

Результат використання перорального ліпосомального заліза у порівнянні з внутрішньовенним введенням заліза для лікування залізодефіцитної анемії у пацієнтів із ХХН: рандомізоване дослідження

Антоніо Пізані^{1,†}, Елеонора Річчо^{1,†}, Массімо Саббатіні¹, Мікеле Андреучі, Антоніо Дель Ріоз і Б'янка Вішано¹

¹Департамент громадської охорони здоров'я Неаполітанського університету Федеріко II, Неаполь, Італія, ²Кафедра нефрології, Університет Великої Греції, Катанцаро, Італія та ³Кафедра біохімії та медичних технологій Неаполітанського університету Федеріко II, Неаполь, Італія

Запити на листування та віддрукування: Елеонора Річчо; Електронна адреса: elyriccio@libero.it

[†]Ці автори зробили однакові внески.

АНОТАЦІЯ

вступ. Дефіцит заліза є поширеною причиною анемії при хронічній хворобі нирок без діалізу (ХНН). Існують суперечки щодо оптимального шляху введення препаратів заліза. Ліпосомальне залізо, пероральне залізо нового покоління з високою шлунково-кишковою абсорбцією та біодоступністю та низькою частотою побічних ефектів, здається новою перспективною стратегією заміни заліза. Тому ми провели дослідження, щоб визначити, чи ліпосомальне залізо, порівняно з внутрішньовенним (в/в) залізом, покращує анемію у пацієнтів із НД-ХНН.

методи. У цьому рандомізованому відкритому дослідженні брали участь 99 пацієнтів із ХНН (3–5 стадії, які не перебувають на діалізі) та залізодефіцитною анемією [гемоглобін (Hb) \leq 12 г/дл, феритин \leq 100 нг/мл, насичення трансферину \leq 25%] були призначені (2:1) для перорального прийому ліпосомального заліза (30 мг/день, група OS) або загальної дози 1000 мг внутрішньовенно глюконату заліза (125 мг інфузії щотижня) (група IV) протягом 3 місяців. Спостереження за пацієнтами проходило протягом усього періоду лікування та через 1 місяць після відміни препарату. Основною кінцевою точкою було оцінити вплив двох методів лікування на рівні Hb; також оцінювали статус заліза, відповідність та побічні ефекти.

Результати. Короткострокова терапія внутрішньовенним залізом призвела до більш швидкого підвищення гемоглобіну порівняно з ліпосомальним залізом, хоча остаточне підвищення гемоглобіну було подібним при будь-якому лікуванні; різниця між групами була статистично значущою в перший місяць і ця різниця зникла в кінці лікування. Після відміни заліза концентрації гемоглобіну залишалися стабільними в групі IV, тоді як у групі OS відновлювалися до вихідного рівня. Поповнення запасів заліза було більшим у IV групі. Частота побічних реакцій була значно нижчою в пероральній групі (P < 0,001), а прихильність була подібною в обох групах.

Висновки. Наше дослідження показує, що пероральне ліпосомальне залізо є безпечною та ефективною альтернативою внутрішньовенному введенню глюконату заліза для корекції анемії у пацієнтів із НД-ХНН, хоча його вплив на поповнення запасів заліза та стабільність гемоглобіну після припинення прийому препарату є меншим.

Ключові слова: анемія, еритропоез, запалення, дефіцит заліза

ВСТУП

Анемія є поширеним ускладненням хронічної хвороби нирок (ХНН) і пов'язана з підвищеною серцево-судинною (СС) захворюваністю та смертністю та зниженням якості життя [1–3]. Основною причиною анемії при ХНН є відносний дефіцит ниркової продукції еритропоетину (ЕПО); однак дефіцит заліза відіграє вирішальну роль у виникненні анемії, пов'язаної з ХНН [4]. Насправді еритропоез обмежений низькою доступністю заліза [5], або для абсолютного, або для функціонального дефіциту та для блокади заліза, в основному через основний запальний статус, поширений стан у пацієнтів із ХНН [6]. Дефіцит заліза та запальний блок справді є основними причинами гіпореактивності на засоби, що стимулюють еритропоез (ESA) [7, 8].

Застосування ESA та терапія залізом були наріжними каменями в лікуванні анемії ХНН протягом останніх двох десятиліть. Однак на основі результатів CREATE [9], ХОР [10] і ЛІКУВАТИ [11] дослідженнях лікування анемії за допомогою ESA, спрямоване на повну корекцію або при високих значеннях гемоглобіну (Hb), було поставлено під сумнів, і інтерес до ролі лікування залізом підвищився. Фактично, останні рекомендації щодо анемії від ініціативи Kidney Disease Improving Outcomes (KDIGO) рекомендують коригувати дефіцит заліза перед початком ESA та

що лікування препаратами заліза можна проводити також у пацієнтів з нормальним балансом заліза для підвищення рівня Hb [12].

Оптимальний шлях введення препаратів заліза пацієнтам із ХХН досі залишається дискусійним. У той час як при гемодіалізі внутрішньовенне (в/в) введення заліза ефективніше коригує анемію та поповнює запаси заліза, ніж пероральне лікування, при недіалізній хронічній хворобі нирок (НД-ХХН) немає загальноєвропейського консенсусу щодо того, чи слід застосовувати залізо в/в чи перорально. Використовується як терапія першої лінії при анемії, пов'язаній із ХХН. Очікується, що дослідження FIND, рандомізоване дослідження, яке оцінювало відповідь як на внутрішньовенне введення карбоксимальтози заліза, так і на пероральний прийом сульфату заліза у 626 пацієнтів із ХХН протягом 1 року, результати якого будуть доступні найближчим часом [13]. Незважаючи на потенційні переваги перорального прийому заліза, які включають низьку вартість і легкість введення, його використання обмежене через погане всмоктування в шлунково-кишковому тракті та високий рівень побічних ефектів [14–17]. З іншого боку, існує занепокоєння, що внутрішньовенне залізо може прискорити пошкодження нирок, сприяти розвитку інфекцій, постачаючи залізо патогенним бактеріям, посилити атеросклероз шляхом генерації окислювального стресу та спричинити пошкодження ендотелію та анафілаксію. [18–25]; нещодавній звіт Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) (вересень 2013 р.) чітко вказує на те, що препарати заліза внутрішньовенно слід призначати, коли пероральні препарати заліза не можна вводити або вони не діють, і це слід вводити в середовищах, де присутні реанімаційні засоби персоналу. навчений лікувати алергічні реакції (EMA/579491/2013).

Більшість пацієнтів із ХХН потребують мінімальної дози 1000 мг елементарного заліза для поповнення запасів заліза та підвищення гемоглобіну [24], що може вимагати від двох внутрішньовенних ін'єкцій карбоксимальтози заліза (до 500 мг/візит) до восьми-шістнадцяти інфузій глюконату заліза (125 або 62,5 мг/візит відповідно), залежно від пацієнта [6–28]. Ліпосомальне залізо (Sideral® ic пірофосфат, який транспортується в поєднанні з аскорбіновою кислотою, показує високу шлунково-кишкову дію абсорбція і висока біодоступність з низькою частотою побічних ефектів, через відсутність будь-якого прямого контакту зі слизовою оболонкою кишечника. У порівнянні з іншими стандартними пероральними препаратами заліза, ліпосомальне залізо є багатообіцяючою новою стратегією заміщення заліза у пацієнтів із НД-ХХН.

З цієї причини ми провели рандомізоване відкрите контрольоване дослідження, щоб визначити, чи є ліпосомальне залізо таким же ефективним, як і внутрішньовенне залізо, у лікуванні залізодефіцитної анемії у пацієнтів із НД-ХХН.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Пацієнти

Це рандомізоване дослідження було проведено в клініці ХХН Університету Федеріко II в Неаполі, Італія, де з жовтня 2011 року по вересень 2013 року було обстежено 188 послідовних пацієнтів (стадії 3–5).

Критеріями включення до дослідження були вік >18 років, оцінена швидкість клубочкової фільтрації (eGFR, рівняння модифікації дієти при захворюваннях нирок) ≤60 мл/хв/1,73 м², рівні Hb ≤12 г/дл, рівень феритину в плазмі ≤100 нг/мл, насичення трансферину (TSAT) ≤25%, рівень паратгормону (ПТГ) у сироватці між 30

і 300 пг/мл відповідно до запропонованих значень для стадії захворювання нирок і рівнів кальцію і фосфату в плазмі в межах нормальних значень (тобто <10,5 і <4,5 мг/дл відповідно).

Критерії виключення включали рівень високочутливого С-реактивного білка (hsCRP) ≥5 мг/л, наявність запальних, інфекційних захворювань або хірургічних втручань за останні 3 місяці, гематологічні розлади, кровотечі або переливання крові за останні 6 місяців, злоякісні новоутворення, лікування імуносупресивними препаратами, важке недоїдання, супутнє тяжке захворювання печінки або серцево-судинної системи, хронічне зловживання алкоголем або наркотиками протягом останніх 6 місяців, відома інфекція гепатиту В або С, вагітні або годуючі жінки.

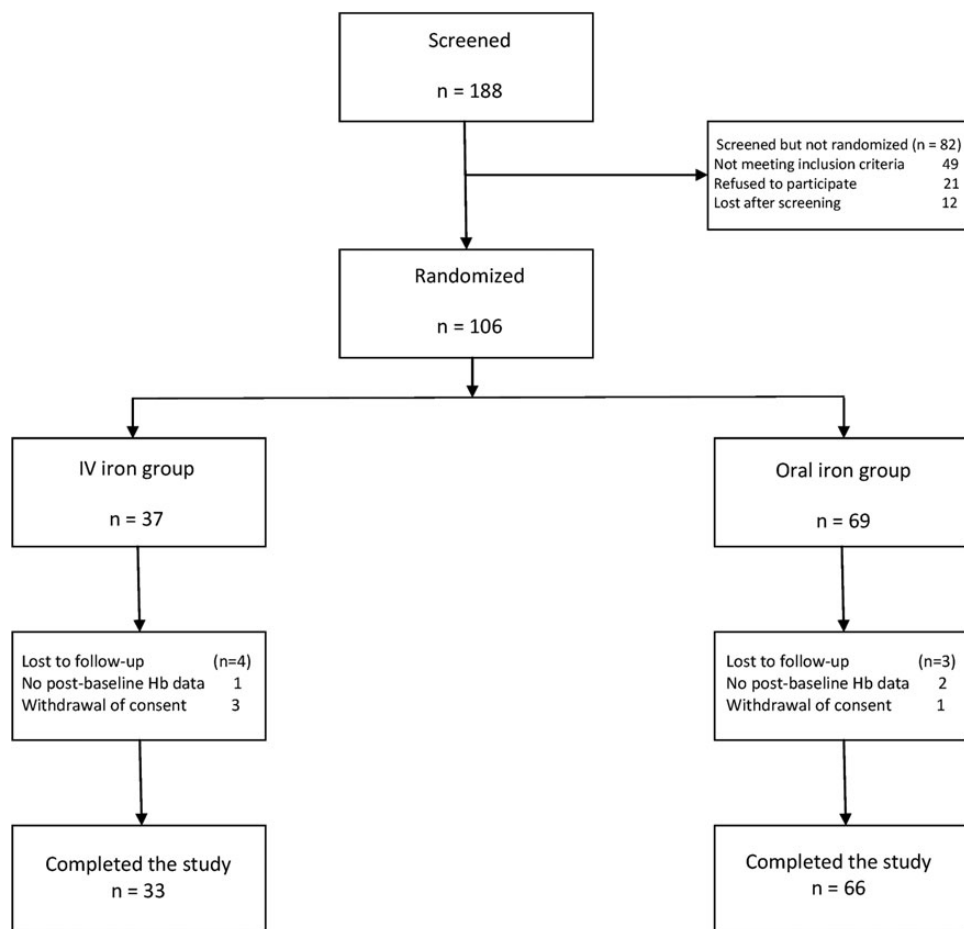
Вихід з дослідження стався у випадку недостатнього харчування, необхідності розпочати діаліз (eGFR ≤6 мл/хв, K₊ > 6,0 мекв/л і непереборна гіпертензія), потреба в переливанні крові, недотримання та відкликання згоди. Білково-калорійне недоїдання визначалося втратою маси тіла >5 % за 1 місяць (або 7,5 % за 3 місяці) або індексом маси тіла <20 кг/м² з рівнем сироваткового альбуміну <3,2 г/дл і нормальними значеннями С-реактивного білка (СРБ). Кожному пацієнту було призначено фармакологічну та немедикаментозну терапію для досягнення терапевтичних цілей відповідно до поточних практичних рекомендацій, запропонованих K/DOQI CKD для стадій 3–5.

Випробування було схвалено нашим місцевим комітетом з медичної етики та відповідало Гельсінкській декларації. Інформована письмова згода була отримана від кожного пацієнта.

Дизайн дослідження та процедури

Згідно з нашими критеріями включення/виключення, 106 пацієнтів було залучено до дослідження та увійшли до етапу скринінгу, під час якого вони пройшли анамнез та клінічну оцінку та припинили пероральний прийом заліза, який не був у дослідженні, протягом наступних 2 місяців. Суб'єкти були рандомізовані у фазу лікування на початковому рівні (T0) у співвідношенні 1:2 заліза внутрішньовенно до перорального прийому заліза. Список рандомізації був створений комп'ютером і зберігався прихованим за допомогою використання пронумерованих запечатаних конвертів, які послідовно відкривалися персоналом, який не брав участі в обслуговуванні пацієнтів. Перша група отримувала внутрішньовенне введення глюконату заліза, розділене на вісім прийомів по 125 мг, розведених у 250 мл фізіологічного розчину, щотижня протягом 3 місяців (група IV); друга група отримувала одну пероральну капсулу на день, що містила 30 мг пірофосфату ліпосомального заліза та 70 мг аскорбінової кислоти (Sideral® Форте, Фарманутра Спа) протягом 3 місяців (група OC) (рис 1). Суб'єкти були клінічно оцінені до введення препарату, відразу після та через 30 і 60 хвилин після інфузії заліза. Лабораторні аналізи проводили під час T0 та під час усіх контрольних візитів через 1 місяць (T1), 2 (T2) і 3 (T3), щонайменше через 1 тиждень після останньої внутрішньовенної інфузії та через 1 місяць після відміни препарату (T4). Для вимірювання крові та сечі використовувалися стандартні лабораторні процедури.

Спеціальні зусилля були спрямовані на те, щоб пацієнти отримували ту саму фармакологічну терапію протягом усього дослідження. Зокрема, дози інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ)/блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) та ЕСА ніколи не змінювалися протягом експериментального періоду; якщо значення гемоглобіну становили >13 г/дл, дозу ЕСА зменшували на 25%; аналогічно, якщо значення гемоглобіну становили <10 г/дл, дозу ЕСА збільшували на 25%. Якщо результат TSAT був >50% або феритин >800 нг/мл, терапію залізом призупиняли. Будь-який пацієнт з Hb



ФІГУРА 1 :Розташування пацієнта.

нижче 8 г/дл під час подальшого спостереження було виключено з дослідження. Пацієнти обох груп спостерігалися щомісяця для виявлення комплаєнсу (кількість таблеток) та можливих побічних ефектів (стандартизований опитувальник). В опитувальнику пацієнтів спеціально просили кількісно визначити (немає, дещо/зрідка, багато/часто), чи відчували вони запор (<1 дефекації на 2 дні), діарею (>3 дефекації на день), здуття живота, нудоту, спазми, розлад травлення, судоми м'язів, епізоди низького кров'яного тиску та висипання на шкірі.

Статистичний аналіз

Основні кінцеві точки ефективності дослідження включали зміну значень гемоглобіну від базового рівня до кінця лікування (Т3) у кожній групі, різницю у відсотках пацієнтів, які досягли підвищення рівня гемоглобіну $\geq 0,6$ г/дл у будь-якій точці дослідження між базовим рівнем і Т3 у двох групах лікування та зміною рівнів гемоглобіну від Т3 до Т4. Основні попередньо визначені вторинні кінцеві точки ефективності включали зміну TSAT і феритину від вихідного рівня до кінця лікування та від Т3 до завершення дослідження (Т4).

Дані про побічні ефекти та комплаєнс надходили від дня початкового лікування до кінця лікування (Т3). Розмір вибірки було розраховано за припущенням, що 85% учасників, рандомізованих для отримання внутрішньовенного глюконату заліза, досягнуть підвищення Hb на $\geq 0,6$ г/дл у будь-якій точці дослідження між базовим рівнем і Т3. Попередньо задана неповноцінність

маржа становила -40%. Припускаючи різницю в пропорціях між рандомізованим лікуванням -15% за нульовою гіпотезою та однобічним 5% рівнем значущості, щоб мати 90% здатність демонструвати не меншу ефективність із коефіцієнтом розподілу 2:1, потрібно було 57 учасників у групі OC та 29 учасників IV групи.

Змінні з нормальним розподілом позначаються як середнє значення та SD, а змінні з ненормальним розподілом – як медіана та інтерквартильний діапазон (IQR); категоричні дані виражаються у відсотках і частоті. Між групами порівнювали незалежні змінні за Стьюдентом-тест для нормально розподілених змінних і Манна-Уїтні-тест для тих, хто зазвичай не розповсюджується. Відмінності категоричних змінних між двома групами були досліджені χ^2 -тест. Значення AP <0,05 вважалося статистично значущим.

Незалежний зв'язок між лікуванням (в/в і пероральний прийом заліза) і даними Hb протягом часу (тобто значення Hb під час другого, третього та четвертого візиту) (залежна змінна) досліджували за допомогою множинної лінійної змішаної моделі (LMM) шляхом коригування Hb значення на початковому рівні, а також для серії інших потенційних факторів, що втручаються (тобто для рівнів феритину на початковому рівні). У багаторазовому аналізі LMM дані були виражені у вигляді коефіцієнта регресії, 95% довірчого інтервалу та P-значення. Дані аналізували за допомогою програмного забезпечення Statistical Package for Social Sciences (SPSS) для Windows, версія 20.0 (SPSS Inc., IL, USA).

РЕЗУЛЬТАТИ

Вихідні дані

Як показано на малюнку 1 з 188 пацієнтів, оцінених на відповідність, були рандомізовані для двох різних методів лікування: 37 для внутрішньовенного лікування залізом (IV група) і 69 для перорального прийому заліза (OS група). Сім пацієнтів були виключені з дослідження: три пацієнти (один у групі IV, двоє в групі OS) не мали постбазового рівня гемоглобіну, а чотири пацієнти (троє у групі IV та один у групі OS) відкликали згоду. Відповідно, статистичний аналіз проводився на 99 пацієнтах (n = 33 в IV групі і n = 66 у групі OS) (Мал. 1 та таблиця 1).

Характеристика цих пацієнтів зведена в табл. 1. На початковому етапі ці дві групи були порівняні за віком, статтю, масою тіла, eGFR (і розподілом стадій ХХН) і використанням ЕСА. Вихідні лабораторні дані представлені в табл. 2. Не було виявлено відмінностей в основних лабораторних даних між двома групами, включаючи лабораторні характеристики, пов'язані з анемією.

Подальші дані

Обидва прийоми препаратів заліза асоціювалися з прогресуючим і значним підвищенням рівня гемоглобіну (ТЗ проти відповідного Т0), хоча й різною мірою. Фактично наприкінці періоду лікування середнє підвищення рівнів гемоглобіну (ТЗ порівняно з Т0) становило 9,3 і 5,6% у групі IV і OS відповідно (табл. 3).

У пацієнтів IV групи спостерігалось підвищення рівня гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем, статистично значуще з першого місяця дослідження (Т1), яке прогресивно зросло до кінця спостереження (P = 0,01). У пацієнтів групи OS

навпаки, значне підвищення концентрації Hb спостерігалось на Т3 (P = 0,05). Починаючи з першого місяця лікування (Т1), відмінності в рівнях Hb між досліджуваними групами стають статистично значущими (P < 0,05) та зберігаються на Т2 і зникають на Т3 (табл. 3 і малюнок 2а). Частка пацієнтів, які досягли кінцевої точки підвищення Hb $\geq 0,6$ г/дл у будь-якій точці дослідження між базовим рівнем і кінцем лікування було значно вищим при внутрішньовенному введенні заліза, ніж при пероральному прийомі заліза (33,3 проти 8,7% на Т1, 52,2 проти 27,3% на Т2, 56,2 проти 43,5% на Т3, P < 0,05).

Рівні феритину в сироватці показали різний характер у двох групах (рис. 2б); фактично у пацієнтів IV групи спостерігалось підвищення рівня феритину порівняно з початковим рівнем, статистично значуще з першого місяця дослідження (Т1), яке прогресивно збільшувалося до Т3 (P < 0,01, Т3 проти Т0). У групі OS, навпаки, рівні феритину в сироватці залишалися стабільними протягом усього лікування. Починаючи з першого місяця лікування (Т1) відмінності в концентраціях феритину між досліджуваними групами стають статистично значущими (P < 0,05) і зберігаються на Т3 (табл. 3 і малюнок 2б).

Незначна, хоча й суттєва різниця, також була виявлена в TSAT, яка залишалася стабільною у пацієнтів групи OS, але призвела до збільшення в групі IV (P = 0,05, Т3 порівняно з вихідним рівнем; табл. 3 і малюнок 2в).

Протягом усього періоду спостереження не спостерігалось жодних змін в основних лабораторних даних, включаючи сироватковий альбумін, hsCRP і ПТГ, а також у eGFR в обох групах (табл. 3). Нарешті, АТ залишався стабільним і достатньо добре контролювався в обох групах протягом усього періоду дослідження. Ці результати зберігалися, коли пацієнтів, які потребували ЕСА, виключали (дані не показані).

Множинний аналіз LMM показав, що вплив лікування залізом на значення гемоглобіну з плином часу був незалежним від потенційних спотворень (включаючи гемоглобін на початковому рівні; табл. 4).

Відповідно до протоколу пацієнти отримували ту саму фармакологічну терапію протягом усього періоду спостереження. Лише одному пацієнту групи OS необхідно було почати лікування ЕСА.

Дані після відміни препарату

У пацієнтів групи OS рівень Hb відновився до початкового рівня після відміни препарату; навпаки, у групі IV концентрації Hb залишалися стабільними після суспензії заліза (рис. 2а).

Таблиця 2. Основні лабораторні дані пацієнтів у двох групах після рандомізації (група OS, n = 66; IV група, n = 33)

Параметр	Група OS	група IV
Hb (г/дл)	10,8 ± 0,6	10,7 ± 0,8
Феритин (нг/мл)	71,4 (40–98)	67,7 (27–94)
TSAT (%)	16,5 ± 2,2	17,0 ± 2,1
Вітамін В12 (пг/мл)	432,0 ± 174,4	495,4 ± 162,0
Фолієва кислота (нг/мл)	6,8 (4,8–8,8)	6,3 (4,7–9,8)
Альбумін (г/дл)	4,3 ± 0,2	4,2 ± 0,3
ПТГ (пг/мл)	116 (44–146)	114 (38–137)
hsCRP (мг/л)	1,20 (0,80–1,70)	1,30 (0,90–1,85)

Дані виражаються як середнє значення ± SD або як медіана та IQR.

Hb, гемоглобін; TSAT, насичення трансферину; ПТГ, паратгормон; hsCRP, С-реактивний білок високої чутливості.

стихи двох досліджуваних груп

	група OS (n = 66)	група IV (n = 33)
Вік (років)	53,1 ± 15,0	47,6 ± 16,0
Стать (% жінки)	73	70
Маса тіла (кг)	70,5 ± 13,5	70,2 ± 16,2
Систолічний АТ (мм рт. ст.)	132 ± 15	131 ± 18
Діастолічний АТ (мм рт. ст.)	77 ± 7	79 ± 7
eGFR (мл/хв/1,73 м ²)	25,9 ± 11,4	31,8 ± 12,9
Стадія ХХН (%)		
Етап 3 (30–60 мл/хв/1,73 м ²)	43	48
Етап 4 (15–30 мл/хв/1,73 м ²)	49	43
Етап 5 (≤15 мл/хв/1,73 м ²)	9	9
Захворювання нирок (%)		
GN	28	30
DM	29	26
ADPKD	16	22
Урологічні причини	5	3
Інше/невідомо	22	19
Медикаментозне лікування (%)		
ACEi	45	40
БРА	20	18
ESA	5	4

Дані виражаються як середнє значення ± SD або у відсотках і частоті.

АТ, артеріальний тиск; eGFR, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ХХН, хронічна хвороба нирок; GN, гломерулонефрит; ЦД, цукровий діабет; ADPKD, аутосомно-домінантний полікістоз нирок; АПФ, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; БРА, блокатори рецепторів ангіотензину; ESA, засоби, що стимулюють еритропоєз.

Таблиця 3. Основні клініко-лабораторні дані у двох досліджуваних групах протягом періоду спостереження (група OS, пацієнти, які отримували пероральні препарати заліза, n =66; IV група, пацієнти, які отримували в/в препарати заліза, n =33)

	Групу OS				груп IV			
	T0	T1	T2	T3	T0	T1	T2	T3
Hb (г/дл)	10,8 ± 0,6	10,8 ± 0,5#	11,2 ± 0,8#	11,4 ± 0,8*	10,7 ± 0,8	11,3 ± 0,9*	11,7 ± 1,1*	11,7 ± 1,0*
eGFR (мл/хв)	25,9 ± 11,4	25,4 ± 12,6	26,1 ± 13,5	25,1 ± 12,7	28,5 ± 12,9	28,9 ± 112,4	28,0 ± 12,9	27,9 ± 7,8
Феритин (нг/мл)	71,4 ± 23,7	79,5 ± 26,4#	84 ± 25,4#	85,5 ± 31,3#	67,7 ± 31,6	145 ± 47,8*	195 ± 51,2*	238,5 ± 49,7*
TSAT (%)	16,5 ± 2,2	17,0 ± 3,1	18,1 ± 2,4	18,3 ± 4,3#	17,0 ± 2,1	19,3 ± 4,2	20,1 ± 5,6	21,5 ± 5,2*
ПТГ (пг/мл)	116 (44–146)	110 (40–102)	108 (33–101)	103 (27–98)	114 (38–137)	112 (39–121)	108 (21–118)	104 (34–120)
hsCRP (мг/л)	1,2 (0,8–1,7)	1,2 (0,9–2,0)	1,2 (0,8–1,7)	1,0 (0,8–1,5)	1,3 (0,9–1,9)	1,0 (0,9–2,0)	0,9 (0,8–1,5)	1,0 (0,8–1,9)

Дані виражаються як середнє значення ± SD або як медіана та IQR.

Hb, гемоглобін; eGFR, швидкість клубочкової фільтрації; TSAT, насичення трансферину; ПТГ, паратгормон; hsCRP, С-реактивний білок високої чутливості. T0: базова лінія; T1, T2 і T3: 1, 2 і 3 місяці спостереження.

* P < 0,05, мінімальне значення порівняно з базовим T0.

#P < 0,05, мінімальне значення, різниця між групами (однаковий період).

Рівні феритину трохи знизилися в групі IV, тоді як вони відновилися до вихідного рівня в групі OS (рис26).

Побічні явища

Частка пацієнтів, у яких спостерігалася принаймні одна побічна подія, можливо пов'язана з прийомом препарату, була значно нижчою в групі перорального прийому порівняно з групою внутрішньовенного лікування залізом (3,1 проти 34,5%, P < 0,001; табл.5).

Найпоширенішими побічними явищами в IV групі були головний біль (18,2%), артеріальна гіпотензія (12,1%) та реакції у місці інфузії (12,1%); і навпаки, найпоширенішими побічними явищами в групі OS були запор (4,5%) і діарея (4,5%) (табл.5). Жодних серйозних побічних ефектів не було зареєстровано в обох групах.

Дані відповідності

Частка пацієнтів, які показали прихильність до 90% порогу або вище, була подібною в обох групах (96,2 проти 95,8% у групі IV та OS відповідно).

ДИСКУСІЯ

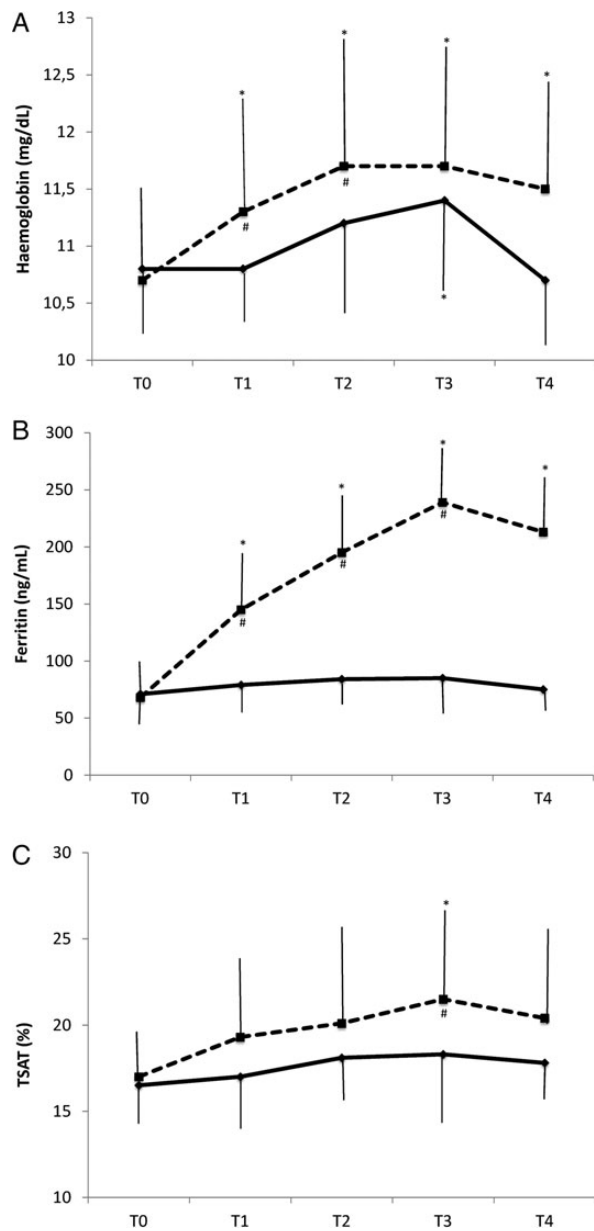
Ефективність внутрішньовенної терапії препаратами заліза у відновленні запасів заліза та корекції анемії була продемонстрована в популяції хворих на НД-ХХП [15,16,29–31]. Проте лише кілька досліджень порівнювали ефективність внутрішньовенної та пероральної терапії препаратами заліза. [15,17,29,30], показуючи, що лікування внутрішньовенним прийомом заліза є кращим від перорального прийому заліза щодо поповнення запасів заліза та продемонструвало невелику, але значну перевагу над пероральним прийомом заліза щодо підвищення Hb [32]. Однак ці дослідження дали суперечливі результати та відрізнялися кількома важливими ознаками, включаючи базові рівні гемоглобіну, тривалість дослідження, статус заліза пацієнтів, розмір вибірки та тип внутрішньовенних препаратів заліза.

Таким чином, незважаючи на те, що неліпосомальне пероральне вживання заліза є ефективною стратегією підвищення рівня гемоглобіну при залізодефіцитній анемії, його ефективність у відновленні запасів заліза може бути обмежена його неефективним всмоктуванням, потенційними шлунково-кишковими ускладненнями, недотриманням [15,16,33] та запалення, поширений стан у пацієнтів із НД-ХХН, часто пов'язаний із підвищенням рівня гепсидину, що призводить до порушення всмоктування заліза зі шлунково-кишкового тракту та затримки заліза в ретикулоендотеліальних

система [5]. Однак ліпосомальне залізо, препарат пірофосфату заліза (III), що транспортується (переноситься) усередині ефірів фосфоліпиду та сахарози мембрани жирних кислот, є новим поколінням перорального заліза, яке демонструє високу шлунково-кишкову абсорбцію та високу біодоступність із низькою частотою побічних ефектів. Завдяки складній технології, яка використовує ліпосоми як носій, залізо ніколи не контактує зі слизовою оболонкою шлунково-кишкового тракту, а безпосередньо всмоктується в кишечнику. У просвіті кишки ліпосома безпосередньо поглинається М-клітинами тонкої кишки, які походять з лімфатичної системи. Згодом ліпосома вбудовується шляхом ендцитозу, макрофагами та через лімфатичну систему, яка досягає гепатоцитів у цілісному вигляді.[34], де ліпосома «розкривається» лізосомальними ферментами, роблячи залізо доступним.

Таким чином, наша робоча гіпотеза полягала в тому, щоб порівняти в рандомізованому дослідженні вплив як внутрішньовенного, так і ліпосомального перорального заліза на рівні гемоглобіну у пацієнтів із помірною та тяжкою ХХН. Наші зусилля полягали в тому, щоб залучити пацієнтів із нормальним рівнем паратгормону (відповідно до їхньої стадії ХХН), з особливо добре контрольованим гомеостазом фосфату кальцію та відсутністю клінічних або лабораторних ознак запалення, що потенційно може приховати позитивний вплив обох препаратів на концентрацію Hb.

Наші результати показали, що ліпосомальне залізо не поступається типовій стратегії дозування глюконату заліза щодо первинної кінцевої точки ефективності середньої зміни від базового рівня Hb до кінця лікування. Короткострокова терапія внутрішньовенним залізом призвела до більш швидкого підвищення гемоглобіну порівняно з ліпосомальним залізом, хоча остаточне підвищення гемоглобіну було подібним при будь-якому лікуванні. Однак після відміни заліза концентрації гемоглобіну залишалися стабільними в групі внутрішньовенного лікування, тоді як у групі OS відновлювалися до вихідного рівня. Досягнення кінцевої точки поповнення запасів заліза було більшим у IV групі. Середнє підвищення рівня феритину вказувало на більше поповнення запасів заліза в організмі при внутрішньовенному застосуванні заліза, ніж при пероральному застосуванні. Подібним чином, середній рівень TSAT, іншого показника забезпечення еритропоезу залізом, значно більше підвищувався при внутрішньовенному введенні заліза, ніж при пероральному прийомі заліза. Крім того, заповнення заліза було значно швидшим при внутрішньовенному введенні заліза, і різницю можна було чітко визначити з першого місяця терапії. Однак слід враховувати, що ми використовували асоціацію ліпосомального заліза та аскорбінової кислоти, яка, ймовірно, відповідальна за погане поповнення запасів заліза пероральним прийомом заліза; можливо, що вітамін С, підсилюючи при цьому



МАЛЮНОК 2: Вплив IV (група IV, пунктирні лінії) та перорального ліпосомального заліза (група OS, суцільні лінії) на рівні гемоглобіну (A), феритину в плазмі (B) і TSAT (C) протягом усього дослідження. Дані виражені як середнє значення \pm SD. T0, базові рівні; T1, T2 і T3, значення після 1, 2 і 3 місяців спостереження з обома препаратами; T4 через місяць після відміни препарату; TSAT, що передає насичення. * $P < 0,05$, мінімальне значення, проти T0; # $P < 0,05$, мінімальне значення, порівняно з відповідним періодом групи OS.

синтез гему, може зменшити поглинання заліза його місцями зберігання [35].

Цікаво відзначити, що в множинному аналізі LMM терапія залізом представляла перший незалежний ефектор змін гемоглобіну, виключаючи будь-яку роль змішуваних факторів, які потенційно пригнічують еритропоєз, таких як АПФ, діабет, гіперпаратиреоз і запалення. Зокрема, ми не вимірювали точніші маркери запалення, але кілька досліджень чітко продемонстрували, що рівні СРБ позитивно корелюють із тяжкістю анемії та стійкістю до ЕПО у

Таблиця 4. Множинні LMM із лонгітудними значеннями гемоглобіну (при другому, третьому та четвертому відвідуванні) як залежна змінна

Незалежні змінні (на початку)	Упійого збільшення	P
Лікувальна рука	0 = IV заліза; 1 = ліпосомальне залізо	<0,001
Гемоглобін	г/дл	<0,001
Цукровий діабет	0 = ні; 1 = так	0,57
Використання інгібіторів АПФ	0 = ні; 1 = так	0,62
ПТГ	10 пг/мл	0,53
hsCRP	0,1 мг/л	0,68

Структура дисперсії-коваріації, що веде до найнижчої обмеженої – двох статистичних даних LL: неструктурований.

Таблиця 5. Побічні явища, які спостерігалися в суб'єктів будь-якої групи лікування

Побічна подія, n (%)	Групу OS	група IV
Запор	3 (4,5)	1 (3)
діарея	3 (4,5)	3 (9,1)
нудота	2 (3)	2 (6,1)
Реакція в місці інфузії	0 (0)	4 (12,1)
Набряки периферичні	0 (0)	2 (6,1)
Головний біль	2 (3)	6 (18,2)
Гіпотонія	0 (0)	4 (12,1)

пацієнтів із ХХН, і що концентрації СРБ точно відображають рівні інтерлейкіну-6 [36–39].

Прийом великих доз заліза внутрішньовенно був пов'язаний зі значно вищою частотою побічних ефектів. Окрім ефективності, пероральне ліпосомальне залізо добре переносилося, а компланс був дуже добрим порівняно з іншими пероральними солями заліза. Насправді в літературі повідомляється, що понад 30% пацієнтів можуть відчувати побічні ефекти при неліпосомальному пероральному прийомі заліза, що може призвести до зниження дози та/або недотримання призначеного лікування [16], тоді як побічні явища виникли лише у 3,1% наших суб'єктів, які приймали пероральне ліпосомальне залізо. Крім того, пероральне застосування препаратів заліза дозволяє зберегти вени, що є дуже важливим питанням у консервативних пацієнтів із ХХН. Нарешті, хоча ціна глюконату заліза є низькою та доступною, витрати, пов'язані з його введенням (наприклад, прийом пацієнта в лікарню та необхідність спеціального персоналу), а також витрати, пов'язані з пацієнтом (необхідність переїзду до лікарні, транспортні витрати, втрата робочого часу) роблять цей варіант дорожчим, ніж пероральне застосування заліза.

Це дослідження має деякі обмеження. По-перше, пацієнти обох груп були ретельно відібрані і тому не є репрезентативними для загальної популяції ХХН; справді, цей вибір був необхідний для мінімізації потенційних детермінант ниркової анемії, таких як запалення; це не дозволило вивчити ефективність ліпосомального заліза за наявності запального стану, що є актуальним питанням, оскільки запалення є загальною ознакою у пацієнтів із ХХН і порушує всмоктування та використання заліза. По-друге, ми також не досліджували потенційний вплив на окислювальний стрес між двома різними типами заліза та їхній вплив на eGFR. Дійсно, кілька досліджень показали суперечливі результати щодо впливу заліза на функцію нирок; деякі невеликі клінічні дослідження, насправді, 20,40 [41]. По-третє, враховуючи короткий період

ми не можемо передбачити, чи сприятливий вплив ліпосомального заліза може зберігатися в довгостроковій перспективі та вплинути на результат ХХН; це, очевидно, потребує більш тривалих випробувань і значно більшої кількості пацієнтів. Нарешті, ми не порівнювали ліпосомальне залізо з іншими пероральними препаратами заліза.

Сила дослідження, навпаки, полягає в оптимальному клінічному та метаболічному контролі наших пацієнтів із ХХН, який ретельно підтримувався протягом усього дослідження.

Підсумовуючи, наше дослідження показує, що пероральне ліпосомальне залізо не поступається внутрішньовенному введенню глюконату заліза для корекції анемії у пацієнтів із НД-ХХН, хоча його здатність заповнювати місця зберігання заліза та підтримувати підвищені значення Hb після відміни препарату залишається нижчою, ніж внутрішньовенне введення. Однак низький рівень побічних ефектів при застосуванні ліпосомального заліза, його практичність і глобально нижча вартість пероральної терапії свідчать про те, що ця композиція може бути першим кроком до корекції анемії у пацієнтів з ХХН без ускладнень.

ЗАЯВА ПРО КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про нерозголошення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP та ін. Зв'язок між змінами гемоглобіну та введеним агентом, що стимулює еритропоєз, і виживаністю пацієнтів на гемодіалізі. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1181–1191
2. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Епідеміологія анемії, пов'язаної з хронічною нирковою недостатністю серед дорослих у Сполучених Штатах: результати третього національного опитування щодо здоров'я та харчування. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 504–510
3. Левін А, Томпсон Ч. Р., Етьє Джта ін. Збільшення індексу маси лівого шлуночка при ранньому захворюванні нирок: вплив зниження гемоглобіну. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 125–134
4. Локателлі Ф., Альджамба П., Барані Пта ін. Рекомендації найкращої європейської практики лікування анемії у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Додаток 2): ii1–47
5. Babitt JL, Lin HY. Молекулярні механізми регуляції гепсидину: вплив на анемію ХХН. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 726–741
6. Цагаліс Г. Ниркова анемія: погляд нефролога. *Гіппократія* 2011; 15 (Додаток 1): 39–43
7. Fishbane S, Frei GL, Maesaka J. Зменшення доз рекомбінантного еритропоєтину людини за допомогою хронічних внутрішньовенних добавок заліза. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 41–46
8. Сундер-Плассманн Г., Хорл В.Х. Важливість постачання заліза для терапії еритропоєтином. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2070–2076
9. Dreuke TB, Locatelli F, Clyne N та ін. Нормалізація рівня гемоглобіну у хворих на хронічні захворювання нирок і анемію. *New Engl J Med* 2006; 335: 2071–2084
10. Сінгх А.К., Щех Л., Танг К.Лта ін. Корекція анемії епоетином альфа при хронічній хворобі нирок. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085–2098
11. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY та ін. Випробування дарбопоєтину альфа при діабеті 2 типу та хронічній хворобі нирок. *New Engl J Med* 2009; 361: 2019–2032
12. Захворювання нирок, що покращують глобальні результати (KDIGO). Клінічні практичні рекомендації щодо анемії при хронічній хворобі нирок. *Kid Int Supp* 2012; 2: 292–298
13. Макдугал І.С., Бок А., Каррера Фта ін. Дослідження FINE-CKD — рандомізоване контрольоване дослідження препаратів заліза внутрішньовенно та перорально у пацієнтів із хронічною хворобою нирок, які не перебувають на діалізі: передумови та обґрунтування. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 843–850

14. Макдугал І.С. Стратегії додавання заліза: пероральне проти внутрішньовенного. *Kidney Int Suppl* 1999; 69: S61–S66
15. Ван Вік Д.Б., Ропполо М., Мартінес С.Ота ін. Рандомізоване контрольоване дослідження, у якому порівнювали в/в залізо-сахарозу з пероральним прийомом заліза у пацієнтів з анемією та незалежно від діалізу ХХН. *Kidney Int* 2005; 68: 2846–2856
16. Чаритан С, Квінбі В, Бейлі Г.Р. Порівняння внутрішньовенного введення сахарози заліза з пероральним прийомом заліза при лікуванні анемічних пацієнтів із хронічною хворобою нирок, які не перебувають на діалізі. *Nephron Clin Pract* 2005; 100: c55–c62
17. Агарвал Р., Різкала А.Р., Бастані Бта ін. Рандомізоване контрольоване дослідження перорального та внутрішньовенного введення заліза при хронічній хворобі нирок. *Am J Nephrol* 2006; 26: 445–454
18. Ван Вік Д.Б., Кавалло Г., Спіновіч Б.Ста ін. Безпека та ефективність сахарози заліза у пацієнтів, чутливих до декстрану заліза: північноамериканське клінічне випробування. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 88–97
19. Уолтерс Б.А., Ван Вік Д.Б. Порівняльний аналіз чутливості до декстрану заліза: реакції, що вимагають реанімаційних препаратів у хворих із випадками та у поширених випадках. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1438–1442
20. Агарвал Р., Васаванда Н., Сакс Н.Гта ін. Окислювальний стрес і ураження нирок при внутрішньовенному введенні заліза у пацієнтів з хронічною хворобою нирок. *Kidney Int* 2004; 65: 2279–2289
21. Zager RA, Johnson AC, Hanson SY. Парентеральна терапія залізом загострює експериментальний сепсис. *Kidney Int* 2004; 65: 2108–2112
22. Брюстер Каліфорнійський університет, Перазелла М.А. Внутрішньовенне введення заліза та ризик інфікування у пацієнтів із термінальною нирковою недостатністю. *Semin Dial* 2004; 17: 57–60
23. Zager RA, Johnson AC, Hanson SY та ін. Парентеральні препарати заліза: порівняльний токсикологічний аналіз і механізми пошкодження клітин. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 90–103
24. KDOQI; Національний нирковий фонд. II. Наставови з клінічної практики та рекомендації щодо клінічної практики анемії при хронічній хворобі нирок у дорослих. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: S16–S85
25. Висовський Д.К., Шварц Л., Бордерс-Хемфіл Б.Вта ін. Використання парентеральних препаратів заліза та серйозна реакція анафілактичного типу. *Am J Hematol* 2010; 85: 650–654
26. Фолкерт В.В., Майкл Б., Агарвал Рта ін. Хронічне застосування комплексу глюконату заліза натрію у пацієнтів на гемодіалізі: безпека вищих доз (≥ 250 мг). *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 651–657
27. Nissenson AR, Charytan C. Суперечки в управлінні залізом. *Kidney Int* 2003; 64: S64–S71
28. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Карбоксимальтоза заліза: огляд її використання при залізодефіцитній анемії. *Наркотики* 2009; 69: 739–756
29. Куїні У.Й., Мартінес С., Сміт Мта ін. Рандомізоване контрольоване дослідження, у якому порівнювали внутрішньовенне введення карбоксимальтози заліза з пероральним прийомом заліза для лікування залізодефіцитної анемії у пацієнтів із хронічною хворобою нирок, які не залежать від діалізу. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1599–1607
30. Спіновіч Б.С., Кауш А.Т., Баптіста Джта ін. Ферумокситол для лікування залізодефіцитної анемії при ХХН. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1599–1605
31. Мірческу Г., Гарнеата Л., Капуса Ста ін. Внутрішньовенні добавки заліза для лікування анемії у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на попередньому діалізі. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 120–124
32. Розен-Цві Б., Гафтер-Гвілі А., Пол Мта ін. Внутрішньовенні та пероральні добавки заліза для лікування анемії при ХХН: систематичний огляд і мета-аналіз. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 897–906
33. Ван Вік Д.Б., Мартенс М.Г., Сейд М.Хта ін. Внутрішньовенне введення карбоксимальтози заліза порівняно з пероральним прийомом заліза при лікуванні післяпологигової анемії: рандомізоване контрольоване дослідження. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 267–278
34. Козубек А, Губернатор Я, Пшеворська Ета ін. Ліпосомальна доставка ліків, новий підхід: PLARosomes. *Acta Biochim Pol* 2000; 47: 639–649
35. Nyvad O, Danielsen H, Madsen S. Внутрішньовенне введення залізо-сахарозного комплексу для зниження потреби в епоєтині у пацієнтів на діалізі [лист]. *Ланцет* 1994; 344: 1305–1306
36. Bárány P. Запалення, сироватковий С-реактивний білок і стійкість до еритропоєтину. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 224–227
37. Ганнелл Дж., Єун Дж.И., Деннер Т.Ата ін. Відповідь у гострій фазі прогнозує стійкість до еритропоєтину у пацієнтів на гемодіалізі та перитонеальному діалізі. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 63–72
38. Дель Веккіо Л., Поццоні П., Андруллі Ста ін. Запалення та стійкість до лікування рекомбінантним еритропоєтином людини. *J Ren Nutr* 2005; 15: 137–141

39. Rathaus M. C-реактивний білок в оцінці статусу заліза у пацієнтів на гемодіалізі. *G Ital Nefrol* 2009; 26: 338–346
40. Shouten BJ, Hunt PJ, Livesey JH та ін. Підвищення FGF23 і гіпофосфатемія після внутрішньовенного введення полімальтози заліза: проспективне дослідження. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2332–2337

41. Agarwal R, Leehey DJ, Olsen SM та ін. Протеїнурія, викликана парентеральним введенням заліза при хронічній хворобі нирок - порівняльне рандомізоване контрольоване дослідження. *Clin J Am Nephrol* 2011; 6: 114–121

Надійшла до публікації: 25.07.2014; Прийнято в уточненому вигляді: 15.10.2014

Nephrol Dial Transplant (2015) 30: 652–661
doi: 10.1093/ndt/gfu378
Публікація Advance Access від 18 грудня 2014 р

Перспективи вагітності у жінок з хронічною хворобою нирок: систематичний огляд якісних досліджень

Еллісон Тонг^{1,2}, Шилпа Джесудасон³, Джонатан К. Крейг^{1,2}, Вольфганг К. Вінкельмаєр⁴

¹Сіднейська школа громадської охорони здоров'я, Сіднейський університет, Сідней, Новий Південний Уельс, Австралія, ²Центр дослідження нирок, Дитяча лікарня у Вестміді, Вестмід, Новий Південний Уельс, Австралія, ³Служба нирок і трансплантації центральної та північної Аделаїди, Королівський госпіталь Аделаїди, Аделаїда, SA, Австралія та ⁴Секція нефрології, Медичний коледж Бейлора, Х'юстон, Техас, США

Запити на листування та відбитки: Еллісон Тонг; Електронна адреса: allison.tong@sydney.edu.au

рента у жінок із хронічними захворюваннями через зниження фертильності і ризик несприятливих наслідків. Ми мали на меті описати бачення жінок вагітності при ХХН. методи. Пошук в електронних базах даних проводився до квітня 2014 р. Дослідження узагальнено тематично. Результати. З 15 досліджень (n = 257) ми визначили сім тем. «Прагнення до материнства» означало виконання вродженого або соціального бажання мати дитину. «Невиконання соціальних норм» неможливості завагітніти зменшило їхню самооцінку. «Страх вроджених вад» пояснювали потенційними побічними ефектами імуносупресії. «Невпевненість у прийнятті рішень і конфлікт» охоплювала невизначеність пріоритетності вагітності, оскільки доводилося жертвувати сімейним життям і роботою, щоб мінімізувати ризик ускладнень. Реципієнти трансплантатів були стурбовані підвищеною ймовірністю втрати трансплантата. Можливість генетичної передачі захворювання нирок вплинула на рішення про народження дитини. «Припинення емоційних інвестицій» було способом захисту від спустошення неможливості завагітніти, викидня чи мертвнонародження. «Контроль і рішучість» відображали їхню здатність прийняти ризики вагітності. Деякі відчували травму, коли їхній лікар необґрунтовано застерігав від вагітності. «Загострення хвороби» через вагітність також хвилювало жінок. Висновки. Для жінок із ХХН прийняття рішення щодо вагітності може бути емоційно ускладненим через ризики для здоров'я, сімейний тягар та

передбачуваний ризик вад розвитку плода. Проактивне консультування, спільне прийняття рішень щодо планування сім'ї та ведення вагітності при ХХН, яке враховує переваги пацієнта, а також мультидисциплінарна допомога за участю нефрологів, спеціалістів з репродуктології та акушерства, а також психологічна підтримка можуть покращити ведення проблем вагітності при ХХН.

Ключові слова: фертильність, вагітність, якісне дослідження, якість життя, спільне прийняття рішень

ВСТУП

Досягнення батьківства для жінок із хронічною хворобою нирок (ХХН) є складним завданням, оскільки з прогресуванням тяжкості ХХН знижується статева функція та фертильність, а ризик несприятливих наслідків для плода та матері (втрата плода, прееклампсія, передчасні пологи) істотно зростає [1–8]. Поради клініцистів цим жінкам при плануванні вагітності також є складними через конфлікт між потенційно серйозними (навіть небезпечними для життя) ускладненнями вагітності та вродженим бажанням багатьох жінок народжувати дітей [9]. Повністю поінформоване консультування до вагітності є важливим, і якщо вагітність настає, інтенсивний допологовий моніторинг і лікування є критично важливим [1,8].

Вагітні жінки з ХХН будь-якої стадії мають до 5 разів вищий ризик несприятливих подій у плода та в 2 рази вищий ризик несприятливих подій у матері в цілому. Ступінь підвищеного ризику є