

УДК 615.015.33-16.61-004



ДОМБРОВСКИЙ Я.А., ИВАНОВ Д.Д.
КБ № 18, г. Киев
НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

ПРИМЕНЕНИЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ФОРМ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА ПРИ АНЕМИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Хроническая болезнь почек (ХБП) определяется как нарушения структуры и функции почек, которые наблюдаются на протяжении более 3 месяцев и негативно сказываются на здоровье и качестве жизни человека (KDIGO, 2012). Впервые данный термин был предложен для использования в нефрологической практике NKF-KDIGO (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) в 2002 году. В Украине термин «ХБП» был утвержден в 2005 году.

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

ХБП ассоциируется с множеством патологических процессов и состояний, возникающих в результате утраты функций почек. Одним из наиболее частых и серьезных ввиду своего системного характера осложнений, которые встречаются у нефрологических больных, является анемия. Этиология анемии при ХБП — дефицитная (железо-, эритропоэтин- и витаминдефицитная), патогенез — многогранен. Однако ведущим фактором является недостаток эритропоэтина [3], который может наблюдаться у пациентов даже на стадии, когда клинически манифестная хроническая почечная недостаточность еще не развилась (ХБП 1–2-й стадий).

Эритропоэтин (ЭПО) является гликопротеиновым гормоном. Он синтезируется главным образом

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 его воздействия на бурстобразующую единицу эритроцитов в процессе эритропоэза и дальнейшего стимулирующего влияния на пролиферацию и дифференцирование клеток-предшественниц эритроцитов.

Позднее, при прогрессировании поражения почек, к эритропоэтиндефицитному механизму присоединяется недостаток протеинов, витаминов и желездефицитный компонент. При этом дефицит железа имеет ведущее значение. По этой причине в комплексную терапию пациентов с ХБП для коррекции анемии вместе с эритропоэстимулирующими агентами (ЭСА) в обязательном порядке включаются препараты железа.

Адрес для переписки с авторами:
Домбровский Я.А.
E-mail: nominoraspis@gmail.com

© Домбровский Я.А., Иванов Д.Д., 2015

© «Почки», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

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

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

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

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

Для клинической оценки анемии рекомендованы следующие тесты:

1) общеклинический анализ крови, включающий определение концентрации гемоглобина, содержания эритроцитов, лейкоцитов с лейкоцитарной формулой и количества тромбоцитов;

2) абсолютное количество эритроцитов;

3) сывороточный уровень ферритина;

4) сывороточное насыщение трансферрина (TSAT);

5) сывороточное содержание витамина В₁₂ и уровень фолиевой кислоты [10].

В рекомендациях KDIGO (2012), ERBP (2013) [11] и NICE (2015) [12] в качестве первого этапа коррекции анемии при ХБП рассматривается устранение дефицита железа. Это признается рациональным и экономически оправданным шагом.

Согласно рекомендациям ERBP (2013) терапия препаратами железа для внутривенного (в/в) введения или, при хорошей переносимости, пероральными препаратами железа является первым шагом у недиализных пациентов с ХБП, особенно ХБП 2-й и 3-й стадии, а также у находящихся на перитонеальном диализе, если:

— имеет место абсолютный дефицит железа (сывороточное насыщение трансферрином < 20 % и уровень сывороточного ферритина < 100 нг/мл (в рекомендациях KDIGO (2012) TSAT ≤ 30 % и содержание ферритина ≤ 500 нг/мл);

или

— желательно увеличение концентрации гемоглобина без назначения ЭСА и

— TSAT < 25 % и уровень ферритина < 200 нг/мл у недиализных пациентов и TSAT < 25 % и содер-

жание ферритина < 300 нг/мл у диализных пациентов. В процессе лечения уровень TSAT не должен превышать 30 %, а ферритина — 500 нг/мл как у диализных, так и у недиализных пациентов.

Обратите внимание, что в рекомендациях NICE (2015) [12] предлагают не руководствоваться одной лишь комбинацией TSAT < 20 % и значений ферритина < 100 нг/мл при диагностике анемии у пациентов с ХБП, настаивая на использовании оценки количества гипохромных эритроцитов (% HRC, более 6 %), или содержания гемоглобина в ретикулоцитах (CHR; менее 29 пг), или эквивалентных тестов.

В рекомендациях ERBP (2013) [11] предлагаются следующие шаги у европейского населения:

— у взрослых пациентов, получающих терапию ЭСА и не принимающих железо, мы считаем возможным использовать внутривенные препараты железа (недиализные пациенты с ХБП могут получать пероральную терапию, если она хорошо переносится, в качестве первого шага), чтобы повысить уровень гемоглобина крови или снизить дозу ЭСА при TSAT < 30 % и содержании ферритина < 300 нг/мл;

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

— следует проявлять осторожность, если уровень ферритина превышает 500 нг/мл в период комбинированного лечения с использованием ЭСА, особенно у пациентов с TSAT > 30 %. Длительность стартовой терапии пероральными препаратами железа в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012) составляет 1–3 месяца.

В руководстве NICE (2015) [12] утверждается, что терапия ЭСА не должна быть начата при абсолютном дефиците железа, во время лечения уровень ферритина в сыворотке крови не должен превышать 800 мкг/л, а терапия железом требует индивидуального подхода.

Таким образом, в современных рекомендациях предлагается:

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.

Выбор железосодержащих препаратов определяется преимуществами трехвалентного железа и тех его солей, что имеют хорошую переносимость и эффективность.

При легких формах анемии и отсутствии у пациента нарушений усваивания железа органами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) можно применять пероральные формы препаратов железа.

Одна из них известна благодаря своей эффективности — это полимальтозный комплекс гидроксида железа (III) мальтофер. Данный макромолекулярный комплекс стабилен и не высвобождает железо в виде свободных ионов. Препарат схож с естественным соединением железа — ферритином. Благодаря этому сходству железо (III) поступает в кровь путем активного транспорта. Железо связывается с ферритином и накапливается преимущественно в печени. После в костном мозге оно включается в состав гемоглобина. Железо, входящее в состав полимальтозного комплекса гидроксида железа (III), не имеет прооксидантных свойств, присущих другим аналогам солей железа.

Однако пероральные формы часто бывают малоэффективными, например, 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-й степени). Поэтому наша практика диктует необходимость применения пероральных препаратов железа при уровне гемоглобина свыше 100 г/л, при более низких значениях целесообразно использование препаратов железа для в/в введения.

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

Согласно рекомендациям KDIGO в большинстве случаев с целью коррекции анемии у пациентов с ХБП следует применять внутривенные формы препаратов железа. Наиболее приемлемым выбором, с точки зрения количества проведенных исследований и в целом доказательной базы, является трехвалентный гидроксид железа в виде сахарозного комплекса, сахарат железа. Он имеет высокую молекулярную массу и в связи с этим эффективно восполняет дефицит железа. Именно сахарат железа, в частности препарат Венофер®, на сегодняшний день является единственным представителем парентеральных препаратов железа, имеющим обширную доказательную базу и опытные данные об эффективном и безопасном применении, в том числе у беременных.

Наряду с ним существуют различные генерики на основе наночастиц железа, однако их использование в практике обусловлено скорее относительно меньшей стоимостью, чем эффективностью и безопасностью. Такого рода лекарственные средства называют симилярами.

В качестве заменителя оригинального препарата на фармацевтический рынок выходят все новые симиляры сахараата железа (ССЖ), не проходящие, однако, должных доклинических и/или клинических испытаний. Это происходит из-за того, что они заявлены как генерики, и, соответственно, их фармацевтическая и биоэквивалентность должна обеспечивать их терапевтическую эквивалентность. Однако данные правила применимы только к простым химическим генерикам, но не к симилярам [13].

Ранее неоднократно публиковались факты различия фармакокинетики и фармакодинамики, а также терапевтического эффекта симиляров по сравнению с оригинальными препаратами. Хотя они и признаны «схожими с оригиналом препаратами», клинически они могут вести себя непредсказуемо, так как действующее вещество — нестабильная макромолекула.

С применением симиляров связан высокий риск развития воспалительных реакций, окислительного (оксидативного) стресса и аллергических реакций немедленного типа (анафилактоидных) в связи с образованием свободных ионов железа.

По причине вышеперечисленного симиляры выделяются в отдельный класс лекарственных средств, нормативная база для которых только начинает разрабатываться [14].

На сегодняшний день этой проблемой занимаются специалисты Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency), по мнению которых ССЖ выводятся на рынок без необходимой доказательной клинической базы [15].

По итогам одного из исследований, опубликованного J.E. Toblli et al., в котором сравнивались прооксидантные эффекты и степень оксидативного стресса при применении оригинального препарата сахараата железа и его симиляров, было отмечено, что хотя препараты и имели схожие физико-химические свойства, однако при использовании симиляров наблюдалась более выраженная прооксидантная активность и более высокая степень вызванного оксидативного стресса [16].

Также, по данным исследования The European ISS study [17], в котором проводилось сравнение оригинального сахараата железа с четырьмя ССЖ, было выявлено слишком быстрое увеличение концентрации сывороточного железа и степени насыщения трансферрина при применении препаратов ССЖ, что перегружает механизмы метаболизма железа в организме. Кроме того, отмечена высокая прооксидантная активность и снижение антиоксидантных процессов в различных органах в группе ССЖ по сравнению с оригинальным препаратом.

Также авторами были выявлены более высокие уровни провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-6, в тканях.

Эти данные указывают на возможные неблагоприятные побочные эффекты при применении симиляров, что, скорее всего, связано с различиями производственного процесса, который невероятно сложен у оригинального препарата и требует высокой точности, которую пока не может повторить ни один генерик.

Что касается эффективности и безопасности внутривенного приема оригинальных препаратов сахара железа, то одной из самых скрупулезных и репрезентативных является работа, опубликованная Kait Reid в декабре 2010 года [18], в рамках которой анализировались три различных рандомизированных контролируемых испытания по сравнению эффективности и безопасности сахара железа (исследуемым препаратом являлся Венофер®), декстрана и глюконата железа.

Анализировались все виды рандомизированных исследований:

- 1) прямое сравнительное рандомизированное контролируемое;
- 2) открытое проспективное рандомизированное контролируемое;
- 3) двойное слепое рандомизированное контролируемое.

В исследуемые группы входили пациенты с ХБП и анемией, обусловленной ХБП, часть которых также находилась на гемодиализной терапии.

Все средства оказывали сравнительно одинаковый терапевтический эффект, с небольшим перевесом в сторону сахара железа — препарата Венофер®. Частота возникновения неблагоприятных побочных эффектов, от легких (тошнота, головная боль и сыпь) до тяжелых (анафилактикоидные реакции), при применении препарата Венофер® была минимальной сравнительно с другими исследуемыми препаратами.

Препараты железа — обязательный элемент комплексной терапии анемий у пациентов с ХБП согласно международным рекомендациям. При выборе пероральных и парентеральных форм в большинстве случаев на практике предпочтение отдается препаратам для внутривенного применения, сахаратам железа [19–21].

Сегодня в распоряжении практикующих специалистов есть только один оригинальный препарат, прошедший сотни клинических испытаний и используемый в практике десятилетиями, — Венофер®. Это оригинальный препарат сахара железа, доказавший свою эффективность более чем в 100 клинических исследованиях и зарегистрированный более чем в 85 странах мира. Ввиду вышеперечисленных объективных научно доказанных причин симиляры сахара железа требуют продуманного осторожного использования в клинической практике.

Список литературы

1. Пыриг Л.А., Иванов Д.Д. Нефрология: Национальный учебник. — Донецк, 2014. — С. 251-268.

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. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Эритропоэтин: биологические свойства и применение в клинике // *Тер. арх.* — 1990. — 62(11). — 141-145.

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 anaemias management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice 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. *European Parliament. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use* // *Official Journal L.* — 2004. — 136 (47). — 3457.

14. Schellekens H., Klinger E., Mhlebach S. et al. The therapeutic equivalence of complex drugs // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* — 2011. — 59. — 176-83.

15. *Committee for Medicinal Products for Human Use, 2011. Reflection paper on nonclinical studies for generic nanoparticle iron medicinal product applications.* EMA/CHMP/SWP/100094/2011.

16. Toblli J.E., Cao G., Oliveri L. et al. Differences between original intravenous iron sucrose and iron sucrose similar preparations // *Drug Research.* — 2009. — 59(4). — 176-90.

17. Toblli J.E., Cao G., Giani J. et al. Different effects of European iron sucrose similar preparations and originator iron sucrose on nitrosative stress, apoptosis, oxidative stress, biochemical and inflammatory markers in rats // *XLVIII ERA EDTA Congress.* — 2011. — SuO028.

18. Reid Kait. Is Iron Sucrose (Venofer) a Safe Treatment for People with Chronic Kidney Disease? // *PCOM Physician Assistant Studies Student Scholarship.* — 2011. — P. 17.

19. Rottembourg J., Kadri A., Leonard E. et al. Do two intravenous iron sucrose preparations have the same efficacy? // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2011. doi: 10.1093/ndt/gfr024.

20. McClellan W., Aronoff S.L., Bolton W.K., Hood S., Lorber D.L., Tang K.L., Tse T.F., Wasserman B., Leiserowitz M. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2004. — 20. — 1501-1510.

21. Иванов Д.Д., Корж О.М. Нефрологія в практиці сімейного лікаря: Навчально-методичний посібник. — 2-ге вид., переробл. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2012. — С. 121-128.

Получено 12.10.15
UA/XMP/1115/0017 ■