

Железо (III) гидроксид олигоизомальтозат: новый препарат для коррекции дефицита железа у больных ХБП

(Обзор литературы)

В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова

Кафедра нефрологии и гемодиализа ГБОУ ДПО РМАПО Министерства здравоохранения РФ, г. Москва

Iron (III) hydroxide oligoisomaltozat: a new drug for the correction of iron deficiency in patients with CKD

Review

V.M. Ermolenko, N.N. Filatova

Chair of nephrology and hemodialysis of Russian medical Academy for post-graduate education, Moscow

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, анемия, препараты железа, эпоэтины, железо (III) гидроксид олигоизомальтозат.

В обзоре рассматриваются дискуссионные вопросы коррекции анемии у больных ХБП с нарушением функции почек. Особое внимание уделено препаратам железа, в частности, новому препарату – железо (III) гидроксид олигоизомальтозат 1000, который уже зарегистрирован в России. Линейная структура и сравнительно небольшая молекулярная масса минимизируют влияние препарата на иммунную систему, а матричное расположение молекул железа обеспечивает его медленное высвобождение и крайне незначительное присутствие в сыворотке свободного железа, способного вызывать токсические эффекты. Железо (III) гидроксид олигоизомальтозат в дозе ≥ 1000 мг можно вводить внутривенно в течение 15 мин без предварительной инфузии тестовой дозы.

The review discusses the correction of anemia in CKD patients with impaired renal function. Special attention is given to iron supplements, especially new drug iron (III) hydroxide oligoisomaltozat which has already been registered in Russia. Linear structure and relatively small molecular weight minimized the impact of the drug on the immune system. Matrix disposition of iron's molecules provides its slow release and very little presence of free iron in the serum, which might cause toxic effects. Iron (III) hydroxide oligoisomaltozat dose of ≥ 1000 mg may be administered intravenously over 15 minutes without pre-infusion test dose.

Key words: chronic kidney disease, anemia, iron drugs, epoetin, iron (III) hydroxide oligoisomaltozat.

Является аксиомой, что коррекция анемии у больных, страдающих хронической болезнью почек (ХБП), осуществляется сочетанным применением средств, стимулирующих эритропоэз, и препаратами железа, которые пациентам, находящимся на гемодиализе, рекомендуется вводить внутривенно, а больным с преддиализной ХПН и на перитонеальном диализе – как внутривенно, так и перорально [10, 14]. Однако еще в 2006 г. Gotloib и соавт. [7] отмечали, что у больных с ХБП и нарушением функции почек повышение гемоглобина наблюдается и на фоне монотерапии препаратами железа, а результаты недавно завершившихся мультицентровых исследований (в первую очередь исследования TREAT – Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy) [20] в определенной степени сместили акценты в алгоритме сочетанной коррекционной терапии.

В этом исследовании, являющемся, по мнению Locatelli [13], лучшим в нефрологии, в общей сложности участвовали 4038 больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа с поражением почек, которые еще не нуждались в заместительной почечной терапии (ЗПТ). 50% участников ($n = 2012$) проводилось постоянное лечение darbэпоэтином и препаратами железа (в 66,8% перорально), с тем чтобы достичь целевых значений гемоглобина 13,0 г/дл. Пациентам контрольной группы ($n = 2026$) darbэпоэтин назначали эпизодически на короткое время при снижении уровня гемоглобина $< 9,0$ г/дл, но большинство из них также получали препараты железа.

В исследовании TREAT, как и в ряде других, выполненных ранее [1, 5, 16, 19, 23], не удалось показать, что коррекция анемии снижет частоту сердечно-сосудистых событий, включая гипертрофию левого желудочка

Адрес для переписки: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, ГКБ им. С.П. Боткина, корп. 20. Кафедра нефрологии и гемодиализа ГОУ ДПО РМАПО. Ермоленко Валентин Михайлович
E-mail: nephrology@mail.ru

(суррогатный маркер) и летальность у больных с IV и V стадиями ХБП. Более того, у больных, у которых удалось достигнуть субнормальных значений гематокрита и/или гемоглобина, чаще, чем у пациентов с менее высокими показателями эритропоэза, возникали различные сердечно-сосудистые осложнения.

В исследовании TREAT у больных при повышении гемоглобина с 10,4 до 12,5 г/дл на фоне сочетанной терапии дарбэпоэтином и венофером удвоился риск развития инсульта и участилось прогрессирование злокачественных новообразований. Риск этих, как и сердечно-сосудистых, осложнений (ССО) и увеличение летальности оказались наиболее высокими у тех пациентов, которым из-за неудовлетворительного гемопозитического ответа на ранних этапах лечения приходилось применять большие дозы дарбэпоэтина, поскольку стандартные дозы эпоэтина не снижали риска ССО и смерти в сравнении с плацебо [24]. С учетом упомянутых данных в новых рекомендациях по коррекции анемии был изменен целевой уровень гемоглобина у больных ХБП, который в настоящее время равен 11,0–12,0 г/дл (KDQOI, 2007) [10]. В ряде исследований учащение ССО на фоне терапии эпоэтинами (ЭП) ассоциировано не с уровнем целевого гемоглобина, а с высокими дозами стимулирующих эритропоэз препаратов, необходимых для достижения целевых значений [3, 16, 27, 28], поскольку высокие дозы ЭП могут стимулировать не только эритропоэз, но и ЭП-рецепторы на эндотелиальных и мышечных клетках и мегакариоцитах. Повышение продукции тромбоцитов способно индуцировать тромботические осложнения, а гиперстимулированный эритропоэз может усугубить дефицит железа. Еще в 2005 г. было установлено, что эпоэтины ухудшают выживаемость больных раком молочных желез [12], возможно, вследствие снижения апоптоза опухолевых клеток и стимуляции продукции VEGF (сосудистого эндотелиального фактора роста).

В исследовании TREAT у больных группы сравнения, не получавших дарбэпоэтин или получавших его эпизодически, через 30 мес. гемоглобин повысился с 10,4 до 11,0 г/дл и через 48 мес. – до 11,9 г/л. 66% пациентов этой группы получали железо внутривенно и 20% – перорально. Именно постоянная ферротерапия оказалась способной существенно повысить у них уровень гемоглобина [4].

В международных и отечественных рекомендациях по лечению анемии у больных с ХБП приводятся допустимые и оптимальные значения основных показателей, позволяющих оценить запасы железа в организме, что крайне важно перед и в процессе применения эритропоэтинов (табл. 2).

Вместе с тем не существует надежных неинвазивных методов выявления дефицита железа. Stancu и соавт. [26] исследовали запасы железа в костном мозге у 100 больных с преддиализной ХПН и выявили в 48% сниженное

Таблица 1

Некоторые исследования по коррекции анемии

	NNT [1]		CREATE [5]		SNOIR [22]	
	больные на ГД		больные ХБП III–IV ст.		больные ХБП III–IV ст.	
	n = 618	n = 615	n = 301	n = 302	n = 715	n = 717
Целевые значения	гематокрит, %		гемоглобин, г/дл		гемоглобин, г/дл	
	42	30	≥13,0	10,5–11,5	13,5	11,3
Смертельные исходы	150	113				
Инфаркт миокарда	19	14				
Сердечно-сосудистые осложнения			58	47	126	97
Прогрессирование до терминальной уремии			127	111		
Качество жизни	+		+		±	
Досрочное прекращение	+				+	

Таблица 2

Допустимые и оптимальные значения показателей запасов железа

Показатели	Допустимые	Оптимальные
Ферритин, мкг/л	100–800	200–500
Насыщение трансферрина, %	20	30–50
Гипохромные эритроциты, %	10	2,5

содержание железа в костном мозге, несмотря на нормальные значения ферритина (176 мкг/мл) и насыщения трансферрина (23%). Внутривенное введение 1,0 г железа привело к повышению уровня гемоглобина у 63% больных с дефицитом железа и у 30% пациентов с его достаточными запасами в костном мозге. Таким образом, дефицит железа присутствует у больных с ХБП гораздо чаще, чем выявляется лабораторными методами, и является важнейшей причиной анемии у пациентов с нарушением функции почек. Следует также учитывать, что уровень ферритина в сыворотке может повышаться при различных воспалительных процессах, особенно в печени, а методы его определения далеки от совершенства. У стабильных больных при систематическом определении содержания ферритина в сыворотке его уровень может различаться на 30% [6].

Восполнение дефицита внутривенным введением препаратов железа позволяет повысить уровень гемоглобина у больных как с преддиализной ХПН [25], так и на лечении диализом [21].

В СССР единственным препаратом железа для внутривенного введения был ferrum-lek. В России наиболее часто применяется сахарат железа венофер, максимальная разовая доза которого равна 500 мг. Также для внутривенного восполнения дефицита железа в России разрешены кроме венофера ликферр (отечественный сахарат железа) и космофер. Препарат ferrum-lek снят с производства, как и высокомолекулярный железа

декстран. Между тем во многих странах наряду с венофером систематически используются железа глюконат (феррлецит), низкомолекулярный декстран железа (космофер) и препараты следующего поколения с улучшенными характеристиками – железа карбоксимальтозат (феринжект), ферумокситол, представляющий собой наночастицы оксида супермагнитного железа, покрытые эфирами карбоксиметилсорбитола, и железа (III) гидроксид олигоизомальтозат 1000 (монофер), применение которого недавно разрешено в России.

Все препараты железа для внутривенного введения имеют однотипную структуру – ядро (молекулы железа) и углеводную оболочку. В венофере она представлена сахаратом, в космофере – низкомолекулярным декстраном, в феринжекте – карбоксимальтозой. В железо (III) гидроксид олигоизомальтозате молекулы железа окружены олигоизомальтозатом 1000.

Гидроксида олигоизомальтозат 1000 – химически модифицированный олигосахарид изомальтозы с молекулярной массой 1000 Да. В отличие от декстранов олигоизомальтозат 1000 имеет линейную неветвящуюся структуру, что определяет ее низкую иммуногенность. Соединение содержит 3–5 субъединиц глюкозы и образует матрикс, с которым тесно связаны молекулы железа. Железо медленно высвобождается из комплекса «железо–олигоизомальтозат 1000», обуславливая незначительный риск токсичности, связанный со свободным железом [9].

Nurdfjeld и соавт. [17] изучали фармакокинетику железа (III) гидроксид олигоизомальтозата у 12 больных воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) с анемией, у которых пероральное железо практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте и, достигая участков воспаления в кишечнике, усугубляет патологический процесс, индуцируя образование свободных радикалов кислорода. Поэтому всем 12 больным препарат вводили внутривенно в дозе 100 и 200 мг. Фармакокинетические показатели анализировали согласно односекторной модели, допуская, что после введения в плазме присутствует только общее железо (ОЖ), железо, связанное с трансферрином (ЖТФ) и железо-мальтозный комплекс (ЖМК), являющийся разницей между ОЖ и ЖТФ.

Аналогичным образом исследовалась фармакокинетика феррлецита [11, 18, 29], в то время как при изучении фармакокинетики ферумокситола прямо измеряли содержание железа посредством ядерно-магнитной спектроскопии. По данным Nordfjeld [17], площадь под фармакокинетической кривой при внутривенном введении железа (III) гидроксид олигоизомальтозата в дозе 100 и 200 мг равнялась 888 и 2141 мкг/мл·ч и для ОЖ – 1010 и 2819. Максимальная концентрация (С_{max}) для ЖМК в сыворотке составляла 35,6 и 68,6 мкг/мл и для ОЖ – 37,3 и 71,1 мкг/мл. Период полувыведения (Т_{1/2}) из организма для ЖМК и ОЖ колебался от 20,8 до 23,5 ч, из плазмы – 5 ч, объем распределения (V_d) составлял 3,0–3,5 л, что соответствует объему плазмы. В целом фармакокинетические показатели железа (III) гидроксид олигоизомальтозата и общего железа в известной степени оказались схожими и зависели от вводимой дозы препарата.

Таким образом, до момента поглощения ретикулоэндотелиальной системой (РЭС) печени и селезенки ЖМК находится в плазме. В РЭС ЖМК расщепляется

на железо и углевод с последующим высвобождением железа в плазму, однако в плазме не происходит восстановления ЖМК, что позволяет рассматривать РЭС как систему элиминации. Высвободившееся в циркуляцию железо связывается с белками сыворотки и откладывается в печени в виде ферритина или в комплексе с трансферрином транспортируется в костный мозг для участия в гемопоэзе. С мочой элиминируется менее 1% введенного железа, и оно не оказывает отрицательного влияния на почки у волонтеров, его можно вводить пациентам с нарушенной функцией почек. С учетом медленного высвобождения и высокого профиля безопасности железо (III) гидроксид олигоизомальтозат в дозе $\geq 1,0$ г инфузируют без введения тестовой дозы и в течение короткого промежутка времени (15 мин).

Первые итоги клинического применения железо (III) гидроксид олигоизомальтозата дали обнадеживающие результаты. Hildebrandt и соавт. [8] 20 больным с сердечной недостаточностью и анемией 6 раз в течение 8 нед. внутривенно вводили ЖМК в суммарной дозе 650–1000 мг (в среднем 868 мг). Препарат инфузировали болюсно без введения тестовой дозы. Уже через 4 нед. лечения у больных уменьшилась (на 49%) выраженность анемии и улучшилось качество жизни. Не отмечено реакций на введение препарата, а также немедленных или отсроченных аллергических (анафилактических) реакций.

Wikström и соавт. [30] восполняли ферро-дефицит железа (III) гидроксид олигоизомальтозатом у 161 больного на лечении диализом и у 21 пациента с преддиализной ХПН. У больных на диализе гемоглобин был $< 11,4$ г/дл, ферритин сыворотки равнялся соответственно 231,0 и 380 мкг/мл и насыщение трансферрина составляло 18,9 и 21,7%. Железо (III) гидроксид олигоизомальтозат вводили внутривенно в дозе 100–200 мг еженедельно (n = 4) или однократно в суммарной дозе. 82% больных получали стимулирующие эритропоэз препараты, доза которых оставалась постоянной. К 8-й неделе после начала лечения гемоглобин у диализных больных повысился с 9,92 до 11,2 г/дл и оставался стабильным у преддиализных пациентов. У всех участников исследования возрос ферритин сыворотки и процент насыщения трансферрина. Всего больным произведено 584 инфузии препарата. Побочные реакции наблюдались у 13 больных (7,1%) и непосредственно на введение – в 3% случаев. Ни у кого из больных не наблюдалось анафилаксии или отсроченных аллергических реакций. Из 19 реакций на введение только 2 оказались серьезными. В остальных 17 случаях они сводились к головным болям, болям в животе, потливости, возникновению диареи. По заключению авторов исследования, железо (III) гидроксид олигоизомальтозат является безопасным и эффективным средством коррекции анемии у больных ХПН.

Железо (III) гидроксид олигоизомальтозат характеризуется не только безопасностью и эффективностью. По данным Bhandari [2], суммарная стоимость препарата, времени, затрачиваемого медперсоналом на введение, на транспортировку больных и т. д., при применении железа (III) гидроксид олигоизомальтозата в дозе 600, 1000 и 1600 мг оказалась меньшей, чем стоимость применения феринжекта и гемотрансфузий. Применение низкомолекулярного железа декстрана в дозе 1600 мг было незначительно дешевле, однако

на введение железо декстрана в той дозе требовалось 6 час.

Железо (III) гидроксид олигоизомальтозат выпускается в ампулах с содержанием в 1 мл 100, 200, 500 и 1000 мг железа. Препарат вводят еженедельно в дозе от 200 до 1000 мг, пока не достигнута тотальная доза, необходимая для восполнения дефицита. Тотальная доза (ТД) рассчитывается по формуле Ganzoni: ТД (мг) = масса тела (кг) × (целевой Нб – фактический Нб в г/дл) × 2,4 + железо запаса. Последнее составляет 500 мг для пациентов с массой тела >35 кг. Железо (III) гидроксид олигоизомальтозат в дозе 5 мг/кг вводят в течение 15 мин, 6–10 мг – в течение 30 мин, 11–20 мг – свыше 60 мин.

Поскольку железо (III) гидроксид олигоизомальтозат разрешен к применению в РФ, можно надеяться, что нефрологи и врачи других специальностей смогут в ближайшее время по достоинству оценить этот инновационный препарат.

В заключение приводим ряд соображений [22], касающихся коррекции анемии у больных с додиализной ХПН, которые, не исключено, войдут в новые рекомендации по лечению анемии у пациентов с нарушенной функцией почек.

- У больных с III–IV стадиями ХБП при уровне гемоглобина 9,0–11,0 г/л, но при отсутствии симптомов анемии не требуется назначения эпоэтинов. Рекомендуются перманентная терапия пероральными препаратами железа, поскольку эффекты длительно-го внутривенного введения железа у этой категории больных не известны.
- При недостаточном эффекте монотерапии железом необходимо выявлять возможные причины кровопотери (эрозивный гастрит, геморрой), санировать очаги воспаления. Возможно назначение ЭРП в дозах, не превышающих 500–1000 Ед/нед. В острых ситуациях рекомендуются гемотрансфузии и/или короткие курсы ЭРП.
- Лечение ЭРП в дозе ≤5000 Ед/нед. показано потенциальным реципиентам почечного трансплантата.
- С крайней осторожностью следует назначать ЭРП больным со злокачественными новообразованиями. Альтернативой ЭРП-терапии у этих больных являются гемотрансфузии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Besarab A, Bolton W, Browne J. et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 584–590.
2. Bhandari S. A hospital-based cost minimization study of the potential financial impact on the UK health care system of introduction of iron isomaltoside 1000 // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2011. Vol. 7. P. 103–113.
3. Coyne D. From anemia trials to clinical practice: understanding the risks and benefits when setting goals for therapy // *Semin. Dial.* 2008. Vol. 21. P. 212–216.
4. Coyne D. The future of intravenous iron in nephrology // *NDT Plus.* 2011. Vol. 4. P. i6–i9.
5. Drüeke T, Locatelli F, Clyne N. et al. CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. P. 2071–2084.
6. Ford B, Coyne D, Eby C. et al. Variability of ferritin measurements in chronic kidney disease; implications for iron management // *Kidney Int.* 2009. Vol. 75. P. 104–110.

7. Gotloib L, Silverberg D, Fudin R, Shostak A. Iron deficiency is a common cause of anemia in chronic kidney disease and can often be corrected with intravenous iron // *J. Nephrol.* 2006. Vol. 19. P. 161–167.

8. Hildebrandt P, Brunn N, Nielsen O. et al. Effects of administration of iron isomaltoside 1000 in patients with chronic heart failure. A pilot study. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* // 2010. Vol. 11. P. 131–137.

9. Jabn M, Andreasen H, Fütterer S. et al. A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltoside 1000 (Monofer), a new intravenous iron preparation and its clinical implications // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2011. Vol. 78. P. 480–491.

10. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target // *Am. J. Kidney Diseases.* 2007. Vol. 50. P. 471–530.

11. Landry R, Jacobs P, Davis R. et al. Pharmacokinetic study of ferumoxytol: a new iron replacement therapy in normal subjects and hemodialysis patients // *Am. J. Nephrol.* 2005. Vol. 25. P. 400–410.

12. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M. et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 5960–5972.

13. Locatelli F. Iron treatment and the TREAT trial // *NDT Plus.* 2011. Vol. 4. P. i3–i5.

14. Locatelli F, Aljama P, Barany P. et al. Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure // *NDT.* 2004. Vol. 19. P. 1–47.

15. Macdougall I, Eckardt K, Locatelli F. Latest US KDOQI anaemia guidelines update-what are the implications for Europe? // *NDT.* 2007. Vol. 22. P. 2738–2742.

16. Macdougall I, Temple R, Kwan J. Is early treatment of anaemia with epoetin-alpha beneficial to pre-dialysis chronic kidney disease patients? Results of a multicentre, open-label, prospective, randomized, comparative group trial // *NDT.* 2007. Vol. 22. P. 784–793.

17. Nordfjeld K, Andreasen H, Thomsen L. Pharmacokinetics of iron isomaltoside 1000 in patients with inflammatory bowel disease // *Drug. Des. Devel. Ther.* 2012. Vol. 6. P. 43–51.

18. Pai A, Nielsen J.C., Kausz A. et al. Plasma pharmacokinetics of two consecutive doses of ferumoxytol in healthy subjects // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 88. P. 237–242.

19. Parfrey P, Foley R, Wittreich B. et al. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 2180–2189.

20. Pfeffer M, Burdmann E, Chen C. et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 2019–2032.

21. Provenzano R, Schiller B, Rao M. et al. Ferumoxytol as an intravenous iron replacement therapy in hemodialysis patients // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 4. P. 386–393.

22. Singh A. Does TREAT give the boot to ESAs in the treatment of CKD anemia? // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 28. P. 1–4.

23. Singh A, Szczech L, Tang K. CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. P. 2085–2098.

24. Solomon S, Uno H, Lewis E. et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. P. 1146–1155.

25. Spinowitz S, Kausz A, Baptista J. et al. Ferumoxytol for treating iron deficiency anemia in CKD // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19. P. 1599–1605.

26. Stancu S, Borsan L, Stanciu A. et al. Can the response to iron therapy be predicted in anemic nondialysis patients with chronic kidney disease? // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 5. P. 409–416.

27. Strippoli G, Tognoni G, Navaneethan S. et al. Haemoglobin targets: we were wrong, time to move on // *Lancet.* 2007. Vol. 369. P. 346–350.

28. Szczech L, Barnhart H, Inrig J. et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes // *Kidney Int.* 2008. Vol. 74. P. 791–798.

29. Warady B, Seligman P, Dabl N. Single-dosage pharmacokinetics of sodium ferric gluconate complex in iron-deficient pediatric hemodialysis patients // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 2. P. 1140–1146.

30. Wikström B, Bhandari S, Barany P. et al. Iron isomaltoside 1000: a new intravenous iron for treating iron deficiency in chronic kidney disease // *J. Nephrol.* 2011. Vol. 24. P. 589–596.

Дата получения статьи: 15.11.2012

Дата принятия к печати: 14.03.2013