

О.Д. Нікітін

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Ефективність та безпека застосування препарату Суфер® в корекції анемії у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю

Проведено аналіз ефективності препарату Суфер® у пацієнтів із залізодефіцитною анемією, зумовленою хронічною нирковою недостатністю. Застосування препарату сприяло покращенню як клінічних, так і лабораторних показників у пацієнтів. Уже на 2-му тижні лікування відмічено достовірне підвищення рівня гемоглобіну, феритину та заліза в плазмі крові, а також зниження креатиніну — основного критерію оцінки функції нирок. Спостерігали регресію таких клінічних проявів захворювання, як зниження апетиту, головний біль, слабкість, підвищена втомлюваність. Значних побічних ефектів, що могли б стати причиною корекції початкової дози чи відміни препарату, в ході терапії не відмічено. Висока ефективність та безпека препарату Суфер® дозволяють рекомендувати його як препарат вибору при залізодефіцитній анемії, що виникла внаслідок хронічної ниркової недостатності.

Ключові слова: хронічна ниркова недостатність, залізодефіцитна анемія, Суфер®.

Вступ

Втрата нирками здатності секретувати в достатній кількості еритропоетин (гормон, що стимулює процеси кровотворення) — одна із провідних причин розвитку анемії. Остання може виникати при хронічній хворобі нирок (ХНН) задовго до її термінальної стадії та посилюватися у міру прогресування захворювання, оскільки зморщення нирок призводить до різкого зниження синтезу еритропоетину в клітинах перитубулярних капілярів.

Причинами розвитку анемії у пацієнтів із ХНН також є:

- скорочення тривалості життя еритроцитів;
- тромбоцитарна дисфункція, яка зумовлює підвищену кровоточивість;
- вплив на еритроцити уремичних токсинів;
- зниження вмісту заліза внаслідок неадекватного всмоктування в кишечнику і при гемодіалізі;
- виведення при гемодіалізі фолієвої кислоти;
- індукований паратгормоном остеопороз.

Для хронічної ниркової недостатності (ХНН) характерним є спотворення зворотної лінійної залежності між рівнем еритропоетину в плазмі крові та концентрацією гемоглобіну, яка властива для здорових людей: синтез еритропоетину не підвищується пропорційно тяжкості анемії (Johansen K.L. et al., 2012; KDIGO Anemia Work Group, 2012).

Корекція цієї патології у пацієнтів із ХНН III–V стадії ґрунтується на одночасному застосуванні препаратів епоетину й заліза, що діють синергічно. Для повної реалізації проліферативних можливостей еритроїдного паростка необхідно, щоб вміст заліза в організмі відповідав рівню еритропоетину. При недостатньому надходженні заліза в кістковий мозок знижується продукція еритроцитів, а при глибокому дефіциті за-

ліза порушується синтез гемоглобіну і розвивається залізодефіцитна анемія (ЗДА).

Відзначимо, що препарати епоетину стимулюють синтез приблизно 2 млн нових еритроцитів за 1 с. При нестачі доступного заліза із кісткового мозку в кров надходять ретикулоцити зі зниженим вмістом гемоглобіну. Незважаючи на варіації змін показника останнього у пацієнтів із ХНН, значне його зниження (<110 г/л) закономірно відзначають на вираженій стадії цього захворювання, при швидкості клубочкової фільтрації <30 мл/хв. У свою чергу, адекватна кількість доступного заліза стимулює еритропоєз і знижує потребу в епоетині (Rozen-Zvi B. et al., 2008; Курята А.В. і соавт., 2014).

Легкий ступінь перебігу анемії можна ідентифікувати виключно за показниками лабораторного дослідження. Клінічна симптоматика з'являється при середньому ступені тяжкості анемії, що зумовлено недостатнім кисневим забезпеченням тканин і проявляється загальною слабкістю, запамороченням, головним болем, прискореним серцебиттям, задихшою, зниженням працездатності та безсонням (Covic A., Mircescu G., 2010).

Транспорт заліза в плазмі крові асоційований з функцією накопичення його у вигляді феритину та гемосидерину (Baillie G.R. et al., 2005). Зокрема, 65% загального пулу заліза знаходиться в гемоглобіні. 35% —

у міоглобіні, 0,5% (невелика, але функціонально важлива кількість) — у тканинних ферментах, 0,1% — у плазмі крові, а 31% — саме в органічних депо (печінці, селезінці та ін.). У вагітних з хронічним гепатитом, гепатозом, при тяжкому гестозі відбувається порушення депоування заліза в печінці та синтезу білків-транспортів — трансферину та феритину (Baillie G.R. et al., 2005; KDIGO Anemia Work Group, 2012).

У клінічній практиці основними маркерами, які найчастіше використовують для виявлення патології обміну заліза, є гемоглобін, еритроцити, кольоровий показник і гематокрит. До основних критеріїв ЗДА належать:

- низький кольоровий показник;
- гіпохромія еритроцитів;
- зниження вмісту заліза в плазмі крові;
- підвищення загальної залізов'язувальної здатності плазми крові;
- клінічні ознаки гіпосидерозу.

Для оцінки кількості депонованого заліза в організмі використовують також визначення феритину в плазмі крові, вміст якого, проте, не завжди відображає фактичні запаси цього мікроелемента в організмі. Це залежить також від швидкості вивільнення феритину з тканин та плазми крові (Hörl W.H., 2013; Курята А.В. і соавт., 2014).

Існує безліч засобів для лікування ЗДА, які відрізняються дозваннями. Формою ви-



Таблиця 1		Класифікація ЗДА за ступенем тяжкості	
Ступінь тяжкості		Рівень гемоглобіну, г/л	
Легкий		110–91	
Середній		90–71	
Тяжкий		<70	

Таблиця 2		Лабораторні показники крові пацієнтів до початку лікування	
Показник		Середнє значення показника, М±m	
Гемоглобін, г/л		82,71±3,15	
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год		23,09±4,07	
Тромбоцити, · 10 ⁹ /л		256,34±11,71	
Альбумін, г/л		36,33±0,79	
АсАТ, од./л		0,17±0,02	
АлАТ, од./л		0,21±0,03	
Креатинін, мкмоль/л		179±1,68	
Феритин в плазмі крові, нг/мл		138,12±17,31	
Коефіцієнт насичення трансферину залізом		15,81±1,97	

Таблиця 3		Клінічні прояви анемії у пацієнтів до початку лікування	
Клінічні прояви		Кількість хворих, n (%)	
Головний біль		9 (52,9)	
Запаморочення		7 (41,2)	
Підвищення втомлюваності		13 (76,5)	
Зниження апетиту		11 (64,7)	
Задишка		5 (29,4)	
Тахікардія		5 (29,4)	
Слабкість		14 (82,3)	

пуску та хімічним складом (вмістом дво- чи трьохвалентного заліза). Сьогодні дискусії щодо переваг препаратів дво- чи трьохвалентного заліза продовжуються. Перші досить легко і добре всмоктуються за градієнтом концентрації, але подразнюють слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. Нерідко пацієнти скаржаться на печію, нудоту, важкість в епігастральній ділянці, металевий присмак у роті, блювання, порушення дефекації. Це стає причиною їх відмови від препарату (Covic A., Mircescu G., 2010).

Інший вид протіанемічних засобів — препарати трьохвалентного заліза на основі гідроксид сахарозного комплексу, які надходять в організм повільніше, оскільки їх механізми всмоктування більш складні, але на відміну від двовалентного заліза, ці препарати мають менше побічних ефектів.

Оптимальний протіанемічний препарат має володіти високою ефективністю, мати зручну схему застосування, а негативний вплив на якість життя пацієнта від його прийому має наближатися до нуля. З цієї точки зору великий клінічний інтерес становить гідроксид сахарозний комплекс заліза (III) — препарат Суфер® виробництва ТОВ «Юрія-Фарм» (Україна).

Мета роботи — вивчення ефективності та безпеки застосування зазначеного препарату в корекції анемії у пацієнтів із ХНН.

Об'єкт і методи дослідження

Обстежено 17 пацієнтів із ХНН: 10 жінок (58,8%) та 7 чоловіків (41,2%), середній вік — 57,34±7,7 року. Основні причини ХНН: хронічний пієлонефрит (47%), ХНН (23,5%) та цукровий діабет (29,4%).

Обстеження хворих включало загальноклінічні та лабораторні дослідження з проведенням загального аналізу крові та сечі, біохімічного дослідження крові з визначенням вмісту сечовини, креатиніну, загально-го білка, альбуміну, вітаміну В₁₂, фолієвої кислоти, феритину в плазмі крові, коефіці-

єнту насичення трансферину залізом, аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), загального білірубину, кальцію, фосфору, паратгормону в крові. Також у пацієнтів визначали добовий діурез, проводили моніторинг артеріального тиску.

У ході дослідження використовували такі інструментальні методи:

- електрокардіографію;
- ехокардіографію;
- рентгенологічне обстеження органів грудної клітки;
- ультразвукове обстеження органів черевної порожнини.

Діагностику анемії при ХНН проводили згідно з Міжнародними рекомендаціями з лікування гострих ушкоджень нирок (Kidney Disease Improving Global Outcomes — KDIGO) 2012 р. Тяжкість ЗДА оцінювали за критеріями класифікації анемії І.А. Касирського, Г.А. Алексєєва (1970) (табл. 1).

У хворих виявлено ЗДА різного ступеня тяжкості — як за даними лабораторного аналізу крові (табл. 2), так і за характерними клінічними ознаками (табл. 3).

Пацієнти отримували препарат Суфер® (заліза (III) гідроксид сахарозний комплекс) в розчині для ін'єкцій 20 мг/мл 5 мл. Сумарну коригувальну дозу препарату визначали відповідно до рекомендацій виробника за формулою:

$$\text{Загальний дефіцит заліза (мг)} = \text{маса тіла (кг)} \cdot (\text{рівень гемоглобіну в нормі (г/л)} - \text{рівень гемоглобіну пацієнта (г/л)}) \cdot 0,24 + \text{рівень депонованого заліза (мг)}$$

Для осіб з масою тіла <35 кг рівень гемоглобіну в нормі становив 130 г/л, кількість депонованого заліза — 15 мг/кг маси тіла; для хворих з масою тіла ≥35 кг нормальний рівень гемоглобіну — 150 г/л, кількість депонованого заліза — 500 мг.

Коефіцієнт 0,24 = 0,0034 · 0,07 · 1000 (вміст заліза в гемоглобіні становить 0,34%, об'єм крові — 7% маси тіла, коефіцієнт 1000:1 г = 1000 мг).

Препарат Суфер® застосовували в дозі 200 мг 3 рази на тиждень внутрішньовенно крапельно з дотриманням рекомендацій виробника (препарат розводили в 0,9% розчині натрію хлориду та вводили у венозну магістраль протягом щонайменше 30 хв). Тривалість лікування становила 2–4 тиж, в середньому 2,87±0,11 тиж.

Перед першим застосуванням препарату проводили тест-контроль: пацієнту вводили 20 мг препарату протягом 15 хв, відповідно до рекомендацій виробника. За відсутності небажаних явищ вводили решту дози.

Результати та їх обговорення

Після застосування препарату заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу Суфер® усіх пацієнтів відзначено покращення самопочуття та зменшення скарг (рис. 1). Зокрема, через 2 тиж після початку лікування на слабкість скаржилися лише 41,2% осіб, а через 4 тиж — 11,8%, на втомлюваність — 52,9 та 5,9%, на зниження апетиту — 29,4 та 11,8%, на головний біль — 23,5 та 5,9% відповідно. Відмічено зростання рівня гемоглобіну з 82,71±2,34 до 88,67±4,01 г/л на 2-му тижні, до 91,32±3,84 г/л — на 3-му та до 97,84±5,31 г/л — наприкінці курсу лікування препаратом Суфер® (рис. 2). При цьому рівень феритину в плазмі крові підвищився з 138,12±9,54 до 253±10,19 нг/мл через 2 тиж та до 417,82±11,08 нг/мл — через 4 тиж лікування (рис. 3). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнями гемоглобіну і феритину в плазмі крові у пацієнтів із ХНН.

Для оцінки функції нирок у пацієнтів визначали рівень креатиніну, який після проведеного лікування значно знизився: до 131±2,01; 109±3,01 та 93±1,34 мкмоль/л на 1-му, 2-му тижні та наприкінці курсу лікування відповідно (рис. 4).

Таким чином, парентеральне застосування заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу Суфер® у пацієнтів із ХНН сприяло покращенню їх загального стану, нормалізації цілої низки показників, а саме: гемоглобіну, феритину в плазмі крові та креатиніну. Препарат виявився досить безпечним: значних побічних ефектів, які б погіршували якість життя пацієнтів, не відзначено.

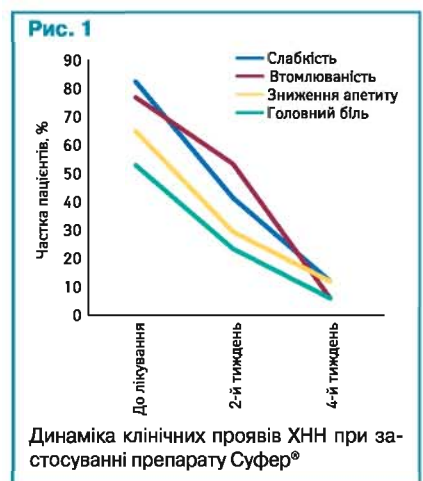
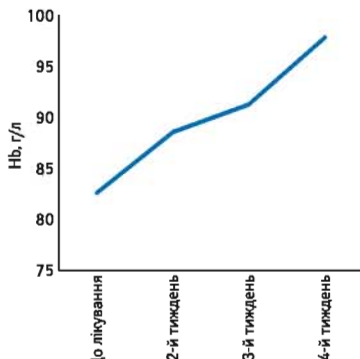
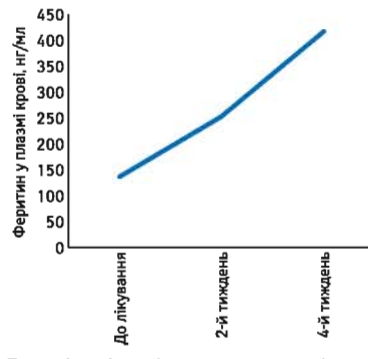


Рис. 2



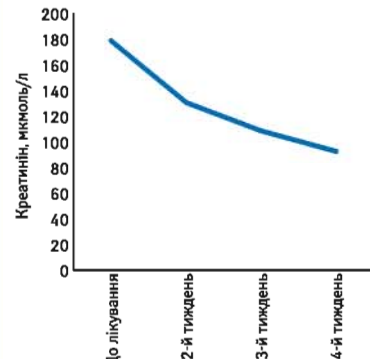
Динаміка рівня гемоглобіну у пацієнтів із ХНН при застосуванні препарату Суфер®

Рис. 3



Динаміка рівня феритину в плазмі крові у пацієнтів із ХНН при застосуванні препарату Суфер®

Рис. 4



Динаміка рівня креатиніну у пацієнтів із ХНН при застосуванні препарату Суфер®

Висновки

1. Заліза (III) гідроксид сахарозний комплекс Суфер® є ефективним та безпечним засобом корекції залізодефіцитних станів у пацієнтів із ХНН.
2. Парентеральне застосування препарату Суфер® покращує показники крові: сприяє збільшенню кількості еритроцитів, підвищенню рівня гемоглобіну, феритину та заліза в плазмі крові та зниженню креатиніну ($p < 0,01$).
3. Препарат не викликає значних побічних ефектів, що потребують зміни дози або припинення лікування.
4. Корекція залізодефіциту потребує моніторингу показників обміну заліза з подальшим визначенням необхідності зміни дози препарату для досягнення цільових рівнів його характеристик.

Список використаної літератури

- Кассирский И.А., Алексеев Г.А. (1970) Клиническая гематология. Медицина, Москва, 800 с.
- Курята А.В., Митрохина О.С., Яценко Т.Д. (2014) Возможности коррекции железодефицитной анемии у пациентов с хронической болезнью почек. Укр. мед. часопис, 3(101): 34–37 (<http://www.umj.com.ua/article/75607>).
- Baillie G.R., Clark J.A., Lane C.E., Lane P.L. (2005) Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. Nephrol. Dial. Transplant., 20(7): 1443–1449.
- Covic A., Mircescu G. (2010) The safety and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in anaemic patients undergoing haemodialysis: a multicentre, open-label, clinical study. Nephrol. Dial. Transplant., 25(8): 2722–2730.
- Hörl W.H. (2013) Anaemia management and mortality risk in chronic kidney disease. Nat. Rev. Nephrol., 9(5): 291–301.
- Johansen K.L., Finkelstein F.O., Revicki D.A. et al. (2012) Systematic review of the impact of

erythropoiesis-stimulating agents on fatigue in dialysis patients. Nephrol. Dial. Transplant., 27(6): 2418–2425.

KDIGO Anemia Work Group (2012) KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. Kidney Inter., Suppl. 2: 279–335.

Rozen-Zvi B., Gafer-Gvili A., Paul M. et al. (2008) Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. Am. J. Kidney Dis., 52(5): 897–906.

Ефективність і безпеку застосування препарату Суфер® в корекції анемії у пацієнтів з хронічною почечною недостатністю

О.Д. Никитин

Резюме. Проведен аналіз ефективності препарату Суфер® у пацієнтів з залізодефіцитною анемією, обумовленою хронічною почечною недостатністю. Лікування сприяло покращенню як клінічних, так і лабораторних показників у пацієнтів. Уже на 2-й тижні лікування відзначено достовірне підвищення рівня гемоглобіна, феритину та заліза в плазмі крові, а також зниження креатиніну — основного критерію оцінки функції нирок. Відзначено регресія таких клінічних проявів захворювання, як зниження апетиту, головна біль, слабкість, підвищена утомляемость. Значних побічних ефектів, які могли б стати причиною корекції початкової дози або відміни препарату, в ході терапії не відзначено. Висока ефективність і безпека препарату Суфер® дозволяє рекомендувати його як препарат вибору при залізодефіцитній анемії, викликаній хронічною почечною недостатністю.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, железодефицитная анемия, Суфер®.

The efficacy and safety of the drug Sufer in correction of anemia in patients with chronic renal failure

O.D. Nikitin

Summary. The data of the effectiveness of the drug Sufer in patients with iron-deficiency anemia due to chronic renal failure were analyzed. The treatment helped to improve both clinical and laboratory parameters. Already in the 2nd week of treatment there was a significant increase in the level of hemoglobin, ferritin and iron in the blood plasma, as well as a decrease in creatinine — the main criterion for assessing the functional capacity of the kidneys. The regression of clinical manifestations of the disease, such as loss of appetite, headache, weakness, fatigue, was observed. The significant side effects, which could cause a correction of the initial dosing or discontinuation of the drug, were not observed during the therapy. High efficacy and safety of the drug Sufer allow to recommend it as the drug of choice for iron-deficiency anemia caused by chronic renal failure.

Key words: chronic renal failure, iron-deficiency anemia, Sufer.

Адреса для листування:

Нікітін Олег Дмитрович
01601, Київ, бульв. Т. Шевченка, 13
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця

Одержано 18.02.2015

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників

Суфер®

Р.п. UA/13269/01/01 від 04.10.2013 р.

Склад. 1 мл розчину містить заліза (III) гідроксид сахарозний комплекс, що еквівалентно вмісту заліза 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Протианемічні засоби. Препарати заліза. Комплекси оксиду заліза з полімальтозою. **Код АТС.** B03A C01. **Фармакологічні властивості.** Багатоатомні центри заліза (III) гідроксиду оточені зовні великою кількістю нековалентно зв'язаних молекул сахарози. У результаті цього утворюється комплекс, молекулярна маса якого становить близько 43 кД, внаслідок чого його виділення нирками в незмінному вигляді неможливе. Цей комплекс стабільний і в фізіологічних умовах не виділяє іонів заліза. Залізо в цьому комплексі зв'язане зі структурами, подібними до природного феритину. **Показання.** Залізодефіцитні стани: за необхідності швидкого поповнення заліза; при неефективності терапії пероральними препаратами заліза. **Побічні ефекти:** запаморочення, головний біль, втрата свідомості, парестезії; відчуття серцебиття, тахікардія, артеріальна гіптензія, колагітоїдний стан, відчуття жару, приливи крові, периферичні набряки; бронхоспазм, задишка; біль у животі, біль в епігастрії, діарея, втрата смаку, нудота, блювання; еритема, свербіж, висипання, порушення пігментації, підвищене потовиділення; артралгія, біль у спині, набряк суглобів, міалгія, біль у кінцівках; анафілактичні (псевдоалергічні) реакції; астенія, біль у грудях, відчуття важкості у грудях, слабкість, нездужання, блідість шкірних покривів, підвищення температури тіла, озноб та ін.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.