

# Оптимальная терапия железом и средствами, стимулирующими эритропоэз, у пациентов с хронической болезнью почек

👁 Л.С. Бирюкова

*Кафедра нефрологии Факультета последипломного образования Московского государственного медико-стоматологического университета*

Обсуждаются проблемы применения препаратов железа и средств, стимулирующих эритропоэз, при лечении нефрогенной анемии, в том числе целевые уровни гемоглобина, вариабельность уровней гемоглобина, резистентность к эритропоэтину, риск сердечно-сосудистых осложнений. Показана эффективность внутривенного введения железоуглеродных комплексов в отношении коррекции дефицита железа при хронической болезни почек. Сделан вывод о том, что в настоящее время стандартом ведения нефрогенной анемии является сочетание применения средств, стимулирующих эритропоэз, и внутривенного введения препаратов железа. Такой подход обеспечивает более безопасное ведение нефрогенной анемии и позволяет решить проблемы, обозначенные выше.

*Ключевые слова:* нефрогенная анемия, дефицит железа, эритропоэз, внутривенное введение препаратов железа.

Анемия – наиболее частое и раннее осложнение **хронической болезни почек** (ХБП). Ее можно выявить при снижении скорости клубочковой фильтрации до 30–60 мл/мин, но у подавляющего большинства пациентов она появляется к началу **заместительной почечной терапии** (ЗПТ) [1]. Анемия сопровождается ухудшением качества жизни, а у пациентов, находящихся на диализе, является предиктором **сердечно-сосудистых заболеваний** (ССЗ) и неблагоприятного прогноза. Увеличение продолжительности жизни и рост числа сосудистых заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая нефропатия) могут привести к тому, что ХБП приобретет масштабы пандемии. Таким образом, коррекция нефрогенной анемии еще длительное время будет оставаться актуальной проблемой.

*Контактная информация:* Бирюкова Людмила Семеновна, rosdialysis@mail.ru

Выявление основных патогенетических механизмов нефрогенной анемии, к которым относятся недостаточная выработка эндогенного **эритропоэтина** (ЭПО) и дефицит железа, привело к созданию **средств, стимулирующих эритропоэз** (ССЭ) (рекомбинантный человеческий ЭПО, дарбэпоэтин альфа, эпоэтин бета), и поиску препаратов железа для **внутривенного** (в/в) введения с наилучшим профилем безопасности [2, 3].

Широкое применение ССЭ и препаратов железа коренным образом изменило ведение нефрогенной анемии: значительно сократилось количество гемотрансфузий и связанных с ними осложнений, таких как гемохроматоз печени и инфекции, а средний уровень гемоглобина у больных увеличился со 100 до 120 г/л [4].

Коррекция анемии позволила улучшить качество жизни пациентов, однако связь повышения уровня гемоглобина с увеличением выживаемости оказалась не столь очевидной [4]. Одними из первых на этот факт обратили внимание А. Besarab et al.

[5]. В проспективном рандомизированном исследовании приняло участие 1233 пациента с ССЗ, находившихся на ЗПТ. Количество летальных исходов оказалось выше в группе, рандомизированной до достижения целевого уровня гематокрита 42%, чем в группе с целевым уровнем гематокрита 30%, хотя различия не достигли статистической значимости. Эти данные подтверждены в исследовании CREATE у преддиализных пациентов, в котором более полная коррекция анемии не снизила риск развития ССЗ, а также в исследовании SNOIR, в котором лечение пациентов с достижением более высоких уровней гемоглобина сопровождалось повышением риска сердечно-сосудистых событий; при этом частота летальных исходов не различалась [6, 7].

Целевой уровень гемоглобина и стабильность его поддержания до сих пор являются предметом дискуссии. По рекомендациям KDOQI и KDIGO, целевой уровень гемоглобина должен быть несколько выше 110 г/л, а у пациентов с ССЗ, сахарным диабетом и у пожилых лиц — не должен превышать 120 г/л [2, 3].

Еще одна проблема коррекции нефрогенной анемии с помощью ССЭ — вариабельность концентраций гемоглобина, которая наблюдается почти у 90% пациентов. Высокая вариабельность уровней гемоглобина ассоциирована с более высокой летальностью от ССЗ и большим количеством случаев внезапной смерти [4]. Однако на вопрос о том, что является прогностически более неблагоприятным — сам по себе уровень гемоглобина, длительное время находящийся в диапазоне менее 100 г/л, или большой разброс концентраций гемоглобина, имеющиеся исследования ответа не дают [8, 9]. Возможно, колебания уровня гемоглобина связаны с частым изменением дозы ССЭ, обусловленным трудностями поддержания уровня гемоглобина в узких рамках, и сопутствующими воспалительными заболеваниями. Колебания уровня гемоглобина с повторяющимися эпизодами относительной ишемии и тканевой гипоксии приводят к гипертрофии левого желу-

дочка и дисфункции автономной нервной системы с риском внезапной смерти [4].

С одной стороны, возможности использования ССЭ ограничивает потенциальный риск ССЗ при полной коррекции анемии, с другой — резистентность к ЭПО, которая наблюдается примерно у 15% пациентов.

Учитывая патогенез нефрогенной анемии, применение препаратов железа у пациентов с ХБП позволяет достичь целевого уровня гемоглобина и поддерживать его. Препараты железа могут назначаться как в виде монотерапии (преимущественно у недиаализных пациентов), так и в качестве дополнения к ССЭ (у пациентов на ЗПТ) для устранения или предупреждения дефицита железа [10]. Доказано, что использование препаратов железа позволяет минимизировать дозу ССЭ при лечении нефрогенной анемии и уменьшить резистентность к ЭПО [9]. Кроме того, оптимальное применение препаратов железа может привести к снижению вариабельности уровней гемоглобина [8].

Основной причиной недостаточной эффективности ЭПО является дефицит железа, поскольку для оптимального эритропоэза необходимы и ЭПО, и железо. Баланс железа достигается равновесием между абсорбированным железом, поступившим с пищей, и физиологическими потерями железа. Предпосылкой дефицита железа служит длительный отрицательный баланс, который может развиваться либо из-за снижения потребления, нарушения всасывания, чрезвычайных потерь железа, либо из-за увеличения потребности в железе, что наблюдается при назначении ССЭ. Определенная степень тяжести дефицита железа ведет к нарушению гемопоэза и снижению уровня гемоглобина, которое и является анемией (менее 120 г/л независимо от пола и возраста).

В настоящее время в регуляции всасывания железа важную роль отводят синтезируемому в печени белку гепсидину, продукция которого возрастает при воспалительных процессах. Связывание гепсидина с ферропортином, который обеспечивает

выведение железа из эритроцитов и макрофагов, приводит к разрушению ферропортина и блокированию железа в клетке. Это препятствует как всасыванию железа, так и повторному использованию железа из клеток **ретикулоэндотелиальной системы (РЭС)**, что усугубляет анемию.

Примерно у 60% пациентов отмечается дефицит железа из-за недостаточного его потребления (вследствие плохого аппетита), нарушения всасывания и потерь железа (скрытые микрокровоотечения в желудочно-кишечном тракте, забор крови для лабораторных анализов, потеря крови в магистралах), которые могут достигать 5–6 мг/сут [11]. Физиологические потери составляют 1 мг/сут [12]. Возросшие потери железа могут превысить возможность его абсорбции клетками желудочно-кишечного тракта.

При лечении ССЭ увеличивается эритропоэз и возрастает потребность костного мозга в железе. Недостаточное поступление железа в костный мозг может наблюдаться и при абсолютном, и при относительном (функциональном) дефиците железа.

Общее содержание железа в организме взрослого человека составляет около 4 г. Большая часть железа входит в состав гемоглобина (около 2,5 г) и миоглобина (0,4 г). Это так называемое функциональное железо в эритроцитах, а 1 г — это запасы железа в РЭС в виде ферритина. Железо запаса — величина непостоянная, которая определяется разницей между поступившим и выведенным из организма железом.

Абсолютный дефицит железа возникает при снижении его содержания в организме, на что указывает уровень сывороточного ферритина менее 100 нг/мл. Функциональный дефицит железа может возникнуть в том случае, когда в организме находится достаточное или избыточное количество железа, но высвобождение железа из РЭС происходит недостаточно быстро для того, чтобы удовлетворить возросшие потребности костного мозга. Функциональный дефицит железа наблюдается при назначении ССЭ, т.е. в условиях фармакологически стимулированного эритропоэза. Перенос-

чиком железа из крови к нуждающимся в нем клеткам служит синтезируемый в печени белок трансферрин. Каждая молекула трансферрина может связать две молекулы железа ( $Fe^{3+}$ ). **Насыщение трансферрина (НТ) железом** — показатель, который отражает количество железа, доступное для эритропоэза. Эритропоэз становится железodefицитным при НТ менее 20%. Данные маркеры, косвенные показатели количества железа, доступного для эритропоэза, всё же являются недостаточно точными. Так, уровень ферритина (белка острой фазы воспаления) может повышаться при болезнях печени, инфекции или воспалении независимо от запасов железа, а НТ подвергается циркадным ритмам, оказываясь наибольшим в утреннее время. Прямыми показателями количества железа, инкорпорированного в зрелые или вновь созревающие клетки, являются уровень гипохромных эритроцитов и содержание гемоглобина в ретикулоцитах. Однако для их определения требуется специальная аппаратура.

В соответствии с рекомендациями KDIGO от 2008 г., оптимальный уровень ферритина у пациентов, леченных ССЭ и получающих препараты железа, составляет 100–500 нг/мл, а у пациентов, которые находятся на ЗПТ, — 200–500 нг/мл [3]. Достижение более высоких концентраций ферритина не имеет клинических преимуществ. Рекомендуемое НТ составляет 20–30%.

Адекватными запасы железа оказались только у 40% пациентов с ХБП [3]. Поэтому пациентам с анемией на фоне ХБП назначение железа часто требуется как для устранения дефицита железа, так и для предупреждения его возникновения.

Для повышения уровня гемоглобина на каждые 10 г/л требуется примерно 150 мг железа, для устранения абсолютного дефицита железа — 1000 мг [13].

Пероральные препараты железа при хронической почечной недостаточности плохо реабсорбируются. Кроме того, при их применении часто наблюдаются побочные явления со стороны желудочно-кишечного

тракта: тошнота, запоры, диарея, диспепсии при приеме сульфата железа возникают у 26% пациентов [9, 14]. Этим можно частично объяснить нежелание пациентов принимать пероральные препараты железа. У пациентов с додиализной почечной недостаточностью, у пациентов на перитонеальном диализе и после аллогенной трансплантации почки, как правило, анемия менее выражена и потребности в железе ниже, чем у диализных пациентов. Таким больным в качестве перорального препарата железа можно назначить гидроксид-полимальтозный комплекс. В отличие от сульфата железа он не вызывает образования гидроксильных радикалов, которые повреждают желудочно-кишечный тракт с возникновением побочных явлений с его стороны.

Вместе с тем в большинстве исследованных парентеральное железо оказывается более эффективным. При в/в введении препаратов железа уровень гемоглобина повышался более чем на 10 г/л у большего количества пациентов независимо от того, получал ли пациент ССЭ или нет [15]. Очевидно, что пероральное назначение препаратов железа для оптимизации терапевтического эффекта ССЭ часто оказывается недостаточным, так как потребность в железе превосходит максимальное количество железа, которое может быть абсорбировано. Внутримышечное введение препаратов железа не рекомендуется из-за болевых ощущений, пигментации кожи, риска злокачественного роста.

Таким образом, в/в введение препаратов железа стало стандартом лечения анемии при ХБП, особенно у диализных пациентов.

G. Mircescu et al. выявили, что при недиализной почечной недостаточности в/в введение Венофера без ССЭ привело к повышению уровня гемоглобина более 110 г/л у 55% пациентов [12]. При одновременном лечении ССЭ и в/в препаратами железа потребность в ЭПО для достижения целевого уровня гемоглобина снижается. Внутривенное введение препаратов железа уменьшает рефрактерность к ССЭ [9, 12]. При наличии дефицита железа ССЭ следует назначать

только после восполнения его запасов. Кроме того, в/в введение препаратов железа является стратегией для снижения вариабельности уровней гемоглобина [8, 9].

В настоящее время в мире доступно несколько препаратов железоуглеродных комплексов для в/в введения: декстран железа (лицензирован в США), низкомолекулярный декстран железа (космофер), сахараза железа (Венофер), глюконат железа (Феррлецит), а также карбоксимальтозный комплекс (Феринъект, зарегистрирован в России в 2010 г.). Все они эффективны в отношении коррекции дефицита железа. Различие заключается в скорости эффекта, переносимости и безопасности.

Применение этих препаратов нередко сопровождается токсическими проявлениями. Токсичность в/в препаратов железа обусловлена способностью ионов железа (гидратная форма  $Fe^{2+}$  и гидроксид  $Fe^{3+}$ ) катализировать образование реактивных форм кислорода, которые индуцируют оксидативные реакции, потенциально увеличивая риск прямого тканевого повреждения и атеросклероза. Поэтому во всех препаратах элементарное железо окружено карбогидратной оболочкой, что позволяет вводить эти препараты в/в. Кроме того, при в/в введении комплексов железа имеется риск анафилактических реакций, что обусловлено иммуногенными свойствами карбогидрата [16]. Таким образом, безопасность применения препаратов железа связана со стабильностью комплекса железа и иммуногенными свойствами карбогидрата. Стабильность комплекса — исключительно важная характеристика, поскольку слабоудерживаемое железо может слишком быстро отщепляться и катализировать образование свободных радикалов кислорода. Чем стабильнее комплекс железа, тем выше максимальная разрешающая доза препарата.

Декстран железа — наиболее стабильный комплекс с молекулярной массой 430 кДа. Внутривенное введение препаратов железа, содержащих декстран, связано с повышенным риском развития аллергических реакций. При введении декстрана железа в

0,6–2,0% случаев наблюдается острая анафилактическая реакция из-за появления антител к декстрану, вследствие чего из тучных клеток высвобождается гистамин и происходит активация комплемента [11]. Хотя у низкомолекулярного декстрана (космофер) этот риск может быть минимизирован, потенциально риск анафилаксии остается [17]. Однократно можно ввести 500–1000 мг космофера в виде медленной инфузии в 500 мл 0,9% хлористого натрия за 4–6 ч. Рекомендуется введение тестовой дозы (25–100 мг за 1–2 мин) и наблюдение за пациентом в течение 15 мин.

Наименее стабилен комплекс глюконата железа: ион железа легко высвобождается, поэтому высок риск немедленной реакции (гипотензия, тошнота, головокружение), что связано с перенасыщением трансферрина. Введенное железо частично захватывается паренхиматозными печеночными клетками, вызывая их некроз.

В клинической практике в последние годы препаратом выбора железа для в/в введения является Венофер (Vifor International Inc., Швейцария), обладающий высокой эффективностью и наиболее приемлемым профилем безопасности [18]. В противоположность декстрану, железо( $\text{Fe}^{3+}$ )-гидроксид-сахарозный комплекс (только для в/в введения) обладает высокой безопасностью. Анафилактические реакции при его введении развиваются крайне редко. Молекула Венофера стабильна. Высвобождаемое железо связывается с эндогенными белками, переносимыми (трансферрин) и сохраняющимися (ферритин) железом, что делает его малотоксичным и доступным для эритропоэза. Допустимо введение 500 мг в виде инфузии за 4 ч.

Еще более безопасным является карбоксимальтозный комплекс железа (Феринъект) [15]. Молекулярная масса его составляет 150 кДа; молекула стабильна. Препарат для в/в введения сочетает положительные свойства декстрана и сахарозы железа, но не обладает связанной с декстраном гиперчувствительностью и может быть введен в большей дозе, чем сахарат или глюконат железа. Возможна инфузия 1000 мг за 15 мин (максимальная разовая доза не должна превышать 15 мг/кг) без введения тестовой дозы. При гистологическом исследовании выявлено, что железо депонируется в РЭС, а не в паренхиматозных клетках, и потому не вызывает некроза печеночных клеток. Через 2–3 нед 91–99% железа утилизируется [19].

Единых рекомендаций по вводимым поддерживаемым дозам железа нет. Обоснованием являются возможные потери железа у больных с хронической почечной недостаточностью, которые могут составлять от 2 до 6 мг/сут (60–180 мг/мес или около 2000 мг/год). Для того чтобы избежать перегрузки железом, необходимо контролировать запасы железа 1 раз в 3 мес.

Таким образом, в настоящее время стандартом ведения нефрогенной анемии является сочетанное назначение ССЭ и в/в препаратов железа, имеющее целью снижение резистентности к ССЭ, достижение и поддержание целевого уровня гемоглобина с минимизацией используемых ССЭ, а также уменьшение вариабельности уровней гемоглобина. Такой подход обеспечивает более безопасное ведение нефрогенной анемии.

*Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте  
[www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)*

### Iron and Erythropoiesis-Stimulating Agents in Treating Chronic Kidney Disease Anemia

L.S. Birukova

The article deals with problems of treating nephrogenic anemia with iron and erythropoiesis-stimulating agents, including target hemoglobin levels, hemoglobin variability, erythropoietin resistance, and cardiovascular risk. The author proves that intravenous iron-carbohydrate complexes can correct iron deficiency in patients with chronic kidney disease. At the present time combination of erythropoiesis-stimulating agents and intravenous iron is the standard of treatment of nephrogenic anemia. The safer approach can solve above-mentioned problems.

*Key words:* nephrogenic anemia, iron deficiency, erythropoiesis, intravenous iron.