

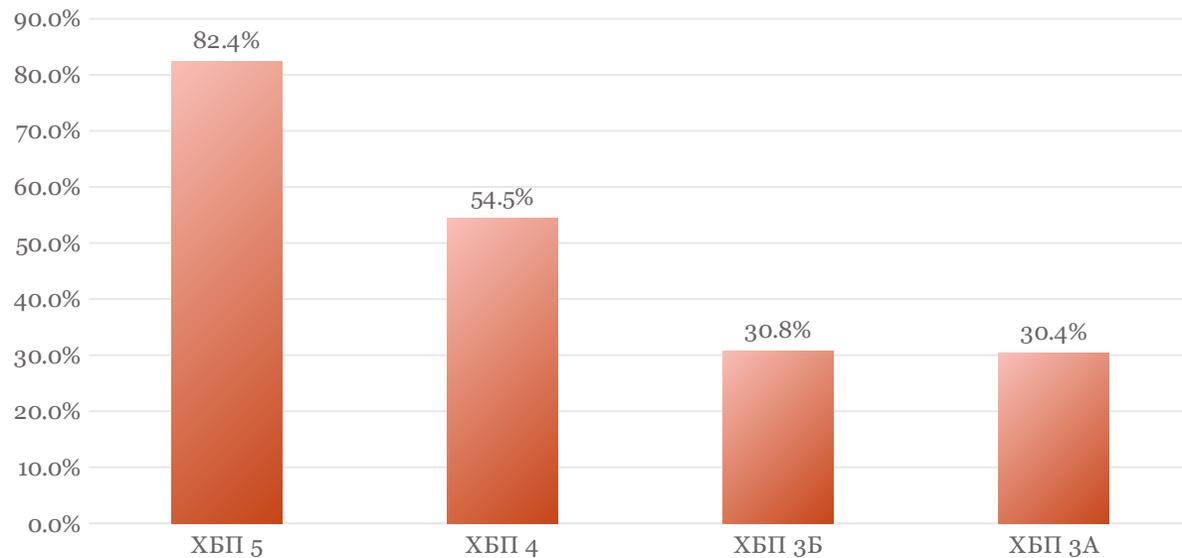
Новые подходы к коррекции анемии у больных с хронической болезнью почек, препараты железа

СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница»
Кафедра внутренних болезней, клинической
фармакологии и нефрологии СЗГМУ

Герасимчук Р.П.

Анемия тесно связана с прогрессированием ХБП

Частота анемии по категориям СКФ, ГНЦ
2018-2022



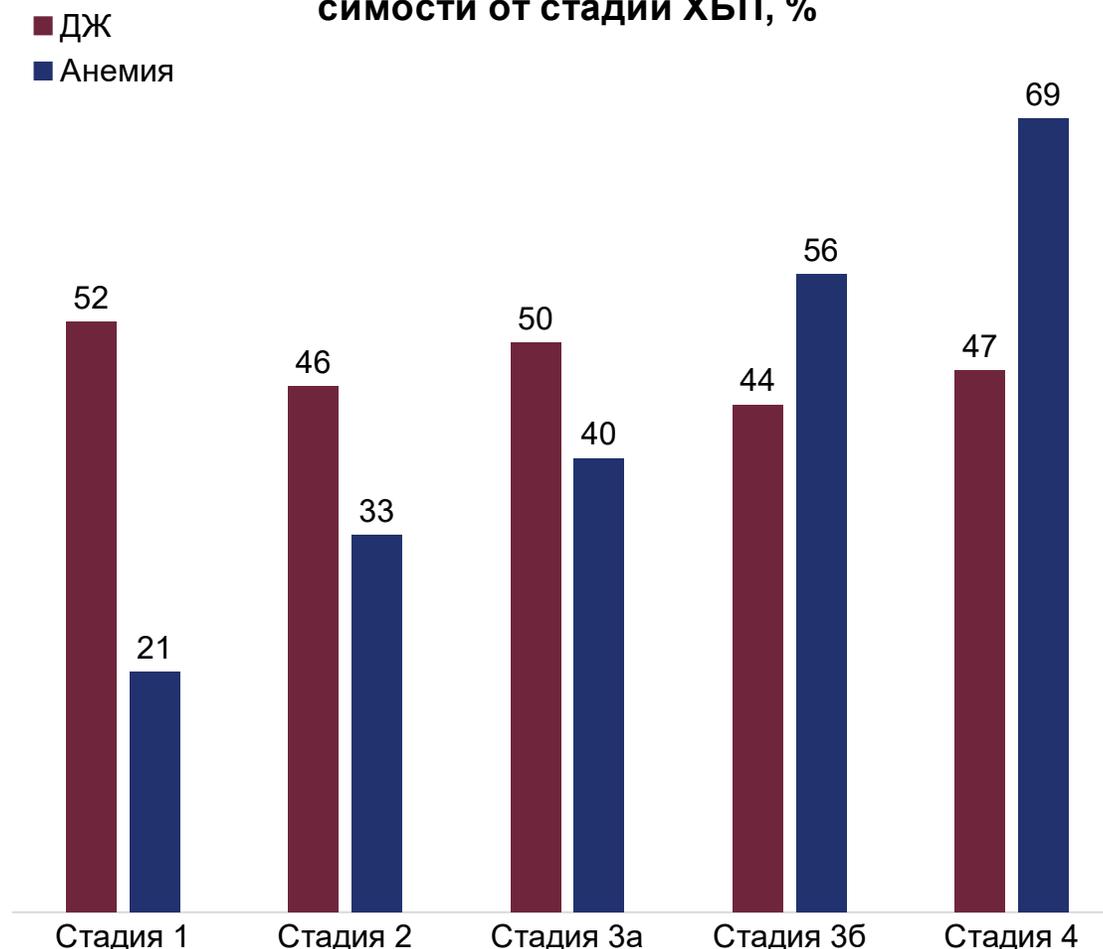
| | всего | анемия | доля с анемией |
|--------|-------|--------|----------------|
| ХБП 5 | 449 | 370 | 82,4% |
| ХБП 4 | 1237 | 674 | 54,5% |
| ХБП 3Б | 676 | 208 | 30,8% |
| ХБП 3А | 112 | 34 | 30,4% |

С УВЕЛИЧЕНИЕМ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ВОЗРАСТАЕТ ЧАСТОТА АНЕМИИ, А РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА НЕ МЕНЯЕТСЯ

Характеристика пациентов с ХБП*

| | Все пациенты n=1211 |
|---------------------------------------|------------------------|
| Возраст, лет | 64 (51; 74) |
| Мужской пол | 737 (61%) |
| ХБП IIIб-IV стадии | 640 (53%) |
| Трансплантация почки | 603 (50%) |
| Давность ХБП, лет | 6 (2; 15) |
| Сопутствующие заболевания | |
| АГ | 1027 (85%) |
| Сахарный диабет | 388 (32%) |
| СН | 159 (13%) |
| Коронарная недостаточность | 123 (10%) |
| Анемия | 482 (39%) |
| Лечение анемии/дефицита железа | |
| Препараты железа | 135 (11%) |
| Пероральные препараты | 112 (9%) |
| ЭСС | 241 (20%) |

Распространенность ДЖ и анемии в зависимости от стадии ХБП, %



*данные представлены в виде n (%) или медианы (межквартильный размах)

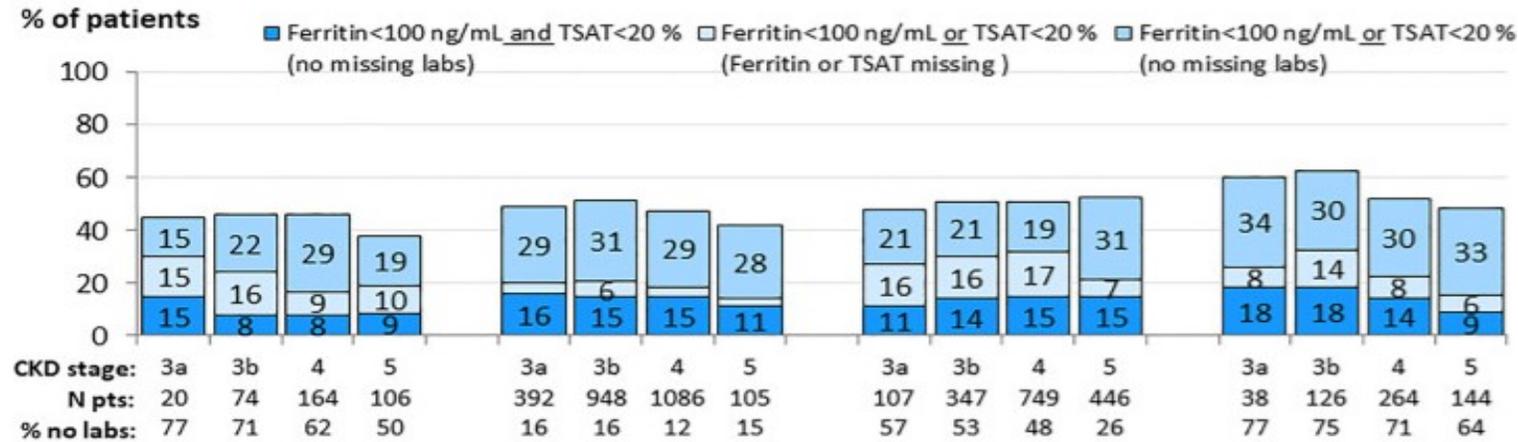
ДЖ – дефицит железа; СН – сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек; АГ – артериальная гипертензия; ЭСС – эритропоэз-стимулирующие средства

Choukroun G, et al. Nephrol Ther. 2022;S1769-7255(22)00001-3. doi: 10.1016/j.nephro.2021.12.003. Accessed Apr 11th, 2022

Частота железодофицита при ХБП до начала диализа

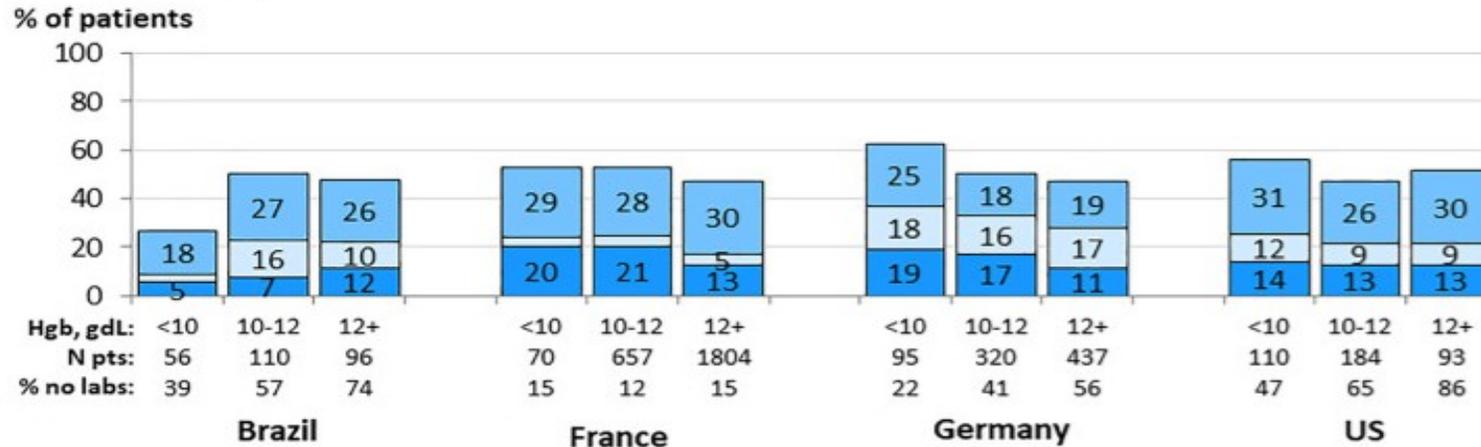


(a) by CKD stage



45-62%

(b) by hemoglobin level



Диагностика ЖДА

- Абсолютный дефицит железа:
 - TSAT < 20% (циркулирующий пул железа)
 - Ферритин < 100 нг/мл без диализа, < 200 нг/мл на диализе (запасный пул железа)
- Относительный дефицит железа
 - TSAT < 20%
 - Ферритин > 100 нг/мл без диализа, > 200 нг/мл на диализе
- Число гипохромных эритроцитов < 2,5%
- Содержание гемоглобина в ретикулоците, < 31 пг

Связь анемии с исходами

- При ХБП анемия связана с повышенным риском госпитализаций, сердечно-сосудистых заболеваний, когнитивных нарушений и смертности. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47: S11-S145
- TSAT <20% также связан с госпитализациями и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний.

Awan A.A. et al. Nephrol Dial Transplant. 2019

Hamano T. et al. Kidney Int Suppl. 2015

Cho M.E. et al. Kidney Int. 2019

Однако, учитывая связь анемии и дефицита железа с другими сопутствующими заболеваниями, действительно независимый риск аномальных уровней гемоглобина и / или железа остается неопределенным.

Роль железа в организме

1) Тканевое дыхание

Важнейший компонент каскадов ферментов, окисляющих органические соединения с образованием АТФ в «энергетических станциях клеток» – митохондриях

2) Транспорт кислорода к тканям

(в составе гемоглобина)

3) Аккумуляция кислорода в мышечной ткани

для обеспечения энергией мышечных сокращений

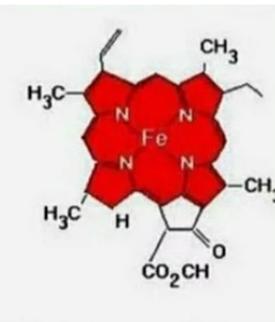
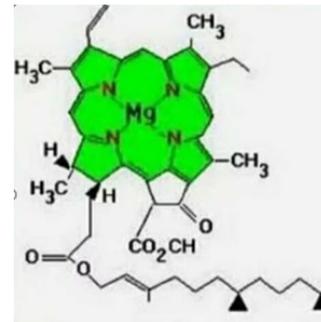
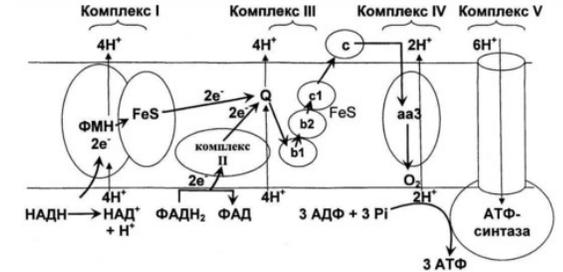
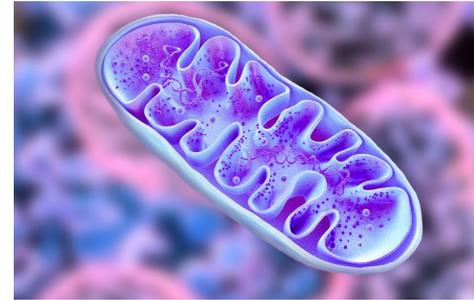
(в составе миоглобина)

4) Многочисленные энергоемкие ферменты

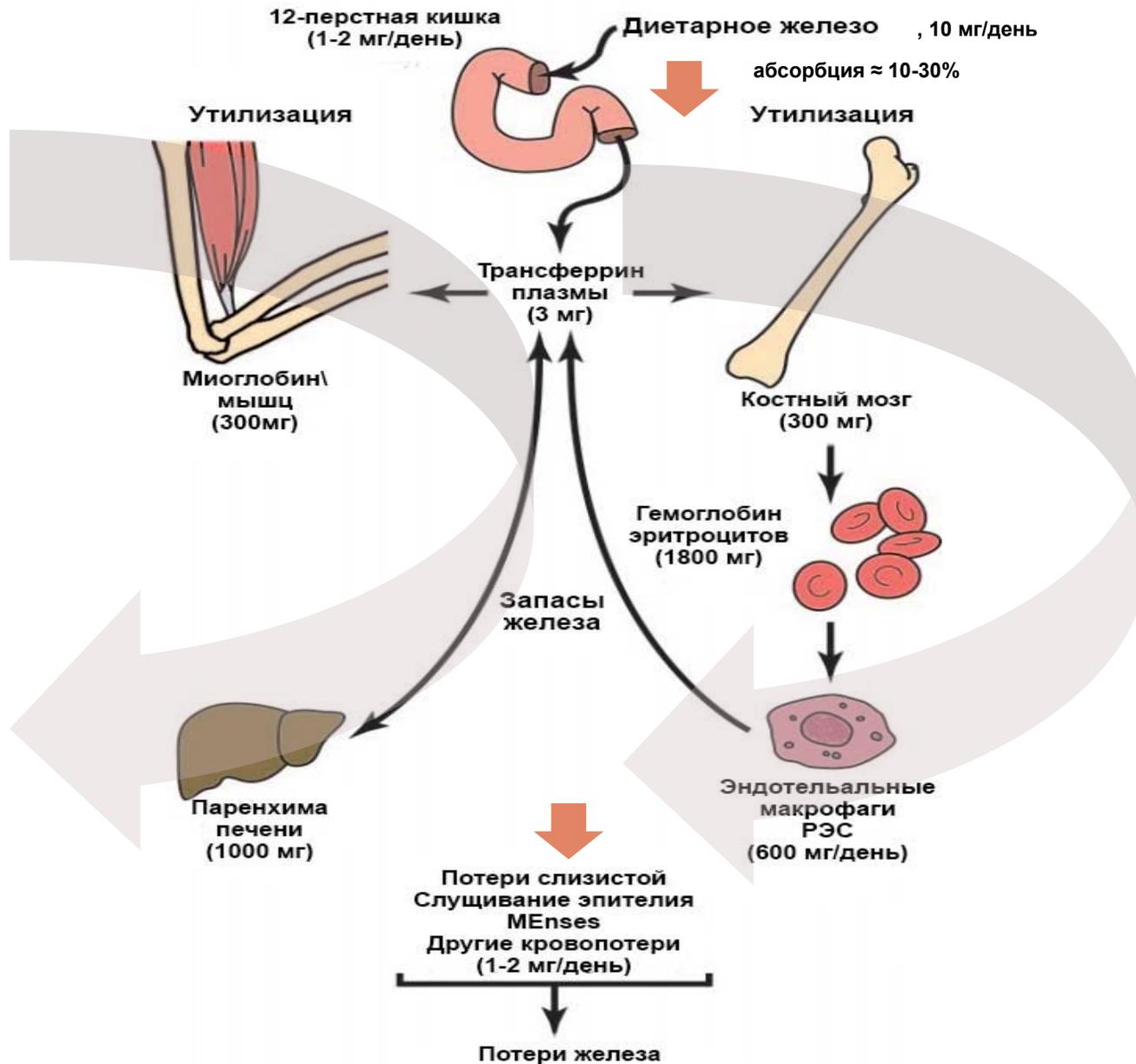
(каталазы, цитохромы)

5) Поддержание иммунной резистентности

6) Необходимый биохимический компонент ключевых процессов метаболизма, роста и пролиферации клеток



Обмен железа

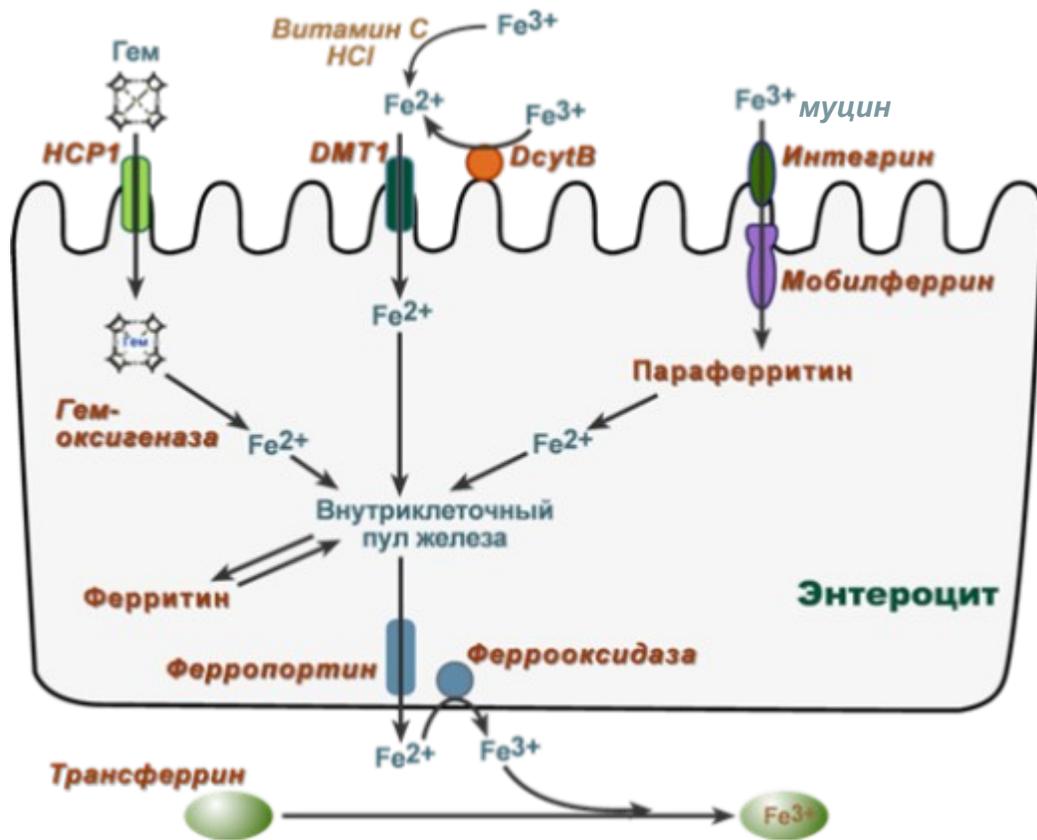


| | мг | % |
|------------------|------|-----|
| Гемоглобин | 1800 | 45 |
| Паренхима печени | 1000 | 25 |
| РЭС | 600 | 15 |
| Мышцы | 300 | 7 |
| Костный мозг | 300 | 7 |
| Ферменты | 25 | 1 |
| Железо плазмы | 3 | 0,2 |

Самая низкая скорость обмена – 0,7%/мес или 9%/год (для К – 100%/мес)

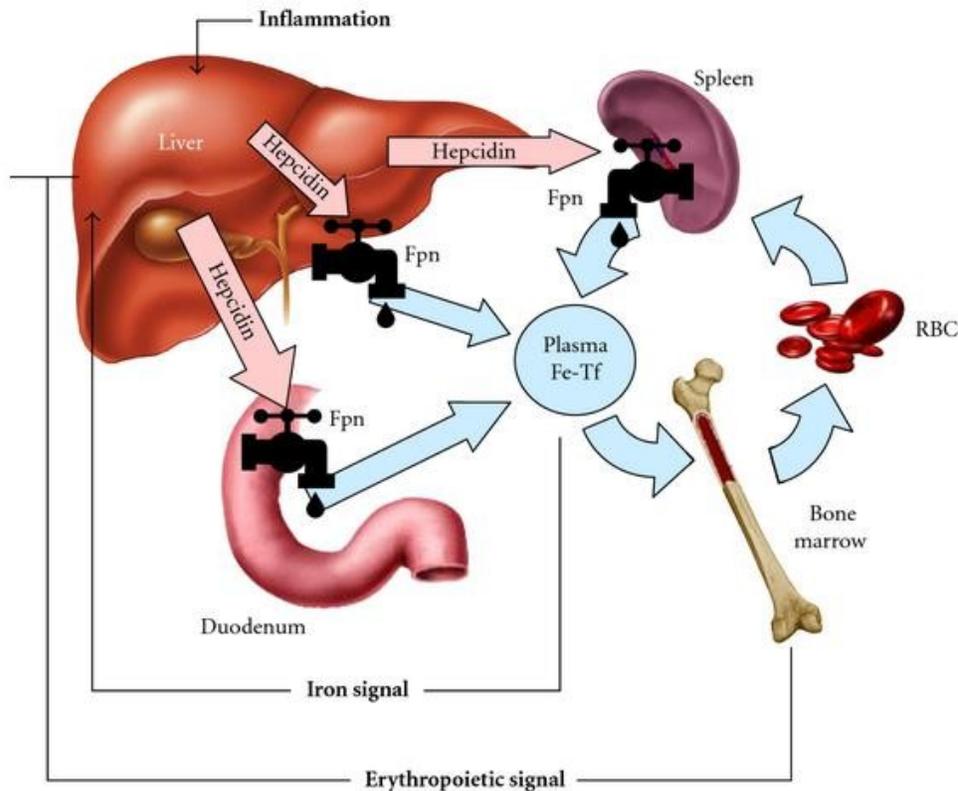
Возможности поступления ограничены

Поступление железа в ЖКТ



- В пище железо в основном находится в окисленном состоянии (Fe^{3+}) и входит в состав белков или солей органических кислот.
- Освобождению железа из солей органических кислот способствует кислая среда желудочного сока и наличие витамина С
- Для нормального всасывания железа необходимо нормальное функционирование кишечника
- Препараты, влияющие на pH (ингибиторы протонной помпы, гистаминоблокаторы, ФСП) могут значительно уменьшать всасывание

Гепсидин - важный регулятор обмена железа



Блок ферропортинов

- Блокада выхода из РЭС (печень, селезенка)
- Замедление всасывание в кишечнике

Перераспределение :

- Накопление запасного железа в РЭС (ферритин $\uparrow\uparrow$)
- Снижение транспортного пула (TSAT $\downarrow\downarrow$)

Относительный дефицит железа

Физиологическое значение:

- Важный компонент поддержания равновесия между активностью окислительно-восстановительных процессов и антиоксидантной системы на уровне организма
 - Уменьшение выраженности оксидативного стресса (напр. при воспалении)
 - Ограничение доступа к железу инфекционных агентов

Стимулируют образование:

Оксидативный стресс
Избыток железа
Воспаление

Угнетают образование:

Гипоксия
Анемия
Кровотечение
Стимуляторы эритропоэза (ЭПО)

Частота ЖДА в мире



| | Развитые страны | Развивающиеся страны |
|-------------------------|-----------------|----------------------|
| Дети 0-4 лет | 20,1% | 39% |
| Дети 5-14 лет | 5,9% | 48,1% |
| Беременные | 22,7% | 52% |
| Все женщины (15-59 лет) | 10% | 40% |
| Мужчины (15-59 лет) | 4,3% | 30% |
| Пожилые (> 60 лет) | 12% | 45,2% |

Дополнительные факторы развития железодефицита, связанные с ХБП

- **Повышенные потери крови**
 - **Окультирные кровотечения** (эрозивные изменения слизистых, прием антикоагулянтов)
 - Частые анализы крови
 - Потери на ГД
- **Снижение всасывания диетарного железа**
 - Снижение потребления железа при малобелковой диете на додиализном этапе
 - Применения медикаментов, уменьшающих кислотность желудочного содержимого и ФСП
 - Угнетение всасывания железа в кишечнике при воспалительных состояниях и парентеральном введении (ферритин > 100 мкг/л)
- **Внутреннее перераспределение железа:**
 - **Хронических и острых воспалительных реакций (RE блокада)** гепсидин опосредованный
 - **Недостаточная активность HIF**
 - **Стимуляции эритропоэза препаратами ЭПО** трансферрин опосредованный

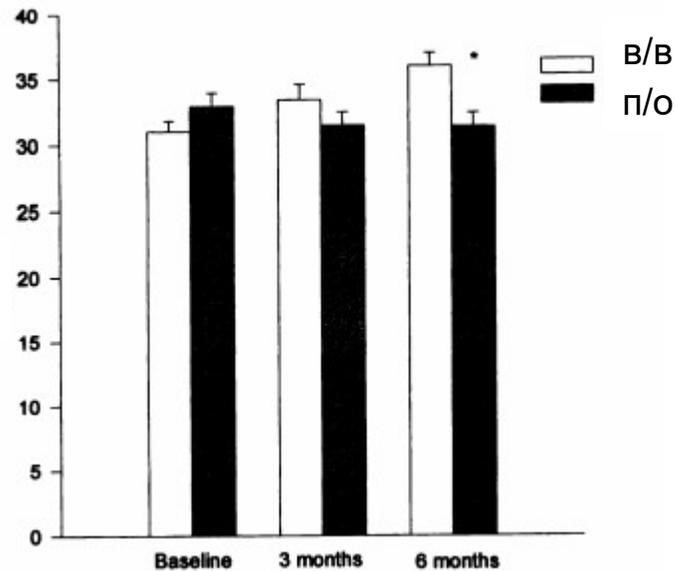
Кровопотери у пациентов на диализе

| | | |
|--|-------------|--------------------------------------|
| Связанные с техникой диализа (мембрана + магистрали) | 165 мл/год | До 250 для более современных мембран |
| Уход за двухпросветным катетером | 2680 мл/год | |
| Окультные микрокровотечения из ЖКТ | 2257 мл/год | |
| Регулярный забор образцов крови | 428 мл/год | |
| <i>Всего</i> | | |
| Пациент с АВФ | 2680 мл/год | <i>1400 мг Fe</i> |
| Пациент с катетером | 5320 мл/год | <i>2700 мг Fe</i> |

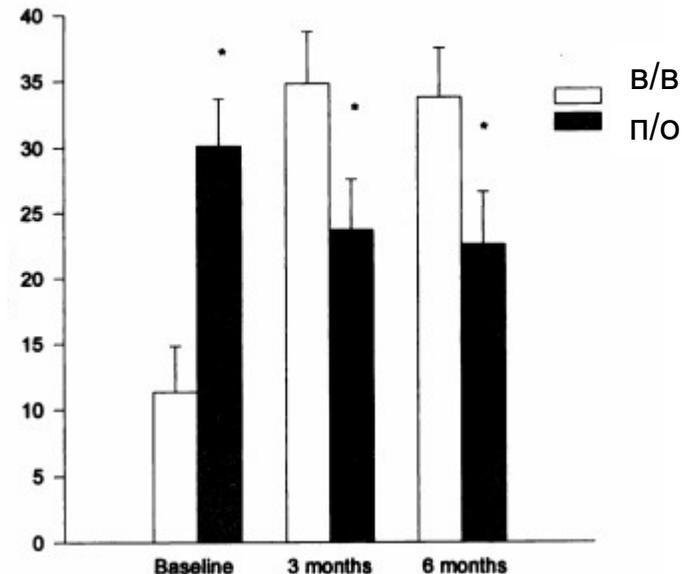
Ожидаемое поступление через ЖКТ – 300-500 мг/год

П/о препараты железа не эффективны у пациентов на перитонеальном диализе

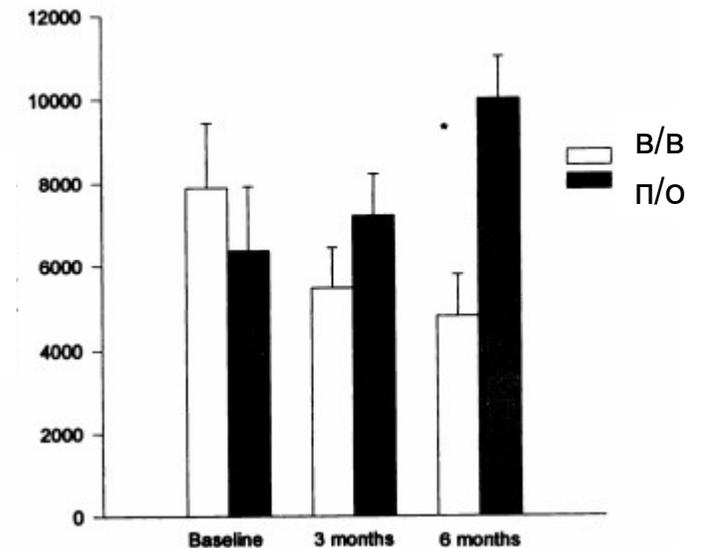
Гематокрит



Насыщение трансферрина



Доза ЭПО

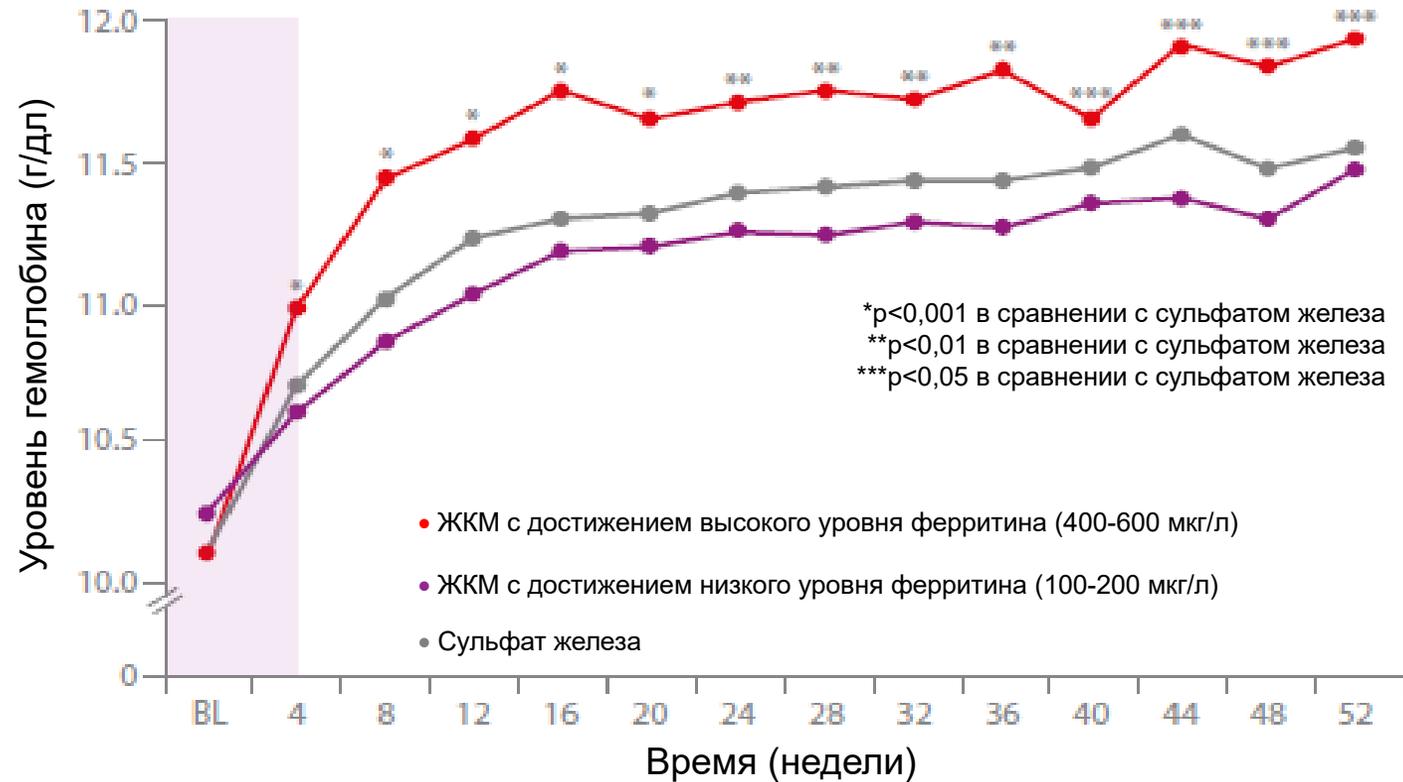


- *Значимая динамика нарастания Hb и TSAT со снижением потребности в ЭПО при в/в пути введения*
- *Отсутствие улучшения при п/о пути введения*

ЗНАЧИМОЕ ВЛИЯНИЕ П/О ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА НА ГЕМОГЛОБИН И ПОКАЗАТЕЛИ ФЕРРОКИНЕТИКИ ПРИ ХБП 3-4 СТ.



СКФ ср – 32 мл/мин



Пероральные препараты

| Препарат (фирменное наименование) | Элементарное железо в таблетке | Общее содержание соли в таблетке | Рекомендуемая дозировка | |
|---|--------------------------------|----------------------------------|---|---|
| Цитрат железа | | | | Лучше переносимость. Более эффективная коррекция анемии, ФСП, ↓FGF23, ↓ потребность во в/в железе и СЭ, ↓ частоту госпитализаций и смертность в сравнении с сульфатом железа. |
| Auruxia (США) | 210 мг | 1 г | по 1 таблетке 3 раза в день во время еды при ЖДА у пациентов с ХБП, не на диализе; по 2 таблетки 3 раза в день на диализе | |
| Riona (гидрат цитрата железа [Япония]) | 45 мг | 250 мг | 500 мг 3 раза в день при гиперфосфатемии при ХБП | |
| Nephoxil (Тайвань) | 105 мг | 500 мг | Начальная доза: 4 г в день во время еды | |
| Мальтол железа (Ferascon [Европа]; Accurfer [США]) | 30 мг | 30 мг | 1 таблетка два раза в день | |
| Сульфат железа | 65 мг | 325 мг | 1000 мг/сут для ЖДА при ХБП | |
| Фумарат железа ((FerroSequels, Ferrets, Ferrimin, Hemocyte и др. [США]) | 106 мг | 325 мг | 600 мг/сут для ЖДА при ХБП | |
| Глюконат железа (Fergon, Ferate [США]) | 38 мг | 325 мг | 1600 мг/сут для ЖДА при ХБП | |
| Липосомальное железо | | | | Избегает прямого контакта железа со слизистой оболочкой кишечника и обходит кишечный гепсидин-ферропортиновый блок с помощью другого механизма поглощения в кишечных М-клетках. Лучше переносимость |
| Ferrolip (Европа) | 30 мг | 30 мг | 30 мг/сут при МАР | |
| SiderAL Forte (Европа) | 30 мг | 30 мг | 30 мг/сут при МАР | |
| Полипептид гемового железа (Proferrin [США]) | 12 мг | 12 мг | 3 или 4 таблетки в день при ЖДА при ХБП | |

Block et al. JASN 2019 30(8):p 1495-1504

Fishbane et al. JASN 2017 28(6):p 1851-1858

Antonio Pisani et al. 2015 NDT, V30, P645-652

Положительные стороны: неинвазивное введение, что позволяет сохранять сосуды, не связано с реакциями гиперчувствительности или увеличением риска инфекций, не повышают FGF 23

Основные недостатки: частые побочные эффекты со стороны ЖКТ, относительно низкая эффективность в сравнении с парентеральными препаратами, гепсидин опосредованное уменьшение всасывания, изменения микробиома кишечника

Парентеральные препараты

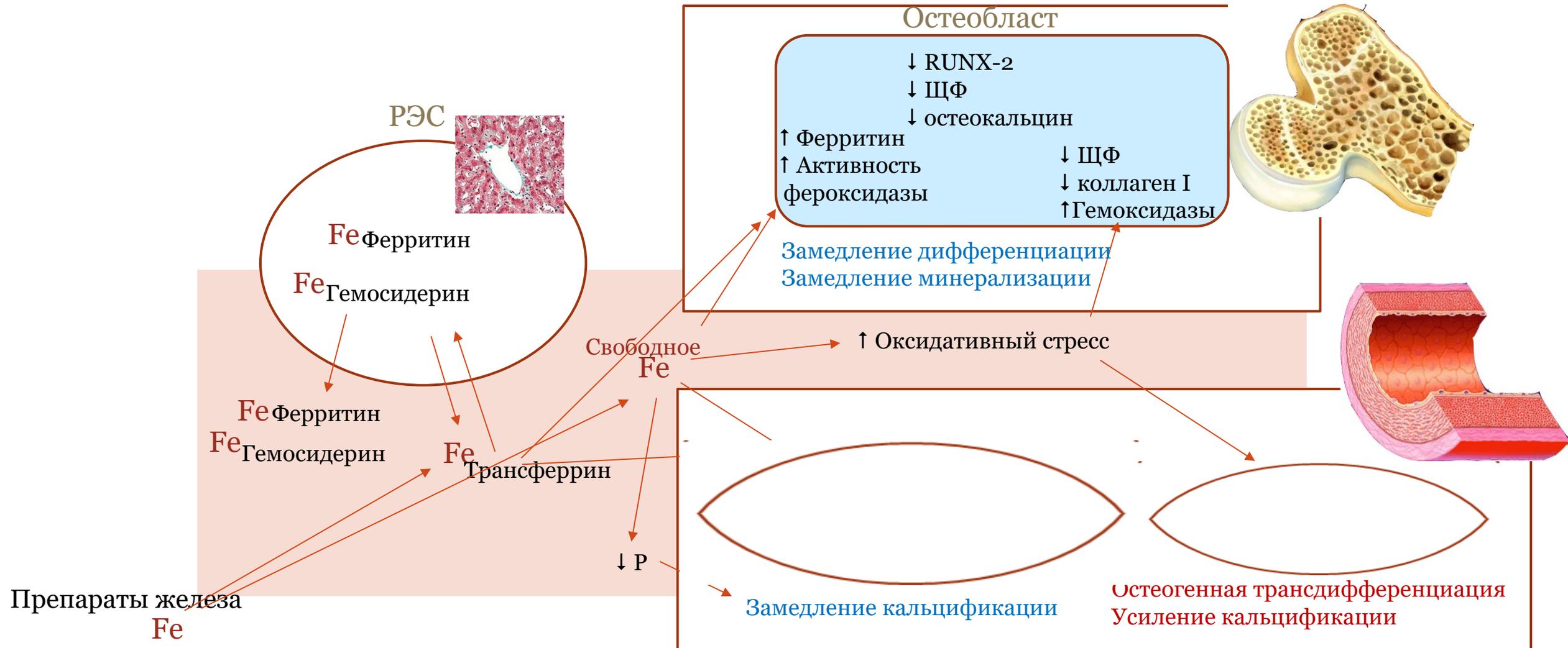
| Препарат (фирменное наименование) | Концентрация элементарного железа (мг/мл) | Максимальная разовая доза | Максимальная недельная доза | Минимальное время инфузии для макс дозы | Минимальное время инъекции для макс дозы |
|---|---|----------------------------------|------------------------------------|---|--|
| Сахарат железа (Венофер); Аналоги сахара железа (FerMed) | 20 | 200 мг | 500 мг | 30 мин (EMA) 15 мин (FDA) | 10 мин (EMA) 2-5 мин (FDA) |
| Глюконат железа натрия (Ферлецит) | 12,5 | 125 мг | Не указано | 60 мин (FDA) | 10 мин (FDA) |
| Низкомолекулярный декстран железа (Cosmofer [Европа]; INFeD [США]) | 50 | 20 мг/кг | Не указано | 15 мин, затем 100 мг/ 15 мин (EMA) Общая инфузия: 4-6 ч | Прибл. 20 мин (EMA) > 60 мин (FDA) |
| Карбоксимальтозат железа (Ferinject [Европа]; Injectafer [США]) | 50 | 1000 мг (EMA) 750 мг (FDA) | 1000 мг (EMA) 750 мг (FDA) | 15 мин | 15 мин (EMA) 7,5 мин (FDA) |
| Изомальтозид железа/ деризомальтозат железа (Монофер [Европа], Моноферрик [США]) | 100 | 20 мг/ кг (EMA) 1000 мг (FDA) | 20 мг/кг (EMA) Не указано (FDA) | Более 15 мин (<1000 мг) (ЭМС) 30 мин или более (>1000 мг) 20 мин для <1000 мг (FDA) | 250 мг/мин (макс. 500мг) (EMA) |
| Ферумокситол (Rienso [Европа]°, Feraheme [США]) | 30 | 510 мг | 1020 мг | 15 мин (EMA) | 15 мин (FDA) |

Обладают сопоставимой эффективностью в отношении гемоглобина, ферритина, TSAT, снижении дозы СЭ
Хороший профиль безопасности. Анафилаксия очень редко.

Индукция iFGF23 некоторыми препаратами с риском гипофосфатемии (важно для пациентов после трансплантации)

Влияние Fe на кальцификацию

Lin TH et al. J Cell Physiol. 2010 Mar;222(3):757-68



Zarjou A et al. J Bone Miner Res. 2010 Jan;25(1):164-72

Последствия гиперсатурации

- Потенциирование оксидативного стресса в реакции Фентона с образованием свободных радикалов и повреждением тканей организма
- Торможение миграции нейтрофилов
(Sengoelge, G. et al, J Am Soc Nephrol 14:2639-2644, 2003)
- Ускоренный рост микроорганизмов в гиперсатурированной сыворотке крови *(Parkkinen et al. Nephrol Dial Transient. 2000;15:1827-1834)*

Отличия внутривенных препаратов железа

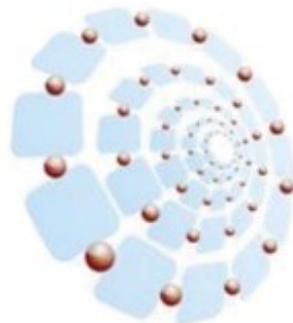
**Железа
карбоксимальтозат
углеводная оболочка
вокруг железного ядра**



Большой молекулярный вес – замедленная деградация

до 99% введенной дозы попадает
в костный мозг в течение 8 часов
и утилизируется в течение 3 недель

**матрица со
доступным железом и
изомальтозидом 1000**



матриксная структура с
постепенным высвобождением
ядер железа

**углеводная
оболочка вокруг
гидроксида железа
(III) сахарозного
комплекса**



- *Меньше риски гиперсатурации и системных проявлений оксидативного стресса*

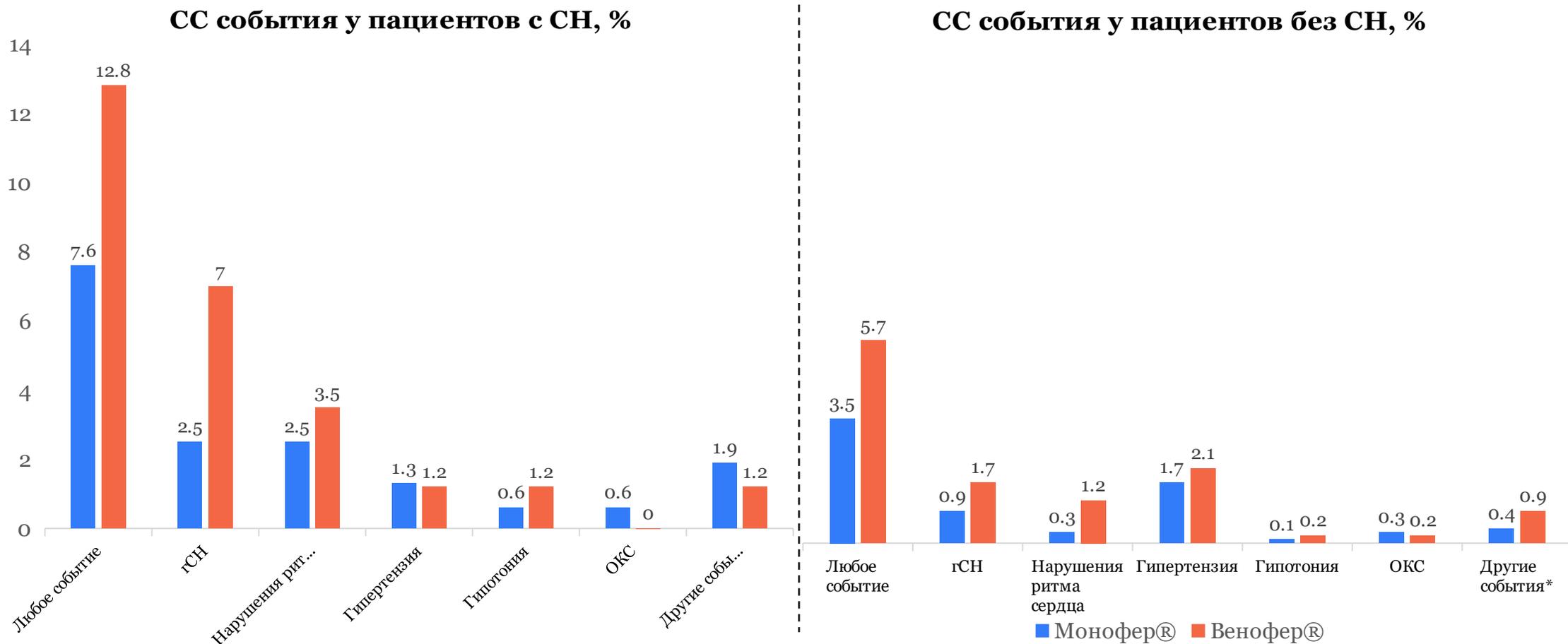
Возможность более редкого введения больших доз препарата

Углеводная оболочка является ключевым фактором, определяющим физико-химические свойства

1. Neiser S et al. *Biometals*. 2015;28(4):615-635
2. Danielson BG. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:S93-98
3. Geisser P et al. *Arzneimittelforschung*. 1992;42(12):1439-1452
4. Jahn MR et al. *Eur J Pharm Biopharm*. 2011;78(3):480-491
5. Chertow GM et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(2):378-382

6. Auerbach M and Macdougall IC. *Blood Transfus*. 2014;12(3):296-300
7. Wang C et al. *JAMA*. 2015;314(19):2062-2068
8. Rodgers GM et al. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(5):833-834
9. Bhandari S al. *Pharmaceuticals*. 2018;11(3)

Субанализ исследования FERWON-NEPHRO



Возможность редкого введения

У пациентов до начала диализа и на ПД:

- Меньшее количество пункций – бережное отношение к венам с учетом последующей необходимости формирования сосудистого доступа (особенно актуально у пациентов с имеющимися сложностями пункций вен)
- Меньшие транспортные затраты и меньшая нагрузка на персонал
- Социальное дистанцирование в условиях COVID-19

Принципы ведения ЖДА при ХБП:

Текущие рекомендации KDIGO (2012) для взрослых



Начало лечения

Пробный курс терапии в/в препаратами железа (или 1-3-хмесячный пробный курс препаратами перорального железа для пациентов, не получающих заместительную терапию), если :

- Не получает препараты железа и СЭ
- Желательно повышение уровня гемоглобина без начала терапии СЭ
- **TSAT \leq 30% и ферритин \leq 500 нг/мл (2С)**

- Получает СЭ , не получает препараты железа
- Желательно повышение уровня гемоглобина или снижение дозы СЭ
- **TSAT \leq 30% и ферритин \leq 500 нг/мл (2С)**

Последующая терапия

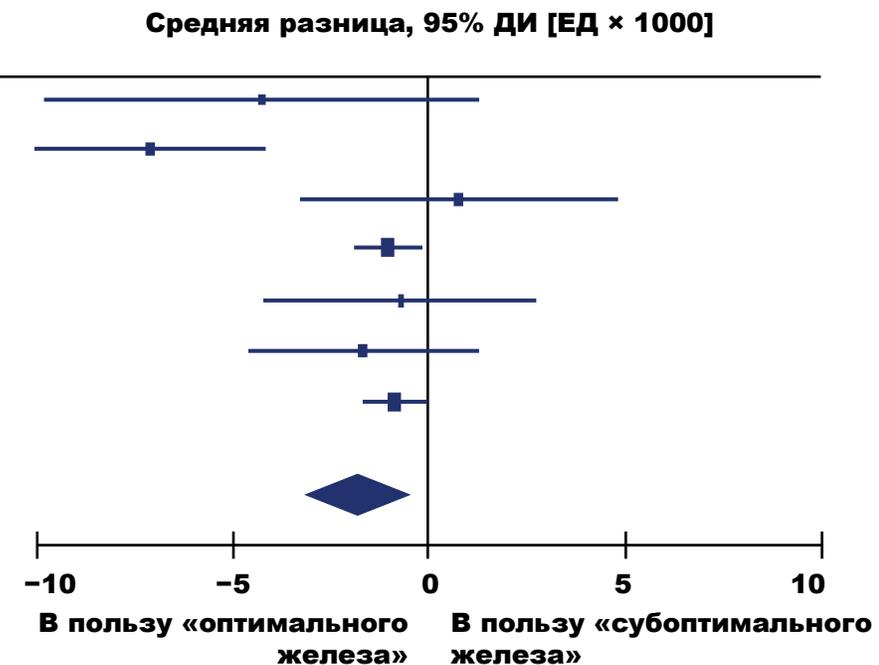
При последующем изменении назначений препаратов железа базируйтесь на ответ гемоглобина при последнем режиме терапии, так же, как и на показатели состояния железа (TSAT и ферритин), чувствительность к СЭ и дозу СЭ, тенденции каждого из параметров, и клиническое состояние пациента

Рутинное применение препаратов железа не рекомендуется при уровне ферритина устойчиво превышающем 500 нг/мл

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

| Исследование | «Оптимальное железо» | | «Субоптимальное железо» | | Средняя разница | | | Модель случайных эффектов, 95% ДИ |
|-------------------|----------------------|-------|-------------------------|---------|-----------------|-------|--------|-----------------------------------|
| | Среднее | СО | Всего | Среднее | СО | Всего | Вес | |
| 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



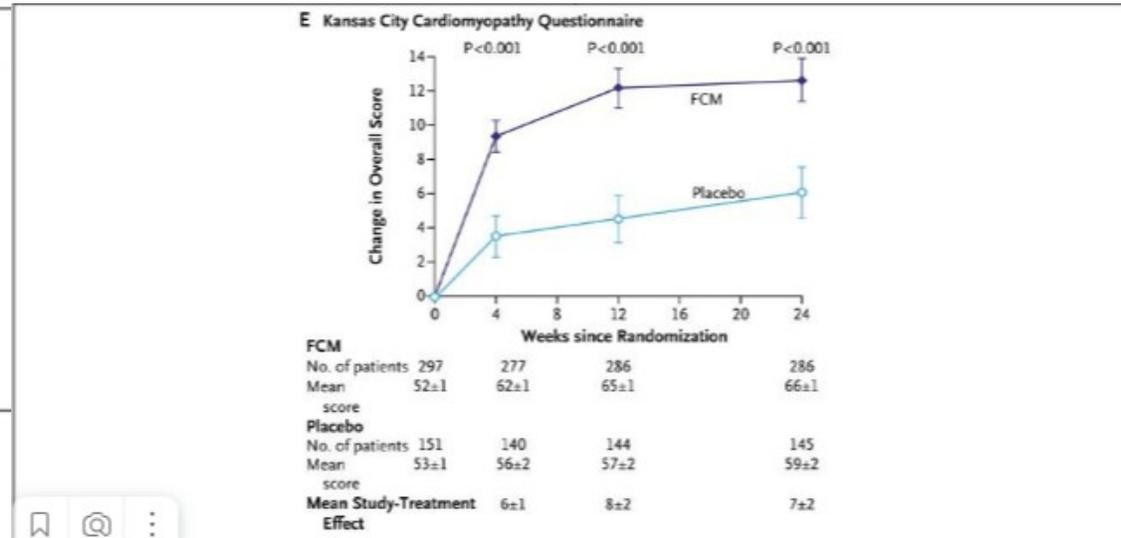
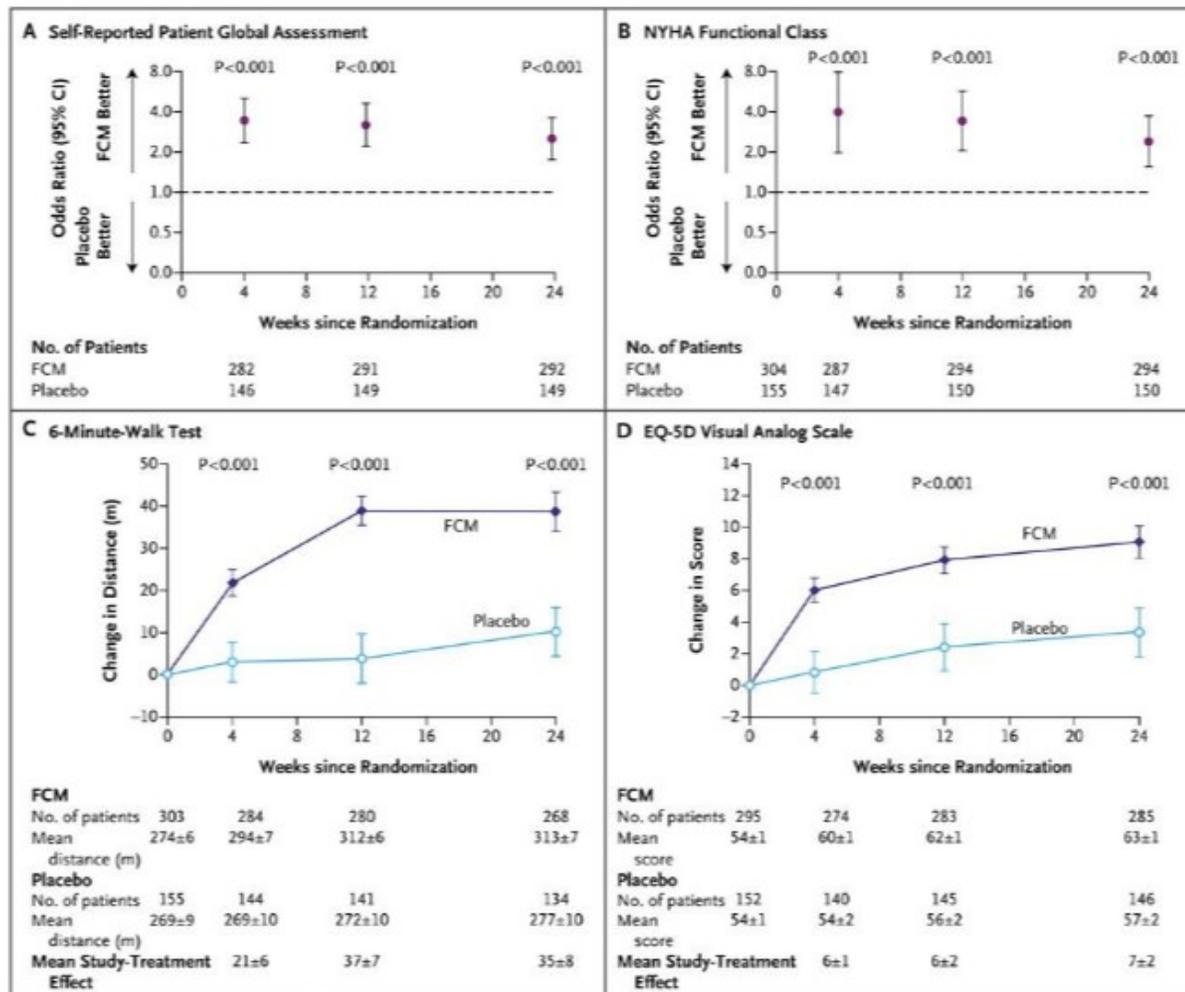
«Оптимальное железо» сопровождалось **23% СНИЖЕНИЕМ** дозы препаратов ЭСС (vs «субоптимальное железо»)

*«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

Карбоксималтозат железа у пациентов с сердечной недостаточностью и железodefицитом



Лечение карбоксималтозатом железа внутривенно у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и дефицитом железа, с анемией или без нее, улучшает симптомы, функциональные возможности и качество жизни (в том числе в подгруппе с ХБП); профиль побочных эффектов является приемлемым.

Парентеральная против пероральной терапии железом у взрослых и детей с ХБП 3-5Д (метаанализ)



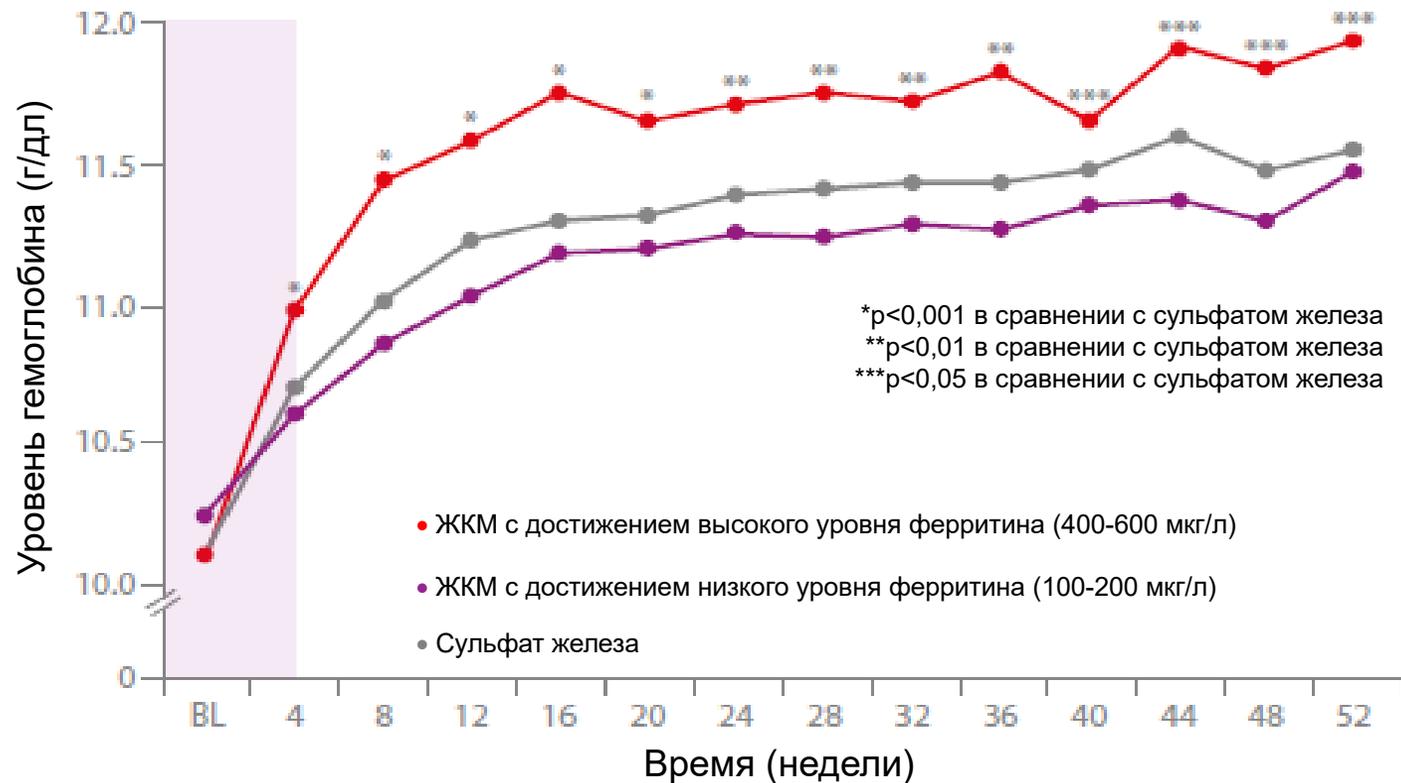
При в/в введении отмечалась более значимая динамика всех показателей обмена железа **в сравнении с п/о**

- Гемоглобин – 31 исследование, 3373 пациента: СР 0.72 [0.39, 1.05] г/дл, $P < 0.0001$
- Ферритин - 33 исследования, 3389 пациентов: СР 224.84 [165.85, 283.83] мкг/л, $P < 0.0001$
- TSAT - 27 исследований, : СР 7.69 [5.10, 10.28] %, $P < 0.0001$
- Изменение дозы ЭПО : 3089 пациента, стСР -0.72 [-1.12, -0.31] , $P < 0.0001$
- Не выявлено различий в общей и сердечно-сосудистой смертности, качестве жизни, частоте инфекционных осложнений, динамике СКФ, снижении потребности в гемотрансфузиях
- Нежелательные явления :
 - Со стороны ЖКТ чаще при п/о пути введения, КР для в/в 0.47[0.33,0.66] (запоры 0.32 [0.18, 0.57], диарея 0.70 [0.47, 1.05], тошнота и рвота 0.76 [0.45, 1.29], нарушение вкуса 3.78 [0.84, 16.97])
 - Гипотензия и аллергические реакции чаще при в/в пути введения КР 3,56[1.88,6.34]

Значимое влияние п/о препаратов железа на гемоглобин и показатели феррокинетики при ХБП 3-4 ст.



СКФ ср – 32 мл/мин



Данные неинвазивной оценки запасов железа

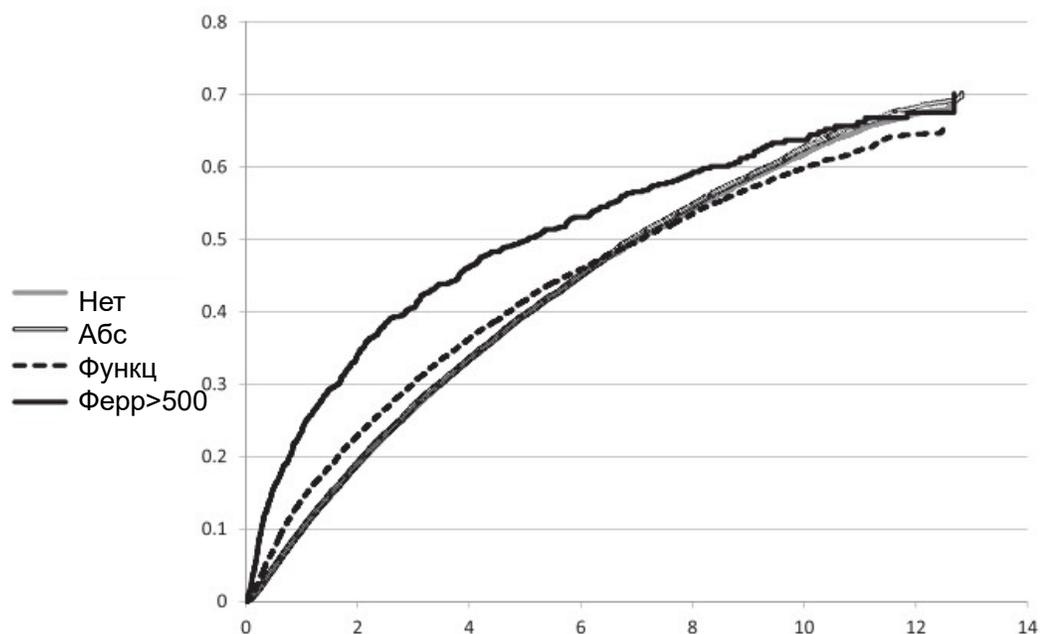
- МРТ (R2 релаксометрия) 15 пациентов в Австралии с медианой ферритина 782 мкг/л – резко повышены запасы у 2/3 пациентов *Ferrari et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2011*
- МРТ (R2* релаксометрия) 21 пациент в Израиле с ферритином выше 1000 мкг/л – гемосидероз печени у 90%, селезенки у 37%, без признаков повышенного накопления в миокарде *Ghoti et al. Eur J Haematol. 2012*
- SQUID (сверхпроводящее устройство квантовой интерференции) 40 пациентов в Италии с рекомендуемыми значениями ферритина (200-500 мкг/л) – нормальное накопление у 30% (медиана ферритина 245 мкг/л), незначительный избыток железа 32,5% (медиана ферритина 329 мкг/л), умеренный избыток железа 37,5% (медиана ферритина 482 мкг/л) *Canavese et al. Kidney Int. 2014*

Абсолютный и относительный дефицит при ХБП до диализа

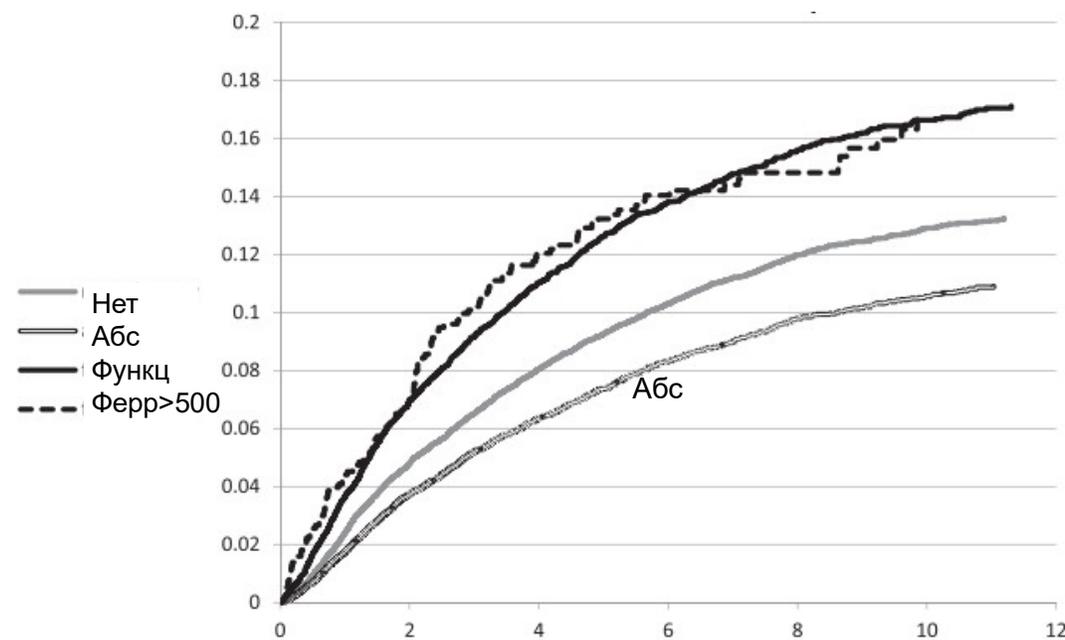
2005-2015гг. 933463 пациента с выявленной ХБП, 20,6% с анемией. Из них у 30% -абс. дефицит, 19% - относительный дефицит железа



Кумулятивный риск смерти



Кумулятивная частота начала диализа



- Прогноз пациентов с абсолютным дефицитом был не хуже, чем при нормальных параметрах феррокинетики
- Риск смерти возрастал для пациентов с высокими значениями ферритина
- Более раннее начало диализа отмечалось у пациентов с функциональным дефицитом и высоким ферритином

Выводы

- Анемия при ХБП очень часто имеет компонент железодефицита
- Коррекция железодефицита способствует повышению уровня гемоглобина, снижению потребности в СЭ, уменьшению потребности в гемотрансфузиях, снижению риска развития ОИМ и улучшению течения СН
- Наиболее эффективен парентеральный путь введения, но на более ранних стадиях ХБП может оказаться эффективным и пероральный путь введения
- Текущие целевые значения показателей феррокинетики:
 - Ферритин 200-500 мкг/л, TSAT – 30-40%
не согласуются с эпид. данными, говорящими об оптимальных результатах при целевом уровне ферретина ниже 200 мкг/л при минимально возможном использовании препаратов железа (менее 200 мг/мес)
- Целесообразно изучение возможностей снижения использования препаратов железа за счет оптимизации потерь (избегать катетеров, оптимальная гепаринизация, уменьшение объема забираемой крови для анализов)
- Использование новых препаратов с высокой ММ (карбоксимальтозат железа), уменьшает риски последствий, связанных с гиперсатурацией, и дает возможность уменьшить количество инъекций, что может быть очень полезно как для уменьшения количества визитов, так и для сохранения сосудов у пациентов на ПД и преддиализных стадиях ХБП