина, И. В. Багдасарова // Український журнал нефрології та діалізу. – 2009. – № 2. – С. 38-41.
5. Davin J.-C. Nephrotic syndrome in children: from bench to treatment [Електронний ресурс] / J.-C. Davin, N. W. Rutjes // International Journal of Nephrology : SAGE-Hindawi Access to Research/ - 2011. - Режим доступу до журн. : <http://www.hindawi.com/journals/ijn/2011/372304/>
6. Gellerman J. Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mophetile / J. Gellerman, U. Querfeld // *Pediatr. Nephrol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 101-104.
7. Hodson E. M. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children [Електронний ресурс] / E. M. Hodson, N. S. Willis, J. C. Craig // *Cochrane Database Syst. Rev.* (1) : CD002290 [updated 2008, cited 2010]. - 2008. - Режим доступу до журн. : <http://www.thecochran elibrary.com/>
8. Hodson E. M. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children [Електронний ресурс] / E. M. Hodson, N. S. Willis, I. C. Craig // *Cochrane Database Syst. Rev.* (4) : CD001533 [updated 2007, cited 2010]. – 2007. - Режим доступу до журн. : <http://www.thecochran elibrary.com/>
9. Mycophenolate mofetil for steroid-dependent nephrotic syndrome: a phase II Bayesian trial / V. Baudouin, C. Alberti, A. L. Lapeyraque [et al] // *Pediatr. Nephrol.* – 2012. – Vol. 27. – P. 389-396.
10. Ulinski T. New treatment strategies in idiopathic nephrotic syndrome / T. Ulinski, B. Aoun // *Minerva Pediatr.* – 2012. – Vol. 64. – P. 135-143.

Надійшла до редакції 02.11.2012
 Прийнята до друку 27.11.2012

© Дудар І.О., 2012

УДК 616.61-002.27:616.155.194

І.О. ДУДАР

КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ: ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ У ХВОРОГО НА ХХН ІІІ СТАДІЇ З УРАХУВАННЯМ ПРАКТИЧНИХ КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ KDIGO 2012.

I. DUDAR

CLINICAL OBSERVATION OF TREATMENT OF ANEMIA IN PATIENT WITH CKD-III BASED KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR ANEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE 2012.

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ
 Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу

Ключові слова: анемія, хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, еритропоетин, лікування.

Keywords: anemia, chronic kidney disease, hemodialysis, erythropoietin, treatment.

Резюме. Проанализирован клинический случай ведения больного с хронической болезнью почек III стадией на фоне сахарного диабета и анемией. Рассмотрены неточности ведения больного с учетом клинических рекомендаций по лечению анемии у пациентов с хронической болезнью почек 2012 года, определены основные направления дальнейшего лечения анемии.

Summary. We analyzed the clinical case of a patient with chronic kidney disease stage III with diabetes mellitus and anemia. Marked errors of the patient with the KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease 2012, identified key areas for further treatment of anemia.

Практичні рекомендації KDIGO 2012 з лікування анемії при хронічній хворобі нирок (ХХН) ґрунтуються на систематичних клінічних оглядах та доказових положеннях, отриманих до березня

2012 року забезпечують необхідну інформацію для діагностики, оцінки та лікування дорослих пацієнтів та дітей на додіалізі, діалізі стадії хвороби та після трансплантації нирки з анемією та ризиками її виникнення. У рекомендаціях поряд з доказовими положеннями визначені і положення, які не мають достатньої доказової сили та потребують подальших досліджень. Однак клінічна практика вимагає прийняття рішень, саме тому експерти висловлюють свою думку з оцінкою “низької сили рекомендації та

Дудар Ірина Олексіївна
 irina_d@ukr.net

якості доказовості”, або зовсім без оцінки (думка). Рекомендації створені для ознайомлення з доступною інформацією сприяння у прийнятті клінічних рішень.

З огляду на існуючі рекомендації ми проаналізували клінічний випадок.

У відділення нефрології та діалізу Київського міського науково-практичного центру КМЛН№3 в червні 2012 року поступила хвора 58 років з діагнозом: ЦД 2 типу, тяжкий ступінь, стан компенсації, ХХН 3 стадії, діабетична нефропатія. Артеріальна гіпертензія. Анемія. Хронічний холецистит.

Із анамнезу: хворіє на цукровий діабет впродовж 2 років, діабетичну нефропатію впродовж 2 років, має ішемічну хворобу серця. Знаходиться під спостереженням ендокринологів. Останнє обстеження 4 місяці тому, загальний аналіз крові не зроблено.

Приймає лікування двома антигіпертензивними препаратами, в тому числі кардосал у дозі 40мг/добу, статини та аспірин. З приводу анемії проводиться лікування глобіроном 1 т на добу впродовж 1 місяця. Діабет добре контролюється.

При огляді: вага пацієнтки 95 кг, ІМТ – 34 кг/м², периферичні набряки, артеріальний тиск – 130/80 мм.рт.ст. Лабораторні дослідження: глікозований гемоглобін 6,1%, рівень креатиніну сироватки 180 мкмоль /л, швидкість клубочкової фільтрації 46 мл/хв на 1,73 м², гемоглобін 83 г /л, середній об’єм еритроцитів 98 мкм³, ретикулоцитів 31x10⁹/л, лейкоцитів 6,5x10⁹/л, тромбоцитів 250x10⁹/л, феритин у сироватці 150 нг/мл, насичення трансферину сироватки (TSAT) 18%. Добова втрата білку 2 г.

Питання 1: як часто рекомендовано обстежувати пацієнта з приводу анемії?

Відповідна рекомендація:

Частота проведення тестів на анемію.

- 1.1. У пацієнтів без анемії необхідно визначати концентрацію гемоглобіна за наявності клінічних показників (немає ступеню доказовості): щонайменше – щорічно у пацієнтів з ХХН III стадії; щонайменше – двічі у рік у пацієнтів з ХХН IV-V стадії до діалізу; щонайменше – кожні три місяці у пацієнтів з ХХН V стадії на гемо-та перитонеальному діалізі.
- 1.2. У пацієнтів з анемією, які не отримують лікування еритропоедин – стимулюючими препаратами (ЕСП) необхідно визначати концентрацію гемоглобіна за наявності клінічних показників (немає ступеню доказовості): щонайменше – кожні три місяці у пацієнтів з ХХН III-V стадії до діаліза та на перитонеальному діалізі; щонайменше – щомісяця у пацієнтів з ХХН V стадії на гемодіалізі.

Таким чином, наявність анемії у нашої хворої диктує необхідність її обстеження кожні 3 місяці.

Питання 2: як обстежувати пацієнтку з анемією?

Відповідні рекомендації KDIGO.

1.4. У пацієнтів з ХХН та анемією (незалежно від віку та стадії ХХН) первинне обстеження включає (немає ступеню доказовості):

- Аналіз крові клінічний (АКК) – концентрацію гемоглобіна, індекси еритроцитів, кількість та диференційований кількісний аналіз лейкоцитів, кількість тромбоцитів.
- Абсолютну кількість ретикулоцитів.
- Рівень феритину сироватки.
- Сатурація трансферину сироватки (TSAT)
- Рівень вітаміну В₁₂ та фолатів у сироватці.

Клінічний аналіз крові інформує про тяжкість анемії, яка оцінюється за рівнем гемоглобіну, а не за рівнем гематокриту (останній не стабільний, визначення його не стандартизовані та залежать від обладнання). Анемія при ХХН гіпроліферативна, як правило, нормохромна та нормоцитарна, морфологічно не відрізняється від анемії хронічного запалення. Дефіцит фолатів та вітаміну В₁₂ супроводжується макроцитозом, а дефіцит заліза та спадкові порушення синтезу гемоглобіна (таласемії) – мікроцитозом. Тривалий дефіцит заліза може проявлятися гіпохромією – зниженням гемоглобіну в еритроциті. Наявність лейкопенії та тромбоцитопенії, відхилення у диференційованому підрахунку лейкоцитів є нетиповими для анемії при ХХН та можуть вказувати на системні порушення гемостазу, потребують дообстеження у гематолога. Визначення рівня ЕПО не рекомендується, так як проліферативна активність ЕПО найбільш просто оцінюється за абсолютною кількістю ретикулоцитів, їх число низьке. Велика кількість ретикулоцитів може свідчити про тривалі крововтрати або гемоліз. Не продемонстровано, що рівень гепсидину має більшу діагностичну цінність, ніж стандартні тести стану обміну заліза.

Таким чином, загальний аналіз крові, оцінка обміну заліза, фолатів та вітаміну В₁₂ необхідно зробити до лікування анемії, і перш за все препаратами заліза.

Питання 3: як лікувати залізодефіцит у нашої пацієнтки?

Відповідні рекомендації KDIGO.

2.1.1. Пацієнтам з ХХН та анемією призначення лікування препаратами заліза має відбуватися з урахуванням потенційних переваг відміни або мінімізації гемотрансфузій, терапії ЕСП та пов’язаних з анемією симптомів та ризиком шкоди для окремих пацієнтів (анафілактоїдні, або інші гострі реакції).

ції, невідомі довгострокові ефекти) (немає ступеню доказовості).

2.1.2. Пацієнтам з ХХН та анемією, яким не проводилася терапія залізом та ЕСП рекомендовано провести пробну терапію внутрішньовенними препаратами заліза (або 1-3 місячний курс пероральними препаратами заліза на додіалізних стадіях ХХН) (2С) якщо TSAT<30%, ферити < 500нг/мл (мкг/л); бажано добитися збільшення концентрації гемоглобіна без лікування ЕСП та досягти бажаних рівнів обміну заліза.

За наявності дефіциту заліза (TSAT<30%, феритин<500нг/мл), терапія внутрішньовенними або пероральними препаратами заліза є терапією першої лінії, так як корекція дефіциту заліза може швидко компенсувати пов'язану з дефіцитом анемію. Крім того, виявлення дефіциту заліза та пошук його причин можуть бути підґрунтям діагностики інших хвороб у пацієнта (шлунково-кишкового тракту, ятрогенні втрати, вплив супутньої терапії). Терапія залізом, особливо при внутрішньовенному введенні, здатна посилити еритропоез, збільшити рівень гемоглобіну у пацієнтів з анемією, навіть за умови відсутності абсолютного дефіциту заліза, та навіть після дослідження кісткового мозку, яке вказує на адекватні запаси заліза. Цільові рівні феритину та TSAT визначені з урахуванням критеріїв діагностичної чутливості, специфічності та безпечності. Слід зазначити, що попередні рекомендації KDIGO 2006 року орієнтувалися на цільові рівні феритину >200мкг/л у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом та > 100мкг/л у пацієнтів з додіалізними стадіями ХХН та при лікуванні перитонеальним діалізом при рівнях TSAT>20%. Однак проведені дослідження продемонстрували, що більшість пацієнтів при даних показниках обміну заліза відповідають на лікування препаратами заліза збільшенням гемоглобіна та зменшенням дози ЕСП препаратів. Саме тому лікування препаратами заліза показано при TSAT<30%, феритину<500нг/мл. Залізо можна вводити перорально та внутрішньовенно, внутрішньом'язево, як правило, залізо не вводиться. Кожний із шляхів призначення заліза має свої переваги та недоліки. Пероральному прийому препаратів надається перевага на додіалізних стадіях ХХН. Їх призначення не супроводжується серйозними побічними ефектами, однак типовими є шлунково-кишкові порушення, які можуть обмежити їх прийом. Перорально призначають залізо в дозі, яка забезпечує надходження 200 мг елементарного заліза на добу (вміст у препаратах елементарного заліза різний: сульфат заліза містить 60 мг елементарного заліза, глюконат заліза - 35 мг, фумарат заліза - 65 мг). Названі препарати відносяться до ліків короткої дії. Пролонговані форми з повільним ви-

вільненням заліза переважно в дванадцятипалій кишці можна використовувати до прийому їжі або приймати на ніч, по 1-2 капсули на добу одноразово. Основні препарати пролонгованої дії: сорбіфер-Дурулес, тардиферон-ретард та ін. Існує нова лікарська форма трьохвалентного заліза - ферум-лек (1 таблетка містить залізо у формі комплексу гідроксиду заліза (III) з полімальтозою – 100 мг). Якщо лікування пероральним залізом впродовж 1-3 місяців не ліквідувало залізодефіцит, слід почати лікування внутрішньовенним введенням заліза.

Внутрішньовенні препарати заліза знімають проблему прихильності до лікування та ефективні в корекції дефіциту заліза, однак потребують внутрішньовенного доступу та мають не часті, але серйозні побічні реакції. Рішення про шлях введення препарату ґрунтується на тяжкості анемії, рівні дефіциту заліза, переносимості та ефективності попереднього лікування препаратами заліза, прихильності до неї, вартості, можливості забезпечити судинний доступ без шкоди для можливості створення судинного доступу в майбутньому.

Питання 4: чи потрібно контролювати показники обміну заліза?

Відповідна рекомендація KDIGO.

2.2.1. Оцінка обміну заліза (TSAT та феритин) має бути проведена щонайменше – кожні три місяці лікування ЕСП, а також для прийняття рішення про початок та продовження лікування залізом, (немає ступеню доказовості). Отже через 3 місяці лікування залізом, необхідно перевірити показники обміну заліза на предмет ліквідування дефіциту заліза.

Питання 5: чи може хронічний холецистит бути причетним до виникнення анемії у нашій хворобі?

Безумовно, наявність хронічної інфекції, особливо загострення вносять особливості у діагностичний пошук (клінічна картина, підвищення температури тіла, С реактивний білок), пояснює істотне збільшення феритину (гостро фазовий білок) при низьких показниках TSAT, посилює хронічне запалення та вносить свою частку у анемію при ХХН, як-то додаючи до нефрогенної анемії анемію хронічного запалення. Крім того наявність хронічного запалення вносить свої корективи в лікування пацієнта.

Відповідна рекомендація KDIGO.

2.4.1. Бажано уникати внутрішньовенного призначення препаратів заліза при активних системних інфекціях (немає ступеню доказовості).

Залізо є необхідним елементом для росту та проліферації більшості патогенних мікроорганізмів (бактерії, віруси, гриби, паразити, гель-

мінти), впливає негативно на імунну систему та реакцію організму на мікроби. Деякі теоретичні та експериментальні роботи свідчать, що залізо може погіршити перебіг інфекцій, хоча клінічних досліджень небагато.

Відповідна рекомендація KDIGO.

3.1. Пацієнтам з ХХН та анемією бажано виключити усі причини анемії, які можливо скорегувати (включаючи дефіцит заліза та стан запалення) до початку терапії ЕСП (немає ступеню доказовості).

Наявність активного запалення є показанням до його лікування в першу чергу. У пацієнта з запальним процесом, включаючи бактеріальні та вірусні інфекції, корекція запального процесу вже сама по собі може привести до покращення показників анемії.

Що ж стосується нашої пацієнтки, відсутність клінічної картини загострення хронічного холециститу, нормальний показник С реактивного протеїну, виключив причетність інфекційного вогнища до анемії.

Питання 6: що робити після ліквідації залізодефіциту, якщо показники гемоглобіну будуть залишитися <100 г/л?

Відповідні рекомендації KDIGO.

3.2. Пацієнтам з ХХН та анемією призначення лікування ЕСП має відбуватися з урахуванням потенційних переваг відміни або мінімізацій гемотрансфузій і пов'язаних з анемією симптомів та ризиком шкоди для окремих пацієнтів (інсульт, втрата судинного доступу, гіпертензія) (1B).

3.4.1. Дорослим пацієнтам з ХХН, які не лікуються діалізом, при концентрації гемоглобіна > 100г/л не рекомендовано призначити лікування ЕСП (2D).

3.4.2. Дорослим пацієнтам з ХХН, які не лікуються діалізом, при концентрації гемоглобіна < 100г/л рекомендовано індивідуалізувати рішення про початок лікування ЕСП виходячи із швидкості зниження гемоглобіна, попередньої відповіді на лікування залізом, потреби в гемотрансфузіях, ризиків, пов'язаних з призначенням ЕСП, наявності симптомів анемії (1C).

3.5.1. У дорослих пацієнтів з ХХН рекомендовано не використовувати ЕСП для досягнення рівня гемоглобіна вище 115 г/л (2C).

3.5.2. Індивідуалізація терапії необхідна деяким пацієнтам для покращення якості життя при рівнях гемоглобіна вище 115 г/л за їх готовністю прийняти ризику (немає ступеню доказовості).

3.6. Усім дорослим пацієнтам з ХХН не рекомендовано призначити ЕСП для збільшення цільового рівня гемоглобіна понад 130 г/л (1A).

Питання 7: як вводити у пацієнтки, при необхідності ЕСП, як часто та який препарат використовувати?

Відповідні рекомендації KDIGO.

3.9.2. Пацієнтам з ХХН на додіалізній стадії та з ХХН V стадії на перитонеальному діалізі рекомендовано підшкірне введення препарату (2C).

3.10. Рекомендовано визначати частоту призначення ЕСП на підставі стадії ХХН, умов лікування, аналізу попередньої ефективності, переносимості, переваг з боку пацієнта та типу ЕСП (2C).

3.11.1. Рекомендовано вибрати ЕСП на підставі фармакодинаміки, безпечності, клінічних даних, вартості та доступності (1D).

3.11.2. Рекомендовано використовувати тільки ЕСП схвалені незалежними регуляторними органами. Серед "копійованих" ЕСП рекомендовано використовувати істинні біоаналоги (2D).

Таким чином, прийнявши до уваги рекомендації KDIGO та існуючу клінічну ситуацію (швидкість падіння гемоглобіна та ШКФ, ризик гемотрансфузій, наявність/відсутність симптомів анемії, вік пацієнта, показники якості життя пацієнта та його прагнення) лікар сам визначає доцільність призначення ЕСП.

ВИСНОВОК: наша пацієнтка з ХХН повинна була своєчасно бути обстежена на анемію, чого не було зроблено, першим кроком після уточнення діагнозу анемії було визначення причетності хронічного холециститу до існування анемії та ліквідація констатованого залізодефіциту. Після нормалізації показників обміну заліза (приріст гемоглобіну склав 13 г/л) рівень гемоглобіну залишався <100 г/л і становив 96 г/л. Пацієнтці був призначений метоксиполіетиленгліколь-епоетин бета (мірцера) в дозі 60 мкг кожні 2 тижні. Через 1 місяць рівень гемоглобіна становив 108г/л. Введення мірцери продовжено у дозі 100 мкг один раз на місяць. На сьогодні пацієнтка живе з рівнем НЬ-110-115г/л. Аналіз клінічного випадку свідчить, що ведення хворого на ХХН з анемією потребує знань, ерудиції, скрупульозності. Як лікар, так і пацієнт мають розуміти важливість вирішення проблеми і бути разом у досягненні мети.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter. - Suppl.* – 2012. - № 2. – P. 279–335.

Надійшла до редакції 20.11.2012
Прийнята до друку 27.11.2012