

Эффективность и безопасность липосомального железа в лечении анемии после резекции желудка или кишечника

С.С. Вялов

Клиника GMS, МГТУ им. Н.Э. Баумана

Цель. Изучить клиническую эффективность и безопасность липосомального железа в лечении железодефицитных состояний после резекции желудка или кишечника.

Материал и методы. Липосомальное железо (Сидерал Форте) применяли у 80 пациентов, перенесших резекцию желудка или кишечника в связи с опухолевыми заболеваниями и имеющих дефицит железа и железодефицитную анемию средней тяжести, обусловленные невоспалительными причинами.

Результаты. У всех пациентов с дефицитом железа на фоне терапии отмечалась положительная динамика. Через 7 и 28 дней содержание гемоглобина увеличилось в среднем на 6,8 и 37,5 г/л, соответственно, железа сыворотки — на 6,8 и 11,0 мкмоль/л. Концентрация ферритина через 7, 14 и 28 дней увеличилась на 11,0, 33,5 и 134,0 мкг/л, соответственно. Нежелательных явлений не зарегистрировали.

Заключение. Липосомальное железо (Сидерал форте) эффективно восстанавливает дефицит железа и обладает высокой безопасностью.

Ключевые слова. Дефицит железа, железодефицитная анемия, лечение, препараты железа, липосомальное железо.

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (4), 42-46.

Диагностика, установление причины и выбор методов коррекции дефицита железа и железодефицитной анемии по-прежнему представляют проблему для клиницистов [1]. Анемией различного происхождения страдает более одной четверти населения земного шара. Примерно в половине случаев наблюдается железодефицитная анемия, которая наиболее распространена среди детей дошкольного возраста и женщин. Соответственно, диагностика, профилактика и лечение дефицита железа являются одной из основных целей общественного здравоохранения [2,3].

В исследовании NHANES III железодефицитная анемия была выявлена у 1-2% взрослого населения США [4,5]. Дефицит железа без анемии встречался еще чаще — у 11% женщин и 4% мужчин. Распространенность железодефицитной анемии значительно выше у пожилых людей и достигает 12-17% у лиц в возрасте 65 лет и старше [6-8].

Для коррекции железодефицита применяют две

основные группы препаратов железа, различающихся по валентности атомов железа, — двухвалентные соли железа и трехвалентные комплексы. Эти препараты отличаются по переносимости и биологической доступности атомарного железа [9,10]. Соли двухвалентного железа, всасываясь в желудочно-кишечном тракте, подвергаются диссоциации и последующему окислению для связи с переносчиком, что может привести к образованию свободных радикалов, перекисному окислению и повреждению тканей. Нерастворимые остатки солей выводятся через желудочно-кишечный тракт вместе с избытком железа, претерпевающего повторное окисление в процессе экскреции. Биодоступность железа из препаратов солей двухвалентного железа составляет 5,5-11,1%, что в большинстве случаев недостаточно для восстановления железодефицита. Увеличение доз подобных препаратов сопровождается побочными реакциями, в том числе болями в животе, метеоризмом, спастическими нарушениями, диареей или запорами, цитолизом гепатоцитов [11-13].

Трехвалентные комплексы железа реже вызывают побочные эффекты. Активная абсорбция трехвалентных комплексов происходит без дополнительного окисления, поскольку они напрямую связываются с переносчиком. Однако биологическая доступность железа из трехвалентных комплексов ниже по сравнению с двухвалентным железом (2,4-4,1%), а увеличение дозы провоцирует развитие нежелательных реакций [14-16].

Следует отметить, что избыточное пероральное поступление железа в двухвалентной или трехвалентной форме вызывает синдром избыточного бактериального роста, так как железо является кофактором и коферментом множества метаболических процессов у бактерий. Длительная терапия препаратами солей или комплексов железа способствует усилению бактериальной колонизации кишечника и вторичному связыванию поступающего железа микроорганизмами, что еще в большей степени снижает биологическую доступность железа [17,18].

Особенности пациентов гастроэнтерологического профиля ограничивают применение стандартных пероральных препаратов из-за развития нежелательных эффектов и недостаточной биологической доступности железа, которая требует значительного удлинения курса лечения или использования парентерального пути введения. Парентеральные формы железа характеризуются

Адрес: 121099, Москва, 1-й Николощеповский пер., 6, стр.1

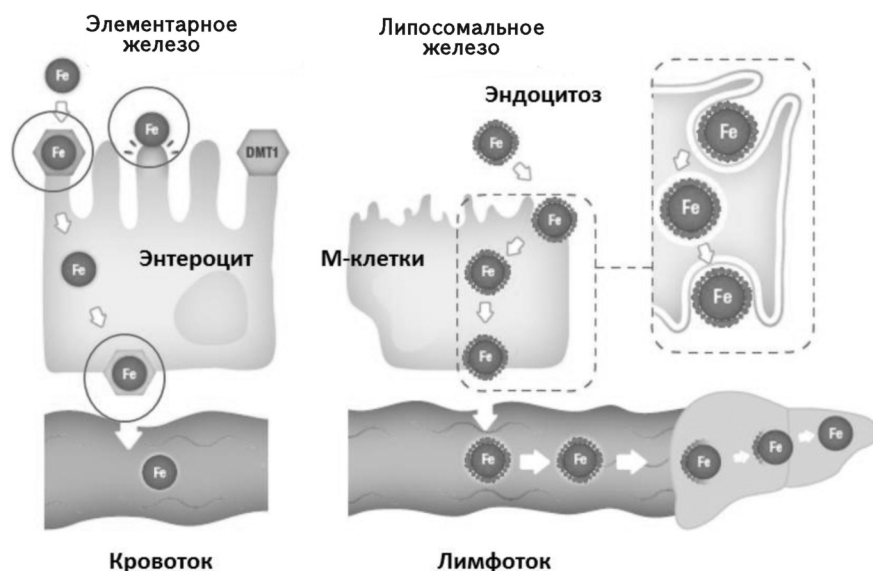


Рис. 1. Всасывание препаратов элементарного двухвалентного железа (слева) и липосомального железа (справа). DMT1 - переносчик двухвалентных металлов

высокой биодоступностью, но зачастую плохо переносятся пациентами, что, наряду с высокой стоимостью, препятствует их широкому применению в клинической практике. По сроку наступления эффекта и эффективности они не имеют значимых преимуществ перед пероральными средствами [19-21].

Липосомальное железо (Сидерал форте), имеющее инновационный способ доставки железа в организм, — это новый препарат для лечения дефицита железа и железодефицитной анемии. Пирофосфат трехвалентного железа заключен в оболочку из двойного слоя липидов, аналогичную структуре клеточной мембраны. При поступлении в просвет кишки липосомы с железом путем эндоцитоза проникают в энтероциты и транспортируются в лимфу (рис. 1), а затем поступают в печень, где трехвалентное железо высвобождается из липосомальной оболочки и включается в активный метаболизм [22-24]. Доставка железа в липосомах позволяет избежать типичных побочных эффектов солей двухвалентного железа и комплексов трехвалентного железа [25,26]. Применение липосомального железа может быть эффективным у пациентов с дефицитом железа, связанным с нарушением всасывания, а также больных, которые не могут длительно принимать традиционные препараты железа из-за побочных эффектов, в том числе у пациентов, перенесших резекцию желудка или кишечника по поводу опухолевых заболеваний и имеющих дефицит железа, обусловленный невоспалительными причинами [27,28].

Целью открытого проспективного исследования было изучение эффективности и безопасности липосомального железа (Сидерал Форте) у пациентов с железодефицитной анемией средней тяжести.

Материал и методы

В исследование были включены 80 пациентов с железодефицитной анемией средней тяжести, перенесших резекцию желудка ($n=40$) или кишечника ($n=40$) (табл. 1). Критериями исключения были системные и инфекционные заболевания, первичные нарушения обмена железа, легкая или тяжелая железодефицитная анемия, аутоиммунные заболевания, поражение костного мозга, послеоперационный период. Средняя длительность анемии составила 4,3 года. Всем пациентам назначали Сидерал Форте внутрь в дозе 30 мг (одна капсула) один раз в сутки. Лечение продолжали в течение 1 месяца.

До начала лечения и еженедельно в процессе лечения проводился клинический и лабораторный контроль эффективности и безопасности лечения. В течение 2 недель после завершения лечения оценивали наличие рецидивов заболевания. Лабораторные исследования включали в себя общие анализы крови и мочи, определение количества ретикулоцитов в периферической крови, биохимическое исследование крови с целью подтверждения дефицита железа и исключения воспалительных, инфекционных, аутоиммунных причин, а также других патологических состояний, сопровождающихся анемией. Тяжесть анемии оценивали по уровню гемоглобина, динамике состояния — по уровням гемоглобина, железа сыворотки, ферритина, наличию и времени возникновения ретикулоцитарного криза. Также оценивали качество жизни пациентов и приверженность к

ТАБЛИЦА 1. Характеристика пациентов

Показатели	Значения
Возраст, лет	58,8±1,5
Мужчины, n (%)	40 (50)
Гемоглобин, г/л	79,5±3,9
Железо сыворотки, мкмоль/л	5,1±0,4
Ферритин, мкг/л	16,5±0,65
Эритроциты, $\times 10^9$ /л	2,85±0,55
Качество жизни, баллы	19,9±1,9

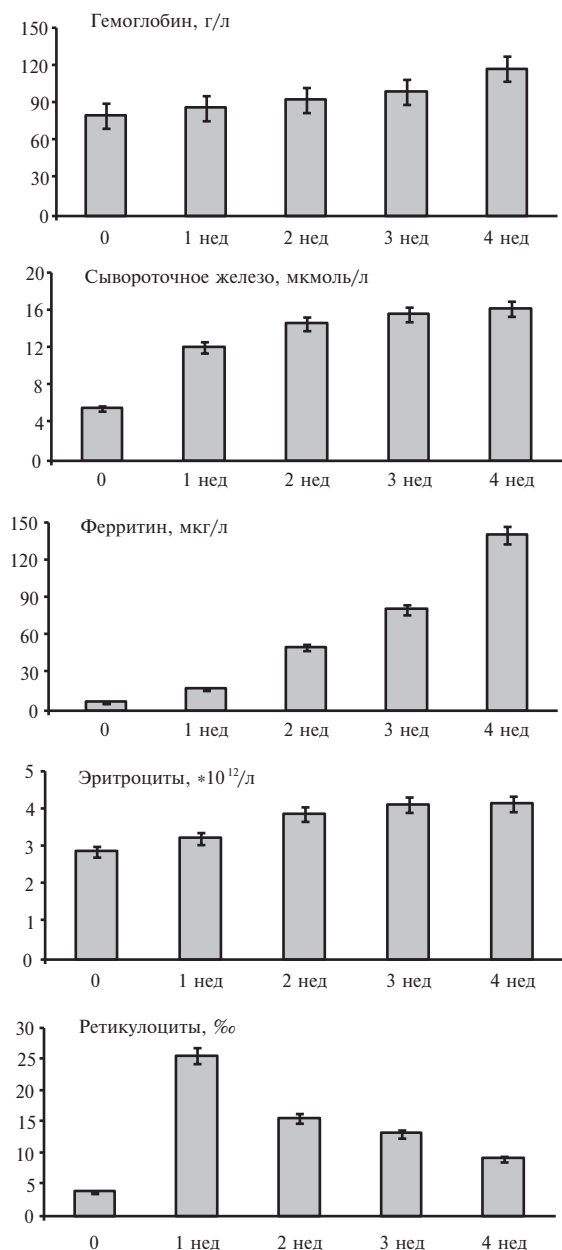


Рис. 2. Изменения содержания гемоглобина, железа, ферритина, числа эритроцитов и ретикулоцитов при лечении липосомальным железом

лечению. Безопасность препарата определяли на основании нежелательных явлений. Нежелательным явлением считали любое неблагоприятное явление, а также клинически значимые отклонения лабораторных показателей, возникающие во время клинического исследования. Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием методов вариационной статистики.

Результаты

Все пациенты имели умеренную железодефицитную анемию со средним уровнем гемоглобина 79,5 г/л (табл. 1), который к концу лечения увеличился до 117 г/л.

Через 7 дней концентрация гемоглобина повысилась на 6,8 г/л, через 28 дней – на 37,5 г/л (рис. 2). Более выраженное повышение уровня гемоглобина отмечалось в последние недели лечения.

Исходно сывороточное содержание железа было снижено в среднем до 5,1 мкмоль/л. В результате терапии оно увеличилось до 16,1 мкмоль/л (рис. 2). Через 7 и 28 дней концентрация железа в сыворотке повысилась на 6,8 и 11,0 мкмоль/л, соответственно. Более выраженное повышение уровня сывороточного железа отмечалось в первые недели лечения, в дальнейшем значения показателя нормализовались и колебались в пределах нормальных значений.

Уровень ферритина у всех пациентов с дефицитом железа сыворотки до начала лечения был снижен до 5,5 мкг/л. В результате терапии он увеличился до 139,5 мкг/л (рис. 2). Среднее повышение уровня ферритина за первую неделю терапии составило 11,0 мкг/л, за вторую неделю – 33,5 мкг/л. Более выраженное повышение уровня ферритина отмечалось на второй и третьей неделях лечения. Целевые значения показателя были достигнуты на четвертой неделе, что соответствовало восстановлению уровней сывороточного железа и гемоглобина. Через 4 недели концентрация ферритина увеличилась на 134,0 мкг/л до нормальных значений.

Количество эритроцитов у всех пациентов с дефицитом железа и анемией до начала лечения было снижено до $2,85 \times 10^{12}/л$. В результате терапии отмечалась устойчивая тенденция к увеличению количества эритроцитов (рис. 2). К концу лечения оно составило в среднем $4,12 \times 10^{12}/л$. За первую неделю количество эритроцитов увеличилось на $0,35 \times 10^{12}/л$, за вторую – на $0,65 \times 10^{12}/л$. Более выраженное повышение количества эритроцитов отмечалось после второй недели лечения. Целевые значения показателя были достигнуты на третьей неделе. В среднем количество эритроцитов за 4 недели увеличилось на $1,27 \times 10^{12}/л$ и достигло нормальных значений.

Количество ретикулоцитов у всех пациентов с дефицитом железа до начала исследования находилось в референсных пределах (в среднем 3,7%). Через 1 неделю терапии отмечен ретикулоцитарный криз (увеличение количества ретикулоцитов на 21,8%; рис. 2). Среднее количество ретикулоцитов в период криза составило 25,5%, через 2 недели – 15,5%. Снижение интенсивности ретикулоцитарного криза после второй недели терапии соответствовало восстановлению уровня сывороточного железа и гемоглобина.

У всех пациентов наблюдалось улучшение качества жизни, которое оценивали с помощью 100-балльной визуальной аналоговой шкалы. Нежелательных явлений во время исследования не зарегистрировали.

Обсуждение

У пациентов с железодефицитной анемией необходимо тщательно дифференцировать возможные причины недостаточности железа, установление которых имеет важное значение для выбора тактики лечения.

Результаты исследования показали высокую эффективность липосомального железа при хроническом нарушении всасывания после резекции желудка или кишечника, которая отражает способ доставки железа, отличающийся от такового при применении традиционных препаратов атомарного железа. Назначая препараты двух- и трехвалентного железа в реальной клинической практике, мы можем рассчитывать на достаточно низкую абсорбцию железа, находящуюся в пределах 10% от используемой дозы. Доступность железа в липосомальной форме не снижается после резекции желудка и кишечника, что позволяет использовать Сидерал Форте для лечения пациентов со сниженной абсорбцией элементарного железа. Липосомальная форма обеспечивает доставку железа в организм независимо от нарушений транспорта и всасывания элементарного железа, что имеет важное значение для лечения анемии не только после резекции желудка и кишечника, но при воспалительных заболеваниях кишечника.

Преимуществом липосомального железа перед препаратами двух- и трехвалентного железа являются высокая безопасность и отсутствие побочных эффектов, характерных для последних. Следует отметить также удобство применения препарата (однократный прием), которое способствует повышению приверженности к лечению.

Заключение

Препарат железа в липосомальной форме обладает высокой эффективностью и безопасностью в лечении железодефицитной анемии и железодефицитных состояний и вызывает значительное увеличение содержания железа сыворотки и ферритина в течение 4 недель после начала терапии. Доступность железа в липосомальной форме не снижается после резекции желудка или кишечника, поэтому Сидерал Форте может быть с успехом использован у пациентов со сниженной абсорбцией элементарного железа.

1. Koch CG, Li L, Sun Z, et al. Hospital-acquired anemia: prevalence, outcomes, and healthcare implications. *J Hosp Med* 2013;8:506.
2. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014;123(5):615-24.
3. Pasricha SR, Drakesmith H, Black J, et al. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries. *Blood* 2013;121:2607.
4. Ania BJ, Suman VJ, Fairbanks VF, Melton LJ. Prevalence of anemia in medical practice: community versus referral patients. *Mayo Clin Proc* 1994;69:730-5.
5. Gunter EW, Lewis BG, Koncikowski SM. Laboratory procedures used for the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention; 1996.
6. Ludwig H, Müldür E, Endler G, Hübl W. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. *Ann Oncol* 2013;24:1886.
7. Price EA, Mehra R, Holmes TH, Schrier SL. Anemia in older persons: etiology and evaluation. *Blood Cells Mol Dis* 2011;46:159.
8. Zakai NA, Katz R, Hirsch C, et al. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2214-20.
9. Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1274.

10. Donker AE, Raymakers RA, Vlasveld LT, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of microcytic anemias due to genetic disorders of iron metabolism or heme synthesis. *Blood* 2014;123:3873.
11. Dietzfelbinger H. Bioavailability of bi- and trivalent oral iron preparations. Investigations of iron absorption by postabsorption serum iron concentrations curves. *Arzneimittelforschung* 1987;37(1A):107-12.
12. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011;60:1309.
13. Boggs DR. Fate of a ferrous sulfate prescription. *Am J Med* 1987;82:124.
14. Nielsen P, Gabbe EE, Fischer R, Heinrich HC. Bioavailability of iron from oral ferric polymaltose in humans. *Arzneim Forsch* 1994;44:743-8.
15. Souza AI, Batista Filho M, Bresani CC, et al. Adherence and side effects of three ferrous sulfate treatment regimens on anemic pregnant women in clinical trials. *Cad Saude Publica* 2009;25:1225.
16. Khalafallah A, Dennis A, Bates J, et al. A prospective randomized, controlled trial of intravenous versus oral iron for moderate iron deficiency anaemia of pregnancy. *J Intern Med* 2010;268:286.
17. Alleyne M, Horne MK, Miller JL. Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults. *Am J Med* 2008;121:943.
18. Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S, et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin* 2013;29:291.
19. Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:338.
20. Auerbach M, Goodnough LT, Picard D, Maniatis A. The role of intravenous iron in anemia management and transfusion avoidance. *Transfusion* 2008;48:988.
21. Bircher AJ, Auerbach M. Hypersensitivity from intravenous iron products. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014;34:707.
22. Tarantino G. New delivery system for high bioavailable iron supplements. *Nutrafoods* 2013;12:71-8.
23. Giordano G, Mondello P, Tambaro R et al. Biosimilar erythropoietin alpha is effective as originator erythropoietin alpha plus liposomal iron and B12 and folates in patients with refractory anemia: A retrospective real-life approach. *Blood* 2014;124(21):4880.
24. Giordano G, Mondello P, Tambaro R et al. Intravenous iron support vs oral liposomal iron support in patients with refractory anemia treated with Epo alpha. Monocentric prospective study. *Leukemia Res* 2011;35:S137.
25. Okam MM, Mandell E, Hevelone N, et al. Comparative rates of adverse events with different formulations of intravenous iron. *Am J Hematol* 2012;87:E123.
26. Ioannou GN, Rockey DC, Bryson CL, Weiss NS. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population-based cohort study. *Am J Med* 2002;113:276.
27. Gasche C, Berstad A, Befrits R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1545.
28. Annibale B, Capurso G, Chistolini A, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med* 2007;121:439.

Efficacy and safety of liposomal iron in the treatment for anemia after gastric or intestine resection

S.S. Vyalov

Aim. To study the efficacy and safety of liposomal iron in the treatment for anemia after gastric or intestine resection.

Material and methods. We recruited 80 patients with moderate to severe iron deficiency anemia that developed after gastric or intestine resection for malignancy. All of them were treated with liposomal iron 30 mg once daily.

Results. At 7 and 28 days, there was increase in average concentration of hemoglobin by 6.8 and 37.5 g/L, serum iron by 6.8 and 11.0 $\mu\text{mol/L}$, serum ferritin by 11.0 and 134.0 $\mu\text{g/L}$, respectively. Treatment with liposomal iron was not associated with any side effects.

Conclusion. Liposomal iron effectively restores iron deficiency and has favorable safety profile.

Key words. Iron deficiency, iron-deficiency anemia, treatment, iron preparations, liposomal iron.

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (4), 42-46.