

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 эритропоэз-стимулирующими 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: Видавель Заславський О.Ю., 2012. — С. 121-128.

Получено 12.10.15
UA/XMP/1115/0017 ■