

## ФАРМАКОКИНЕТИКА ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПЕРОРАЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА

Дроздов В.Н., Носкова К.К., Петраков А.В., Мелькина Е.А., Федуленкова Л.А., Лищинская А.В.

ГУЗ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Дроздов Владимир Николаевич

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

E-mail: gastroenter@rambler.ru

### РЕЗЮМЕ

Было проведено исследование фармакокинетики пероральных препаратов железа у больных с циррозом печени. У больных с печеночно-клеточной недостаточностью и высоким уровнем гепсидина отмечено уменьшение константы всасывания железа, что приводило к изменению фармакокинетических параметров. У 25 больных циррозом печени проведен тест на всасывание железа, у 36% из них отмечалось снижение всасывания железа, что приводило к снижению эффективности последующей терапии препаратами железа. Установлено, что повышенный уровень гепсидина приводит к нарушению всасывания и обмена железа и снижает эффективность лечения железодефицита.

**Ключевые слова:** цирроз печени; фармакокинетика железа; обмен железа; тест на всасывание железа.

### SUMMARY

The pharmacokinetics of iron oral medication in was studied in patients with liver cirrhosis. In patients with hepatocellular insufficiency and high level of hepcidin found a decrease of the iron absorption constant, which led to a change in pharmacokinetic parameters. Tests on the absorption of iron have been conducted in 25 patients with liver cirrhosis, 36% of them showed a decrease of iron absorption, which led to the decrease in the efficiency of subsequent iron therapy. Found that elevated levels of hepcidin that lead to violation of iron metabolism and absorption and reduce the effectiveness of the treatment of iron deficiency.

**Keywords:** liver cirrhosis; the pharmacokinetics of iron; iron metabolism; iron absorption test.

**Ж**елезо — один из жизненно важных микроэлементов, активно участвующих в биохимических процессах метаболизма, роста и пролиферации клеток. Помимо железосодержащих белков гемоглобина и миоглобина железо входит в состав цитохромов — ферментов, поддерживающих процессы энергообразования. Железосодержащие ферменты участвуют в биосинтезе ДНК, делении клеток, функционировании антиоксидантной системы (пероксидазы, цитохромоксидазы, каталазы). Печень принимает активное участие в обмене железа и при ее поражении, особенно при циррозах происходят различные нарушения обмена железа.

Одним из наиболее частых осложнений болезней печени является развитие железодефицитных состояний, которые не только влияют на течение заболевания и качество жизни больного, но также играют роль в показателе выживаемости больных хроническими заболеваниями печени [1]. В настоящее время в литературе описано, что всасывание

железа регулируется несколькими факторами: 1) количеством железа поступающим с пищей (алиментарный регулятор); 2) общим содержанием железа в организме (депо-регулятор, или регулятор запасов железа) и 3) активностью эритропоэза в костном мозге (эритроидный регулятор) [2]. Причинами железодефицитных состояний у больных циррозом печени может быть обусловлено хронической кровопотерей (кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, геморрагический синдром в исходе печеночной коагулопатии), а также в результате нарушения белково-синтетической функции печени [3–5]. Необходимо помнить, что причиной железодефицитных состояний у больных ЦП является не только хроническая или острая кровопотеря из ВРВП, портальной гастропатии, а также процессы нарушения всасывания железа в кишечной стенке вследствие венозного застоя [4; 6].

Поэтому цель нашего исследования была изучение процессов всасывания железа у больных циррозами печени.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено у 15 больных циррозом печени различной степени тяжести по Чайлд-Пью (10 мужчин и 5 женщин, средний возраст  $42,2 \pm 2,3$  года), у которых по данным лабораторных исследований отмечался дефицит железа. Контрольную группу составили 15 человек (10 мужчин и 5 женщин, средний возраст больных составил  $41,3 \pm 6,1$  года) без клинических и клинико-инструментальных изменений со стороны желудка и кишечника.

Исследование всасывания железа проводилась по следующей методике:

Утром натощак больные получали 1 таблетку, содержащую сульфат двухвалентного железа в количестве, эквивалентном 100 мг  $Fe^{2+}$  и 60 мг аскорбиновой кислоты. Забор крови в объеме 5 мл через внутривенный катетер в пробирки-вакутайнеры проводился до приема препарата (проба 0) и через 1, 2, 3, 4, 6 и 8 часов после приема препарата (пробы 1–8). Через 4 часа после приема таблеток больные получали стандартный завтрак (2 куска белого хлеба с маслом, яичницу-болтуню из 1 яйца, негазированный напиток без кофеина), содержащий около 2,4 мг железа.

Все взятые образцы крови после образования сгустка центрифугировались при 3 тыс. оборотов в минуту, сыворотка визуально оценивалась на присутствие гемолиза, и при его отсутствии пробирки с пробями сыворотки маркировались (фамилия больного, номер пробы) и замораживались при температуре  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  до проведения исследования уровня железа в пробах.

После сбора материала от всех больных на первом и втором этапах исследования было проведено определение уровня железа в сыворотке крови на автоматическом биохимическом анализаторе «Олимпус» при помощи коммерческих наборов для определения железа *Iron*, лот OSR6186 фирмы «Олимпус», прибор был откалиброван при помощи мультикалибратора *Serum-protein multicalibrator*, лот ODR3021 фирмы «Олимпус»; для определения всех проб был использован один набор реактивов, один калибратор. Ошибка измерения метода не превышала 2%. Уровень гипсидина определяли методом

иммуноферментного анализа, использовали набор реактивов *Hepsidin Prohormone ELISA*, *IBL international GmbH*, Германия (норма 60–80 пкг/мл). Для статистической обработки результатов исследования использовалась программа «Биостатистика».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В контрольной группе уровень сывороточного железа у 15 больных до начала первого исследования составлял в среднем  $17,4 \pm 2,4$  мкмоль/л, уровень железа в нулевой точке при втором этапе исследования достоверно не отличался от предыдущего измерения и составлял  $16,7 \pm 1,9$  мкмоль/л.

На фоне приема препарата 100 мг железа отмечался прирост сывороточной концентрации железа с 1-го часа, достигая максимума ко 2-му часу, и к 6-му часу содержание железа в сыворотке крови достоверно не отличалось от его значений в нулевой точке. Среднее значение поступившего железа было оценено по значению площади под кривой (AUC), стандартное значение ионной абсорбции железа на 1 мг определялось как отношение AUC к принятой дозе железа, рассчитывались период полувыведения и коэффициент элиминации (рис. 1). В контрольной группе AUC составил  $157 \pm 32$  мкмоль/л/ч,  $T_{\text{макс}} = 2$  часа,  $T_{1/2} = 6 \pm 0,5$  часа и константа абсорбции  $0,39 \pm 0,18\text{ ч}^{-1}$ . Типичная для контрольной группы фармакокинетическая кривая представлена на рис. 1.

У 8 из 15 больных циррозом печени отмечались типичные для контрольной группы фармакокинетические кривые и основные параметры фармакокинетической кривой не отличались от данных контрольной группы: AUC =  $133,7 \pm 45,4$  мкмоль/л/ч,  $T_{\text{макс}} = 2$  часа,  $T_{1/2} = 5,41 \pm 0,4$  часа и константа абсорбции  $0,32 \pm 0,24\text{ ч}^{-1}$  (рис. 2). У данной группы больных цирроз печени осложнялся развитием железодефицитной анемии.

У 7 обследованных нами больных циррозом печени отмечалось изменение стандартной фармакокинетической кривой: отмечалось увеличение AUC до  $273,0 \pm 58,7$  мкмоль/л/ч за счет увеличения времени достижения концентраций железа уровня фоновых значений, возрастало время достижения максимальной концентрации (6–8 часов),

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТЕСТА НА ВСАСЫВАНИЕ ЖЕЛЕЗА

Показатели	До приема препарата железа		Через 2 часа после приема 100 мг железа	
	$M \pm \sigma$	min-max	$M \pm \sigma$	min-max
Железо сыворотки (мкмоль/л)	$5,9 \pm 2,8$	2,3–10,2	$25,5 \pm 17,7$	3,8–58,9
НТЖ (%)	$10,6 \pm 8,5$	2,7–28,0	$54,9 \pm 35,0$	5,3–72,1
НЖСС (мкмоль/л)	$58,4 \pm 26,1$	9,0–86,5	$37,8 \pm 24,7$	15,0–67,3
Трансферрин	$299,9 \pm 105,5$	109,5–426,8	$288,7 \pm 117,5$	112,0–421,6
Ферритин	$196,7 \pm 75,9$	47,8–276,0	$184,5 \pm 73,4$	50,8–272,0

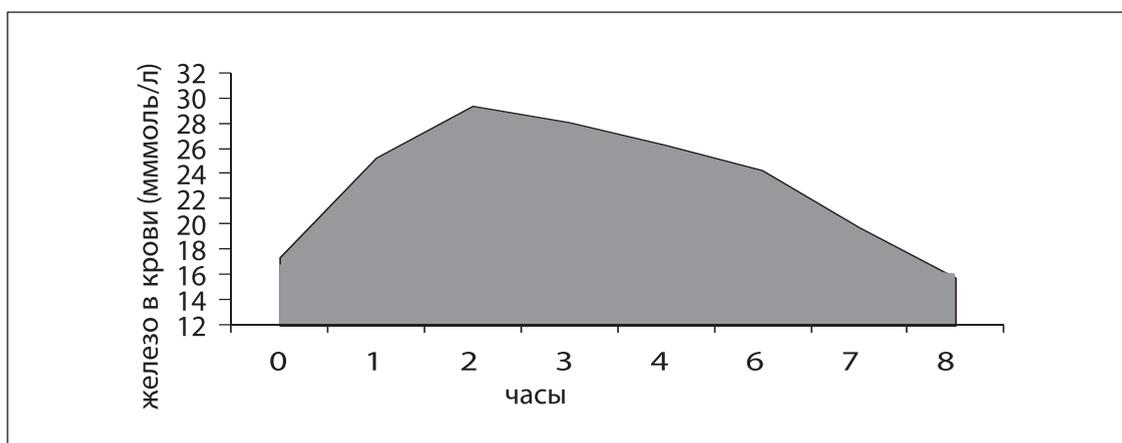


Рис. 1. Фармакокинетическая кривая железа у больных контрольной группы

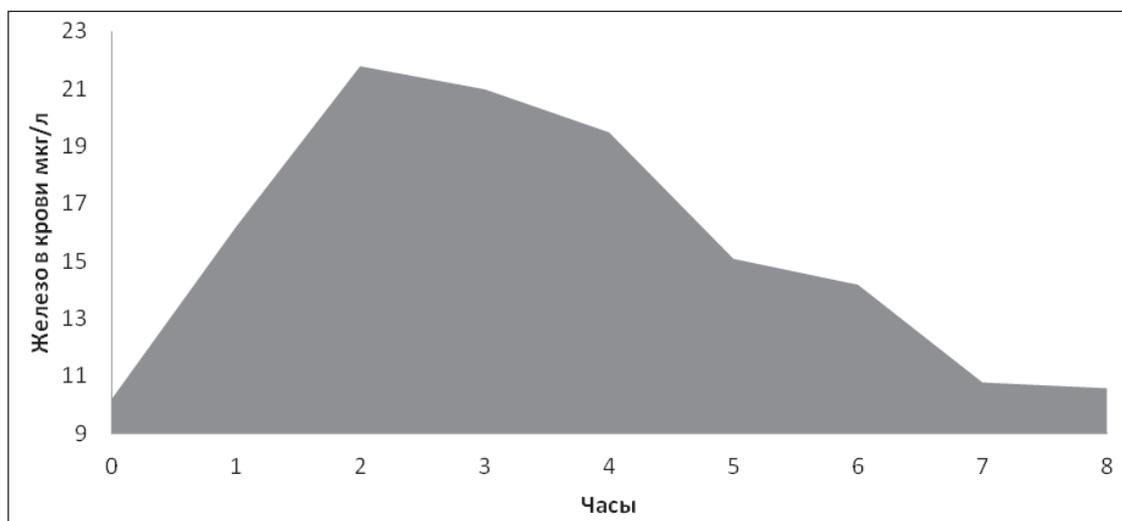


Рис. 2. Фармакокинетическая кривая у больного циррозом печени с железодефицитной анемией

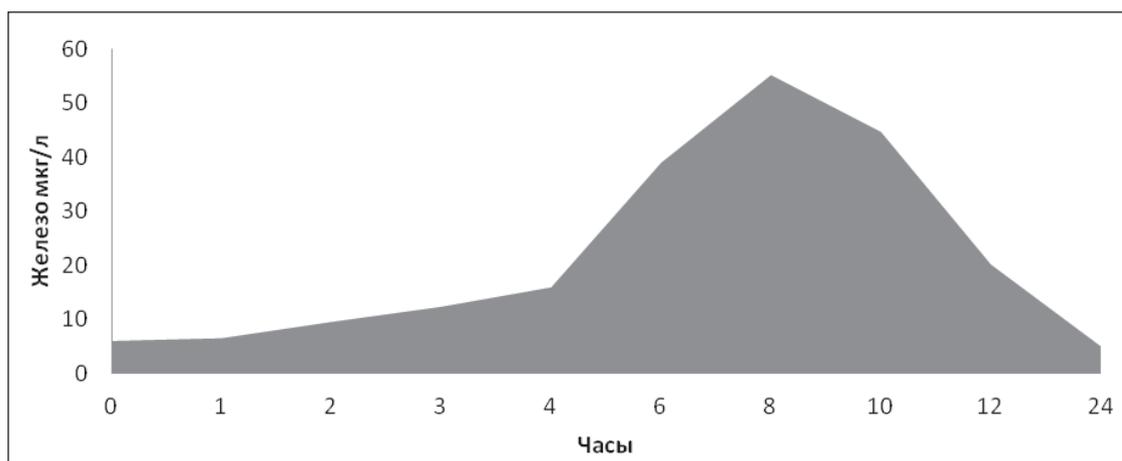


Рис. 3. Фармакокинетика железа у больного циррозом печени на фоне высокой активности воспаления

при этом период полувыведения достоверно не отличался от значений контрольной группы ( $T_{1/2} = 6 \pm 0,3$  часа). Изменение фармакокинетики были обусловлены изменением константы абсорбции, она снижалась и колебалась от  $0,047$  до  $0,24 \text{ ч}^{-1}$  и составляла в среднем  $0,14 \pm 0,11$ . Такие изменения отмечались при сочетании дефицита железа с высокой активностью воспаления — повышение СРБ, ФНО- $\alpha$ , ферритина,

гепсидина (рис. 3) и у больных с выраженной печеночно-клеточной недостаточностью — снижение альбумина, трансферрина (рис. 4).

Проведенные исследования позволили предложить для оценки тест на всасывание железа. Железо измерялось в сыворотке больных до приема препарата железа и через 2 часа после приема 1 таблетки сорбифера, содержащей  $100 \text{ мг Fe}^{2+}$  и  $60 \text{ мг}$

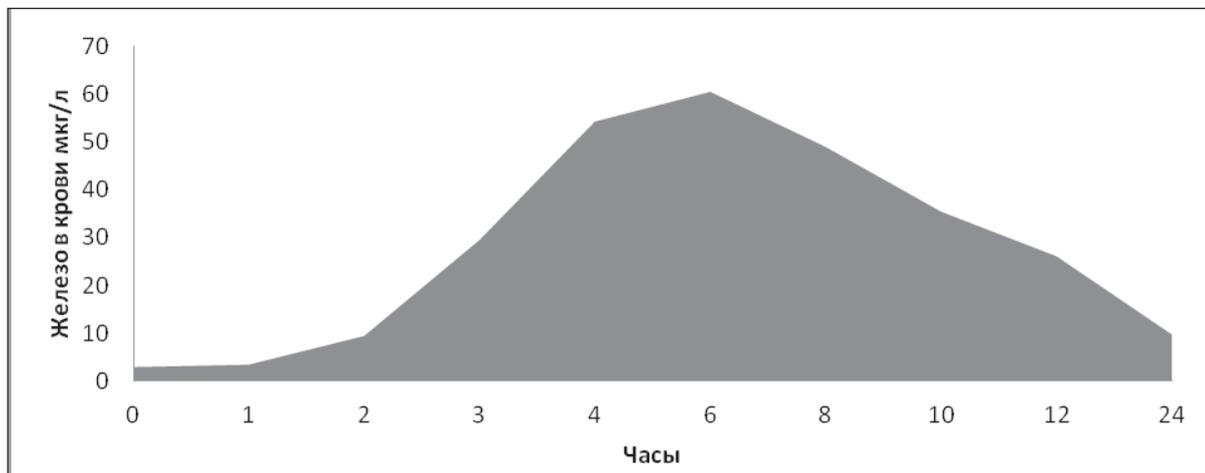


Рис. 4. Фармакокинетика железа у больного циррозом печени с выраженной печеночно-клеточной недостаточностью

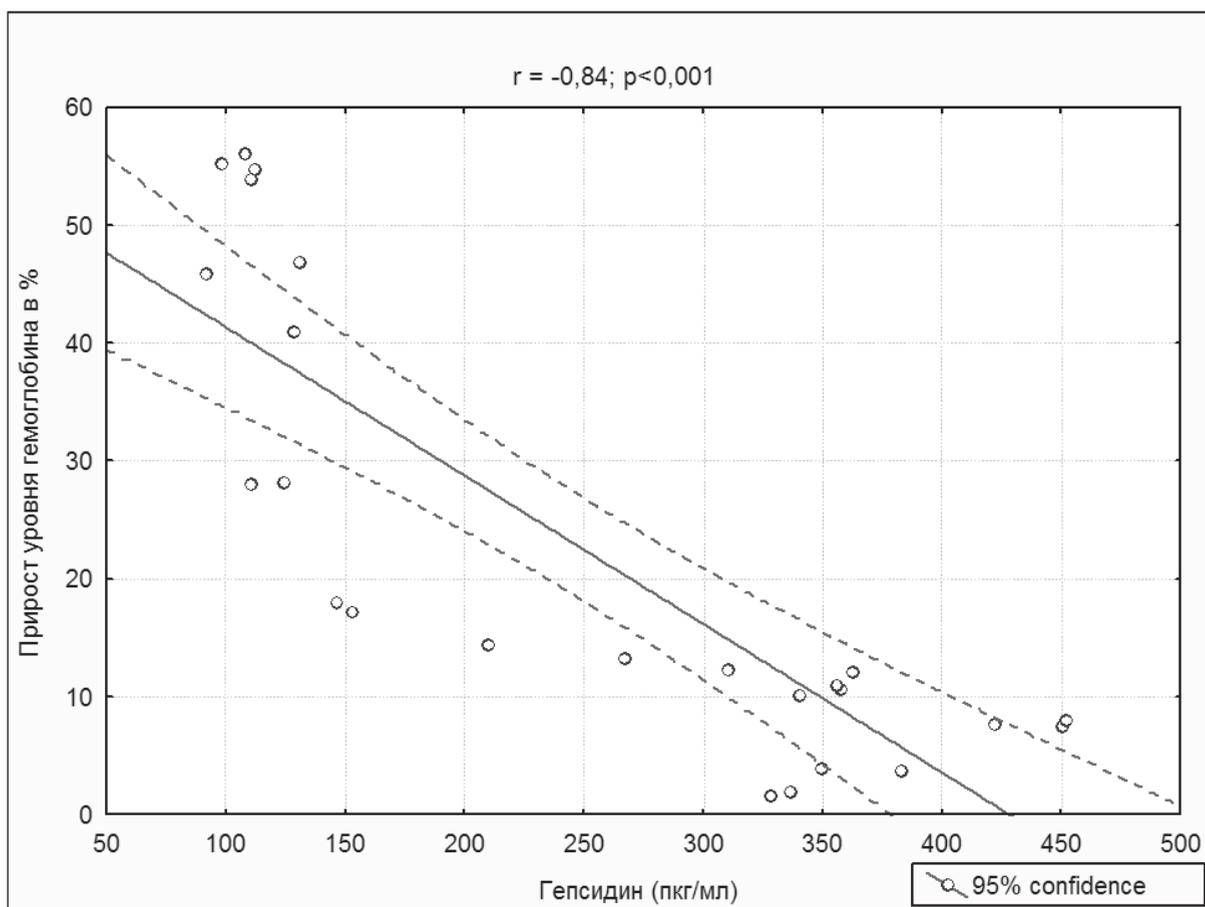


Рис. 5. Прирост гемоглобина у больных циррозом печени после 14-дневного приема 100 мг железа перорально в зависимости от уровня гемоглобина

аскорбиновой кислоты. Тест был проведен у 25 больных циррозом печени с дефицитом железа. Результаты проведенного теста представлены в таблице.

У больных происходило увеличение сывороточного железа и НТЖ и уменьшение ненасыщенной железосвязывающей способности сыворотки. Уровни трансферрина и ферритина достоверно не изменялись, и их значения у больных колебались в пределах ошибки метода определения. Динамика прироста железа в сыворотке и НТЖ была различной.

У 16 (64%) больных через 2 часа после приема железа отмечалось увеличение железа в сыворотке крови и насыщение трансферрина железом (НТЖ) в 5,3–18,4 раза, у остальных 9 (36%) больных отмечалось увеличение железа и НТЖ всего в 1,3–3,0 раза. В этих двух подгруппах больных была оценена динамика изменения уровня гемоглобина при последующем лечении данным препаратом. В 1-й подгруппе больных при увеличении железа сыворотки крови через 2 часа после приема 100 мг железа прирост гемоглобина через 14 дней лечения

препаратами железа составлял  $21,2 \pm 3,1\%$ , в то время как во 2-й подгруппе он возрос на  $10,2 \pm 2,4\%$ , что было достоверно меньше ( $p < 0,05$ , по критерию Манна — Уитни). Таким образом, ответ большого на первый прием препарата железа определяет динамику повышения уровня гемоглобина и может быть использован как прогностический критерий эффективности лечения пероральными препаратами железа. Учитывая влияние гепсидина на параметры фармакокинетики препаратов железа, был проведен корреляционный анализ между приростом гемоглобина и уровнем гепсидина. Была отмечена отрицательная корреляционная зависимость ( $r = -0,84$ ;  $p < 0,001$ ) прироста гемоглобина с уровнем

гепсидина (рис. 5), что свидетельствовало о прямой взаимосвязи между изменениями фармакокинетики железа и включения железа в кроветворение и повышением уровня гепсидина.

Проведенное исследование показало, что купирование дефицита железа у больных циррозом печени может быть затруднено в связи с нарушением как всасывания железа, так и его последующего обмена в организме больного. Одним из прогностических критериев эффективности терапии препаратов железа может быть проведение теста на всасывания железа по проведенной нами схеме.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Фуркало С.Н., Кондратюк В.А. Портальная гипертензия: современные интервенционные методики лечения // Місцево Лікуванню. — 2004. — № 6. — С. 11.
2. Fleming R.E., Bacon B.R. Orchestration of iron homeostasis // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — P. 1741–1744.
3. Акилов Х.А., Хашимов Ш.Х., Девятов А.В. Роль отдельных факторов в патогенезе варикозного расширения вен пищевода и кровотечений из них у больных циррозом печени // Анализ хирург. гепатол. — 1998. — Т. 3, № 3. — С. 130.
4. Артюнов А.Т., Иваников И.О., Сюткин В.Е. Диагностика и лечение хронических заболеваний печени: Руководство. — М.: Принт-Ателье, 2005. — С. 304.
5. Kaplowitz N. Liver and biliary diseases. — New-York: Williams & Wilkins, 1996. — P. 769.
6. Guinote Fleming R., Silva R. et al. Using skin to assess iron accumulation in human metabolic disorders // Ion. Beam. Analysis. — 2006. — Vol. 249. — P. 697–701.

