

© Дудар І.О., Шіфріс І.М., Гончар Ю.І., Савчук В. М., Лобода О. М.,
Красюк Е.К., Алексєєва Н.Г., 2014

УДК 616.61+616.155.194.8

І.О. ДУДАР¹, І.М. ШІФРІС¹, Ю.І. ГОНЧАР¹, В. М. САВЧУК², О. М. ЛОБОДА¹,
Е.К. КРАСЮК², Н.Г. АЛЕКСЄЄВА²

КОРЕКЦІЯ АНЕМІЇ САХАРАТОМ ЗАЛІЗА У ПАЦІЄНТІВ З ХХН V Д СТАДІЇ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ

I. DUDAR¹, I. SHIFRIS¹, Y. GONCHAR¹, V. SAVCHUK², O. LOBODA¹, E. KRASYUK², N. ALEKSIEVA²

CORRECTING OF ANEMIA USING IRON SUCROSE IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE V D ON HEMODIALYSIS

¹ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна

²Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу, м. Київ, Україна

¹SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

²Kyiv City Research Center of Nephrology and Hemodialysis

Ключові слова: анемія, хронічна хвороба нирок, дефіцит заліза, гемодіаліз, гемоглобін.

Keywords: anemia, chronic kidney disease, iron deficiency, hemodialysis, hemoglobin.

Резюме. Анемія являється частим ускладненням ХБП. Железодефіцит являється однією з основних причин анемії у ГД пацієнтів. Среди множества етиологических факторов дефицита железа у ГД пацієнтів, основными являются: недостаточное поступление железа с пищей и нарушение его абсорбции в желудочно-кишечном тракте, кровопотери, состояние хронического воспаления, повышенная потребность в железе при использовании терапии стимуляторами эритропоэза.

Целью исследования было изучение эффективности и безопасности железа (III)-гидроксид сахарозного комплекса (сахарата железа) в коррекции анемії у ГД пацієнтів.

Материалы и методы. В ретроспективное (период с 2010 по 2014 годы), эпидемиологическое исследование было включено 69 ГД пацієнтів с анемією из одного диализного центра. Средний возраст составил $49,53 \pm 3,9$ года, мужчин было 55,1% (38 больных) и в структуре ХБП преобладали пацієнты с гломерулонефритом (37 лиц, 53,6%). Анализировались еженедельные показатели гемоглобина. Уровни сывороточного ферритина и сатурации трансферрина, определялись до и после лечения Венофером.

Результаты. Лечение Венофером (железа (III)-гидроксид сахарозного комплекса для парентерального применения) позволило значительно увеличить уровни гемоглобина, сывороточного ферритина и сатурации трансферрина. На 2 – 3 неделе терапии уровень гемоглобина увеличился на 7,6% и 10,7%, соответственно. Через 14 дней после последней дозы Венофера констатировано повышение маркеров обмена железа: ферритин увеличился на 58%, насыщение трансферрина – 55%.

Выводы. На диализных стадиях ХБП оптимальным путем введения препаратов железа является внутривенный. Терапия Венофером способствует значительному увеличению уровня гемоглобина и показателей обмена железа на фоне благоприятного профиля безопасности.

Summary. Anemia is a common complication of CKD. Iron deficiency is one of a leading cause of anemia in HD patients. The causes of iron deficiency in these patients are multifactorial. Main factors that contribute to iron deficiency in HD patients are reduction intake and impaired intestinal absorption of dietary iron, blood losses, chronic inflammation and increased iron requirements during therapy with erythropoiesis-stimulating agents.

Aim. The aim was to study efficacy and safety of iron sucrose (Venofer) in HD patients with anemia.

Materials and methods. This study was a retrospective, epidemiologic, performed from 2010 to 2014 years. The study included 69 HD patients with anemia from dialysis single-center. 38 (55.1%) patients were men, average age $49,53 \pm 3,9$ years and the most common cause of ESRD was glomerulonephritis (37 patients, 53.6%). Hemoglobin value was analyzed weekly. The levels of serum ferritin and transferrin saturation, were determined before and after treatment with Venofer.

Results. Treatment with the Venofer resulted a significant increase of hematological and iron exchange parameters. At 2 – 3 weeks of therapy, hemoglobin levels increased by 7,6% and 10,7%, respectively. 14 days after the last dose Venoer serum ferritin and transferrin saturation levels have increased by 58% and 55%, respectively.

Conclusions. Intravenous iron is the preferred route of administration in HD patients. Venofer showing a significant increase both of hemoglobin and iron exchange markers levels on a background of insignificant frequency of treatment-related adverse events.

Шіфріс Ірина Михайлівна
shifris777@mail.ru

ВСТУП. Анемія є найбільш частим ускладненим коморбідним станом у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН), поширеність збільшується по мірі прогресування хвороби та досягає свого максимуму в популяції хворих які отримують лікування методами ниркової замісної терапії (НЗТ). Дослідження міжнародних тенденцій проведене на підставі даних DOPPS констатувало, що від 23 до 77 % пацієнтів з ХХН V Д стадії мали показники гемоглобіну нижчі цільових рівнів. Дані United States Renal Data System (USRDS) засвідчили, що частота анемії серед пацієнтів діалізних центрів США становить 58 %. За даними Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок у 2012 році розповсюдженість анемії в популяції пацієнтів з ХХН V ст. (які отримують і не отримують НЗТ) становила 80 % [18, 23, 1, 2].

Значна розповсюдженість, негативний вплив на перебіг захворювання, погіршення якості життя, збільшення споживання ресурсів – далеко на повний перелік факторів, які спонукають світову нефрологічну спільноту до постійного пошуку нових та оптимізації існуючих методів корекції анемії у пацієнтів з ХХН V Д стадії.

Вперше повідомлення про можливість підвищення рівня гемоглобіну у гемодіалізних (ГД) пацієнтів без застосування гемотрансфузій було опубліковано в 1967. В цій роботі S. Shaldon поділився досвідом використання колоїдних внутрішньовенних форм заліза у 53 хворих зазначеної популяції. Й сьогодні застосування препаратів заліза залишається актуальною терапевтичною стратегією виходячи з сучасних уявлень про генез анемії у пацієнтів з ХХН та в світлі останніх рекомендацій експертної групи KDIGO [20,16].

Залізодефіцит - одна з основних визнаних причин зниження концентрації гемоглобіну, міоглобіну, зменшення активності цитохромів, пероксидази, нуклеозидних редуктаз, каталази. Знижена кількість цього мікроелементу не тільки сприяє розвитку залізодефіцитної анемії, але й провокує дисфункцію перерахованих ферментних систем організму. Визнаними показниками, що характеризують обмін заліза, є феритин і трансферин. Дефіцит заліза, як в загальній популяції, так і в популяції діалізних хворих, може проявлятися в формі абсолютно чи функціонального. Функціональний дефіцит відображає нездатність доставки заліза в кістковий мозок до проліферуючих еритробластів внаслідок недостатньо швидкого його вивільнення, незважаючи на достатні або збільшені запаси в організмі. Причини виникнення функціонального залізодефіциту досить різноманітні. Найбільш вагомими є:

- перевищення потреби кісткового мозку в порівнянні з мобілізацією та транспортної ємкістю по залізу;

- часткова блокада мобілізації та транспорту заліза медіаторами запалення;
- порушення метаболізму феритину на тлі запалення;
- фізіологічна реакція, коли синтез трансферину посилюється при ранньому дефіциті заліза [13]

Основними причинами залізодефіциту у ГД пацієнтів вважається недостатнє його поповнення з продуктів харчування, більш інтенсивні, в порівнянні з загальною популяцією, крововтрати (обумовлені втратами крові в діалізному контурі та частими лабораторними дослідженнями). Однак найбільш значимим у генезі зазначеного стану визнано опосередковане гепсидином, універсальним гуморальним регулятором метаболізму заліза, порушення абсорбції даного мікроелемента та блокада його вивільнення з депо. Ще одним істотним, по суті специфічним для даної популяції, фактором є виснаження запасів заліза через його мобілізацію при посиленому еритропоезі на тлі застосування еритропоетинстимулюючих (ЕПО) агентів. Додаткова потреба в залізі у хворих на ХХН V Д стадії, які лікуються гемодіалізом, становить біля 3000 мг на рік [6, 26, 27, 11].

Лабораторними маркерами залізодефіциту у загальній дорослій популяції є рівень феритину в сироватці крові менш ніж 15 мкг/л. Концентрація феритину понад 100 мкг/л. виключає його. У пацієнтів з ХХН діагностичний рівень феритину, що відповідає абсолютному залізодефіциту, є істотно вищим, оскільки хронічне запалення індукує підвищення феритину в сироватці (феритин є білком гострої фази запальної реакції). Показник 100 мкг/л. недостатньо чутливий та специфічний і може недооцінювати частоту та вираженість дефіциту заліза у ГД пацієнтів. Феритин сироватки відображає запаси мікроелементу в організмі [10, 24, 16]. Висока концентрація феритину у ГД пацієнтів не завжди відбиває переваження залізом і може бути обумовлена хронічним запаленням, наявністю інфекції, порушенням нутритивного статусу та іншим. При вмісті феритину більш ніж 500 мкг/л. залізодефіцит у пацієнтів з ХХН малоймовірний, але не виключений. Результати досліджень демонструють, що чутливість цього маркера, яка виключає залізодефіцит, становить 90% та 100% при рівні 300 мкг/л. і 500 мкг/л., відповідно. Цікавими та наочними, на нашу думку, є результати отримані Chuang з співавторами: лише 17% ГД пацієнтів з діагностованим залізодефіцитом мали рівень феритину понад 300 мкг/л. Разом з тим, за результатами інших досліджень, не встановлено зв'язку значного підвищення рівня феритину (1200 мкг/л.) зі збільшенням загальної смертності в зазначеній популяції хворих [14, 9, 7, 15].

Насичення трансферину сироватки (НТС це співвідношення рівня сироваткового заліза та загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки) відображає рівень циркулюючого заліза. Внаслідок добових змін рівня заліза в сироватці показник НТС може коливатися в широких межах. При наявності гострого або хронічного запалення НТС знижується, відображаючи функціональний дефіцит заліза у пацієнтів з ХХН [25].

Відповідно до останніх рекомендацій KDIGO корекцію дефіциту заліза пацієнтам з ХХН та анемією слід починати при зниженні рівня феритину менш ніж 500 мкг/л і насичення трансферину сироватки до 30% [16].

Ефективність різних форм (пероральних і парентеральних) препаратів заліза у пацієнтів з ХХН, в тому числі і тих які лікуються гемодіалізом, вивчена в численних дослідженнях. Результати порівняльних досліджень переконливо свідчать про значну перевагу застосування внутрішньовенних форм заліза в гемодіалітичній популяції. Зокрема, за результати метааналізу 7 досліджень, констатовано достовірне збільшення рівня гемоглобіну в групі ГД пацієнтів, які отримували внутрішньовенне залізо, в порівнянні з групою хворих, які перебували на пероральній терапії. Середній приріст гемоглобіну при застосуванні парентеральних форм на 8,3 г/л перевищував аналогічний показник в групі перорального заліза. Дані міжнародних реєстрів свідчать, що частота застосування внутрішньовенних форм заліза в ГД популяціях більшості економічно розвинених країн світу складає 50-70%. Зокрема, за даними DOPPS Practice Monitor, понад 65% ГД пацієнтів США щомісячно отримують терапію парентеральними препаратами заліза. З серпня 2010 року питома вага пацієнтів ГД центрів США, які приймають внутрішньовенні форми препаратів заліза, збільшилась на 15% [24, 19, 4]. Згідно останніх настанов KDIGO з лікування анемії при ХХН доцільним є більш широке використання препаратів заліза. Разом з тим, експерти акцентують увагу на необхідності оцінки стану обміну заліза (показників насичення трансферину та рівня феритину сироватки) не рідше 1 разу на 3 місяці на тлі/або без терапії ЕПО, а також для вирішення про початок або продовження лікування препаратами заліза. Частіше визначати вказані маркери слід при ініціації терапії або збільшенні дози ЕПО, після кровотеч, при оцінці результативності внутрішньовенного прийому препаратів заліза, а також на тлі інших подій, здатних спровокувати втрати даного мікроелементу. KDIGO 2012 рекомендує при лікуванні препаратами заліза врахувати потенційні переваги попередження або мінімізації гемотрансфузій, лікування ЕПО та пов'язаних із анемією симптомів, із ризиком

шкоди для окремих пацієнтів (анафілактоїдні або інші гострі реакції, невідомі довгострокові ефекти). Як ми бачимо, наголос зроблений і на необхідності суворого моніторингу небажаних явищ і побічної дії. При внутрішньовенному введенні початкової дози декстрану заліза рекомендується, а при використанні інших комплексів заліза пропонується здійснювати спостереження за пацієнтом протягом 60 хвилин після інфузії. Така тактика пояснюється більш високою частотою небажаних явищ при застосуванні парентеральних декстринових комплексів заліза - 29,2 на 1 млн. доз; для глюконату і сахарату заліза - 10,5 і 4,2 на 1 млн. доз, відповідно. За даними бази FDA застосування препаратів на основі декстрану заліза, також, асоціюється з найбільш високим рівнем летальності [16, 5, 8].

В даний час на ринку є декілька вуглеводних комплексів заліза, в тому числі оригінальний комплекс сахарата заліза (препарат Венофер), що має сприятливі показниками безпеки при внутрішньовенному введенні. Багаточисельні клінічні та експериментальні дослідження засвідчили перевагу профілю безпеки Веноферу, як в порівнянні з іншими комплексами заліза, так і з відтвореними препаратами сахарата. Більшість авторів пов'язують токсичну дію з фармакологічними властивостями (молекулярною масою, стабільністю, складом) та процесом виробництва. Нестабільні комплекси заліза здатні спричинити проблеми з безпекою та ефективністю, особливо у пацієнтів з хронічними захворюваннями, зокрема в ГД пацієнтів, у яких діаліз і наявні коморбідні стани самі по собі пов'язані з підвищенням важкості окислювального стресу і хронічного запалення [22, 21, 17, 12].

МЕТАДОСЛІДЖЕННЯ: метою дослідження було визначення ефективності і безпечності заліза (III) - гідроксид сахарозного комплексу (сахарат заліза) в корекції анемії у ГД пацієнтів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Дослідження проведене як епідеміологічне, одноцентрове. Ретроспективно аналізувалася медична документація 69 ГД пацієнтів, які отримували лікування ЗНТ протягом 2010 – 2014 років у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу (КМНПЦН та Д). Середній вік пацієнтів склав $49,53 \pm 3,9$ роки, чоловіки становили 55,1% (38 хворих). В структурі ХХН V Д ст. більшість становили пацієнти з гломерулонефритом – 37 осіб. У 19 пацієнтів ХХН V стадії розвинулася на тлі негломерулярних уражень та у 13 - як наслідок діабетичної нефропатії. Питома вага хворих за типом ураження подано на рис. 1.

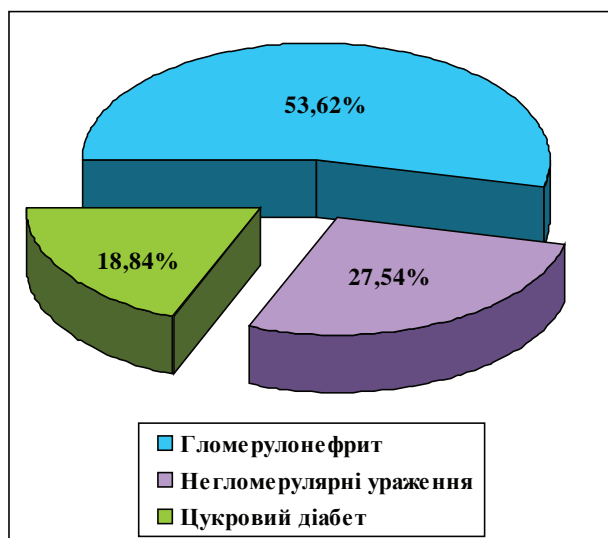


Рис. 1. Характеристика пацієнтів за типом ураження нирок

Відповідно міжнародним рекомендаціям діагностика та корекція анемія проводилась в декілька етапів. Перший етап - виявлення лабораторних відхилень показників обміну заліза, вітаміну В12 та фолівої кислоти (алгоритм 1,2), другий призначення ЕПО (див. рис. 2, 3.).

Після повного обстеження та ліквідації дефіциту фолієвої кислоти (n=5), для корекції дефіциту заліза всім пацієнтам призначали внутрішньовенно оригінальний препарат сахарату заліза Венофер. Критеріями включення в дослідження були: наявність в медичній документації щотижневого рівня гемоглобіну та лабораторних маркерів обміну заліза (феритин сироватки та насичення трансферину) до початку корекції дефіциту заліза, адекватне лікування ГД терміном понад 3 місяці, вік понад 18 років, рівень гемоглобіну менш ніж 100 г/л, наявність дефіциту заліза (рівень феритину сироватки ≤ 200 мкг/л та/або НТС $\leq 20\%$), наявність постійного судинного доступу – АВФ. Критеріями виключення – непереносимість сахарату заліза, наявність гострих або загострення хронічних інфекційних захворювань бактеріального та вірусного генеза, важкого ступеню білково-енергетичної недостатності, онкологічної патології, важких форм вторинного гіперпаратиреозу (ПГГ ≥ 800 пг / мл), проведення гемотрансфузій та / або хірургічних втручань менш ніж за 3 міс до початку лікування Венофером, використання тимчасового судинного доступу (центрального венозного катетера).

Доза Венофера розраховувалась відповідно до локальних протоколів, з урахуванням інструкції для застосування. Середня сумарна доза Веноферу для пацієнта склала $1256,3 \pm 24,2$ мг. Венофер вводили внутрішньовенно. Спостереження за пацієнтом проводили впродовж інфузії препарату та впродовж 60 хвилин після для констатації несприятливих подій.

Всі одержані цифрові дані опрацьовано з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою пакету статистичних програм STATISTICA for Windows 6,0. Визначали середнє значення (M), стандартне відхилення (SD). Достовірність відмінностей оцінювали за загальноприйнятими у варіаційній статистиці Ст'юдента, χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Корекція дефіциту заліза є невід'ємною складовою лікування анемії при наявності дефіциту заліза у зазначених контингентів хворих і повинна проводитися до початку терапії ЕПО. Аналіз вихідних даних дозволив констатувати, що жоден хворий на момент початку лікування Венофером не отримував ЕПО терапію. Середній рівень гемоглобіну на початку лікування становив $81,97 \pm 9,27$ г/л., з коливаннями від 44 до 98 г/л. Через два тижня лікування рівень гемоглобіну збільшився на 7,6 %, через три – на 10,7%. Динаміка змін рівня гемоглобіну в процесі лікування надана на рис. 4. Аналіз даних рис. 4 наочно демонструє позитивну динаміку показника починаючи з першого тижня лікування. В цілому приріст рівня гемоглобіну склав 8,75 г/л. Через 3 тижні монотерапії Венофером у 16 (23,2 %) ГД пацієнтів констатовано досягнення цільових рівнів гемоглобіну. Разом з тим, через 14 днів після введення останньої дози (ОД) препарату, цей ефект зберігався у 13 (18,9%) хворих.

До початку лікування хворі мали суттєві індивідуальні відмінності, як за рівнем феритину сироватки (від 142 до 434 мкг/л), так і за відсотком сатурації трансферину (від 11 до 26 %). Лише в 6 (8,7%) ГД хворих показник сатурації трансферину перевищував 20%. Майже в 16% (11 осіб) обстеженої вибірки рівень феритину сироватки був менш ніж 200 мкг/л. Через 14 днів після введення останньої дози Венофера констатовано достовірне збільшення обох показників: феритин сироватки збільшився на 58%, сатурація трансферину – на 55%. В 100% пацієнтів рівень феритину перевищував 200 мкг/л., в 95,6% - 300 мкг/л ($\chi^2 = 11.95$; $p = 0,00054$). Сатурація трансферину понад 20% констатована в 87% (60 хворих) відсотках випадків, понад 30% - у 17 (24,7%) ГД пацієнтів ($\chi^2 = 84.68$; $p < 0,0001$).

Данні, щодо рівнів показників обміну заліза через 12 тижнів після ОД, на жаль були наявні в медичній документації лише у 29 ГД пацієнтів. Їх аналіз дозволив встановити, що вміст сироваткового феритину понад 300 мкг/л. зберігався в 28 (96,5%) хворих. Однак, кількість хворих, у яких зберігалися задовільні рівні насичення трансферину сироватки була нижчою: лише у 19 (65,5%) пацієнтів показник перевищував 20%, в тому числі лише у 8 (27,5) ГД хворих - перевищував 30%.

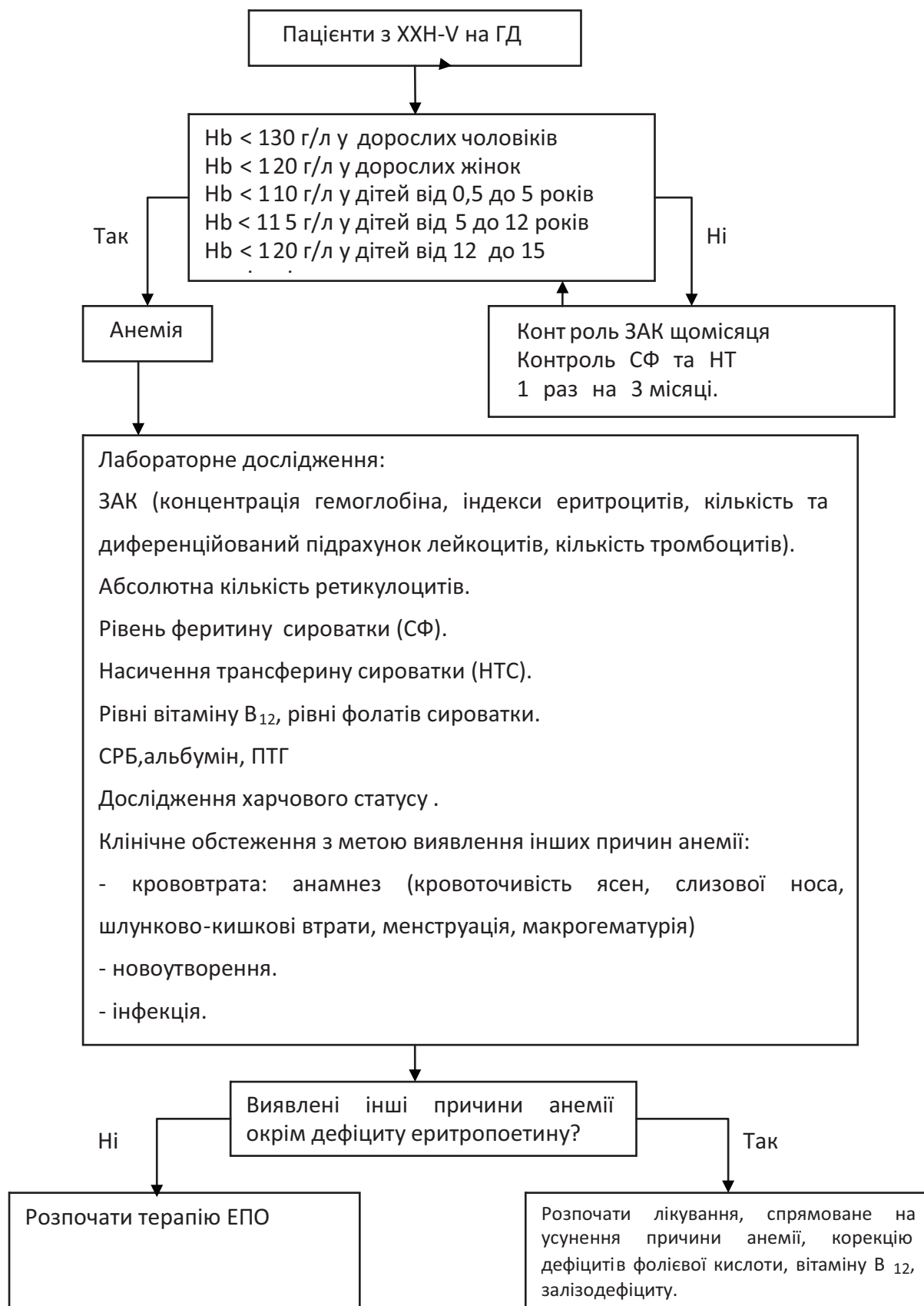


Рис. 2. Алгоритм діагностики анемії та вибір терапевтичних стратегій.

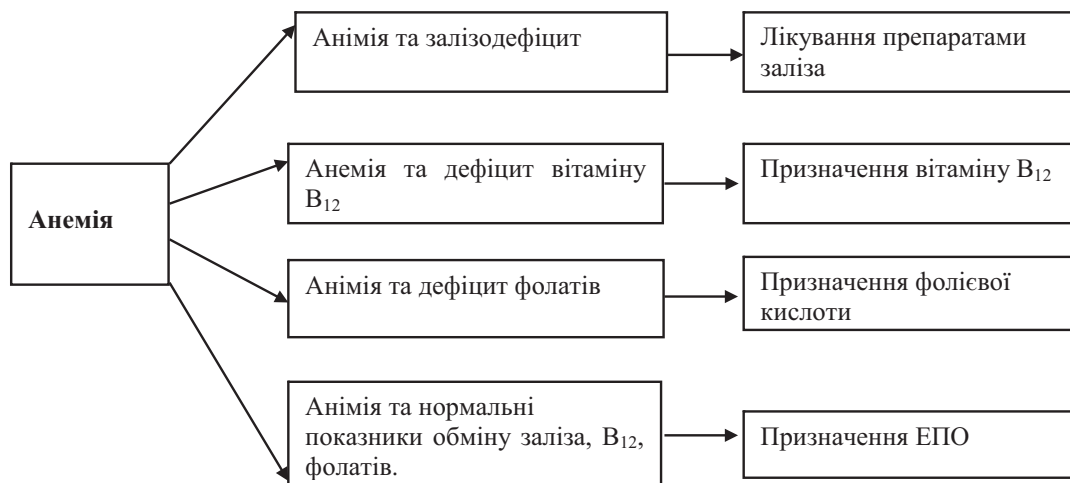


Рис. 3. Алгоритм лікування анемії залежно від показників лабораторного обстеження.

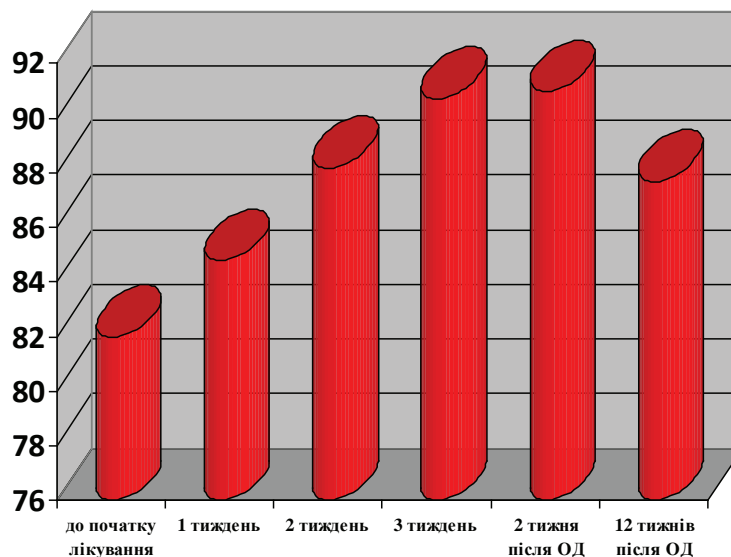


Рис. 4. Зміни показника гемоглобіну ГД пацієнтів на фоні лікування Венофером.

Дані, представлені в таб. 1. дозволяють простежити зміни рівня основних лабораторних маркерів обміну заліза в процесі лікування.

Таблиця 1

Динаміка показників обміну заліза на тлі терапії Венофером

Термін спостереження (тижні)	Показники	
	Феритин сироватки (мг/л)	Сатурація трансферину (%)
	M±SD	M±SD
До початку лікування (n = 69)	288,1±79,9	16,67 ±2,96
Через 2 тижні після ОД (n = 69)	455,3±95,8*	25,78±4,9*
Через 12 тижнів після ОД (n = 29)	449,1±85,6	24,97±5,3

Примітка. * - вірогідні відмінності між показниками до та після лікування Венофером, p<0,05.

Нами виявлена слабка негативна кореляція ($r = -0,2882$; $p = 0,0163$) між рівнями феритину сироватки та гемоглобіну до початку лікування Венофером і її відсутність ($r = -0,1977$; $p = 0,1035$) при проведенні аналізу показників через 14 днів після ОД. Проте, показники сатурації трансферину позитивно корелювали з рівнем гемоглобіну, як до початку лікування ($r = 0,4974$; $p = 0,00001$), так і після ОД ($r = 0,6638$; $p = 0,000001$) – рис. 5, 6.

Препарат добре переносився хворими. Відповідно до даних медичної документації, що

підлягала вивченню, серйозних побічних ефектів, в тому числі реакцій непереносимості препарату та анафілаксії, зареєстровано не було. З несерйозних небажаних явищ, які могли бути пов'язані з прийомом препарату, відмічались головний біль (1 випадок) та нудота (2 випадки). Слід зазначити, що зв'язок із призначеним препаратом розцінений як сумнівний, оскільки подібні скарги спостерігалися у цих хворих і до початку терапії. В усіх трьох випадках стани не потребували лікування, коригування дози або відміни препарату.

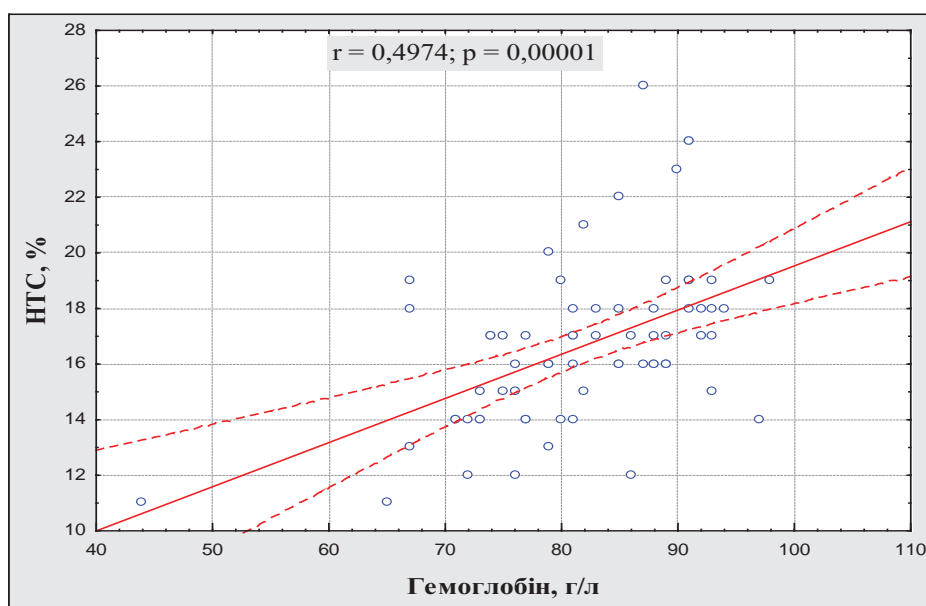


Рис. 5. Кореляційний зв'язок між рівнями насичення трансферину сироватки та гемоглобіну до початку терапії Венофером.

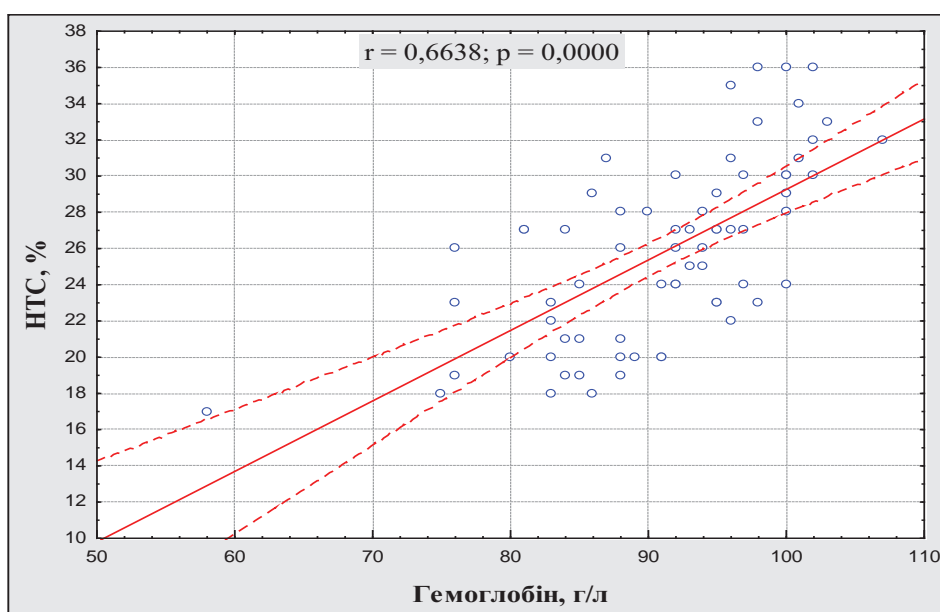


Рис. 6. Кореляційний зв'язок між рівнями насичення трансферину сироватки та гемоглобіну через 14 днів після ОД Венофера.

ОБГОВОРЕННЯ. Адекватна корекція анемії у хворих з ХХН V Д стадії, які лікуються гемодіалізом, не тільки покращує реабілітацію і якість життя хворих, а й безпосередньо впливає на рівень захворюваності та смертності ГД хворих, головним чином внаслідок зменшення серцево-судинних та інфекційних ускладнень [3, 6, 13, 16].

На сьогодні не викликає сумніву, що в генезі анемії при ХХН провідна роль належить зниженню здатності нирок синтезувати еритропоетин в кількостях, адекватних для підтримки гемопоезу. Разом з тим, по мірі прогресування захворювання, за рахунок порушення всмоктування заліза в шлунково-кишковому тракті, підвищених крововтрат (при лікуванні гемодіалізом), призначення дієти з обмеженням білку, а також через підвищені потреби заліза при лікуванні ЕПО препаратами розвивається дефіцит заліза, і кровотворення стає залізодефіцитним. У ГД хворих з нормальними або навіть підвищеними запасами заліза в організмі може розвинути функціональний дефіцит заліза - стан, при якому швидкість мобілізації заліза з депо стає недостатньою для забезпечення зростаючих потреб кісткового мозку в процесі еритропоезу, стимульованого ЕПО терапією. Ліквідація залізодефіциту у ГД пацієнтів є визнаною стратегією, спрямованою на підвищення ефективності лікування анемії у зазначених контингентів хворих. Доведено, що застосування внутрішньовенних форм препаратів заліза має значні переваги та сприяє не лише вірогідному підвищенню гемоглобіну, але і зниженню тижневої дози ЕПО майже на 30%. В усьому світі зростає питома вага ГД пацієнтів, які отримують внутрішньовенні препарати заліза [16, 13, 6, 19, 4].

Стратегія лікування внутрішньовенними препаратами заліза залежить від доступності конкретних препаратів заліза в різних країнах. При виборі того чи іншого препарату необхідно спиратися на наявні дані стосовно його ефективності та профілю безпеки. Останній лімітується не лише фармакологічними аспектами, а й особливостями виробництва. Ефективність парентерального препарату заліза Венофер доведена на великому клінічному матеріалі в проспективних, контрольованих, рандомізованих дослідженнях. На відміну від інших препаратів заліза для внутрішньовенного застосування, в першу чергу декстрану, Венофер зарекомендував себе як виключно безпечний препарат. Дуже низька частота виникнення небажаних, в тому числі анафілактоїдних реакцій була підтверджена значною кількістю досліджень [5, 8, 12, 17, 21, 22]. Отримані нами результати узгоджуються з даними іноземних дослідників. Як продемонстрували результати нашого дослідження, Венофер швидко і ефективно усуває наявний дефіцит заліза, підвищує рівень гемоглобіну та добре

переноситься ГД хворими. Результати проведеного нами кореляційного аналізу підтверджують наявні дані стосовно більшої чутливості показника насичення трансферину залізом, ніж сироваткового феритину, як маркера дефіциту заліза в зазначеній популяції хворих.

ВИСНОВКИ:

1. Діагностика обміну заліза є загально визначним методом обстеження пацієнтів, які лікуються гемодіалізом та мають анемію (гемоглобін <115 г/л).
2. Констатація залізодефіциту (феритин <200 мг/л, насичення трансферину сироватки <20%) вимагає його корекції, як перший крок в лікуванні анемії у ГД пацієнтів.
3. При лікуванні препаратами заліза враховується потенційні переваги попередження або мінімізації гемотрансфузій, лікування ЕПО та пов'язаних із анемією симптомів із ризиком шкоди для окремих пацієнтів (анафілактоїдні або інші гострі реакції, невідомі довготривалі ефекти).
4. Метою лікування Венофером є збільшення концентрації гемоглобіна без ЕПО та нормалізації показників обміну заліза.
5. Препаратами вибору в лікуванні анемії у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом є внутрішньовенні препарати заліза.
6. Венофер (оригінальний препарат заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу) в розрахунковій дозі корегував запаси заліза у 100% пацієнтів, які лікуються ГД.
7. Венофер добре переносився пацієнтами та не мав серйозних небажаних явищ.
8. У більшості пацієнтів (65%) через 3 місяці лікування були констатовані показники обміну заліза в межах норми.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Дудар І. О. Рівні прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α) у пацієнтів, які лікуються програмним гемодіалізом, залежно від ступеня анемії та характеру ураження нирок / І. О. Дудар [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу: матеріали науково-практичної конференції «Проблемні питання діагностики і лікування хвороб нирок», м. Луцьк, 11-12 жовтня 2012 р. – 2012. – Додаток №1 до № 3 (35). – С. 90-94.
2. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2012 рік / уклад. Н.І. Козлюк [та ін.]; Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»; гол. ред. М.О.Колесник. – К., 2013. – 89с.
3. Шіфріс І.М. Фактори, що сприяють розповсюдженості бактеріальних інфекцій у гемодіалізній популяції / І. М. Шіфріс // Матеріали науково-практичної конференції «Урологія и нефрология: вчера, сегодня, завтра...», посвященной 45-

- летию Областного клинического центра урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала, г. Харьков, 1-2 ноября, 2012 г. / Под ред. В.Н. Лессового, И.М. Антоняна – Харьков, 2012. – С. 202-203.
4. Arbor Research Collaborative for Health. DOPPS Practice Monitor, August 2013. Available at: <http://www.dopps.org/DPM/Default.asp>.
 5. *Bailie G. R.* Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. / G. R. Bailie [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2005. – Vol. 20. – P.1443-1449.
 6. *Besarab A.* Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. / A. Besarab [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. – Vol. 11. – P. 530-538.
 7. *Chuang C. L.* Early prediction of response to intravenous iron supplementation by reticulocyte haemoglobin content and high-fluorescence reticulocyte count in haemodialysis patients. / C. L. Chuang [et al.]. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2003. – Vol. 18. – P. 370.– 377.
 8. *Chertow G. M.* Update on adverse drug events associated with parenteral iron. / G. M. Chertow [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2006. – Vol.21. – P.378-382.
 9. *Fishbane S.* The evaluation of iron status in hemodialysis patients. / S. Fishbane [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 1996. – Vol. 7. – P. 2654 –2657.
 10. *Fishbane S.*: Iron supplementation in renal anemia. / S. Fishbane // *Semin Nephrol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 319 –324.
 11. *Ganz T.* Immunoassay for human serum hepcidin / T. Ganz, G.Olbina, D.Girelli // *Blood.* – 2008. – Vol. 112. – P. 4292–4297.
 12. *Goldberg L.A.* Iron sucrose similars. / L.A. Goldberg. // *Hosp Pharm Eur* – 2010. – Vol. 48. – P. 21–22.
 13. *Horl W.* Clinical aspects of iron use in the anemia of kidney disease / W. Horl // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol 18. – P 382–393.
 14. *Kalantar-Zadeh K., Rodriguez R.A., Humphreys M.H.* Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. / K. Kalantar-Zadeh, R.A. Rodriguez, M.H. Humphreys // *Nephrol Dial Transplant.* – 2004. – Vol. 19. – P. 141 –149.
 15. *Kalantar-Zadeh K, Kalantar-Zadeh K, Lee G.H.* The fascinating but deceptive ferritin: To measure it or not to measure it in chronic kidney disease? / K. Kalantar-Zadeh, K. Kalantar-Zadeh, G.H. Lee. // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2006. – Vol. 1. – P.9 –18.
 16. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group.* KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* – 2012. - № 2. – P. 279–335.
 17. *Piga A.* Evaluation and treatment of secondary iron overload. In: Beaumont C, Beris P, Beuzard Y et al, eds. *Disorders of Erythropoiesis, Erythrocytes and Iron Metabolism.* / A. Piga [et al.]. // *European Society of Haematology Handbook.* . – 2009. – P. 585–604.
 18. *Pisoni R.L.* Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). / R.L. Pisoni [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2004. – Vol. 44 [Suppl 1]. – P. 94-111.
 19. *Rozen-Zvi B.* Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. / B. Rozen-Zvi [et al.]. // *Am J Kidney Dis.* – 2008. – Vol.52. – P.897–906.
 20. *Shaldon S.* Chronic dialysis without transfusion. / S. Shaldon. // *Lancet.* – 1967. – Vol. 1. – P. 783-784.
 21. *Schellekens U.* The therapeutic equivalence of complex drugs. / U. Schellekens [et al.] // *Regul Toxicol Pharmacol.* – 2011. – Vol. 59. – P.176–183.
 22. *Toblli J.E.* Differences between the original iron sucrose complex Venofer® and the iron sucrose similar Generis®, and potential implications. / J.E. Toblli [et al.]. // *J Nephrol Hypert.* – 2009. – Vol.23. – P.53–63
 23. U.S. Renal Data System, *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2013. <http://www.usrds.org/atlas.aspx>.
 24. *Weiner D. E., Winkelmayr W. C.* Commentary on ‘The DOPPS Practice Monitor for US Dialysis Care: Update on Trends in Anemia Management 2 Years Into the Bundle’: Iron(y) Abounds 2 Years Later / D. E. Weiner, W. C. Winkelmayr // *American Journal of Kidney Diseases.* – 2013. – Vol. 62. – P. 1217 – 1220.
 25. *Wish J.B.* Assessing iron status: Beyond serum ferritin and transferrin saturation. / J.B. Wish. // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2006. – Vol. 1. – P.4 –8.
 26. *Young B.* Heparin for clinicians. / B. Young, J. Zaritsky // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 4. – P. 1384-1387.
 27. *Zaritsky J. et al.* Heparin - a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. / J. Zaritsky [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 4. – P. 1051-1056.

Надійшла до редакції 14.08.2014

Прийнята до друку 27.08.2014