ПОЧКИ
НИРКИ KIDNEYS

УДК 615.038-616.6
DOI: 10.22141/2307-1257.3.17.2016.76454

ИВАНОВ Д.Д., ДОМБРОВСКИЙ Я.А.
Кафедра нефрологии и почечно-заместительной терапии НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина
Патоморфологическая лаборатория, г. Киев, Украина

ПРИМЕНЕНИЕ ВНУТРИВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА В ТЕРАПИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Резюме. *В статье рассмотрены современные рекомендации по лечению анемии при хронической болезни почек. Сделан акцент на приоритетном назначении препаратов железа. Представлена сравнительная характеристика эффективности препаратов железа при хронической болезни почек. Рассмотрены преимущества карбоксимальтозата железа.*

Ключевые слова: *внутривенный препарат железа, использование железа для лечения анемии при хронической болезни почек, эффективность препарата Феринжект® при хронической болезни почек.*

Хроническая болезнь почек (ХБП) — патологическое состояние, характеризующееся нарушением структуры и функции почек, которое наблюдается более 3 месяцев и негативно сказывается на здоровье и качестве жизни человека (KDIGO, 2012). В Украине данный термин применяется в нефрологической практике с 2005 года.

Распространенность ХБП, по разным данным, колеблется от 10 до 30 % в различных возрастных группах [1]. В США ХБП зарегистрирована у 25 миллионов взрослых [2].

Для пациентов с ХБП характерно наличие множества патологических процессов и состояний, обусловленных прогрессирующей утратой функций почек. Одним из наиболее частых и серьезных ввиду своего системного характера осложнений, наблюдаемых у нефрологических больных, является анемия. Анемия при ХБП обусловлена дефицитом железа, эритропоэтина (ЭПО) и витаминов. Патогенез данного состояния чрезвычайно многогранен. На начальном этапе ведущим патогенетическим фактором является недостаток железа и эритропоэтина [3], который может наблюдаться у пациентов даже на стадии, когда клинически манифестная хроническая почечная недостаточность (ХПН) еще не развилась (ХБП 1–2-й стадии).

Эритропоэтин является гликопротеиновым гормоном, который почти полностью синтезируется расположенными на границе коркового и мозгового вещества почек интерстициальными фибробластами, примыкающими к эпителию проксимальных почечных канальцев. Ими продуцируется 85–95 % гормона. Остальные 5–15 % эритропоэтина вырабатываются гепатоцитами и фибробластоподобными клетками печени (Ito-клетки) [4, 5].

Физиологический эффект ЭПО осуществляется путем воздействия на бурстобразующую единицу эритроцитов в процессе эритропоэза и дальнейшего стимулирующего влияния на пролиферацию и дифференцирование клеток-предшественниц эритроцитов.

Адрес для переписки с авторами:
Иванов Дмитрий Дмитриевич
E-mail: ivanovdd@i.kiev.ua

© Иванов Д.Д., Домбровский Я.А., 2016
© «Почки», 2016
© Заславский А.Ю., 2016

При последующем прогрессировании поражения почек к эритропоэтиндефицитному компоненту патогенетической цепи присоединяется недостаток протеинов, витаминов и дефицит железа. При этом последний имеет ведущее значение. По этой причине в комплексную терапию пациентов с ХБП для коррекции анемии вместе с эритропоэз-стимулирующими агентами (ЭСА) в обязательном порядке включаются препараты железа, пероральные и парентеральные. Неиспользование или недостаточные дозы железа приводят к развитию резистентности или снижению чувствительности к эритропоэтинам.

Анемия у пациентов с ХБП обусловливает недостаточную оксигенацию тканей и приводит к хронической усталости, слабости, увеличению заболеваемости, смертности и показателей госпитализации [6, 7]. В целом анемия у пациентов с ХБП приводит к ухудшению качества жизни, снижению физической активности [8], застойной сердечной недостаточности, снижению когнитивно-мнестических способностей, т.е. к снижению качества жизни, а также значительно повышает смертность пациентов [9].

Согласно рекомендациям KDIGO, 2012 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), относительно коррекции анемий у пациентов с ХБП, диагностические критерии таковы:

— диагностировать анемию у пациентов с ХБП старше 15 лет в случае, если уровень содержания гемоглобина < 130 г/л для мужчин (< 135 г/л до 70 лет и < 133 г/л для лиц старше 70 лет — ERBP, 2013 [11]) и < 120 г/л для женщин;

— диагностировать анемию у детей с ХБП, если концентрация гемоглобина < 110 г/л для детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, < 115 г/л для детей в возрасте от 5 до 12 лет и < 120 г/л у детей в возрасте 12–15 лет.

Для клинической оценки анемии рекомендованы следующие тесты:

— общеклинический анализ крови, включающий концентрацию гемоглобина, содержание эритроцитов, лейкоцитов с лейкоцитарной формулой и количество тромбоцитов;

— абсолютное количество эритроцитов;

— сывороточный уровень ферритина;

— сывороточное насыщение трансферрином (TSAT);

— сывороточное содержание витамина B_{12} и уровень фолиевой кислоты [10].

Рекомендации KDIGO, 2012, ERBP, 2013 [11], и NICE, 2015 [12], в качестве первого этапа коррекции анемии при ХБП рассматривают устранение дефицита железа. Это признается рациональным и экономически оправданным шагом в лечении анемии при ХБП.

Согласно рекомендациям ERBP, 2013, терапия в/в железом или, при хорошей переносимости, пероральным железом является первым шагом у недиализных пациентов с ХБП, особенно ХБП-2 и -3, а также находящихся на перитонеальном диализе:

— если имеет место абсолютный дефицит железа (сывороточное насыщение трансферрином < 20 % и сывороточный ферритин < 100 нг/мл; в рекомендациях KDIGO, 2012, TSAT ≤ 30 % и ферритин ≤ 500 нг/мл);

— желательно увеличение концентрации гемоглобина без назначения ЭСА;

— TSAT < 25 % и ферритин < 200 нг/мл у недиализных пациентов и TSAT < 25 % и ферритин < 300 нг/мл у диализных пациентов; в процессе лечения TSAT не должно превышать 30 % и ферритин — 500 нг/мл как для диализных, так и для недиализных пациентов.

Обратите внимание, что NICE, 2015 [12], предлагает не использовать одну лишь комбинацию TSAT < 20 % и ферритина в значении < 100 нг/мл для диагностики анемии у пациентов с ХБП, настаивая на использовании оценки процента гипохромных эритроцитов (HRC более 6 %) или содержания гемоглобина в ретикулоцитах (CHR менее 29 пг) или эквивалентных тестов.

Рекомендации ERBP, 2013 [11], предполагают использовать при лечении европейского населения следующее:

— у взрослых пациентов, получающих терапию ЭСА и не принимающих железо, мы считаем возможным использовать внутривенное железо (недиализные пациенты с ХБП могут использовать пероральную терапию, если она хорошо переносится, в качестве первого шага) с целью повышения гемоглобина крови или снижения дозы ЭСА при TSAT < 30 % и ферритине < 300 нг/мл;

— у пациентов, получающих гемодиализ, внутривенное введение железа может быть начато при более высоких значениях сывороточного ферритина при низком ответе на терапию ЭСА;

— следует проявлять осторожность при превышении значений ферритина 500 нг/мл в период комбинированного лечения с ЭСА, особенно у пациентов с TSAT > 30 %. Рекомендации KDIGO, 2012, определяют длительность стартовой терапии пероральным железом в 1–3 месяца.

Рекомендации NICE, 2015 [12], утверждают, что ЭСА-терапия не должна быть начата в присутствии абсолютного дефицита железа, во время лечения ферритин в сыворотке крови не должен превышать 800 мкг/л, а терапия железом требует индивидуального подхода.

Таким образом, современные рекомендации предлагают следующее:

1. Начинать терапию анемии при ХБП с назначения препаратов железа (в/в или перорально).

2. Контролировать показатели насыщения железом, предполагая, что терапия ЭСА увеличивает потребность в их использовании.

3. Не отдавать предпочтения каким-либо конкретным препаратам.

При легких формах анемии и при отсутствии у пациента нарушений усваивания железа органами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) можно при-

менять пероральные формы препаратов железа, которые, однако, часто бывают недостаточно эффективными, в частности при нарушении усвояемости в органах ЖКТ. Также трудности с их применением возникают при попытке достичь необходимой концентрации в сочетании с использованием препаратов ЭСА или при выраженной анемии (2–3-я степень). Поэтому наибольшую распространенность в нефрологической практике получили парентеральные формы препаратов железа, а пероральные формы используются не так часто и, как правило, при значениях гемоглобина выше 100 г/л.

Рекомендации NICE, 2015, свидетельствуют, что большинство взрослых пациентов нуждаются в 500–1000 мг железа. Режим дозирования зависит от модальности, например для гемодиализных пациентов необходим эквивалент от 50 до 60 мг внутривенного железа в неделю (или эквивалентная доза для детей 1 мг/кг/неделю). При этом маркеры содержания железа следует контролировать каждые 1–3 месяца у пациентов, получающих лечение гемодиализом.

Согласно рекомендациям KDIGO, в преимущественном большинстве случаев с целью коррекции анемии у больных с ХБП следует применять внутривенные формы препаратов железа.

При проведении сравнительной характеристики эффективности пероральных и парентеральных препаратов железа заслуживает внимания последний масштабный метаанализ множества исследовательских данных, произведенный D. Shepshelovich et al. в июне 2016 года [13]. В рамках этого проекта были проанализированы данные 24 клинических исследований, 13 из которых включали 2369 пациентов с ХБП на 3–5-й стадии и 11 — 818 пациентов с 5-й стадией ХБП.

При оценке эффективности и безопасности учитывались такие показатели, как концентрация гемоглобина и колебания данного значения, насыщение трансферрином, уровень содержания ферритина, необходимость применения препаратов ЭСА и гемотрансфузий, качество жизни пациентов, показатели смертности и частота возникновения каких-либо неблагоприятных побочных эффектов.

В результате авторы обзора пришли к выводу, что применение внутривенных препаратов железа позволяет гораздо быстрее достичь необходимых уровней концентрации гемоглобина и других показателей в исследованных группах пациентов.

Комплексы железа, используемые для внутривенного введения, классифицируют на 4 типа в зависимости от кинетики и термодинамических характеристик, которые в основном определяются их молекулярной массой и стабильностью (табл. 1) [14]. Эти показатели характеризуют эффективность и безопасность различных препаратов железа. Применение парентеральных препаратов железа, содержащих декстран, связано с повышенным риском развития аллергических реакций. Подобные нежелательные реакции отмечаются значительно реже при использовании препаратов, не содержащих декстран, таких как сахарат железа (Венофер®) или железа карбоксимальтозат (Феринжект®)

Карбоксимальтозат железа — препарат Феринжект® — лишь недавно появился на украинском рынке. Внимание к этому инновационному продукту привлекло наиболее масштабное и длительное (более года) рандомизированное исследование по сравнению эффективности назначения внутривенного (308 пациентов) и перорального железа (308) пациентам с ХБП 3–4-й стадии — FIND-CKD [15].

Таблица 1. Характеристика препаратов железа

Препарат	Тип	Молекулярная масса, кДа	Кинетика/термодинамика комплекса железа	Деградация	Потенциал индукции окислительного стресса
Декстран железа высокомолекулярный	I	523	Стойкая/сильная	Медленная	Низкий
Декстран железа низкомолекулярный	I	103	Стойкая/сильная	Медленная	Низкий
Полимальтоза железа (Ferrum aus mann® I.M.)	I	462	Стойкая/сильная	Медленная	Низкий
Железа карбоксимальтозат (Феринжект®)	I	150	Стойкая/сильная	Медленная	Низкий
Сахарат железа (Венофер®)	II	43	Средней стойкости/средней силы	Промежуточная	Умеренный
Натрий-глюконат железа в растворе сахарозы	IV	38	Лабильная/слабая	Быстрая	Высокий
Железо-сорбитол-лимоннокислый комплекс, декстрин-стабилизированный (в/м)	IV	8,7	Лабильная/слабая	Быстрая	Высокий

По сравнению с пероральным железом внутривенное введение карбоксимальтозата железа (ориентируйтесь на целевой ферритин 400–600 мкг/л) позволяло быстро достигать и поддерживать уровень гемоглобина, уменьшая потребность в другом лечении анемии, включая эритропоэтины. В пределах ограничений данного исследования не наблюдалось почечной токсичности, нового развития сердечно-сосудистых или инфекционных событий.

В этом ключе наиболее репрезентативной работой является детальный обзор и метаанализ, опубликованный R.A. Moore, H. Gaskell et al., в рамках которого были проанализированы данные практически всех исследований, в которых для коррекции анемии применялся препарат карбоксимальтозата железа [16]. Список исследований включал все проекты и клинические испытания, в которых принимали участие хотя бы десять пациентов. Перечень патологических состояний, ассоциированных с анемией, не ограничивался ХБП, а включал также анемию postpartum, хронические маточные кровотечения, воспалительные заболевания толстой кишки, застойную сердечную недостаточность, различные заболевания желудочно-кишечного тракта. Дизайн большинства проанализированных исследований был построен на проведении сравнительной характеристики эффективности и безопасности пероральных и внутривенных препаратов железа.

Согласно результатам анализа данных, по сравнению с пероральными формами внутривенное введение карбоксимальтозата железа:

— значительно эффективнее повышает уровень содержания гемоглобина и позволяет быстрее достичь необходимых значений;

— эффективнее повышает уровень ферритина и степень насыщения трансферрином (в рамках исследований в группах участников с карбоксимальтозатом железа отмечалось наименьшее количество неудач в плане достижения затребованных условиями испытания значений);

— обусловливает меньшее количество неблагоприятных побочных эффектов.

В результате авторы данного анализа пришли к выводу, что препарат карбоксимальтозата железа обладает высокой эффективностью в терапии пациентов с железодефицитной анемией, ассоциированной с различными патологическими состояниями, и оптимальным профилем безопасности.

В Украине Феринжект® появился в 2015 году. Хотя эффективность внутривенных форм железа выше и достижение целевых уровней гемоглобина наблюдается в более короткие сроки, существуют определенные сдерживающие факторы. Осторожное отношение к внутривенным препаратам железа среди клиницистов обусловлено малопрогнозируемой частотой побочных эффектов при их введении и высокой стоимостью. Нами апробировано в клинике использование препарата Феринжект® для лечения пациентов с 3–4-й стадией ХБП и железодефицитной анемией (низкие значения ферритина и сатурации трансферрина). Мы использовали средневысокую концентрацию препарата — 500 мг железа в 10 мл флаконе. Дозу до 500 мг вводили внутривенно капельно в течение 6–7 минут (допускается вводить струйно или непосредственно путем введения в венозный участок диализной системы). Кумулятивная доза железа рассчитывается согласно инструкции к препарату и представлена в табл. 2, способ введения — в табл. 3.

Согласно инструкции Феринжект® можно вводить в/в в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа (20 мл). Непосредственно перед капельным введением препарат следует разводить только стерильным 0,9% р-ром натрия хлорида для инъекций в соотношении, указанном в табл. 3.

В результате терапии повышение гемоглобина более 10 г/л с базового значения 67 ± 7 г/л до 79 ± 6 г/л было отмечено у 5 из 6 пациентов (83 %) при двухразовом введении Феринжекта® в течение месяца (суммарная доза 1000 мг) в сочетании с эритропоэтином, что нами оценено как крайне позитивный эффект.

Оптимистичным было отсутствие побочных эффектов при введении препарата. Благодаря стабильности комплекса, состоящего из полину-

Таблица 2. Кумулятивная доза железа

Hb, г/л	Пациенты с массой тела 35–70 кг, мг	Пациенты с массой тела ≥ 70 кг, мг
< 100	1500	2000
≥ 100	1000	1500

Таблица 3. Способ введения Феринжекта®

Феринжект®, мл	Железо, мг	Стерильный 0,9% р-р натрия хлорида для инъекций, мл	Минимальное время введения, мин
2–< 4	100–< 200	50	–
≥ 4–< 10	200–< 500	100	6
≥ 10–20	500–1000	250	15

клеарного ядра гидроксида железа и углеводного лиганда, присутствует очень небольшое количество слабосвязанного железа (неустойчивое или свободное железо), что, очевидно, и определяет крайне низкую частоту побочных эффектов при использовании Феринжекта®. Этот комплекс физиологичен для использования, транспортировки и хранения железа трансферрином и ферритином.

В итоге можно заключить, что, согласно международным рекомендациям и результатам преобладающего большинства клинических исследований, современная нефрологическая практика в обязательном порядке должна включать в себя применение внутривенных препаратов железа при ведении пациентов с ХБП 3–5-й стадий, ассоциированной с железодефицитной анемией. При этом акцент делается на наиболее современные безопасные препараты железа, среди которых лидером для внедрения в практику является карбоксимальтозат железа.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают, что использовали препарат в своей практике в соответствии со своим личным и непредвзятым решением, без какого-либо влияния со стороны компании «Такеда».

Список литературы

1. Ene-Iodache B., Perico N., Bikbov B et al. CKD and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC) // Lancet Glob Health. — 2016. — 4 (5). — e307-19.

2. Drawz P., Rahman M. In the clinic Chronic kidney disease // Ann. Intern. Med. — 2009. — 150. — ITC2-1–15. quiz ITC12-16.

3. Astor B.C., Muntner P., Levin A., Eustace J.A., Coresh J. Association of kidney function with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994) // Arch Intern. Med. — 2002. — 162. — 1401-1408.

4. Van Stralen K.J., Krischock L., Schaefer F., Verrina E., Groothoff J.W. et al. Prevalence and predictors of the sub-target Hb level in children on dialysis // Nephrol. Dial. Transplant. — 2012. — 27 (6). doi: 10.1093/ndt/gfs178.

5. Bauer C. Erythropoietin — from gene structure to therapeutic applications // J. Perinat. Med. — 1995. — 23. — 77-81.

6. Holland D.C., Lam M. Predictors of hospitalization and death among pre-dialysis patients: A retrospective cohort study // Nephrol. Dial. Transplant. — 2000. — 15. — 650-658.

7. Levin A., Djurdjev O., Duncan J., Rosenbaum D., Werb R. Haemoglobin at time of referral prior to dialysis predicts survival: An association of haemoglobin with long-term outcomes // Nephrol. Dial. Transplant. — 2006. — 21. — 370-377.

8. Klang B., Bjorvell H., Clyne N. Quality of life in predialytic uremic patients // Qual. Life Res. — 1996. — 5. — 109-116.

9. Teehan B.P., Benz R.L., Sigler M.H., Brown J.M. Early intervention with recombinant human erythropoietin therapy // Semin. Nephrol. — 1990. — 10. — 28-34.

10. KDIGO (2012) [Kidney International Supplements (2012) 2, 281; doi:10.1038/kisup.2012.39].

11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemiz management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practoce position statement // Nephrol. Dial. Transplant. — 2013. — Vol. 28, № 6. — 1346-1359.

12. Anaemia management in people with chronic kidney disease // National Clinical Guideline Centre. Anaemia management in people with chronic kidney disease. — London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015 Jun 3. — 43 p. (NICE guideline; no. 8).

13. Shepshelovich D., Rozen-Zvi B., Avni T. et al. Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: An Updated Systematic Review and Meta-analysis // Am. J. Kidney Dis. — 2016 Jun 16. pii: S0272-6386(16)30125-1. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.04.018.

14. Crichton R. et al. Iron Therapy With Special Emphasis on Intravenous Administration. — 4th edition. — London; Boston: International Medical Publishers, 2008.

15. Macdougall I.C., Bock A.H., Carrera F., Eckardt K.-U., Gaillard C. et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia // NDT. — 2014. — 29 (11). — 2075-2084. doi: 10.1093/ndt/gfu201

16. Moore R.A., Gaskell H., Rose P., Allan J. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews, 2011.

17. Shepshelovich D., Rozen-Zvi B., Avni T. et al. Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: An Updated Systematic Review and Meta-analysis // Am. J. Kidney Dis. — 2016 Jun 16. pii: S0272-6386(16)30125-1. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.04.018. (Review) PMID: 27321965

Получено 10.05.16

UA/XMP/0816/0170

Іванов Д.Д., Домбровський Я.О.
Кафедра нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
Патоморфологічна лабораторія, м. Київ, Україна

ЗАСТОСУВАННЯ ВНУТРІШНЬОВЕННИХ ПРЕПАРАТІВ ЗАЛІЗА В ТЕРАПІЇ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

Резюме. У статті розглянуті сучасні рекомендації щодо лікування анемії при хронічній хворобі нирок. Зроблено акцент на пріоритетному призначенні препаратів заліза. Надана порівняльна характеристика ефективності препаратів заліза при хронічній хворобі нирок. Розглянуто переваги карбоксимальтозата заліза.

Ключові слова: внутрішньовенний препарат заліза, використання заліза для лікування анемії при хронічній хворобі нирок, ефективність препарату Феринжект® при хронічній хворобі нирок.

Ivanov D.D., Dombrowski Ya.A.
Department of Nephrology and Renal-Replacement Therapy of Shupyk NMAPE, Kyiv, Ukraine
Pathomorphological laboratory, Kyiv, Ukraine

INTRAVENOUS IRON DRUGS USAGE IN THE TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Summary. The article reviews the current recommendations on treating anemia in chronic kidney disease. It is emphasized on the priority appointment of iron preparations. The comparative characteristic of iron supplementation efficacy in chronic renal diseas is presented. Advantages of ferric carboxymaltose are discussed.

Key words: intravenous iron supplementation, iron usage in anemia treatment at chronic kidney disease, Ferinject® fficacy in chronic kidney disease.