

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ТРЕТМАН НА АНЕМИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ХРОНИЧНА РЕНАЛНА
ИНСУФИЦИЕНЦИЈА ВО НЕФРОЛОГИЈА

Член 1

Со ова упатство се пропишува третманот на анемија кај пациенти со хронична ренална инсуфициенција во нефрологија.

Член 2

Начинот на третман на анемија кај пациенти со хронична ренална инсуфициенција во нефрологија е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на третман на анемијата кај пациенти со хронична ренална инсуфициенција во нефрологија по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на третманот, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 07- 5219/2

26 ноември 2012 година

Скопје

МИНИСТЕР

Никола Тодоров

РЕВИДИРАНИ ЕВРОПСКИ УПАТСТВА ЗА ТРЕТМАН НА АНЕМИЈАТА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ХРОНИЧНА РЕНАЛНА ИНСУФИЦИЕНЦИЈА

- Евалуација на анемијата
- Цели за терапија на анемијата
- Терапија на ренална анемија
- Неуспешен одговор на терапијата
- Референци

ЕВАЛУАЦИЈА НА АНЕМИЈАТА

Кои пациенти треба да се евалуираат и кога треба да започне испитувањето?

Препорака I.

- Сите пациенти со хронична анемија поврзана со хронична бубрежна болест (ХББ) треба да се испитаат за евентуален третман, независно од стадиумот на бубрежната болест и потребата од бубрежна заместителна терапија.
- Треба да се размислува за испитувања за поставување дијагноза, анемија кај пациенти со ХББ кога концентрацијата на хемоглобинот (Хб) паѓа под аритметичката средина – 2 СД (т.е. <95%) на нивото на Хб кај нормалната популација, приспособено за возраста и полот:
 - <11.5 g/dl кај возрасни жени
 - <13.5 g/dl кај возрасни мажи
 - <12.0 g/dl кај возрасни мажи >70 години (ннд-С).

Кои се соодветните испитувања за откривање на анемија при хронична бубрежна болест?

Препорака I.

Пред да се размислува за започнување со терапија со **средство за стимулација на еритропоезата (ССЕ)*** кај пациенти со хронична бубрежна болест (ХББ), прво треба да се комплетираат иницијалните клинички и лабораториски испитувања, да се евалуираат можните причини за анемија кои суперпонираат на релативниот недостаток на еритропоетин (ннд-С).

Проценката на анемијата треба да вклучува лабораториски мерења на следните параметри:

- Концентрација на хемоглобин (Хб) – за да се процени степенот на анемија
- Индекси на еритроцитите [среден клеточен волумен (MCV) и среден клеточен хемоглобин (MCH)] - да се процени типот на анемија
- Апсолутен број на ретикулоцити - да се процени еритропоетската активност
- Концентрацијата на феритин во плазмата/серумот - да се процени резервата на железо
- Функционално железо достапно за еритропоеза со мерење на едно од следниве:
 - процент на хипохромни еритроцити (HRC)
 - сатурација на плазматски/серумски трансферин (TSAT)
 - содржина на Хб во ретикулоцитите (CHr)
- С - реактивен протеин во плазмата/серумот (CRP) - да се процени инфламацијата (ннд-В).

* SSE - средства за стимулација на еритропоезата е нов термин воведен во овие упатства кој го заменува терминот епоетин од претходните упатства на ЕРА ЕДТА од 1999 година. SSE се однесува на сите регистрирани препарати на еритропоетин.

Кај пациенти на дијализа, треба да се евалуира и фреквенцијата на дијализите и примените дози од дијализа (ннд-С).

Препорака II.

Пошироки испитувања би го вклучувале следново, индицирано од иницијалната клиничка и лабораториска евалуација:

- проценување на окултни гастроинтестинални крвавења
- концентрациите на серумскиот B_{12} и еритроцитните фолати
- серумска/плазматска концентрација на интактен паратиroidен хормон (iPTH)
- диференцијална крвна слика на леукоцитната лоза и тромбоцитите
- тестови за хемолиза (плазматски/серумски нивоа на хаптоглобин, лактат дехидрогеназа, билирубин, Coombs-ов тест)
- електрофореза/имуноблотинг на протеини од плазмата/серумот и/или урината
- серумски алуминиум
- електрофореза на Хб и испитување на коскената срцевина кај селектирани случаи (ннд-В).

Дијагноза на ренална анемија

Препорака I.

Дијагноза на анемија која најверојатно се должи на дефицит на еритропоетин се поставува кога:

- постои значително оштетување на реналната функција I
- сите други причини за анемија, освен ХББ, се исклучени во текот на испитувањето (ннд-В).

ЦЕЛИ ЗА ТЕРАПИЈА НА АНЕМИЈА

Кои се најпогодните целни вредности на хемоглобин при терапијата на анемија?

Препорака I.

Општо земено, пациентите со ХББ треба да одржуваат целна концентрација на Хб > 11 g/dl [хематокрит (Hct) $> 33\%$] - или да ја достигнат оваа целна вредност во текот на 4 месеци откако ќе почнат со терапија - независно од возраста, полот или етничката припадност.

- Пациентите кои почнуваат терапија со екстремно ниски концентрации на Хб треба да ја достигнат оваа цел колку што е можно побрзо, со месечно зголемување на Хб како што е тоа специфицирано во Препораката V од Упатството III.1.
- За пациентите на хемодијализа (ХД), концентрацијата на Хб треба да се одреди од примерок земен пред дијализната сесија (ннд-В).

Препорака II.

Точната целна концентрација на Хб > 11 g/dl треба да се дефинира индивидуално, земајќи ги предвид: полот, возраста, етничката припадност, активноста и коморбидните состојби. Кај пациенти на ХД, преддијализните концентрации на Хб над 14 g/dl не се пожелни поради ризиците поврзани со ефектите кои ги предизвикува постдијализната хемоконцентрација (ннд-С).

Препорака III.

Оптималната целна концентрација на Хб може да варира меѓу пациентите со сигнификантен коморбидитет:

- Концентрациите на Хб > 12 g/dl не се препорачуваат кај пациенти со тешка кардиоваскуларна болест [дефинирано како класа III и над III по NYHA - New York Heart

Association Classification of Congestive Heart Failure (табела бр. 2, Додаток С)], освен ако постоењето на тешки симптоми (ангина) во континуитет не диктираат поинаку (ннд-А).

- Додека не се добијат адекватни податоци, се препорачува внимателен пристап кон зголемување на концентрацијата на Хб до ниво > 12 g/dl кај пациенти со дијабетес, посебно кај оние со конкомитантна периферна васкуларна болест (ннд-С).
- Пациентите со хронична хипоксемична пулмонална болест може да имаат корист од повисоки вредности на Хб (ннд-С).
- Кај пациентите со ХББ и српеста анемија кои примаат ССЕ треба да се настојува да се титрира дозата на ССЕ за да се превенира нивото на хемоглобин С (ХбС) да стане многу поголемо од 30%. Дури и при терапија со високи дози на ССЕ слаба е веројатноста тие пациенти да достигнат хемоглобин поголем од 7 до 8 g/dl поради тековната деструкција на еритроцитите со хемолиза (ннд-С).

Препорака IV.

Целните концентрации на Хб кои се препорачуваат во ова упатство не треба да се применуваат како целни концентрации кај пациенти кои се третирани со крвни трансфузии (ннд-С).

Кои се соодветните целни нивоа на железо при терапија на анемијата?

Препорака I.

Пациентите со хронична бубрежна болест (ХББ) треба да бидат во баланс на железо или да имаат доволно железо за да ја одржуваат (или достигнат) концентрацијата на Хб > 11 g/dl [хематокрит (Hct) \geq 33%] (ннд-В).

Препорака II.

Со цел да се достигне и одржи целната концентрација на Хб, мора да се аплицира железо во доволна количина за да се постигнат следните цели кај сите пациенти:

- серумски феритин > 100 μ g/l
- хипохромни еритроцити < 10% [или сатурација на трансферин (TSAT)* > 20%, или содржина на Хб во ретикулоцитите (CHr > 29 pg/клетка) (ннд-В).

Во практиката, за да се постигнат овие минимални критериуми кои се препорачуваат, неопходно е да се стреми кон целни нивоа за целата третирана популација:

- серумски феритин 200-500 μ g/l
- хипохромни еритроцити < 2.5% (или TSAT 30-40%, или CHr ~ 35 pg/клетка) (ннд-С)
(sFe / TIBC) x 100.

ТЕРАПИЈА НА РЕНАЛНА АНЕМИЈА

Терапија на анемија со ССЕ - средства за стимулација на еритропоезата

Препораки I.

ССЕ треба да се препишува кај сите пациенти со хронична бубрежна болест (ХББ) кои имаат постојано ниво на хемоглобинот (т.е. мерено двапати на растојание од најмалку 2 недели) под 11 g/dl [хематокрит (Hct) < 33%], а кај кои сите други причини за анемија се исклучени (видете Упатство 1.2). Ова се однесува подеднакво за:

- пациенти со ХББ (стадиуми 1-5) кои развиваат анемија
- пациенти со ХББ стадиум 5 третирани со хемодијализа (ХД) или перитонеална дијализа(ПД)
- трансплантирани пациенти со хронична ренална инсуфициенција и анемија (ннд-А).

Препорака II.

Начинот на апликација на ССЕ кој се препорачува зависи од групата на пациенти кои се третираат и од типот на ССЕ кој се употребува.

- Кај пациентите на ХД, интравенозниот (ИВ.) начин на апликација може да се претпочита поради комфорот, но субкутаниот (СК) начин на апликација може значително да ги намали потребните дози на ССЕ (ннд-А).
- Кај пациентите со ХББ кои не се на дијализа и кај трансплантираните пациенти, епоетин бета се препорачува да се дава СК поради економски и практични причини.
- Пациентите на дијализа треба да примаат епоетин бета СК поради економски причини (ннд-А).
- Епоетин алфа (Ергеx, Егуро) не е регистриран за СК апликација кај сите пациенти со ХББ во многу европски земји (вклучувајќи ги сите земји-членки на Европската унија) поради ризикот од чиста еритроидна аплазија (ЧЕА) (ннд-В).
- Дарбепоетин алфа може да се дава ИВ и СК без приспособување на дозите кај сите пациенти со ХББ. Кај пациентите на ХД, може да е поедноставно да се аплицира дарбепоетин алфа ИВ, но СК. начин се препорачува кај сите други пациенти со ХББ (ннд-В).
- Кај пациентите третирани со ПД, интраперитонеалниот (ИП) начин на апликација не се препорачува поради слабата биорасположливост на ССЕ кога се аплицира на овој начин (ннд-В).

Табела бр. 1. Начин на апликација на средствата за стимулација на еритропоезата

Препорака	Тип на пациент			
	ХББ стадиуми 1-5 не се на дијализа	ХД	ПД	Трансплант
Препорачлив начин на апликација	СК	СК или ИВ.	СК	СК
Препорачлива фреквенција на апликација				
Корекција	ЕА: не се применува	ЕА: 3x/неделно (само ИВ)	ЕА: не се применува	ЕА: не се применува
	ЕБ: 1 - 3 x / неделно	ЕБ: 3x/неделно (ИВ или СК)	ЕБ: 3x/неделно	ЕБ: 1-3x/неделно
	ДА: 1 x / неделно	ДА: 1 x/неделно (ИВ или СК)	ДА: 1 x / неделно	ДА: 1 x / неделно
Одржување	ЕА не се применува	ЕА: 3x/неделно (само ИВ)	ЕА: не се применува	ЕА: не се применува
	ЕБ: 1 - 3 x / неделно	ЕБ: 1-3 x / неделно (СК) 2-3 x / неделно (ИВ)	ЕБ: 1 - 3 x /неделно	ЕБ: 1- 3 x / неделно
	ДА: 1 x / неделно до 1 x / 2 недели	ДА: 1 x / неделно до 1 x / 2 недели (ИВ или СК)	ДА: 1 x / неделно до 1 x / 2 недели	ДА: 1 x / неделно до 1 x / 2 недели

Препорака III.

Фреквенцијата на апликација на ССЕ зависи од неколку фактори вклучувајќи ги: дозата, начинот на апликација, фазата на терапијата, типот на ССЕ кој се применува и групата на пациенти која се третира.

- Кај пациенти на ХД кои примаат ИВ епоетин алфа или епоетин бета, лекот треба да се дава 3 пати неделно во текот на фазата на корекција и фазата на одржување. Нема докази кои ја

подржуваат ИВ употребата на епоетин алфа или епоетин бета еднаш неделно. Меѓутоа, фреквенцијата на дозирање на епоетин бета може да се намали на еднаш или двапати неделно кога се дава СК кај некои пациенти на ХД (ннд-А).

- Кај пациентите со ХББ, ПД и трансплантирани пациенти, епоетин бета може да се дава СК 3 пати неделно во текот на фазата на корекција и еднаш неделно во текот на фазата на одржување (ннд-С).
- За време на фазата на корекција, дарбепоедин алфа треба да се аплицира еднаш неделно ИВ или СК кај пациентите на ХД и еднаш неделно СК кај пациентите со ХББ, пациентите на ПД и трансплантираните пациенти (ннд-А).
- Во фазата на одржување, дарбепоедин алфа може да се дава и поретко (на пример, на секои 2 до 4 недели) СК или ИВ кај селектирани пациенти (ннд-С).
- Дарбепоедин алфа може да се дава еднаш во 2 недели СК или ИВ кај пациенти кои претходно примале СК епоетин алфа или бета еднаш неделно (ннд-В).

Препорака IV.

Почетната доза на ССЕ за корекција на анемијата може да зависи од неколку фактори како што се степенот на анемијата и основната причина за анемијата.

- Во фазата на корекција, почетната доза на ССЕ за новите пациенти, секако, треба да биде за 20 до 30% повисока од дозата на одржување (ннд-В).

Препорака V.

Дозата на ССЕ треба да се титрира во зависност од нивото на Хб.

- За време на фазата на корекција, нивоата на Хб треба да се следат еднаш на секои 2 до 4 недели. Иницијално, зголемувањето на нивото на Хб треба да биде 1-2 g/dl месечно. Промена < 1 g/dl во нивото на Хб може да индицира потреба за 25% постапно (нагоре или надолу) приспособување на вкупната неделна доза на ССЕ. Зголемување на нивото на Хб > 2 g/dl месечно не е пожелно и терапијата треба да се приспособи со привремено прекинување на апликација на ССЕ или со намалување на вкупната неделна доза на ССЕ за 25 до 50% (ннд-С).
- За време на фазата на одржување, кога нивото на Хб е стабилизирано, нивото на Хб треба да се следи на секои 1 до 2 месеца и можеби уште поретко кај пациенти со ХББ кои не се на дијализа. Промена > 1 g/dl на нивото на Хб може да индицира потреба за 25% постепено (нагоре или надолу) приспособување на вкупната неделна доза на ССЕ и/или приспособување на фреквенцијата на дозирање во зависност од типот на ССЕ (ннд-С).
- Пациентите со нормализирани целни вредности на Хб, или со интеркурентни болести кои би можеле да имаат влијание на концентрацијата на Хб, може да имаат потреба од почесто следење во фазата на корекција и во фазата на одржување (ннд-С).

Препорака VI.

- Крвниот притисок треба внимателно да се следи кај сите пациенти со ХББ, посебно во почетокот на терапијата со ССЕ додека да се постигне целната вредност на Хб.
- Целниот крвен притисок треба да биде ист како и за пациентите со ХББ, кои немаат потреба од терапија со ССЕ. Би можело да има потреба од една или повеќе од следниве стратегии за контрола на покачениот крвен притисок кој е поврзан со терапијата со ССЕ:
 - За пациенти кои се на дијализа, треба да се зголемува ултрафилтрацијата за да се намали екстрацелуларниот волумен. Меѓутоа, треба да се внимава кога се применува ултрафилтрација кај пациенти со преддијализни концентрации на Хб во рамките на нормалните вредности.
 - Можеби ќе има потреба од индицирање на антихипертензивна терапија, или од засилување на тековната антихипертензивна терапија, кај сите пациенти со ХББ.
 - Дозата на ССЕ можеби ќе треба да се намали, посебно ако концентрацијата на Хб нагло се покачи (ннд-В).

Препорака VII.

Функцијата на васкуларниот пристап треба да се следи кај сите пациенти на ХД за да се превенира тромбоза. Меѓутоа, терапијата со ССЕ не ја зголемува потребата од надгледување на васкуларниот пристап. Некои докази укажуваат дека ризикот од тромбоза кај пациенти со политетрафлуороетилен (ПТФЕ) графтови е зголемен кога нивото на Хб ќе се нормализира (ннд-В).

Препораки VIII.

Распоредот за дијализа не треба да се менува за време на терапијата со ССЕ бидејќи инциденцијата на потенцијалните несакани реакции, како што се грчеви и главоболка, губење на клиренсот на дијализерот и хиперкалемија, не се зголемува значително. Исто така, кај пациенти кои се третирани со ССЕ нема поголема потреба за хепаринска антикоагулација за време на ХД. (ннд-В).

Терапија на анемија со железо

Препорака I.

На сите пациенти со хронична бубрежна болест (ХББ) со ренална анемија кои се на терапија со ССЕ треба да им се даде суплементарно железо за да се одржи (или постигне) целта која е дадена во Упатството П.1, независно од дијализниот статус. Пациентите кои се на хемодијализа (ХД) обично имаат поголема потреба за железо во споредба со оние кои не се на дијализа (ннд-В).

Препорака II.

Оптимален начин на давање на железо кај пациентите со ХББ е ИВ апликација, со оглед на фактот што оралното железо слабо се апсорбира кај уремичните пациенти (ннд-А).

Препорака III.

Нема дефинитивна препорака за оптималната фреквенција за апликација на железо (ннд-С).

Препорака IV.

Оптималната доза за ИВ апликација на железо е 25-150 mg/неделно за првите 6 месеци од терапијата со ССЕ (ннд-В).

Препорака V.

Треба регуларно да се проценува статусот на железо кај пациентите со ХББ.

- Нивото на феритин треба да се користи за мерење на резервите на железо.
- Најдобро мерило за дефицитот на функционалното железо е процентот на хипохромни еритроцити (HRC). Доколку тоа не е достапно, се користи сатурацијата на трансферин (TSAT) за детекција на дефицитот на железо. Содржината на Хб во ретикулоцитите (CHr) < 29 pg е трета опција за проценка на дефицитот на железо (ннд-В).
- Резервите на железо треба да се проверуваат на секои 2 до 6 месеци кај пациентите со ХББ со стабилно ниво на Хб кои не примаат ССЕ. Пролонгираната редукција на концентрацијата на Хб и/или намалувањето на MCV бара понатамошни испитувања.
- За време на воведувањето и титрирањето на терапијата со ССЕ, статусот на железо треба да се проверува на секои 4 до 6 недели кај пациенти кои не примаат ИВ железо и на секои 1 до 3 месеци кај пациенти кои примаат ИВ железо, додека да се постигне целната концентрација на Хб.
- Откако ќе се постигне целната концентрација на Хб, статусот на железо треба да се проверува на 1 до 3 месеци (ннд-С).

- ИВ терапијата со железо (во дози > 100 mg) треба да се прекине за најмалку 1 недела пред да се извршат овие мерења (ннд-**В**).

Препорака VI.

При изборот на железниот препарат да се има предвид толерабилноста на различните препарати:

- Железо сукроза, главно, се смета за најбезбедна форма на ИВ железо, а по него следи железо глуконат.
- Поради ризикот од животозагрозувачки/сериозни акутни реакции при ИВ апликација на железо декстран, оваа форма, генерално, не се препорачува.
- Додолку треба да се применува железо декстран, мора да се аплицира пробна доза. Покрај тоа, посебно треба да се внимава кај пациенти со мултипна алергија на лекови/нетолерантност (ннд-**В**).

Оптимализација на дијализата за терапија на анемија

Препорака I.

Дијализата треба да се оптимализира, со цел да се обезбеди ефикасен третман на реналната анемија. За да се максимализира ефектот од терапијата со ССЕ, eKt/V треба да биде > 1.2 кај хемодијализна програма која се изведува трипати неделно и > 1.8 кај програма на перитонеална дијализа која се изведува еднаш неделно (ннд-**В**).

Препорака II.

Примарниот фокус на третманот треба да биде оптимализирање на конвенционалната дијализа пред да се размислува за алтернативни форми на терапија, како што се конвективните третмани¹ или ноќна² или кратка дневна дијализа³, High flux dialysis, HF, HDF⁴ (ннд-**В**).

Терапија на анемија со витамини и друга адјувантна терапија освен железо

Дефиниција

Адјувантната терапија овде се дефинира како форма на терапија која може да помогне да се оптимализира одговорот на пациентот кон ССЕ.

Препорака I.

Со исклучок на железото и фармаколошките дози на одредени витамини, корисноста од адјувантната терапија не е добро установена и не е широко препорачана во рутинската клиничка практика. Меѓутоа, индивидуални пациенти може да имаат корист од некои форми на адјувантната терапија (ннд-**В**).

Препорака II

Кај пациентите со ХББ суплементација со ниски дози на витамини не се зголемува нивото на Хб. Меѓутоа, терапевтски дози на одредени витамини може да ја зголемат контролата на анемијата, кога се комбинираат со ССЕ.

- Терапијата со витамин Е може да го намали оксидативниот стрес кој е асоциран со резистентност кон терапијата со ССЕ. Единечна доза на витамин Е (1200 ИЕ) аплицирана 6

¹ Ограничено достапно во Република Македонија

² Ограничено достапно во Република Македонија

³ Ограничено достапно во Република Македонија

⁴ Ограничено достапно во Република Македонија

часа пред хемодијализната сесија, заедно со интензивно ИВ железо, може да обезбедат долготрајна заштита од болести поврзани со оксидативен стрес (ннд-В).

- Корекцијата на нарушениот статус на витамин С може да ја намали резистентноста кон терапијата со ССЕ (хипореспонсивност) и да го потенцира ефектот на витаминот Е. Треба да се следи терапија со високи дози на ИВ витамин С (ннд-В).
- Обично не е неопходно рутинска суплементација на фолна киселина и витамин В₁₂ кај пациенти на ХД кои се хранат адекватно (ннд-В).

Препорака III

Суппопулација на пациенти со ХББ (оние кои се на хронична ХД) може да имаат корист од суплементација на карнитин, но оваа форма на адјувантна терапија не се препорачува за рутинска примена (ннд-В).

Препорака IV

Кај некои пациенти може да се применува терапија со андроген за стимулација на еритропоезата.

- Кај мажи постари од 50 години кои се на континуирана амбулантска перитонеална дијализа (ЦАПД), интрамускуларна апликација на 200 mg нандролон деконоат еднаш неделно може да ги олесни симптомите на анемија и може да има корисен ефект на нутритивниот статус.
- Ризикот од сериозни несакани реакции може да ја спречи употребата на андрогени кај најголем број од пациентите со ХББ (ннд-В).

Препорака V

Редуцираниот глутатион и терапијата со други антиоксиданти може да ја намали резистентноста кон терапијата со еритропоетски протеини преку намалување на оксидативниот стрес (ннд-В).

Терапија на анемија преку подобрување на нутрицијата

Препорака I.

Нутритивниот статус треба да се следи кај пациентите со хронична бубрежна болест (ХББ) кои имаат висок ризик за развој на протеинско-енергетска малнутриција (ПЕМ), која може да придонесе за анемијата. Адекватната нутриција и дијализа кај пациентите кои се на хроничен дијализен третман се клучни компоненти во превенцијата и третирањето на ПЕМ кај пациентите со ХББ (ннд-С).

УПАТСТВО III.6: Терапија на анемија со трансфузија

Препорака I.

Треба да се избегнува трансфузија на еритроцити, доколку тоа воопшто е можно, кај пациенти со ХББ, посебно кај оние кои чекаат трансплантација на бубрег (ннд-В).

Препорака II.

Трансфузии не треба да се даваат освен ако пациентот има една или повеќе од следниве состојби:

- Симптоматска анемија (замор, ангина, диспнеа) и/или придружен ризик-фактор (дијабетес, срцева слабост, коронарна артериска болест, артериопатија, старост).
- Акутно влошување на анемијата поради губење на крвта (хеморагија или хируршки зафат) или хемолита.

- Тешка резистентност на терапијата, или намален одговор кон терапијата со ССЕ, на пример, поради присуство на хематолошко заболување или тешка инфламаторна системска болест (ннд-С).

НЕУСПЕШЕН ОДГОВОР НА ТЕРАПИЈА

Неуспех во постигнувањето и одржувањето на целните нивоа на Хб

Препорака I.

Треба да се помисли на резистентност кон ССЕ кога пациентот не успева да ја постигне целната концентрација на Хб додека прима повеќе од 300 IE/kg/неделно (~ 20 000 IE/неделно) ССЕ или 1.5 µg/kg дарбепоетин алфа (~ 100 µg/неделно), или има континуирана потреба од вакви високи дози за одржување на целната концентрација (ннд-С).

Препорака II.

Најчести причини за некомплетен одговор кон ССЕ се дефицитот на железо, апсолутен или функционален, и инфламаторните нарушувања (ннд-В).

Комплијансата, исто така, треба да се провери кај пациентите кои сами аплицираат ССЕ (ннд-С).

Следниве состојби може да предизвикаат очигледна резистентност кон терапијата со ССЕ. Тие треба да се евалуираат и, доколку се реверзибилни, да се третираат:

- хронично губење на крв
- хиперпаратироидизам/остеитис фиброза
- алуминиумска токсичност
- хемоглобинопатии (на пример, алфа и бета-таласемија, српеста анемија)
- недостаток на витамини (на пример, недостаток на фолна киселина или витамин В₁₂)
- мултипла миелома, миелофиброза
- други малигнитети
- малнутриција
- хемолиза
- неадекватна дијализа
- несакани реакции од одредени лекови [на пример, цитотоксични и имunosупресивни средства и инхибитори на ангиотензин-конвертирачкиот ензим (АСЕ)] (ннд-В).

Доколку пациентот нема ни една од овие состојби, анемијата кај пациентите резистентни на терапија со ССЕ треба комплетно да се испита (видете го Упатството I.2), вклучувајќи и упатување на хематолог. Доколку се сомневате за чиста еритроидна аплазија, консултирајте го Упатството IV.2 (ннд-С).

Чиста еритроидна аплазија предизвикана од антитела

Препорака I.

Треба цврсто да се посомневате на чиста еритроидна аплазија (ЧЕА) доколку пациентот третиран со ССЕ во период ≥ 4 недели има:

- нагло, брзо намалување на концентрацијата на Хб за ~0.5-1 g/dl/неделно и покрај тековната терапија со ССЕ, или има потреба од трансфузии од 1 до 2 единици еритроцити неделно за одржување на нивото на Хб I
- нормален број на тромбоцити и леукоцити I
- број на ретикулоцити $< 10 \times 10^9/l$.

Во спротивно, барајте други причини за резистентност кон терапијата со ССЕ.

Препорака II.

За потврдување на дијагнозата на ЧЕА предизвикана од антиеритропоетин антитела треба да се присутни следниве:

- тешка нерегенеративна анемија (како што е специфицирано во Препораката I)
- доказ за еритроидна хипоплазија во аспират од коскена срцевина со:
 1. нормална целуларност I
 2. < 5% еритробласти I
 3. доказ за блок на матурацијата на еритроцитните прекурсори I
- докажување на антиеритропоетин антитела во серумот на пациентот.

Препорака III.

Доколку се потврди ЧЕА предизвикана од антитела, треба да се престане со сите форми на ССЕ и да се размислува за имunosупресивна терапија. Кај пациентите со компликации и/или тешка анемија треба да се дава трансфузија на крв.

ДОДАТОК

Хематолошка методологија

Кога се вршат мерења на разни параметри кои се бараат за иследување на пациентот, треба да се имаат предвид следните точки од хематолошката методологија:

- Треба да се претпочита концентрацијата на хемоглобин (Хб) во однос на нивото на хематокритот (Hct). Концентрацијата на Хб е примарен параметар кој може директно да се мери, за кој постои меѓународен стандард и на кој разликите во технологиите немаат влијание. Спротивно на тоа, вредноста на хематокритот не се зема директно од автоматските анализатори на крвта, нема меѓународно признати стандарди и може да се разликува во зависност од технологијата која се применува.
- Во овие Упатства концентрацијата на Хб е изразена во g/dl. За да претворите g/dl во g/l помножете со 10. Во некои земји се применуваат други мерни единици, како mmol/l. За да ги претворите во g/dl помножете со 0.62.
- Сите анализи на крвта да се вршат на стандардизирани, контролирани и одржувани автоматски апарати во акредитирани лаборатории. Во најголем број од европските земји акредитација се добива од независни тела, како што е Clinical Pathology Accreditation Ltd (CPA).
- Бројот на ретикулоцитите треба да биде квантитативно мерење добиено од автоматска флуоцитометрија и коефициентот на варијација треба да биде <10%. Оценките базирани на визуелна проценка на периферна крвна размаска се само квалитативни, со коефициент на варијација >50%. Резултатите добиени на овој начин не може да се споредуваат со автоматските броења и не треба да се користат.

Проценка на резервите на железо

Резервите на железо треба редовно да се проценуваат за оптимално справување со анемијата при хронична бубрежна болест (ХББ).

- Резервите на железо треба да се проценуваат преку мерење на серумскиот феритин.
- Распоживоста на железото треба да се проценува преку мерење на процентот на хипохромни еритроцити (HRC), процентот на заситеност на трансферинот со железо (ТСАТ) или содржината на Хб во ретикулоцитите (CHr). HRC моментално е најдобар маркер за идентификација на пациентите со функционален недостаток на железо кај кои има голема веројатност да се зголеми нивниот одговор кон ССЕ по суплементација на железото. Пациентите со HRC > 6, најверојатно, ќе имаат одговор на ИВ железо. Доколку HRC не може да се процени, може да се употребат други тестови за мерење на функционалниот дефицит на железо како што се ТСАТ или CHr.

- Крвни примероци за одредување на параметрите на железо треба да се земаат барем една недела по апликација на > 100 mg/доза на кој било препарат на ИВ железо.

Табели, конверзии и кратенки

Овој додаток ги содржи следните дополнителни информации:

- Табели
- Формули за пресметување на гломеруларната филтрациона рата (ГФР)
- Фактори на конверзија за хемоглобин (Хб)
- Кратенки употребувани во упатствата

Табела бр. 2. Дефиниција на петте стадиуми на хронична бубрежна болест (ХББ)

Стадиум	Опис	ГФР (ml/min/1.73 m ²)	Акција
	Со зголемен ризик	≥ 90 (со ризик - фактори за ХББ)	Скрининг, намалување на ризикот за ХББ
1	Оштетување на бубрегот со нормална или покачена ГФР	≥ 90	Дијагноза и терапија, терапија на коморбидитетните состојби, забавување на прогресијата, намалување на ризикот за КВЗ
2	Оштетување на бубрегот со благо намалување на ГФР	60-89	Проценување на прогресијата
3	Умерено намалување на ГФР	30-59	Евалуација и третман на компликациите
4	Силно намалување на ГФР	15-29	Подготвување за заместителна бубрежна терапија
5	Бубрежна слабост	< 15 (или дијализа)	Заместителна терапија (ако има уремија)

Табела бр. 3. New York Heart Association classification of congestive heart failure patients

Класа	Опис
I	Пациенти со документирана болест на срцето од кој било тип кои немаат никакви симптоми
II	Лесно ограничување на физичката активност: симптомите (губење на здивот, болки во градите) се јавуваат само при поголема од вообичаено физичка активност
III	Забележливи ограничувања на физичката активност; симптомите се јавуваат дури и при обична физичка активност (на пример, при јадење)
IV	Тешко ограничување на физичката активност; симптомите се јавуваат и при мирување (на пример, при седење или лежење)

Формули за пресметување на ГФР

Следниве формули може да се користат за пресметување на ГФР.

Cockcroft-Gault formula

Доколку како мерна единица за серумски креатинин се користи $\mu\text{mol/l}$, употребувајте ја следнава формула:

$$\text{ГФР} = \frac{(140 - \text{возраста}) \times \text{тежина во кг (} \times 0.85 \text{ за жени)}}{0.810 \times \text{серумски креатинин (} \mu\text{mol/l)}}{}$$

Доколку како мерна единица за серумски креатинин се користи mg/dl, употребувајте ја следнава формула:

$$\text{ГФР} = \frac{(140 - \text{возраста}) \times \text{тежина во кг (} \times 0.85 \text{ за жени)}}{72 \times \text{серумски креатинин (mg/dl)}}{}$$

За да претворите $\mu\text{mol/l}$ во mg/dl, помножете со 0.0113.

За да претворите mg/dl во $\mu\text{mol/l}$, помножете со 88.4.

MDRD формула

Формулата MDRD е изведена од Modification of Diet in Renal Disease Trial.

$$\text{ГФР} = 170 \times \text{концентрација на серумски креатинин (mg/dl)}^{-0.999} \times \text{возраста}^{-0.176} \times 0.762 \text{ (за жени)} \times 1.18 \text{ (за црна раса)} \times \text{концентрација на азотот на уреата во крвта}^{-0.17} \times \text{концентрација на серумски албумин}^{+0.318}$$

Пресметувањето на ГФР по оваа формула може да го најдете на веб-страницата на National Kidney Foundation K/DOQI: www.kdoqi.org. ГФР може да се пресмета со внесување на бараните лабораториски и демографски податоци.

Фактори за конверзија на Хб

Во овие упатства, концентрацијата на Хб е изразена во g/dl. За да претворите g/dl во g/l, помножете со 10. Во некои европски земји се применуваат други единици, како што е mmol/l. За да претворите g/dl во mmol/l помножете со 0.62.

Кратенки употребени во упатствата

CSE - средства за стимулација на еритропоезата

CHr = reticulocyte Hb content

ХББ = хронична бубрежна болест

СРР = C – reactive protein

КВД = кардиоваскуларно заболување

ГФР = гломеруларна филтрациона рата

Хб = хемоглобин

Hct = хематокрит

ХД = хемодијализа

HCR = hypochromic red blood cells

iPTH = intakten paratiroiden hormone

MCV = mean corpuscular volume

ПД = перитонеална дијализа
ЧЕА = чиста еритроидна аплазија
PTFE = polytetrafluoroethylene
ТВИС = total iron-binding capacity
ТСАТ = сатурација на трансферин

РЕФЕРЕНЦИ

1. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* (2004) 19 (Suppl 2)
- 1. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure, 2004, (http://ndt.oxfordjournals.org/content/vol14/suppl_5)**
- 2. Упатството треба да се ажурира еднаш на 8 години.**
- 3. Предвидено е следно ажурирање до 2012 година.**