

Использование железа изомальтозида 1000 (Монофер) для восполнения дефицита железа у больных хронической болезнью почек

В.М. Ермоленко, д.м.н., проф., Н.Н. Филатова, к.м.н.

Адрес для переписки: Валентин Михайлович Ермоленко, nephrology@mail.ru

Для цитирования: Ермоленко В.М., Филатова Н.Н. Использование железа изомальтозида 1000 (Монофер) для восполнения дефицита железа у больных хронической болезнью почек // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 3. С. 42–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-3-42-46

В представленном обзоре рассматриваются вопросы коррекции анемии препаратами железа у больных хронической болезнью почек (ХБП) с нарушением функции почек. Особое внимание уделено железу изомальтозиду 1000 (Монофер), который является эффективным и безопасным средством. Благодаря физико-химическим характеристикам 1000 мг препарата можно вводить в течение 15 минут в виде быстрой инфузии, обеспечивая гибкое дозирование и восполнение запасов железа, предлагая тем самым удобную схему терапии препаратами железа за одно посещение пациента.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, анемия, препараты железа, железа изомальтозид 1000

Большинству больных с хронической болезнью почек (ХБП) и почечной недостаточностью и в первую очередь пациентам, находящимся на лечении хроническим гемодиализом, свойственна анемия, обусловленная снижением продукции эритропоэтина (ЭРП) и дефицитом железа, вызванного уремической энтеропатией с нарушением всасывания железа в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), усугубляющимся на фоне приема антацидов и фосфат-связывающих препаратов, кровопотерями во время процедуры гемодиализа и повышенной кровоточивостью с оккультными микрокровотечениями в ЖКТ, интенсивным применением ЭРП-стимулирующих препаратов, оксидативным стрессом и субклиническим воспалением, сопровождающимся повышением продукции гепсидина, а также не всегда обоснованным забором крови для анализов. Суммарные потери железа у диализных больных могут достигать 2,8 г в год [1]. Следствием анемии является высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО), летальных исходов [2, 3] и ухудшение качества жизни [4].

Первое исследование, свидетельствующее о положительном влиянии на анемию препаратов железа у больных ХБП, относится к 2006 г., когда L. Gotloib и соавт. отметили повышение гемоглобина у пациентов с нарушенной функцией почек на фоне применения препаратов железа [5]. Позднее роль железа в коррекции анемии подтвердили M. Pfeffer и соавт. в исследовании TREAT с участием 4038 пациентов с диабетической нефропатией с додиализными стадиями ХБП и анемией, из которых 2026 больных получали только препараты железа, а у 2012 пациентов проводилась сочетанная терапия препаратами железа и ЭРП (дарбэпоэтин) [6]. У больных, лечившихся только препаратами железа, уровень гемоглобина крови повысился с 10,4 до 11,2 г/дл и отсутствовали осложнения, ассоциированные с высоким уровнем гемоглобина, в отличие от группы пациентов, получавших железо и ЭРП. Как свидетельствуют результаты исследования TREAT, именно обеспеченность железом способствует успешному лечению анемии у больных с ХБП.

E. Litton и соавт. в метаанализе, включавшем рандомизированные контролируемые исследования по изучению безопасности и эффективности терапии препаратами железа в период с 1966 по 2013 г., показали, что в/в введение железа повышает гемоглобин, позволяя уменьшать или избегать гемотрансфузий, не влияет на летальность и частоту ССО, но потенциально повышает риск инфекционных осложнений [7].

Поскольку при уремии в ЖКТ нарушено всасывание трехвалентного железа, оптимальным считается в/в введение препаратов железа в субмаксимальных дозах, но, как свидетельствует ряд публикаций, это чревато развитием осложнений от учащения и утяжеления различных инфекций до выраженных анафилактических реакций, что, однако, не подтвердилось в ряде метаанализов. Так, при вторичном анализе исследования PIVOTAL I. Macdougall и соавт. (2020) не выявили различий при в/в введении высоких или низких доз железа у 2141 больного на лечении гемодиализом [8], однако инфекции провоцировали различные ССО. В то же время P. Vager и со-

авт. (2017) обращали внимание, что у больных воспалительными заболеваниями кишечника введение железа карбоксимальтозата и железа изомальтозида вызывает или усугубляет гипофосфатемия [9].

В 2018 г. I. Hougen и соавт. опубликовали метаанализ, посвященный результатам влияния в/в введения больших доз железа (> 400 мг в месяц) на развитие различных осложнений у больных на гемодиализе [10]. Авторы проанализировали 2231 публикацию, посвященную данной проблеме, и отобрав семь РКИ и 15 обсервационных исследований, изучили влияние интенсивной ферротерапии на состояние 140 000 больных. Шесть РКИ (n=970), посвященных влиянию высоких доз железа на летальность, показали отсутствие такой зависимости (отношение рисков (ОР) 0,93). Анализ четырех исследований (n = 747) не выявил влияния инфузий препаратов железа на частоту инфекционных осложнений (ОР 1,02). Оценить влияние ферротерапии на качество жизни оказалось достаточно сложным, однако авторы пришли к выводу, что оно не ухудшилось. Полученные данные были подтверждены и в обсервационных исследованиях. По мнению авторов, данные метаанализов отчетливо указывают на отсутствие отрицательного влияния в/в введения больших доз железа на состояние больных с ХБП.

В настоящее время спектр препаратов железа, предназначенных для в/в введения, достаточно широк. Все они имеют однотипную структуру – ядро, где содержатся ионы железа, и углеводную оболочку, которая в препарате Венофер представлена сахарозой, в препарате КосмоФер – низкомолекулярным декстраном, в препарате Феринжент – карбоксимальтозой. В отличие от классического описания «железного» ядра и углеводной оболочки железа изомальтозид 1000 представлен матричной структурой. Железо, прочно связанное в матрице углеводов, медленно высвобождается из комплекса «железо – олигоизомальтозат», обуславливая тем самым низкое содержание свободного железа, оказывающего токсический эффект. Химически модифицированный углевод – гидроксида олигоизомальтозат, представляющий собой линейную не-

разветвленную структуру, определяет низкую иммуногенность препарата и, следовательно, возможность вводить Монофер без пробной дозы [11].

После в/в введения железа изомальтозид 1000 быстро захватывается клетками ретикулоэндотелиальной системы, главным образом печени и селезенки, и поступает в плазму с периодом полувыведения 20–32 часа. Циркулирующий комплекс железа и гидроксида олигоизомальтозата повторно захватывается клетками ретикулоэндотелиальной системы, в которых он медленно расщепляется на железо и гидроксида олигоизомальтозат. Железо немедленно связывается с эндогенными белками, образуя ферритин или гемосидерин, физиологические формы депонирования железа, либо в неизменном виде элиминируется из организма. В дальнейшем железо ферритина пополняет его содержание в эритроцитах (гемоглобине) и участвует в цикле трикарбоновых кислот. У больных на гемодиализе после в/в инфузии железа изомальтозида в дозе 100, 200 и 500 мг максимальная концентрация в сыворотке достигалась через час после в/в введения [12]. Это позволяет вводить Монофер в виде быстрой инфузии высокой дозы более 1000 мг, обеспечивает гибкое дозирование, восполнение запасов железа, предлагая таким образом удобную терапию препаратами железа за одно посещение пациента [11].

Железа изомальтозид 1000 (Монофер) характеризуется не только безопасностью и эффективностью. По данным S. Bhandari (2011), суммарная стоимость препарата и времени, затрачиваемого медперсоналом на введение, транспортировку больных и т.д., при применении изомальтозида железа оказалась меньше, чем стоимость применения Феринжента и гемотрансфузий [13]. Применение низкомолекулярного железа декстрана в дозе 1600 мг было незначительно дешевле, однако на введение железа декстрана в той дозе требовалось шесть часов.

В 2021 г. S. Bhandari и соавт. опубликовали результаты сравнения терапии железа изомальтозидом 1000 и сахаратом железа у больных ХБП 4-й стадии [14]. В рандомизированном открытом многоцентровом исследовании FERWON-NEPHRO авторы из-

учали эффективность и безопасность в/в препаратов железа у 1538 больных со средней скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 35 мл/мин, из которых 1027 однократно вводили 1000 мг изомальтозида железа, а 511 пациентов получали по пять инфузий сахарата железа по 200 мг в течение двух недель. Частота серьезных побочных реакций составляла 0,3% у первых и 0% у вторых (различия статистически не значимо). У 0,7% больных, получавших изомальтозид железа, развились обратимая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия (1,1% больных) и фибрилляция предсердий (0,3%). У пациентов, получавших сахарат железа, эти значения составляли 2,2, 2 и 1,2% соответственно, а осложнения развивались существенно позже. Также у получавших сахарат железа чаще возникал кожный зуд. В первые недели уровень гемоглобина больше повысился на фоне введения железа изомальтозида, однако к восьмой неделе наблюдения эти различия нивелировались. Авторы пришли к заключению, что однократное введение железа изомальтозида 1000 (Монофер) по эффективности не уступает дробному введению сахарата железа, но вызывает меньше совокупных ССО и других побочных реакций.

P. Karla и соавт. в проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании у 351 больного ХБП с СКФ 15–59 мл/мин и железодефицитной анемией (гемоглобин < 11,0 г/дл, ферритин < 200 мкг/л, насыщение трансферрина < 20%) сравнивали эффективность и безопасность в/в введения железа изомальтозида (Монофер) 1000 мг в течение 15 минут болюсно или по 500 мг в течение двух минут дважды в сутки и железа сульфата, назначаемого перорально по 200 мг в сутки. К концу восьминедельного исследования у больных, лечившихся изомальтозидом 1000, гемоглобин и показатели метаболизма железа были выше, нежели при пероральном приеме сульфата железа, причем способ введения Монофера не влиял на исследованные показатели [15]. Выбываемость из исследования из-за побочных реакций в группе железа изомальтозида составила 0,9% и железа сульфата – 4,3%. Авторы пришли

к выводу, что изомальтозид железа (Монофер) был более эффективен, чем пероральное железо, для повышения гемоглобина и хорошо переносился у пациентов с ХБП.

В настоящее время в России самым применяемым препаратом для в/в введения является сахарат железа. Однако в мире, как свидетельствуют литературные данные, возрастает частота применения железа изомальтозида 1000 (Монофер). Недавно опубликовано исследование NIMO Scandinavia (2019), в котором участвовали в общей сложности 108 больных из Норвегии, Дании и Швеции с ХБП 4-й или 5-стадий [16]. У 30 пациентов была выраженная анемия. 59% больных препарат вводили в/в однократно в дозе от 500 до 1000 мг. Повышение содержания гемоглобина в крови на 1 г/дл, считавшееся положительным результатом лечения, достигнуто у 57% больных. У трех пациентов наблюдались незначительные побочные явления, в том числе у одного – быстро излеченная воспалительная реакция в месте введения. Авторы считают препарат эффективным и безопасным.

Еще одно проспективное обсервационное исследование применения железа изомальтозида 1000 включало 198 диализных больных с анемией, которые первоначально получали сахарат железа и были переведены на трехмесячную терапию изомальтозидом [17]. Всего три минуты требовалось персоналу, чтобы приготовить и ввести раствор железа изомальтозида. За трехмесячный период наблюдения уровень гемоглобина крови у больных на лечении железа сахаратом и железа изомальтозидом был практически

одинаковым и колебался не более чем на 0,3 мг/дл. Незначительные побочные реакции встречались у 2% больных, получавших изомальтозид. Металлический привкус во рту сохранялся практически с одинаковой частотой после введения как сахарата железа, так и изомальтозида.

Анемия, требующая коррекции, характерна не только для больных на гемодиализе, но и для пациентов на перитонеальном диализе. С. Sivakumar и соавт. (2019) обобщили результаты применения низкомолекулярного декстрана железа (КосмоФер) и железа изомальтозида 1000 (Монофер) у 1578 больных ХБП со сниженными значениями ферритина (< 200 мкг/л) и насыщения трансферрина (< 20%) и 161 больного на лечении перитонеальным диализом [18]. Железа изомальтозид 1000 (Монофер) в дозе 1000–1500 мг вводили в/в (766 инфузий), низкомолекулярный декстран железа – в дозе 750–1500 мг (1400 инфузий). На фоне введения изомальтозида железа наблюдались шесть побочных реакций (рвота, повышение артериального давления, запоры, обострение экземы, кома). Побочные реакции при введении низкомолекулярного декстрана железа носили отсроченный характер, но были примерно одинаковыми. Ни в одном случае не потребовалось введение адреналина или применение искусственной вентиляции легких. Уровень гемоглобина повысился соответственно на 4,5 и 3,5 г/дл. Содержание фосфора в сыворотке за период наблюдения (10 дней) не изменилось.

Монофер восполняет дефицит железа не только у больных с ХБП (в основном 4–5-й стадии), но и у пациентов с хронической сердечной недостаточ-

ностью [19], воспалительными заболеваниями кишечника [12, 20], страдающих опухолевыми заболеваниями [21], у женщин с послеродовыми кровотечениями [22]. В проспективном двойном плацебоконтролируемом исследовании P. Johansson и соавт. с участием 60 пациентов, перенесших операции на сердце, отмечали более быстрый прирост гемоглобина в группе изомальтозида железа 1000 в сравнении с группой плацебо [23].

Возможность реакций гиперчувствительности (в том числе анафилаксии) традиционно ограничивает показания к в/в введению высоких доз железа. Однако железа изомальтозид 1000 (Монофер) имеет преимущества в виде более низкого риска инфузионных реакций и может назначаться в высокой дозе [24]. Несмотря на редкость побочных реакций (1:1000 доз), при введении больших доз железа должны быть доступны средства для быстрого купирования осложнений. Согласно результатам масштабного исследования с участием 42 930 больных, получавших лечение гемодиализом, проведенного на Тайване в 2018 г., уровни ферритина сыворотки 310–800 нг/мл и насыщения трансферрина от 30 до 50% даже при низких значениях гемоглобина являются оптимальными для выживаемости больных [4].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что железа изомальтозид 1000 (Монофер) является эффективным и безопасным средством. Благодаря физико-химическим характеристикам 1000 мг препарата можно вводить в течение 15 минут без каких-либо неблагоприятных последствий. 🌐

Литература

1. Tsukamoto T., Matsubara T., Akashi Y. et al. Annual iron loss associated with hemodialysis // *Am. J. Nephrol.* 2016. Vol. 43. № 1. P. 32–38.
2. Parfrey P., Foley R., Wittreich B. et al. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. № 7. P. 2180–2189.
3. Kalantar-Zadeh K., Regidor D.L., McAllister C.J. et al. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. № 10. P. 3070–3080.
4. Kuo K.L., Hung S.C., Tseng W.C. et al. Taiwan Society of Nephrology Renal Registry Data System. Association of anemia and iron parameters with mortality among patients undergoing prevalent hemodialysis in Taiwan: the AIM – HD Study // *J. Am. Heart. Assoc.* 2018. Vol. 7. № 15. ID e009206.
5. Gotloib L., Silverberg D., Fudin R., Shostak A. Iron deficiency is a common cause of anemia in chronic kidney disease and can often be corrected with intravenous iron // *J. Nephrol.* 2006. Vol. 19. № 2. P. 161–167.
6. Pfeiffer M.A., Burdmann E.A., Chen C.Y. et al. TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. № 21. P. 2019–2032.

ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ

1 ЗА ВИЗИТ



МоноФер®

Железа (III) гидроксид олигоизомальтозат 1000

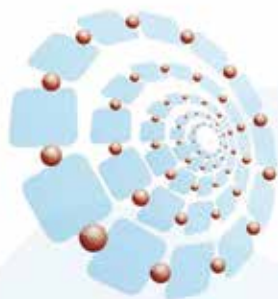
ЖНВЛП – 2019 г.

iMatrix™



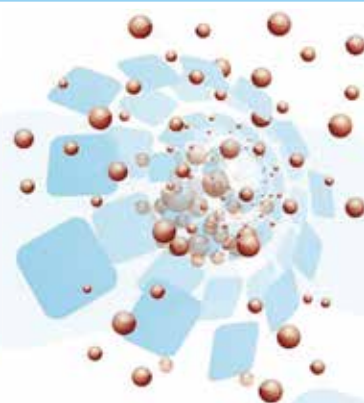
КОМПОНЕНТЫ

Железа (III) гидроксид
олигоизомальтозат с низкой
иммунологической активностью



СИСТЕМА ДОСТАВКИ

Прочно связанное железо¹
Минимальный риск
свободного железа



ВЫСВОБОЖДЕНИЕ

Высокодозное железо¹
Нет тест-дозы¹
Контролируемое освобождение¹

Реклама

- Уникальная химическая структура¹
- Восполнение дефицита железа за 1 визит до 20 мг/кг¹
- Высокая скорость введения в течение 25-60 минут¹
- Не требует тест-дозы¹
- Высоки профиль безопасности^{1,2,3}
- Назначение без ограничений³

www.monofer.ru

PHARMACOSMOS



1. Instruction

2. Iron isomaltoside 1000: a new intravenous iron for treating iron deficiency in chronic kidney disease Björn Wikström at al. OI:10.5301/JN.2010.9999

3. Effects of administration of iron isomaltoside 1000 in patients with chronic heart failure. A pilot study Per Hidelbrandt at al. doi: 10.1111/j.1778-428X.2010.01145.x



КОСМОФАРМ

ООО «КОСМОФАРМ», Москва
ул. Стромынка, д. 19, корп. 2, пом. 128, ком. 7
тел: +7 (495) 644-00-31, e-mail: office@cosmopharm.ru

7. *Litton E., Xiao J., Ho K.M.* Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials // *BMJ*. 2013. Vol. 347. ID f4822.
8. *Macdougall I.C., Bhandari S., White C. et al.* PIVOTAL investigators and committees. Intravenous iron dosing and infection risk in patients on hemodialysis: a prespecified secondary analysis of the PIVOTAL Trial // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020. Vol. 31. № 5. P. 1118–1127.
9. *Bager P., Hvas C.L., Dahlerup J.F.* Drug-specific hypophosphatemia and hypersensitivity reactions following different intravenous iron infusions // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2017. Vol. 83. № 5. P. 1118–1125.
10. *Hougen I., Collister D., Bourrier M. et al.* Safety of intravenous iron in dialysis: a systematic review and meta-analysis // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018. Vol. 13. № 3. P. 457–467.
11. *Jahn M., Andreasen H., Fütterer S. et al.* A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltoside 1000 (Monofer), a new intravenous iron preparation and its clinical implications // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2011. Vol. 78. № 3. P. 480–491.
12. *Nordfjeld K., Andreasen H., Thomsen L.L.* Pharmacokinetics of iron isomaltoside 1000 in patients with inflammatory bowel disease // *Drug Des. Devel. Ther.* 2012. Vol. 6. P. 43–51.
13. *Bhandari S.* A hospital-based cost minimization study of the potential financial impact on the UK health care system of introduction of iron isomaltoside 1000 // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2011. Vol. 7. P. 103–113.
14. *Bhandari S., Kalra P.A., Berkowitz M. et al.* Safety and efficacy of iron isomaltoside 1000/ferric derisomaltose versus iron sucrose in patients with chronic kidney disease: the FERWON-NEPHRO randomized, open-label, comparative trial // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021. Vol. 36. № 1. P. 111–120.
15. *Kalra P.A., Bhandari S., Saxena S. et al.* A randomized trial of iron isomaltoside 1000 versus oral iron in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with anaemia // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016. Vol. 31. № 4. P. 646–655.
16. *Jensen G., Göransson L.G., Fernström A. et al.* Treatment of iron deficiency in patients with chronic kidney disease: a prospective observational study of iron isomaltoside (NIMO Scandinavia) // *Clin. Nephrol.* 2019. Vol. 91. № 4. P. 246–253.
17. *Mikhail A.I., Schön S., Simon S. et al.* A prospective observational study of iron isomaltoside in haemodialysis patients with chronic kidney disease treated for iron deficiency (DINO) // *BMC Nephrol.* 2019. Vol. 20. № 1. P. 13.
18. *Sivakumar C., Jubb V.M., Lamplugh A., Bhandari S.* Safety of intravenous iron – cosmofer and monofer therapy in peritoneal dialysis and non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients // *Perit. Dial. Int.* 2019. Vol. 39. № 2. P. 192–195.
19. *Hildebrandt P.R., Bruun N.E., Nielsen O.W. et al.* Effects of administration of iron isomaltoside 1000 in patients with chronic heart failure. A pilot study // *Transfus. Altern. Transfus. Med.* 2010. Vol. 11. № 4. P. 131–137.
20. *Frigstad S.O., Rannem T., Hellstrom P.M. et al.* A Scandinavian prospective observational study of iron isomaltoside 1000 treatment: clinical practice and outcomes in iron deficiency anaemia in patients with IBD [poster P481] // Poster presented at: 10th Congress of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). February 8–21, 2015. Barcelona, Spain.
21. *Birgegård G., Henry D., Thomsen L.L., Auerbach M.* Intravenous iron isomaltoside 1000 (Monofer®) as mono therapy in comparison with oral iron sulphate in patients with non-myeloid malignancies associated with chemotherapy induced anaemia (CIA) // Abstract presented at: The MASCC/ISOO Annual Meeting on Supportive Care in Cancer, June 25–27, 2015, Copenhagen, Denmark.
22. *Holm C., Thomsen L.L., Norgaard A., Langhoff-Roos J.* Intravenous iron isomaltoside 1000 administered by high single-dose infusions or standard medical care for the treatment of fatigue in women after postpartum haemorrhage: study protocol for a randomised controlled trial // *Trials*. 2015. Vol. 16. № 5.
23. *Johansson P.I., Rasmussen A.S., Thomsen L.L.* Intravenous iron isomaltoside 1000 (Monofer) reduces postoperative anaemia in preoperatively non-anaemic patients undergoing elective or subacute coronary artery bypass graft, valve replacement or a combination thereof: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial (the PROTECT trial) // *Vox Sang.* 2015. Vol. 109. № 3. P. 257–266.
24. *Qunibi W.* The efficacy and safety of current intravenous iron preparations for the management of iron-deficiency anaemia: a review // *Arzneimittelforschung*. 2010. Vol. 60. № 6a. P. 399–412.

The Use of Iron Isomaltoside 1000 (Monofer) for Iron Deficiency Compensation in Patients with Chronic Kidney Disease

V.M. Ermolenko, PhD, Prof., N.N. Filatova, PhD

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Valentin M. Ermolenko, nephrology@mail.ru

This review provides the issues of iron-based anemia correction in patients with chronic kidney disease (CKD) with impaired renal function. Paid special attention to iron isomaltoside 1000 (Monofer), which is an effective and safe remedy. Due to the physical and chemical characteristics, 1000 mg of the drug can be administered within 15 minutes as a rapid infusion, providing flexible dosing and replenishment of iron reserves, thereby offering a convenient regimen of iron therapy for one patient visit.

Key words: chronic kidney disease, anemia, iron preparations, iron isomaltoside 1000