

# Препараты железа для внутривенного введения: новое для Украины и устоявшееся за рубежом

**Недавно на украинском фармацевтическом рынке был представлен препарат железа для внутривенного введения Суфер<sup>®</sup>, 1 мл раствора содержит 20 мг железа в виде железа (III) гидроксид сахарозного комплекса. Ниже представлен краткий обзор о преимуществах внутривенного пути введения препаратов железа и клиническом опыте их применения в различных областях медицины.**

## РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Применение пероральных форм препаратов железа для коррекции железодефицита возможно не у всех категорий больных, не всегда имеет достаточный эффект, клинически значимый ответ на терапию развивается длительно, а плохая переносимость солей железа большими требует подбора препарата и значительно снижает приверженность пациентов к назначенной терапии. Кроме того, пероральные формы препаратов железа нередко вступают в реакцию с другими лекарственными средствами, что может нарушать всасывание железа в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) (W.H. Norl, 2007). На процессы всасывания влияет и функциональное состояние слизистой оболочки пищеварительного тракта — у пациентов с хроническими заболеваниями желудка и кишечника пероральный прием железосодержащих лекарственных средств имеет очень низкую эффективность. Переливание эритроцитарной массы ассоциировано с высоким риском трансмиссивных инфекций и аллоиммунизации, в связи с чем этот метод лечения может быть применен только в тяжелых случаях по жизненным показаниям (А.Г. Румянцев, В.М. Чернов, 2001). Назначение препаратов железа для внутримышечного введения улучшает биодоступность, однако имеет и ряд недостатков. Так, в Кокрановском обзоре (L. Reveiz, G.M.L. Gyte, L.G. Cuervo, 2001) рандомизированных клинических исследований у беременных с железодефицитной анемией (n=2578) сообщается о нарушении пигментации кожи и болевых ощущениях в месте инъекции у пациенток, получающих препараты железа внутримышечно, в то время как внутривенное введение железосодержащих лекарственных средств значительно реже сопровождалось подобными явлениями. Кроме того, гематологические параметры были лучше при внутримышечном, а не пероральном введении препаратов железа (V. Zutschi, S. Vatra et al., 2004), внутривенное введение демонстрировало преимущества перед внутримышечным (A. Wali, A. Mushtaq, 2002). По-видимому, этот факт объясняется тем, что внутривенное введение данного вещества гарантированно обеспечивает быструю его доставку в костный мозг. Проведенный F. Petrelli и соавт. (2011) анализ 8 рандомизированных проспективных контролируемых исследований коррекции анемии у больных онкологического профиля продемонстрировал преимущество

внутривенного пути введения препаратов железа перед пероральным. E. Litton и соавт. (2013) провели обзор 72 рандомизированных клинических исследований, суммарное количество участников составило 10605. Как сообщают авторы, внутривенное применение железосодержащих средств снижало потребность в гемотрансфузиях и повышало эффективность терапии препаратами эритропоэтина. Внутривенный путь введения препаратов железа в отличие от перорального и внутримышечного позволяет быстро насытить сыворотку крови железом, снижает потребность в препаратах эритропоэтина (почти в 2 раза по сравнению с пероральными формами препаратов железа) и повышает их эффективность, способствует большему возрастанию уровня гемоглобина.

**Таким образом, препараты железа для внутривенного введения показаны:**

- при необходимости быстрого восполнения содержания железа;
- пациентам, которые не переносят или не соблюдают регулярный прием пероральных форм препаратов железа;
- в случае острых воспалительных заболеваний пищеварительного тракта, когда пероральные формы препаратов железа не эффективны.

На сегодняшний день в мире существует несколько форм железа для внутривенного введения: карбоксимальтозат железа, сахарат железа, глюконат железа, декстран железа. Все они представляют собой сферические железоуглеводные коллоидные комплексы, включающие ядро, сходное по структуре с физиологическим ферритином и покрытое углеводной оболочкой, благодаря которой комплекс стабилизируется и медленно высвобождает железо, препятствуя появлению свободного железа в сыворотке крови.

Глюконаты имеют низкую молекулярную массу, не стабильны и быстро высвобождают железо (период полувыведения составляет 1 ч), что снижает клиническую эффективность таких лекарственных средств и повышает риск развития токсических реакций. Декстраны имеют большую молекулярную массу, более стабильны (период полувыведения составляет 30-60 ч), однако они наиболее часто вызывают аллергические реакции, в т. ч. анафилактический шок.

Период полувыведения сахаратов составляет 5,3 ч, они значительно реже приводят к развитию аллергических реакций и представляют собой золотую середину между

высокой клинической эффективностью и достаточным профилем безопасности (С.В. Моисеев, 2012). Аккумуляция сахара железа в паренхиме органов значительно снижена по сравнению с декстраном и/или глюконатом железа, в то время как поступление в костный мозг для стимуляции эритропоэза происходит намного быстрее (G. Perewusnyk, R. Huch, A. Huch et al., 2002).

### **КОРРЕКЦИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖКТ**

У пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ наблюдается отрицательный баланс железа, который обусловлен, с одной стороны, патологической потерей крови через пищеварительный тракт (на фоне болезни Крона, неспецифического язвенного колита, язвенной болезни), с другой – нарушением всасывания железа из-за хронического воспаления (Ю.В. Горгун, О.М. Каратыш, А.С. Портянко, 2007). Хронический воспалительный процесс приводит к повышению уровня гепсидина – регуляторного белка, отвечающего за транспорт железа из энтероцитов в системный кровоток и доставку его к месту эритропоэза. Гепсидин подавляет процесс экспорта железа за счет блокирования ферропортина, при этом уровень железа в сыворотке крови снижается, в то время как уровень ферритина, отражающий запасы железа, остается нормальным или повышается (T. Ganz, 2007). На метаболизм железа могут влиять и другие провоспалительные метаболиты – альфа-1-антитрипсин, интерлейкин-1 и 6, фактор некроза опухоли, которые блокируют захват железа клетками эритроидного ростка, ингибируют продукцию эритропоэтина, сокращают период жизни эритроцитов и подавляют рост эритроидных клеток-предшественников (C. Gasche, M.C.E. Lomer et al., 2004). У данной категории больных нередко наблюдается и алиментарный дефицит железа. Это связано с тем, что больные часто ограничивают свой рацион, исключая из него продукты, вызывающие усиление кишечной симптоматики, – овощи, фрукты, продукты на основе злаковых, относительно богатые железом. Так, потребление железа пациентами, страдающими болезнью Крона, составляет в среднем 9,3 мг/сут, в то время как у лиц без патологии кишечника этот показатель достигал 11,6 мг/сут (S. Kulnigg, C. Gasche, 2006).

В силу указанных факторов терапия железодефицитных состояний у таких больных затруднена. Так, применение пероральных форм препаратов железа не обеспечивает достаточного клинического эффекта у 24–74% больных, имеющих хроническое воспалительное заболевание пищеварительного тракта, ввиду существующего воспалительного процесса и нарушения всасывания железа (Ю.В. Горгун, О.М. Каратыш, А.С. Портянко, 2007). Немаловажной проблемой является плохая переносимость пероральных форм препаратов железа. Наиболее частыми побочными явлениями при их приеме являются тошнота, диарея, вздутие живота, что резко ограничивает возможность клинического использования указанных средств у пациентов данной группы. Имеются также данные о том, что воздействие двухвалентного железа на поврежден-

ную слизистую оболочку ЖКТ повышает локальную продукцию гидроксильных радикалов и провоспалительных цитокинов, усиливая воспаление. Таким образом, прием традиционных препаратов железа может отрицательно влиять на течение заболевания (K. Erichsen, R.J. Ulvik, T. Grimstad et al., 2005). Учитывая эти данные, наиболее рациональным у пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ является назначение парентеральных форм препаратов трехвалентного железа, например железа (III) сахара, который обладает лучшей переносимостью, чем декстран железа (O. Mickisch, W. Baniewicz et al., 2002; O. Schroder, O. Mickisch, U. Seidler et al., 2005).

### **ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Дефицит железа наблюдается у большинства пациентов с хронической болезнью почек. Основными причинами анемии у этой категории больных являются дефицит эндогенного эритропоэтина, уменьшение продолжительности жизни эритроцитов в условиях уремического окружения, дефицит железа вследствие кровопотерь (забора крови, процедуры диализа). У пациентов с хронической болезнью почек III–V стадий субпороговые уровни железа сыворотки крови регистрируются в 59–73% случаев. В настоящее время доступны многочисленные сообщения о том, что монотерапия рекомбинантным человеческим эритропоэтином не всегда дает положительный эффект даже при значимом повышении его дозы (В.Ю. Шило, А.Ю. Денисова, 2005). Согласно рекомендациям NICE (National Institute for Clinical Excellence), перед решением вопроса о назначении лекарственных средств, стимулирующих эритропоэз, необходимо скорректировать дефицит железа. Терапия препаратами эритропоэтина требует значительного запаса железа в организме для активного включения его в эритропоэз. У пациентов с терминальными стадиями хронической почечной недостаточности всасываемость железа из ЖКТ может быть нарушена в связи с наличием хронического воспаления и повышенным образованием гепсидина. Эта гипотеза подтверждается работой Dittrich и соавт. (2000), показавшей, что абсорбция железа у больных, находящихся на перитонеальном диализе, с железодефицитом и без него является адекватной при отсутствии признаков воспаления или инфекции. В связи с этим патогенетически обоснованным является назначение внутривенных форм препаратов железа пациентам с терминальными стадиями хронической почечной недостаточности, в т. ч. находящимся на гемодиализе. Tagboto и соавт. сообщают об эффективности внутривенных форм препаратов железа у пациентов, находящихся на гемодиализе и не получающих стимуляторов эритропоэза: уровень гемоглобина на фоне монотерапии препаратами железа повысился у 74% больных в среднем на 0,53 г/дл через 1 нед после завершения исследования.

В российском исследовании, проведенном В.Ю. Шилов и А.Ю. Денисовой, показано достижение оптимальных уровней показателей обмена железа

у больных, находящихся на гемодиализе, на фоне парентеральной терапии сахарозным комплексом железа в комбинации с рекомбинантным человеческим эритропоэтином в течение 6 мес. Эти результаты совпадают с данными аналогичных исследований других авторов. Так, Yavuz и соавт. (1998) сообщают о снижении дозы рекомбинантного человеческого эритропоэтина при одновременном введении сахарозного комплекса железа и сокращении сроков устранения анемии. Двенадцатимесячное исследование, проведенное Silverberg и соавт. (1996), продемонстрировало значительное снижение дозы эритропоэтина (на 61%) при добавлении сахара железа внутривенно. При этом в отличие от других препаратов железа для парентерального введения, в первую очередь декстрана, сахарат железа ассоциировался с хорошей переносимостью. Это было подтверждено в исследовании, проходившем в 61 центре США; на фоне введения 8590 доз сахара железа 665 больным, находящимся на гемодиализе, не было отмечено ни одного побочного явления (N. Lunde, P. Pennell et al., 2001).

### **КОРРЕКЦИЯ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Анемия является частым осложнением онкологических заболеваний и противоопухолевой терапии. Частота анемии среднетяжелой и тяжелой степени среди пациентов с онкологической патологией достигает 75%, что отрицательно влияет на качество их жизни. Помимо этого, наличие анемии снижает чувствительность опухоли к химио- и лучевой терапии и является независимым предиктором, определяющим выживаемость больных онкологического профиля (С.В. Моисеев, 2012). Создание рекомбинантного человеческого эритропоэтина дало возможность уменьшить количество проводимых с целью лечения анемии гемотрансфузий, однако применение препаратов эритропоэтина без дополнительного назначения железосодержащих комплексов не позволяет достичь хорошего клинического эффекта, что, по-видимому, связано с дефицитом данного элемента.

По мнению М. Аарго и соавт. (2012), распространенность дефицита железа у больных онкологического профиля составляет 30-60%. По-видимому, продукция провоспалительных медиаторов (интерлейкинов, фактора некроза опухоли) оказывает подавляющее действие на выработку эндогенного эритропоэтина, а также нарушает всасывание и транспорт железа. Это предположение подтверждается исследованиями, демонстрирующими эффективность сочетанного назначения препаратов эритропоэтина с парентеральными формами железосодержащих лекарственных средств. Так, в работе L. Bastit и соавт. (2008) пациенты с исходным уровнем гемоглобина <105 г/л получали лечение препаратом эритропоэтина в комбинации с сахаратом железа 1 раз в неделю (основная группа), в контрольной группе применяли пероральную форму препарата железа или не использовали железосодержащие лекарственные средства. Частота гематологического ответа в исследуемой группе составила 86%,

в контрольной – 73%. Дополнительно оценивалась потребность в заместительных гемотрансфузиях: в группе комбинированного лечения и контрольной группе данный показатель составил 9 и 20% соответственно. В другом исследовании (P. Pedrazzoli et al., 2008) 149 пациентов получали препарат эритропоэтина 1 раз в неделю в сочетании с внутривенной формой препарата железа и без него; было продемонстрировано достоверное преимущество комбинированной схемы лечения. Интересно, что достижение целевых уровней гемоглобина возможно и при монотерапии парентеральными формами препаратов железа, что дает возможность снизить стоимость терапии, уменьшив затраты на приобретение дорогостоящих препаратов эритропоэтина. В клиническом руководстве Европейской организации по изучению и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer) отмечено, что назначению препаратов эритропоэтина должна предшествовать коррекция дефицита железа. По данным P. Dangsuwan и соавт. (2010), применение монотерапии сахаратом железа у пациенток с анемией на фоне химиотерапии уменьшало потребность в проведении гемотрансфузий более чем на 40% по сравнению с таковой в группе перорального приема железосодержащего препарата.

### **ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА В ОКОЛОРОДОВОМ ПЕРИОДЕ, ПРИ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРЕ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Распространенность железодефицитной анемии у женщин в период беременности составляет, по разным данным, от 18 до 56%. Следствием дефицита железа у матери являются недоношенность плода, преждевременные роды, повышение риска перинатальной смертности (Garn et al., 1981; Murphy et al., 1986), а также пороки развития нервной и мышечной систем плода (Baynes, 1994). Приблизительно у 30% женщин после родов отмечается снижение уровня гемоглобина <100 г/л и у 10% – тяжелая анемия с уровнем гемоглобина <80 г/л (A. Gravier, G. Descargues, L. Marreau, 1999). Применение пероральных форм препаратов железа не всегда позволяет достичь клинического эффекта у беременных и нередко сопровождается непереносимостью назначенного препарата. Пероральные формы железосодержащих средств назначают беременным с железодефицитной анемией легкой или умеренной степени тяжести (9-10,5 г/дл), при отсутствии ответа на препарат (прирост уровня гемоглобина <1 г/дл за 2 нед), в случае непереносимости пероральной формы или на поздних сроках беременности предпочтение отдают парентеральным формам. Так, А.К. Al-Momen и соавт. (1996) наблюдали 111 беременных пациенток с дефицитом железа на сроке гестации не менее 32 нед. Назначение сахарозного комплекса железа внутривенно по сравнению с пероральными формами препаратов железа приводило к достоверному клиническому и гематологическому улучшению в более короткие сроки. При этом переносимость пероральной формы была хуже по сравнению с таковой при внутривенном использовании препарата.

Использование пероральных форм в послеродовом периоде малоэффективно, так как состояние после кровопотери требует быстрого восстановления уровня железа. Возможными осложнениями послеродовой гемотрансфузии могут быть: перенос инфекционных агентов, образование нерегулярных групп антител, супрессия собственного эритропоэза. Вышеуказанные риски значительно превышают эффективность гемотрансфузии, поэтому данный метод с заместительной целью используют исключительно по жизненным показаниям.

G. Perewusnyk и соавт. (2002) было проведено 8-летнее исследование эффективности и безопасности железосодержащих препаратов для парентерального введения у беременных и рожениц. При снижении уровня гемоглобина  $<100$  г/л, ферритина  $<15$  мг/л назначали стартовую терапию пероральными формами железосодержащих препаратов, парентеральные формы препаратов железа применяли при отсутствии ответа на пероральную терапию в течение 2 нед в виде повышения уровня гемоглобина или ретикулоцитов. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, показанием к парентеральному применению препаратов железа в послеродовом периоде было снижение концентраций гемоглобина  $<100$  г/л после кровопотери в течение 48 ч после родов (Breumann et al., 1996, 2000). Пациенты с уровнем гемоглобина  $>100$  г/л принимали пероральные формы препаратов железа (80–160 мг/сут). В период с 1992 по 2000 г. 500 пациенток получили 2500 ампул, каждая из которых содержит эквивалент 100 мг элементарного железа. Частота побочных эффектов составила 1,5% (4 случая лихорадки и 3 случая сыпи). Серьезных нежелательных явлений и анафилактических реакций не выявлено. Ни в одном из случаев курс лечения не был прерван, не возникла потребность в переливании крови вследствие неэффективности лечения. В послеродовом периоде применяли железо (III) гидроксид сахарозный комплекс для коррекции анемии вследствие кровопотери. Уровень гемоглобина у пациенток варьировал от 73 до 88 г/л перед началом лечения, оценку эффекта проводили на 14-й день. Показано достоверное повышение уровня гемоглобина в зависимости от принимаемой дозы (до 21–23 г/л), максимальное увеличение за 1 день составило 0,23 г/л (С. Breumann, 1998; R. Hoigne et al., 1998). Подобные результаты получены А. Gravier и соавт. в исследовании, включающем 30 женщин с послеродовой анемией и средним уровнем гемоглобина  $70,7 \pm 4,3$  г/л. Все пациентки получали внутривенно сахарозный комплекс железа в виде монотерапии в 0-й, на 3-й и 7-й день исследования. Повышение уровня гемоглобина составило 21,8 г/л после 7-го дня от начала лечения и 38,6 г/л после 14-го дня. Этот быстрый эффект внутривенной терапии сахарозным комплексом железа оказался статистически достоверным. В исследовании Lebrecht и соавт. (1995) внутривенно сахарозный комплекс железа назначали 36 женщинам с анемией (уровень гемоглобина  $<90$  мг/л) в послеродовом периоде. При этом одна группа женщин получала дополнительно препарат эритропоэтина, вторая – плацебо.

Достоверных различий между гематологическими показателями обеих групп не выявлено. Монотерапия внутривенным сахарозным комплексом железа была так же эффективна в отношении коррекции послеродовой анемии, как и сочетанное назначение стимуляторов эритропоэза.

## КОРРЕКЦИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ ПОСТГЕМОРАГИЧЕСКОЙ АНЕМИИ В ОБЩЕХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Назначение железосодержащих препаратов в хирургической практике после перенесенной кровопотери патогенетически оправдано. Традиционным методом заместительной терапии является гемотрансфузия, однако ее осложнения ограничивают возможности рутинного применения этого метода. В литературе имеются сообщения об успешной коррекции постгеморрагической анемии на фоне монотерапии парентеральными формами препаратов железа. Так, Verniere и соавт. (1998) сообщают о более эффективном лечении послеоперационной анемии у 32 детей внутривенным сахарозным комплексом по сравнению с пероральными формами препаратов железа. Дети и подростки, перенесшие ортопедические операции, были рандомизированы на две группы: первая группа, включавшая 16 человек, получала пероральную форму fumarата железа в дозе 10 мг/кг/сут в 3 приема; второй группе ( $n=16$ ) внутривенно назначали сахарозный комплекс железа 3 мг/кг/сут в виде 30-минутной инфузии; курс лечения составлял 5–6 дней. Повышение уровня гемоглобина в группе перорального применения железа составило  $2,5 \pm 1,2$  г/л в день, внутривенного –  $3,6 \pm 0,8$  г/л в день (различия статистически достоверны). При этом переносимость сахарозного комплекса железа была хорошей, аллергических реакций не отмечено. О подобных результатах сообщают и другие авторы. Beris (1999) было отмечено успешное лечение 50 пациентов с анемией тяжелой степени после ортопедических операций, коррекция которой проводилась внутривенным введением сахарозного комплекса железа и препаратом эритропоэтина.

Исследования железо (III) гидроксид сахарозного комплекса с использованием радиоактивной метки показали, что железо обнаруживается в печени и костном мозге через 5 мин после внутривенного введения. Данное вещество не откладывается в головном мозге или почках (B. Langstrom, S. Valind, H. Lundquist, 1999). Основные преимущества данного препарата – хорошая переносимость, отсутствие риска перегрузки транспортных систем и некроза клеток (P. Beris, 1999).