

Дефицит железа и железодефицитная анемия (ЖДА) являются ведущими причинами нетрудоспособности и частыми осложнениями при широком круге состояний, таких как хроническая болезнь почек (ХБП), воспалительные заболевания кишечника и другие желудочно-кишечные нарушения, беременность и послеродовый период, обильные менструальные кровотечения, рак, хроническая сердечная недостаточность. Основными патофизиологическими механизмами развития дефицита железа и ЖДА являются хроническое кровотечение, нарушения всасывания и воспаление. Поскольку железо не только участвует в гемоглобинзависимом транспорте кислорода, но и выполняет другие задачи в организме, дефицит этого микроэлемента, даже без развития анемии, может ассоциироваться с повышенной утомляемостью, снижением физической активности и качества жизни. Поэтому лечение дефицита железа и ЖДА является важным аспектом в снижении заболеваемости и улучшении качества жизни пациентов. Применение препаратов железа рекомендовано в практических клинических руководствах различных областей медицины. В целом по эффективности и времени получения клинического ответа парентеральные (внутривенные) препараты железа превосходят или как минимум не уступают пероральным средствам.

Поскольку при внутривенном применении железо попадает непосредственно в ретикулоэндотелиальную систему из крови, такой путь введения позволяет преодолеть проблему сниженной кишечной абсорбции, а также избежать большинства желудочно-кишечных побочных эффектов, ограничивающих использование пероральных препаратов железа.

Выбор в пользу внутривенных или пероральных препаратов железа в качестве первой линии терапии зависит от типа дефицита железа (абсолютный или функциональный), необходимой скорости достижения эффекта, переносимости и стоимости лечения.

Дефицит железа может быть абсолютным (истощение запасов железа) или функциональным (сниженная или субоптимальная доступность железа, несмотря на нормальное или даже повышенное его содержание в депо).

Абсолютный дефицит железа может быть следствием хронической кровопотери (например, из-за обильных менструальных кровотечений), увеличения его потребности (например, во время беременности), низкого содержания этого микроэлемента в рационе питания или нарушения его всасывания. У больных с абсолютным дефицитом железа применение соответствующих пероральных препаратов должно рассматриваться в первую очередь, если нет необходимости в срочном устранении дефицита. Медленный ответ на прием пероральных препаратов железа (из-за низкой абсорбции) является, в частности, одним из факторов, ограничивающих их применение в предоперационном лечении анемии.

Функциональный дефицит железа ассоциируется в первую очередь с хроническими заболеваниями (индуцированное воспалением блокирование железа приводит к развитию анемии) и/или быстрым увеличением потребления железа (например, при лечении препаратами, стимулирующими эритропоэз). Так, у пациентов с функциональным дефицитом железа на фоне воспаления опосредуемое ферропортином высвобождение железа из эритроцитов и макрофагов может уменьшаться под влиянием гепсидина. Это главный регулятор гомеостаза железа, уровень которого повышается под воздействием провоспалительных цитокинов. Следовательно, и так низкая кишечная абсорбция пероральных препаратов железа у здоровых лиц уменьшается еще на >50% у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, что при отсутствии лечения может привести к развитию анемии. Поэтому внутривенные комплексы железа, которые захватываются макрофагами непосредственно из крови, позволяют преодолеть проблему сниженного высвобождения железа у пациентов с хроническими заболеваниями. Но следует отметить, что гомеостаз железа также может быть нарушен под влиянием гипоксии и клеточного дефицита железа посредством гепсидиннезависимых факторов. Таким образом, уровень гепсидина не должен служить суррогатным маркером состояния обмена железа или ответа на лечение анемии. У пациентов с функциональным дефицитом железа на фоне терапии эритропоэз-стимулирующими средствами пероральное применение железа может быть достаточным при условии его нормальной абсорбции. Однако у пациентов с нарушениями всасывания железа (например, при наличии онкологической патологии или воспалительного заболевания) необходима внутривенная терапия препаратами железа.

Y. Beguin, A. Jaspers, отделение гематологии Университетского госпиталя г. Льеж, Бельгия

Сахарат железа — характеристики, эффективность и регуляторные аспекты общепризнанного метода лечения дефицита железа и железодефицитной анемии в разных областях медицины

Обзор рынка парентеральных препаратов железа

Имеющиеся в настоящее время препараты железа для внутривенного введения представлены шестью соединениями этого микроэлемента с углеводами: сахарат железа (СЖ), глюконат железа, карбоксимальтозат железа, декстран железа (высоко- и низкомолекулярный), изомальтозид железа и ферумокситол.

Применение СЖ непрерывно увеличивалось в течение 2003–2009 гг., и в 2005 г. он занял ведущее место среди внутривенных препаратов железа, опередив глюконат железа (G.R. Bailie et al., 2011). В первом квартале 2009 г. продажи сахарата железа составили примерно 4,7 млн доз, глюконата железа — 2,6 млн доз, декстрана железа — 600 тыс. доз. Другие соединения не включены в данный анализ, так как были выведены на рынок позже.

Примечательно, что высокомолекулярный декстран железа ассоциировался с более высокой частотой нежелательных явлений (как общих, так и жизнеугрожающих), чем другие внутривенные соединения железа (G.M. Chertow et al., 2006) и не одобрен в Европе.

В последние годы на рынок были выведены так называемые симилары СЖ. Эти продукты были утверждены в качестве генериков. Однако растет количество клинических (E.S. Lee et al., 2013; A. Martin-Malo et al., 2012; J. Rottembourg et al., 2011; J. Stein et al., 2008) и доклинических (A. Martin-Malo et al., 2012; J.E. Toblli et al., 2012) данных, ставящих под сомнение взаимозаменяемость оригинального препарата СЖ и симиларов.

Характеристики препарата и особенности применения

Лекарственное средство Венофер (действующее вещество — железо в виде комплекса гидроксида железа (III) и сахарозы со средней молекулярной массой 45 700 Да) представляет собой темно-коричневый коллоидный раствор, который содержит 20 мг железа на 1 мл. Он доступен в ампулах или флаконах по 5 мл раствора (100 мг железа).

Помимо действующего вещества, препарат СЖ Венофер содержит только воду для инъекций и гидроксид натрия для получения требуемого рН (10,9). СЖ следует вводить только внутривенно: капельно (после разведения в 0,9% растворе хлорида натрия), в виде медленной внутривенной инъекции или через венозную линию диализа. Суммарная доза СЖ определяется индивидуально на основе расчетного показателя дефицита железа. Как и другие углеводные комплексы железа для парентерального применения, СЖ захватывается преимущественно макрофагами ретикулоэндотелиальной системы путем эндоцитоза. СЖ не подходит для внутримышечного введения. В случае более слабых углеводных комплексов железа, таких как СЖ и глюконат железа, углеводы в значительной степени диссоциируют в плазме крови, поэтому макрофагами поглощается преимущественно только железосодержащее полинуклеарное ядро комплекса. Железо, которое высвобождается в крови, может соединяться с трансферрином и другими связывающими белками. Соответственно, СЖ можно применять в более низких разовых дозах (обычно 200 мг железа до 3 раз в неделю), чем более стабильные продукты, такие как карбоксимальтозат железа. Применение низких доз СЖ с короткими интервалами хорошо вписывается в обычные схемы гемодиализа.

Фармакокинетика и фармакодинамика

У здоровых добровольцев (n = 12, масса тела 50–84 кг), СЖ (Венофер, однократная доза, 100 мг железа) быстро выводился из сыворотки крови с периодом полувыведения $5,3 \pm 1,6$ ч и общим клиренсом $1,23 \pm 0,22$ л / ч ($20,5 \pm 3,7$ мл/мин) (Danielson BG et al., 1996). Вклад почечной

элиминации в выведение железа был очень небольшим (в среднем <5%). Уровни ферритина в сыворотке значительно возросли уже через 8–10 ч и повысились вдвое через 24 ч.

У пациентов с анемией (n = 6) однократный прием 100 мг железа в виде комплекса СЖ с радиоактивной меткой ($^{52}\text{Fe} / ^{59}\text{Fe}$) продемонстрировал быстрое поглощение в печени, селезенке и костном мозге с достижением максимальных показателей через 10, 20 и 100 мин после введения, соответственно (Beshara S et al., 1999). Уровень сывороточного ферритина и насыщение трансферрина выросли через 24 ч и 1 неделю. До 97% введенного железа было использовано для синтеза гемоглобина, и в течение 3–4 недель показатели ферритина и насыщение трансферрина вернулись к исходному уровню.

Эффективность

Следует отметить, что комплекс СЖ был разработан еще в 1940-х гг., т.е. еще до внедрения современных алгоритмов разработки и изучения препаратов. Таким образом, многие клинические испытания были инициированы не компанией, а исследователями (investigator initiated trials) и проведены в разных странах мира с использованием широкого спектра дизайнов исследований и конечных точек. Это ограничивает сопоставимость и комбинированный анализ исследований. Наиболее репрезентативные опубликованные исследования с использованием Венофера в различных популяциях пациентов были отобраны для включения в этот обзор на основе количества участников, дизайна и критериев оценки эффективности и безопасности.

Эффективность СЖ в лечении дефицита железа была доказана у пациентов с широким диапазоном патологических состояний, ассоциированных с анемией (в частности, при ХБП, желудочно-кишечных расстройствах, осложненной беременности и послеродовом периоде, сердечной недостаточности и раке). В целом на фоне применения СЖ были продемонстрированы улучшение железного статуса (уровень сывороточного ферритина, насыщение трансферрина) и повышение уровня гемоглобина (с сопутствующим применением эритропоэтинов, так и без него). Использование СЖ в сочетании с эритропоэтинами позволяет существенно снизить дозу последних.

Хроническая болезнь почек

В двух проспективных рандомизированных исследованиях с использованием рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) было проведено сравнение СЖ (100 мг железа на одно введение при гемодиализе и 200 мг при перитонеальном диализе) и перорального препарата сукцината железа. В обоих исследованиях в группе СЖ отмечено статистически значимое улучшение показателей гемоглобина, гематокрита, сывороточного ферритина и насыщения трансферрина (через 12 и 8 нед; $p < 0,05$) (H. Li et al., 2008). Кроме того, доза рчЭПО на завершающем этапе обоих исследований была достоверно ниже в группе СЖ по сравнению с таковой в группе перорального приема железа (-20,1 и -26,6% соответственно; $p < 0,05$).

У пациентов на диализе по поводу ХБП с документально подтвержденной гиперчувствительностью к декстрану железа, получавших эритропоэтин 2 раза в неделю в постоянной дозе, еженедельное применение СЖ 100 мг в сутки в течение 8 нед обеспечило значительное увеличение среднего показателя гематокрита (с 23,8 до 32,3%; $p < 0,0001$), уровней сывороточного ферритина (с 185 до 599 нг/мл; $p < 0,0001$) и сывороточного железа (с 29,3 до 76,7 нг/мл; $p < 0,01$) (A. Haddad et al., 2009).

Еще в двух исследованиях была показана эффективность СЖ у больных анемией, обусловленной ХБП, которые не находились на диализе и не получали лечение эритропоэтинами. При применении СЖ (200 мг железа ежемесячно в течение года или 1 раз в неделю в течение

Продолжение на стр. 12.

Сахарат железа — характеристики, эффективность и регуляторные аспекты общепризнанного метода лечения дефицита железа и железодефицитной анемии в разных областях медицины

Продолжение. Начало на стр. 11.

4 нед) значительно увеличились по сравнению с исходными показателями уровни гемоглобина, сывороточного ферритина и насыщения трансферрина (G. Mircescu et al., 2006; S. Tagboto et al., 2008).

В рандомизированном исследовании, в котором сравнивали СЖ (5 доз железа по 200 мг в течение 14 дней) и перорального сульфата железа (65 мг железа 3 раза в день в течение 56 дней) для лечения анемии у пациентов с ХБП 3-5 стадии, было достигнуто значительно более выраженное улучшение показателей обмена железа в группе СЖ по сравнению с группой пероральной терапии:

— повышение уровня гемоглобина на ≥ 10 г/л — у 44,3 vs 28% соответственно ($p=0,0344$);

— доля пациентов, достигших уровня гемоглобина ≥ 110 г/л, — 59,5 vs 43,2% ($p=0,0165$);

— среднее увеличение показателей гемоглобина на 7 vs 4 г/л ($p=0,0298$) (D.V. van Wyck et al., 2005).

Воспалительные заболевания кишечника

Одно рандомизированное контролируемое 20-недельное исследование продемонстрировало превосходство СЖ (200 мг еженедельно или 1 раз в 2 нед до достижения суммарной расчетной дозы) над пероральным препаратом сульфата железа в лечении анемии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (S. Lindgren et al., 2009). Исследование показало значительное улучшение в группе СЖ по двум из трех основных конечных точек: меньшее количество больных с анемией (уровнями Hb < 120 г/л у женщин и < 130 г/л у мужчин) к концу исследования (16 vs 41%; $p=0,007$) и большее количество пациентов, достигших целевых уровней гемоглобина (130 и 150 г/л для женщин и мужчин соответственно; 42 vs 22%; $p=0,04$). Доля ответивших на терапию пациентов (увеличение гемоглобина > 20 г/л) к 20-й неделе была лучше в группе СЖ и близка к статистической достоверности (66 vs 47%; $p=0,07$). Примечательно, что в группе СЖ все пациенты (100%) достигли рекомендованных целевых уровней ферритина в сыворотке крови (> 100 нг/мл) по сравнению с 28% больных в группе перорального препарата железа. Это отчасти может быть объяснено тем, что все участники хорошо переносили СЖ, в то время как 24% пациентов в группе сульфата железа досрочно прекратили лечение из-за непереносимости.

В исследовании J.P. Gisbert и соавт. (2009) также изучали гематологический ответ на СЖ и пероральный препарат сульфата железа у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Больные с уровнем гемоглобина < 100 г/л (средний исходный уровень 88 г/л) получали 200 мг железа в виде внутривенного СЖ 2 раза в неделю до достижения расчетной суммарной дозы, а пациенты с уровнем гемоглобина ≥ 100 г/л (средний исходный уровень 113 г/л) — пероральный препарат сульфата железа (106 мг железа в сутки после основного приема пищи). Нормализация уровня гемоглобина отмечена у 89% пациентов, получавших пероральный препарат железа для лечения анемии средней тяжести. Несмотря на исходно значительно более низкий уровень гемоглобина в группе СЖ, 77% пациентов достигли целевого уровня гемоглобина (≥ 120 г/л для женщин и ≥ 130 г/л для мужчин) через 3 мес терапии.

В рандомизированном исследовании R. Evstatiev et al. (2011) оценивали эффективность СЖ (200 мг железа 2 раза в неделю до 11 раз, до достижения расчетной суммарной дозы) и карбоксимальтозата железа (еженедельные инфузии 1000 или 500 мг железа в зависимости от исходного уровня гемоглобина и массы тела). Были показаны сопоставимые с вышеупомянутыми исследованиями результаты (61,8% пациентов достигли нормального уровня гемоглобина, 53,6% больных достигли увеличения уровня гемоглобина ≥ 20 г/л).

Акушерство и гинекология, женское здоровье

Из трех исследований, в которых сравнивали СЖ и пероральные препараты железа у беременных с ЖДА, в двух использовали сульфат железа и в одном железо-полимальтозный комплекс.

У беременных со сроком гестации < 32 нед и тяжелой ЖДА (Hb < 90 г/л, уровень сывороточного ферритина < 20 нг/мл) лечение СЖ (200 мг железа 1 раз в 1-3 дня до

достижения расчетной суммарной дозы) обеспечило значительно более высокий средний уровень гемоглобина по сравнению с терапией пероральным препаратом сульфата железа (60 мг железа трижды в день) — 129 vs 111 г/л ($p<0,001$) при исходном уровне 76 г/л в обеих группах (A.K. al-Momen et al., 1996). В группе СЖ максимальный уровень гемоглобина удалось достичь вдвое быстрее (через 6,9 нед) по сравнению с таковым показателем в группе пероральной терапии (14,9 нед; $p<0,001$), а также получено значительно более выраженное повышение уровня ферритина в сыворотке крови (96 vs 52 нг/мл; $p<0,001$; при исходном уровне 12 нг/мл в обеих группах).

Профилактическое лечение препаратами железа у беременных с Hb ≥ 105 г/л (гестационный срок 15-20 нед) имело схожую эффективность к моменту родов у пациенток, рандомизированных в группы СЖ (2-3 раза по 200 мг железа) или перорального приема сульфата железа (80 мг железа в сутки) (G. Vencaiova et al., 2009).

Сравнение применения СЖ (400 мг железа в день до достижения расчетной суммарной дозы) и перорального железо-полимальтозного комплекса (300 мг железа в сутки) у беременных с тяжелым дефицитом железа (Hb 80-105 г/л; ферритин сыворотки < 13 нг/мл; гестационный возраст 26-34 нед) показало более значимое увеличение уровня гемоглобина в группе СЖ по сравнению с группой перорального железо-полимальтозного комплекса — через 2 и 4 нед после начала лечения и к моменту родов (6; 12 и 21 г/л против 2; 6 и 15 г/л соответственно; $p<0,005$ во всех временных точках) (R.A. Al et al., 2005). К моменту родов целевой уровень Hb 110 г/л был достигнут у 95,6% пациенток группы СЖ по сравнению с 62,2% в группе пероральной терапии ($p<0,001$).

В рандомизированном исследовании с участием женщин с ЖДА в послеродовом периоде (Hb < 90 г/л, ферритин < 15 нг/мл через 24-48 ч после родов) лечение СЖ (200 мг железа на 2-й и 4-й день послеродового периода) привело к значительному более выраженному повышению уровня гемоглобина на 5-й и 14-й день по сравнению с пероральной терапией сульфатом железа (40 мг железа два раза в день), составив 99 и 111 г/л vs 75 и 90 г/л соответственно (для обеих временных точек $p<0,01$) (N. Bhandal et al., 2006). Только к 40-му дню пациентки в группе пероральной терапии достигли такого же уровня гемоглобина, как в группе СЖ (112 vs 115 г/л).

Рандомизированное исследование по сравнению СЖ (100 мг железа в сутки в течение 3 дней) и сукцината железа (40 мг железа в день в течение 1 мес) в послеродовом периоде у женщин с тяжелой ЖДА (Hb < 80 г/л, ферритин в сыворотке < 10 нг/мл) показало значительно более высокие уровни гемоглобина в группе СЖ через 1 и 4 нед (88 и 126 г/л vs 81 и 103 г/л) (C. Giannoulis et al., 2009). Однако в этих двух исследованиях суточная доза перорального железа была субоптимальной.

Наконец, плацебо-контролируемое исследование у женщин репродуктивного возраста с повышенной утомляемостью и низким уровнем ферритина (уровень сывороточного ферритина ≤ 50 нг/мл), но без анемии (Hb ≥ 120 г/л) продемонстрировало тенденцию к более выраженному улучшению самочувствия у пациенток, получавших СЖ (4 раза по 200 мг железа в течение 2 нед). При этом в подгруппе женщин с уровнем ферритина ≤ 15 нг/мл эффект был статистически значимым (P.A. Kraeynbuehl et al., 2011).

Дооперационное применение препаратов железа

Для профилактики периоперационной анемии и минимизации потребности в переливании крови Сеть по развитию трансфузионных альтернатив (Network for Advancement of Transfusion Alternatives) рекомендует у пациентов с анемией перед применением средств, стимулирующих эритропоэз, корректировать дефицит нутриентов, в частности железа. Так как основные заболевания у больных, которым проводятся плановые операции, часто ассоциируются с воспалением или потерей крови, превышающей абсорбцию пероральных препаратов железа, у пациентов, не отвечающих на прием пероральных препаратов железа, следует рассмотреть назначение внутривенных препаратов железа. Но, несмотря на важность этого вопроса, к настоящему времени проведено очень мало высококачественных проспективных исследований достаточной мощности по изучению эффективности препаратов железа в предоперационном периоде.

Очень небольшое исследование с участием 12 пациентов с нормальным уровнем гемоглобина и статусом железа,

которым было запланировано хирургическое вмешательство, не показало существенного различия по увеличению уровня гемоглобина у пациентов, получавших до операции рчЭПО в комбинации с СЖ (200 мг железа два раза в неделю) или сульфатом железа (160 мг в день в течение 3 нед) (R.G. Rohling et al., 2000). Однако применение СЖ ассоциировалось со значительно более высоким уровнем ретикулоцитов и эффективностью предотвращения ятрогенного истощения запасов железа.

У пациентов с анемией и дефицитом железа (гематокрит $< 34\%$, сывороточное железо < 700 мкг/л), которым была запланирована операция по поводу рака желудка или кишечника, сочетание рчЭПО и СЖ (200 мг железа в течение 12 дней подряд) в предоперационном периоде позволило сделать аутокрови у 11/11 пациентов, в то время как в группе монотерапии СЖ это не удалось ни у одного из участников (M. Braga et al., 1995). Периоперационное переливание крови понадобилось у 4/11 пациентов в группе монотерапии и ни у одного больного в группе комбинированного лечения.

Пациентки с ЖДА (Hb < 90 г/л) вследствие меноррагии, которым была запланирована проведение операции через 3 нед и которые получали СЖ (200 мг железа 3 раза в неделю до достижения расчетной суммарной дозы), достигли значительно большего повышения послеоперационных уровней гемоглобина по сравнению с женщинами, получавшими пероральный препарат сукцината железа (80 мг железа в сутки) — 105 vs 86 г/л ($p<0,0001$). Следует отметить, что доза перорального железа в этом испытании была субоптимальной.

Периоперационное применение препаратов железа

Обобщенный анализ наблюдения 2547 пациентов в одном лечебном учреждении, которые перенесли серьезную ортопедическую операцию, был посвящен сравнению послеоперационных результатов у больных, которые получали кратковременный периоперационный курс терапии внутривенным препаратом железа (СЖ или карбоксимальтозат железа с или без рчЭПО) или стандартное лечение (M. Munoz et al., 2014). Применение внутривенного препарата железа у больных с переломом шейки бедра ассоциировалось с сокращением частоты аутоаутофузии (32,4 vs 48,8%), послеоперационных внутрибольничных инфекций (10,7 vs 26,9%) и 30-дневной смертности (4,8 vs 9,4%), а также с более коротким пребыванием в стационаре (11,9 vs 13,4 дней) (все $p<0,01$). Частота переливаний крови и длительность пребывания в больнице сократились также при применении внутривенных препаратов железа у пациентов, перенесших эндопротезирование (8,9 vs 30,2%; $p<0,01$; и 8,4 vs 10,7 дней; $p<0,05$ соответственно).

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования с участием большого количества участников для оценки эффективности и безопасности внутривенного введения препаратов железа у хирургических больных.

Клинический опыт показывает, что внутривенное применение препаратов железа позволяет не только устранить функциональный дефицит железа (т.е. восстановить истощенные запасы железа), но и преодолеть функциональную недостаточность (низкую доступность железа для клеток костного мозга, несмотря на адекватное содержание в депо), а также стимулировать эритропоэз. СЖ Венофер эффективен и хорошо переносится пациентами, которые нуждаются в быстрой ликвидации дефицита железа, плохо переносят пероральные препараты железа или имеют противопоказания к их приему, а также в тех случаях, когда пероральная заместительная терапия оказалась неэффективной. Эффективность и переносимость СЖ в лечении ЖДА продемонстрирована у пациентов с широким спектром заболеваний и патологических состояний, которые ассоциируются с анемией (в том числе ХБП, желудочно-кишечные расстройства, беременность, послеродовый период, хроническая сердечная недостаточность, рак).

Список литературы находится в редакции.

Продолжение в следующем номере.

Сокращенный перевод с англ. Вячеслава Килимчука

Expert Opin Pharmacother. 2014 Oct; 15 (14): 2087-2103.