

© Колесник Н.А., 2016

УДК: 616.61-085.38-072.27:616.155.194.8

Н. КОЛЕСНИК

КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ХБП V ГД С АНЕМИЕЙ

N. KOLESNYK

CORRECTION OF IRON DEFICIENCY IN CKD V HD PATIENTS WITH ANEMIA

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine", Kyiv

Ключевые слова: дефицит железа, сывороточный ферритин, сатурация трансферрина, эритропоэз-стимулирующие лекарственные средства, железосодержащие лекарственные средства.

Keywords: iron deficiency, serum ferritin, transferrin saturation, erythropoiesis stimulating agent, iron containing medicine.

Резюме. Гемодиализ сопровождается потерями крови и таким образом железа (15-20 мл крови или 5-7 мг железа каждую сессию). Через гастроинтестинальный тракт, а у женщин во время месячных, теряется еще 400-800 мг железа. Без учета других возможных причин (лабораторные исследования, желудочно-кишечные проблемы и т.д.) потери железа могут достигать минимум 1,7 гр/год. Среднегодовое потребление железа составляет 0,5 – 1 гр. и только частично может компенсировать дефицит железа.

Таким образом, лечение больных ХБП V стадии методом гемодиализа создает условия для возникновения или усиления дефицита железа, что влечет за собой увеличение проявлений «анемии хронических заболеваний».

Согласно рекомендациям KDOQI (2006), нейтрального баланса железа можно достичь, обеспечив поступление железа 22-65 мг/неделю, что коррелирует с уровнем сывороточного ферритина (СФ) > 200 мг/л. Но вместе с тем, нет достаточных доказательств рутинно рекомендовать применение железосодержащих лекарственных средств (ЖСЛС), если СФ > 500 мг/л.

В рекомендациях KDIGO (2012) тоже не рекомендуется применять ЖСЛС, если у пациента СФ > 500 мг/л, а сатурация трансферрина (СТ) > 30%.

Таким образом, целевые уровни СФ и СТ у больных ХБП VД не установлены и на практике определяются конкретными клиническими задачами, которые необходимо решить: увеличить уровень гемоглобина без применения эритропоэзстимулирующих лекарственных средств или снизить дозу последнего, а это в свою очередь зависит от состояния обмена железа конкретного пациента (абсолютный или функциональный дефицит железа), периода его лечения, – додиализный, диализный и т.д.

Summary. Hemodialysis results in loss of 15-20 ml of blood or 5-7 mg of iron during each session or at least 1 g/year. Additional iron may be lost through the gastrointestinal tract and during the menstruation in women. Excluding others possible reasons (genitourinary issues, laboratory investigations iron losses can amount minimum 1.7g per year). Dietary iron intake (0.5 – 1.0 g/year) only partially offsets iron deficit.

According to KDOQI Anemia Guidelines (2006), "the average iv iron needed to maintain a stable serum ferritin (SF) level and in that way neutral iron balance, appears to be range 22-65 mg/week; this amount corresponds with SF > 200 mg/l at but the same time there is no sufficient evidence to recommend routine administration of iron if SF > 500 mg/l.

KDIGO Guidelines (2012) do not recommend routine use of iron supplementation in patients with transferrin saturation (TSAT) > 30% and SF > 500 mg/l.

Thereby the target SF and TSAT levels in CKD VД patients remain controversial and in practice are determined by specific clinical tasks requiring resolution: to increase hemoglobin level without erythropoiesis stimulating agents (ESA) administration, or to decrease ESA dose in its turn depends on specific patient's iron status (absolute or functional iron deficit) and treatment period, – predialysis or dialysis.

Гемодиализ сопровождается потерями крови и таким образом железа (15-20 мл крови или 5-7 мг железа каждую сессию). Через гастроинтестинальный тракт, а у женщин во время месячных, теряется

еще 400-800 мг железа. Без учета других возможных причин (лабораторные исследования, желудочно-кишечные проблемы и т.д.) потери железа могут достигать минимум 1,7 гр/год. Среднегодовое потребление железа составляет 0,5 – 1 гр. и только частично может компенсировать дефицит железа.

Таким образом, лечение больных ХБП V стадии методом гемодиализа создает условия для возникновения или усиления дефицита железа, что влечет за собой увеличение проявлений «анемии хронических заболеваний».

Колесник Николай Алексеевич
director@inephrology.kiev.ua

Согласно рекомендациям KDOQI (2006), нейтрального баланса железа можно достичь, обеспечив поступление железа 22-65 мг/неделю, что коррелирует с уровнем сывороточного ферритина (СФ) > 200 мг/л. Но вместе с тем, нет достаточных доказательств рутинно рекомендовать применение железосодержащих лекарственных средств (ЖСЛС), если СФ > 500 мг/л.

В рекомендациях KDIGO (2012) тоже не рекомендуется применять ЖСЛС, если у пациента СФ > 500 мг/л, а сатурация трансферрина (СТ) > 30%.

Таким образом, целевые уровни СФ и СТ у больных ХБП ВД не установлены и на практике определяются конкретными клиническими задачами, которые необходимо решить: увеличить уровень гемоглобина без применения ЭСЛС или снизить дозу последнего, а это в свою очередь зависит от состояния обмена железа конкретного пациента (абсолютный или функциональный дефицит железа), периода его лечения, — додиализный, диализный и т.д.

Данные о том, что фармакологические дозы эритропоэстимулирующих лекарственных средств (ЭСЛС) сами по себе могут принести вред [3], а внутривенное применение ЖСЛС способно повысить уровни гемоглобина даже в отсутствие явного

дефицита железа [4], привело к рекомендации KDIGO провести исследования внутривенного применения ЖСЛС пациентов с ХБП, которые не получали ни ЭСЛС, ни ЖСЛС, с сатурацией трансферрина < 30% и концентрацией ферритина сыворотки ≤ 500 мкг/л [10].

В настоящее время известны результаты нескольких РКИ с небольшими размерами выборок пациентов с ХБП ВД [1, 2, 6, 7, 8, 12], которые были посвящены изучению эффективности ЖСЛС для коррекции анемии. Основным выводом этих исследований было: внутривенные ЖСЛС более эффективны, чем пероральные (для пополнения запасов железа, уменьшения анемии и снижения доз применяемых ЭСЛС. Кроме этого, было продемонстрировано, что новые препараты железа, такие как ферумокситол, карбоксимальтоза железа, изомальтозид железа, которые связывают железо, минимизируя высвобождения лабильного железа во время инфузий, обеспечивая лучшую переносимость лечения [7]. Однако остается выяснить, имеют ли эти ЖСЛС преимущества по сравнению с классическими энтеральными или парентеральными ЖСЛС с учетом отдаленных рисков и пользы (табл. 1).

Таблица 1

Потенциальные риски и преимущества внутривенных ЖСЛС

Потенциальные риски применения внутривенных ЖСЛС	Преимущества внутривенных ЖСЛС
<ul style="list-style-type: none"> ● Воспаление ● Оксидативный стресс ● Цитотоксичность ● Дисфункция эндотелия ● Анафилаксия ● Гемосидероз ● Бактериальные инфекции ● Сердечно-сосудистые побочные реакции ● Смертность 	<ul style="list-style-type: none"> ● Лучшая биодоступность ● Быстрое достижение эффекта ● Нет проблем с комплаенсом ● Больше повышение гемоглобина ● Снижение потребности в ЭСА ● Снижение потребности в гемотрансфузиях

Более высокая частота сердечно-сосудистых событий и инфекций у пациентов с ХБП, получавших внутривенные ЖСЛС, не вызывает сомнений. Некоторые предшествовавшие обсервационные исследования свидетельствовали, что высокие внутривенные дозы ЖСЛС увеличивают риск сердечно-сосудистых событий и смертность, включая результаты анализа недавнего исследования Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) [5], хотя превалировали конфликтующие результаты [4].

Какие могут быть объяснения этих противоречивых результатов? Прежде всего, обсервационные

исследования носят исключительно предположительный характер. Они не могут продемонстрировать причинную взаимосвязь. Доступные РКИ [1, 2, 6, 7, 8, 12] имеют небольшой размер выборки и часто небольшую длительность. Что касается коррекции анемии, мета-анализ 2012 выявил различия уровня гемоглобина в пользу внутривенных ЖСЛС [13]. Однако, одно исследование в том же мета-анализе, не продемонстрировало различий в достигнутых уровнях гемоглобина между группами. Авторы заключили, что наблюдался лучший ответ уровня гемоглобина на внутривенные ЖСЛС у пациентов на диализе, но этот эффект был зна-

чительно менее выражен у пациентов с ХБП, не получающих гемодиализ. Вместе с тем следует отметить, что в другом РКИ длительностью всего 3 месяца, где сравнивались эффективность внутри-

венных и пероральных ЖСЛС у больных ХБП V ГД были получены результаты, свидетельствующие о преимуществах внутривенного введения ЖСЛС (рис. 1) [8].

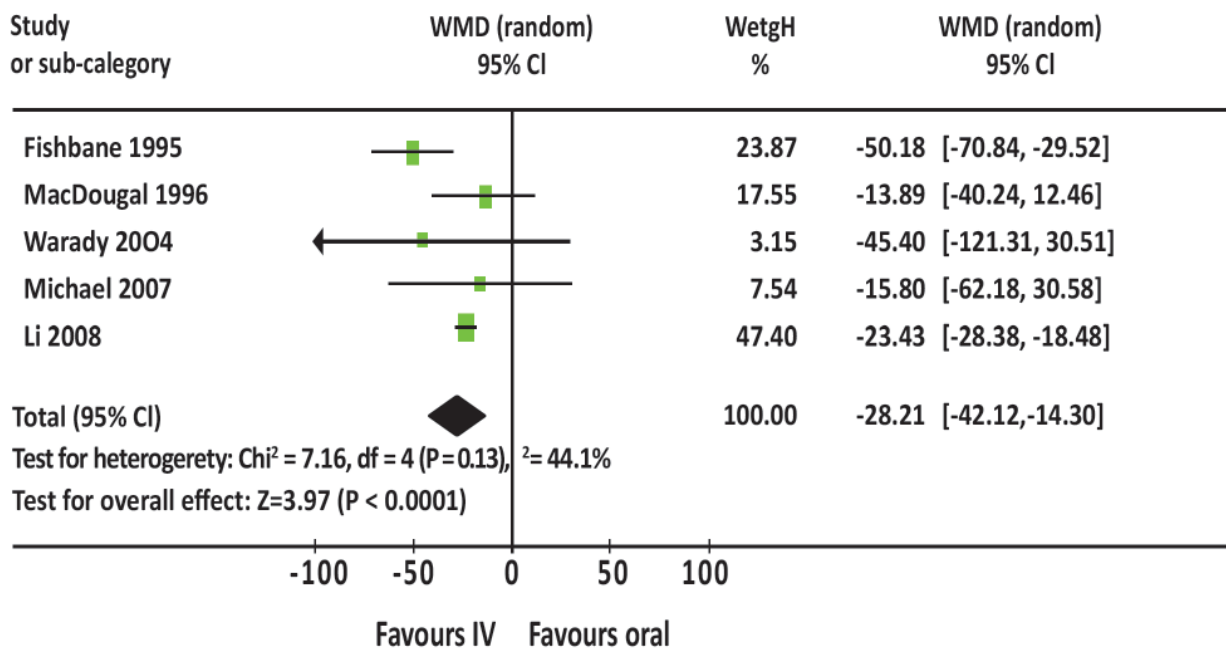


Рис. 1. Эффект применения в/в vs. пероральных ЖСЛС на содержание Hb у пациентов с ХБП V ГД [8].

Исследователи FIND-CKD [7] сообщали о среднем повышении уровня гемоглобина от исходного в течение 52 недель на 1,0 г/дл в группе перорального железа и на 0,9 г/дл в группе более низкого целевого уровня ферритина; и на 1,4 г/дл в группе более высокого целевого уровня ферритина. Хотя различия в средних уровнях гемоглобина между пероральным железом и группой высокого целевого уровня ферритина были достоверны, разница была очень небольшой. Более того, доза перорального сульфата железа составляла всего 100 мг дважды в сутки, значительно ниже, чем доза сульфата железа 325 мг трижды в сутки, которая применялась в исследовании REVOKE. Недавно было высказано предположение, что применение цитрата железа может привести к лучшему всасыванию железа в кишечнике, чем применение стандартных солей железа, в дополнение к его свойствам фосфатбиндера. Однако, отдаленные результаты по безопасности еще предстоит оценить [11].

Различия в исходах пациентов исследований REVOKE и FIND-CKD могут быть обусловлены несколькими причинами, как подробно обсуждалось R. Agarwal et al. [2]. Они включали различные критерии включения и исключения больных, модальности лечения, время экспозиции ЖСЛС, рапортирование побочных реакций. Интересно

отметить, что в исследовании FAIR-HF пациентов в ХБП 2-3 стадий коррекция дефицита железа приводила к улучшению симптомов сердечной недостаточности. Возможно, что внутривенное применение препаратов железа может быть полезным или пагубным в зависимости от степени тяжести ХБП и предшествующих сопутствующих заболеваний [12].

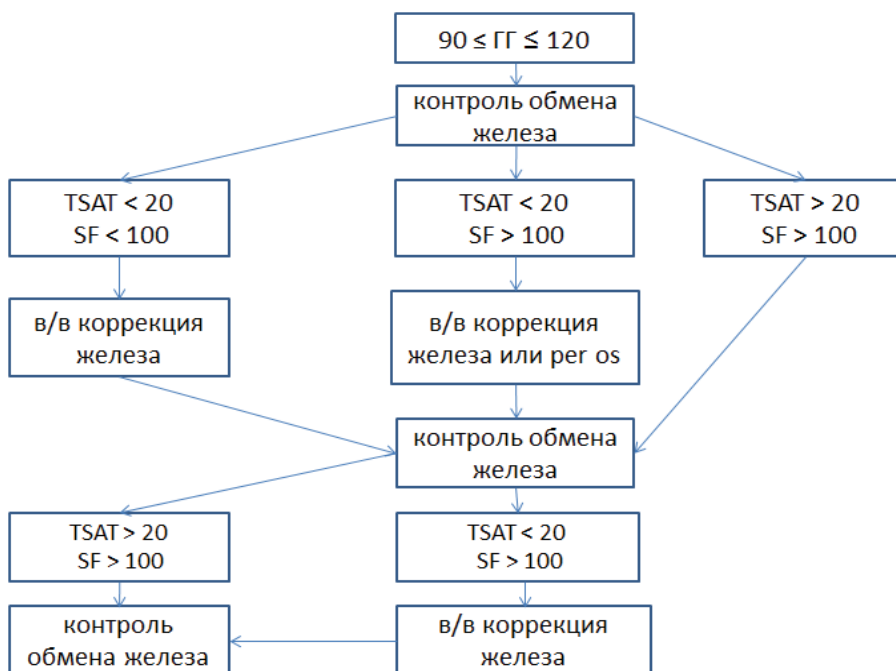
В связи со значительной противоречивостью имеющихся данных для определения применимых в практике рекомендаций коррекции железодефицита, в 2014 году состоялась конференция «KDIGO Controversies Conference on Iron Management in Chronic Kidney Disease». Далее приводим основные выводы конференции.

Нет достаточных данных для пересмотра «KDIGO Anemia Management Guideline».

Решением конференции подтверждена важность использования клиницистами рекомендаций KDIGO 2012 [11] в повседневной клинической практике.

Адаптированные KDIGO рекомендации касательно коррекции железодефицита у больных ХБП V ГД представлены на рис. 3.

Коррекция дефицита железа у больных ХБП V ГД без ЭСЛС



Коррекция дефицита железа у больных ХБП V ГД, получающих ЭСЛС

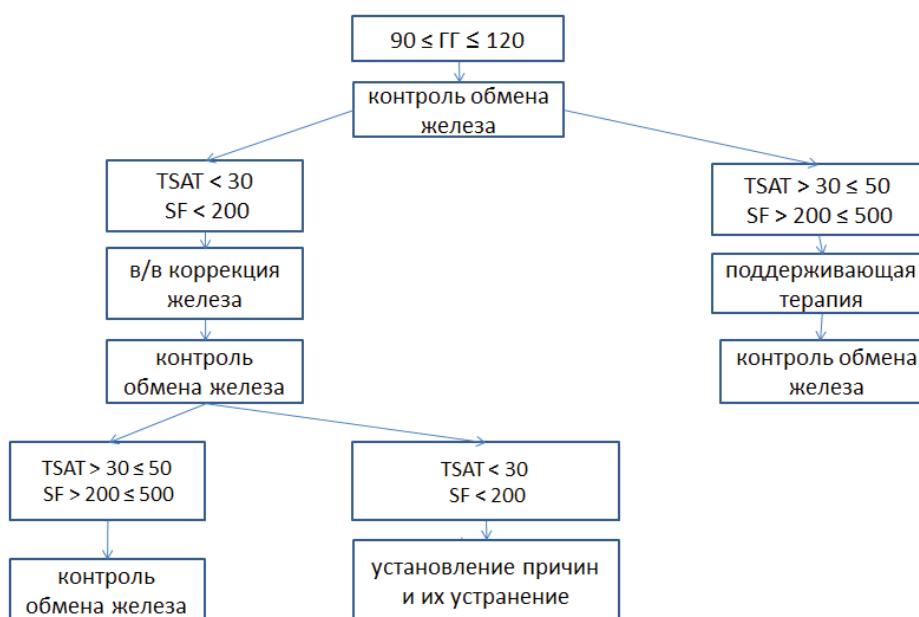


Рис. 3. Адаптированные KDIGO рекомендации касательно коррекции железодефицита у больных ХБП V ГД.

Для устранения существующих противоречий необходимо осуществить РКИ с большим размером выборки, посвященному исследованию влияния внутривенного ЖСЛС на исходы у пациентов с ХБП VД. Такое исследование, PIVOTAL, в настоящее время продолжается в Объединенном Королевстве (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013%20002267%2025/GB>).

Первичным исходом в этом исследовании яв-

ляется время наступления летального исхода от всех причин или сочетание нефатальных сердечно-сосудистых событий. Будут также исследованы несколько вторичных конечных точек.

Надеемся, что это исследование позволит определить границу между полезными и пагубными дозами внутривенных ЖСЛС, целевыми уровнями ферритина сыворотки и сатурации трансферрина у больных на ХБП VГД.

ЛИТЕРАТУРА:

1. A Randomized Comparison of Ferumoxytol and Iron Sucrose for Treating Iron Deficiency Anemia in Patients with CKD/ Macdougall I., Strauss W., McLaughlin J., [et al.] // CJASN. – 2014. - V 9. – P.705 - 712.
2. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease/ Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK.// Kidney Int. – 2015. – V. 88.
3. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease / Pfeffer M. A., Burdmann E. A., Chen C. Y., [et al.] // N Engl J Med. – 2009. – V. 361. – P. 2019-2032.
4. Considerations and challenges in defining optimal iron utilization in hemodialysis / Charytan D.M., Pai A.B., Chan C.T., [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2015. – V. 26. – P. 1238-1247.
5. Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality/ Bailie G.R., Larkina M., Goodkin D.A., [et al.] // Kidney Int. – 2015. – V. 87. – P. 162-168.
6. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial / Pisani A., Riccio E., Sabbatini M., [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2015. – V. 30. – P. 645-652.
7. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia/ Macdougall I.C., Bock A.H., Carrera F., [et al.] // Nephrol Dial Transplant . – 2014. – V. 29. – P. 2075-2084.
8. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis/ Rozen-Zvi B., Gafer-Gvili A., Paul M., [et al.] // Am J Kidney Dis. – 2008. – V. 52. – P. 897-906.
9. Iron supplementation associates with low mortality in pre-dialyzed advanced chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: a nationwide database analysis/ Kuo K.L., Hung S.C., Liu J.S., [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2015. – Vol. 30, - P. 1518-1525
10. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease// KI. – 2012. – V. 2. – P. 279-335.
11. Oral or intravenous iron for anemia correction in chronic Kidney disease/ Drüeke T.B., Massy Z.A.// KI. – 2015. – V. 88. – P. 673-676
12. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study/ Ponikowski P., Filippatos G., Colet J.C., [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2015. – V. 17. – P. 329-339.
13. Parenteral versus oral iron for adults and children with chronic Kidney disease (Review). Abromki J., Hodson E.M., Craig J.C., Webster A.C. The Cochrane Library 2012, issue 1.

Надійшла до редакції 19.02.2016

Прийнята до друку 23.02.2016