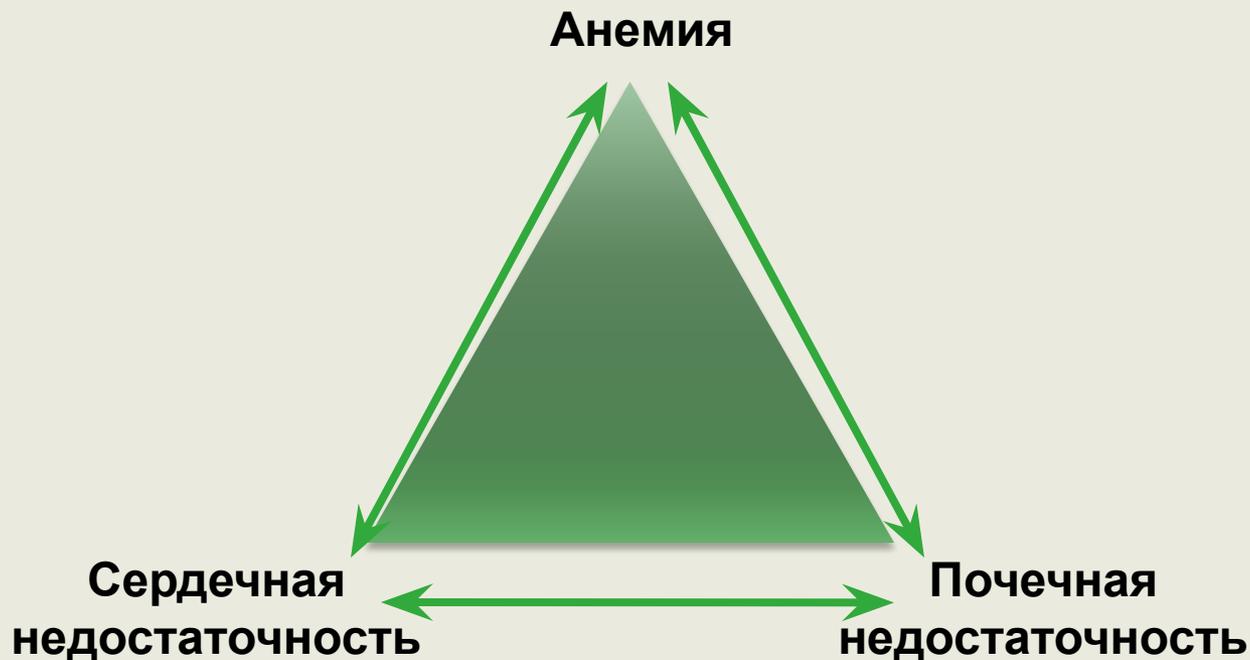


КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Взаимосвязи кардиоренального анемического синдрома

каждая патология стимулирует и ускоряет две
другие



Анемию имеют

50 % пациентов с ХПН третьей
и четвертой стадии

75 % пациентов с ХПН пятой стадии

Obrador GT et al. Trends in anemia at initiation of dialysis in the United States. *Kidney Int* 2001;60:1875–84.

22 % пациентов с СН

Go AS et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation* 2006;113:271..

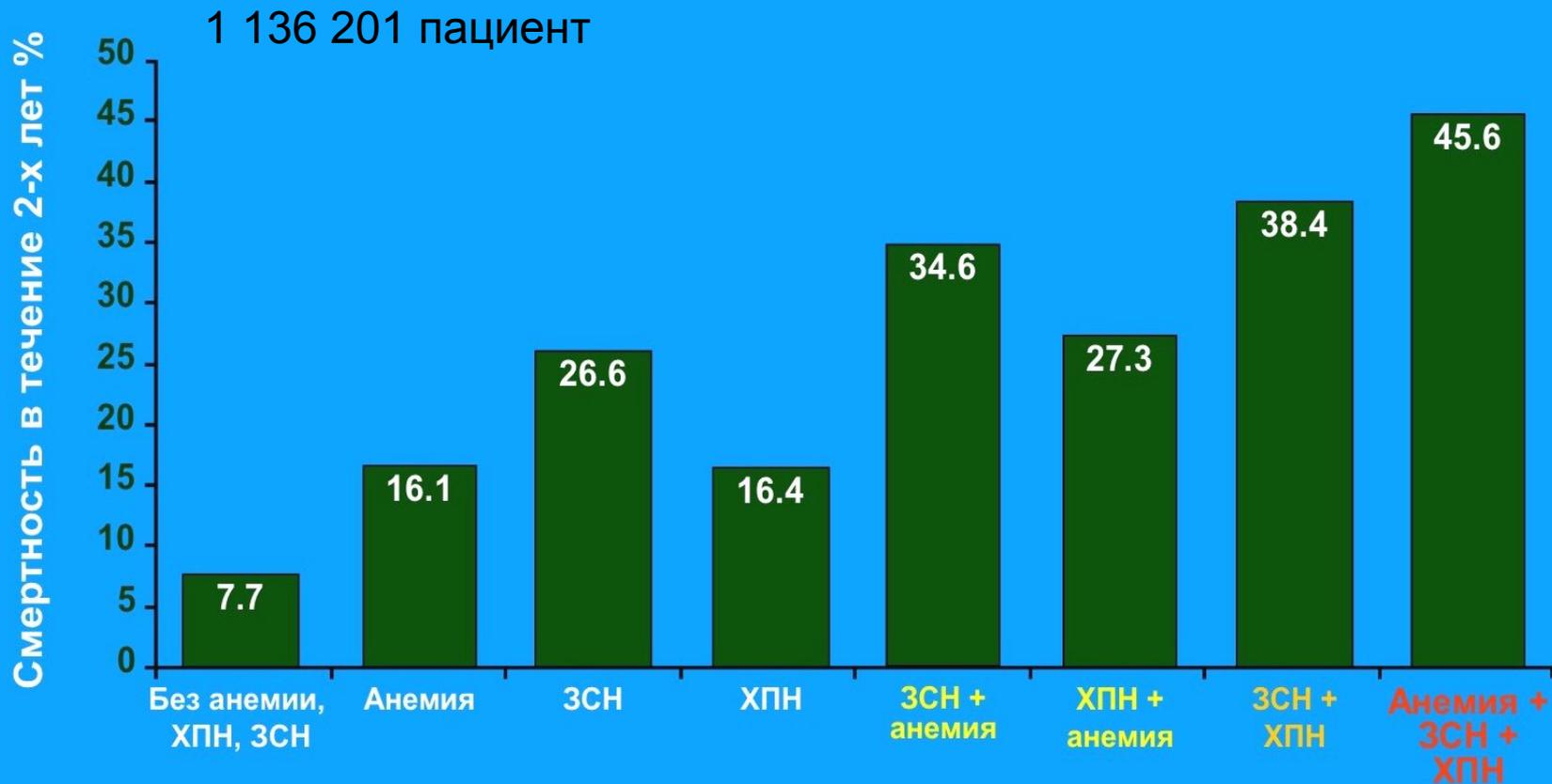
37 % пациентов с ХСН

Groenveld HF et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:818–27.

Распространенность анемии увеличивается по мере прогрессирования ХСН



При КРАС смертность в течение двух лет ~ 46 %

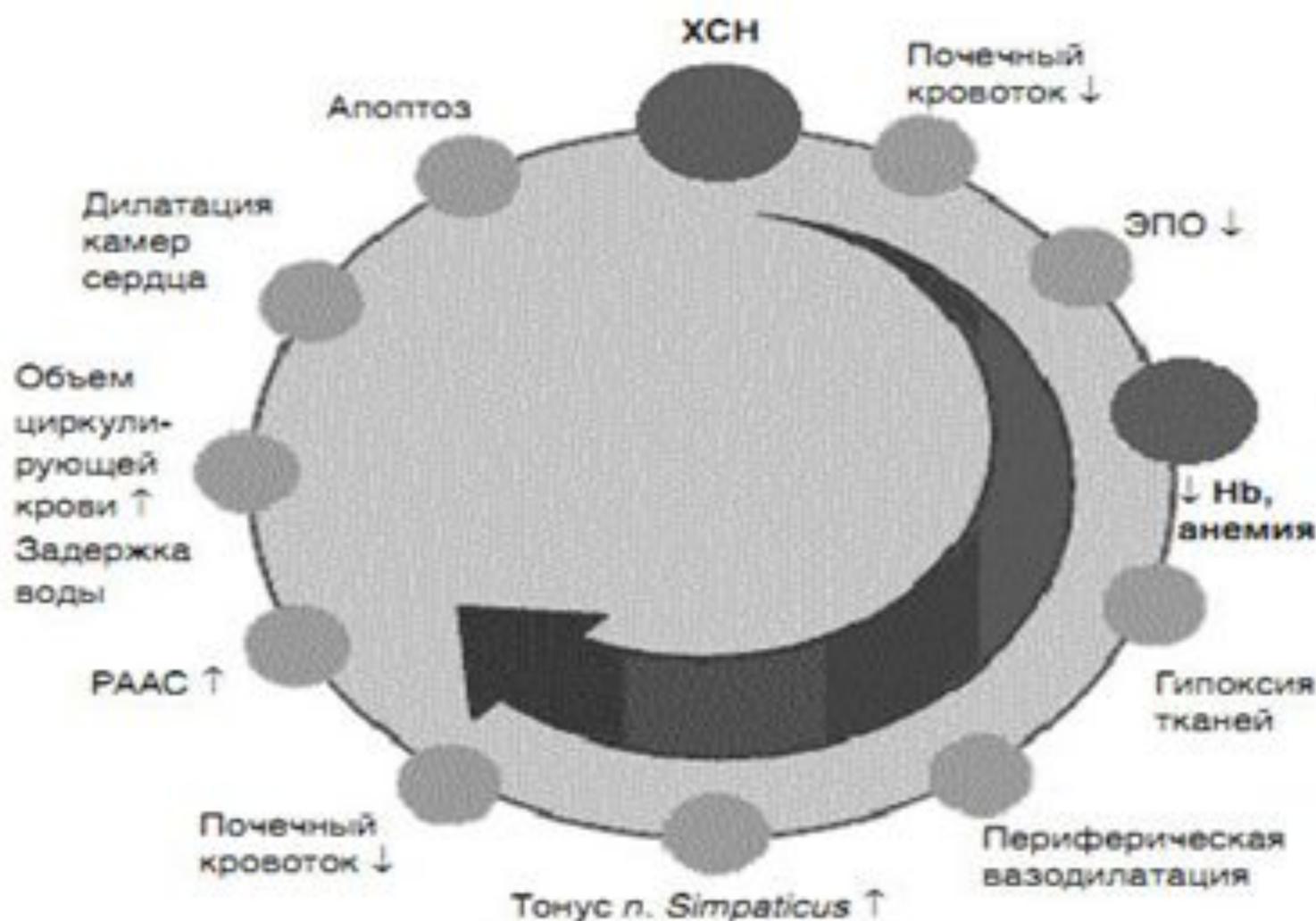


- ⦿ ретроспективное исследование SOLVD показало, что снижение гематокрита на 1% увеличивает общую смертность больных ХСН на 2,7%
- ⦿ исследование OPTIME продемонстрировало увеличение риска смерти или повторной госпитализации на 12% при уровне гемоглобина менее 12 г/дл

Анемия и риск ССЗ

- Анемия повышает риск:
- прогрессирования от умеренной ХПН -
 - к зависимости от диализа,
 - к госпитализации с ЗСН и ОИМ
- ***Анемия – пятый главный фактор сердечно-сосудистого риска.***

Взаимосвязь сердечной недостаточности и анемии

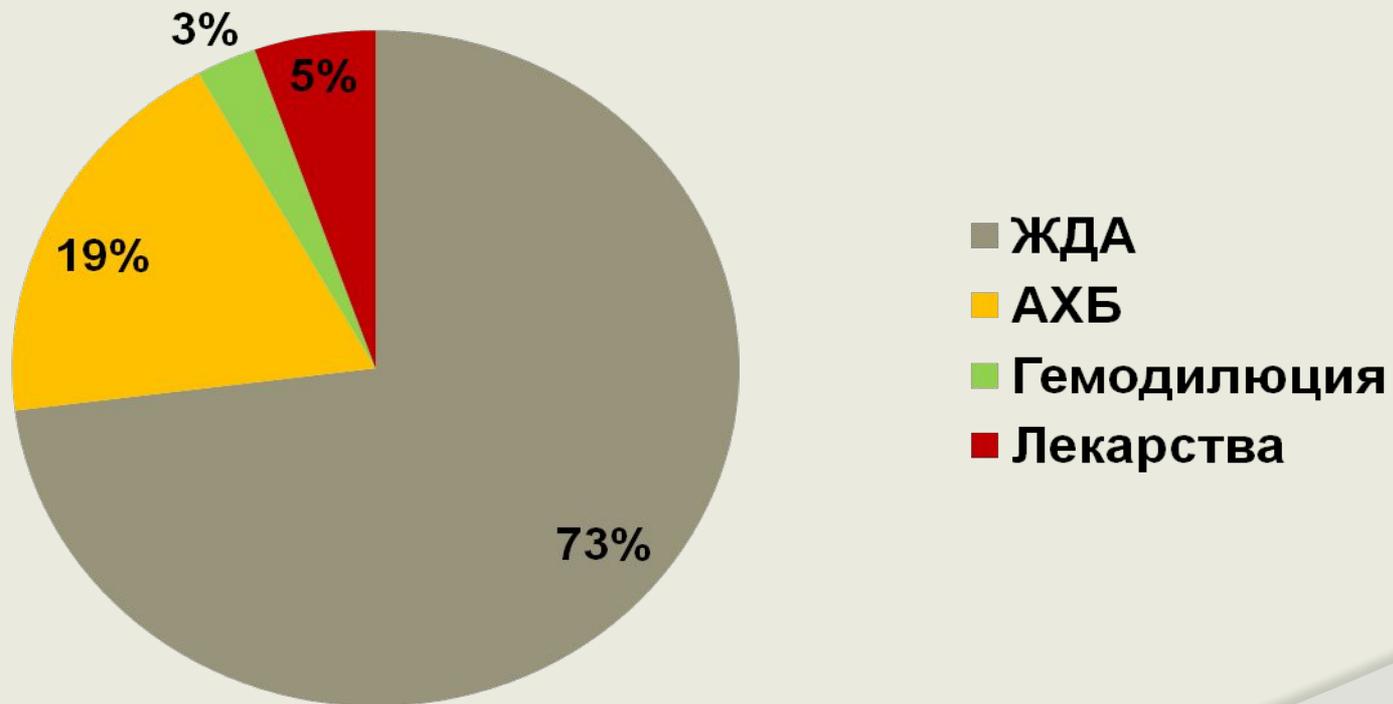


Причины анемии

- ◎ анемия за счет гемодилюции (псевдоанемия);
- ◎ анемия хронических заболеваний;
- ◎ анемия за счет недостатка железа/витаминов;
- ◎ нарушение функции почек – снижение продукции эритропоэтина
- ◎ действие лекарственных препаратов.

Причины анемии у пациентов с ХСН

Дефицит железа



Анемия за счет гемодилюции

Активация РААС

Гиперпродукция альдостерона

Увеличение реабсорбции Na и воды в дистальных канальцах

Увеличение объема плазмы

Снижение гематокрита и проявления гемодилюции

Анемия хронических заболеваний

- ⦿ Анемия, возникающая у пациентов с инфекцией, воспалением, опухолями, **хронической почечной и сердечной недостаточностью** и продолжающаяся более 1 мес., обозначается как анемия хронических заболеваний (АХЗ) — «анемия воспаления», «цитокинопосредованная анемия».

Иммуноопосредованный механизм АХЗ

усиление синтеза в печени гепсидина под влиянием воспалительных стимулов

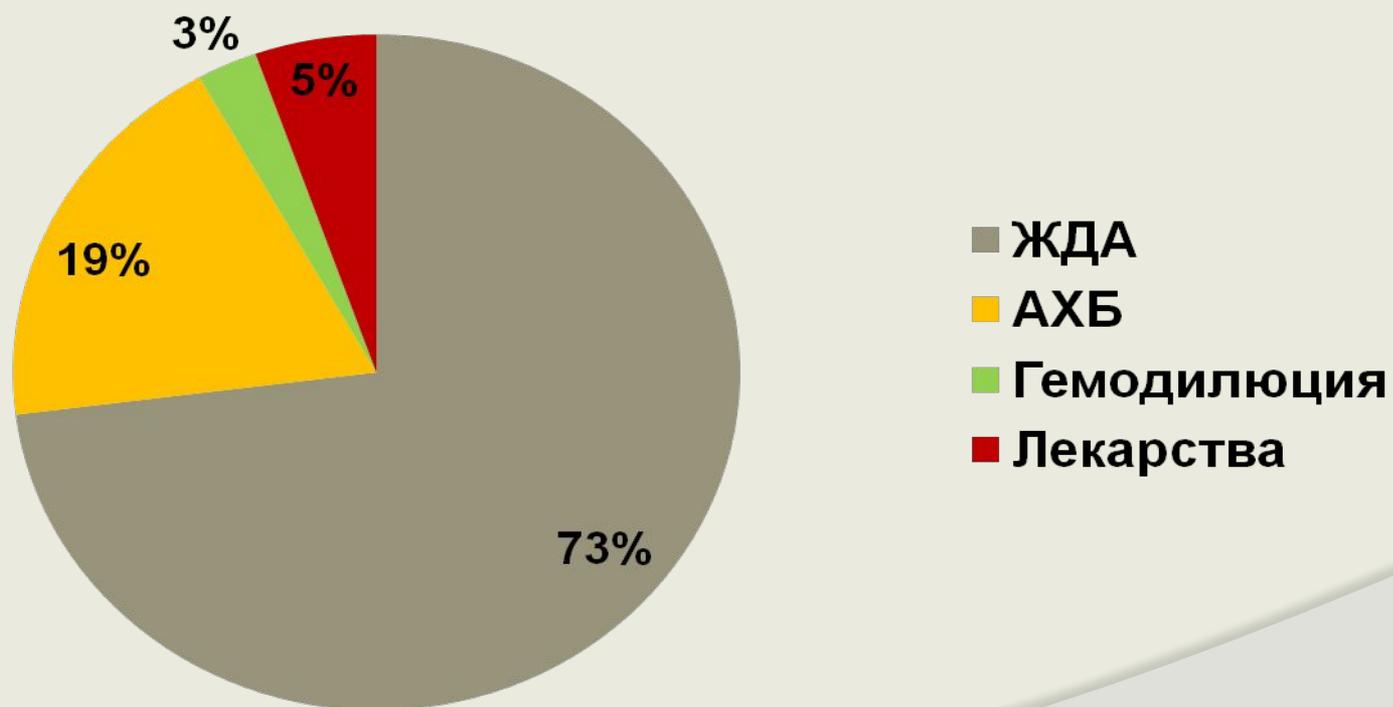
снижение абсорбции железа в кишечнике и блокирование высвобождения железа из макрофагов.

недостаточность доступного железа для эритроидных предшественников

ослаблению пролиферации этих клеток вследствие негативного влияния на них нарушения биосинтеза гема.

Анемия за счет недостатка железа

Дефицит железа



Показатели, используемые для оценки статуса железа

	Что оценивается	Целевые значения
Концентрация ферритина в сыворотке	Запасы железа	200–500 мкг/л (ХБП)* 100±60 мкг/л
Насыщение трансферрина железом	Функциональное железо	30–40%
Пропорция гипохромных эритроцитов (%HRC)	Функциональный дефицит железа	<2,5%
Содержание гемоглобина в ретикулоцитах	Функциональный дефицит железа	35 пг в 1 клетке
Растворимый рецептор к трансферрину в сыворотке	Дефицит железа (особенно в случае инфекции или воспаления)	Женщины (до менопаузы): 1,9–4,4 мг/л Мужчины: 2,2–5,0 мг/л

*ХБП - Хроническая болезнь почек

Анемия почечной болезни

- Связана с ухудшением почечной функции вследствие уменьшения массы функционирующих нефронов
- Антипролиферативным действием уремических токсинов
- Снижение эритропоэтина вызывает уменьшение эритропоэза
- Выражается в низком количестве ретикулоцитов и снижении реакции костного мозга, сокращении продолжительности жизни эритроцитов, недостатком железа, дефицитом нутриентов

Лекарства провоцирующие анемию

- ⊙ Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты к рецепторам ангиотензина
- ⊙ НПВП, мерказолил, метамизол, аспирин
- ⊙ антисекреторные или антацидные препараты.

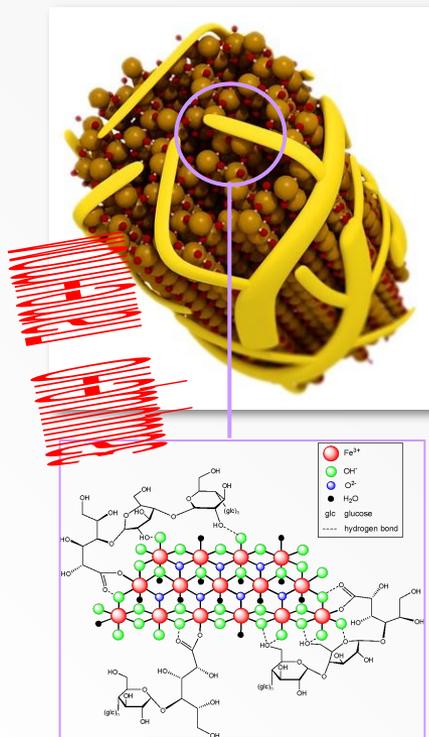
Характеристика препаратов железа

	Тип комплекса железа	Молекулярная масса (кДа) ⁷⁵	Кинетика/термодинамика	Дегра-дация	Потенциал индукции окислительного стресса
Декстран железа высоко-молекулярный*	Тип I	523	Стойкая/сильная	Медленная	Низкий
Декстран железа низкомолекулярный	Тип I	103	Стойкая/сильная	Медленная	Низкий
Полимальтоза железа (Ferrum ausmann® I.M.)*	Тип I	462	Стойкая/сильная	Медленная	Низкий
Железа карбоксимальтозат (Феринжект®)	Тип I	150	Стойкая/сильная	Медленная	Низкий
Сахароза железа (Венофер®)	Тип II	43	Средней стойкости/средней силы	Промежу-точная	Умеренный
Натрий-железа глюконат в растворе сахарозы	Тип IV	38	Лабильная/слабая	Быстрая	Высокий
Железа-сорбитола-лимонной кислоты комплекс, декстрин-стабилизированный (в/м)*	Тип IV	8,7	Лабильная/слабая	Быстрая	Высокий

* эти препараты доступны только в небольшом числе стран.
 адаптировано из работ: Geisser et al. 2008 и Baillie et al. 2008.

Феринжект®

- Молекулы гидроксида железа (III)
- Ленто-подобные молекулы карбоксимальтозы



Эффективная коррекция дефицита железа

- Высокие разовые дозы (до 1000 мг железа)
- Быстрое введение
 - 200 мг железа в виде болюса быстро
 - 1000 мг железа в виде инфузии в течение 15 мин.
- Избирательное поступление в костный мозг

Низкий иммуногенный потенциал

- Отсутствие декстрана
- Не перекрестных реакций с антителами к декстрану
- Не требуется введения пробной дозы

Инновационные формы выпуска на момент выхода на рынок



Флаконы

5% раствор Fe

- 2 мл = 100 мг Fe
- 10 мл = 500 мг Fe

- ✓ Более удобны, чем ампулы
- ✓ Меньше риск повреждений

Быстрая инъекция
(до 200 мг железа)



Быстрая инфузия
(до 1000 мг железа
за 15 минут)

Формула Ганзони

Кумулятивный дефицит железа (мг) = масса тела [кг] x (целевой Hb* - текущий Hb) [г/дл]** x 2,4*** + содержание депонированного железа [мг]****

*Целевой уровень Hb у человека с массой тела >35 кг = 15 г/дл или 9,3 ммоль/л. **Для перевода Hb [ммоль] в Hb [г/дл] необходимо умножить Hb [ммоль] на 1,61145.***Депо железа у чел. массой >35 кг = 500 мг



Внутривенная инъекция

Феринъект®	Железо	Разведение
До 4 мл	До 200 мг/сут	Не требуется

Максимальная недельная доза железа	Максимальная разовая доза железа
3 x 200 мг (600 мг)	До 200 мг/сут Разовая доза >200 мг: вводить только внутривенно капельно.

Вспомогательные инструменты

Действие	Вспомогательный инструмент	
Для набора Феринъекта® из флакона	Флакон 2 мл:	шприц объемом 2 мл или 5 мл (в зависимости от дозы) и синяя игла для инъекций (23G). Наполнять шприц медленно!*
Для инъекции	Синий катетер	22G
	Розовый катетер	20G
	Катетер типа «бабочка»	(только для опытного персонала)



Инфузия

Феринъект®	Железо	Максимальный объем стерильного раствора натрия хлорида 0,9%	Минимальная длительность введения
2 – 4 мл	100 – 200 мг	50 мл	–
4 – 10 мл	200 – 500 мг	100 мл	6 минут
10 – 20 мл	500 – 1000 мг	250 мл	15 минут

Максимальная недельная доза железа	Максимальная разовая доза железа
1000 мг Или 15 мг железа на 1 кг массы тела (если масса тела ≤ 66 кг)	Соответствует максимальной недельной дозе и, таким образом, составляет 1000 мг Или 15 мг железа на 1 кг массы тела (если масса тела ≤ 66 кг)

Вспомогательные инструменты

Действие	Вспомогательный инструмент
Для набора Феринъекта® из флакона	Флакон 2 мл: шприц 2 мл и синяя игла для инъекций (23G) Флакон 10 мл: шприц 2 мл и розовая игла для инъекций (18G) Наполнять шприц медленно!*
Для инъекции	Синий катетер 22G Розовый катетер 20G Катетер типа «бабочка» (только для опытного персонала)

* Невозможно вобрать все содержимое флакона в шприц, небольшое количество препарата будет оставаться во флаконе. Это нормальное явление, необходимо следить за объемом препарата, набранным в шприц.

Исследование FAIR-HF «Изучение Феринжекта у пациентов с дефицитом железа и ХСН вне зависимости от наличия анемии

● Дизайн исследования:

Двойное слепое, рандомизированное, плацебо контролируемое, многоцентровое исследование с участием 459 пациентов с ХСН и дефицитом железа в сочетании с анемией или без нее.

● Критерии включения:

- Hb в диапазоне от 9,5 до 13,5 г/дл
- Ферритин сыворотки: <100 нг/мл или <300 нг/мл при насыщении трансферрина <20%
- ХСН II или III класса по NYHA
- ФВЛЖ* ≤40% при классе II по NYHA и ФВЛЖ ≤45% при классе III по NYHA

● Основные критерии:

- Изменение качества жизни и симптомов при оценке по методике Глобальной оценки состояния пациента и по функциональному классу NYHA

● Дополнительные критерии:

- Изменение переносимости нагрузки при оценке с помощью теста с 6-минутной ходьбой
- Безопасность и переносимость лечения

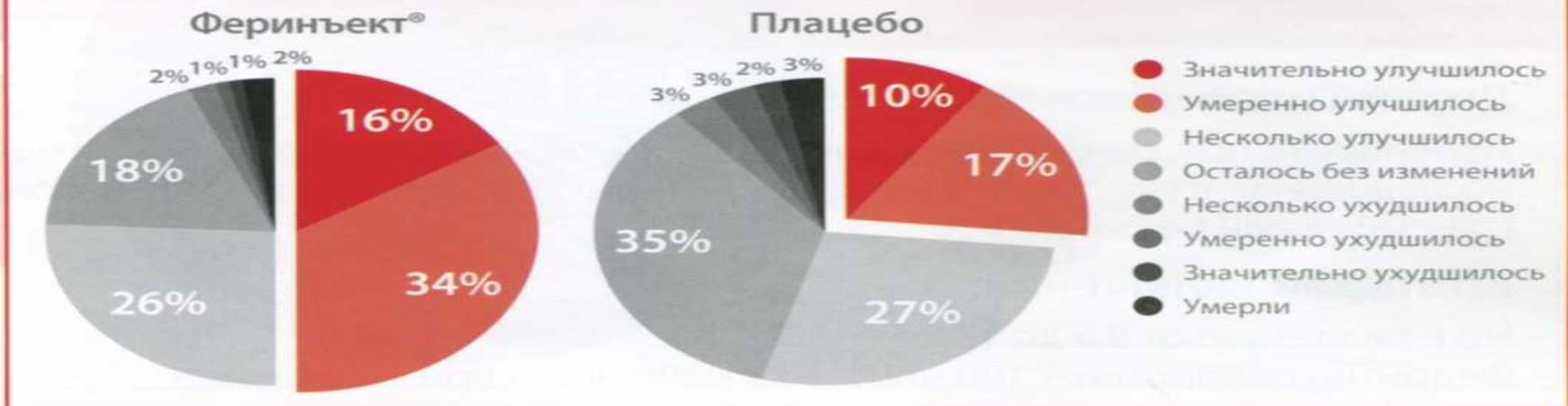
Дизайн исследования



* Общая доза, необходимая для возмещения запасов железа, рассчитывается по формуле Ганзони:

Дефицит железа [мг] = масса тела [кг] x (целевой Hb 15,0 – текущий Hb) [г/дл] x 2,4 + запасы железа 500 [мг]

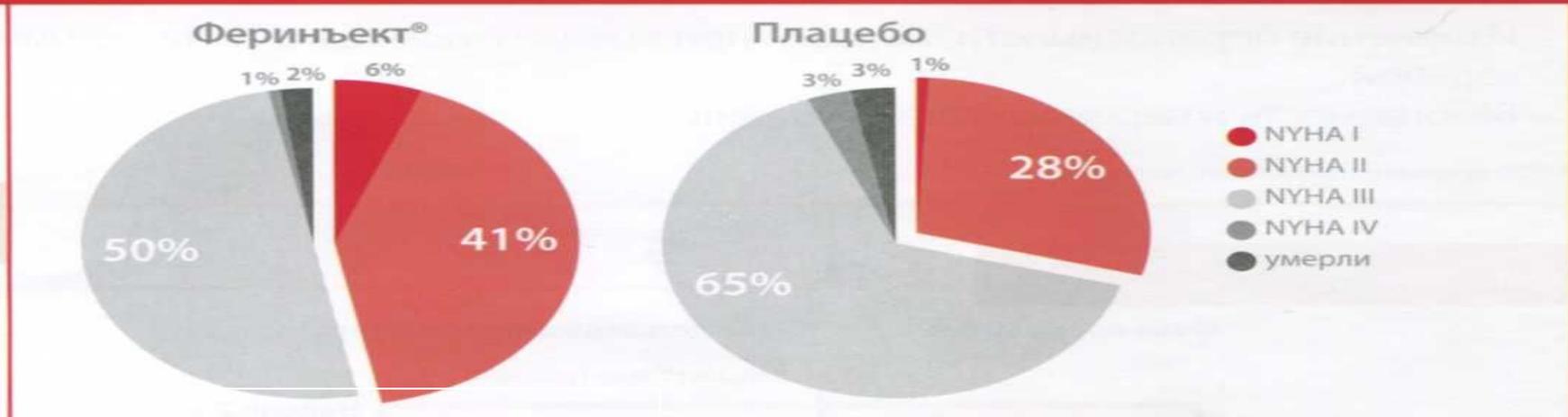
Феринъект® достоверно улучшает общую оценку здоровья пациента через 24 недели лечения^{1*}



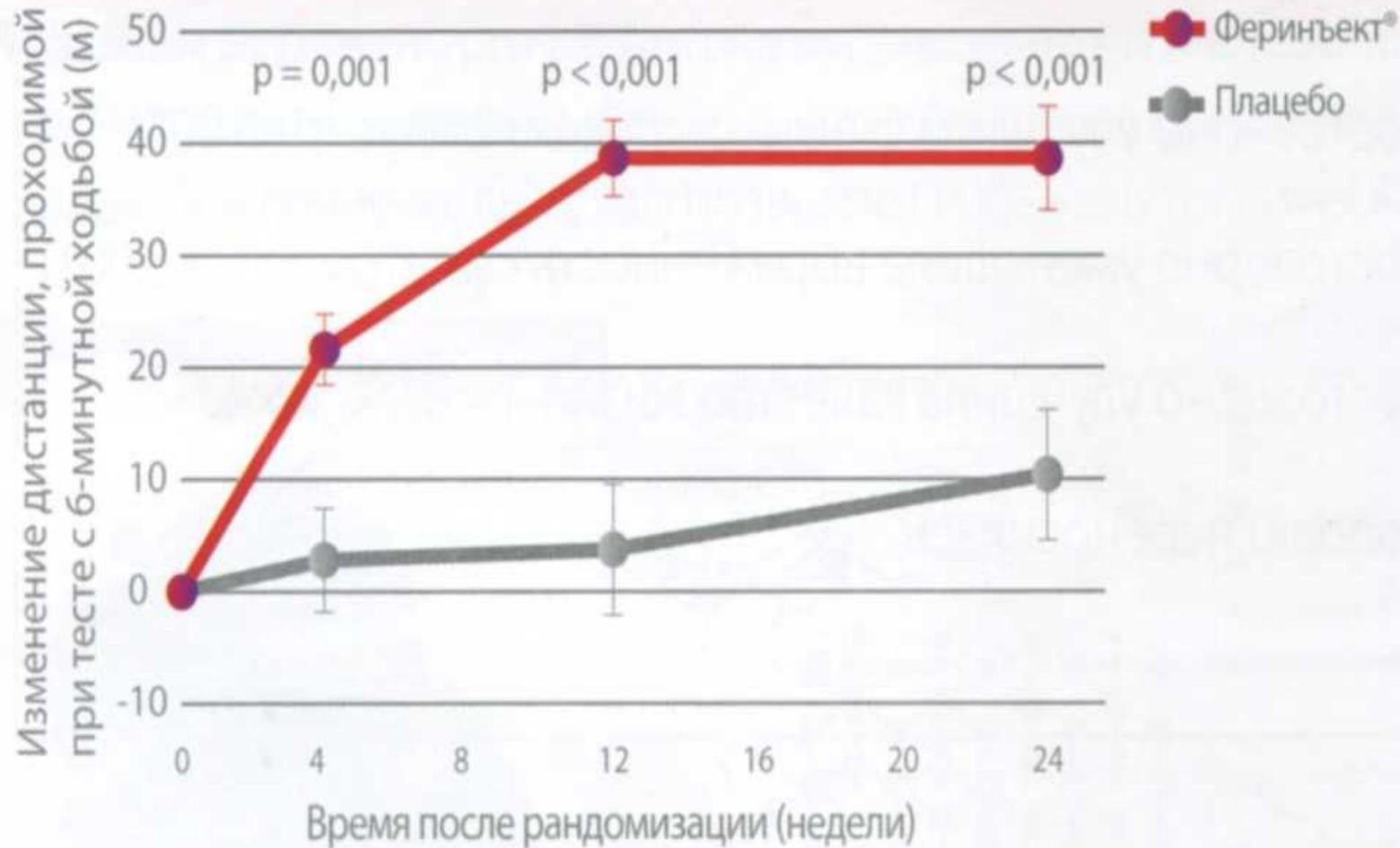
* Относительный риск: 2,51 (95% ДИ: 1,75; 3,61); p<0,001

- Общая оценка здоровья пациентов улучшилась в значительной или умеренной степени у 50% пациентов в группе Феринъекта® и всего у 27% пациентов в группе плацебо.
- Терапевтическая эффективность была одинаковой в группах пациентов с анемией и без анемии

Феринъект® значительно улучшает функциональный класс ХСН по NYHA^{1*}



Феринъект достоверно увеличивает дистанцию, проходимую пациентом при 6 минутной ходьбе, начиная с 4й недели терапии



Терапия Феринжеком у пациентов с ХСН и дефицитом железа в течение 24 недель

- Достоверно улучшила функциональный статус ($p < 0,001$)
- Достоверно уменьшила выраженность симптомов ($p < 0,001$)
- Достоверно улучшила качество жизни ($p < 0,001$)
- Хорошо переносилась

* Пациенты с симптомами стабильной ХСН и сниженной ФВЛЖ.

Наиболее часто сообщаемой нежелательной лекарственной реакцией является головная боль, возникающая у 3,3% пациентов.

Нарушения иммунной системы

- Нечастые: реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактоидные реакции
-

Нарушения нервной системы

- Частые: головная боль, головокружение
 - Нечастые: парестезия
-

Сосудистые расстройства

- Нечастые: артериальная гипотензия, гиперемия кожи
-

Нарушения дыхания, органов грудной клетки и средостения

- Редкие: одышка
-

Желудочно-кишечные расстройства

- Частые: тошнота, боль в животе, запор, диарея
 - Нечастые: дисгевзия (извращение вкуса), рвота, диспепсия, метеоризм
-

Реакции со стороны кожи и подкожной ткани

- Частые: сыпь
 - Нечастые: зуд, крапивница
-

Расстройства мышечно-скелетной системы и соединительной ткани

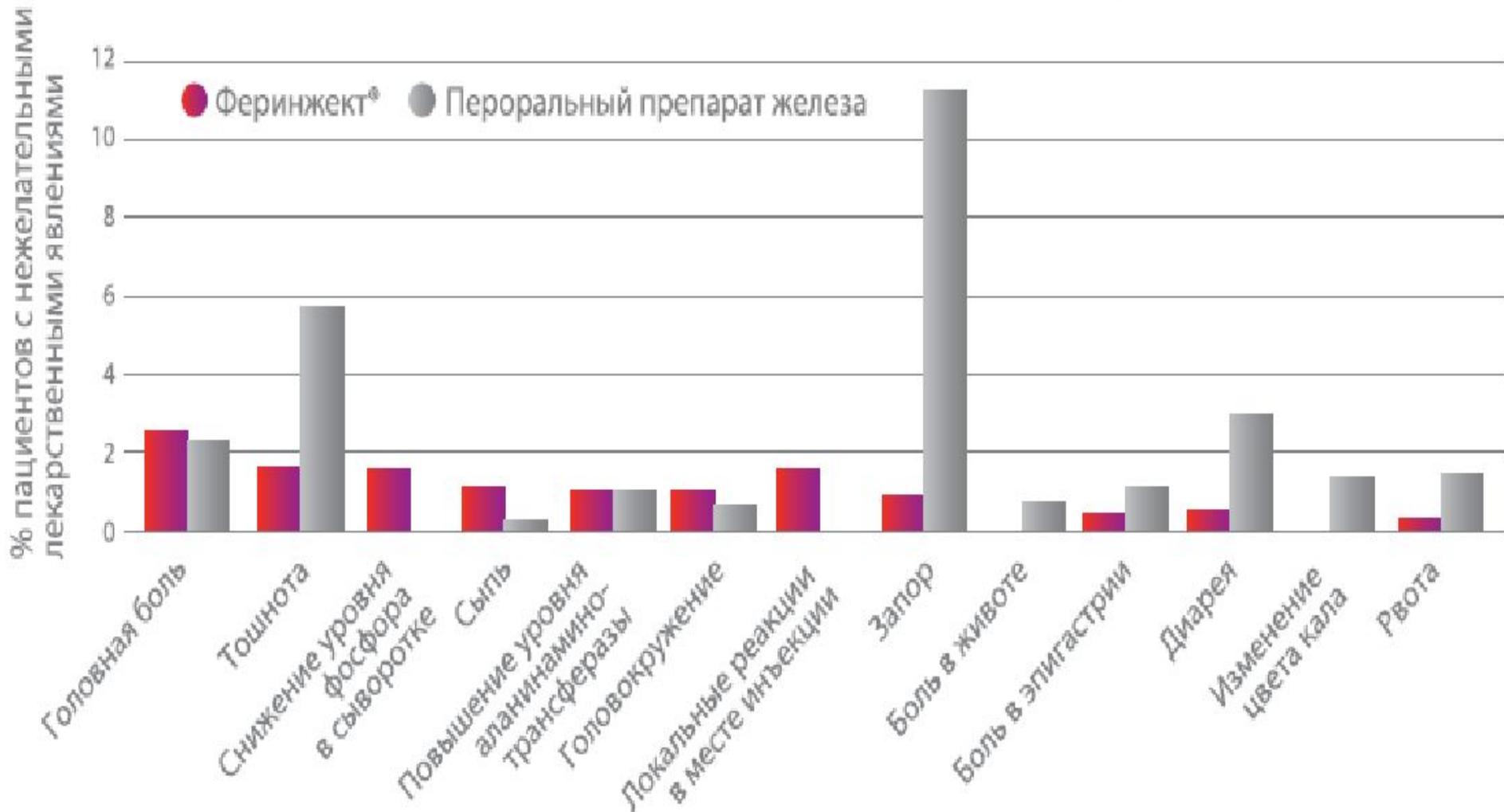
- Нечастые: миалгия, боль в спине, артралгия
-

Общие расстройства и реакции в месте введения

- Частые: реакции в месте инъекции
 - Нечастые: лихорадка, боль в груди, озноб, недомогание, периферический отек
-

Изменения лабораторных показателей

ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФЕРИНЖЕКТА В СРАВНЕНИИ С ПЕРОРАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ ЖЕЛЕЗА



Переносимость Феринжекта в сравнении с препаратом сахара железа

