

Республиканская научно-практическая интернет-конференция

«Актуальные вопросы гематологии»

г. Донецк, 8 ноября 2024 г.



***Современные аспекты применения
внутривенных препаратов железа при
анемии в клинической практике***

***Кардашевская Л. И., доцент кафедры внутренних
болезней №3, СИС отдела гематологии ИНВХ;
Склянная Е.В., доцент кафедры внутренних
болезней №3, зав. отделом гематологии ИНВХ.***

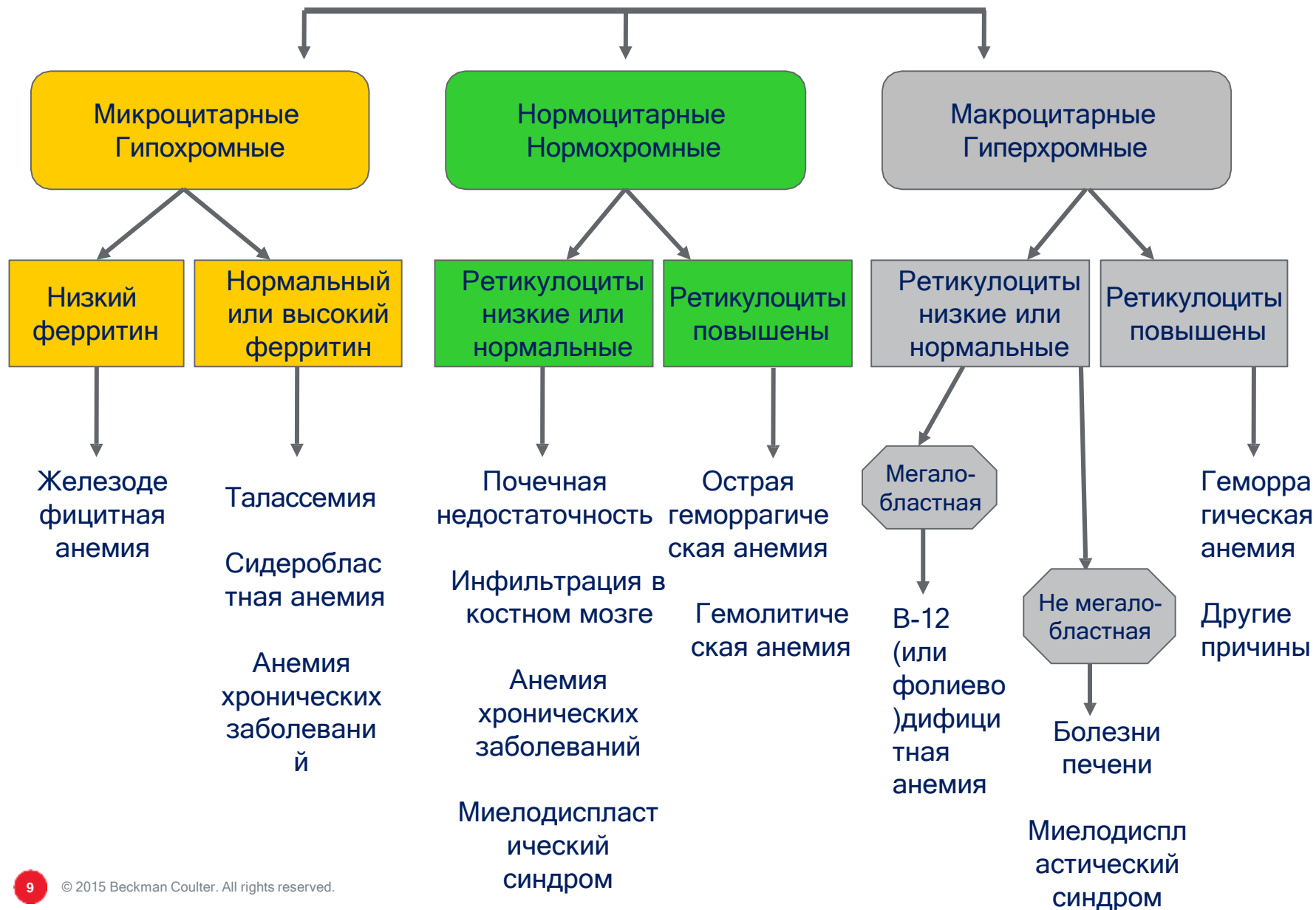


- **Анемия** – это состояние, характеризующееся снижением концентрации гемоглобина и, в большинстве случаев, количества эритроцитов и гематокрита в единице объема крови.
- **Анемии** – разнообразны по своему генезу и часто имеют смешанный патогенез.
- В большинстве случаев анемия – не самостоятельная нозологическая форма, а проявление основного заболевания.

Критерии диагностики анемии (ВОЗ)

- у мужчин – число эритроцитов
- < 4,0 млн/мкл, **Hb<130 г/л, Ht<39%**
- у женщин - число эритроцитов
- < 3,8 млн/мкл, **Hb<120 г/л, Ht<36%**
- у беременных женщин **Hb<110 г/л, Ht<33%.**

Классификация анемий



Железодефицитные анемии (ЖДА) —

клинико - гематологический симптомокомплекс, характеризующийся нарушением образования гемоглобина вследствие дефицита железа в сыворотке крови и костном мозге и развитием трофических нарушений в органах и тканях.

Распространенность анемий среди женщин репродуктивного возраста составляет 12–27%.

У 19,5–30,0% женщин диагностируется латентный дефицит железа.

Биохимические параметры для диагностики железодефицитной анемии

- сывороточное железо
- НЖСС
- ОЖСС
- трансферрин
- насыщение трансферрина
- ферритин
- СРБ

Дифференциальная диагностика железодефицитной анемии (ЖДА), анемии хронических заболеваний (АХЗ) и их сочетания.

Показатель	АХЗ	ЖДА	Сочетание АХЗ и ЖДА
Гемоглобин	Снижен	Снижен	Снижен
Уровень железа в сыворотке крови	Снижен	Снижен	Снижен
Общая железосвязывающая способность сыворотки крови (ОЖСС)	Снижена	Повышена	
Насыщение трансферрина	Снижена	Снижена	Снижена
Уровень ферритина в сыворотке крови	В норме или повышен	Снижен	Повышен
Уровень растворимых рецепторов к трансферрину в сыворотке крови (sTfR)	В норме	Повышен	В норме или повышен
Соотношение растворимых рецепторов к трансферрину к log ферритина (индекс sTfR)	В норме NC (соотношение < 1)	Повышен (соотношение > 2)	Повышен (соотношение > 2)
Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови*	Повышен	В норме	Повышен
Уровень гепсидина	Повышен	Снижен	

Ферритин как маркер дифференциального диагноза ЖДА

- Показатель ферритина сыворотки (ФС) - маркер, отражающий запасы железа в организме, важен для верификации и дифференциальной диагностики ЖДА, варьирует *от 15 до 100 мкг/л.*
- Ферритин накапливается в печени, селезенке, мышцах и костном мозге.
- Функция - железо, связанное с ферритином используется для синтеза гема (при интенсивном синтезе гемоглобина)
- В настоящее время для установления диагноза ЖДА принято считать достоверным показатель *ФС менее 30 мкг/л.*

Клиническая значимость ферритина

- Наиболее специфичный и чувствительный параметр наличия запасов железа в организме.

Ограничения

- Низкая информативность при беременности
- Большой разброс референсных значений
- Концентрация ферритина возрастает при:
 - - заболеваниях печени
 - - неопластических процессах
 - - при анемии хронических заболеваний (почки)
 - - воспалении (необходимо параллельно измерять уровень С-реактивного белка)

Трансферрин (ТФ)

- Главный плазменный белок – переносчик железа, синтезируется в печени, донор железа для продукции гемоглобина, 1 мг ТФ связывает 1,25 мкг железа.
- В физиолог. условиях ТФ насыщен железом на 30%
- Основной клинический показатель для дифф. диагностики между железодефицитной (ТФ↑) и гемолитической анемией (ТФ↓).
- Более точный показатель, чем ОЖСС.

Ограничения

- Концентрация ТФ подвержена суточным колебаниям.
- Острое воспаление способствует снижению уровня ТФ.
«Отрицательный белок острой фазы».

Принципы лечения железодефицитных анемий

- ❑ возместить дефицит Fe только с помощью диетотерапии без препаратов Fe невозможно;
- ❑ назначение лекарственных Fe-содержащих препаратов, так как возместить дефицит Fe в организме иными способами невозможно;
- ❑ назначение препаратов Fe в адекватных дозах, которые рассчитывают для конкретного б-го с учетом массы его тела и плана лечения;
- ❑ терапия ЖДА не должна прекращаться после нормализации уровня гемоглобина.
- ❑ достаточная длительность курса лечения препаратами Fe: при анемии легкой ст. 3 мес, при анемии средней ст. 4,5 мес, при тяжелой-6 мес;
- ❑ преодоление тканевой сидеропении и пополнение запасов Fe в депо, что определяется по нормализации концентрации ферритина;
- ❑ необходимость контроля эффективности терапии препаратами Fe.
- ❑ **гемотрансфузии при ЖДА должны проводиться только по жизненным показаниям.**

Классификация препаратов железа



Показания для парентерального назначения препаратов железа

- Нарушения всасывания при патологии кишечника;
- Обострение язвенной б-ни желудка или 12.п.кишки;
- Непереносимость пероральных препаратов железа;
- Отсутствие эффекта от приема пероральных преп. Fe или наличие противопоказаний к их применению;
- Необходимость быстрого насыщения организма железом (перед операцией);
- Невозможность определения обмена железа (у пациентов на гемодиализе).

Показания для внутривенного введения препаратов железа

- *Анемии при хрон. почечной недостаточности* у пред- и диализных больных (90%);
- *Анемии при хронической сердечной недостаточности (ХСН);*
- *ЖДА:*
 - тяжелая (3%);
 - непереносимость пероральных препаратов;
 - низкая эффективность пероральных препаратов.
- *Анемии вследствие кровопотери:*
 - послеоперационная, послеродовая;
 - после кровотечений из ЖКТ;
 - у активных доноров крови.

Потребность в гемотрансфузиях на фоне внутривенного введения препаратов Fe

Условия	% трансфузий на фоне в/в введения препаратов железа	% трансфузий без в/в введения препаратов железа	Значение p
Послеродовая анемия ^{1*}	4,4%	14,6%	Не сообщается
Анемия, индуцированная химиотерапией ^{2**}	9%	20%	p=0,005
Рак шейки матки и химиорадиотерапия ^{3*}	40,0%	64,0%	p=0,04
Злокачественные опухоли женских половых органов и химиотерапия препаратами платины ^{4*}	22,7%	63,6%	p<0,05

* В/в введение железа в сравнении со стандартной терапией (без в/в введения железа).

** Добавление в/в введения препаратов железа к эритропозз-стимулирующим препаратам в сравнении с изолированным использованием эритропозз-стимулирующих препаратов.

Средний расчетный дефицит Fe у больных ЖДА по данным 5 РКИ

Исследование	Число пациентов	Причины анемии	Средний дефицит железа (мг)	Стандартное отклонение
van Wyck и соавт., 2007	182	Послеродовая анемия	1458	330
van Wyck и соавт., 2009	251	Тяжелое маточное кровотечение	1608	383
Seid и соавт., 2008	143	Послеродовая анемия	1539	351
Barish и соавт., 2012	348	Различной этиологии	1520	342
Hussain и соавт., 2013	161	Различной этиологии	1508	359
В целом	1085	-	1531	-

Выбор дозы препарата для в/в введения. Расчет кумулятивной дозы Fe

- Перед началом лечения в/в препаратами Fe следует определить **оптимальную кумулятивную дозу** препарата, которую не следует превышать.
- Кумулятивную дозу, необходимую для восстановления уровня Hb в крови и восполнения запасов Fe в организме, вычисляют **по формуле Ганзони**: кумулятивный дефицит Fe (мг)=масса тела [кг]×(15-фактический Hb) [г/дл]×2,4+500 [мг]. Для перевода уровня Hb в ммоль/л показатель в г/дл следует умножить на 1,61145.

Препараты железа для внутривенного введения

препарат	состав	Количество препарата в ампуле
Аргеферр	Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс	100 мг в 5 мл
Венофер	Железа (III)-гидроксид сахарозный комплекс	100 мг в 5 мл 40 мг в 2 мл
КосмоФер	Железа (III)-гидроксид декстран (низкомолекулярный)	100 мг в 2 мл
Ликферр 100	Железа (III)-гидроксид	100 мг в 5 мл
Феринжект	Железа (III)-карбоксимальтозат	500 мг в 10 мл 100 мг в 2 мл

Аргеферр, КосмоФер, Ликферр 100 - противопоказаны или назначаются с осторожностью детям до 18 лет в связи с недостаточностью данных об эффективности и безопасности.

Венофер - у детей с 3-летнего возраста не более 3 мг/кг массы тела.

Феринжект- противопоказан детям до 14 лет.

Требования к идеальному препарату железа для парентерального введения

- Низкая иммуногенность;
- Отсутствие острой токсичности, связанной с выделением ионизированного Fe;
- Низкий риск печеночной токсичности;
- Удобная схема назначения и оптимальная разовая доза препарата;
- Возможность высокой скорости внутривенного введения.

Преимущества карбоксимальтозата железа

- По инструкции у сахаратов железа макс. общая доза Fe нередко не превышает 1000 мг, что может быть недостаточной для некоторых пациентов с ЖДА.
- Результаты РКИ свидетельствуют о том, что в/в введение препарата Fe до кумулятивной дозы 1500 мг позволяет добиваться более быстрого значительного повышения концентрации Hb и увеличить срок до повторных инфузий препаратов Fe по сравнению с введением дозы 1000 мг.
- Для введения высоких доз Fe может быть использован карбоксимальтозат Fe, *однократная доза которого может составлять 1000 мг.*
- Соответственно, бóльшую дозу можно вводить путем повторных инфузий препарата с интервалом в 1 неделю, в то время как при применении сахарата Fe для введения аналогичной дозы потребуются большее число инфузий.

Преимущества карбоксимальтозата железа

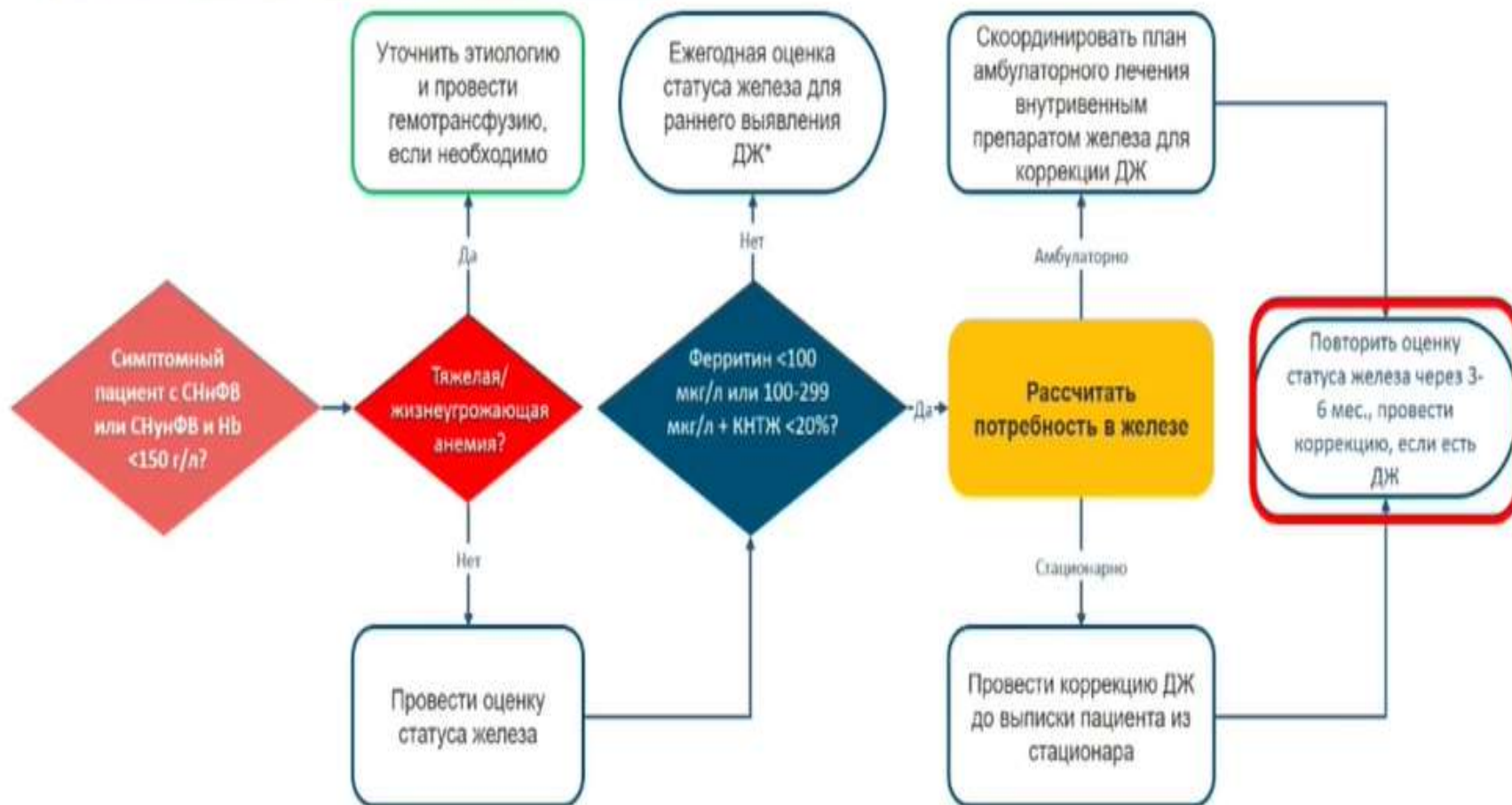
- **Феринжект** – единственный пока в мире **инновационный препарат в/в железа**, который можно вводить в дозе до 1000 мг за 1 короткую (15 минут) инфузию.
- Это депо – форма, может вводиться 1 раз в неделю.
- Структура сходна с естественными соединениями Fe в организме: быстрая доступность для синтеза эритроцитов.
- Высокая степень безопасности: стабильная молекула, не выделяет свободные ионы Fe;
- Не содержит декстранов: не обладает иммуногенностью, отсутствует риск анафилазии.
- Не требуется введение пробной дозы.

Применение внутривенных препаратов железа у пациентов с ХБП

Рекомендации МЗ РФ 2021 г.	МЗ РФ
Для коррекции ренальной анемии у пациентов с ХБП С3-С5Д мы рекомендуем лечение препаратами железа или их сочетанием с одним из препаратов группы [ЭСС] (эпоэтин альфа, эпоэтин бета, дарбэпоэтин альфа, метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета)	УУР А, УДД 1
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	УУР А, УДД 1
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	УУР А, УДД 2
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	УУР А, УДД 2

Коррекция анемии при ХСН (предложено HFS of America)

Iron Deficiency in Heart Failure: A Scientific Statement from the Heart Failure Society of America



*если у пациента развивается «новый» анемия, микроцитоз (MCV < 80 фл) или RDW > 14,5%, провести анеплазовый скрининг на наличие ДЖ
 ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом; ДЖ – дефицит железа; RDW – распределение эритроцитов по ширине
 Адаптировано из Beavers CJ, et al. J Card Fail. 2023;doi:https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2023.03.025 с изменениями

Применение внутривенных препаратов железа у пациентов с ХСН

Рекомендации МЗ РФ 2020 г.	ЕОК	МЗ РФ
У пациентов с ХСН не рекомендуется назначение препаратов эритропоэтина (эпоэтин альфа) для лечения анемии, так как не улучшает клинические исходы, но увеличивает частоту тромбоэмболических событий	III B	УУР А, УДД 2
<i>Для диагностики анемии необходимо ориентироваться на уровень гемоглобина и эритроцитов в общем анализе крови, для подтверждения дефицита железа – на концентрации сывороточного ферритина и трансферрина</i>		
Внутривенное введение железа карбоксимальтозата рекомендуется симптоматическим пациентам с ХСНнФВ и дефицитом железа (сывороточный ферритин <100 [мкг/л] или уровень ферритина в диапазоне 100-299 [мкг/л] при уровне сатурации трансферрина <20%) с целью улучшения симптомов СН, функциональных возможностей и качества жизни пациентов с ХСН	IIa A	УУР А, УДД 2
<i>Пероральные препараты железа неэффективны. Определенное улучшение симптоматики отмечается при использовании внутривенных форм, в частности, железа карбоксимальтозата</i>		

Выводы

- Внутривенное введение препаратов железа позволяет быстро восполнять его запасы в организме для восстановления концентрации гемоглобина (Hb).
- Данный эффект имеет особое значение при более тяжелой анемии, особенно для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также при предоперационной анемии, когда оперативное вмешательство не может быть отложено.

Рогачевский О.В., Моисеев С.В. Клиническое значение и лечение анемии в предоперационном периоде. Клин. Фармакол. тер. 2014;23(2):55–60.