

Rozpoznawanie i leczenie niedoboru żelaza w przewlekłej chorobie nerek

Grzegorz OSTROWSKI

Małgorzata KOŚCIELSKA

Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM.

Słowa kluczowe:

- przewlekła choroba nerek
- niedokrwistość
- niedobór żelaza
- stężenie ferrytyny w surowicy
- preparaty żelaza

Key words:

- chronic kidney disease
- anemia
- iron deficiency
- serum ferritin
- iron supplementation

Niedobór żelaza występuje u osób z upośledzoną czynnością nerek znacznie częściej niż w ogólnej populacji, a jego suplementacja stanowi wraz ze przewlekłym stosowaniem czynników stymulujących erytropoezę (ESA) podstawę leczenia niedokrwistości u tych chorych. Większość pacjentów leczonych ESA wymaga suplementacji żelaza, aby utrzymać stężenie ferrytyny powyżej 200 ng/ml. W artykule zostaną omówione krótko zasady rozpoznania niedoboru żelaza (bezwzględne i czynnościowe) oraz przedstawione wytyczne dotyczące zapobiegania niedokrwistości z niedoboru żelaza i jej leczenia. Omówione będą także dostępne w Polsce preparaty żelaza (postaci doustne i dożylnie), ich dawkowanie, skuteczność w leczeniu niedokrwistości oraz działania niepożądane. (NEFROL. DIAL. POL. 2012, 16, 178-180)

Diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic kidney disease

Iron deficiency is commonly observed in patients with chronic kidney disease, and different iron regimens together with erythropoietin stimulating agents (ESA) are an important part of the therapy in this population. The majority of patients treated with ESA need iron supplementation for maintenance serum ferritin concentration above 200ng/ml and transferrin saturation (TSAT) above 20%. In the article we will shortly discuss the iron stores assessment and the diagnosis of its absolute and functional deficiency, the iron preparations available in Poland and their dosing, as well as present recommendations on the prevention and therapy. (NEPHROL. DIAL. POL. 2012, 16, 178-180)

Niedobór żelaza występuje u osób z przewlekłą chorobą nerek (PChN) znacznie częściej niż w populacji ogólnej, a suplementacja żelaza stanowi, wraz ze stosowaniem czynników stymulujących erytropoezę (ESA - *erythropoiesis stimulating agents*), podstawę leczenia niedokrwistości w tej grupie chorych [3, 6, 8]. Na zaburzenia gospodarki żelazowej w czasie rozwoju PChN wpływa wiele czynników. Do najważniejszych należą: upośledzenie wchłaniania żelaza, zmniejszenie jego podaży wskutek ograniczeń dietetycznych lub braku łaknienia, stosowanie niektórych leków (inhibitory pompy protonowej, preparaty wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym), przewlekły stan zapalny i współistniejące ew. niedobory witamin z grupy B, kwasu foliowego czy l-karnityny [2, 3, 6]. W późniejszych stadiach PChN istotną rolę mogą odgrywać: częste pobrania krwi, krwawienia z przewodu pokarmowego, wreszcie - u chorych dializowanych - straty żelaza związane z procedurą hemodializy (wklucia, utrata krwi do dializatora). Chorzy leczeni przewlekłymi hemodializami mogą tracić tą drogą nawet do 1-3 g żelaza rocznie [2]. Jednocześnie, w momencie rozpoczęcia stosowania ESA, zwiększa się zapotrzebowanie na żelazo związane ze wzmożeniem erytropoezy. U tych chorych, nawet prawidłowe wyjściowo rezerwy żelaza szybko się wyczerpują, prowadząc do bezwzględnego jego niedoboru, objawiającego się m.in. opornością na ESA.

Większość pacjentów leczonych za pomocą ESA wymaga suplementacji żelaza, aby utrzymać stężenie ferrytyny w surowicy > 200 ng/ml.

Rozpoznawanie niedoboru żelaza u chorych z PChN

Niedobór żelaza może mieć charakter niedoboru bezwzględnego, jak i względnego - czynnościowego. O czynnościowym niedoborze żelaza mówimy w sytuacji, gdy jego zasoby ustrojowe są prawidłowe, jednakże - z różnych powodów - nie może być ono dostarczone do szpiku w dostatecznej ilości i tempie, niezbędnym dla potrzeb erytropoezy. Pojawia się on, gdy zapotrzebowanie na żelazo przewyższa możliwości mobilizacji jego zapasów. Erytropoeza przybiera wówczas charakter niedoborowy (IDE - iron deficient erythropoiesis), co oznacza, że we krwi obwodowej pojawiają się w większym odsetku krwinki z niedostateczną zawartością hemoglobiny. Dzieje się tak w przypadku intensywnej stymulacji erytropoezy za pomocą ESA, zwłaszcza w początkowej fazie indukcji, a także w stanie zapalnym, gdy żelazo pozostaje unieruchomione układzie siateczkowo-śródbłonkowym (pula ferrytyny i hemosyderyny). Istotną rolę w tym unieruchomieniu odgrywają cytokiny zapalne i stymulowany przez nie wzrost stężenia hepcydyny (tzw. blok zapalny). Ta ostatnia, inaktywując ferroportynę w makro-fagach, powoduje zahamowanie uwalniania

Adres do korespondencji:

Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM
02-097 Warszawa; ul. Banacha 1a
tel. 22 - 599-26-58; Fax.599-16-58
e-mail - gostr7@gmail.com

do krwi krążącej żelaza pochodzącego ze sfagocytowanych erytrocytów [9]. Zasoby ustrojowe żelaza mogą być wtedy prawidłowe, bądź nawet zwiększone, z prawidłowym lub wysokim stężeniem ferrytyny (SF) w surowicy (SF > 100 ng/ml), a dojrzwienie erytrocytów będzie typowe dla IDE, ze zmniejszeniem saturacji transferyny (TSAT < 20%).

Bezwzględny niedobór żelaza również objawia się IDE, jednak w tym przypadku rezerwy żelaza w ustroju są niewystarczające, co odzwierciedlają: zarówno niskie SF (< 100 ng/ml), jak i niska TSAT (< 20%).

W Tabeli I przedstawiono krótko charakterystykę parametrów najczęściej stosowanych w ocenie gospodarki żelazem. Należy podkreślić, że samo stężenie żelaza odzwierciedla jedynie dość przypadkową wartość przejściową pomiędzy napływem a wypływem żelaza z różnych magazynów, co stanowi o jego niskiej wartości diagnostycznej jako izolowanego parametru. Stężenie żelaza w surowicy krwi lub całkowita zdolność jego wiązania przez surowicę (TIBC) podlegają także istotnym wahaniom dobowym. W godzinach porannych stężenie żelaza jest najwyższe, w godzinach wieczornych zaś - najniższe.

SF pozwala na określenie zasobów ustrojowych żelaza, ale nie dostarcza informacji o dostępności żelaza dla erytropoezy na poziomie szpiku. Ponadto należy pamiętać, że w rzeczywistości mierzymy stężenie apoferrytyny, która nie musi zawierać żelaza. Jej stężenie wzrasta przy współistnieniu stanu zapalnego oraz w chorobach wątroby i koreluje dodatnio z aktywnością białka C-reaktywnego (CRP). Dlatego SF i CRP zawsze powinny być oznaczane równocześnie. SF poniżej 100 ng/ml jednoznacznie dowodzi absolutnego niedoboru żelaza. Z kolei TSAT koreluje jedynie częściowo z rezerwami ustrojowymi. Wprawdzie jest ono najczęściej oznaczanym parametrem czynnościowego niedoboru żelaza, jednakże jej czułość i swoistość nie są w pełni zadowalające. Stężenie transferyny spada w stanach niedożywienia, co daje fałszywie zawyżone wartości TSAT. Lepszymi wskaźnikami niedoboru czynnościowego niż TSAT wydają się: odsetek krwinek hipochromicznych i zawartość hemoglobiny w retikulocytach; badania te nie są jednak szeroko dostępne [3].

Leczenie niedoboru żelaza u chorych z PChN

U pacjentów z wcześniejszymi stadiami PChN możemy rozpocząć leczenie drogą doustną, natomiast preparaty dożylnie włączamy w sytuacji znacznego niedoboru wymagającego szybkiego uzupełnienia niedoboru żelaza oraz przy nieskuteczności lub złej tolerancji leczenia doustnego. U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych dializami, szczególnie pozaustrojowymi, stosujemy z zasady preparaty dożylnie. W każdym przypadku należy pamiętać o poszukiwaniu i leczeniu patologii będących dodatkowym podłożem niedoboru żelaza, takich jak przewlekłe i ostre krwawienia, wymagające leczenia stany zapalne, wtórna nadczynność przytarczyc, niedobory innych czynników wpływających na erytropoezę (witamina B12, B6, kwas foliowy) i nie-

Tabela I
Parametry stosowane w ocenie gospodarki żelazem.
Biochemical markers of iron deficiency.

Parametr	Charakterystyka
Stężenie żelaza w surowicy	Ograniczona przydatność jako izolowanego parametru.
Całkowita zdolność wiązania żelaza przez surowicę (TIBC)	Marker czynnościowego niedoboru żelaza - określa maksymalną ilość żelaza, jaka może być przyłączona do transferyny, czyli dostępność żelaza dla potrzeb erytropoezy.
Stężenie ferrytyny w surowicy	Marker zasobów żelaza w ustroju. Wysoka swoistość, ale niska czułość w wykrywaniu niedoboru żelaza. Białko ostrej fazy ↑ w stanach zapalnych.
Stopień wysycenia transferyny (TSAT)	Najczęściej stosowany marker czynnościowego niedoboru żelaza.
Odsetek krwinek hipochromicznych	Czuły parametr czynnościowego niedoboru żelaza. Konieczność posiadania cytometrii przepływowej.
Zawartość hemoglobiny w retikulocytach	Czuły parametr czynnościowego niedoboru żelaza. Konieczność posiadania odpowiedniego analizatora.
CRP (ang.C-reactive protein)	Podstawowy parametr stanu zapalnego.
Stężenie transferyny w surowicy	Marker czynnościowego niedoboru żelaza. Niewielka przydatność jako izolowanego parametru.
Stężenie osoczowych receptorów dla transferyny (sTfR)	Markerem czynnościowego niedoboru żelaza. Wysoki koszt.

Tabela II
Charakterystyka dożylnych preparatów żelaza dostępnych w Polsce.
Available intravenous iron formulations in Poland.

Preparat - masa cząsteczkowa	Dawka maksymalna w bolusie	Dawka maksymalna we wlewie
Kompleks żelaza z dekstranem (165 kDa) - Cosmofer®	≤ 200 mg przez 20 min	Wlew preferowany: 200 mg w 100 ml 0,9% NaCl przez 1 godz, ewent. 20 mg/kg m.c/500 ml 0,9% NaCl przez 4-6 godzin.
Polisacharynian żelazowy (34-60 kDa) - Venofer®	≤ 200 mg przez 2-5 min	≤ 200 mg w 100 ml 0,9% NaCl przez 15 min
Kompleks żelaza z karboksy-maltozą (150 kDa) - Ferinject®	≤ 200 mg przez 2-5 min	≤ 15 mg/kg mc w 250 ml 0,9% NaCl przez 15-60 min, (maks.1000 mg)
Izomaltozyd żelaza (150 kDa) - MonoVer®	≤ 200 mg przez 2-5 min	≤ 20 mg/kg mc w 250 ml 0,9% NaCl w ciągu 60 min

dostateczna dawka dializy. Może być również konieczna zmiana sposobu dawkowania przyjmowanych leków.

W przypadku leczenia doustnego mamy do dyspozycji szereg preparatów żelaza dwuwartościowego (Fe²⁺) i pojedyncze trójwartościowego (Fe³⁺). W Polsce najczęściej stosowane są: siarczan i glukonian żelaza ++ (żelazawy). Pełna dawka dobowo to 200 mg żelaza podawanego w 2-3 porcjach. Preparat musi być bezwzględnie przyjmowany na czczo i popijany tylko wodą, ponieważ większość leków, pokarmów i płynów znacznie ogranicza wchłanianie żelaza. Powszechnie stosowane inhibitory pompy protonowej również zaburzają wchłanianie żelaza poprzez podwyższenie pH w dwunastnicy. Powyższe ograniczenia oraz częste reakcje niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, biegunka lub zaparcia i dyskomfort w nadbrzuszu, istotnie wpływają na często spotykany brak skuteczności doustnej suplementacji żelaza.

Pośród dożylnych związków żelaza, są obecnie dostępne w Polsce 4 preparaty żelaza (Fe³⁺), różniące się między sobą węglowodanową otoczką, zbudowaną odpowiednio: z sacharozy, poli-izomaltozy (dekstranu), karboksy-maltozy i izo-maltozydu.

Warunkuje to ich odmienną farmakokinetykę i objawy uboczne. Po podaniu dożylnym, żelazo zawarte w danym preparacie uwalnia się stopniowo do krwi, z szybkością proporcjonalną do wielkości jego kompleksów. Jeśli tempo tego procesu przekracza możliwości wiązania żelaza przez transferynę, dochodzi do pojawienia się wolnych jonów Fe³⁺ w krążeniu, co jest odpowiedzialne za szereg działań niepożądanych, m.in. spadki ciśnienia tętniczego krwi, a w przewlekłej terapii - za toksyczne działanie na układ sercowo-naczyniowy [7]. Dlatego preparaty o mniejszej cząsteczce (np. cukrzan żelaza) powinny być stosowane w znacznie mniejszych dawkach jednorazowych i wolniejszym wlewie, a wielocząsteczkowy kompleks żelaza z dekstranem, karboksy-maltozą czy izomaltozydem może być podany w jednorazowej dużej dawce, co umożliwia pełne uzupełnienie niedoboru podczas jednego cyklu leczenia. Drugą grupą istotnych działań niepożądanych dożylnych preparatów żelaza stanowią objawy alergiczne, od łagodniejszych w rodzaju zespołu „artalgia-mialgia”, poprzez pokrzywkę do zagrażających życiu, takich jak: skurcz oskrzeli i wstrząs anafilaktyczny. Większość poważnych reakcji anafilaktycznych związanych z dożylnym leczeniem żelazem obser-

wowano podczas stosowania wielkocząsteczkowego preparatu dekstranu, wycofanego już z leczenia w Europie [11]. Dostępny obecnie w Polsce niskocząsteczkowy preparat dekstranu jest znacznie mniej immunogenny, jednakże dla ostrożności wymagane jest podanie jego dawki testowej (25 mg we wlewie przez 15 min) oraz obserwacja pacjenta przez wyszkolony personel w czasie i przez godzinę po każdorazowej infuzji/iniekcji, z zapewnieniem dostępu do sprzętu resuscytacyjnego.

Charakterystykę preparatów dożylnych żelaza dostępnych w Polsce przedstawiono w Tabeli II. Dane co do dawkowania i tempa wlewu dożylnego, pochodzą z materiałów informacyjnych producentów, natomiast w piśmiennictwie spotyka się opisy podawania większych dawek. Dla pacjentów leczonych dializą otrzewnową producent cukrzynu żelaza dopuszcza dwie dawki po 300 mg i jedną 400 mg rozpuszczone w 250 ml soli fizjologicznej i podawane przez odpowiednio 1,5 i 2,5 godz., w odstępie 14 dni. Natomiast *Chandler* i wsp. [4] na podstawie analizy 335 podań żelaza w ilości 200-500 mg w ciągu 2 godz., sugerują, że dla dawki 400 i 500 mg podawanych w ciągu 2 godz., częstość zdarzeń niepożądanych - choć niegroźnych - jest zbyt duża, aby polecać taki schemat dawkowania.

Wskazania i wartości docelowe

Oczywista jest konieczność włączenia leczenia u pacjentów z bezwzględnie niedoborem żelaza (TSAT <20% i ferrytyna <100 ng/ml), przy czym u chorych z niedokrwistością należy uzupełnić magazyny żelaza przed podaniem ESA, co niejednokrotnie pozwala na opóźnienie momentu włączenia tego drogiego leczenia.

Jednakże, wśród chorych z PChN, a szczególnie hemodializowanych, znacznie częściej mamy do czynienia z niedoborem czynnościowym, w którym niskim wartościom TSAT (<30%), towarzyszą wysokie SF, czasem nawet sięgające 800-1200 ng/ml. Niektórzy powołując się na badanie DRIVE uważają za celowe uzupełnianie żelaza iv aż do osiągnięcia TSAT >30%, także i w tych przypadkach [5]. W badaniu tym, u chorych hemodializowanych z SF 500-1200 ng/ml oraz TSAT <25%, którym obok zwiększenia dawki ESA podawano żelazo iv (łącznie 1200 mg podczas 8 dializ), uzyskano znamienne wzrost TSAT oraz stężeń hemoglobiny w porównaniu z grupą otrzymującą ESA i *placebo*. Najnowsze wytyczne KDIGO, rekomendują iv podawanie preparatów żelaza u chorych z PChN, jeżeli TSAT ≤30%, a FS ≤500 ng/ml [8]. Niezależnie od tego, leczenie jest wskazane u każdego pacjenta z niedoborem żelaza i jego objawami innymi niż niedokrwistość. Natomiast u chorych, u których TSAT wynosi >30% lub SF - >500 ng/ml, nie zaleca się rutynowej suplemen-

tacji, należy jednak rozważyć, czy parametry te odzwierciedlają optymalną dostępność żelaza dla erytropoezy. W praktyce oznacza to próbę leczenia żelazem u każdego pacjenta z niedokrwistością oporną na ESA lub/i wymagającą stosowania dużych ich dawek, a także utrzymanie tego leczenia w przypadku korzystnego wpływu na skład morfologiczny krwi obwodowej. W świetle ostatnich badań [6, 12], które wykazały zwiększoną śmiertelność u osób leczonych dużymi dawkami ESA, stosowanie żelaza może stanowić cenną opcję terapeutyczną. W wytycznych nie określono górnej granicy obu parametrów, powyżej której stosowanie suplementacji byłoby szkodliwe. W badaniach autopsyjnych przeładowanie ustroju żelazem z jego nieprawidłowym odkładaniem poza komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego, czyli hemochromatozę, obserwowano dopiero przy wartościach ferrytyny powyżej 2000 ng/ml i TSAT powyżej 50 lub nawet 70% [2, 3]. Jednakże do czasu uzyskania większej liczby danych, pochodzących z rozległych randomizowanych prób klinicznych wskazane jest zachowanie ostrożności w tym zakresie.

Istotny problem kliniczny stanowią choroby z dużymi zasobami żelaza, ale słabą jego dostępnością dla erytropoezy, spowodowaną „blokiem zapalnym”, jak w niedokrwistości chorób przewlekłych. U takich pacjentów opisywano korzystne działanie iv podawania kwasu askorbinowego, który ułatwia mobilizację żelaza z układu siateczkowo-śródbłonkowego [2]. Jednakże, ze względu na brak wystarczająco przekonujących dowodów oraz zagrożenie oksalozą (witamina C jest metabolizowana do kwasu szczawowego), w wytycznych KDIGO nie zaleca się stosowania kwasu askorbinowego w tym celu [8].

W badaniach na zwierzętach z wywołaną eksperymentalnie sepsą stwierdzano nasilenie reakcji zapalnej (wzrost poziomu TNF alfa) oraz wzrost śmiertelności po podaniu żelaza [14]. Niestety brak jest tego typu przekonujących badań u chorych z PChN, jednakże ze względu na prawdopodobne ryzyko wzmożonego zużycia podanego żelaza przez bakterie, ze stymulacją ich wzrostu, nie zaleca się podawania preparatów parenteralnych w czasie aktywnej infekcji.

Tradycyjnie za pełną dawkę uzupełniającą niedobór uważa się w uproszczeniu 1g łącznie podanego dożylnie żelaza, co wynika z szacowanej utraty rocznej żelaza. Taka dawka ma zapewnić dostępność żelaza na kilka-kilkaście miesięcy. Istnieją również wzory dla wyliczenia istniejącego niedoboru, na przykład: masa ciała (w kg) x 0,24 x (docelowa Hb - aktualna Hb w g/l) [13]; wynik otrzymujemy w mg żelaza, należy do niego dodać istniejący niedobór żelaza w puli zapasowej. U chorych hemodializowanych

i otrzymujących ESA lepsze efekty (w postaci zmniejszenia dawki ESA) daje stała suplementacja małymi dawkami żelaza, nie dopuszczająca do spadku TSAT <20% i SF <200 ng/ml, niż tradycyjne podanie łącznej dawki 1 g, dopiero po ich wystąpieniu [1].

Podsumowując, niedobór żelaza jest częstą przyczyną niedokrwistości w PChN i główną przyczyną oporności na leczenie ESA. Dlatego jego rozpoznanie i leczenie, a - najlepiej - zapobieganie jego występowaniu przez odpowiednio dobraną suplementację dożylną stanowi w znacznej części o sukcesie w leczeniu niedokrwistości w tej grupie pacjentów.

Piśmiennictwo

1. **Besarab A., Kaiser J.W., Frinak S.:** A study of parenteral iron regimens in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1999, 34, 21.
2. **Besarab A., Coyne D.:** Iron supplementation to treat anemia in patients with chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2010, 6, 699.
3. **Besarab A.:** What are common misconceptions in dialysis patients care? Anemia and iron management. *Sem. Dial.* 2011, 24, 498.
4. **Chandler G., Harchowal J., Macdougall I.C.:** Intravenous iron sucrose: establishing a safe dose. *Am. J. Kidney Dis.* 2001, 38, 988.
5. **Coyne D.W., Kapoian T., Suki W. et al.:** Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE Study). *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 18, 975.
6. **Dębska-Śliżińska A., Rutkowski B.:** Układ krwiotwórczy w przewlekłej chorobie nerek. W: *Wielka Interna - Nefrologia*. Red. Mysliwiec M; Medical Tribune Polska, 2009, 365.
7. **Drueke T., Witko-Sarsat V., Massy Z. et al.:** Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation* 2002, 106, 2212.
8. **KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease.** *Kidney Int.* 2012, 2 (Suppl 4).
9. **Macdougall I.C., Malyszko J., Hider R.C., Bansal S.S.:** Current status of the measurement of blood hepcidin levels in chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010, 5, 1681.
10. **Pfeffer M.A., Burdman EA., Chen C.Y. et al.:** For TREAT Investigators: A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2009, 361, 2019.
11. **Rodgers G., Auerbach M., Cella D. et al.:** High-molecular weight iron dextran: a wolf in sheep's clothing? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 19, 833.
12. **Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. et al.:** For CHOIR Investigators: Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2006, 355, 2085.
13. **Schrier S.L.:** Treatment of anemia due to iron deficiency. *UpToDate* 2012 (<http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-anemia-due-to-iron-deficiency>).
14. **Zager R.A., Johnson A.C., Hanson S.J.:** Parenteral iron exacerbates experimental sepsis. *Kidney Int.* 2004, 65, 2108.