

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВОСПОЛНЕНИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

В. Ермоленко, доктор медицинских наук, профессор,
РМАПО, Москва
E-mail: nephrology@mail.ru

Представлены новые данные о метаболизме железа, причинах железодефицита у больных, получающих заместительную почечную терапию, и методах его восполнения. Приведены характеристики недавно утвержденного Фармкомитетом РФ нового препарата железа Космофер. Акцентируются его безопасность и возможность однократного введения больших доз.

Ключевые слова: гемодиализ, дефицит железа, парентеральное восполнение, низкомолекулярный декстран железа, Космофер.

Дефицит железа наблюдается у 25% населения Земли, а выраженной железодефицитной анемией страдают не менее 200 млн человек. В организме взрослого человека содержится 4,5–5,5 г железа, половина которого (2,6 г – 57%) находится в циркулирующих эритроцитах и 0,42 г (9%) – в миоглобине. На негемовое железо (ферритин и трансферрин) приходится 1,5 г. В сыворотке крови и лимфе все железо практически связано с белками, и общее его количество не превышает 7 мг.

В составе ферропротеинов у мужчин железо содержится в количестве 50 мг на 1 кг массы тела, у женщин – в количестве 40 мг/кг. Количество функционально активного двухвалентного железа (Fe^{2+}) у мужчин и женщин практически одинаково, однако запасы железа, сохраняющиеся в виде ферритина в ретикоэндотелиальной системе, печени, костном мозге и т.д., у женщин в 2 раза ниже. В периоды полового созревания и во время беременности содержание функционального железа возрастает, в то время как запасы железа остаются прежними, что в конечном счете является одной из причин развития железодефицитной анемии, свойственной в первую очередь женщинам детородного возраста и подросткам.

С пищей в организм человека ежесуточно поступает 12–18 г железа, однако всасывается в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки всего около 1,0 г, в связи с чем при недостаточном потреблении железа (вегетарианцы) или при его повышенных потерях (кровотечения) закономерно развивается железодефицит, который у больных с хронической болезнью почек (ХБП) усугубляет анемию, связанную с недостаточной продукцией эндогенного эритропоэтина (ЭРП).

У больных с ХБП III–IV стадий основной причиной дефицита железа является ограничение потребления белка (миоглобина); при заместительной почечной терапии (ЗПТ) дефицит железа обусловлен кровопотерями, спонтанными и ятрогенными (создание и использование сосудистого

доступа), необходимостью приема фосфатсвязывающих гелей, препятствующих всасыванию железа, снижением абсорбции железа в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) из-за нередко сопутствующей ахлоргидрии. Запасы железа в организме сокращаются при ЭРП-терапии, повышающей расходы железа в связи с усилением эритропоэза, однако ЭРП-терапия не влияет на всасывание железа в ЖКТ.

Как у здоровых людей, так и у больных с ХБП регуляция системного баланса железа осуществляется в ЖКТ (место абсорбции железа), поскольку в организме человека не существует механизмов, влияющих на экскрецию железа.

Апикальную мембрану энтероцитов неорганическое негемовое железо преодолевает с помощью транспортера-1 дивалентных металлов (DMT1), захватывающего одновременно и ион водорода, необходимый для закисления среды. В кислой среде повышается активность ферроредуктазы, конвертирующей Fe^{3+} в Fe^{2+} . Экспрессия ферроредуктазы усиливается на фоне гипоксии и железодефицита, а мутация гена DMT1 (в G185R) не только индуцирует микроцитарную железодефицитную анемию у животных, но и конвертирует DMT1 в кальциевый канал L-типа [6, 7].

Поступившее в энтероцит железо частично депонируется внутриклеточно в виде ферритина или выходит из клетки с участием ферропортина, активность которого положительно регулируется гепестином и(или) церулоплазмином и отрицательно – гепсидином. Гепестин и церулоплазмин восстанавливают Fe^{2+} в Fe^{3+} , которое циркулирует в комплексе с трансферрином.

Гепсидин – синтезируемый в печени белок, усиливающий антимикробные свойства мочи [13], – оказался, как выяснилось впоследствии, основным регулятором биодоступности и поступления железа в различные органы и ткани. Уровень гепсидина в крови повышается при воспалительных процессах, что сопровождается уменьшением абсорбции железа в ЖКТ и его выхода из энтероцитов, макрофагов и других клеток, что считается основной причиной анемии хронического заболевания.

У больных, находящихся на ЗПТ и в первую очередь – на хроническом гемодиализе, создаются все условия для развития железодефицита: спонтанные и ятрогенные кровопотери достигают у них 2–5 л в 1 год; больные постоянно принимают фосфатсвязывающие гели, нарушающие абсорбцию железа в ЖКТ; у большинства пациентов постоянно повышена концентрация в сыворотке крови C-реактивного белка, что свидетельствует о субклинически протекающем воспалении. Расчеты показали, что суммарные потери железа у больных на гемодиализе составляют 1500–1700 мг в год, которые невозможно компенсировать пероральным назначением препаратов железа. В силу этого у больных на гемодиализе дефицит железа, критерии которого приведены в таблице, необходимо восполнять внутривенным введением железа.

Наиболее часто у больных на ЗПТ и существенно реже у пациентов с преддиализной хронической почечной недостаточностью (ХПН) внутривенное восполнение дефицита железа производят сахаратом железа (венофер), низкомолекулярным декстраном железа – НМДЖ (Космофер) и глюконатом железа (Феррлецит), хотя в последнее время появились и новые формы инфузионных железосодержащих препаратов – монофер (изомальтозид железа), ferumoxylol и ferinject (ferric carboxymaltose). В России официально разрешено применение венофера и Космофера.

Декстран железа был создан в 1954 г. и впервые с успехом применен у больных на поддерживающем гемодиализе в 1967 г. В последующие 46 лет высокомолекулярный декстран железа (ВМДЖ, фирменные названия – Dexfergum и Imferon) оставался единственным разрешенным в США препаратом для внутривенного введения.

По структуре ВМДЖ напоминает ферритин, в котором оксидгидроксид железа (III) окружен не белковой сферой, апоферритином, а молекулами полимеризованного декстрана. Молекулярная масса Dexfergum равна 267 тыс. Да, а его введение нередко сопровождается не только общетоксическими проявлениями, свойственными и другим соединениям железа (боли в грудной клетке и пояснице, гипотензия, тахикардия, одышка, потливость, тошнота, рвота), но и аллергическими реакциями, включая развитие анафилактического шока со смертельным исходом.

Анафилактические реакции немедленного типа обусловлены IgE-антителами и возникают у больных, ранее леченных декстраном железа (ДЖ). У пациентов, не контактировавших с ВМДЖ, аналогичные реакции называют анафилактоидными. Считается, что их возникновение связано со способностью антител к бактериям ЖКТ реагировать с декстраном. Токсические реакции (боль в месте инъекции, тошнота, диарея), возникающие во время или непосредственно после введения, обусловлены лабильным железом, высвобождающимся из носителя, и их появление зависит от стабильности связи между носителем и железом, являющейся наиболее прочной у ДЖ. Лихорадка, артралгии, боли в мышцах, лимфоаденопатия, возникающие через 24–48 ч после введения, обусловлены, как полагают, отложением железа в этих органах и проходят самостоятельно. В отсроченных на 5–7 дней реакциях, напоминающих сывороточную болезнь, ведущую роль играют иммунологические механизмы.

Способность ВМДЖ индуцировать аллергические реакции привела к появлению в 1992 г. на фармацевтическом рынке в США нового модифицированного ДЖ с молекулярной массой 165 тыс. Да. В настоящее время, кроме США, он зарегистрирован еще в 50 странах. В Европе, включая Россию, этот препарат получил название Космофер (в США – Infed).

Снижение молекулярной массы ДЖ не повлияло на эффективность препарата, но существенно повысило его безопасность. Согласно R. Fletes и соавт. (2001), проанализировавших данные о 841 252 внутривенных инфузиях ДЖ, частота побочных реакций на введение НМДЖ оказалась в 8,1 раза меньше, чем при инфузии ВМДЖ, и стала сопоставимой с таковой при введении других соединений железа [8].

По данным FDA (US Food and Drug Administration), в период с 1998 по 2000 г. в США было инфузирвано 21 060 тыс. доз ВМДЖ, НМДЖ и феррлечита. Число побочных реакций составило соответственно 1112; 518 и 271, а на 1 млн инфузий пришлось соответственно 57,9; 11,6 и 49,6 серьезных побочных реакций, угрожающих жизни [4]. Аналогичное исследование, в котором сравнивали частоту побочных реакций на инфузии ВМДЖ, НМДЖ, феррлечита и венофера, повторили через 2 года [5]. За период с 2001 по 2003 г. произведено 30 063 тыс. инфузий упомянутых препаратов, во время которых частота побочных реакций составила 331; 299; 232 и 175 соответственно, а на 1 млн инфузий пришлось 11,3; 3,3; 0,9 и 0,6 угрожающей жизни по-

бочной реакции. Введение каждого соединения железа сопровождалось по крайней мере 1 смертельным исходом и 5 угрожающими жизни побочными реакциями. Авторы исследования делают обоснованный вывод, что соединения железа обладают сравнимой безопасностью и при их выборе для лечения больных на ЗПТ следует учитывать не только безопасность, но и другие характеристики: способность усиливать оксидативный стресс, ослаблять иммунитет и, наконец, стоимость. В США стоимость 1,0 г венофера почти в 2 раза выше, чем НМДЖ (1032 против 565,58 долл. США), хотя в Европе венофер несколько дешевле, чем в США.

В отечественных и европейских рекомендациях по лечению анемии у больных с ХБП препаратом выбора для восполнения дефицита железа назван венофер как наиболее безопасный. Однако это не вполне справедливо.

В последние годы проведены прямые сравнения безопасности и эффективности соединений железа. Т. Sav и соавт. [15] вводили внутривенно больным 2 групп (по 30 гемодиализных больных) венофер или Космофер (по 75 мг элементарного железа, растворенного в 100 мл физиологического раствора) и зарегистрировали 11 побочных реакций у пациентов, получавших НМДЖ, и 13 – у леченных венофером. Виды побочных реакций (зуд, тошнота, гипотензия, потливость и т.д.) в группах не различались. К. Moniem и S. Bhandari [11, 12] переводили на 6 мес 39 стабильных диализных больных с венофера (100 мг 1 раз в неделю) на лечение Космофером в той же дозе. На фоне применения железа у больных не выявлено различий в гемоглобине, уровне ферритина, дозе рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭРП). Побочные реакции в виде головной боли, диареи, тошноты, приливов, болей в грудной клетке зарегистрированы в 5 случаях при 211 инфузиях венофера и в 7 случаях при 2287 инфузиях Космофера. Анафилактических реакций не отмечено. У 3 пациентов с непереносимостью венофера развилась побочная реакция на Космофер. Лечение Космофером позволило сэкономить по 77 английских фунтов на 1 больного.

Каждое из применяемых соединений железа содержит так называемое лабильное железо, образующееся после внутривенного введения. Не связанное с трансферрином лабильное железо способно усугубить окислительный стресс. Концентрация лабильного железа после введения ДЖ, феррлечита и венофера составляла соответственно 0,232; 3,8 и 10,1 мкм [3]. Введение феррлечита сопровождалось максимальным повышением концентрации в крови малонового диальдегида и появлением в циркуляции продуктов перекисного окисления липидов.

Усугубление окислительного стресса, индуцированного введением препаратов железа, влияет на состояние сердеч-

Основные показатели обмена железа

Показатель	Железо-дефицит	Допустимые значения	Оптимальные значения
Ферритин сыворотки, мкг/л	<100	100–800	200–500
Насыщение трансферрина, %	<20	>20	30–50
Процент гипохромных эритроцитов	>10	<10	<2,5

но-сосудистой системы. У 10 диализных больных внутривенное введение препаратов железа в увеличивающихся дозах сопровождалось учащением приступов стенокардии [10]. Из 78 больных на хроническом гемодиализе, получавших для коррекции анемии рчЭРП и венофер, у 18 отмечено повышение в сыворотке крови концентрации сердечного тропонина Т (сТnT) – субъединицы актин-миозинового комплекса, свидетельствующего о повреждении кардиомиоцитов. Эти больные получили в 2 раза большую дозу железа, у них был выше уровень ферритина в сыворотке крови и больше сроки лечения гемодиализом [9]. В то же время не получено данных о том, что внутривенная ферротерапия отрицательно влияет на выживаемость диализных больных, хотя перегрузка железом повышает склонность пациентов к инфекции. Во всяком случае внутривенные инфузии железа прекращают у больных с сепсисом.

Как упоминалось, НМДЖ характеризуется прочной связью между железом и декстраном, предупреждающей поступление после инфузии и в циркуляцию большого количества свободного железа. Эта особенность позволяет однократно вводить от 1,0 до 3,0 г НМДЖ (общая инфузионная доза – ОИД), что используется у больных после хирургических вмешательств, у женщин с гинекологической патологией (маточные кровотечения), при неэффективности перорального лечения, когда потери железа превышают его пероральное поступление, у больных на перитонеальном диализе или с предиализной ХПН, у которых необходимо создать запасы железа в организме (например, перед назначением рчЭРП).

Для расчета ОИД используется следующая формула: ОИД (в мг) = масса тела (в кг) × Нб (целевой – текущий) × 3,84+500 мг.

Существуют и другие формулы расчета ОИД и таблицы, позволяющие вычислять ОИД для различных уровней целевого гемоглобина.

Инфузия вычисленной ОИД позволяет избегать вторичных введений железа. Ударная доза железа или дробное введение такой же дозы препарата дают аналогичный гемостимулирующий эффект, однако разовое введение 1000 мг НМДЖ в 2,5 раза дешевле, чем 10 инфузий по 100 мг.

ОИД обычно добавляют к 500 мл стерильного физиологического раствора (или 5% глюкозы) и после тестовой дозы вводят капельно в течение 4–6 ч, однако время введения можно уменьшить без ущерба для безопасности больного. Так, недавно появилось сообщение, что 1,0 г НМДЖ вводили 189 больным в течение 60 мин без каких-либо серьезных побочных явлений [1].

Космофер выпускается в виде ампулированного раствора (2 мл), содержащего в 1 мл 50 мг элементарного железа. При дробном введении 2–4 мл раствора Космофера (100–200 мг железа) вводят 1–2 раза в неделю внутривенно капельно в течение 30 мин, предварительно добавив его в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия, хотя возможно и болюсное введение препарата [2].

Раствор Космофера содержит железо в виде стабильного комплекса железа (III) – гидроксид – и декстрана и, поскольку железо находится в неионной форме, оно прак-

тически не токсично. После инфузии Космофера содержание ферритина в сыворотке достигает максимума на 7–9-й день и возвращается к исходному уровню через 3 нед. В практическом отношении важно, что внутривенно введенный Космофер не обнаруживается в отработанном диализирующем растворе при использовании диализаторов с мембранами различной проницаемости. В то же время высокая молекулярная масса препарата (165 тыс. Да) не позволяет ему при сохранной функции почек преодолевать клубочковый фильтр, что предупреждает повреждение канальцев [14].

Литература

1. Auerbach M., Pappadakis J., Bachrain H. et al. Rapid (sixty minutes) infusion of one gram of low molecular iron dextran: safety and efficacy profile // Abstr. ASN, San Diego, 2009, № 19101.
2. Auerbach M., Winchester J., Wabag A. et al. A randomized trial of three iron dextran infusion methods for anemia in EPO-treated dialysis patients // Am. J. Kidney Dis. – 1998; 31: 81–86.
3. Barton A., Boyd A., McQuade Ch. et al. Comparison of oxidative stress markers after intravenous administration of iron dextran, sodium ferric gluconate and iron sucrose in patients undergoing hemodialysis // Pharmacotherapy. – 2007; 27: 343–350.
4. Chertow G., Mason Ph., Vaage-Nielsen O. et al. On the relative safety of parenteral iron formulation // NDT. – 2004; 19: 1571–1575.
5. Chertow G., Mason Ph., Vaage-Nielsen et al. Update on adverse drug events associated with parenteral iron // NDT. – 2006; 21: 378–382.
6. Fleming M., Romano M., Su M. et al. Nramp 2 is mutated in the anemic Belgrade (6) rat: evidence of a role it Nramp 2 in endosomal iron transport // Proc. Nat. Acad. Sci USA. – 1998; 95: 1198–1153.
7. Fleming M., Trenor C., Foerzler D. et al. Microcytic anemia mice have a mutation in Nramp 2, candidate iron transporter gene // National. Genet. – 1997; 16: 383–386.
8. Fletes R., Lazarus M., Gage J. et al. Suspected iron dextran-related adverse drug events in hemodialysis patients // Am. J. Kidney Dis. – 2001; 37: 743–749.
9. Guz G., Sabinarslan A., Dhondt A. et al. Elevated cardiac troponin T in hemodialysis patients receiving more intravenous iron sucrose // Renal Fail. – 2004; 26: 663–672.
10. Malindres P., Sioulis A., Avgerion E. et al. Associated between intensive intravenous iron treatment and angina pectoris in hemodialysis patients // Clin. Nephrol. – 2006; 66: 312–313.
11. Moniem K., Bhandari S. Tolerability and efficacy of parenteral iron therapy in hemodialysis patients: a comparison of preparations // Transfusion Altern. Transfusion Med. – 2007; 9: 37–42.
12. Moniem K., Bhandari S. Tolerability and efficacy of parenteral iron therapy in haemodialysis patients // J. Am. Soc. Nephrol. – 2003; 14: 705A.
13. Parc C., Valore E., Waring A. et al. Hcpidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver // J. Biol. Chem. – 2001; 276: 7806–7810.
14. Sanai T., Oochi N., Okada M. et al. Effect of saccharated ferric oxide and iron dextran on the metabolism of phosphorus in rats // J. Lab. Clin. Med. – 2005; 146: 25–29.
15. Sav T., Tokgoz B., Sipahioğlu M. et al. Is there a difference between the allergic potencies of the iron sucrose and low molecular weight iron dextran? // Renal fail. – 2007; 29: 423–426.

NEW FEASIBILITIES OF IRON DEFICIENCY COMPENSATION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Professor V. Ermolenko, MD

Russian Moscow Academy of Postgraduate Education, Moscow

The paper provides new data for iron metabolism, causes of iron deficiency in patients receiving renal replacement therapy, and its replenishment methods. It characterizes the novel iron preparation Cosmofer recently approved by the Pharmacological Committee of the Russian Federation. Its safety and possible once-daily large-dosage are emphasized.

Key words: hemodialysis, iron deficiency, parenteral replenishment, low-molecular-weight iron dextran, Cosmofer.