

© Дудар І. О., Гончар Ю. І., Шіфріс І. М., Красюк Е. К., Савчук В. М., Лобода О. М., Пруський Ф. О., Крот В. Ф., Нечипорук Т. М., Алексєєва Н. Г., 2014

УДК: 616.61-085.38-072.27:616.155.194

І. О. ДУДАР, Ю. І. ГОНЧАР, І. М. ШІФРІС, Е. К. КРАСЮК, В. М. САВЧУК, О. М. ЛОБОДА, Ф. О. ПРУСЬКИЙ, В. Ф. КРОТ, Т. М. НЕЧИПОРУК, Н. Г. АЛЕКСЄЄВА

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ ПРЕПАРАТУ ЗАЛІЗА (ІІІ)-ГІДРОКСИД САХАРОЗНОГО КОМПЛЕКСУ ПРИ КОРЕКЦІЇ АНЕМІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК VД СТАДІЇ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ ТА НЕ ОТРИМУЮТЬ ЕРИТРОПОЕТИН СТИМУЛЮЮЧІ ЗАСОБИ (ПРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ)

I. O. DUDAR, I. I. GONCHAR, I. M. SHIFRIS, E. K. KRASJUK, V. M. SAVCHUK, O. M. LOBODA, F. O. PRUSKIY, V. F. KROT, T. M. NECHIPORUK, N. G. ALEKSEEVA

EFFICACY AND SAFETY OF IRON (III)-HYDROXIDE SUCROSE COMPLEX IN CORRECTION OF ANEMIA STAGE 5D CHRONIC KIDNEY DISEASE HEMODIALYSIS PATIENTS NOT TREATED BY ERYTHROPOIESIS-STIMULATING AGENTS (PROSPECTIVE ANALYSIS)

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключові слова: *хронічна хвороба нирок, анемія, гемодіаліз, залізодефіцит, сахарозний комплекс, гемоглобін, феритин, насичення трансферину*

Keywords: *chronic kidney disease, anemia, haemodialysis, iron deficiency, sucrose complex, haemoglobin, ferritin, transferrin saturation*

Резюме. *Целью работы была оценка эффективности и безопасности препарата СУФЕР® (железа (III) гидроксид сахарозный комплекс) в коррекции анемии у пациентов с хронической болезнью почек VД стадии, которые лечатся гемодиализом.*

Матеріали і методи. Вислідження було включено 30 пацієнтів, які регулярно лікуються гемодіалізом (середній вік 48,81±3,24 років, середня тривалість лікування гемодіалізом 30,43±9,25 місяців) з нирковою анемією та дефіцитом заліза. Всі пацієнти отримували препарат СУФЕР® по 200 мг внутрішньовенно крапельно три рази в тиждень. Доза корекції визначалася згідно рекомендацій виробника.

Дудар Ірина Олексіївна
irina_d@ukr.net

Результаты. Средний уровень ферритина достоверно увеличился с $125,15 \pm 21,46$ нг/мл до $375,56 \pm 64,12$ нг/мл ($p < 0,001$), коэффициент насыщения трансферрина - с $17,48 \pm 2,71$ % до $38,21 \pm 4,90$ нг/мл ($p < 0,001$). Целевые уровни ферритина и трансферрина достигли 23 пациента (76,67%), целевой уровень гемоглобина (100 г/л) - 12 (40%). Нежелательных явлений не было.

Заключение. СУФЕР® является эффективным и безопасным препаратом при коррекции анемии у пациентов с хронической болезнью почек VД стадии, которые лечатся гемодиализом.

Summary: The aim of study was to evaluate the efficacy and safety of SUFER® (iron (III) sucrose complex) in correction of anemia stage 5D chronic kidney disease hemodialysis patients.

Methods. This study included thirty patients undergoing regular hemodialysis (mean age $48,81 \pm 3,24$ years, mean duration of dialysis $30,43 \pm 9,25$ months) with renal anemia and iron deficiency. All patients were treated with SUFER® intravenously 200 mg three times a week. Correction dose was determined according to the manufacturer's recommendations.

Results. Mean level of ferritin was significantly increased from $125,15 \pm 21,46$ ng / ml to $375,56 \pm 64,12$ ng / ml ($p < 0,001$), transferrin saturation - from $17,48 \pm 2,71\%$ to $38,21 \pm 4,90$ ng / ml ($p < 0,001$). 23 (76.67%) patients achieved target levels of ferritin and transferrin, 12 (40%) - target level of haemoglobin (100 g / l). There were not the adverse events.

Conclusions. SUFER® is effective and safety drug in correction of anemia stage 5D chronic kidney disease hemodialysis patients.

ВСТУП. Анемія є характерною ознакою хронічної хвороби нирок (ХХН) особливо при тяжких стадіях хвороби, особливо у пацієнтів з 5 стадією, які лікуються методами ниркової замісної терапії. Важка форма анемії (гемоглобін < 90 г/л) у пацієнтів, які лікуються програмним гемодіалізом, асоціюється зі збільшенням ризику захворюваності і смертності. Крім того, анемія пов'язана з когнітивними розладами, погіршенням якості життя та різними симптомами, включаючи втому, м'язеву слабкість, порушення фізичного функціонування, задишку і депресію [2, 7].

Анемія діалітичних пацієнтів є здебільшого еритропоетиндефіцитною. Однак, ефективність застосування еритропоетинстимулюючих засобів (ЕСЗ) значно знижується за наявності залізодефіциту, тому його корекція є одним із ключових моментів в корекції анемії. З одного боку, залізодефіцит часто виявляється у пацієнтів на початку лікування анемії, з іншого – застосування ЕСЗ збільшує потребу організму в залізі, що створює умови розвитку залізодефіцитата і часто являється причиною низької ефективності ЕСЗ.

Відповідно до останніх рекомендацій KDIGO корекцію дефіциту заліза пацієнтам із ХХН та анемією слід починати при зниженні рівня феритину менш ніж 500 мкг / л, коефіцієнті насичення трансферину сироватки (КНТ) до 30% та контролювати ці показники кожні 3 місяця [5].

Пероральні препарати заліза здебільшого не є ефективними у цих пацієнтів. Пероральні форми заліза погано засвоюються і незадовільно переносяться у зв'язку з несприятливими шлунково-кишковими явищами [4].

Внутрішньовенні препарати заліза містять залізо у вигляді декстрану або недекстранових сполук (глюконат, сахароза, карбоксимальтоза). Застосування декстранів заліза пов'язано з реакціями гіперчутливості, в тому числі тяжкими анафілактоїдними реакціями. Тому, на думку більшості авторів, недекстранові сполуки заліза мають значні переваги [3,4,5].

Поряд із успіхами в лікуванні анемії у пацієнтів із ХХН VД стадії, ця проблема до сьогодні залишається однією з найактуальніших у сучасній нефрології. Розробляються нові підходи до лікування, уточнюються цільові рівні лабораторних показників, розширюється перелік препаратів заліза.

МЕТОЮ дослідження була проспективна оцінка ефективності та переносимості препарату СУФЕР® (заліза (III)-гідроксид сахарозний комплекс) при корекції анемії у пацієнтів із хронічною хворобою нирок VД стадії, які лікуються програмним гемодіалізом і отримують еритропоетин стимулюючі засоби.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ. Відбір пацієнтів проводився після підписання Інформованої згоди на участь у дослідженні на підставі критеріїв включення/виключення. Під час виконання роботи дотримані правила безпеки пацієнтів, збережені права та канони людської гідності, а також морально-етичні норми у відповідності до основних положень GSP (1996 р.), конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсинської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р., етичного кодексу ученого України (2009 р.).

Обстеження хворих включало загальноклінічне дослідження, загального аналізу крові та сечі, біохімічного дослідження крові з визначенням сечовини, креатиніну, загального білка, альбуміну, вітаміну B12, фолієвої кислоти, феритину, коефіцієнту насичення трансферину (КНТ) залізом, СРП, АЛТ, АСТ, білірубину сироватки, кальцію, фосфору, паратгормону, добового діурезу, моніторингування АТ, інструментальні методи дослідження (електрокардіографічне обстеження, ехокардіографічне дослідження, рентгенологічне обстеження органів грудної клітки, ультразвукове обстеження органів черевної порожнини). Діагностика анемії проводилась згідно рекомендацій організації KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)

2012 року. Вираженість анемії оцінювалась згідно класифікації анемії за ступенями важкості (І. А. Касирський, Г. О. Олексієв, 1970 р.): легка – Нb 110-90 г/л; середньої важкості – Нb 89-70 г/л; важка – Нb 69-50 г/л, вкрай важка – Нb менше 50 г/л.

Критерії включення пацієнтів:

- пацієнти з ХХН ВД ст. обох статей віком від 18 до 65 років, які лікуються гемодіалізом понад 3 місяці;
- рівень Нb \leq 100 г/л;
- Ферритин сироватки < 200 мкг/л та КНТ < 20 % (або один з цих показників);
- наявність постійного судинного доступу для гемодіалізу;
- для жінок репродуктивного віку - негативний тест на вагітність.

Критерії виключення:

- переливання крові, пероральне або парентеральне лікування препаратами заліза протягом 30 днів до скринінгу, або очікувана потреба переливання крові під час призначення Суферу;
- пацієнти, що отримують еритропоетин стимулюючі засоби;
- документально підтверджена гіперчутливість до компонентів препарату заліза;
- інші типи анемії;
- гемохроматоз або інші хвороби накопичення заліза;
- дефіцит вітаміну B₁₂ або фолієвої кислоти;
- наркоманія, хронічний алкоголізм в анамнезі;
- мієлосупресивна терапія або необхідність хірургічного втручання;
- активні інфекції або злоякісні новоутворення;
- активні захворювання печінки;

- важкі серцево-судинні захворювання, включаючи інфаркт міокарда протягом 12 місяців до включення в дослідження, застійна серцева недостатність NYHA класу III або IV чи погано контрольована гіпертензія;
- вагітні жінки і матері-годувальниці.

Пацієнти отримували препарат СУФЕР® (заліза (III)-гідроксид сахарозний комплекс), розчин для ін'єкцій 20 мг/мл 5 мл, виробництва ТОВ «Юрія-Фарм» (Україна).

Сумарна корегуюча доза препарату визначалася відповідно до рекомендацій виробника за формулою:

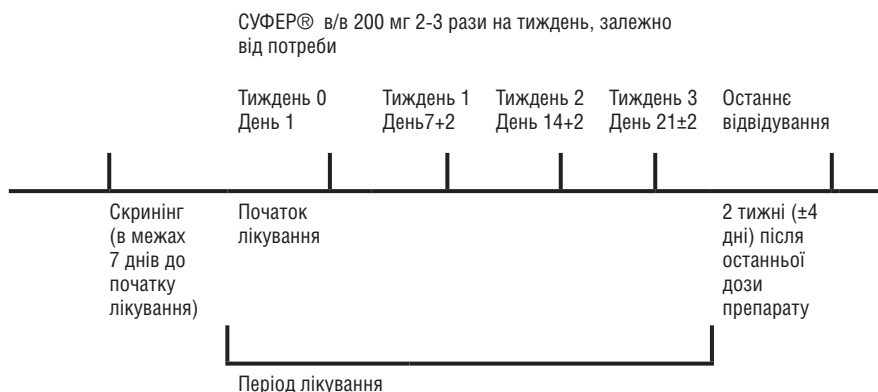
$$\text{Загальний дефіцит заліза (мг)} = \text{маса тіла (кг)} \cdot (\text{нормальний рівень Нb (г/л)} - \text{рівень Нb пацієнта (г/л)}) \cdot 0,24 + \text{депоноване залізо (мг)}.$$

Для пацієнтів із масою тіла <35 кг: нормальний рівень Нb - 130 г / л, кількість депонованого заліза - 15 мг / кг маси тіла. Для хворих з масою тіла > 35 кг: нормальний рівень Нb - 150 г / л, кількість депонованого заліза - 500 мг. Коефіцієнт $0,24 = 0,0034 \cdot 0,07 \cdot 1000$ (вміст заліза в Нb = 0,34%, об'єм крові = 7% маси тіла, коефіцієнт $1000 =$ переклад «г» в «мг»).

Перед першою краплинною інфузією, відповідно до рекомендацій виробника, проводили тест-дозу: вводили 20 мг заліза протягом 15 хв. При відсутності небажаних явищ вводили з рекомендованою швидкістю частину розчину, що залишилася.

Препарат вводився крапельно 3 рази на тиждень в дозі 200 мг з дотриманням рекомендацій виробника (препарат СУФЕР® розводили в 0,9% розчині NaCl у співвідношенні 1:20 та вводили у венозну діалізну магістраль протягом щонайменше 30 хв.).

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ:



ЧАСТОТА ТА ОБ'ЄМ ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ:

	Скринінг	Тижень 1, 2, 3	Останнє відвідування
Анамнез	С		
Отримання письмової інформованої згоди	С		
Для жінок репродуктивного віку - тест на вагітність	С		

<i>Пробл. додження таблиці</i>			
	Скринінг	Тиждень 1, 2, 3	Останнє відвідування
Об'єктивний огляд	С	Х	Х
ЕКГ	С		Х
Лабораторні дослідження:			
гемоглобін крові		Х	
загальний аналіз крові	С		Х
б / х аналіз крові	С Х		Х
показники обміну заліза концентрація віт.В12, фолієвої кислоти	Х		Х
Реєстрація побічних явищ / реакцій		Х	
Оцінка ефективності та переносимості			Х

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ПЕРЕНОСИМОСТІ ПРЕПАРАТУ:

Перемінні ефективності ґрунтуються на рівні гемоглобіну, сироваткового феритину та відсотку насичення трансферину (ВНТ):

- Зміна в порівнянні з вихідним рівнем гемоглобіну, сироваткового феритину та КНТ

при останньому відвідуванні .

- Відсоток пацієнтів, які досягли на останньому відвідуванні цільові рівні:
 - Гемоглобін: > 100 г / л
 - Сироватковий феритин: від 200 до 800 мкг/л
 - КНТ: від 20 до 50 %.

ОЦІНКА ПЕРЕНОСИМОСТІ:

Добра	При об'єктивному та/або лабораторному обстеженні не виявлені патологічні зміни або клінічно значимі відхилення та/або пацієнт не вказує на прояви побічних реакцій.
Задовільна	При об'єктивному та/або лабораторному обстеженні в динаміці виявлені зміни або клінічно значимі відхилення, котрі мають тимчасовий характер та не потребують зміни схеми лікування досліджуваним препаратом та/або пацієнт не вказує на прояви незначних побічних реакцій, що не призводять до серйозних проблем та не потребують відміни препарату.
Незадовільна	При об'єктивному та/або лабораторному обстеженні в динаміці виявлені зміни або клінічно значні відхилення, котрі потребують відміни препарату та проведення додаткових заходів та/або пацієнт вказує на прояви побічних реакцій, що мають значний негативний вплив на його стан, потребують відміни препарату та застосування додаткових заходів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ. До дослідження було включено 30 пацієнтів із ХХН ВД стадії, які лікувались гемодіалізом у Київському міському центрі нефрології та діалізу, що є клінічною базою відділу еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології НАМН України». З них: чоловіків - 17 (57%), жінок – 13 (43%).

Загальна характеристика хворих подана у таблиці 1.

Таблиця 1

Загальна характеристика хворих перед лікуванням

	n / M±m
Включено до досліджень	30
Чоловіків	17
Вік (років)	48,813±3,24
Тривалість лікування ГД (міс.)	30,43±9,25
Годин гемодіалізу на тиждень	14,7±0,49

Продовження таблиці

	n / M±m
Kt/V	1,37±0,08
Вага (кг)	71,95±4,71
Систолічний АТ (мм рт. ст.)	149,17±3,13
Діастолічний АТ (мм рт. ст.)	83,67±1,4
Частота серцевих скорочень за хвилину	81,47±4,02
Гемоглобін (г/л)	87,28±2,81
Швидкість осідання еритроцитів (мм/год.)	31,07±3,23
Тромбоцити (× 10 ⁹ /л)	261,67±16,44
Альбумін (г/л)	39,42±0,64
АСТ (Од/л)	0,16±0,01
АЛТ (Од/л)	0,22±0,02
Креатинін (ммоль/л)	0,86±0,04
Феритин (нг/мл)	125,13±21,46
% насичення трансферину	17,70±2,20

Лікування препаратом тривало, залежно від дози корекції, від 2 до 4 тижнів, в середньому $2,87 \pm 0,11$ тижня.

Середня доза препарату, що залежить від ваги пацієнта, склала $1504,35 \pm 54,26$ мг.

В результаті проведеного лікування гемоглобін збільшився порівняно з вихідним на $5,87$ г/л (з $87,28 \pm 2,81$ г/л до $93,15 \pm 3,04$ г/л, $p > 0,05$), тобто на $6,73\%$ (рис.1).

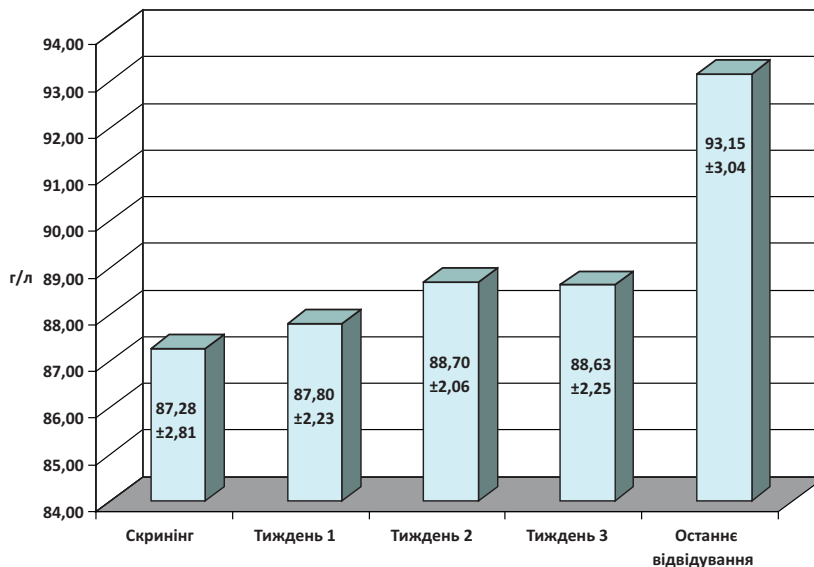
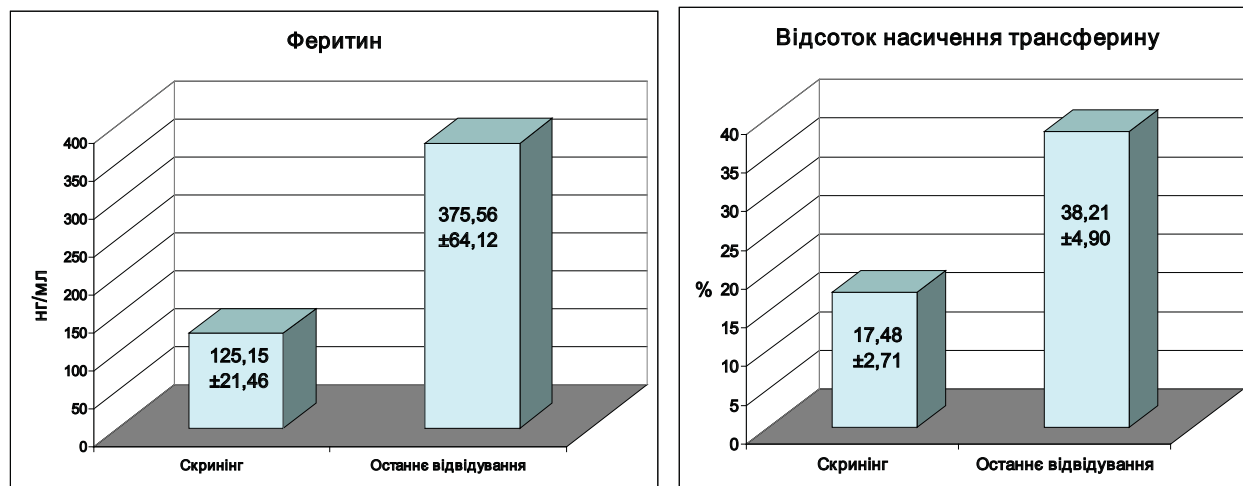


Рис. 1. Динаміка рівня гемоглобіну у пацієнтів з ХХН 5стадії, які лікуються гемодіалізом впродовж лікування препаратом СУФЕР®

Рівні феритину та КНТ до лікування та в кінці дослідження подано на рис. 2.



$p < 0,001$

Рис. 2. Рівні феритину та ВНТ до лікування та в кінці дослідження.

Рівень феритину достовірно збільшився на $250,41$ нг/мл (з $125,15 \pm 21,46$ нг/мл до $375,56 \pm 64,12$ нг/мл, $p < 0,001$), тобто на $200,09\%$. КНТ також достовірно збільшився на $20,73\%$ (з $17,48 \pm 2,71\%$ до $38,21 \pm 4,90\%$, $p < 0,001$), тобто на $118,59\%$.

Цільовий рівень феритину та КНТ досягли 23 пацієнта ($76,67\%$), з них 12 пацієнтів (40% від за-

гальної кількості) досягли цільовий рівень гемоглобіну (100 г/л).

Ефективність препарату підтверджується кореляційним аналізом. Виявлений прямий помірний достовірний кореляційний зв'язок між рівнем гемоглобіну на останньому відвідуванні та рівнями феритину та КНТ (рис. 3, 4).

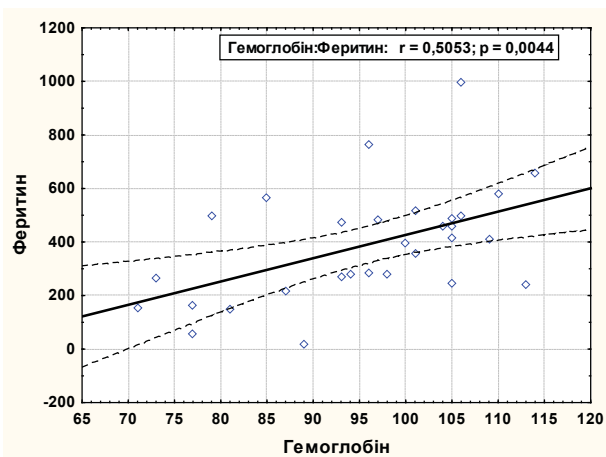


Рис 3. Кореляційна залежність між рівнем гемоглобіну та феритину (останнє відвідування).

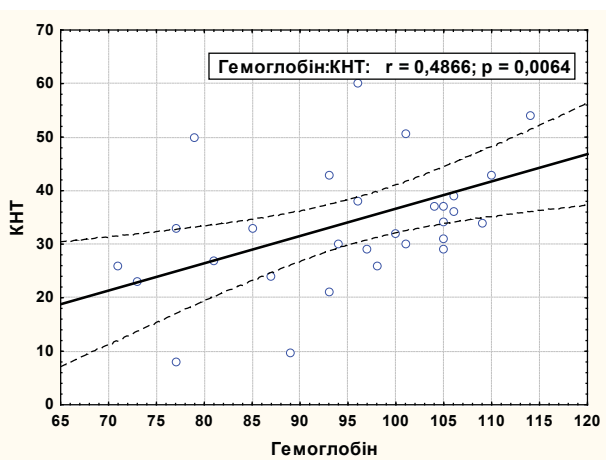


Рис 4. Кореляційна залежність між рівнем гемоглобіну та КНТ (останнє відвідування).

Інші лабораторні показники, що підлягали контролю достовірно не змінювались.

Лікування препаратом СУФЕР® добре переносилось пацієнтами. Патологічні зміни або клінічно значимі відхилення не виявлені, пацієнти не вказували на прояви побічних реакцій.

Отримані результати ефективності препарату СУФЕР® співставимі з даними попередніх досліджень ефективності недекстранових препаратів заліза [1, 6].

Хоча 7 пацієнтів не досягли цільових значень феритину та КНТ, ці показники у них збільшились на 189 % та 124 % відповідно. Поряд з цим, у 4 пацієнтів показники феритину та/або КСТ перевищували максимальний цільовий рівень (феритин – 800 нг/мл, КНТ – 50 %). Це вказує на необ-

хідність моніторингу показників обміну заліза та зміни дози у фазі корекції заліза для досягнення цільових рівнів.

ВИСНОВКИ. Препарат заліза (ІІІ)-гідроксид сахарозного комплексу (СУФЕР®), виробництва ТОВ «Юрія-Фарм», являється ефективним та безпечним засобом корекції залізодефіциту у хворих на ХХН ВД стадії, які лікуються гемодіалізом. Досягнуто цільовий рівень показників обміну заліза у 76,67 % пацієнтів. Препарат добре переносився пацієнтами, побічні явища не відмічені. Корекція залізодефіциту, особливо у пацієнтів за наявності тяжкого залізодефіциту, потребує моніторингу показників обміну заліза з наступним визначенням необхідності зміни дози препарату для досягнення цільових рівнів показників обміну заліза.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Covic A. The safety and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in anaemic patients undergoing haemodialysis: a multi-centre, open-label, clinical study / A. Covic, G. Mircescu // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P. 2722-2730.
2. Hör Walter H. Anaemia management and mortality risk in chronic kidney disease / Walter H. H r // *Nature Reviews Nephrology.* – 2013. – Vol. 9. – P. 291-301.
3. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations / G. R. Bailie, J. A. Clark, C. E. Lane, P. L. Lane // *Nephrol Dial Transplant.* – 2005. – Vol. 20. – P. 1443-1449.
4. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis / B. Rozen-Zvi, A. Gafer-Gvili, M. Paul, L. Leibovici, O. Shpilberg, U. Gafer // *Am J Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 52. – P. 897-906.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* – 2012. - № 2. – P. 279-335.
6. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data [Електронний ресурс] / R. A. Moore, H. Gaskell, P. Rose, J. Allan // *BMC Blood Disorders* 2011, 11:4 <http://www.biomedcentral.com/1471-2326/11/4>.
7. Systematic review of the impact of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue in dialysis patients / K. L. Johansen, F. O. Finkelstein, D. A. Revicki et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – Vol. 27, Issue 6. – P. 2418-2425.

Надійшла до редакції 03.11.2014

Прийнята до друку 21.11.2014