Клинико-биохимические особенности некоторых комплексов железа для внутривенного введения

С.Ю. Абашин[1], Е.Н. Мисюрина[2], Е.И. Желнова[3], А.В. Мисюрин[1]

[1]ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва;
[2]Консультативно-диагностический центр «Генотехнология», Москва;
[3]ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва

***Контакты**: Сергей Юрьевич Абашин sergabash@mail.ru*

Большинство клинических случаев анемий связаны с дефицитом железа. Для компенсации дефицита железа применяются различные терапевтические подходы. В некоторых случаях требуется быстрое восполнение запасов железа в организме, что возможно только при внутривенном введении препаратов железа. В современной клинической практике применяются различные препараты железа для внутривенного введения, каждый из которых обладает не только достоинствами. Учитывая особенности побочных эффектов, возникла необходимость в препарате, обладающем высокой эффективностью, низкой иммуногенностью и минимальной токсичностью. Одним из решений стало создание препаратов на основе мальтозы и изомальтозы. Такими новыми железосодержащими препаратами для внутривенного введения являются карбоксимальтозат железа и олигоизомальтозат железа.

В настоящее время не существует достоверных клинических данных о том, что препараты на основе изомальтозы и на основе мальтозы существенно различаются в отношении нежелательных реакций, связанных с их иммуногенностью. Результаты проведенных исследований показали, что препарат на основе изомальтозы следует с большой осторожностью применять у пациентов, сенсибилизированных к декстрану. При этом нельзя совершенно исключить того, что оба эти препарата могут провоцировать иммунный ответ иной специфичности, чем тот, который развивается при действии декстрана. Препараты на основе мальтозы, сахарозы и глюконата в проведенных исследованиях были нейтральны в тесте иммунопреципитации с декстран-реактивными антителами, что определяет их предпочтительность для пациентов, сенсибилизированных к декстрану. Другими важными свойствами карбоксимальтозата железа являются: удобство применения и отсутствие оксидативного стресса, которые определяются медленным высвобождением железа.

***Ключевые слова**: препараты, железо, внутривенно, мальтоза, изомальтоза, карбоксимальтозат железа*

Clinical and biochemical features of some intravenous iron complexes

S.Yu. Abashin[1], E.N. Misyurina[2], E.I. Zhelnova[3], A.V. Misyurin[1]

[1]Dmitriy Rogachev Federal Research Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow;
[2]Consultation and Diagnostic Centre "Genotechnologya", Moscow;
[3]Hematological Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow

Most anemia cases associated with iron deficiency. There are various therapeutic approaches to compensate iron deficiency. In some cases, a rapid restore of body iron is required, which is only possible with intravenous administration. Now a number of intravenous iron preparations are available, and each of them has not only advantages. Considering the drugs side effects, there was a need for drugs with high efficiency, low immunogenicity, and minimal toxicity. One of the decisions was to create preparations based on maltose and isomaltose. Such new intravenous iron preparations are ferric carboxymaltose and iron isomaltoside.

Currently, there are no available clinical data that isomaltose and maltose preparations differ significantly with respect to adverse reactions associated with their immunogenicity. Based on study results isomaltose preparations in patients with dextran sensibilization should be used with caution. This is not completely exclude the possibility that both of these drugs can be an immune response trigger with a different specificity than the one on dextran develops. Preparations based on maltose, sucrose and gluconate were neutral in immunoprecipitation assay with dextran-reactive antibodies that determines their preference for patients with dextran sensibilisation. Other important properties of ferric carboxymaltose are: convenience of application and lack of oxidative stress that are determined by the slow iron release.

***Key words**: preparations, iron, intravenous, maltose, isomaltose, ferric carboxymaltose*

С дефицитом железа связано до 80 % всех анемий. Железо в организме человека участвует в регуляции обмена веществ, в процессах транспорта кислорода, в тканевом дыхании и оказывает влияние на состояние иммунологической резистентности. В организме человека железо входит в состав различных белков и ферментов. Для компенсации дефицита железа применяются различные терапевтические подходы, выбор которых зависит как от клинического состояния пациента, нуждающегося во введении дополнительного количества железа, так и от причин его развития. В некоторых случаях требуется быстрое восполнение запасов железа в организме путем введения максимальной дозы железосодержащего препарата за относительно короткий промежуток времени, что возможно только при внутривенном введении [1].

В настоящее время в клинической практике используются следующие препараты железа для внутривенного введения: декстран, сахарат, глюконат, карбоксимальтозат, олигоизомальтозат железа. Все перечисленные препараты являются коллоидами, состоящими из сфероидальных железо-углеводных комплексов. Каждый комплекс состоит из ядра и стабилизирующей его углеводной оболочки. В некоторых препаратах соединение гидроксида железа с углеводной оболочкой образует структуру, сходную по строению с ферритином и защищающую организм от токсичности несвязанного неорганического иона железа. Активные ингредиенты препаратов имеют различный размер ядра, оболочки и разный общий размер комплексов. Разница в размере ядра и свойствах углеводной оболочки определяет фармакологические и биологические различия между препаратами, в том числе различный клиренс после инъекции, скорость высвобождения железа *in vitro*, а также такие характеристики, как максимально переносимая разовая доза, допустимая скорость введения, иммуногенность и токсичность [2–4].

Комплексы с низкой молекулярной массой (например, глюконат железа) менее стабильны и быстрее высвобождают железо в плазму. Значительная часть дозы подобных препаратов выводится через почки в первые 4 ч после введения препарата и не используется для эритропоэза. Кроме того, свободное железо, образующееся при применении подобных препаратов, может активировать процесс перекисного окисления липидов и повреждение тканей, в связи с чем они не могут быть использованы в высоких разовых дозах [1, 3].

Типичным представителем группы высокомолекулярных комплексов для внутривенного введения является декстран железа. Декстраны – группа бактериальных полисахаридов, состоящих из остатков a-D-глюкопиранозы. Молекулы декстранов – разветвленные цепи, линейная часть которых содержит 1:6-связи и небольшое количество 1:3-связей или их чередование (рис. 1).

Разветвления в молекуле декстрана образуются с помощью 1:2, 1:3 или 1:4-связей. В декстране имеются 1 или 2 типа связей ветвления. Боковые ветви молекулы состоят обычно из 1 или 2 остатков глюкозы, реже встречаются более длинные боковые цепи. Свойства полисахарида зависят от его структуры и молекулярной массы. Известны декстраны, которые

Рис. 1. *Строение молекулы декстрана*

хорошо растворяются в воде и формамиде. В инфракрасном спектре декстраны дают полосы поглощения в области 917, 840 и 768 $см^{-1}$, характерные для 1:6-гликозидных связей. Частично гидролизированные декстраны используются для приготовления плазмозаменителей противошокового и гемодинамического действия и называются «клиническими декстранами» [5].

Декстран, входящий в состав оболочки некоторых микроорганизмов, является веществом высоко иммунногенным для человека. Многие пациенты являются сенсибилизированными к этому веществу в связи с естественной иммунизацией, вызванной контактами с декстран-содержащими бактериями. Например, декстраны, синтезируемые бактериями, являющимися компонентом зубного налета. В связи с этим, внутривенное введение сенсибилизированным пациентам препаратов железа, разработанных на основе декстрана или же на основе подобных по структуре декстрану молекул других углеводов, может вызывать смертельно опасный анафилактический шок или тяжело протекающую анафилактоидную реакцию [6].

Следует отметить, что при внутривенном введении железа могут развиваться иммунные реакции 2 типов. Во-первых, анафилактическая реакция, опосредованная действием иммуноглобулинов. Такая реакция наблюдается чаще всего после введения декстрана железа и она обусловлена образованием декстран-реактивных антител. Во-вторых, анафилактоидная реакция в виде таких симптомов, как одышка, свистящее дыхание, артралгия, миалгия, боли в животе и в спине, тошнота, рвота, гипотензия [7]. Реакция, возможно, опосредована гистамином, но пока неясно, триггируется ли она иммунной реакцией.

Показано, что декстран-реактивные антитела вырабатываются у большинства пациентов [8]. Иммунные реакции на декстран могут возникать как при первом его клиническом применении, так и после введения последующих доз. Было показано, что титр декстран-реактивных антител положительно коррелирует со степенью тяжести декстран-индуцированных анафилактических реакций (ДИАР), однако не позволяет прогнозировать, возникнет ли реакция у конкретного пациента [8]. Показано, что тяжелые ДИАР вызываются преимущественно антителами класса IgG, что указывает на анафилаксию с образованием иммунных комплексов, как на основополагающий механизм развития тяжелых ДИАР [9]. Известно, что большинство антидекстрановых антител связываются с линейной α(1→6)-последовательностью глюкозы, что объясняет их перекрестную реактивность с синтетическими линейными фракциями декстрана [8]. В связи с высокой вероятностью развития ДИАР перед применением декстран-содержащих препаратов, необходимо введение тест-дозы [10, 11].

Для решения этой проблемы некоторые производители препаратов железа для внутривенного введения

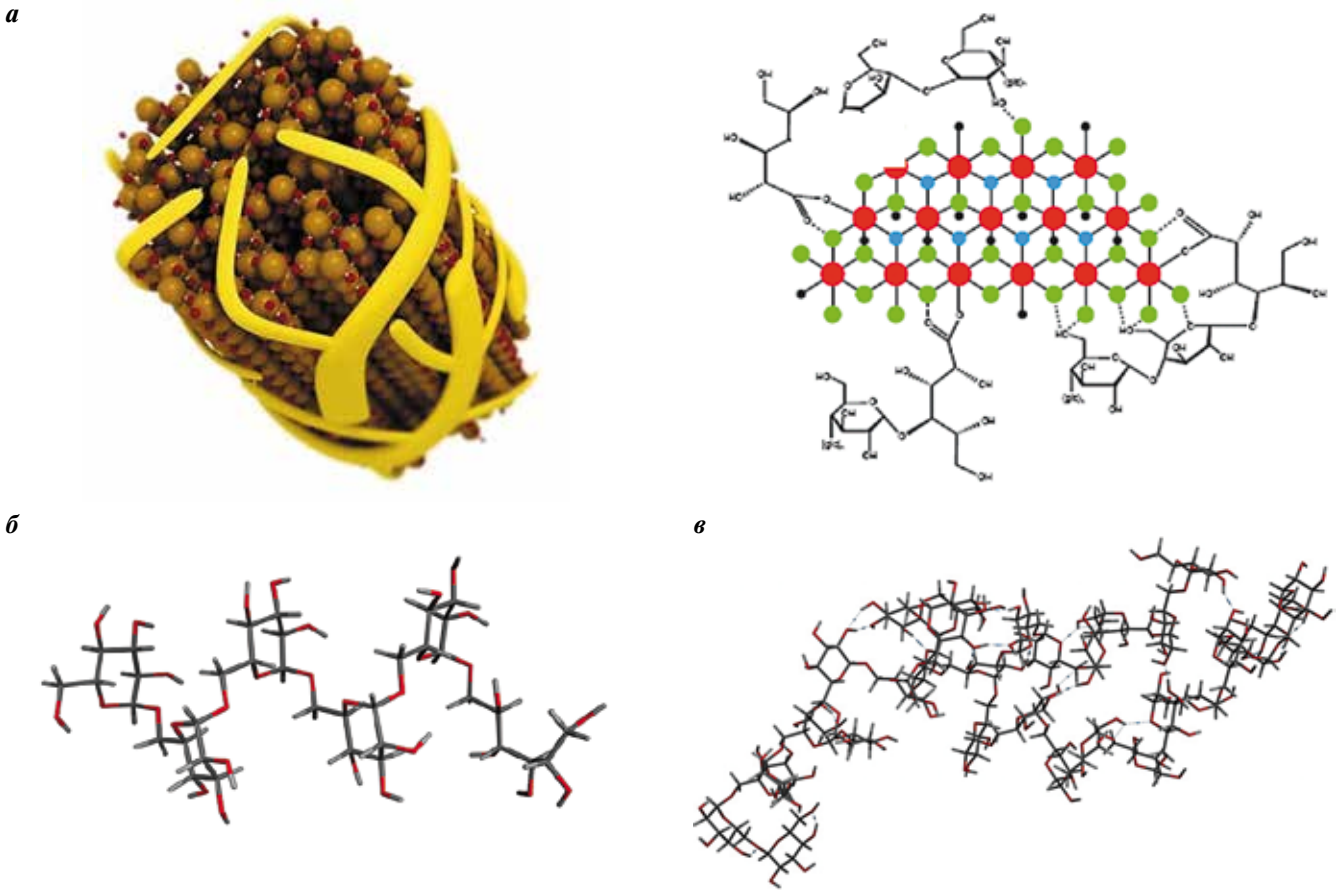

Рис. 2. *Строение молекул: а – карбоксимальтозат железа; б – олигоизомальтозат железа 1000; в – низкомолекулярный декстран железа*

отказались от использования декстрана, либо применяют его низкомолекулярную форму, обладающую меньшей иммуногенностью, а также используют для маскировки декстрана дополнительный углеводный компонент [2, 12–15].

Учитывая особенности вышеописанных препаратов, возникла необходимость в препарате, обладающем высокой эффективностью, низкой иммуногенностью и минимальной токсичностью. Одним из решений стало создание препаратов на основе мальтозы и изомальтозы. Такими новыми железосодержащими препаратами для внутривенного введения являются карбоксимальтозат железа (Феринжект®) и олигоизомальтозат железа (МоноФер®).

Мальтоза представляет собой природный дисахарид, состоящий из двух остатков глюкозы. Мальтоза легко растворима в воде и является восстанавливающим сахаром, так как имеет незамещенную полуацетальную гидроксильную группу. Изомальтоза отличается от мальтозы тем, что вместо α(1→4)- имеет α(1→6)-гликозидную связь [2].

Карбоксимальтозат железа – новый, не содержащий декстран препарат, представляющий собой карбоксимальтозный комплекс полиядерного железа (III) гидроксида с молекулярной массой 150 000 Да. Карбоксимальтозат железа обладает низкой иммуногенностью (практически не вызывает развитие реакций гиперчувствительности) и низкой токсичностью вследствие более медленного физиологичного высвобождения железа. Данные свойства определяют ряд преимуществ препарата: возможность введения высоких доз (до 200 мг за 1 инъекцию и до 1000 мг за 1 инфузию) в короткий промежуток времени (минимальная длительность инфузии – 15 мин) и отсутствие необходимости введения тест-дозы [1, 16, 17].

Олигоизомальтозат железа представляет собой комплекс гидроксида железа III с поли-(α-D-глюкопиранозил(1→6)-D-глюкозой) и позиционируется как недекстрановый препарат. Молекулярная масса соединения – 1000 Да. Время инфузии олигоизомальтозата железа составляет 30–60 мин, в зависимости от дозировки препарата. Максимальная разовая доза – 20 мг/кг и должна вводиться не менее 60 мин. Кроме того, пациент должен находиться под медицинским наблюдением в течение часа после окончания инфузии [2, 18] (рис. 2).

Целесообразность разработки препарата МоноФер® (олигоизомальтозат железа) заключалась в создании стабильного комплекса железа с декстраном, который благодаря неиммуногенным свойствам своего лиганда олигоизомальтозата 1000 не индуцировал бы развитие ДИАР [2]. Этот углевод производится из

декстрана-1, линейного олигомера декстрана с низким молекулярным весом (3–5 единиц глюкозы), который является неанафилактогенным [19]. Кроме того, декстран-1 действует как моновалентный гаптен и минимизирует (но не исключает) риск развития ДИАР, в случаях когда он вводится перед инъекцией высокомолекулярных декстранов [20–22]. Активный ингредиент препарата МоноФер® (олигоизомальтозат железа) состоит из полинуклеарного железа(III)-оксигидроксидного ядра, окруженного рядом молекул декстрана-1 [2]. Таким образом, изомальтозид железа 1000 может иметь иммунологическое сходство с поливалентным декстраном с более высокой молекулярной массой и, следовательно, вступать в перекрестную реакцию с антидекстрановыми антителами [10]. Предположения о наличии такого эффекта высказывались после того, как в экспериментах *in vitro* с аналогичными комплексами железа с декстраном-1 были отмечены положительные реакции между антигеном и антителом [3]. Кроме того, антигенные свойства изомальтозида 1000 были выявлены в ходе исследования, целью которого была оценка антигенных свойств различных препаратов железа для внутривенного введения (низкомолекулярный декстран (Космофер®), Ферумокситол®, изомальтозид 1000 (МоноФер®), железа глюконат, сахарат железа и карбоксимальтозат железа (Феринжект®)). При проведении иммунодиффузионного анализа было показано, что олигоизомальтозат железа 1000 образовывал кольцо преципитации вследствие реакции с декстран-реактивными антителами (рис. 3, таблица). Это подтверждает предположение о том, что если декстран-1 окружает железо в полинуклеарном «ядре», он может действовать как поливалентный высокомолекулярный декстран [10]. Многофакторный анализ не исключает того, что несмотря на неанафилактогенные свойства олигоизомальтозата 1000 при применении комплекса железа МоноФер® (олигоизомальтозат железа) существует теоретическая вероятность развития ДИАР.

В настоящее время не существует достоверных клинических данных о том, что препараты на основе изомальтозы и на основе мальтозы существенно различаются в отношении нежелательных реакций, связанных с их иммуногенностью. Результаты исследования показали, что препарат на основе изомальтозы следует с большой осторожностью применять у пациентов, сенсибилизированных к декстрану [10]. При этом нельзя совершенно исключить того, что оба эти препарата могут провоцировать иммунный ответ иной специфичности, чем тот, который развивается при действии декстрана. Препараты на основе мальтозы, сахарозы и глюконата в проведенном исследовании были нейтральны в тесте иммунопреципитации с декстран-реактивными антителами, поэтому можно сделать вывод, что данные препараты более предпочтительны для пациентов, сенсибилизированных к декстрану, чем препараты на основе изомальтозы и, тем более, производные декстрана железа или низкомолекулярного декстрана.

Кроме удобства применения важными свойствами карбоксимальтозата железа являются низкая токсичность и отсутствие оксидативного стресса, которые определяются медленным высвобождением железа из стабильного комплекса с углеводом, по структуре сходного с ферритином. Перед началом лечения сле-

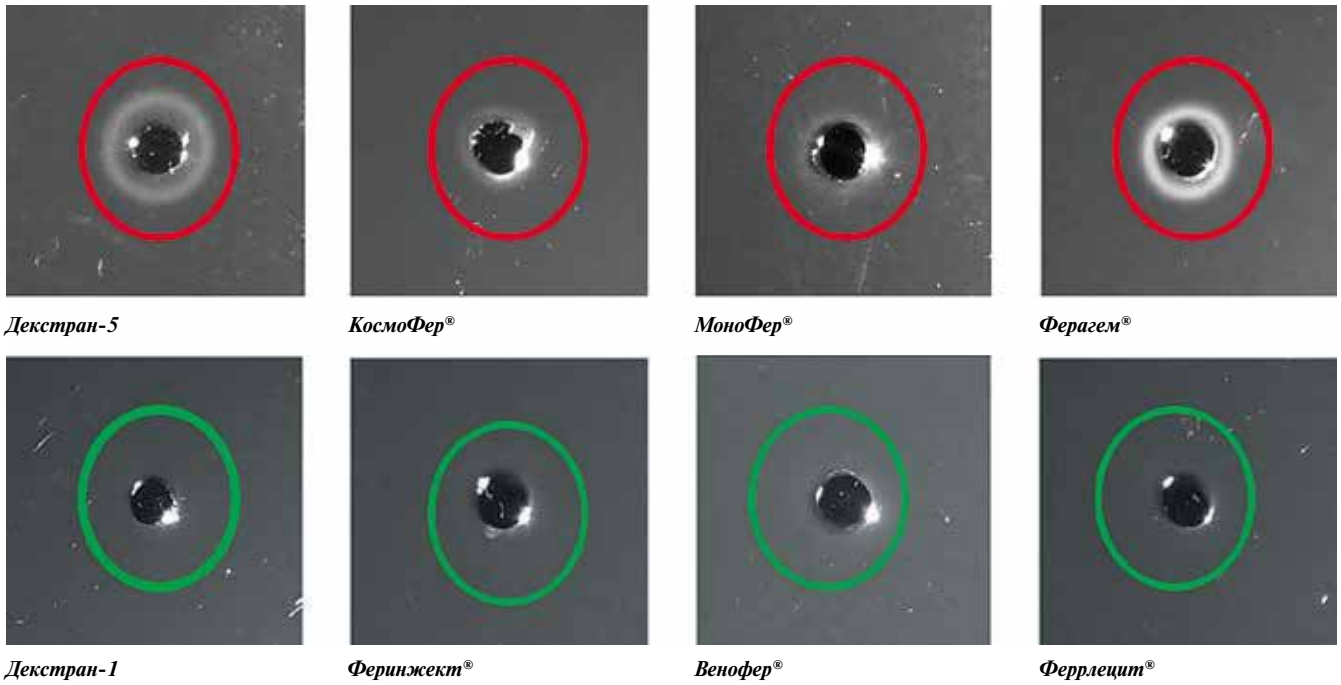

Рис. 3. *Оценка антигенности декстрана у различных препаратов железа для внутривенного введения методом обратной одномерной радиальной иммунодиффузии. Положительная реакция антигена с антителом показана циркулярным помутнением вокруг лунки (красный цвет). Декстран-5 использовался в качестве положительного контроля [10]*

Обзор тестируемых препаратов железа для внутривенного введения [10]

Активный ингредиент	Наименование	Лиганд	Молекулярный вес (Да)*	Реакция с антителами к декстрану
Низкомолекулярный декстран железа	КосмоФер®	Декстран	80 000	Да
Изомальтозид железа 1000	МоноФер®	Очень низкомолекулярный декстран (3–5 единиц глюкозы)	69 000	Да
Ферумокситол	Ферагем®	Карбоксиметилированный, редуцированный декстран	185 000	Да
Карбоксимальтозат железа	Феринжект®	Карбоксимальтоза	150 000	Нет
Железа сахарат	Венофер®	Сахароза	43 000	Нет
Натрий-железоглюконатный комплекс	Феррлецит®	Глюконат / сахароза	38 000	Нет

**Да – средневесовая молекулярная масса комплекса в соответствии с методом, описанным в Фармакопее США для инъекционной формы железа сахарата, т. е. по отношению к стандарту пуллулана.*

дует рассчитать оптимальную кумулятивную дозу препарата, которую не следует превышать.

В заключение нужно подчеркнуть, что применение внутривенных препаратов железа требует высокой квалификации врача, способности учитывать клинические особенности течения заболевания, лабораторные данные, а также возможные нежелательные последствия применения таких препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сельчук В.Ю., Чистяков С.С., Толокнов Б.О. и др. Железодефицитная анемия: современное состояние проблемы. Русский мед журн 2012;17:1–7.
2. Jahn M.R., Andreasen H.B., Fütterer S. et al. A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltoside 1000 (MonoFer®), a new intravenous iron preparation and its clinical implications. Euro J Pharm Biopharm 2011;78:480–91.
3. Crichton R.R., Danielson B.G., Geisser P. Iron therapy with special emphasis on intravenous administration, 3rd ed. Bremen: UNI-MED Verlag, Germany, 2005. P. 83.
4. Моисеев С.В. Железа карбоксимальтозат (Феринжект®) – новый внутривенный препарат для лечения железодефицитной анемии. Клин фармакол и терап 2012;21(2):2–7.
5. Преображенская М.Е. Декстраны и декстраназы. Успехи биологической химии, т. 16. М., 1975. С. 214–235.
6. Bailie G.R., Clark J.A., Lane C.E., Lane P.L. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. Nephrol Dial Transplant 2005;20:1443–9.
7. Павлов А.Д., Моршакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
8. Richter A.W., Hedin H.I. Dextran hypersensitivity. Immunol Today 1982;3:132–8.
9. Ljungström K.G., Renck H., Hedin H. et al. Hapten inhibition and dexrtan anaphylaxis Anesthesia 1988;3:729–33.
10. Neiser S., Wilhelm M., Schwarz K. et al. Assessment of dextran antigenicity of intravenous iron products by an immunodiffusion assay. Port J Nephrol Hypert 2011;25(3):219–24.
11. Инструкция по применению препарата КосмоФер®.
12. McCarthy J.T., Regnier C.E., Loebertmann C.L., Bergstralh E.J. Adverse events in chronic hemodialysis patients receiving intravenous iron dextran – a comparison of two products. Am J Nephrol 2000;20:455–62.
13. Fletes R. Lazarus J.M., Gage J., Chertow G.M. Suspected iron dextran-related adverse drug events in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2001;37:743–9.
14. Chertow G.M., Mason P.D., Vaage-Nilsen O., Ahlmen J. On the relative safety of parenteral iron formulations. Nephrol Dialys Transplant 2004;19:1571–5.
15. Chertow G.M., Mason P.D., Vaage-Nilsen O., Ahlmen J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. Nephrol Dialys Transplant 2006;21:378–82.
16. Инструкция по медицинскому применению препарата Феринжект®.
17. Geisser P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (Ferinject®): structure/reactivity relationships of iron preparations. Port J Nephrol Hypert 2009;23(1):11–6.
18. Инструкция по медицинскому применению препарата МоноФер®.
19. Richter W. Minimal molecular size of dextran required to elicit heterologous passive cutaneous anaphylaxis in guinea pigs. Int Arch Allergy 1972;43:252–68.
20. Messmer K. Risiken der Infusion kolloidaler Losungen. Infusionsther Transfusionsmed 1993;20:284–5.
21. Richter W., Hedin H., Ring J. et al. Anaphylaktoide Reaktionen nac Dextran. Allergologie 1980;3:51–8.
22. Allhoff T., Lenhart F.P. Schwere dextraninduzierte anaphaylaktische/ anaphylaktoide Reaktion (DIAR) trotz Haptenprophylaxe. Infusionsther Transfusion med 1993;20:301–6.