

«Декабрьские встречи» XIV Региональная конференция Санкт-Петербурга и Северо-Западного округа
10-11 декабря 2022 г.

НАЗНАЧЕНИЕ ВНУТРИВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА: ПОМОЧЬ И НЕ НАВРЕДИТЬ!

Конакова И.Н.

Лекция организована при поддержке компании Vifor.

Информация по лекарственному препарату компании Vifor предоставляется исключительно в рамках зарегистрированных в РФ показаний.

Мнение лектора может не совпадать с точкой зрения компании Vifor

RU-FCM-2200541

СОДЕРЖАНИЕ

1. БРЕМЯ АНЕМИИ ПРИ ХБП
1. ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ ПРИ ХБП
2. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ ПРИ ХБП
3. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК



Распространенность ХБП сопоставима с распространенностью АГ и СД¹



Признаки повреждения почек и/или снижение СКФ выявляют, как минимум, у **каждого десятого представителя общей популяции**¹



В России снижение функции почек у лиц трудоспособного возраста отмечается **в 16% случаев**, а у лиц старше 60 лет – **в 36% случаев**¹



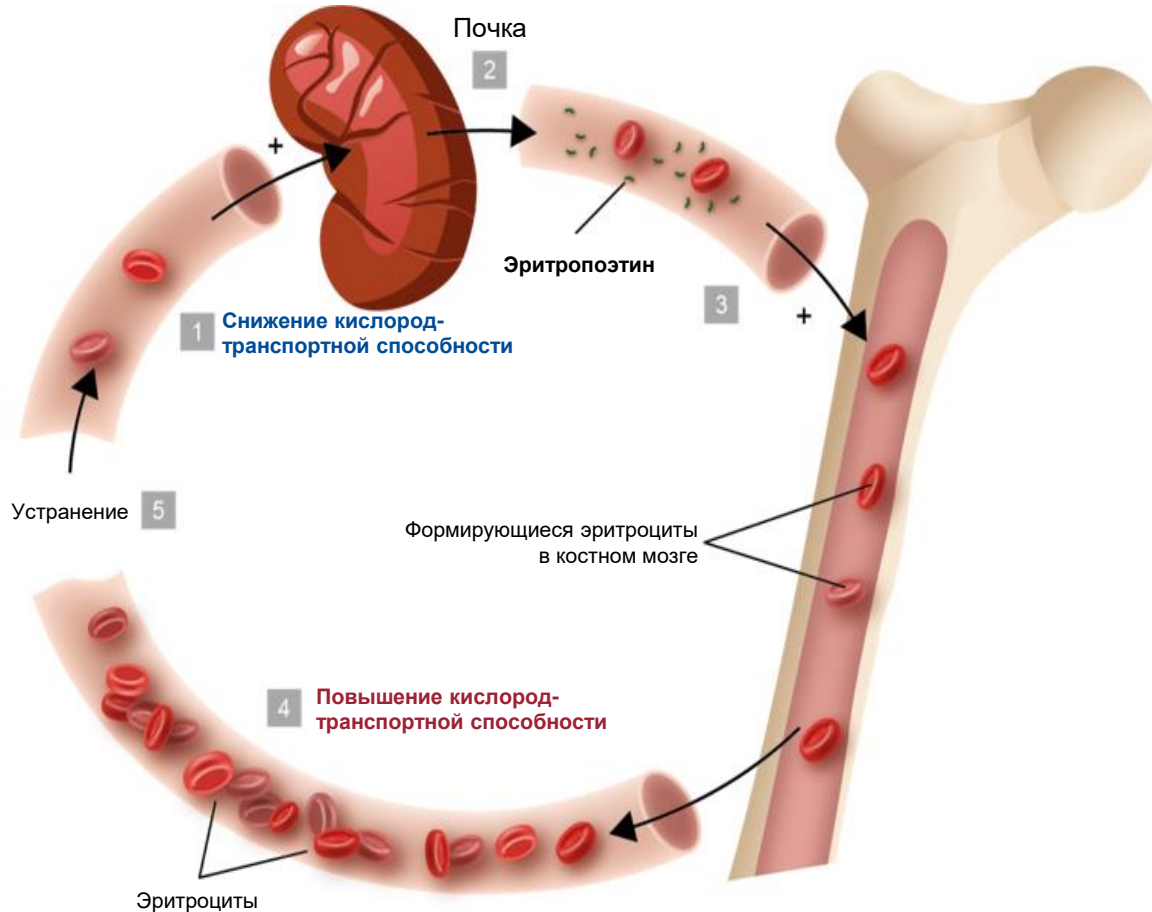
В мире в 2017 г. было зафиксировано **~700 млн человек с ХБП**, распространенность составила **9,1%**²



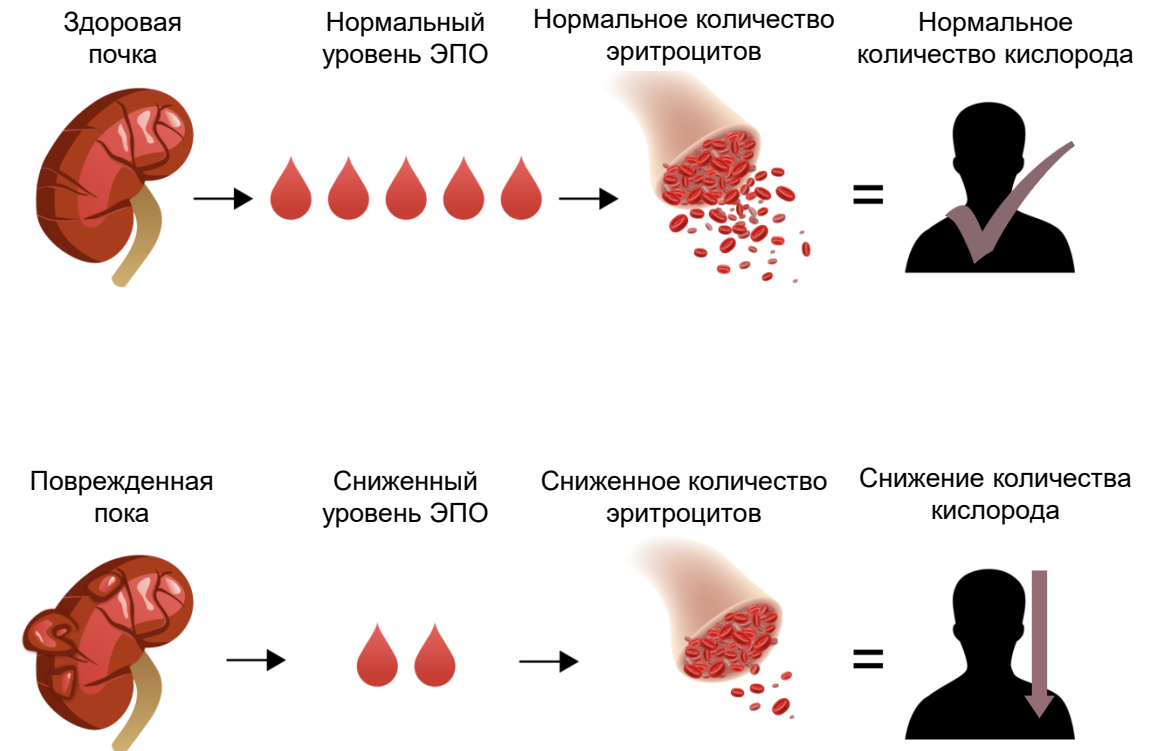
В России наблюдается **~27 млн человек с ХБП**, распространенность составляет **12 832 на 100 000 человек**²

ЭВОЛЮЦИЯ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Здоровый человек



Анемия у пациентов с ХБП



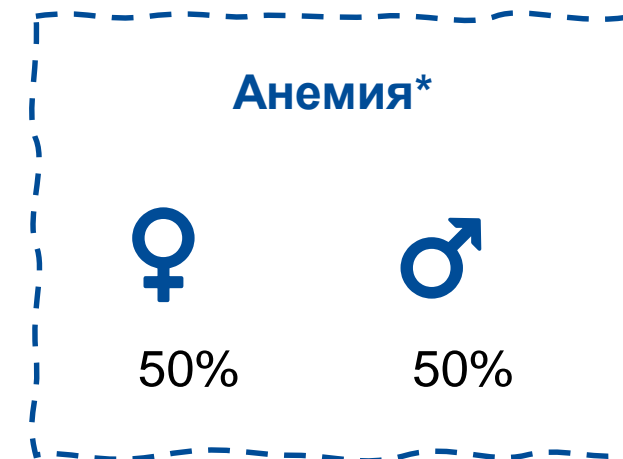
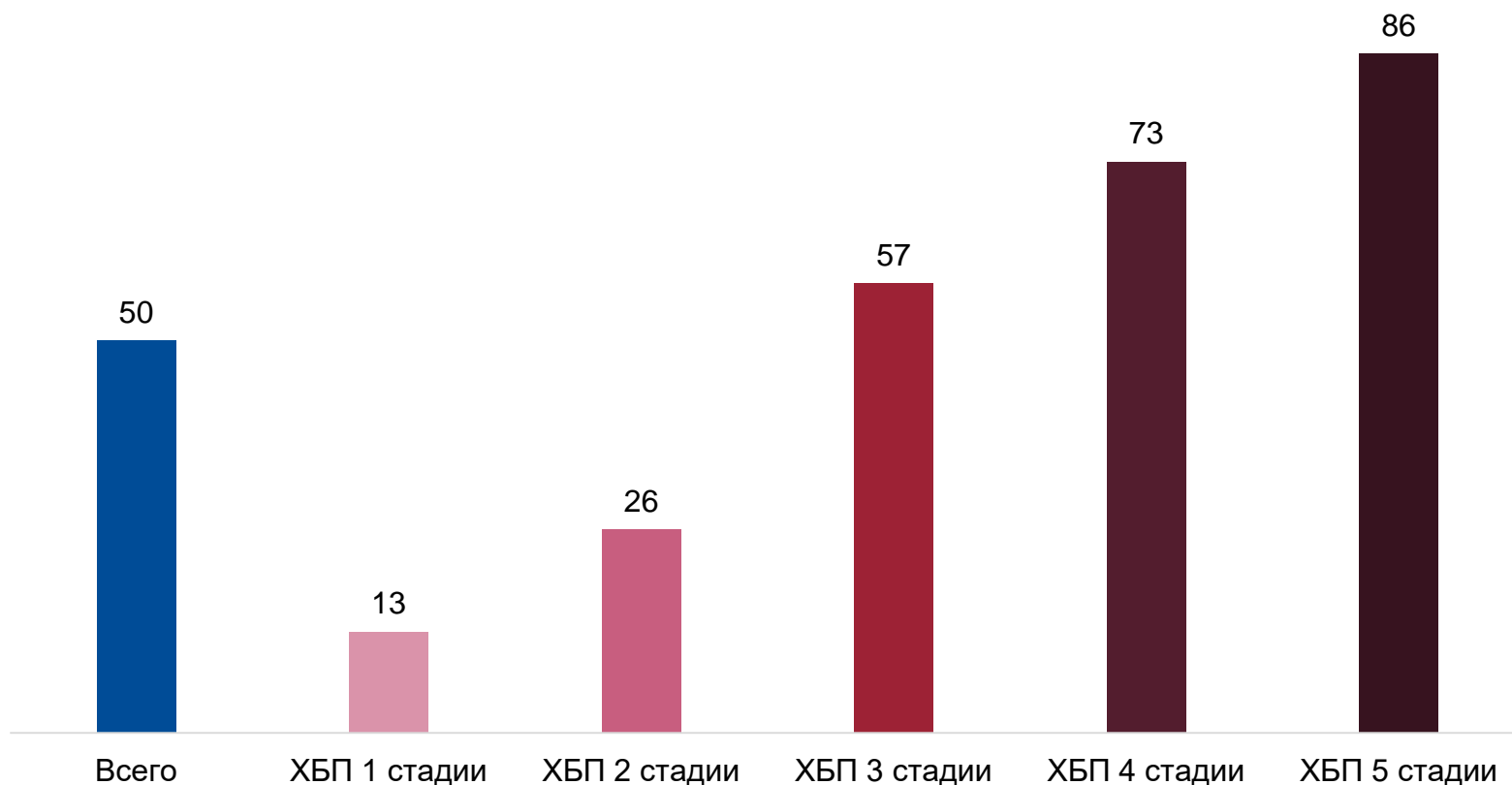
ХБП – хроническая болезнь почек; ЭПО – эритропоэтин

Anemia in Chronic Kidney Disease. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/chronic-kidney-disease-ckd/anemia>. Accessed Apt 30th, 2022

ЧАСТОТА АНЕМИИ ВОЗРАСТАЕТ С УВЕЛИЧЕНИЕМ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Распространенность анемии у пациентов с ХБП, %

$p < 0,001$ для тренда



Ретроспективное когортное исследование всех пациентов с ХБП без диализа, наблюдавшихся в амбулаторном нефрологическом центре в период с 01.2012 по 12.2017; 3008 пациентов (средний возраст 71 год; 55% мужчин), средняя длительность наблюдения 3,3 года

ХБП – хроническая болезнь почек

Fernandes S, et al. Nephrol Dialys Transplant. 2020;35(S3):iii1199. doi:10.1093/ndt/gfaa142

ПРИ ОТСУТСТВИИ ЛЕЧЕНИЯ ПРАКТИЧЕСКИ У ВСЕХ ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ДИАЛИЗЕ, РАЗВИВАЕТСЯ АНЕМИЯ



По данным регистра ЗПТ Российского диализного общества только 9,5% больных, получающих лечение ПГД, не нуждались в коррекции анемического синдрома¹

В США и Европе, подавляющее большинство пациентов на диализе получает терапию внутривенным препаратом железа и ЭСС³⁻⁶

ХБП – хроническая болезнь почек; ЭСС – эритропоэз-стимулирующие средства

1. Бикбов БТ и соавт. Нефрология и диализ. 2016;18(2):98-164; 2. Babitt JL, Lin HY. J Am Soc Nephrol. 2012;23:1631-1634; 3. Fuller DS, et al. Nephron. 2018;140:24-30; 4. Bailie GR, et al. Nephrol Dial Transplant. 2013;28:2570-2579; 5. DOPPS. <https://www.dopps.org/dpm/dpmhighlights.pptx>. Accessed November 28, 2018; 6. Karaboyas A, et al. Presented at: Kidney Week 2016; November 15-20, 2016; Chicago, IL, USA. Abstract SA-OR110

АНЕМИЯ УХУДШАЕТ ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК



*Hb <120 г/л для женщин, <130 г/л для мужчин

ИБС – ишемическая болезнь сердца; тХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность

1. Jurkowitz C, et al. J Am Soc Nephrol. 2003;14:2919-2925; 2. Horwich TB, et al. J Am Coll Cardiol. 2002;39:1780-1786; 3. Abramson JL, et al. Kidney Int. 2003;64:610-615; 4. Kovesdy CP, et al. Kidney Int. 2006;69:560-564; 5. Kazory A, Ross EA. Am Coll Cardiol. 2009;53:639-647; 6. Johnson E, et al. Am J Kidney Dis. 2007;50:559-565; 7. Fernandes S, et al. Nephrol Dialys Transplant. 2020;35(S3):iii1199. doi:10.1093/ndt/gfaa142; 8. Lee SY, et al. Nephrol Dialys Transplant. 2020;35(S3):iii1203. doi:10.1093/ndt/gfaa142

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ ПРИ ХБП

ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Пероральные
препараты железа



Внутривенные
препараты железа



Гемотранфузии



Терапия эритропоэз-
стимулирующими
средствами



Терапия
стабилизаторами HIF



Терапия пероральным
сферическим
углеродом



ЛЕЧЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА ИМЕЕТ СВОИ ОГРАНИЧЕНИЯ



Преимущества

- Широко используются и **легко принимаются**^{1,2}
- **Низкая цена**, но необходимость частого приема может увеличить стоимость^{1,2}
- **Нет необходимости амбулаторных посещений**¹
- Появляются **новые лекарственные формы**, позволяющие избежать ограничений, свойственных для пероральной терапии препаратами железа²

Ограничения

- **Частые НЯ** со стороны пищеварительной системы¹
- **Приверженность** к терапии может быть **низкой**¹
- **Всасывание** может быть **нарушено** из-за **воспаления** (гепсидин)¹
- Другие **лекарственные средства и пища** могут **снизить всасывание** железа при пероральном приеме¹
- **Эффект** может быть **недостаточным** на фоне **терапии ПСЭ**¹

ВНУТРИВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА ПОЗВОЛЯЮТ ПОЛНОСТЬЮ УСТРАНИТЬ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНУЮ АНЕМИЮ



Преимущества

- Позволяют **отсрочить/избежать** необходимости проведения терапии ПСЭ¹
- Обходят этап всасывания в ЖКТ и **быстрее включаются в структуру эритроцитов** в сравнении с пероральными препаратами²
- Способствуют более **высокой приверженности** к терапии³
- Для достижения целевого уровня Hb требуется **меньшее количество введений препарата**^{1,3}

Ограничения

- **Риск развития реакций гиперчувствительности**²
- Необходим **венозный доступ** и медицинский персонал для введения препарата²
- Предполагаемая **стоимость выше**, чем стоимость пероральных препаратов железа²

ТЕРАПИЯ СТИМУЛЯТОРАМИ ЭРИТРОПОЭЗА ПОЗВОЛЯЕТ СКОРРЕКТИРОВАТЬ ДЕФИЦИТ ЭРИТРОПОЭТИНА



Преимущества

- **Эффективно лечат анемию при ХБП, требующей диализа¹**
- **Обладают клиническими преимуществами и улучшают качество жизни¹**
- **Снижают потребность в гемотрансфузиях²**

Тем не менее...

- **~15% пациентов не отвечают на терапию стимуляторами эритропоэза, наиболее часто по причине анемии^{3,4}**
- **Терапия стимуляторами эритропоэза повышает потребность в железе^{5,6}**
- **Организму зачастую не удается мобилизовать запасы железа так быстро, чтобы удовлетворить потребность на фоне усиленного эритропоэза⁶**

ХБП – хроническая болезнь почек

1. Kalra PA. Br J Cardiol. 2011;18(Suppl 2):S1-S15; 2. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anaemia in Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2012;2:283-287; 3. Rossert J, et al. Nephrol Dial Transplant. 2007;22:794-800; 4. Hörl WH. Nephrol Dial Transplant. 2002;17(Suppl 11):35-38; 5. Besarab A, Coyne DW. Nat Rev Nephrol. 2010;6:699-710; 6. Goodnough L. Transfusion. 2012;52:1584-1592

СОДЕРЖАНИЕ

1. БРЕМЯ АНЕМИИ ПРИ ХБП
2. МЕХАНИЗМ И ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ АНЕМИИ ПРИ ХБП
3. ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ ПРИ ХБП
4. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ ПРИ ХБП
5. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПРОБЛЕМА НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ ОСВЕЩЕНА В НЕСКОЛЬКИХ ДОКУМЕНТАХ



Клинические рекомендации

Анемия при хронической болезни почек

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **D63.8**

Год утверждения (частота пересмотра): **2020**

Возрастная категория: **Взрослые, Дети**

Год окончания действия: **2022**

ID: **623**



Клинические рекомендации

Хроническая болезнь почек (ХБП)

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **N18.1/N18.2/N18.3/N18.4/N18.5/N18.9**

Год утверждения (частота пересмотра): **2021**

Возрастная категория: **Взрослые**

Год окончания действия: **2023**

ID: **469**

ВСЕ ПАЦИЕНТЫ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ДОЛЖНЫ БЫТЬ ОБСЛЕДОВАНЫ НА ПРЕДМЕТ НАЛИЧИЯ АНЕМИИ

Рекомендации МЗ РФ	УУР	УДД
У каждого пациента с... диагнозом ХБП С2-С5Д мы рекомендуем проведение клинической диагностики системных осложнений дисфункции почек – анемии... – с целью своевременного выявления и определения лечения , направленного на предупреждение неблагоприятных исходов и/или снижения качества жизни ¹	A	1
У всех пациентов с... диагнозом ХБП С3-С5Д мы рекомендуем проведение необходимых лабораторных исследований частых системных осложнений дисфункции почек, связанных с повышенным риском неблагоприятных исходов и снижения качества жизни (анемии...) с целью их выявления, мониторингования и определения объема терапии ¹	A	1
Мы рекомендуем выполнять следующий объем необходимых лабораторных исследований для первичной диагностики причин анемии у пациентов с ХБП: ¹ 1) общий (клинический) анализ крови... [включая эритроцитарные индексы и количество ретикулоцитов]; 2) исследование уровня ферритина в крови [и] исследование насыщения трансферрина железом ; 3) исследование кала на скрытую кровь	C	5
<i>В случае недостаточной информативности данных, полученных на начальном этапе, следует провести развернутое клиническое обследование, объем которого определяется индивидуально</i> ¹		
Пациентам с анемией на фоне ХБП рекомендуется определение уровня витамина В₁₂ в крови и исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови с целью исключения В ₁₂ -дефицитной или фолиеводефицитной анемии ²	C	5

ХБП – хроническая болезнь почек

1. Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек (ХБП)» МЗ РФ 2021г. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2; 2. Клинические рекомендации «Анемия при хронической болезни почек» МЗ РФ 2020 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/623_4

БОЛЬШИНСТВО ПАЦИЕНТОВ С НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИЕЙ ДОЛЖНЫ ПОЛУЧАТЬ ТЕРАПИЮ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА

Рекомендации МЗ РФ	УУР	УДД
Для коррекции ренальной анемии у пациентов с ХБП С3-С5Д мы рекомендуем лечение препаратами железа или их сочетанием с одним из [ЭСС] (эпоэтин альфа, эпоэтин бета, дарбэпоэтин альфа, метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета)	A	1
У пациентов с ХБП С3-С5Д для достижения максимальной эффективности лечения почечной анемии мы рекомендуем определять дозы и частоту введения препаратов железа индивидуально с учетом лабораторной оценки запасов железа, уровня Hb и его динамики в ответ на терапию, применения ЭСС	C	5
У пациентов с ХБП С3-С5 и почечной анемией мы рекомендуем проводить лечение препаратами железа для обеспечения или поддержания достаточного для стимуляции эритропоэза пула железа ([КНТЖ] >20% или ферритин >100 мкг/л), увеличения Hb или предупреждения его снижения	A	2
<i>Для большинства пациентов достаточным... может быть достижение [КНТЖ] 20-30% и ферритина 100-500 мкг/л. В ряде... РКИ показана возможность достижения дополнительного гематологического ответа... с применением более интенсивной терапии препаратами железа с достижением [КНТЖ] 30-40% и ферритина 500-750 мкг/л. Решение о проведении такого лечения следует принимать с персонализированной оценкой соотношения польза/риск</i>		
У пациентов с ХБП С5Д и почечной анемией мы рекомендуем проводить лечение препаратами железа с целью обеспечения и/или поддержания необходимого для эффективного эритропоэза пула железа ([КНТЖ] >20% или ферритин >200 мкг/л), увеличения или стабилизации Hb , повышения эффективности действия и/или снижения доз ЭСС	A	2
<i>Для большинства пациентов достаточным... может быть достижение [КНТЖ] 20-30% и ферритина 200-500 мкг/л. В ряде... РКИ... продемонстрирована возможность... снижения доз ЭСС при назначении препаратов железа пациентам с достаточным или повышенным исходным уровнем ферритина. У части лиц с ХБП С5Д, получающих лечение ЭСС, дополнительный ответ... может быть достигнут применением более интенсивной терапии препаратами железа с достижением [КНТЖ] 30-50% и ферритина 500-800 мкг/л. Такое лечение следует проводить на индивидуальной основе с учетом возможных неблагоприятных эффектов перегрузки железом</i>		

У ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНОЙ АНЕМИЕЙ ВНУТРИВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЕЕ ПЕРОРАЛЬНЫХ

Рекомендации МЗ РФ	УУР	УДД
Мы рекомендуем у пациентов с ХБП С3-С5Д и анемией, которым необходимо лечение препаратами железа, считать предпочтительным внутривенное введение препаратов железа для контроля пула железа, эффективной коррекции анемии и снижения дозы ЭСС	A	1
<i>Внутривенный способ введения препаратов железа для пациентов с ХБП С5Д более эффективен, чем энтеральный, так как у пациентов с уремией значительно снижена степень абсорбции железа в ЖКТ. Несмотря на более высокую эффективность внутривенного введения препаратов железа, у пациентов с ХБП С3-С5, которым требуется восполнение железа, путь введения выбирают индивидуально...</i>		
Мы рекомендуем начинать лечение ЭСС для коррекции почечной анемии и предотвращения гемотрансфузий у пациентов с ХБП С3-С5 и С5Д при уровне Hb 90-100 г/л и достаточном для стимуляции эритропоэза пуле железа ([КНТЖ] >20% и ферритин >100 мкг/л для ХБП С3-С5 и [КНТЖ] >20% и ферритин >200 мкг/л для ХБП С5Д)	A	1
Для лечения почечной анемии у пациентов с ХБП С3-С5Д мы рекомендуем использование любых ЭСС короткого и длительного действия с доказанной эффективностью, одобренных к применению регулирующими органами, с индивидуализацией начальных/поддерживающих доз и кратности введения	B	1

ЦЕЛЕВОЙ УРОВЕНЬ ГЕМОГЛОБИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК СОСТАВЛЯЕТ 100-120 Г/Л

Рекомендации МЗ РФ	УУР	УДД
У большинства пациентов с ХБП С3-С5Д, получающих лечение почечной анемии ЭСС, мы рекомендуем поддерживать Нб в целевом диапазоне 100-120 г/л , избегая повышения Нб >120 г/л, с целью минимизации возможных неблагоприятных эффектов , связанных с повышением Нб	В	1
У отдельных пациентов с ХБП С3-С5Д и анемией мы рекомендуем рассмотреть возможность достижения уровня Нб 120-130 г/л с целью повышения качества жизни	В	1
У пациентов с ХБП С3-С5Д с почечной анемией мы рекомендуем ограничить проведение гемотрансфузий ургентными показаниями и случаями неэффективности лечения ЭСС и препаратами железа	С	5
<p><i>К случаям, в которых может быть оправдано проведение переливаний крови, могут быть отнесены:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><i>неэффективность лечения анемии ЭСС и препаратами железа из-за костномозговой недостаточности, гемоглобинопатий, аутоиммунной красноклеточной аплазии, резистентности к ЭСС;</i><i>необходимость быстрой коррекции гипоксии/гипоксемии в жизнеугрожающих ситуациях (острый коронарный синдром, кровотечения, сердечно-легочная недостаточность и пр.);</i><i>необходимость коррекции анемии перед проведением операции</i>		

ПОКАЗАНИЯ К ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА ОТЛИЧАЮТСЯ СОГЛАСНО РАЗЛИЧНЫМ РУКОВОДСТВАМ

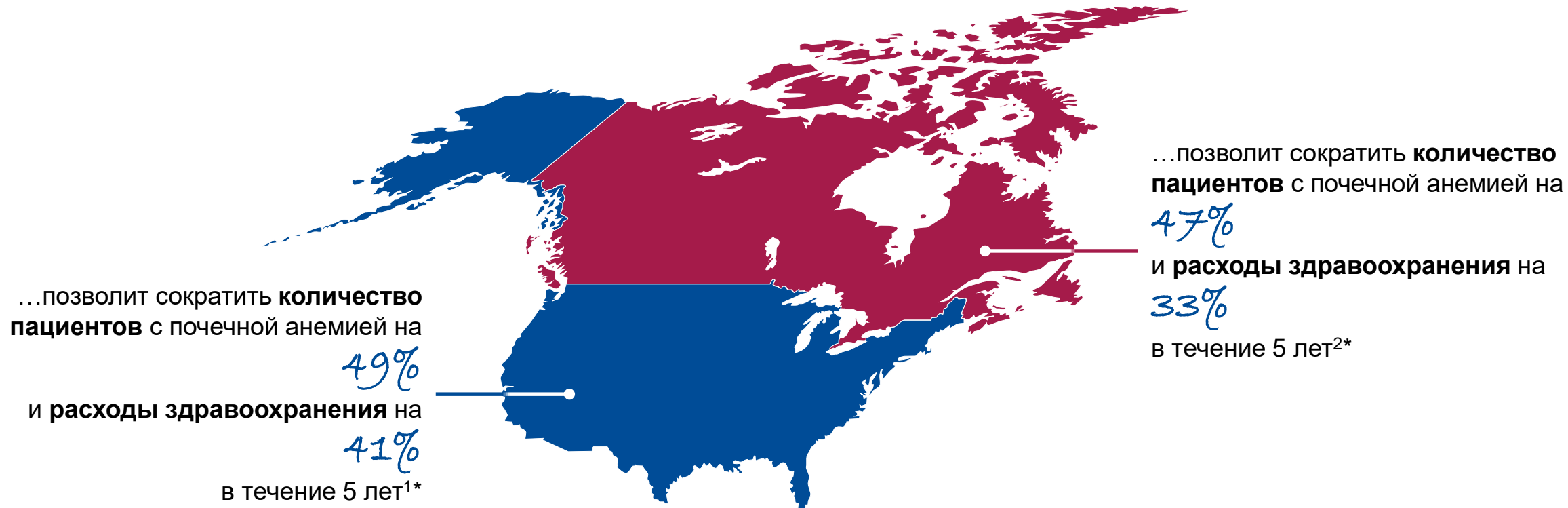
	KDIGO ¹	ERBP ²	NICE ³	МЗ РФ ⁴	МЗ РФ ⁵
Дефицит железа у пациентов, не получающих стимуляторы эритропоэза	Ферритин ≤ 500 мкг/л <u>и</u> КНТЖ $\leq 30\%$	Ферритин < 200 мкг/л <u>и</u> КНТЖ $< 25\%$	При ЖДА: ферритин < 100 мкг/л <u>и</u> КНТЖ $< 20\%$		
Дефицит железа у пациентов, получающих стимуляторы эритропоэза	Ферритин ≤ 500 мкг/л <u>и</u> КНТЖ $\leq 30\%$	Ферритин < 300 мкг/л <u>и</u> КНТЖ $< 30\%$	Рекомендовано использовать: % гипохромных эритроцитов $> 6\%$ (менее 6 часов обработки образца крови); количество Hb в ретикулоците > 29 пг	У пациентов с ХБП С3-С5 и анемией: ферритин < 100 мкг/л <u>и/или</u> КНТЖ $< 20\%$	У пациентов с ХБП и анемией: при насыщении трансферрина ниже 20% и уровне ферритина ниже 100 нг/мл
Абсолютный дефицит железа		Ферритин < 100 мкг/л <u>и</u> КНТЖ $< 20\%$	Не рекомендовано измерять изолированно КНТЖ или ферритин для диагностики дефицита железа Уровень ферритина рекомендовано измерять для оценки перегрузки железом	У пациентов с ХБП С5Д и анемией: ферритин < 200 мкг/л <u>и/или</u> КНТЖ $< 20\%$	
Когда отменять препараты железа	Если ферритин > 500 мкг/л <u>и</u> КНТЖ $> 30\%$	Не превышайте преднамеренно ферритин > 500 мкг/л <u>и</u> КНТЖ $> 30\%$	Не превышайте ферритин > 800 мкг/л		

КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом; ЖДА – железодефицитная анемия; ХБП – хроническая болезнь почек

1. Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Work Group. Kidney Int Suppl. 2012;2:288-335; 2. Locatelli F, et al. ERBP Guidelines. Nephrol Dial Transplant. 2013;28:1346-1359; 3. NICE Guideline NG8. Chronic kidney disease: managing anaemia. 2015; 4. Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек (ХБП)» МЗ РФ 2021г. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2; 2. Клинические рекомендации «Анемия при хронической болезни почек» МЗ РФ 2020 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/623_4

ВНЕДРЕНИЕ СИСТЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК МОЖЕТ СУЩЕСТВЕННО СОКРАТИТЬ РАСХОДЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Вмешательство, сопровождающееся снижением распространенности почечной анемии на 20% в год...*



*виртуальные когорты, представляющие популяции США¹ и Канады,² созданные на микросимуляционной платформе Inside ANEMIA of CKD с использованием демографических и эпидемиологических данных, полученных из US Census Bureau, Centers for Disease Control and Prevention и National Health and Nutrition Examination Survey¹ и Statistics Canada и провинциальной базы данных пациентов с болезнями почек,² соответственно; в исследовании моделировались эффекты гипотетического вмешательства, приводящего к снижению распространенности среднетяжелой и тяжелой анемии на 20% в год с 2020 по 2025 гг., на расходы системы здравоохранения в сравнении с отсутствием вмешательства

1. Retat L, et al. Nephrol Dialys Transplant. 2021;36(S1):i329. doi:10.1093/ndt/gfab085; 2. Retat L, et al. Nephrol Dialys Transplant. 2021;36(S1):i330-i331. doi:10.1093/ndt/gfab085

- **Каждый второй** пациент с ХБП страдает **анемией**¹
- **До 75%** пациентов с ХБП имеют **дефицит железа**²
- **Анемия и дефицит железа** увеличивают **заболеваемость и смертность** пациентов с ХБП^{3,4}
- **Большинство** пациентов с почечной анемией **должны получать препараты железа**⁵
- **Приоритет** в лечении почечной анемии отдается **внутривенным препаратам железа**⁵
- Перед началом других вариантов терапии почечной анемии **рекомендуется выполнить коррекцию дефицита железа**^{6,7}
- Своевременная диагностика и **коррекция почечной анемии** может привести к **существенной экономии ресурсов здравоохранения**^{8,9}

ХБП – хроническая болезнь почек

1. McClellan W, et al. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:1501-1510; 2. Fishbane S, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:57-61; 3. Guedes M, et al. *JASN.* 2021;32:2020-2030; 4. Kovesdy CP, et al. *Kidney Int.* 2006;69:560-564; 5. Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек (ХБП)» МЗ РФ 2021г. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2; 6. Valderrábano F, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:89-100; 7. Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Work Group. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:288-335; 8. Retat L, et al. *Nephrol Dialys Transplant.* 2021;36(S1):i329; 9. Retat L, et al. *Nephrol Dialys Transplant.* 2021;36(S1):i330-i331

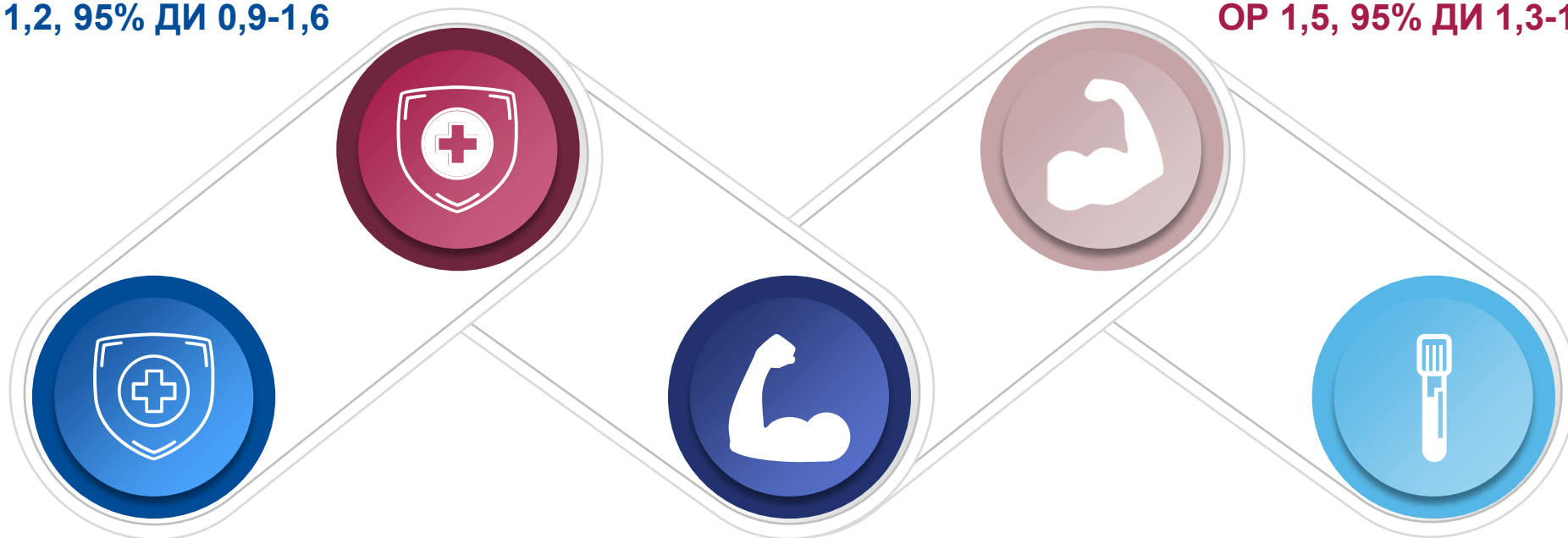
СОДЕРЖАНИЕ

1. БРЕМЯ АНЕМИИ ПРИ ХБП
2. МЕХАНИЗМ И ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ АНЕМИИ ПРИ ХБП
3. ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ ПРИ ХБП
4. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ ПРИ ХБП
5. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВНУТРИВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА ПРЕВОСХОДЯТ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ И НЕ УСТУПАЮТ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПЕРОРАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ ЖЕЛЕЗА

ЖКМ не уступал по безопасности пероральному железу*
ОР 1,2, 95% ДИ 0,9-1,6

ЖКМ превосходил по эффективности# пероральное железо**
ОР 1,5, 95% ДИ 1,3-1,9



Частота нежелательных явлений между внутривенными и пероральными препаратами железа сопоставима*
ОР 1,1, 95% ДИ 0,9-1,3

Внутривенные препараты железа приводили к более сильному гематологическому ответу# в сравнении с пероральным железом**
ОР 1,6, 95% ДИ 1,4-1,9

Уровень ферритина выше на фоне применения внутривенных препаратов железа в сравнении с пероральными препаратами***
+239 мкг/л, 95% ДИ 194-284 мкг/л

Мета-анализ исследований пациентов с ХБП 3-5 стадии без диализа и пациентов с ХБП 5 стадии на диализе

*результаты мета-анализа данных 16 исследований (1168 пациентов, получивших внутривенное железо, 1061 пациент, получивших пероральное железо)

**результаты мета-анализа данных 13 исследований (1325 пациентов, получивших внутривенное железо, 1044 пациент, получивших пероральное железо)

***результаты мета-анализа данных 10 исследований (775 пациентов, получивших внутривенное железо, 772 пациента, получивших пероральное железо)

#повышение уровня Hb >10 г/л

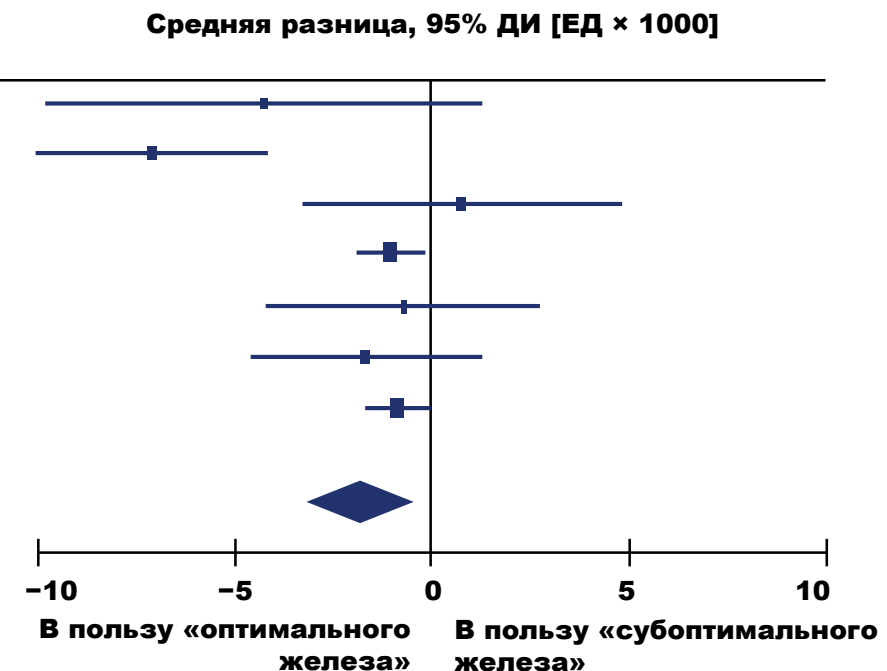
ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ЖКМ – железа карбоксимальтозат

Shepshelovich D, et al. Am J Kid Dis. 2016;68:677-690

ПРИМЕНЕНИЕ ВНУТРИВЕННОГО ЖЕЛЕЗА ПРИВОДИТ К СНИЖЕНИЮ ПОТРЕБНОСТИ В ЭРИТРОПОЭЗ-СТИМУЛИРУЮЩИХ СРЕДСТВАХ

Исследование	«Оптимальное железо»		«Субоптимальное железо»			Средняя разница		
	Среднее	СО	Всего	Среднее	СО	Всего	Вес	Модель случайных эффектов, 95% ДИ
DeVita, 2003	11074	8141	19	15267	8890	17	4,8%	-4193 [-9784 до 1398]
Fishbane, 1995	8100	5671	20	15126	4277	32	12,3%	-7026 [-9919 до -4133]
Fishbane, 2001	11772	11780	74	10949	12154	64	8,1%	823 [-3186 до 4832]
Kaneko, 2003	2629	2640	97	3606	3347	100	26,0%	-977 [-1817 до -137]
Kotaki, 1997	9400	4406	15	10063	5420	16	9,9%	-662 [-4130 до 2805]
Li, 2008	4500	8777	70	6140	8238	66	12,5%	-1640 [-4500 до 1220]
Macdougall, 1996	5259	1002	12	6041	1368	25	26,4%	-782 [-1563 до -2]
Суммарно (95% ДИ)			307			320	100,0%	-1733 [-3073 до -392]

Тест для суммарного эффекта: $p=0,01$



«Оптимальное железо» сопровождалось **23% СНИЖЕНИЕМ** дозы препаратов ЭСС (vs «субоптимальное железо»)

*«оптимальное железо»: в/в железо в соответствии с протоколом KDIGO (100-200 мг/неделя); «субоптимальное железо»: пероральное железо, его отсутствие или низкие дозы в/в железа (<100 мг/неделя)
 ЭСС – эритропоэз-стимулирующие средства; СО – стандартное отклонение; ДИ – доверительный интервал
 Roger SD, et al. Nephrology (Carlton). 2017;22:969-976



**ИССЛЕДОВАНИЕ FIND-CKD
(ХБП БЕЗ ДИАЛИЗА)**

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ



*пациенты с массой ≤ 66 кг получали 500 мг железа на 0 и 7 день

**триггерная величина Hb – это два последовательных значения Hb <100 г/л на 8 неделе и позже без повышения значения на ≥ 5 г/л между полученными последовательными измерениями

ЖКМ – железа карбоксимальтозат; ХБП – хроническая болезнь почек; НЯ – нежелательное явление; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом
Macdougall IC, et al. Nephrol Dial Transplant. 2014;29:2075-2084

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ И ИСКЛЮЧЕНИЯ



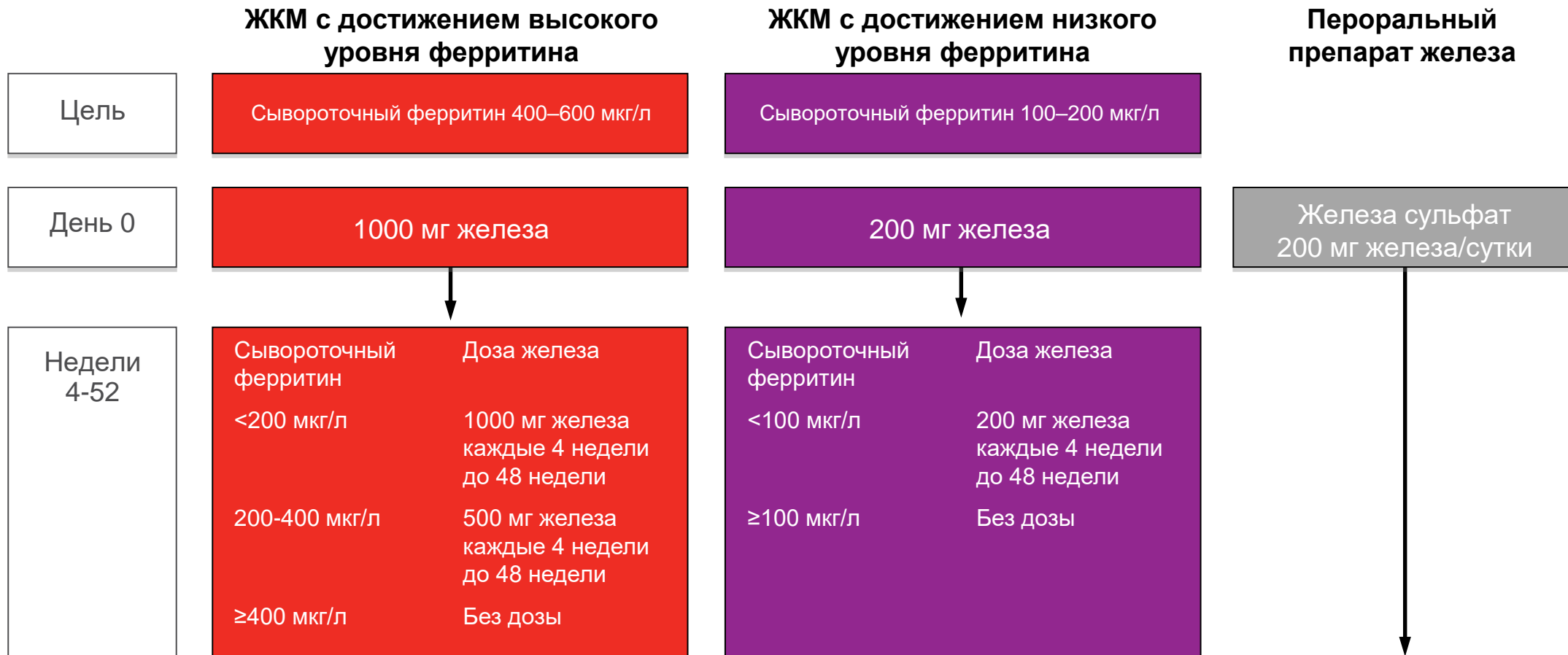
Критерии включения

- Возраст ≥ 18 лет
- ХБП 3-5 стадии еще не на диализе (рСКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м²)
- Снижение рСКФ ≤ 12 мл/мин/1,73 м²/год и по прогнозам не достигнет 5 стадии ХБП (рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м²) к концу исследования
- Наличие диагноза анемии (Hb 90-110 г/л)
- Дефицит железа (ферритин < 100 мкг/л или < 200 мкг/л с КНТЖ $< 20\%$ в течение 4 недель от рандомизации)
- Отсутствие терапии стимуляторами эритропоэза в течение 4 месяцев после рандомизации. Отсутствие признаков непереносимости пероральных препаратов железа в анамнезе

Критерии исключения

- Анемия по причинам, не связанным с дефицитом железа (например, гемоглобинопатия)
- Наличие в анамнезе документированного случая прекращения приема пероральных препаратов железа из-за значительного желудочно-кишечного расстройства
- Известная активная инфекция
- Активная инфекция
- Уровень С-реактивного белка > 20 мг/л
- Явное кровотечение
- Активное злокачественное новообразование
- Хронические болезни печени
- Сопутствующая сердечная недостаточность IV ФК по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации

ТИТРОВАНИЕ ДОЗЫ КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТА ЖЕЛЕЗА ДО ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛЕВЫХ УРОВНЕЙ ФЕРРИТИНА

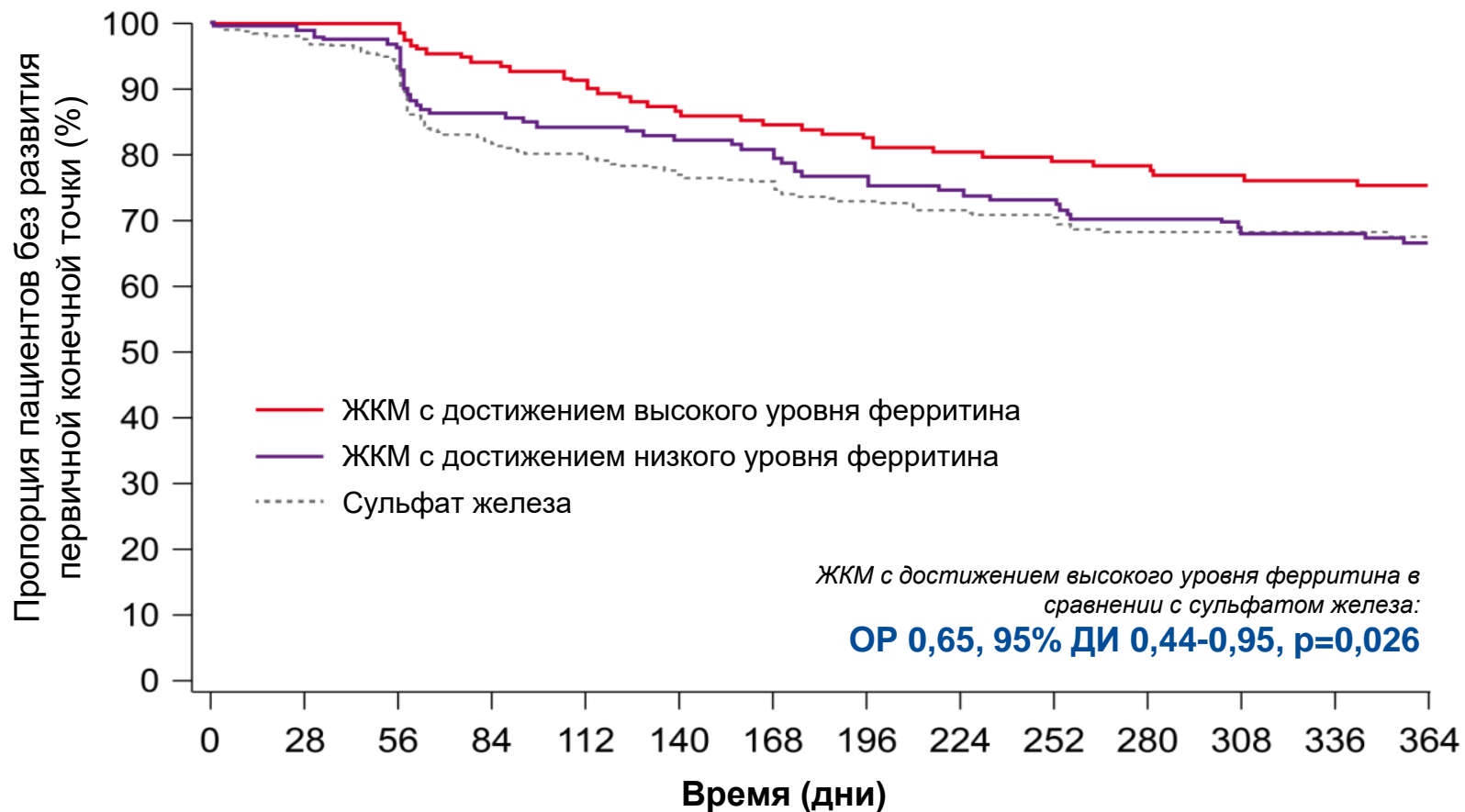


ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ



	ЖКМ с высоким ферритином (n=153)	ЖКМ с высоким ферритином (n=152)	Железа сульфат (n=308)
Возраст, лет	70	68	69
Женщины, %	60	65	62
ИМТ, кг/м ²	30	30	29
СД, %	58	64	63
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	33	32	32
Нв, г/л	103	105	104
Ферритин, мкг/л	58	56	57
КНТЖ, %	16	16	16
Гепсидин, нмоль/л	1,4	2,6	2,3

ТЕРАПИЯ КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТОМ ЖЕЛЕЗА* СОПРОВОЖДАЛАСЬ ДОСТИЖЕНИЕМ ПЕРВИЧНОЙ КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ



У **76% пациентов** с ХБП при лечении **ЖКМ*** поддерживался **уровень Hb ≥ 100 г/л** или у них не было необходимости в дополнительной терапии по причине анемии

*с достижением высокого уровня ферритина

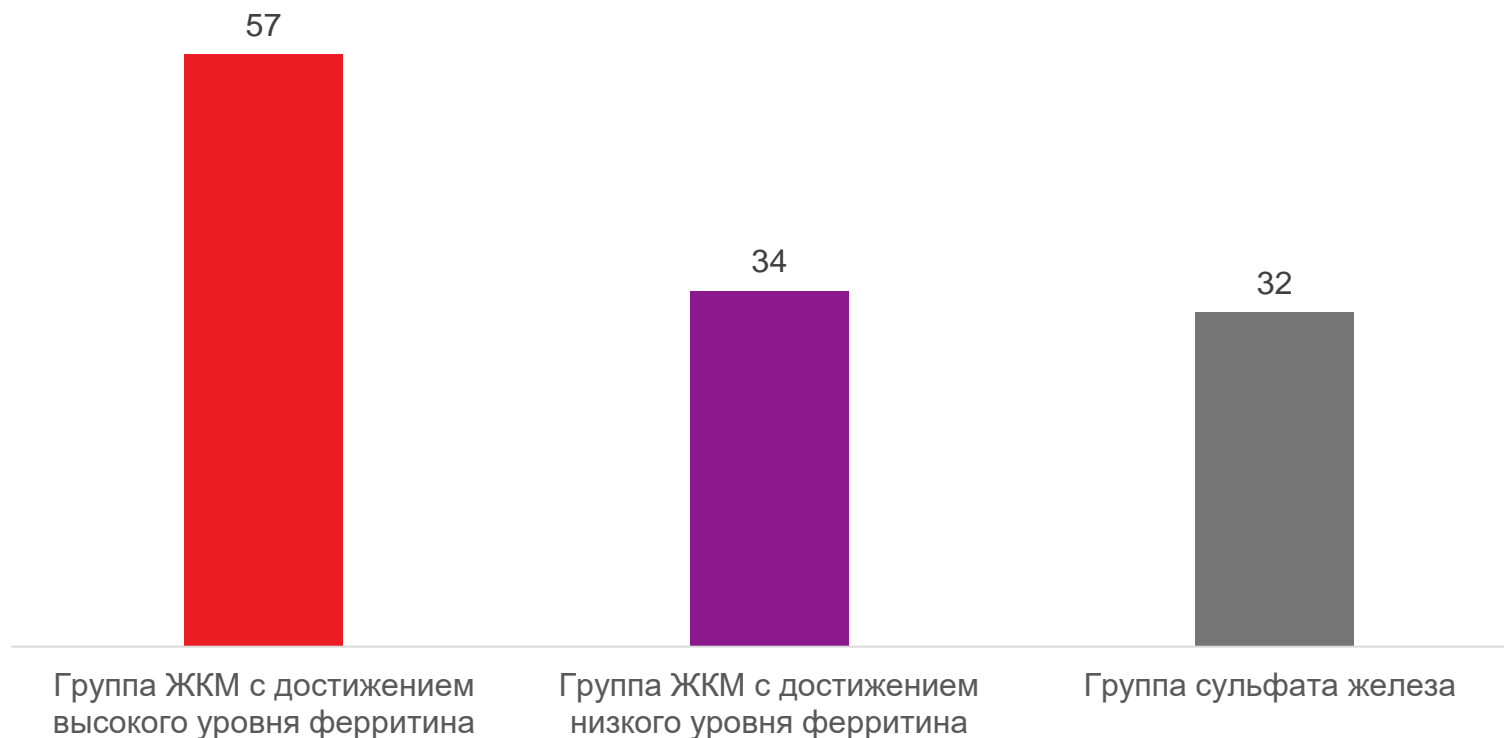
ЖКМ – железа карбоксимальтозат; ХБП – хроническая болезнь почек; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Macdougall IC, et al. Nephrol Dial Transplant. 2014;29:2075-2084

ВЕРОЯТНОСТЬ ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ НЬ НА ≥ 10 Г/Л БЫЛА ВЫШЕ В ГРУППЕ КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТА ЖЕЛЕЗА*



Доля пациентов, достигших увеличения уровня НЬ на ≥ 10 г/л до начала применения других методов лечения анемии к неделе 8, %



Вероятность **увеличения уровня НЬ на ≥ 10 г/л** в группе ЖКМ* была **в 2 раза выше,**** чем в группе ежедневной терапии сульфатом железа

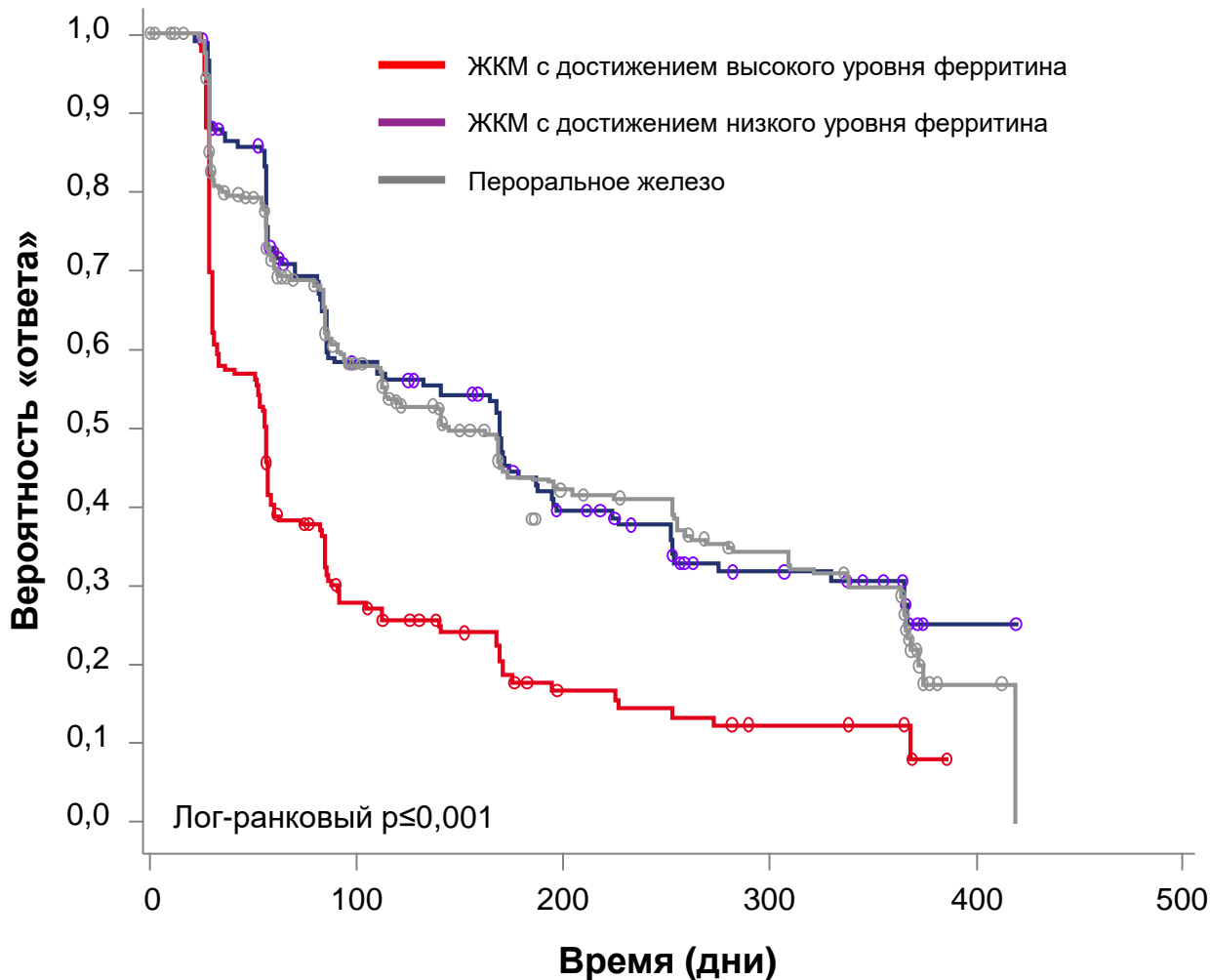
*с достижением высокого уровня ферритина

**ОР 2,04, 95% ДИ 1,52-2,72, $p < 0,001$

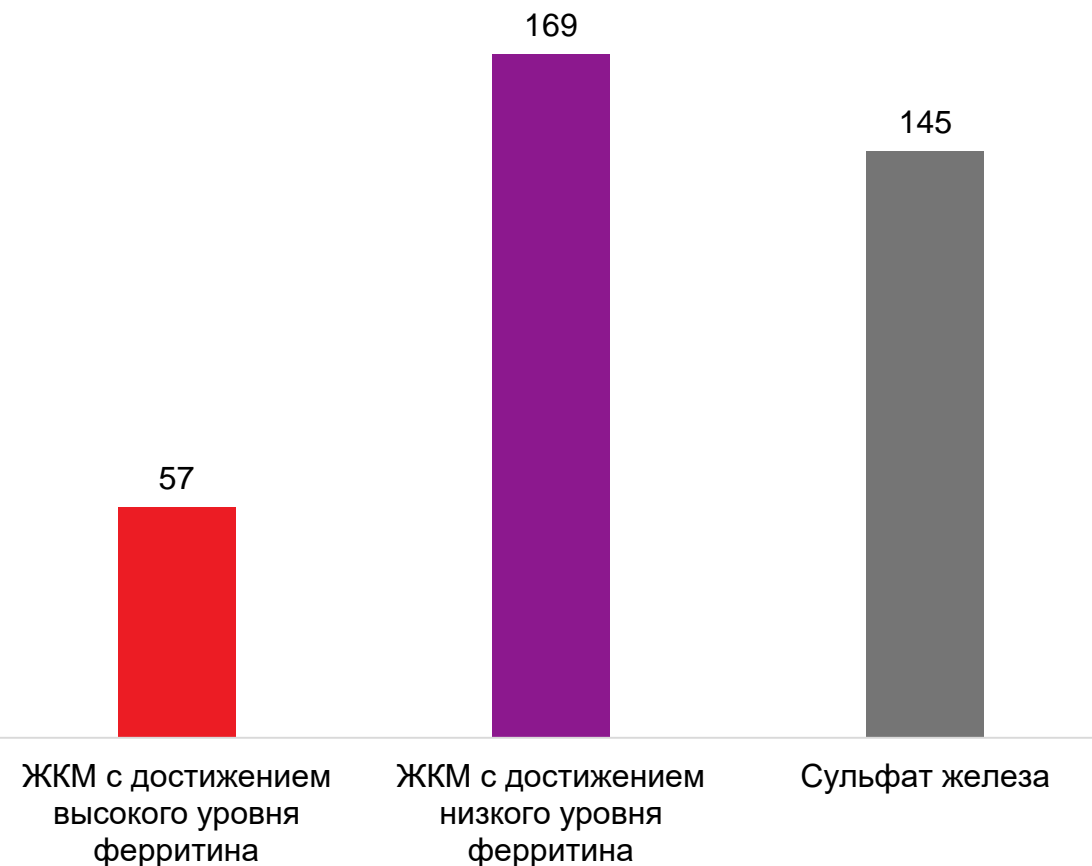
ЖКМ – железа карбоксимальтозат; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Macdougall IC, et al. Nephrol Dial Transplant. 2014;29:2075-2084

ВРЕМЯ ДО ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ БЫЛО КОРОЧЕ В ГРУППЕ КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТА ЖЕЛЕЗА*



Медиана времени до первого «ответа» на терапию, дни

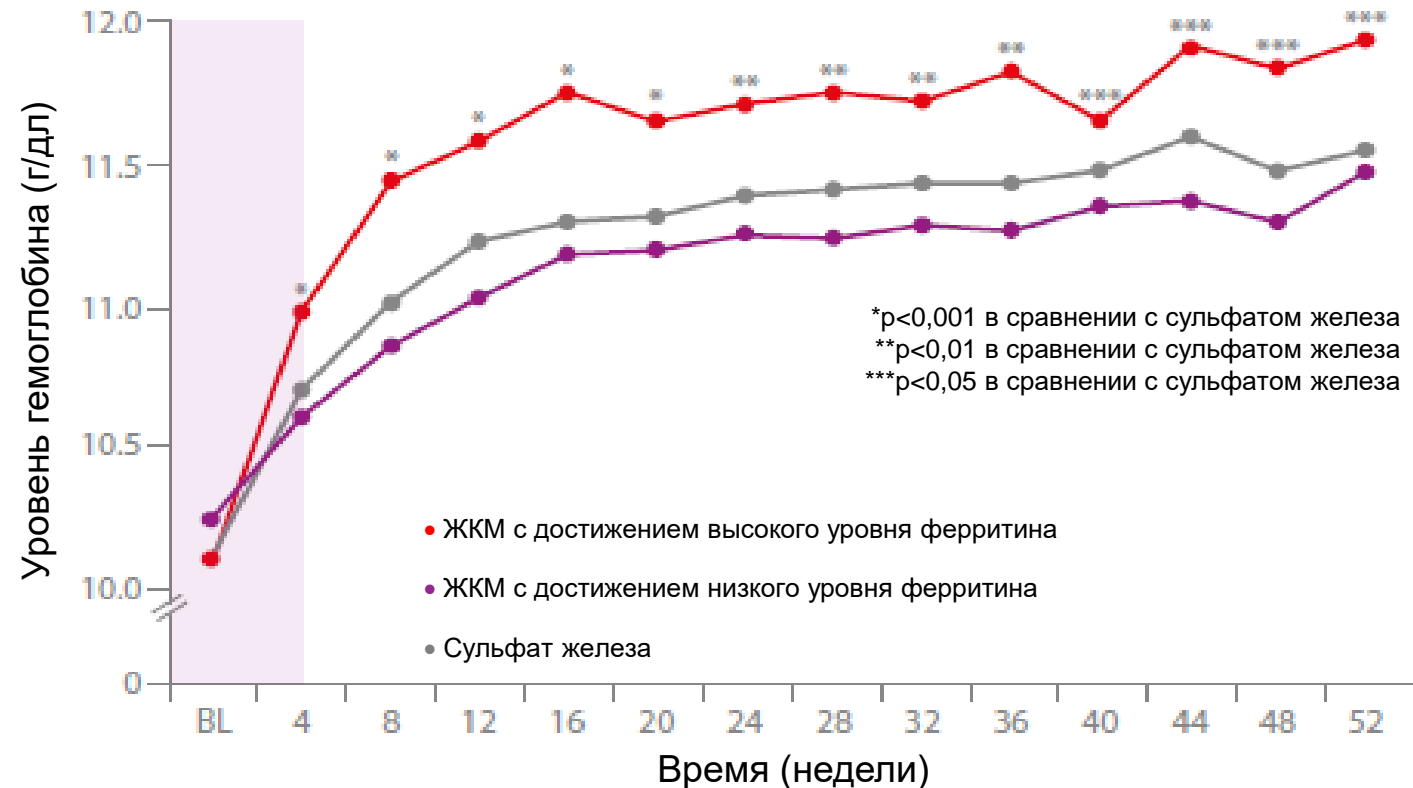


*с достижением высокого уровня ферритина

ЖКМ – железа карбоксимальтозат

Macdougall IC, et al. Clin Nephrol. e-pub: October 26, 2017

УРОВЕНЬ ГЕМОГЛОБИНА БЫЛ ВЫШЕ В ГРУППЕ КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТА ЖЕЛЕЗА*



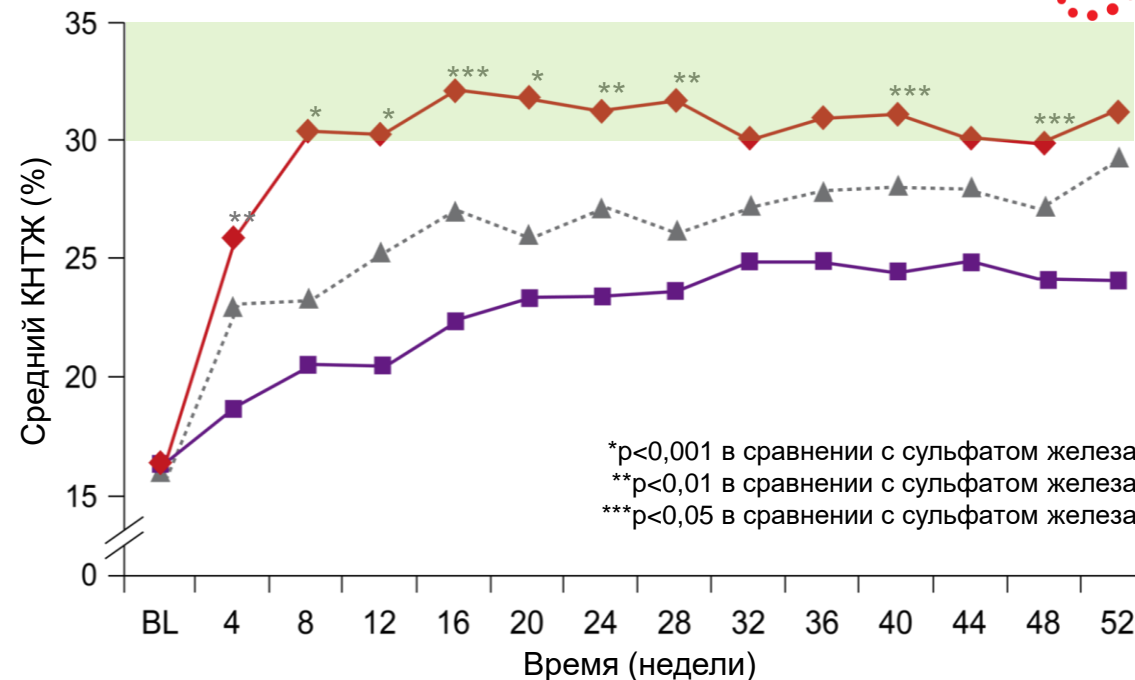
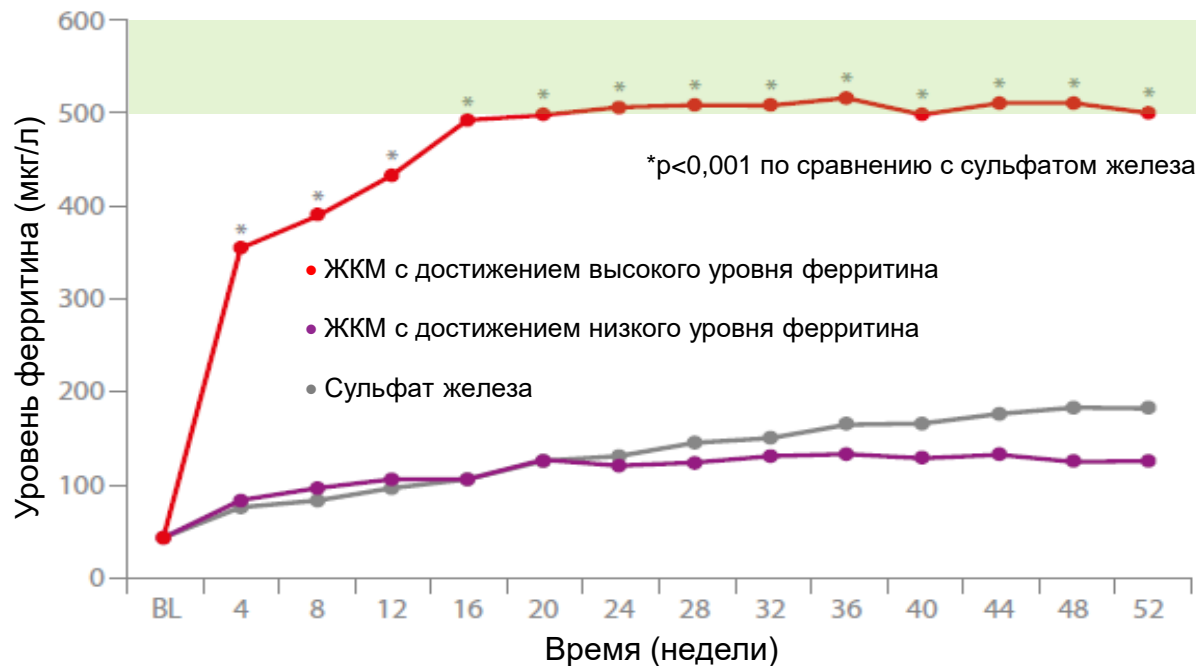
От исходного этапа к 4 неделе и во всех других точках времени, **средние уровни Hb в группе ЖКМ** с целевым уровнем ферритина 400-600 мкг/л были **выше в сравнении с группой сульфата железа**

*с достижением высокого уровня ферритина

ЖКМ – железа карбоксимальтозат

Macdougall IC, et al. Nephrol Dial Transplant. 2014;29:2075-2084; Data on file, CSR p. 100, Table 14.2.7.1.1.

ЗАПАСЫ ЖЕЛЕЗА БЫЛИ ВОСПОЛНЕНЫ ТОЛЬКО В ГРУППЕ КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТА ЖЕЛЕЗА*



Пороговое уровень ферритина составляет **≤500 мкг/л** согласно KDIGO:

- средний **уровень ферритина** через 12 месяцев в группе ЖКМ с достижением высокого уровня ферритина **составлял 503 мкг/л**

Пороговый уровень КНТЖ составляет **≤30%** согласно KDIGO:

- средний **уровень КНТЖ** через 12 месяцев в группе терапии в/в препаратом железа с целью достичь уровня ферритина 400-600 мкг/л **составил 31%**

*с достижением высокого уровня ферритина

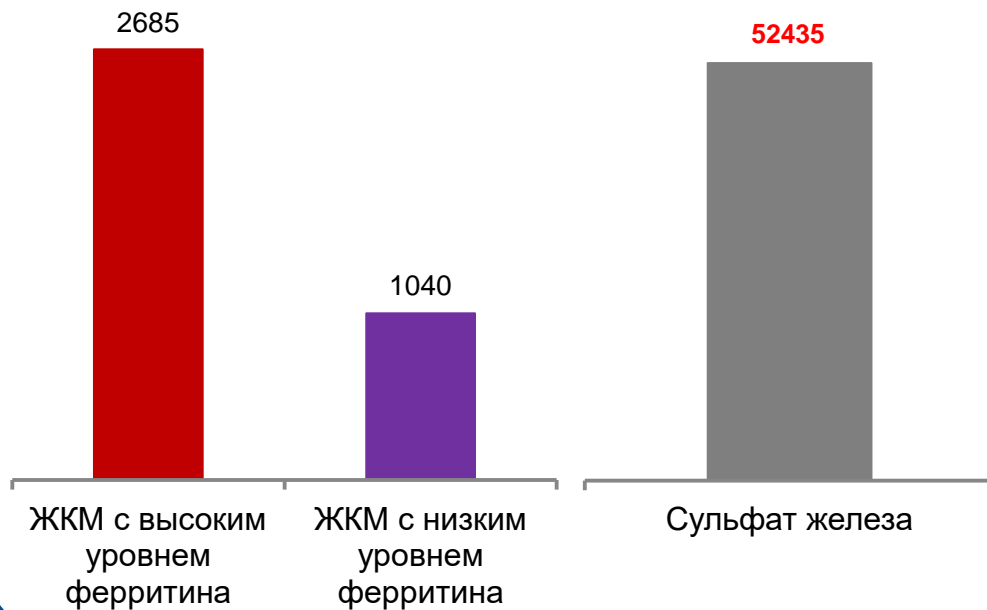
ЖКМ – железа карбоксимальтозат; КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом

KDIGO Clinical Practice Guideline for Anaemia in Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2012;2: 283-287; Locatelli F, et al. Nephrol Dial Transplant. 2013;28:1346-1359; Macdougall IC, et al. Nephrol Dial Transplant. 2014;29:2075-2084; Data on file, CSR Data on file, CSR p. 105, Table 14.2.7.3.1

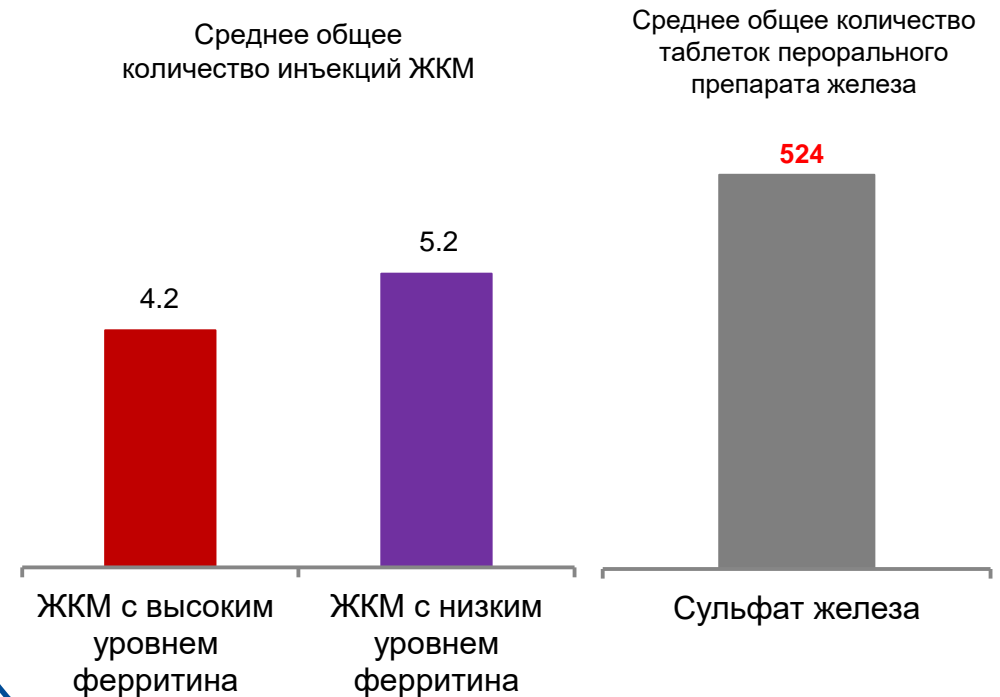
СОВОКУПНАЯ ДОЗА ЖЕЛЕЗА И ЧАСТОТА ПРИМЕНЕНИЯ БЫЛИ ВЫШЕ В ГРУППЕ СУЛЬФАТА В СРАВНЕНИИ С КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТОМ ЖЕЛЕЗА



Средняя совокупная доза железа (мг)



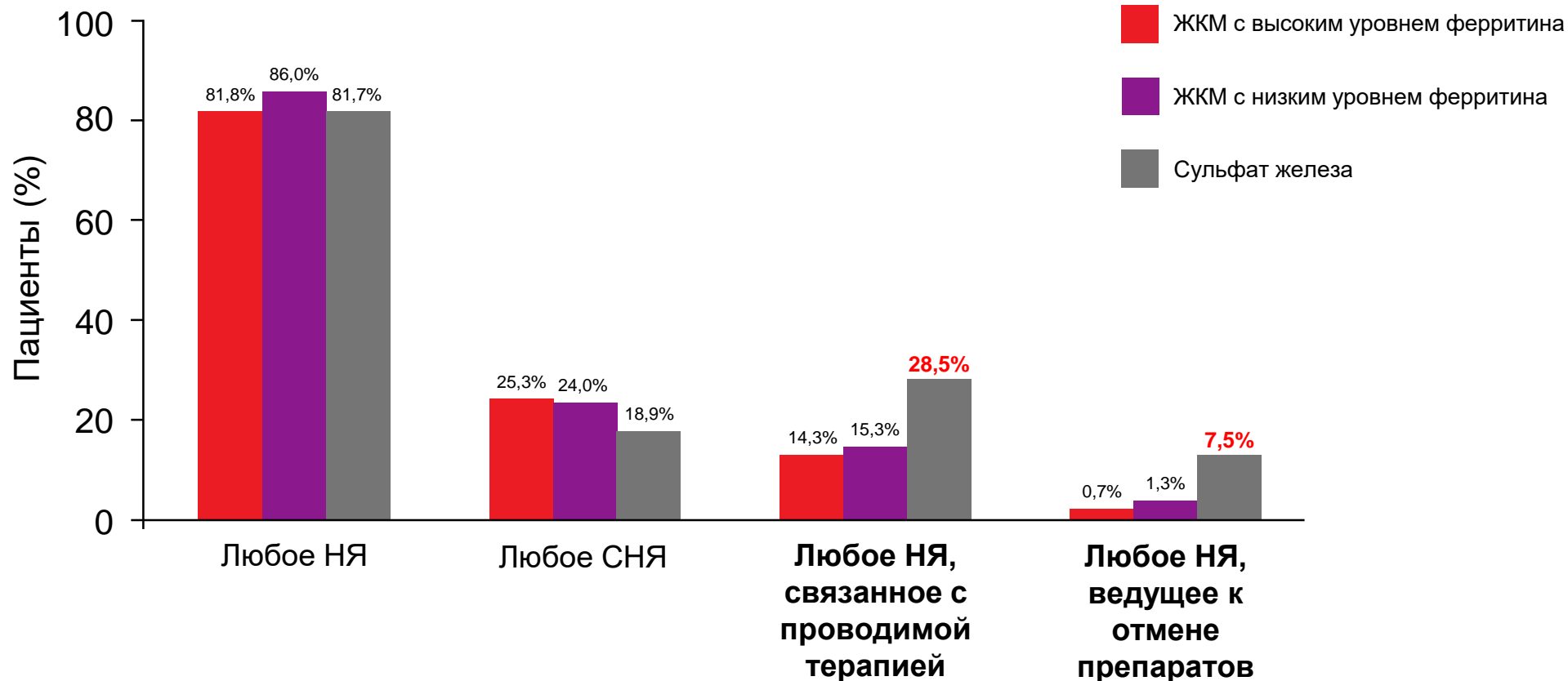
Число доз препарата железа



ТЕРАПИЯ КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТОМ ЖЕЛЕЗА БЫЛА БЕЗОПАСНЕЕ ТЕРАПИИ СУЛЬФАТОМ ЖЕЛЕЗА



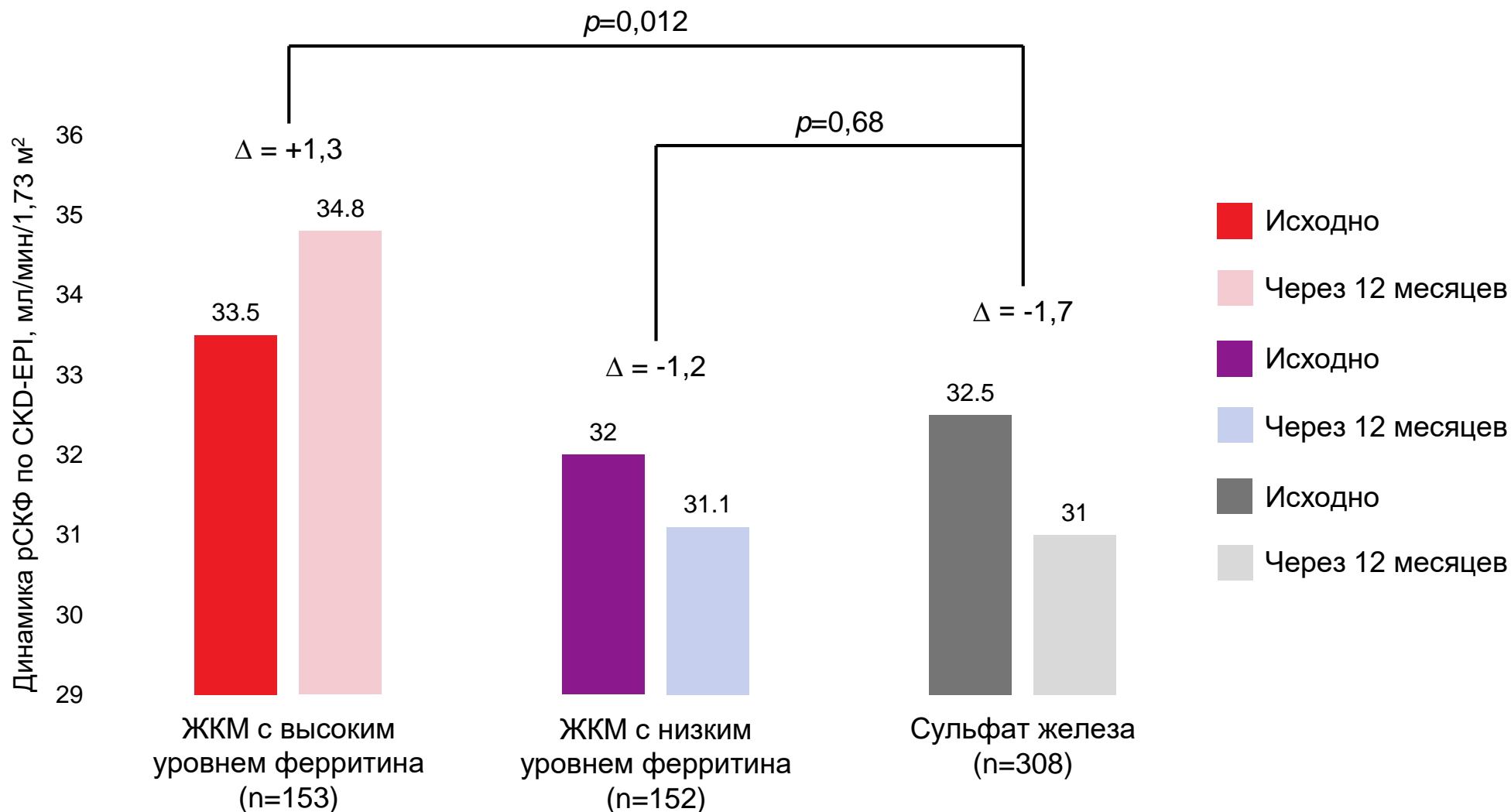
Частота развития нежелательных явлений



ЖКМ – железа карбоксимальтозат; НЯ – нежелательное явление; СНЯ – серьезное нежелательное явление

Macdougall IC, et al. Nephrol Dial Transplant. 2014;29:2075-2084

ФУНКЦИЯ ПОЧЕК В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ БЫЛА СТАБИЛЬНОЙ В ТЕЧЕНИЕ 12 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ*



*post hoc анализ чувствительности данных пациентов, завершивших 12 месяцев терапии
ЖКМ – железа карбоксимальтозат; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
Macdougall IC, et al. Nephrol Dial Transplant. 2017;14:28

РЕЗЮМЕ



Применение карбоксимальтозата железа с целью достижения уровня ферритина 400-600 мкг/л в сравнении с терапией пероральным препаратом железа сопровождалось:

- **Снижением** потребности в применении **других методов лечения анемии** и частоты развития триггерного значения Hb
- **Удвоением вероятности** повышения уровня гемоглобина на ≥ 10 г/л до начала применения другого метода лечения анемии к 8 неделе
- Более **быстрым гематологическим ответом**
- **Достижением и поддержкой средних уровней ферритина и КНТЖ** в соответствии с рекомендациями, чего не удалось достичь при ежедневной терапии пероральным препаратом железа
- Между группами карбоксимальтозата и сульфата железа **не было выявлено различий в частоте НЯ или СНЯ**
- При применении **сульфата железа частота нежелательных явлений, приводящих к прекращению лечения, была выше**

СОДЕРЖАНИЕ

ОНЛАЙН КАЛЬКУЛЯТОР

САЙТ IRNDOSE.COM

КАЛЬКУЛЯТОР РАСЧЁТА ДОЗЫ «В КАРМАНЕ»



Непосредственно перед инфузионным введением препарат необходимо развести стерильным 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций

Пожалуйста, выберите планируемую дату первой инфузии:

Вся информация о дозировании, разведении, режиме введения и дате контрольного исследования

	Дата	Доза карбоксимальтозат железа	Количество стерильного 0,9% раствора натрия ¹	Минимальное время введения	Сутки
1 инфузия	07/10/2022	1000 мг / 20 мл	250 мл	15 минут	1
2 инфузия	14/10/2022	500 мг / 10 мл	100 мл	6 минут	8

Контроль
уровня Hb

11/11/2022

36



1. Наведите камеру вашего телефона на **QR-код** справа
2. Пройдите по нему на сайт **www.irondose.com**
3. Ответьте на «секретный» вопрос (подсказка: верный ответ – **IV группа** 😊)
4. Сохраните сайт как **иконку** на экран своего телефона

ТЕПЕРЬ **КАЛЬКУЛЯТОР РАСЧЕТА ДОЗЫ** У ВАС ПОД РУКОЙ



Предложите среднему
медицинскому персоналу
сохранить калькулятор себе
на телефон во избежание
ошибок в дозировании

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!