

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" МЗ РФ
Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.
Проверил: к.м.н., ассистент Моргун А.В.

Реферат

На тему: «Хелаторная терапия у детей»

Выполнила:
врач-ординатор Волкова В.В.

отлично

все клм Моргу

*21.12.18
Моргу*

Красноярск, 2018 г.

Содержание

1. Список сокращений.....	3
2. Метаболизм железа в норме.....	4
3. Механизм перегрузки железом.....	5
4. Препараты хелаторов железа.....	6
5. Схема подбора терапии хелаторами железа.....	8
6. Нежелательные эффекты хелаторной терапии и их коррекция	11
7. Список литературы.....	13

Список сокращений

LIC - liver iron concentration (концентрация железа в печени)

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

НТЖ - насыщение трансферрина железом

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СФ – сывороточный ферритин

ЭКГ - электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

Метаболизм железа в норме

В организме здорового человека содержится около 3–5 г железа. Из этого количества большая часть железа (2100 мг) входит в состав клеток крови и костного мозга, 600 мг содержатся в макрофагах различных типов, 1000 мг — в клетках печени и лишь около 400 мг железа входят в состав других клеток организма [10].

В физиологических условиях поступление железа в организм и его «выделение» сбалансировано ~ 1-2 мг/сут, содержание железа поддерживается на постоянном уровне путем замещения неизбежных потерь всасыванием пищевого железа в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки [13]. Идентифицировано более 20 белков, участвующих в метаболизме железа, из которых основными являются трансферрин, трансферриновые рецепторы, ферритин, белки-транспортеры (ферропортин), ферроксидазы и гепсидин. С помощью ферропортина железо доставляется в энтероциты, затем поступает в плазму крови или задерживается в энтероцитах. Регуляция осуществляется при помощи белка гепсидина: если содержание железа в организме избыточно, железо задерживается в энтероцитах и в дальнейшем удаляется из организма вместе со слущивающимся эпителием. Практически все метаболически активное железо находится в связанном с белками состоянии; свободные ионы железа, если и присутствуют, то в крайне низких концентрациях [10].

Печень располагает наиболее значительными запасами железа, которое при необходимости может быстро освобождаться для метаболических процессов. Большая часть железа транспортируется в костный мозг - к местам синтеза гемоглобина. Меньшая часть железа доставляется другим клеткам-потребителям, имеющим рецепторы для трансферрина. В основном это - активно пролиферирующие клетки с высокой потребностью в железе. Трансферрин связывает железо и переносит его к мембранному переносчику через систему воротной вены в печень, где часть железа остается в гепатоцитах и хранится в виде запасного фонда, преимущественно внутриклеточно в составе ферритина. Большая часть железа транспортируется в костный мозг -

к местам синтеза гемоглобина. Меньшая часть железа доставляется другим клеткам-потребителям, имеющим рецепторы для трансферрина. В основном это - активно пролиферирующие клетки с высокой потребностью в железе (энтероциты кишечника) [11]. Эти запасы элиминируются, когда энтероциты заканчивают свой жизненный цикл, удаляются с потерей менструальной крови. Это важный момент в экскреции железа из организма. В случае превышения содержания железа более 1 г оно откладывается в гепатоцитах. Транспортная система энтероцитов кишечника через мембрану энтероцит — капилляр способна поддерживать оптимальный уровень абсорбции железа, поступающего с пищей [12].

Механизм перегрузки железом

В организме человека отсутствуют физиологические механизмы выведения железа, в соответствии с этим нарушение механизмов регуляции гомеостаза железа, избыточное всасывание или парентеральное поступление железа быстро приводят к развитию перегрузки железом.

В основе нарушений механизмов регуляции, ведущих к неконтролируемому всасыванию и накоплению железа в жизненно важных органах, лежат наследственные дефекты метаболизма железа. В соответствии с установленным генетическим дефектом и характерной клинико-лабораторной картиной выделяют 4 типа наследственных гемохроматозов, из которых наиболее распространенным и изученным является тип I (HFE-ассоциированный или классический гемохроматоз).

Чаще в практике гематологов встречается вторичная или приобретенная перегрузка железом развивается вследствие многократных трансфузий эритроцитарной массы и/или наличия неэффективного эритропоэза, характерного для больных с некоторыми формами наследственных гемолитических анемий (β -талассемия, серповидно-клеточная анемия) и миелодиспластическими синдромами [11].

Каждая трансфузия 250 мл эритроцитной массы, полученная из 420 мл донорской крови, содержит 200 мг железа, которое освобождается макрофагами селезенки и печени и рециркулирует в организме реципиента. Соответственно, после 20 гемотрансфузий содержание железа в организме реципиента увеличивается по меньшей мере вдвое. Избыток железа, не использованный для нужд эритропоэза, доставляется трансферрин (ТРФ) в гепатоциты для длительного хранения. Регулярные гемотрансфузии приводят к переполнению железом клеток печени, накоплению железа в органах, не предназначенных для хранения его запасов. Часто поражается миокард с развитием токсической кардиомиопатии, проявляется нарушениями ритма, сократительной способности сердца и служит основной причиной смерти больных с большой β -талассемией, с раннего детства получающих регулярные заместительные трансфузии эритроцитной массы. Другими клиническими последствиями посттрансфузионной перегрузки железом являются фиброз/цирроз печени, сахарный диабет и другие эндокринопатии [13].

Основные патологические состояния, требующие назначения препаратов хелаторов железа, следующие [11,12,13]:

- наличие доказанной перегрузки железом у трансфузионно-зависимых больных (патология эритрона, талассемия, серповидноклеточная анемия и другие редкие формы наследственных анемий, первичном миелофиброзе, миелодиспластическом синдроме);
- наличие доказанной перегрузки железом у больных гемобластомами или миелодиспластическом синдроме, ожидающих проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток.

Препараты хелаторов железа

Традиционная роль хелаторной терапии заключается в уменьшении нагрузки железом путем удаления избытка металла из тканей, его выведение с желчью и мочой. Применяют комплексообразующие соединения, с помощью

которых устанавливают равновесие между поступлением и выведением железа, предотвращая развитие геперферремии и гемосидероза [9,13].

Наиболее широко распространенным и изученным препаратом хелаторов железа на сегодняшний день является Дефероксамин, используется исключительно для парентерального введения, так как плохо всасывается в кишечнике (биодоступность 2%). Препарат образует комплексы с ионами трехвалентного железа и алюминия, находящиеся в плазме крови или в клетках, при этом проявляя низкую активность к связыванию двухвалентных ионов металлов [6]. Дефероксамин хелатирует железо их ферритина и гемосидерина, образуя комплекс ферриоксамин. Данный комплекс быстро элиминируется из организма с мочой и желчью, что обусловлено коротким периодом полужизни самого препарата (около 30 мин.), в связывании железа успевает взаимодействовать лишь 10 % Дефероксамина. Поэтому существует прямая связь между количеством введенной дозы и периодом длительности введения: по мере увеличения дозы и снижения скорости введения возрастает экскреция железа. Вскоре после прекращения инфузии Дефероксамина останавливается и процесс хелации железа [6,9].

Сейчас же препаратом первой линии является препарат Деферазирокс (Джадена, Эксиджад), позволяет осуществить энтеральный способ доставки, на российском рынке представлен в форме диспергируемых таблеток. Наличие Деферазирокса является важной вехой в хелаторной терапии, делая ее более удобной для большого числа пациентов. Данный препарат усиливает выведение железа преимущественно через кишечник, обладая низким сродством к другим металлам. Хорошо всасывается в кишечнике, при этом по сравнению с парентеральными хелаторами железа биодоступность 70 %. Исследования отмечают, что наибольшая концентрация препарата наблюдается при приеме Деферазирокса во время употребления продуктов, богатых жиром. Максимальная концентрация в плазме составляет около 1,5-4 часов, имеется способность накапливаться в организме. Биодоступность препарата у детей по сравнению со взрослыми ниже примерно на 50 %, что

требует индивидуального дозирования. Деферазирокс метаболизируется преимущественно в печени, метаболиты выводятся из организма с желчью преимущественно через кишечник с калом, почечная экскреция минимальна. [5,7,8].

Препарат разрешен у детей с двухлетнего возраста. Тем не менее, требуется еще более длительное наблюдение, чтобы полностью установить долгосрочную эффективность и токсические побочные эффекты Деферазирокса, особенно у пациентов, которые будут получать терапию пожизненно [2]. Препарат хорошо абсорбируется при приеме внутрь. Таблетка растворяется в воде (или яблочном соке) и принимается в виде напитка 1 раз в день. Препарат позволяет выводить избыток железа не только из плазмы, но и из паренхиматозных органов. Эффективность хелации составляет 28% при широком диапазоне доз и уровней нагрузки железа [9].

Схема подбора терапии хелаторами железа

Одной из самых больших трудностей при лечении хелаторами железа является адаптация дозы к конкретному пациенту. Необходимо учитывать клиническое состояние пациента и имеющиеся фармакокинетические данные. В детской когорте пациентов различные факторы могут влиять на кинетику препарата, тем самым подвергая ребенка риску побочных реакций. Все чаще клиническая практика требует комплексной оценки взаимодействия между метаболическими эффектами препарата и индивидуальной восприимчивостью с помощью фармакокинетических подходов. Основываясь на исследованиях предложена следующая усредненная дозировка Дефероксамина - 10 мг/кг/сутки с тщательным мониторингом концентрации биохимических параметров обмена железа [3].

Повсеместно для мониторингования запасов железа и для принятия решения о начале хелаторной терапии используется определение содержания сывороточного ферритина (СФ). Более того, предлагается вести мониторинг

концентрации хелатора железа в плазме при подборе адекватной дозы с оценкой биодоступности [13].

Существует несколько диагностических алгоритмов: на основе насыщения трансферрина железом (НТЖ) и по уровню ферритина сыворотки. В первом случае наблюдается повышение насыщения железом трансферрина ($> 50 \%$), при этом низкое или нормальное насыщение трансферрина железом не исключает имеющуюся перегрузку железом (болезнь ферропортина). В то же время нормальное содержание ферритина при этом исключает перегрузку железом, что делает показатель уровня ферритина более специфичным в диагностике, чем НТЖ. Недостатком метода можно отметить то, что уровень ферритина напрямую не оценивает запасы железа в организме, напрямую зависит от функции печени и сопутствующих воспалительных заболеваний [1]. В норме ферритин сыворотки не превышает 300 нг/мл.

Наиболее точным методом оценки запасов железа является измерение концентрации железа в печени (LIC, liver iron concentration). При обычных условиях данный показатель не превышает 1,8 мг Fe/г сухого вещества печени, у пациентов с наследственными гемохроматозами при отсутствии клинических проявлений не превышает 7 мг Fe/г. Очень высокая концентрация (> 15 мг Fe/г сухого вещества печени) связана с плохим прогнозом, фиброзом печени, нарушением функции печени. Биопсия печени позволяет провести прямое измерение LIC – количественное, специфичное и чувствительное [11,12,13].

Обычно проведение хелаторной терапии начинают после первых 10–20 трансфузий или при уровне СФ > 1000 нг/мл, а у трансфузионнонезависимых пациентов с промежуточной формой бета-талассемии – при СФ > 600 нг/мл. Стартовая доза Дефероксамина при этом 30–50 мг/кг/сут, а Деферазирокса – 20–30 мг/кг/сут [9].

Современные протоколы лечения прописывают несколько вариантов начальных линий терапии Дефероксамином и Деферазироксом [2,3,4]:

1. При наличии в сыворотке крови превышения ферритина более 2500 нг/мл, LIC более 7мг Fe/г увеличение суточной дозы хелатора железа от первоначальной в среднем на 10-20 мг/кг/сут, максимальная суточная доза 100 мг/кг/сут. При неэффективности производят смену терапии на другой хелатор железа или переход на комбинированную терапию двумя препаратами;

2. При наличии в сыворотке крови уровня ферритина менее 2500 нг/мл, LIC не превышает 7мг Fe/г продолжают терапию в первичной дозировке с оценкой эффективности лечения;

3. При отсутствии лабораторного и клинического ответа на монотерапию хелатором железа проводят смену препарата (Деферипрон, не зарегистрирован в Российской Федерации), либо же переход на комбинированную терапию.

Далее проводят модификацию терапии, решая одну из следующих целей:

- Снижение содержания железа в организме – средняя доза по Дефероксамину 30 мг/кг/сут при дотации эритроцитарной массы 4 и более доз в месяц;
- Поддержание адекватного баланса выведения железа из организма – средняя доза по Дефероксамину 10 мг/кг/сут при дотации эритроцитарной массы не более 2 доз в месяц.

Последующая коррекция дозы препарата проводится каждые 3-6 месяцев в зависимости от дальнейшей трансфузионной нагрузки и содержания ферритина сыворотки. В среднем шаг коррекции дозы составляет 5-10 мг/кг, что зависит от цели и ответа на терапию. Критичным уровнем ферритина считается содержание менее 500 нг/мл (негативный баланс железа), что требует временной отмены терапии.

Рассматривая тяжелые случаи перегрузки железом ($\text{СФ} > 2500$ нг/мл, $\text{LIC} > 15$ мг Fe/г сухого вещества, выраженные поражения миокарда) ряд авторов рекомендует проводить короткие курсы от 7 до 14 дней высокими

дозами внутривенной формы хелаторов железа – Дефероксамином, начиная от 60 мг/кг/сут, не превышая дозы в 100 мг/кг/сут.

Чтобы интенсифицировать процесс выведения железа возможно использование комбинированной терапии – одновременное или последовательное применение двух различных хелаторов железа, например, Дефероксamina с Деферазироксом. Исследования показывают, что данная комбинация за счет синергизма препаратов быстрее сокращает содержание железа в печени и миокарде, ферритина в сыворотке крови, предотвращает развитие эндокринных осложнений [9,13].

Нежелательные эффекты хелаторной терапии и их коррекция

В клинической практике наиболее часто встречаются следующие нежелательные эффекты терапии [5,6,7,8]:

- Повышение креатинина сыворотки крови;
- Абдоминальные боли;
- Тошнота;
- Сыпь;
- Рвота;
- Диарея.

Отдельного внимания стоит уделять пациентам с нарушениями функции почек:

- при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже возрастной нормы следует снизить дозу в пользу поддержания адекватного баланса железа – 10 мг/кг/сут;
- снижение уровня СКФ на 33 % и более, появление других маркеров повреждения почек требует прерывания лечения и последующего обследования у нефролога.

В обычной ситуации легкие формы диареи не требуют пересмотра доз препарата, дополняя терапию симптоматическим лечением. Пациенты со стойкой диареей и ее тяжелыми формами с дегидратацией уже нуждаются в

более серьезной регидратационной терапии и отмене препаратов хелаторов железа. При купировании симптомов возможно возвращение к прежней терапии, начиная с доз пользы поддержания адекватного баланса железа – 10 мг/кг/сут [5,6,7].

Длительные внутривенные инфузии больших доз могут стимулировать выделение очень больших количеств железа, провоцируя развитие тромбозов. Поэтому не рекомендуется продолжать агрессивную терапию более 2 недель.

Для снижения побочных влияний препаратов и контроля терапии следует вести постоянный мониторинг [5,6,7,9,13]:

- количества трансфузионной нагрузки на пациента (учащение или снижение доз перелитой эритроцитарной массы требует коррекции доз препаратов хелаторов железа);
- ферритин сыворотки каждые 3-6 мес (повышение или снижение СФ требует коррекции доз препаратов хелаторов железа);
- контроль функции почек (СКФ, протеинурия) – дважды до начала терапии, в первый месяц терапии еженедельно и далее ежемесячно;
- контроль функции печени (АЛТ, АСТ, билирубин) - в первый месяц терапии еженедельно и далее ежемесячно;
- контроль функции миокарда (ЭКГ, ЭхоКГ) - до начала терапии, ежегодно;
- контроль зрения и слуха – ежегодно;
- массо-ростовые показатели – ежегодно.

Список литературы

1. Alessandrino E.P. at al. Iron overload and iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndrome treated by allogeneic stem-cell transplantation. American Journal of Hematology – Vol. 86. – 2011. – p. 897-902.
2. Chaudhary P., Pullarkat V. Deferasirox: appraisal of safety and efficacy in long-term therapy. Journal of Blood Medicine – Vol. 4. – 2013. – p. 101-110.
3. Fucile C. at al. What is known about deferasirox chelation therapy in pediatric HsCT recipients: two case reports of metabolic acidosis. Therapeutics and Clinical Risk Management - 2018;14. P. 1649–1655.
4. Thalassaemia international federation. Guidelines for the clinical management of thalassaemia – 2007.
5. Государственный реестр лекарственных средств. Деферазирокс.
6. Государственный реестр лекарственных средств. Дефероксамин.
7. Государственный реестр лекарственных средств. Джадену.
8. Государственный реестр лекарственных средств. Эксиджад.
9. Красильникова М.В. Хелаторная терапия у детей. Медицинский совет - № 1. – 2016. – с. 123-127.
10. Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии. Клиническая онкогематология – № 8(4). - 2015. – с. 355-361.
11. Лукина Е.А., Цветаева Н.В., Сметанина Н.С. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение вторичной перегрузки железом» - Москва. – 2014. – 17 с.
12. Полунина Т.Е., Маев И.В. Диагностика синдрома перегрузки железом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология - № 5. – 2010. – с. 61-68.
13. Сметанина Н.С. Современные возможности хелаторной терапии у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии - № 1. – 2014. – с. 51-59.