



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Michał Myśliwiec

Klinika Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Doustna suplementacja żelaza w niedokrwistości nerkowopochodnej

Oral iron supplementation in renal anemia

ABSTRACT

Iron balance in patients with different stages of chronic kidney disease (CKD), including dialysis as well as treatment of renal anemia with oral iron, are reviewed. In CKD oral iron supplementation should be contemplated as the preferable route. In stages 1–3 CKD it is generally satisfactory. In dialysed patients oral iron may be poorly tolerated or may induce side effects.

Due to considerable loss of blood, hemodialysed patients must obtain intravenous iron to refill iron stores at least. In the maintenance phase oral iron may be sufficient also in some hemodialysed patients. Long-term safety of intravenous iron remains to be proven in large randomized controlled trials.

Forum Nefrologiczne 2012, vol. 5, no 3, 195–203

Key words: iron balance, oral iron, intravenous iron, chronic kidney disease

GOSPODARKA ŻELAZOWA W USTROJU

Fizjologicznie żelazo znajduje się głównie w: hemoglobinie (1800–2800 mg), hepatocytach i makrofagach (800–1200 mg), szpiku kostnym (150 mg) i osoczu krwi (4 mg). Zawarte jest też w: mioglobinie, cytochromach, peroksydazie i katalazie. Dzienny metabolizm żelaza wynosi około 35 mg, z czego aż 32 mg jest zużywane na wytwarzanie nowych erytrocytów. Do zwiększenia stężenia hemoglobiny o 1 g/dL ustrój potrzebuje około 150 mg żelaza. Dzienna utrata żelaza z moczem, potem i kałem wynosi 1 mg. Zapotrzebowanie dietetyczne, wyrównujące utratę Fe u osób zdrowych, wynosi 15 mg dziennie. Kobieta, która miesiączkuje, wymaga dodatkowo około 3 mg żelaza dziennie i jest często narażona na jego niedobór.

Wchłania się zaledwie około 10% żelaza dostarczonego w pokarmach, głównie w dwunastnicy. Wchłanianie jest głównie żelazo zredukowane (dwuwartościowe), jego utlenieniu zapobiegają kwaśna treść soku żołądkowego i witamina C. Wchłanianie żelaza z diety we-

gańskiej i wegetariańskiej jest zwykle bardzo ograniczone ze względu na małą zawartość w niej żelaza hemowego i dużą zawartość fitynianów oraz fosforanów, które tworzą z nim niewchłanianalne kompleksy. Najlepiej jest wchłaniane żelazo hemowe, które znajduje się w mięsie, zwłaszcza wołowym i podrobach. Dużo żelaza, ale gorzej wchłanianego, zawierają: ryby, szpinak, orzechy i szparagi.

Żelazo wnika do enterocyta, z którego jest przemieszczane do osocza krwi, gdzie jest wiązane przez transferynę, która jest białkiem transportującym je, przede wszystkim do szpiku. Część żelaza wiąże się w nabłonku jelit z apoferrytyną, tworząc ferrytynę, która stanowi krążące we krwi żelazo zapasowe. Zarówno żelazo transportowe, jak i magazynowe jest trójwartościowe, podczas gdy zwarte w hemoglobinie jest dwuwartościowe.

NIEDOBÓR ŻELAZA U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA NEREK (PChN)

Chorzy z PChN są narażeni na niedobór żelaza z powodu zmniejszonej jego po-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec
Klinika Nefrologii i Transplantologii
z Ośrodkiem Dializ UMB
ul. Żurawia 14
15–540 Białystok
tel. (85) 740 94 58, faks (85) 743 45 86
e-mail: mysnich@poczta.onet.pl

▶▶ Chorzy hemodializowani (HD) mogą tracić do 3 g żelaza rocznie ◀◀

▶▶ Leczenie erytropoetyną lub innymi związkami stymulującymi erytropoezę (ESA) może zwiększać produkcję erytrocytów do 2 milionów nowych krwinek na sekundę. Zwiększa to bardzo znacznie zapotrzebowanie na żelazo ◀◀

daży (brak apetytu, ograniczenie mięsa w diecie, wyniszczenie), upośledzonego wchłaniania w przewodzie pokarmowym, częstego pobierania krwi do badań kontrolnych, krwawień z przewodu pokarmowego (niesteroidowe leki przeciwzapalne) i dróg rodnych (skaza krwotoczna). Upośledzone jest też wchłanianie żelaza w przewodzie pokarmowym z powodu: wzrostu stężenia hepcydyny, stosowania leków alkalizujących (węglan wapnia i wodorowęglan), hamujących wydzielanie żołądkowe (bloker pompy protonowej i inhibitory receptora H_2) i wiązacze fosforanów oraz zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka i funkcjonalnej achlorhydrii. Zwiększenie stężenia we krwi hepcydyny w PChN jest spowodowane wzrostem jej wytwarzania w wątrobie (m.in. pod wpływem uogólnionego stanu zapalnego i wzrostu interleukiny-6) oraz upośledzonym wydalaniem przez nerki. Hepcydyna hamuje działanie ferroportyny, białka eksportującego żelazo z komórki (przez jej internalizację z powierzchni do wnętrza komórki). W enterocytach i makrofagach zmniejsza jego dostępność we krwi. Skutkiem „uwięźnięcia” żelaza w pułapce komórkowej jest upośledzenie przekazywania go z enterocytów do osocza krwi (zmniejszenie jego wchłaniania w jelicie). Uwięźnięcie żelaza w makrofagach zmniejsza jego dostępność do wytwarzania erytrocytów.

Chorzy hemodializowani (HD) mogą tracić do 3 g żelaza rocznie: 1 g przypadkowej utraty w czasie hemodializy i epizodycznych krwawień spowodowanych skazą krwotoczną, 1 g we krwi pozostającej w dializatorze i drenach, 0,5 g we krwi pobieranej do badań laboratoryjnych i 0,5 g utraty fizjologicznej [1]. Niedobór żelaza wywołuje niedokrwistość, ale jego nadmiar jest także szkodliwy, głównie poprzez wytwarzanie wolnych rodników tlenowych, które wywołują: peroksydację tłuszczów, utlenianie aminokwasów, z tworzeniem wiązań krzyżowych między różnymi białkami i ich fragmentacją, oraz uszkodzenie DNA [2].

W badaniach ESAM-3, w których oceniano 8100 chorych leczonych HD z 11 krajów Europy i Izraela, wykazano, że tylko 48% chorych leczonych erytropoetyną przez ponad 3 miesiące miało prawidłowe zasoby żelaza [3]. W populacyjnych badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych (NHANES III) stwierdzono znaczne niedobory żelaza u chorych z przesączaniem kłębuszkowym (GFR, *glomerular filtration rate*) 20–30 ml/min. Aż 46% kobiet i 19% mężczyzn miało wysycenie transferyny (TSAT) < 20%, zaś stężenie fer-

rytyny < 100 ng/ml stwierdzono u 47% kobiet i 44% mężczyzn [4].

Bardzo nieliczne są prace dotyczące wchłaniania żelaza z pokarmów u chorych z PChN. Kooistra i wsp. [5] wykazali upośledzenie wchłaniania żelaza zarówno u chorych hemodializowanych, jak i leczonych dializą otrzewnową [6]. Nie potwierdziły tego wyniki badania Deiry i wsp., przeprowadzone u 40 chorych hemodializowanych, leczonych przez 4 miesiące doustnym żelazem (105 mg dziennie), które wykazały dość dobre wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego [7]. Absorpcja z jelit wyniosła w ciągu pierwszych 2 miesięcy 238 mg, zaś po 4 miesiącach 348 mg, co powinno wystarczać przynajmniej na pokrycie strat związanych z pobieraniem krwi. Wydaje się jednak, że ilość ta może nie wystarczać na pokrycie strat krwi w drenach i dializatorze. Wadą pracy jest krótkotrwałość obserwacji, zwłaszcza przy wyraźnie malejącym wchłanianiu Fe w drugiej połowie badania i pośrednia ocena wchłaniania żelaza. Badano je w oparciu o aktywność erytropoetyczną szpiku, na podstawie oceny stężenia w surowicy krwi rozpuszczalnego receptora transferyny i zużycia transferyny w szpiku. W badaniach Stovesa i wsp. wykazano jednakową skuteczność żelaza podawanego doustnie i dożylnie u chorych w IV stadium PChN leczonych erytropoetyną [8]. Grupa ekspertów EBPG uznała te badania za odosobnione i mało przekonujące, wskazując między innymi na podawanie zbyt małej dawki żelaza *i.v.*

Chory hemodializowany traci w czasie każdego zabiegu 10–20 ml krwi, która pozostaje w układzie dializatora i drenów, co powoduje utratę około 2,5 l krwi rocznie i odpowiada utracie około 750 mg Fe. Odpowiada to utracie 2 mg Fe dziennie, do czego należy dodać minimum 1 mg utraty przez żołądek i jelita. Nowoczesne dializatory pozwalają na zmniejszenie utraty krwi do 2–5 ml w czasie jednej HD, co powoduje utratę 300–750 ml krwi rocznie, która zawiera 150–300 mg żelaza [9]. Upośledzenie hemostazy i nadmierna heparynizacja mogą powodować trudności w hamowaniu krwawień po wykluciu igły dializacyjnej i mogą być przyczyną dodatkowej utraty krwi po HD.

Leczenie erytropoetyną lub innymi związkami stymulującymi erytropoezę (ESA) może zwiększać produkcję erytrocytów do 2 milionów nowych krwinek na sekundę. Zwiększa to bardzo znacznie zapotrzebowanie na żelazo. Jego niedobór powoduje, że retikulocyty zawierają zbyt mało hemoglobiny. W ciągu pierw-

szych 3 miesięcy leczenia ESA pacjent hemodializowany wymaga podaży około 1000 mg Fe (ok. 30 mg dziennie). W tym czasie aż 400 mg żelaza potrzeba na uzupełnienie utraty krwi w czasie hemodializy i pobierania krwi na badania kontrolne. Należy więc takiemu pacjentowi podawać żelazo drogą parenteralną, gdyż praktycznie nie jest możliwe uzupełnienie tej ilości drogą doustną. Jak wiadomo, odpowiednia podaż żelaza zmniejsza też zapotrzebowanie na ESA.

W PChN dochodzi do niedoboru żelaza funkcjonalnego oraz zapasowego. Jest to spowodowane nie tylko zwiększoną utratą krwi i wzrostem zapotrzebowania na Fe, ale także uogólnionym stanem zapalnym. Powoduje on, że żelazo krążące w osoczu krwi jest preferencyjnie wiązane przez laktoferynę i magazynowane w makrofagach oraz układzie siateczkowo-śródbłonkowym (USŚ) wątroby, śledziony i szpiku.

Stężenie hepcydyny w osoczu krwi chorych z PChN zwiększa się wielokrotnie, zwłaszcza w stanie zapalnym [10]. Jest to peptydowy hormon o m.c. 10 000 D, produkowany głównie w wątrobie, który poza działaniem przeciwbakteryjnym odgrywa kluczową rolę w homeostazie żelaza. Nerka wydalą hepcydynę, ale też ją produkuje w komórkach grubego wstępującego ramienia pętli Henlego (mTAL) i cewki zbiorczej, gdzie znajduje się w połączeniu z transporterem jonów dwuwartościowych-1, który między innymi transportuje żelazo [11]. Nadmiar glinu również hamuje dostępność żelaza do erytropoezy.

OCENA NIEDOBORÓW ŻELAZA

Do oceny zasobów żelaza w ustroju służą wytyczne *European Best Practice Guidelines* (EBPG) [9], jak też *European Renal Best Practice* (ERBP) [12]. Zalecają one jednocześnie kontrolowanie zasobów żelaza zapasowego oraz funkcjonalnego (tab. 1). Wytyczne nie wymieniają wartości wskaźnika średniej objętości krwinki czerwonej (MCV, *mean corpuscular volume*) –i średniego stężenia hemoglobiny w erytrocytach (MCHC, *mean corpuscular hemoglobin concentration*), gdyż mają niewielkie zastosowanie u chorych z PChN, aczkolwiek niedobór żelaza powoduje niedokrwistość mikrocytarną i niedobarwliwą. Wytyczne nie zalecają przykładania większej wagi do stężenia żelaza w surowicy krwi, gdyż zbyt duże są różnice wyników w kilku kolejnych codziennych badaniach u tych samych osób (20–100%). Należy podkreślić, że żaden pojedynczy parametr gospodarki żelazem nie nadaje się do oceny jego zasobów w ustroju. Zasoby żelaza zapasowego ocenia się na podstawie oznaczenia stężenia ferrytyny w surowicy krwi. Zarówno wyżej wymienione wytyczne europejskie, jak i *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) [13] zalecają utrzymanie stężenia ferrytyny > 200 ng/ml u chorych dializowanych i > 100 ng/ml u niedializowanych. Według brytyjskiego *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) stężenie ferrytyny u chorych niedializowanych powinno wynosić 200–500 ng/ml, zaś u dializowanych

▶▶ Żaden pojedynczy parametr gospodarki żelazem nie nadaje się do oceny jego zasobów w ustroju. Zasoby żelaza zapasowego ocenia się na podstawie oznaczenia stężenia ferrytyny w surowicy krwi◀◀

Tabela 1. Ocena zasobów żelaza według zaleceń EBPG [9], ERBP [12] i DOQI [13]

Kontrola zasobów żelaza powinna się odbywać: <ul style="list-style-type: none"> — co 2–6 miesięcy u chorego nieotrzymującego czynnika stymulującego erytropoezę (ESA) — co 4–6 tygodni u leczonych ESA, nieotrzymujących żelaza <i>i.v.</i> — co 1–3 miesięcy, jeżeli chory otrzymuje ESA i żelazo <i>i.v.</i> lub chory osiągnął docelowe stężenie Hb
Krew powinna być pobierana przynajmniej po tygodniu przerwy od podania żelaza <i>i.v.</i> w dawce > 100 mg (najlepiej zawsze zachować tydzień przerwy)
Badanie powinno być wykonane najpóźniej w ciągu 4 godzin od pobrania krwi, gdyż dochodzi do obrzęku krwinek czerwonych (może się zwiększać liczba krwinek hipochromicznych)
Zasoby żelaza zapasowego ocenia się, badając stężenie ferrytyny w surowicy krwi
Zasoby żelaza dostępnego do erytropoezy (funkcjonalnego): <ul style="list-style-type: none"> — procent wysycenia transferyny (TSAT), obliczany ze wzoru: Stężenie Fe w surowicy × 100/Całkowita zdolność wiązania Fe (TIBC)
Niedobór żelaza funkcjonalnego dobrze odzwierciedla także procent hipochromicznych erytrocytów. Chorzy mający < 6% hipochromicznych erytrocytów we krwi powinni otrzymać żelazo <i>i.v.</i>
Jeżeli badanie to jest nie dostępne, można się posłużyć procentem wysycenia transferyny lub zawartością Hb w retykulocycie
Należy też oznaczyć stężenie CRP jako wskaźnika stanu zapalnego, który umożliwia pełną ocenę wyników gospodarki żelazem

▶▶ Chory z PChN leczony ESA powinien mieć stężenie ferrytyny > 100 ng/ml ◀◀

nie przekraczać 800 ng/ml [14]. Zasoby żelaza funkcjonalnego, łatwo dostępnego do erytropoezy, odzwierciedla procent krążących we krwi hipochromicznych erytrocytów (zawierają mniej Hb niż 28 g/dl lub < 26 pg w poszczególnym erytrocycie). Wartość < 2,5% wskazuje na dostateczną zawartość żelaza funkcjonalnego, zaś > 10% dowodzi jego niedoboru (wg NICE > 6%). Warto podkreślić, że procent hipochromicznych erytrocytów nie odzwierciedla zawartości żelaza zapasowego. Jeżeli badanie to nie jest dostępne, można je zastąpić oceną TSAT ze wzoru:

Stężenie żelaza w surowicy krwi × 100

Całkowita zdolność wiązania żelaza (TIBC) w µg/dL
lub ze wzoru:

Żelazo w surowicy krwi (µg/dL) × 100

Transferyna (mg/dl) × 1,41

Podobnie jak stężenie żelaza, dzienne wahania TSAT są bardzo znaczne, stąd jedno badanie nie wystarcza i należy je powtarzać. Dodatkowo stężenie transferyny zmniejsza się w niedożywieniu oraz ostrych i przewlekłych stanach zapalnych. Dostępność żelaza funkcjonalnego można ocenić w oparciu o badanie średniego stężenia hemoglobiny (Hb) w retikulocycie, co jest często wykorzystywane w Stanach Zjednoczonych. Średnia masa hemoglobiny w retikulocycie w ogólnej populacji wynosi 32 pg, a wartości poniżej 29 pg wskazują na niedobór Fe. Także zalecenia ERBP sugerują utrzymanie u chorych z PChN wartości > 29 pg.

Zalecenia ERBP nie rekomendują oznaczania stężenia wolnego receptora transferyny ani stężenia cynkowej protoporfiryny. W stanach niedoboru żelaza do protoporfiryny IX jest wbudowywany cynk, ale nie wykazano ścisłej zależności między wzrostem stężenia cynkowej protoporfiryny a reakcją na ESA u chorych z PChN.

Rozpuszczalny receptor transferyny odzwierciedla liczbę erytroblastów w szpiku i całkowitą zdolność erytropoetyczną szpiku. Jego stężenie w surowicy krwi wzrasta jednak zarówno w stanach niedoboru żelaza, jak i w okresie bardzo intensywnej produkcji erytrocytów po podaniu ESA [15]. Stąd u chorych z PChN leczonych ESA odzwierciedla on bardziej intensywność erytropoezy niż zasoby żelaza w ustroju i dlatego jego rutynowe oznaczanie nie jest zalecane przez ERBP, KDOQI i NICE [12–14].

Tabela 2. Zalecane w Europie wartości, wskazujące na wystarczające zasoby żelaza u chorych z PChN (w nawiasie podano wartości optymalne) [9, 12]

Stężenie ferrytyny > 100 ng/ml (u chorego leczonego ESA powinno być 200–500 ng/ml)
Procent hipochromicznych erytrocytów (HRC) < 10 (najlepiej < 2,5%)
Wysycenie transferyny (TSAT) > 20% (najlepiej 30–40)
Masa Hb w retikulocycie (ChR) > 29 pg (najlepiej ok. 35 pg)

Na zasadnicze pytanie: czy podawać żelazo *i.v.* choremu leczonemu ESA, odpowiada jedynie oznaczenie procentu hipochromicznych erytrocytów we krwi. Wykazuje ono 90% trafności (przy granicy > 6%), podczas gdy oznaczenie stężenia Hb w retikulocycie — 78%, TSAT — 70%, a stężenie ferrytyny tylko 64% [16].

Wytyczne EBPG [9] i ERBP [12] dotyczące oceny zasobów żelaza w ustroju, z podaniem wartości optymalnych, przedstawiono w tabeli 2.

Chory z PChN leczony ESA powinien mieć stężenie ferrytyny > 100 ng/ml. Aby tę wartość osiągnąć u 85% chorych, średnie stężenie ferrytyny w tej populacji powinno wynosić 200–250 ng/ml. Obniżone stężenie ferrytyny (> 100 ng/ml u chorych dializowanych) jest bardzo czułym wskaźnikiem niedoboru żelaza, zaś jej wysokie stężenie traci specyficzność, gdyż może odzwierciedlać nasilenie stanu zapalnego, ponieważ ferrytyna jest także białkiem ostrej fazy. Stan zapalny występuje bardzo często u chorych hemodializowanych, jak też leczonych dializą otrzewnową z nawracającymi zapaleniami otrzewnej i odczynem ustroju na bioniezgodne płyny dializacyjne, zawierające późne produkty glikacji. Wysokie stężenie ferrytyny stwierdza się też w nowotworach i chorobach wątroby. Spowodowane jest to zwiększonym wydzielaniem tego białka z układu siateczkowo-śródbłonkowego. Warto zauważyć, że zastosowanie ultraczystego płynu dializacyjnego u 34 chorych dializowanych przez 6 miesięcy spowodowało zmniejszenie ferrytyny z 422 do 272 ng/ml, co sugeruje lepsze wykorzystanie żelaza [17].

Wysoki TSAT (> 30%) jednoznacznie wskazuje na wystarczające zasoby żelaza transportowego we krwi, podczas gdy niski może być spowodowany zmniejszoną produkcją transferyny, na przykład w stanach niedożywienia. *European Best Practice Guidelines* zaleca utrzymanie wysycenia transferyny > 30%,

▶▶ Wysoki TSAT (> 30%) jednoznacznie wskazuje na wystarczające zasoby żelaza transportowego we krwi, podczas gdy niski może być spowodowany zmniejszoną produkcją transferyny ◀◀

gdyż zmniejsza to zapotrzebowanie na ESA. Rutynowo nie ocenia się u chorych z PChN zawartości żelaza w szpiku, gdyż jest to niepraktyczne i nie zawsze odzwierciedla stan zasobów żelaza w ustroju. Jedyną pewną metodą oznaczania całkowitych zasobów żelaza w ustroju jest wychwyty izotopu żelaza ^{59}Fe . Stosuje się ją tylko w badaniach naukowych.

DOUSTNA SUPLEMENTACJA ŻELAZA U NIEDIALIZOWANYCH CHORYCH Z PChN

Niedobór żelaza występuje u 20–70% chorych w zależności od stadium PChN. We wczesnych stadiach żelazo można uzupełniać drogą doustną (tabletki, kapsułki, drażetki). W PChN wchłanianie żelaza, podawanego doustnie, może być zmniejszone. Duża jest też częstość działań niepożądanych, które występują po doustnych preparatach u około 30% chorych [18]. Wchłanianie żelaza w jelicie hamują: węglan wapnia i magnezu, wodorotlenek glinu, penicylamina, tetracykliny, metyldopa i lewodopa, tyroksyna i kaptopryl. Większość z nich tworzy z żelazem trudno wchłaniane związki lub kompleksy. Z drugiej strony preparaty żelaza zmniejszają wchłanianie chinolonów z przewodu pokarmowego. Zaleca się zachowanie odstępu 2-godzinnego między ich stosowaniem a przyjmowaniem preparatu żelaza. Podobna zasada powinna dotyczyć kawy i herbaty, które także zmniejszają wchłanianie żelaza. Dotyczy to szczególnie herbaty, gdyż zawarte w niej taniny tworzą z solami żelaza niewchłaniane kompleksy.

Tylko w przypadku nietolerancji, zaburzeń wchłaniania w jelitach oraz dużego zapotrzebowania (np. u chorych leczonych preparatami stymulującymi erytropoezę lub zwiększoną utratą krwi) konieczne jest podawanie żelaza drogą parenteralną. Preparaty doustne żelaza dostępne w Polsce zebrano w tabeli 3. Bardzo skutecznym jest siarczan żelazawy, najczęściej stosowany z witaminą C w ilościach, które zapobiegają utlenianiu żelaza do formy mniej wchłanianej, jednocześnie nie zwiększając stężenia kwasu szczawowego w osoczu krwi. Kompleks wodorotlenku żelaza i polimaltozy zawiera trójwartościowe żelazo, z którego wchłania się ono podobnie jak sole żelaza dwuwartościowego. Zaletą tego preparatu jest możliwość jego przyjmowania w syropie lub tabletkach do żucia, w czasie jedzenia lub tuż po nim, co zwiększa tolerancję leku. W razie złej tolerancji leku można zacząć od stosowania małej dawki, stopniowo ją zwiększając. Można

też stosować żelazo w czasie jedzenia, co oczywiście zmniejsza jego wchłanianie, ale należy stopniowo wydłużać odstęp między posiłkiem a przyjmowaniem leku.

Doustne żelazo jest bezpieczniejsze, gdyż zapobiega obecności we krwi żelaza niezwiązanego z transferyną (NTBI, *non-transferrin bound iron*). Dożylne może powodować: spadki ciśnienia tętniczego krwi, anafilaksję, zwiększenie predyspozycji do zakażeń, nasilenie reakcji zapalnych i stresu oksydacyjnego (uszkodzenie nerek, śródłonka, miażdżyca) oraz zaostrzenie objawów sepsy i przeładowanie żelazem. W badaniu van Wyck i wsp. [19] wykazano zmniejszenie GFR u chorych niedializowanych otrzymujących żelazo. Znamienne większy spadek GFR obserwowano po doustnym preparacie żelaza. Pogorszenie funkcji nerek pod wpływem żelaza nie znalazło potwierdzenia w badaniu Kim i wsp. [20]. U 138 chorych leczonych przez 12 miesięcy preparatem żelaza, podawanym doustnie, nie wykazano ujemnego wpływu na szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*). Jednocześnie wykazano skuteczność w zapobieganiu rozwojowi niedokrwistości, szczególnie u chorych z GFR < 30 ml/min/1,73 m², a tolerancja była podobna w grupie otrzymującej żelazo i grupie kontrolnej.

Wyrównywanie niedoborów żelaza drogą doustną jest skuteczne u większości chorych z PChN, niewymagających dializ, ale u części z nich konieczne jest podawanie żelaza dożylne, które jest bardziej skuteczne zarówno w leczeniu niedokrwistości, jak i zmniejszaniu zapotrzebowania na ESA [21]. W przeglądzie tym analizowano 28 przeprowadzonych badań porównujących leczenie żelazem w zależności od drogi podania (doustne vs. dożylne) u 2098 chorych, z których żadne nie było zaślepienie i tylko 50% z nich brało pod uwagę działania niepożądane. Nie wykazano różnic w śmiertelności ogólnej lub z przyczyn sercowo-naczyniowych a jakością życia między grupami leczonymi żelazem podawanym doustnie i parenteralnie. W randomizowanym badaniu klinicznym Quinibi i wsp. wykazali przewagę karboksymaltozy Fe, stosowanej w dużej dawce 1000 mg naraz dożylnie nad doustnym preparatem żelaza [22]. Nie tylko uzyskano większy wzrost stężenia ferrytyny i hemoglobiny, ale było znacznie mniej objawów niepożądanych, niż po żelazie stosowanym doustnie. Podobne są wnioski z przeglądu systematycznego Macdougalla [23], podkreślającym lepszą tolerancję nowych preparatów żelaza dożylnego (kar-

▶▶W PChN wchłanianie żelaza, podawanego doustnie, może być zmniejszone◀◀

▶▶Tylko w przypadku nietolerancji, zaburzeń wchłaniania w jelitach oraz dużego zapotrzebowania konieczne jest podawanie żelaza drogą parenteralną◀◀

Tabela 3. Preparaty doustne żelaza dostępne w Polsce

Nazwa preparatu	Skład chemiczny	Postać	Zawartość żelaza elementarnego [mg]	Dodatkowe składniki	Masa tabl.	Opakowanie	Dawkowanie
ASCOFER	Glukonian-żelazowy	Drażetki	24 mg	Kwas askorbinowy		50 draż.	3 × 2–3 draż.
HEMOFER	Chlorek żelazowy	Krople	157 mg/1 ml			10 ml	4–6 mgFe/kg mc., w 3–4 dawkach
HEMOFER prolongatum	Siarczan żelazowy	Tabletki	105	Kwas foliowy 350 mg	325	50 draż.	1–2 × 1 draż.
HEMOFER prolongatum F	Siarczan żelazowy	Drażetki	105		325	30 draż.	1–2 × 1 draż.
FERRO 66	Chlorek żelazowy	Krople	44/ml			20 ml	3–4 × 15–20 krople
FERRO gradument	Siarczan żelazowy	Tabletki	325			30 tabl.	1 × 1 tabl.
FERRUM lek	Wodorotlenek żelaza z polimaltozą	Roztwór do wstrzykiwań	50 mg/ml			50 amp. 2 ml	1–2 × 1 amp.
FERRUM lek	Wodorotlenek żelaza z polimaltozą	Syrop	10 mg/ml			100 ml	2–3 × podczas posiłku lub bezpośrednio po nim
FERRUM lek	Wodorotlenek żelaza z polimaltozą	Tabletki do żucia	100			30 tabl.	2–3 × po posiłku
SORBIFER-DURULES	Siarczan żelazowy	Tabletki powlekane	100		380	50 tabl.	1–2 × 1 tabl.
RESOFERON	Siarczan żelazowy	Drażetki	125	Kwas bursztynowy 185 mg	310	50 draż.	2–3 × 1 draż.
TARDYFERON	Siarczan żelazowy	Drażetki	270	Mukoproteoza — kwas askorbinowy		30 draż.	1–2 × 1 draż.
TARDYFERON-FOL	Siarczan żelazowy	Tabletki powlekane	80	Mukoproteoza — kwas askorbinowy		30 tabl.	1 × 1 tabl.
TARDYFERON-FOL	Siarczan żelazowy	Tabletki powlekane	80	Mukoproteoza — kwas askorbinowy		100 tabl.	1 × 1 tabl.

boksymaltoza i ferumoksytol), które nie tylko nie dają odczynów anafilaktycznych, ale też nie wymagają dawki testowej. W przeglądzie systematycznym grupy Cochrane z 2012 roku stwierdzono, że doustnie stosowane żelazo może wywoływać niepożądane objawy żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, zaparcia, biegunki), ale długotrwałe bezpieczeństwo żelaza podawanego dożylnie, mimo zachęcających krótkotrwałych efektów, nie jest udowodnione i wymaga dalszych badań w dobrze zaplanowanych RCT o wystarczającej sile dowodu i oceniających jakość życia [21]. Bardzo podobne jest stanowisko Macdougalla [24].

DOUSTNA SUPLEMENTACJA FE U CHORYCH DIALIZOWANYCH

Większość chorych dializowanych otrzewnowo może być skutecznie leczona doustnym preparatem żelaza. U chorych hemodializowanych żelazo najczęściej musi być podawane dożylnie, gdyż zwykle jego stosowanie doustne jest mało skuteczne ze względu na złą tolerancję, zmniejszone wchłanianie, dużą utratę w czasie hemodializ i pobierania krwi na badania [25]. W badaniach DRIVE I [26] oraz DRIVE II [27] wykazano skuteczność 6-tygodniowego leczenia glukonianem żelaza, podawanym dożylnie w dawce 1 g (125 mg w ciągu 8 kolejnych sesji hemodializy) chorym, którzy mieli wyjściowe stężenie ferrytyny 500–1200 ng/ml i TSAT \leq 25%. Poprawiało się stężenie Hb, przy jednoczesnym zmniejszeniu zapotrzebowania na erytropoetynę. Należy zwrócić uwagę na krótkotrwały okres obserwacji chorych w badaniach DRIVE i brak oceny niepożądanych skutków przeładowania żelazem. Z drugiej strony uzupełnianie żelaza u chorych, którzy nie mieli niedokrwistości, nie zwiększało stężenia hemoglobiny u ludzi z pożądanymi zasobami żelaza, z Hb > 11 g/dl i nieleczonych ESA [28].

Konieczne są długotrwałe badania oceniające bezpieczeństwo stosowania żelaza dożylnie, których przeprowadzenie jest dość trudne, gdyż w schyłkowej niewydolności nerek najczęściej jest ono podawane razem z ESA. Według Coyne [29] dotychczas nie przeprowadzono długotrwałych badań bezpieczeństwa dożylnie podawanego żelaza, zwłaszcza w odniesieniu do możliwego: wzrostu częstości infekcji, powikłań sercowo-naczyniowych i wpływu na śmiertelność. Badania takie są trudne do przeprowadzenia, gdyż w schyłkowej niewydolności nerek najczęściej stosuje się żelazo oraz

ESA. Najbardziej racjonalne jest więc przeprowadzenie badań nie indywidualnego leku, lecz porównanie dwóch sposobów leczenia anemii w 4. i 5. stadiach PChN: dużo ESA z minimalizacją Fe vs. dużo Fe z minimalizacją ESA).

Aby ograniczyć dawkę żelaza dożylnego w okresie podtrzymującym, można stosować doustne preparaty żelaza, które przy dobrej tolerancji mogą wystarczać do utrzymania odpowiednich zasobów żelaza u chorych bez utraty krwi i innych stanów zwiększonego zapotrzebowania.

LECZENIE DOUSTNYM ŻELAZEM PACJENTÓW PO TRANSPLANTACJI NERKI

Niedokrwistość pogarsza funkcjonowanie przeszczepu nerki, więc jej leczenie ma szczególne znaczenie. Metabolizm żelaza u chorych po przeszczepieniu nerki nie jest dokładnie poznany, co szczególnie dotyczy wzrostu stężenia wolnego żelaza i ferrytyny [30]. W randomizowanych badaniach klinicznych u chorych po transplantacji nerki nie wykazano przewagi żelaza podawanego dożylnie nad jego uzupełnianiem drogą doustną [31]. Nie było też różnic w częstości infekcji, ostrego odrzucania przeszczepu, transfuzji krwi i ciężkich powikłań żołądkowo-jelitowych. U chorych z przeciwciałami anti-HCV znacznie zmniejsza się zapotrzebowanie zarówno na erytropoetynę, jak i na żelazo, co można tłumaczyć zmienionym metabolizmem żelaza [32].

Na zakończenie należy podkreślić, nie ma żadnych długotrwałych badań nad bezpieczeństwem stosowania żelaza dożylnego, ale jego podawanie może powodować wzrost wolnego żelaza, niezwiązanego przez transferynę. Wolne żelazo może zwiększać wytwarzanie wolnych rodników, co może przyspieszać rozwój miażdżycy i innych powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Dobrze wchłaniane sole żelaza mogą być po transplantacji nerki wystarczające, bardziej fizjologiczne i bezpieczniejsze.

PODSUMOWANIE

Niedobór żelaza jest bardzo częstą przyczyną niedokrwistości u chorych z PChN.

We wczesnych stadiach PChN powinno się uzupełniać żelazo drogą doustną. Stosuje się tabletki, drażetki lub kapsułki 3 \times dziennie, w dawce około 200 mg elementarnego żelaza dziennie. Większość preparatów Fe powinno się podawać między posiłkami lub na czczo, by

►►Większość chorych dializowanych otrzewnowo może być skutecznie leczona doustnym preparatem żelaza. U chorych hemodializowanych żelazo najczęściej musi być podawane dożylnie◀◀

▶▶ Stosowanie żelaza drogą doustną jest bezpieczniejsze, gdyż mniej naraża na przedawkowanie ◀◀

uniknąć jego kompleksowania przez zawarte w pokarmie fityny i fosforany. Należy zachować przynajmniej 1-godzinny odstęp między przyjęciem żelaza a lekami hamującymi wydzielanie kwasu solnego lub zobojętniającymi kwaśną treść żołądka i wiążącymi fosforany.

W 4. i 5. stadium PChN, zwłaszcza u chorych hemodializowanych, zwykle istnieje konieczność podawania żelaza drogą parenteralną. Wskazaniami są: nietolerancja leków doustnych, zaburzenia wchłaniania, konieczność szybkiego uzupełnienia żelaza (w dużej niedokrwistości) oraz przez pierwsze 3 miesiące leczenia ESA.

W zasadzie u wszystkich chorych, szczególnie we wczesnych stadiach PChN, dializowanych otrzewnowo, a nawet hemodializowanych, powinno się podjąć próbę zastosowania żelaza doustnie, przynajmniej w fazie podtrzymującej, po wyrównaniu niedoborów żelaza drogą parenteralną.

Stosowanie żelaza drogą doustną jest bezpieczniejsze, gdyż mniej naraża na jego przedawkowanie, którego nadmiar może się odkładać w narządach mięszowych, takich jak: wątroba, serce, nerki, śledziona, trzustka i innych (hemochromatoza i hemosyderoza).

STRESZCZENIE

Dokonano przeglądu gospodarki żelazowej i leczenia żelazem doustnym u chorych w różnych stadiach przewlekłej choroby nerek (PChN), także u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN). We wszystkich stadiach PChN należy preferować żelazo doustne, które zwykle wystarcza do uzupełniania niedoborów w stadiach 1–3 PChN.

U pacjentów hemodializowanych dochodzi do istotnej utraty krwi, co zwiększa zapotrzebowanie na że-

lazo. Doustne preparaty żelaza w SNN mogą być źle tolerowane, więc zachodzi konieczność uzupełniania żelaza drogą dożylną, przynajmniej do czasu wyrównania niedoborów. W fazie podtrzymującej doustne żelazo może wystarczać także u części chorych hemodializowanych. Nieznane jest długotrwałe bezpieczeństwo dożylnych preparatów żelaza, które wymaga odpowiednio zaplanowanych badań klinicznych.

Forum Nefrologiczne 2012, tom 5, nr 3, 195–203

Słowa kluczowe: gospodarka żelazowa, doustne żelazo, dożylny żelazo, przewlekła choroba nerek

Piśmiennictwo

1. Kalantar-Zadeh K., Streja E., Miller J.E., Nissenson A.R. Intravenous iron versus erythropoiesis-stimulating agents: friends or foes in treating chronic kidney disease anemia? *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2009; 16 (2): 143–151.
2. Fleming R.E., Ponka P. Iron overload in human disease. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (4): 348–359.
3. Jacobs C., Frei D., Perkins A.C. Results of the European Survey on Anaemia Management 2003 (ESAM 2003): current status of anaemia management in dialysis patients, factors affecting epoetin dosage and changes in anaemia management over the last 5 years. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20 (supl. 3): 3–24.
4. Hsu C. M.C., Curhan G.C. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 504–510.
5. Kooistra M.P., Niemantsverdriet E.C., van Es A. i wsp. Iron absorption in erythropoietin-treated haemodialysis patients: effects of iron availability, inflammation and aluminium. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13 (1): 82–88.
6. Kooistra M.P., Marx J.J. The absorption of iron is disturbed in recombinant human erythropoietin-treated peritoneal dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13 (10): 2578–2582.
7. Deira J., Martin M., Sanchez S. i wsp. Evaluation of intestinal iron absorption by indirect methods in patients on hemodialysis receiving oral iron and recombinant human erythropoietin. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39 (3): 594–599.
8. Stoves J., Inglis H., Newstead C.G. A randomized study of oral vs intravenous iron supplementation in patients with progressive renal insufficiency treated with erythropoietin. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16 (5): 967–974.
9. Locatelli F., Aljama P., Barany P. i wsp. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. 19 (supl. 2): 1–47.
10. Kulaksiz H., Gehrke S.G., Janetzko A. i wsp. Pro-hepcidin: expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia. *Gut* 2004; 53 (5): 735–743.
11. Kulaksiz H., Theilig F., Bachmann S. i wsp. The iron-regulatory peptide hormone hepcidin: expression and cellular localization in the mammalian kidney. *J. Endocrinol.* 2005; 184 (2): 361–370.
12. Locatelli F., Covic A., Eckardt K.-U. i wsp. On behalf of the ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Anemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol. Dial. Transplant* 2009; 24: 348–354.
13. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 1007 update of hemoglobin target. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 50: 471–530.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Anaemia management in people with chronic kidney disease. *Clin. Guideline* 2006; 39.

15. Chiang W.C., Tsai T.J., Chen Y.M. i wsp. Serum soluble transferrin receptor reflects erythropoiesis but not iron availability in erythropoietin-treated chronic hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* 2002; 58 (5): 363–369.
16. Tessitore N., Solero G.P., Lippi G. i wsp. The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16 (7): 1416–1423.
17. Hsu P.Y., Lin C.L., Yu C.C. i wsp. Ultrapure dialysate improves iron utilization and erythropoietin response in chronic hemodialysis patients — a prospective cross-over study. *J. Nephrol.* 2004; 17 (5): 693–700.
18. Charytan C., Qunibi W., Bailie G.R. Comparison of intravenous iron sucrose to oral iron in the treatment of anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephron. Clin. Pract.* 2005; 100 (3): 55–62.
19. Van Wyck D.B., Roppolo M., Martinez C.O., Mazey R.M., McMurray S. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. *Kidney Int.* 2005; 68 (6): 2846–2856.
20. Kim S.M., Lee C.H., Oh Y.K. i wsp. The effects of oral iron supplementation on the progression of anemia and renal dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Clin. Nephrol.* 2011; 75 (5): 472–479.
21. Albaramki J., Hodson E.M., Craig J.C., Webster A.C. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Coch. Database Syst. Rev.* 2012; 1: CD007857.
22. Qunibi W.Y., Martinez C., Smith M. i wsp. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26 (5): 1599–1607.
23. Macdougall I.C. Iron supplementation in the non-dialysis chronic kidney disease (ND-CKD) patient: oral or intravenous? *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26 (2): 473–482.
24. Macdougall I.C. Iron supplementation in nephrology and oncology: what do we have in common? *Oncologist.* 2011; 16 (supl. 3): 25–34.
25. Rozen-Zvi B., Gafter-Gvili A., Paul M. i wsp. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 52 (5): 897–906.
26. Coyne D.W., Kapoian T., Suki W. i wsp. 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 (3): 975–984.
27. Kapoian T., O'Mara N.B., Singh A.K. i wsp. Ferric gluconate reduces epoetin requirements in hemodialysis patients with elevated ferritin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19 (2): 372–379.
28. McMahon L.P., Kent A.B., Kerr P.G. i wsp. Maintenance of elevated versus physiological iron indices in non-anaemic patients with chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25 (3): 920–926.
29. Coyne D.W. It's time to compare anemia management strategies in hemodialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5 (4): 740–742.
30. Malyszko J., Glowinska I., Malyszko J. i wsp. Iron metabolism in kidney allograft recipients: still a mystery? *Transplant Proc.* 2011; 43 (8): 2973–2975.
31. Mudge D.W., Tan K.S., Miles R. i wsp. A randomized controlled trial of intravenous or oral iron for posttransplant anemia in kidney transplantation. *Transplantation* 2012; 93 (8): 822–826.
32. Altintepe L., Kurtoglu E., Tonbul Z. i wsp. Lower erythropoietin and iron supplementation are required in hemodialysis patients with hepatitis C virus infection. *Clin. Nephrol.* 2004; 61 (5): 347–351.