Проблемы перегрузки железом

Поражение органов-мишеней: эндокринная система

Поджелудочная железа

Сахарный диабет.

Инсулинорезистентность

У 5-10% пациентов с талассемией развивается сахарный диабет!*

У 100% пациентов с анемией - нарушение теста толерантности к глюкозе**

Гипофиз

Нарушение роста

Снижение синтеза гонадотропина

Половые железы

Снижение синтеза половых гормонов

Задержка полового развития,
Нарушение фертильности

Гипогонадизм – у 50% пациентов с талассемией***

Гипопаратиреоидизм

Изменения костно-мышечной системы

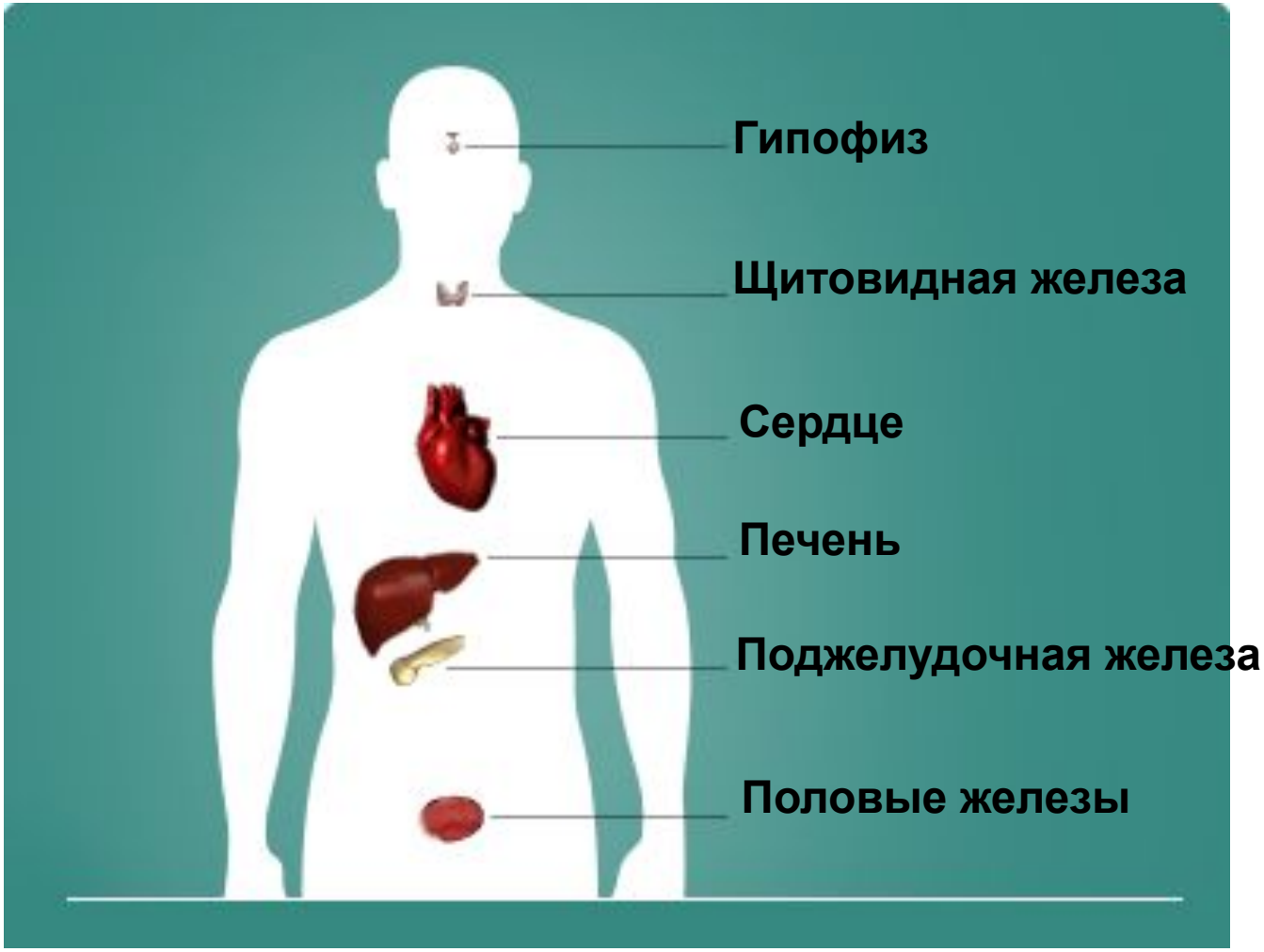
Гипокальциемия

* Khalifa AS, et.al. Pediatr Diabetes. 2004; 5:126-32

**Schafer AI et al. N Eng J Med, 1981; 304: 319-24

*** Clin Endocrinology (Oxf) 1995; 42: 581-6

Органы-мишени для избыточного железа



Посттрансфузонная перегрузка железом

- **Одна единица эритроцитной массы содержит 200-250 мг железа**

  (Суточное потребление с пищей 1-2 мг!)

- **Железо накапливается при повторных трансфузиях**

  При хронических трансфузиях избыток железа составляет:
  У взрослых ~1-1,5 г/месяц
  У детей ~ 0,5-1 г/месяц

  Признаки перегрузки железом

Причины смерти при талассемии

- Итальянский регистр, n=1087

	Возраст (годы)					
Причины смерти	**0-4**	**5-9**	**10-14**	**15-19**	**>20**	**Всего**
Заболевания сердца	**0**	**6**	**39**	**35**	**16**	**96**
Инфекции	**2**	**6**	**9**	**3**	**0**	**20**
Заболевания печени	**0**	**0**	**2**	**7**	**1**	**10**
Новообразования	**2**	**2**	**1**	**1**	**2**	**8**
Эндокринные нарушения	**0**	**0**	**2**	**1**	**1**	**4**
Несчастные случаи	**0**	**0**	**2**	**2**	**0**	**4**
Тромбоэмболия	**0**	**0**	**2**	**1**	**1**	**4**
Анемия	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2**
Другие	**0**	**1**	**1**	**0**	**1**	**3**
Неизвестна	**0**	**1**	**3**	**3**	**1**	**8**
Всего	**6**	**16**	**61**	**55**	**23**	**159**

Zurlo MG, et al. Lancet.1989; 2:27-30

Основные методы оценки содержания железа в организме

	Преимущества метода	Недостатки метода
Ферритин сыворотки, НТЖ, ОЖСС	**Простой** **Неинвазивный** **Недорогой**	**Непрямое определение содержания железа** **Зависимость результатов от наличия воспаления, нарушения функций печени, метаболических нарушений**
Биопсия печени	**Наличие стандартов** **Прямое определение содержания железа в печени** **Количественный, специфический и чувствительный метод** **Гистологическое исследование**	**Инвазивная болезненная процедура** **Необходимы повторные исследования** **Возможны серьезные осложнения** **Риск ошибки, особенно у пациентов с циррозом** **Необходимость в квалифицированном специалисте и стандартизованной лаборатории**
МРТ	**Неинвазивный** **Визуально информативный** **Высокочувствительный и специфичный метод**	**Непрямое определение содержания железа** **Стоимость, необходимость оборудования, специалистов** **Нет стандартизации** **Результат представляется не в виде содержания железа, а в виде значения показателя T2***
SQUID (Supercondacting Quantum Interference Device)	**Возможно выявление даже небольшого количества железа** **Неинвазивный, высокочувствительный**	**Недооценка содержания железа в печени (в сравнении с биопсийными данными)** **Очень дорогостоящее оборудование, в мире существует лишь несколько аппаратов.**

Хелаторная терапия
(Н.С.Сметанина, 2012г.)

- Диагностика: уровень ферритина и МРТ органов
- Насыщение трансферрина железом должно быть оптимально – не более 30%
  при 100% насыщении оно появляется везде, во всех внутренних органах.
- Терапия: десферал и деферозирокс (эксиджад)
- Международный стандарт: начальная доза эксиджада 20 мг/кг или, если нужен быстрый эффект, 30 мг/кг с последующим переходом на 10 мг/кг. Коррекция дозы при необходимости длительного приёма каждые 6 месяцев с шагом в 10 мг/кг.
- Побочные эффекты: сыпь, диарея, боли в животе – отмены препарата не требуют.
- Контроль креатинина сыворотки ежемесячно *(Г.А.Дудина с соав., 2012)*

Показания к хелаторной терапии

Посттрансфузионная перегрузка железом:

- **Врожденные гемоглобинопатии – талассемии, серповидно-клеточные анемии;**

- **МДС– рефрактерные анемии, рефрактерные анемии с избытком бластов, рефрактерные анемии с кольцевыми сидеробластами;**

- **Врожденные гипопластические анемии (анемия Даймонда-Блэкфана, анемия Фанкони);**

- **Приобретенные апластические анемии.**

- **Пациенты после ТГСК.**

Когда начинать хелаторную терапию?

-после трансфузий 100 мл/кг эритроцитной массы (~10-20 трансфузий)

- при уровне ферритина сыворотки > 1000 мкг/л

Ранее доступная хелаторная терапия

В России до 2007 года был зарегистрирован только один хелатор

Дефероксамин (Десферал, Новартис)

Доказанная клиническая эффективность

- **Препятствует поражению печени, развитию сахарного диабета и других эндокринных нарушений**
- **Предотвращает развитие сердечной недостаточности**
- **Улучшает качество жизни**

40 лет клинического применения

Хорошая переносимость

Эксиджад (деферазирокс)

- **Биодоступность при пероральном приеме 73,5%**
- **Высокая аффиность связывания с железом**
- **Эффективность Exjade сопоставима с эффективностью десферала**
- **Обеспечивает хелаторный эффект в течение 24 часов после приема**
- **Поддерживает баланс железа в организме**
- **Обладает хорошей переносимостью**
- **Рекомендован детям от 2 лет**
- **Хорошая приверженность пациентов лечению**

Повышение уровня креатинина

- **Легкое, непрогрессирующее повышение уровня креатинина сыворотки (в большинстве случаев в пределах возрастной нормы)**
- **Наблюдается у 36% пациентов.**
- **Регрессирует при перерыве терапии.**

Терапия и мониторинг

- **Стартовая доза 20-30 мг/кг/сутки ежедневно.**
- **Контроль уровня ферритина каждые 3 месяца.**
  - **Другие методы обследования (МРТ, биопсия печени) не являются обязательными.**
- **Возможна коррекция дозы эксиджажа (10-30 мг/кг в зависимости от трансфузионной нагрузки и уровня ферритина.**
- **Временная отмена препарата – при уровне ферритина <500 мкг/л.**