

© Шило В. Ю., Денисов А. Ю., 2010

УДК: 616.61-085.38-073.27

В. Ю. ШИЛО¹, А. Ю. ДЕНИСОВ¹⁻²**ВЕНОФЕР В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ**V. YU. SHILO¹, A. YU. DENISOV¹⁻²**VENOFER IN ANEMIA MANAGEMENT IN ESRD PATIENTS ON MAINTENANCE HEMODIALYSIS**¹ Центр Диализа при ГКБ № 20, Москва;² Центральная клиническая больница МЦ УД Президента РФ, Москва, Россия.

Ключевые слова: нефрогенная анемия; сахарат железа; эпоэтин бета; рекормон; хроническая почечная недостаточность.

Резюме. Проспективное, контролируемое, параллельное 6-месячное исследование эффективности венофера у больных на программном гемодиализе.

Summary. Prospective, controlled, parallel, 6-th monthly study of efficiency of venofer in ESRD patients on maintenance hemodialysis.

Введение. Анемия весьма характерна для больных на программном гемодиализе и в той или иной степени выраженности наблюдается примерно у 90% пациентов. Ее основными причинами являются недостаток выработки эндогенного эритропоэтина (ЭПО), уменьшение срока жизни эритроцитов в условиях уремического окружения (гемолиз), и, наконец, дефицит железа, имеющий множественный генез [1]. Коррекция анемии у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН), находящихся на заместительной почечной терапии не только улучшает реабилитацию и качество жизни больных на программном гемодиализе, но и непосредственно влияет на заболеваемость и смертность диализных больных, главным образом вследствие уменьшения сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений.

Разработка и внедрение в клиническую практику препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) революционным образом повлияло на практику лечения анемии у диализных больных, и в целом изменило представление об адекватности заместительной почечной терапии. Однако у части больных введение рчЭПО не приводит к желаемому повышению уровня гемоглобина, несмотря на увеличение его дозы. Полагают, что наиболее часто причинами такой резистентности к препаратам рчЭПО является дефицит железа. Важнейшими причинами дефицита железа у больных на программном гемодиализе являются хронические, в

том числе скрытые, кровопотери, снижение кишечной адсорбции железа, а также повышенная потребность в нем на фоне лечения препаратами ЭПО. Как показали проведенные исследования, только внутривенные препараты железа способны эффективно восполнять его запасы в организме диализных больных. На сегодняшний день единственным препаратом внутривенного железа, официально разрешенным к применению в Российской Федерации, является препарат венофер (железо [III] - гидроксид сахарозный комплекс), производитель - фирма Vifor, Швейцария [3].

Эффективность и безопасность препарата венофер продемонстрирована преимущественно в зарубежных исследованиях. В единичных публикациях в отечественной литературе, основанных на ретроспективном анализе данных, отмечается, что при сочетанном применении препаратов рчЭПО и венофера удается не только добиться лучшей коррекции анемии, но и существенно снизить дозу дорогостоящих препаратов ЭПО. Однако, до настоящего времени эффективность и безопасность препарата венофер в России не изучена в проспективном, контролируемом исследовании.

Целью исследования было оценить эффективность и безопасность препарата венофер в лечении анемии почечного генеза у больных на программном гемодиализе в проспективном, контролируемом, рандомизированном, интервенционном клиническом исследовании, сравнивая группу больных, получавших лечение рчЭПО в сочетании с венофером, с больными, получавшими только препарат рчЭПО.

В задачи исследования входило оценить эффективность препарата венофер по уровню гемоглобина и основным показателям обмена железа, достигнутому в группах сравнения к концу исследования, оценить безопасность препарата по числу побочных эффектов, а так-

Центр Диализа при ГКБ № 20,
Ленская ул., 15 – 4,
Москва, 127389.
e-mail: nephrolog@mail.ru

же проаналізувати зміну дози рчЭПО у больних обох груп в ході дослідження.

Матеріал і методи

В основу роботи легли данні обстеження 40 пацієнтів, знаходячись на програмному гемодіалізі в Центрі Діалізу при ГКБ №20, в віці від 21 до 64 років, середній вік склав 48,5 ± 2,3 років, з них чоловіків 22, жінок 18.

Гемодіаліз (ГД) больним проводився за стандартної програми (3 рази в тиждень по 4-4,5 години) на апаратах «искусствена нирка» фірми Fresenius (F4008 S) і В. Braun (Dialog) з використанням бикарбонатного діалізуючого розчину. Процедура здійснюється на індивідуально підібраних полісульфонових діалізаторах F6, F7, F8 (всі - серії HPS, Fresenius), кліренс яких за мочевиною *in vivo* склав, відповідно, від 196 ± 9,0 до 234 ± 11,0 мл/хв. Швидкість кровотоку становила 350 ± 27 мл/хв, потік діалізуючого розчину - 500 мл/хв (у невеличкій частині больних - 800 мл/хв). Отримана доза діалізу (індекс *spKT/V*) становила не менше 1,2 за логарифмічної формулі Дж. Дуагірдаса.

Протокол дослідження: Критерієм включення в дослідження стало наявність анемії ниркової генезу ($Hb < 12$ г/дл) у стабільних пацієнтів, знаходячись на програмному гемодіалізі, в віці від 18 до 70 років. В дослідження не включалися больні з важкими формами вторинного гіперпаратиреозу ($PTH > 800$ пг/мл), важкими гострими інфекційними захворюваннями, декомпенсацією (обостренням) супутніх хронічних захворювань, больні, перенесли переливання крові і/або хірургічні втручання менше ніж за 3 місяці до початку дослідження, больні з середньої і важкої ступенню білково-енергетичної недостатності, а також больні, у яких були підстави передбачати наявність анемії ниркової генезу (больні з системними захворюваннями, злоякісними новоутвореннями, гемоглобінопатіями і т.д.). Всі больні були рандомізовані в 2 групи, що відрізнялися за статтю, віком, рівнем гемоглобіну і показателям обміну заліза. Першу групу склали 20 пацієнтів, яким проводилося одночасне лікування венофером і препаратом рчЭПО епоетином бета (Рекормон, фірма Roche, Швейцарія). Другу (контрольну) групу склали 20 пацієнтів, яким проводилося лікування тільки препаратом Рекормон. З дослідження були виключені 2 пацієнти, яким в ході дослідження була виконана аллотрансплантація трупа нирки. Таким чином, протокол дослідження повністю завершений у 38 пацієнтів. Тривалість дослідження склала 6 місяців. Гемоглобін і показателі

обміну заліза (ферритин сироватки, % насичення трансферрину, рівень заліза сироватки) визначалися щомісячно в незалежній лабораторії «In Vitro».

Доза венофера визначалася наступним протоколом:

- ферритин сироватки < 200 мг/л - вводилося в/в 100 мг венофера в тиждень;
- 200 мг/л $<$ ферритин сироватки < 400 мг/л - 100 мг венофера 1 раз в 2 тижні;
- 400 мг/л $<$ ферритин сироватки < 800 мг/л - 100 мг венофера 1 раз в місяць;
- ферритин сироватки > 800 мг/л: венофер не вводився.

Венофер вводився шприцем внутрішньовенно повільно (впродовж 5 хвилин) в венозний порт діалізної магістралі за 30 хвилин до закінчення сеансу гемодіалізу.

Рекормон в шприцах-тюбіках по 2000 МЕ вводився підшкірно в кінці кожної процедури діалізу за наступною схемою: початкова доза становила від 6000 до 12000 МЕ в тиждень, залежно від рівня гемоглобіну і була стабільною протягом 2 - 3 місяців, перед дослідженням. В подальшому щомісячно проводилася корекція дози. При $Hb < 11$ г/дл - доза збільшувалася на 25-50%; 11 г/дл $<$ $Hb < 13$ г/дл - доза зменшувалася на 25-50%; $Hb > 13$ г/дл - рекормон тимчасово не вводився.

Статистичний аналіз проводився з використанням прикладного пакета програм Statistica 6,0. Визначали середні значення (M), стандартне відхилення (Sd), стандартну помилку середньої величини (m), медіану розподілу (Med). Надійність різниць оцінювали за допомогою парного непараметричного t критерію Стюдента з поправкою Крускала-Уолліса при багаточисельних порівняннях, і парного непараметричного U критерію Манна-Уїтні.

Результати дослідження.

З початку дослідження тільки близько чверті больних обох груп мали значення гемоглобіну, досягнуті цільових ($Hb > 11$ г/дл): 6 пацієнтів з 20, отримували тільки рекормон, і 4 пацієнта з 18 в групі, отримували одночасно венофер + рекормон. З кінця дослідження (через 6 місяців) цільового значення гемоглобіну досягли тільки 6 з 20 пацієнтів контрольної групи, в той час як в групі венофера у більшості больних (15 з 18) вдалося досягти цільового гемоглобіну.

Як видно з даних, наведених в таблиці 1, в групі больних, отримували тільки Рекормон, за 6 місяців не відзначено надійних різниць досягнутого рівня гемоглобіну за порівнянням з початковим.

Таблиця 1

Динамика основных показателей больных обеих групп

Показатель	Время наблюдения, мес					
	0		3		6	
	Контроль	Венофер	Контроль	Венофер	Контроль	Венофер
Гемоглобин, г/дл	9,9 (10,4) ±1,52	10,0 (10,1) ±1,08	10,3 (10,6) ±1,32	10,8 (10,8) ±1,17	10,2 (10,6) ±1,19	11,3 (11,3) ±1,28**
Ферритин, мкг/л	338,0 (303) ± 217,9	318,3 (302) ± 190,5	347,6 (320) ± 224,3	369,5 (368) ± 187,5	357,7(308) ± 291,4	516 (501) ± 255,3**
% насыщения трансферрина	24,8 (25,2) ±7,1	21,3 (19,7) ±6,6	26,7 (25,3) ±13,2	29,0 (30,6) ±11,0	28,1 (27,5) ±11,2	33,7 (29,8) ±17,5*
Железо сыворотки, мкг/л	12,2 (12,2) ±3,5	11,6 (11,7) ±3,4	11,1 (10,9) ± 4,2	12,8 (13,5) ± 4,5	12,2 (12,4) ±4,1	12,7 (11,5) ± 5,6
Доза ЭПО, ЕД/нед.	7700(6000) ±4366	8285(6000) ± 3363	7600(6000) ±4400	6892(6000) ± 3271	7400(6000) ±4500	5280(4000) ±3206
Доза ЭПО, Ед/кг/нед.	107,2(89,0) ± 54,9	124,7 (93) ± 64,0	106,8(87,2) ± 55,3	98,5 (85,2) ± 57,1	104,9(79,47) ± 63,7	76,5 (62) ±46,1**

Примечание: приведены средние значения ± стандартное отклонение. В скобках дано значение медианы. * - достоверное отличие от мес 0 ($p < 0,05$); ** - достоверные различия от мес 0 и от контроля в мес 6 ($p < 0,05$).

Напротив, в группе больных, получавших одновременно рекормон и препарат внутривенного железа венофер, наблюдается достоверное увеличение этого показателя как по срав-

нению с исходным значением, так и уровнем, достигнутым у больных контрольной группы (рис. 1).

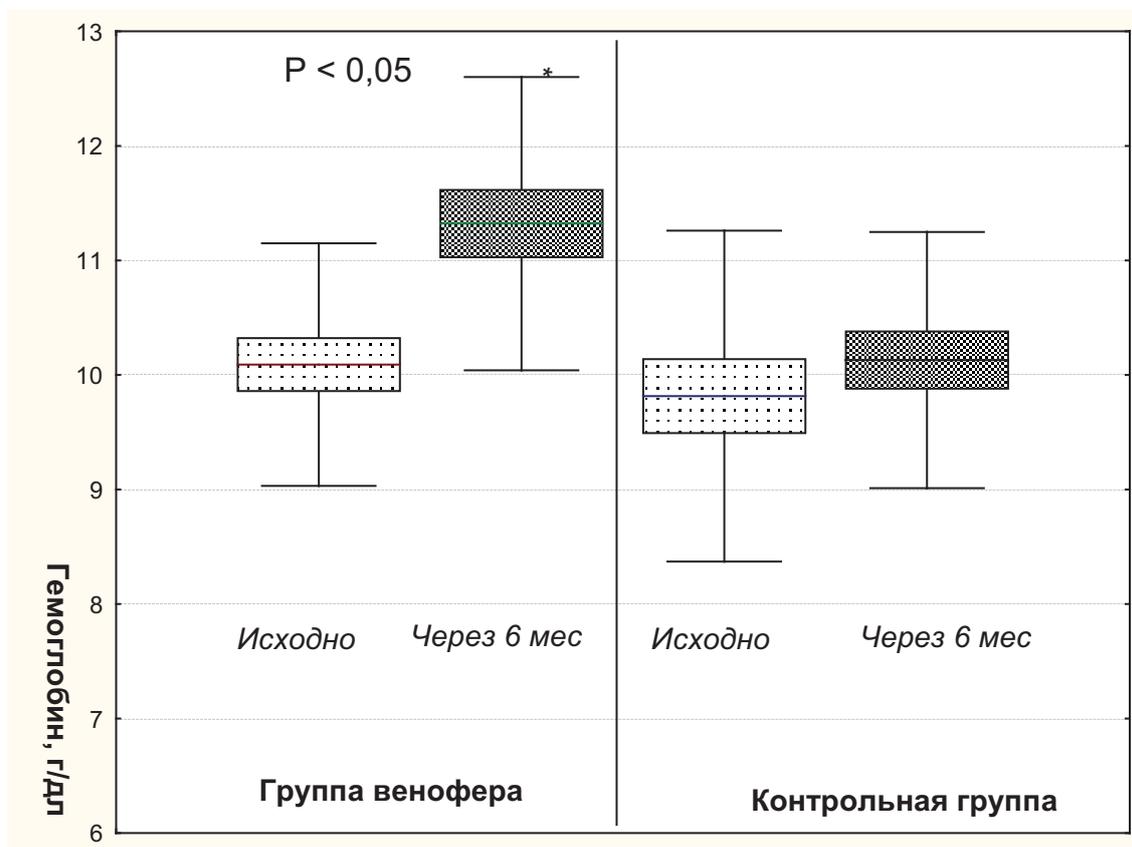


Рис. 1. Показатель гемоглобина, достигнутый в сравниваемых группах.

Примечание: Данные представлены в виде $M \pm m \pm Sd$. * - достоверное отличие от исходного показателя.

По данным, представленным в таблице 1 можно проследить динамику исследуемых показателей обмена железа у обследованных больных. К началу исследования больные обеих групп имели существенные индивидуальные различия как по уровню ферритина сыворотки (от 29 до 1330 мкг/мл), отражающему общие запасы железа в организме, так и по проценту насыщения трансферрина (от 15 до 43%), свидетельствующему о величине метаболически активного пула железа в циркуляции, связанного с белком-переносчиком в доступной для кроветворения форме. Характерно, что оба этих критерия не коррелировали между собой, что лишним раз подчеркивает то обстоятельство, что данные показатели являются независимыми индикаторами, отражающими различные аспекты единого постоянно протекающего процесса обмена железа в организме. У части больных с высоким уровнем ферритина отмечались низкие уровни % насыщения трансферрина, что свидетельствует о функциональном дефиците железа вследствие нарушения его обратного захвата из тка-

ней (так называемый ретикуло-эндотелиальный блок), что нередко наблюдается у больных на программном диализе.

В начале исследования нами не выявлено достоверных различий по ферритину сыворотки и % насыщения трансферрина между обследованными группами. В ходе исследования в группе больных, получавших внутривенный препарат железа венофер, отмечено достоверное увеличение содержания как ферритина сыворотки (рис. 2), так и % насыщения трансферрина (табл. 1). Более значимым был прирост ферритина сыворотки (примерно на 60%), в то время как процент насыщения трансферрина возрос только на 25%. При этом дозы венофера были относительно небольшими и составляли 200 - 400 мг железа в месяц в начале исследования, снизившись к его концу до 100 – 200 мг. В контрольной группе больных, получавших Рекормон в качестве монотерапии, изменения концентрации ферритина сыворотки и % насыщения трансферрина в ходе исследования оказались недостоверными (табл. 1).

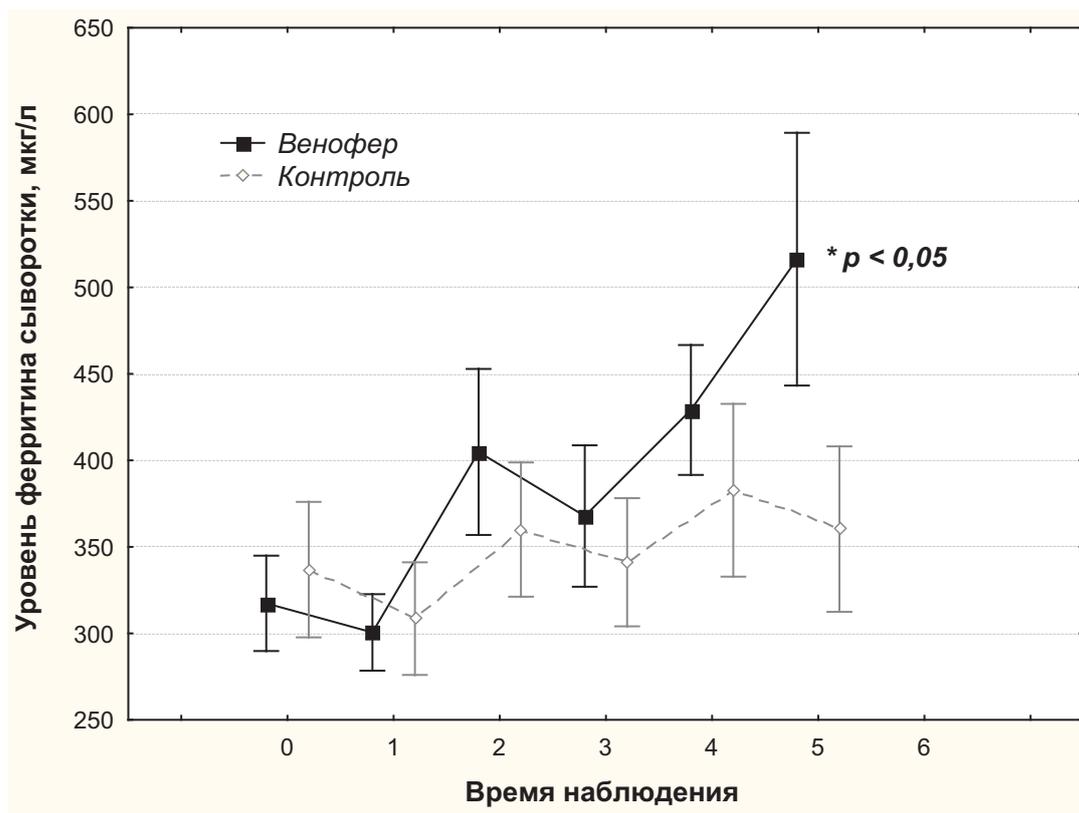


Рис. 2. Динамика уровня ферритина сыворотки у больных обеих групп.

Не менее важными были и качественные изменения состояния обмена железа в обследованных группах. Если к началу исследования признаки абсолютного, либо относительного дефицита железа наблюдались более чем у половины больных обеих групп, то к 6 месяцу в группе венофера все больные имели оптимальные показатели обмена железа, в то

время как в контрольной группе число больных с функциональным дефицитом железа возросло до 70%.

При анализе изменений содержания железа в сыворотке не выявлено достоверных различий, как в контрольной группе, так и в группе венофера. Это лишним раз подтверждает, что определение только лишь железа сыворотки не

позволяет судить о запасах железа или выявить его дефицит. Данный показатель должен рассматриваться только в комплексе с другими показателями состояния обмена железа.

В ходе исследования не зарегистрировано случаев анафилактических, либо анафилактоидных реакций и других серьезных побочных эффектов. Из несерьезных эффектов, которые могли быть связаны с приемом препарата, отмечались головная боль (2 случая), нарушение стула (1 случай). Во всех перечисленных случаях возникшие симптомы разрешались спонтанно, не повторялись и не требовали лечения, корректировки дозы либо отмены препарата. Связь с приемом препарата расценена как сомнительная, так как подобные симптомы наблюдались у этих больных и до начала

терапии. В целом же стоит отметить, что венофер является исключительно безопасным препаратом железа для внутривенного введения и при соблюдении правил техники введения препарата побочные эффекты крайне редки, что подтверждается данными настоящего исследования.

В заключение, на рис. 3 представлены средние дозы эритропоэтина в начале и к концу исследования у больных обеих групп. Как видно из представленных данных, доза рекормона, рассчитанная на 1 кг веса тела, у больных группы венофера снизилась примерно на треть (медиана дозы снизилась с 93 до 62 МЕ/кг), в то время как у больных контрольной группы, получавших только рекормон, достоверного снижения дозы не отмечено.

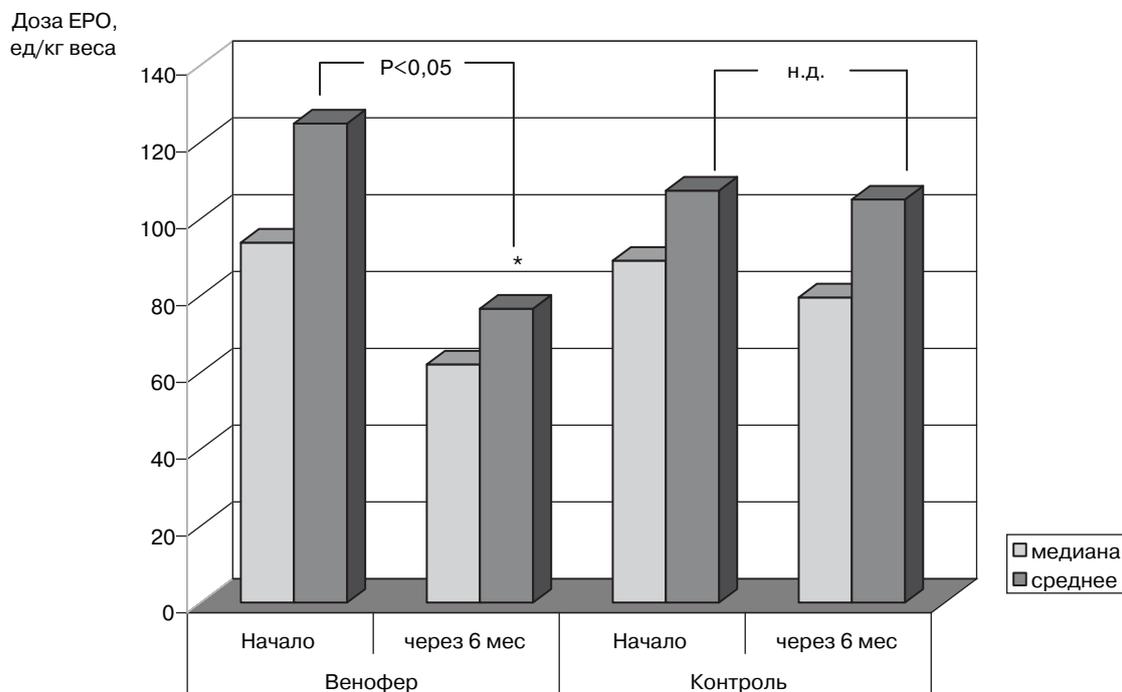


Рис. 3. Дозы рекормона в начале и в конце исследования у больных обеих групп.

Нами выявлена обратная корреляция средней силы между уровнем ферритина сыворотки и дозой рекормона ($r = -0,62$; $p < 0,05$), и слабая корреляция между уровнем ферритина сыворотки и уровнем гемоглобина ($r=0,29$). Примечательно, что в исследовании Richardson (2001) корреляция между медианой дозы гемоглобина и медианой уровня ферритина сыворотки за каждый месяц исследования достигла $-0,93$ при $p < 0,01$ [14].

Таким образом, оптимизация запасов железа в организме при помощи препарата венофер не только позволяет улучшить результаты лечения анемии у больных на программном диализе, но и снизить потребность в дорогостоящих препаратах рчЭПО.

Обсуждение. Как продемонстрировали результаты нашего исследования, венофер быстро и эффективно устраняет имеющийся дефицит железа, улучшая в целом результаты лечения анемии. Полученные нами результаты в целом хорошо согласуются с данными литературы. Эффективность препарата внутривенного железа Венофер доказана на большом клиническом материале в проспективных, контролируемых, рандомизированных исследованиях. В исследовании Yavuz и соавт. [17] было продемонстрировано, что одновременное введение сахарозного комплекса железа (венофер) статистически значимо снижает дозу рчЭПО, особенно при поддерживающем лечении. Лечение пациентов с недостаточностью железа с помощью в/в введе-

ния железа в сочетании с низкими дозами рчЭПО позволяет устранить анемию в более короткие сроки. MacDougall в 1999 году предложил простой, практичный и легкий для применения метод в/в введения железа в зависимости от показателей гемоглобина и ферритина сыворотки, с целью снижения дозы рчЭПО у больных, находящихся на гемодиализе, в течение 12 месяцев. Протокол исследования предусматривал, что больным с уровнем ферритина 150 -1000 мкг/л еженедельно в/в струйно вводили 100 мг венофера. Лечение железом прекращали, если уровень ферритина превышал 1000 мкг/л. В том случае, когда концентрация ферритина определялась ниже 150 мкг/л, предпринималась более агрессивная терапия железом для того, чтобы удовлетворить требованиям стандартного протокола. В течение года после внедрения этого практичного и простого метода в/в введения железа, наблюдалось неуклонное повышение средней концентрации гемоглобина с 96 ± 20 г/л до 107 ± 19 г/л, $p < 0,005$. Использование метода регулярного в/в введения железа сопровождалось значительным увеличением концентрации ферритина сыворотки с 214 ± 246 мкг/л до 564 ± 350 мкг/л, $p < 0,0001$. Средняя доза рчЭПО за исследуемый период значительно снизилась с 13277 ± 6337 МЕ/неделя до 8976 ± 6158 МЕ/неделя, $p < 0,0005$. Таким образом, снижение потребности в рчЭПО на 32% привело к значимому удешевлению лечения [12]. Сходные результаты, в которых удалось продемонстрировать существенное снижение расходования препаратов ЭПО при адекватной внутривенной терпиде железом, получили подтверждение в исследованиях Descombes [8], Richardson [14]. Наиболее значительное снижение дозы ЭПО (на 61% при присоединении сахарата железа к терапии ЭПО и на 76% при одновременном начале терапии венофером + ЭПО) продемонстрировано в сложном по протоколу 12-месячном исследовании Silverberg et al. [15]

Появились первые публикации о применении венофера у больных на гемодиализе и в отечественной литературе. Так, в ретроспективном исследовании 59 пациентов, находящихся на программном гемодиализе, из которых 16 пациентов получали венофер, Бирюкова Л.С. и соавт. [2] показали, что прирост гемоглобина наблюдался только у тех больных, которым вместе с ЭПО вводился венофер, независимо от того, имелся ли у них исходный дефицит железа. Хороший эффект терапии позволил уменьшить дозу рчЭПО. В другом исследовании у 158 пациентов на программном гемодиализе в течение 4 мес применяли препараты железа внутрь, которые не смогли обеспечить ни оптимальных показателей обмена железа, ни прироста уровня гемоглобина. Только внутривенное введение препарата венофер в последующие 7 мес по-

зволило достичь целевого гемоглобина у большинства больных, увеличить долю больных с адекватными запасами железа до 80%, и снизить потребность в ЭПО с 5130 до 3030 МЕ/нед [4].

В отличие от других препаратов внутривенного железа, в первую очередь декстрана, венофер зарекомендовал себя как исключительно безопасный препарат. Очень низкая частота возникновения анафилактикоидных реакций была подтверждена исследованием, проходившем в 61 центре США. На фоне введения 8590 доз сахарата железа 665 больным, находящимся на гемодиализе, не было отмечено ни одного нежелательного явления [11]. Использование венофера несомненно, жизненно важно для пациентов с подтвержденной непереносимостью к декстрану железа. Прямая оценка безопасности применения сахарозного комплекса железа у таких больных была проведена Van Wyck с соавт. [16] в открытом, проспективном исследовании у 23 пациентов, имевших в анамнезе гиперчувствительность к декстрану железа. В общей сложности было введено 223 дозы сахарозного комплекса железа. Не было зарегистрировано серьезных лекарственных реакций, в том числе и гипотензивных, часто наблюдающихся на фоне введения декстрана железа. Ни один пациент не прервал участия в исследовании из-за нежелательных явлений. Charytan с соавт. проанализировали результаты многоцентрового исследования, проводившегося у 66 больных, страдающих железодефицитом и непереносимостью декстрана или глюконата железа, а также обоих препаратов. Этим пациентам внутривенно капельно вводили сахарозный комплекс железа в кумулятивной средней дозе 1000 мг. Лишь у одного больного развилось серьезное нежелательное явление на препарат, которое было купировано введением антигистаминных средств [7]. Таким образом, можно сделать вывод, что сахарат железа является самым безопасным препаратом внутривенного железа на сегодняшний день [18]. Настоящее исследование и наш многолетний клинический опыт, насчитывающий не менее 10000 введений препарата венофер в течение 3 лет свыше 300 пациентам, свидетельствует об исключительной безопасности данного препарата. При соблюдении техники медленной инфузии (100 мг должны вводиться медленно, оптимально в течение 5 мин, минимально 2 мин) какие бы то ни было побочные эффекты крайне редки, и не требуют отмены препарата, либо пересмотра его дозы. Проведение тест-дозы перед первым введением препарата в настоящее время экспертами признается излишним.

Безопасность препарата венофер обусловлена в первую очередь химической структурой его молекулы. Активным веществом препарата венофер является железо(III)-гидроксид сахарозный комплекс, состоящий из полинукле-

арного комплексу заліза, аналогічного ферритину. Венофер містить залізо в неіонній формі в формі водорозчинного сахарозного комплексу гідроксида заліза (III). Залізо в багатоядерній оболонці включено в структуру, нагадуючу ферритин фізіологічного походження. Ядра багатоядерного заліза (III)–гідроксидного комплексу зовні оточені великою кількістю молекул сахарози. Таким чином, утворюється комплекс заліза з великою молекулярною масою, рівною приблизно 43 кДа, який має велике ядро, забезпечуюче його більш високою стабільністю, ніж наприклад глюконат заліза. Стабільність комплексу ідеально відповідає фізіологічним процесам утилізації заліза і гарантує відсутність вивільнення вільних іонів заліза в фізіологічних умовах. Тому місцеві реакції і інші небажані явища виникають дуже рідко [3].

Як уже було зазначено, найбільш частим причиною недостатнього відгуку на терапію ЕПО є дефіцит заліза. Дефіцит заліза

може мати місце і на початку лікування ЕПО, але частіше він розвивається в процесі терапії, як наслідок швидкої утилізації запасів заліза в організмі, так і в результаті крововтрати. Дефіцит заліза особливо характерний для пацієнтів на гемодіалізі, і розвивається в першу чергу через втрати крові. При цьому сумарні втрати заліза хворими на гемодіалізі оцінюються в середньому близько 1,5–2 г на рік, хоча можуть бути і більш значущими, тому для їх адекватної корекції потрібні препарати внутрішньовенного заліза, в той час як хворі на перитонеальний діаліз в ряді випадків можуть обходитися пероральними лікарськими формами [5]. Розрізняють абсолютний і функціональний дефіцит заліза. Під абсолютним дефіцитом розуміють загальне зниження запасів заліза в організмі, визначене при зниженні ферритину сироватки нижче 100 мкг/л. Абсолютний дефіцит заліза може розвинути у пацієнтів в процесі лікування ЕПО, якщо на початку терапії запаси заліза були на низькому рівні (табл. 2).

Таблиця 2

Оцінка запасів заліза в організмі (EBPG - K/DOQI)

Показатель	Дефіцит заліза	Оптимальні значення
Ферритин сироватки	< 100 мкг/л	200 - 500 мкг/л, (K/DOQI - 800 мкг/л)
% насичення трансферрину	< 20%	30 % -40 %
% гіпохромних еритроцитів	> 10%	< 2,5%

Потреба в залізі на фоні лікування рчЕПО зростає, що призводить до подальшого вичерпання запасів заліза в організмі. Після внутрішньовенного введення рчЕПО відбувається підвищення швидкості еритропоєзу і відповідно, мобілізації запасів заліза. В такій ситуації дефіцит заліза може спостерігатися навіть при нормальних його запасах в організмі. Цей феномен називається «функціональним дефіцитом заліза» і клінічно проявляється низьким рівнем насичення трансферрину, незважаючи на нормальне або підвищене вміщення ферритину в сироватці крові. Функціональний дефіцит заліза є найбільш частим причиною недостатньої ефективності ЕПО терапії. Крім того, лікування функціонального дефіциту заліза забезпечує оптимізацію ЕПО терапії і запобігає витраті даного препарату. Для оцінки запасів заліза в організмі не рідше, ніж 1 раз в 3 місяці [9], рекомендується визначити сировоточну концентрацію ферритину, відсоток насичення трансферрину і кількість гіпохромних еритроцитів (табл. 2). Останні два показники відображають розвиток функціонального дефіциту заліза у діалітичних

пацієнтів. Однак жоден тест не дозволяє точно оцінити дефіцит заліза у пацієнтів в даній популяції, і ці показники дозволяють лише орієнтовно оцінити статус заліза. На рівень ферритину і трансферрину можуть впливати багато факторів, які мають відношення до обміну залізом, в першу чергу інфекції, запалення і нутриційний статус. Обидва ці білки належать до реактантів гострої фази, причому якщо рівень ферритину при запаленні зростає, то трансферрин знижується [13]. Результати цих тестів повинні інтерпретуватися в контексті ефективності рчЕПО. Крім того набори для визначення сировоточного заліза зазвичай вимірюють не тільки залізо, пов'язане з трансферрином, але і залізо в складі лікарських препаратів. Тому при використанні цих наборів відбувається переоцінка рівня насичення трансферрину. Тому тести, що оцінюють статус заліза, рекомендують проводити не раніше 2 тижнів після введення внутрішньовенного заліза [5].

Рідко виникає питання, чи слід вводити залізо анемічним пацієнтам, якщо уро-

вень ферритина превышает 800 мкг/л, а процент насыщения трансферрина меньше или равен 20? Литературные данные по этому вопросу весьма противоречивы. Большинство авторов склоняется к тому, что высокий ферритин и низкий трансферрин отражают наличие острого или хронического воспалительного процесса, и в этой ситуации дальнейшее введение железа бесполезно и не приведет к увеличению гемоглобина. Ее в частности разделяет Fishbane (2003), который не нашел убедительных доказательств целесообразности введения железа в плане роста гемоглобина, либо снижения дозы ЭПО, при уровне ферритина, превышающем 500 мкг/л [10]. Другая точка зрения состоит в том, что данное состояние рассматривается как функциональный дефицит железа вследствие блокады высвобождения и реутилизации железа, накопленного в ретикуло-эндотелиальной ткани. Это косвенно доказывает ряд публикаций, в которых введение аскорбиновой кислоты приводило к мобилизации железа из его депо и его включение в состав гемоглобина. Обмен железа и аскорбиновой кислоты тесно связаны между собой. У больных с высоким уровнем ферритина тканевая концентрация аскорбиновой кислоты нередко снижена, возможно, вследствие ее катаболизма ионами железа. Обладая мощным антиоксидантным действием, аскорбиновая кислота способствует мобилизации запасов железа из ретикуло-эндотелиальной ткани. Вместе с тем, аскорбиновая кислота в организме превращается в оксалат, который плохо диализируется, в связи с чем ее дозы у больных на гемодиализе не должны превышать 150 мг/сутки [13]. Сторонники введения железа у анемичных больных с высоким уровнем ферритина также опираются на исследования Besarab et al (2000), в котором увеличение насыщения трансферрина с 20% до 30 - 50% приводило к неуклонному повышению уровня гемоглобина, несмотря на то, что ферритин сыворотки превышал 800 мкг/л [6]. Большинство экспертов в таких случаях допускают возможность пробного введения препаратов железа, при исключении воспалительного процесса и ежемесячном мониторинге основных показателей красной крови и обмена железа. В спорных случаях могли бы помочь новые маркеры выявления дефицита железа, такие как содержание гемоглобина в ретикулоцитах (CHr) и растворимый компонент рецепторов трансферрина (sTfR), которые менее зависимы от наличия инфекции, воспаления, либо сопутствующих заболеваний печени [13]. О том, насколько надежны данные индикаторы в оценке дефицита железа, должны показать дальнейшие исследования.

Заключение. Ни в коей мере не умаляя ведущую роль недостаточной выработки эндогенного ЭПО в патогенезе анемии почечного генеза,

нельзя не признать тот факт, что дефицит железа является наиболее распространенным лимитирующим фактором в коррекции анемии у больных на программном гемодиализе. При этом, как подтвердили результаты нашего исследования, наиболее часто наблюдается функциональный дефицит железа, который развивается в процессе терапии препаратами ЭПО, несмотря на адекватные запасы железа по показателю ферритина сыворотки. Внутривенное введение препарата венофер позволяет быстро и эффективно устранить дефицит железа, делая его доступным для гемопоэза. Сочетанное применение венофера с препаратами рчЭПО позволяет достичь целевых значений гемоглобина у подавляющего большинства больных, обеспечивает достоверный прирост гемоглобина по сравнению с монотерапией рчЭПО, обеспечивает поддержание показателей обмена железа на оптимальном уровне и позволяет примерно на 30% уменьшить расходование дорогостоящих препаратов ЭПО.

ВЫВОДЫ

1. Дефицит железа, наблюдаемый на фоне лечения препаратами рчЭПО, является лимитирующим фактором в коррекции анемии у больных на программном гемодиализе.
2. Венофер быстро и эффективно восполняет запасы железа у пациентов на гемодиализе, достоверно увеличивая уровень ферритина сыворотки и % насыщения трансферрина.
3. Венофер в сочетании с препаратами рчЭПО более эффективен в коррекции анемии у больных на программном диализе, чем монотерапия рчЭПО. Применение венофера позволяет существенно уменьшить дозу дорогостоящих препаратов ЭПО и вместе с тем добиться лучшего гемопоэтического эффекта.
4. При соблюдении правильной техники введения Венофер является исключительно безопасным препаратом, практически не имеющим побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ермоленко В. М. Уремия и эритропоэтин / В. М. Ермоленко, М. А. Иващенко. - Москва : 2000. - 104 с.
2. Бирюкова Л. С. Использование Венофера для лечения анемии при хронической почечной недостаточности / Л. С. Бирюкова, Н. Федорова, В. В. Кирхман, А. И. Ушакова, Н. А. Томилина // Нефрология и диализ. - 2003. - 5, № 1. - С. 55-58.
3. Венофер. Монография по препарату. - М. : Vifor Int, 2001.

4. Фесюк А. Ф. Применение препарата «Венофер» для коррекции дефицита железа у пациентов, находящихся на программном гемодиализе / А. Ф. Фесюк, А. Ю. Мордик, Е. В. Борисова, А. В. Борисов, Е. В. Ловчинский // Терапевтический архив. - 2003. - № 8. - С. 59-61.
5. Фишбейн С. и Паганини Э. П. Гематологические аномалии. В кн. : Руководство по диализу. Ред. Д. Даугирдас, П. Блейк, Т. Инг. 3 изд. / Пер. с англ. под ред. А. Ю. Денисова и В. Ю. Шило. Тверь: Триада, 2003. - 528-546.
6. Besarab A. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients / A. Besarab [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. - 2000 - 11 (3). - P. 530-538.
7. Charytan C. Efficacy and safety of iron sucrose for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia. North American clinical trial / C. Charytan [et al.] // Am. J. Kidney Dis. - 2001. - 37 (2). - P. 300-307.
8. Descombes E. Improved response to erythropoietin therapy with long-term continuous iron supplementation / E. Descombes, G. Fellay // Nephron. - 2000. - 84 (2). - P. 196-197.
9. European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure Nephrol Dial // Transplant. - 1999. - 14 [Suppl 5]. - P. 5-32.
10. Fishbane S. Safety in iron management / S. Fishbane // Am. J. Kidney Dis. - 2003. - 5 (Suppl 18-26). Review.
11. Lunde N. Safety of iron sucrose in the general hemodialysis population / N. Lunde J. [et al.] // Am. Soc. Nephrol. - 2001. - 12. - 359A-360A.
12. Macdougall I. C. Beneficial effects of adopting an aggressive intravenous iron policy in a hemodialysis unit / I. C. Macdougall [et al.] // Am. J. Kidney Dis. - 1999. - 34 (4 Suppl 2). - S 40-46.
13. Nissenson A. R. Controversies in iron management / A. R. Nissenson, C. Charytan // Kidney Int. Suppl. - 2003. - (87). - S. 64-71.
14. Richardson D. Optimizing erythropoietin therapy in hemodialysis patients / D. Richardson [et al.] // Am. J. Kidney Dis. - 2001. - 38 (1). - P. 109-117.
15. Silverberg D. S. Intravenous ferric saccharate as an iron supplement in dialysis patients / D. S. Silverberg [et al.] // Nephron. - 1996. - 72 (3). - P. 413-417.
16. Van Wyck D. B. Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran : North American clinical trial / D. B. Van Wyck [et al.] // Am. J. Kidney Dis. - 2000. - 36. - P. 88-97.
17. Yavuz P. The intravenous iron therapy decrease the cost of recombinant human erythropoietin / P. Yavuz // Abstracts of XXXV Congress ERA / EDTA. - 1998.
18. Yee J., Besarab A. Iron sucrose: the oldest iron therapy becomes new / J. Yee, A. Besarab // Am. J. Kidney Dis. - 2002. - 40 (6). - P. 1111-1121.

Надійшла до редакції 19.04.10

Прийнята до друку 13.05.10