ZU_2014_Hirurg_3.qxd 04.11.2014 12:41 Page 5

E.S. Lee, B.R. Park, J.S. Kim, G.Y. Choi, J.J. Lee, I.S. Lee

Сравнение профилей нежелательных явлений внутривенного препарата сахарата железа и его симиляра в послеродовом периоде и после гинекологических оперативных вмешательств

Дефицит железа является широко распространенной проблемой и может приводить к тяжелой анемии. Последствия дефицита железа разнообразны и включают повышенную утомляемость, снижение работоспособности, нарушение терморегуляции, негативное влияние на иммунную систему и неврологические функции, ухудшение умственных и познавательных способностей, уменьшение толерантности к значительной кровопотере. Коррекция железодефицитной анемии до и после родов, а также в периоперационном периоде может быть достигнута при помощи переливания крови, стимуляторов эритропоэза и/или заместительной терапии препаратами железа (пероральными либо внутривенными). Наиболее популярным методом лечения железодефицитной анемии является использование пероральных препаратов железа. Однако основным ограничением является их низкая биодоступность (около 10% от принятой дозы), что требует значительного времени для коррекции железодефицита, ассоциируется с многочисленными побочными эффектами и низким уровнем приверженности к терапии. Парентеральные препараты железа часто используются для быстрой коррекции железодефицитной анемии и повышения приверженности пациентов к лечению.

В ряде клинических руководств по коррекции железодефицитной анемии применение внутривенных препаратов железа рекомендовано при химиотерапии, воспалительных заболеваниях кишечника, нарушениях всасывания железа, целиакии, хирургической кровопотере, в акушерстве и т.д. Кроме того, быстрая коррекция анемии позволяет ускорить предоперационную подготовку плановых больных, а также снизить потребность в переливании аллогенной крови и выраженность симптомов анемии (прежде всего повышенной утомляемости) в послеоперационном периоде.

Внутривенный препарат сахарата железа (Венофер, Швейцария) хорошо изучен и убедительно продемонстрировал высокую эффективность (быструю коррекцию железодефицитной анемии) и благоприятный профиль безопасности. Масштабные анализы безопасности показали, что применение оригинального препарата сахарата железа вызывает значительно меньше побочных эффектов по сравнению с таковыми при приеме альтернативных внутривенных препаратов железа, в частности глюконата железа и низкомолекулярного декстрана железа. Так, в анализе, проведенном Baillie и соавт., риск любых нежелательных явлений при применении сахарата железа был существенно ниже по сравнению с таковым при приеме глюконата железа и низкомолекулярного декстрана железа (относительный риск – ОР – 0,13 и 0,63 соответственно), а также риск серьезных нежелательных явлений (ОР 0,07 и 0,31 соответственно).

Оригинальный препарат сахарата железа был впервые внедрен в клиническую практику в Швейцарии в начале 1950-х годов. Были проведены многочисленные клинические исследования, обзоры безопасности и экспертные оценки. Недавно с применением обычного генерического подхода (т.е. без такого уровня тестирования и количества пациентов, которые потребовались для тестирования оригинального препарата) были одобрены копии (симиляры) сахарата железа. Однако углеводородные комплексы железа, в том числе сахарат железа и его симиляры, относятся к классу небиологических сложных лекарственных средств, свойства которых в значительной степени зависят от производственного процесса. Различия в производственном процессе могут привести к тонким структурным модификациям, что может отразиться на физико-химических свойствах препарата, например стабильности и окислительно-восстановительном потенциале, и в результате влиять на активацию цитокинов и продукцию активных форм кислорода. Поэтому растет обеспокоенность относительно безопасности применения симиляров сахарата железа в клинической практике.

Увеличение нагрузки на бюджеты систем здравоохранения зачастую требует применения теоретически более дешевых альтернатив. С целью сокращения расходов на лечение с августа 2008 г. авторы статьи начали применять симиляр сахарата железа, однако вскоре стали замечать повышение частоты нежелательных явлений, что заставило задуматься о безопасности этих препаратов. Для объективной оценки частоты побочных реакций был проведен ретроспективный анализ данных наблюдения 658 пациентов, получавших сахарат железа (оригинальный препарат или симиляр) с сентября 2004 г. по декабрь 2011 г. Также было осуществлено сравнение физико-химических свойств оригинального препарата и его симиляра.

Методы

Это ретроспективное исследование было проведено на базе клиники акушерства и гинекологии. С целью выявления больных, получавших оригинальный препарат сахарата железа или его симиляр для коррекции железодефицитной анемии в раннем послеродовом периоде (после естественных родов либо кесарева сечения), вследствие патологического маточного кровотечения или в схеме предоперационной подготовки перед плановыми хирургическими вмешательствами (при миомэктомии, гистерэктомии, цистэктомии, аднексэктомии) были изучены истории болезней пациентов клиники. В соответствии с рутинной клинической практикой, в историях болезни были представлены сведения о клинических особенностях больных, виде оперативного вмешательства, разведении раствора и общей дозе применяемого внутривенного препарата железа. Информацию о нежелательных явлениях получали также из историй болезней и записей медсестер.

Пациенты были условно разделены на три группы. В группу 1 были включены женщины, получавшие оригинальный препарат сахарата железа в дозе 200 мг (две ампулы по 100 мг на каждую инъекцию; содержимое ампул разводили в 100 мл физиологического раствора и вводили в течение 60 мин). Пациентки группы 2 получали симиляр сахарата железа в дозе 200 мг (1 ампула; разведение в 100 мл физиологического раствора; введение в течение 60 мин). Группа 3 также получала симиляр сахарата железа в дозе 200 мг, но разведенный в 200 мл физиологического раствора и вводимый в течение 120 мин. Во всех группах при необходимости (когда уровень гемоглобина не достигал 100 г/л через 2 дня после первой инфузии) больным вводилась повторная доза внутривенного препарата сахарата железа через 24-48 ч после первой дозы. Изменение степени разведения и длительности введения симиляра сахарата железа (группа 3) было обусловлено более высокой частотой побочных эффектов при применении симиляра сахарата железа (группа 2).

Результаты

Всего внутривенные препараты сахарата железа получали 658 пациентов клиники, из них 169 лиц – оригинальный препарат (группа 1), 210 больных – 200 мг симиляра, разведенного в 100 мл физиологического раствора, с введением в течение 60 мин, 279 участников – 200 мг симиляра, разведенного в 200 мл физиологического раствора, с введением в течение 2 ч.

Средний возраст пациентов составил 38,6 года. Группы в целом были сопоставимы по исходным характеристикам, хотя имели место некоторые отличия по исходному уровню гемоглобина (88, 99 и 103 г/л в группах 1, 2 и 3 соответственно).

Средняя общая доза железа оказалась достоверно выше в группах симиляра сахарата железа (498 и 490 vs 416 мг в группе оригинального препарата; $p<0,01$).

Кроме того, была отмечена достоверно меньшая частота нежелательных явлений в группе оригинального препарата по сравнению с симиляром сахарата железа (1,8 vs 11% и 14,3%; $p<0,02$). Побочные эффекты были легкой и умеренной степени тяжести и представлены преимущественно местными реакциями и флебитом, требовавшими таких вмешательств, как массаж льдом и применение аналгетиков. Серьезные нежелательные реакции не наблюдались.

С целью обнаружения каких-либо структурных отличий, которые могли бы объяснить различия в частоте побочных эффектов и суммарной дозе железа, потребовавшегося для коррекции анемии, были проанализированы физико-химические характеристики препаратов. Титруемая щелочность одной из партий симиляра сахарата железа оказалась ниже уровня, установленного спецификацией. Но самым важным отличием было то, что окислительно-восстановительный потенциал нескольких партий симиляра сахарата железа также не отвечал спецификации.

Обсуждение

Сравнение оригинального препарата сахарата железа и его симиляров проводилось как в экспериментальных исследованиях, так и клинических условиях. Toblli и соавт. оценили выраженность оксидативного стресса и воспаления, индуцированных симилярами сахарата железа у крыс, и продемонстрировали повышение токсичности по сравнению с оригинальным препаратом. Rottembourg и соавт. представили данные клинического исследования с участием пациентов на гемодиализе, которые показали снижение эффективности (оцениваемой по уровню гемоглобина и индексам железа) и увеличение стоимости лечения при переходе от приема оригинального препарата сахарата железа к его симилярам. Первые предположения о негативном влиянии перехода от оригинального препарата сахарата железа к симиляру на безопасность лечения у людей высказали Stein и соавт. В их публикации сообщалось о том, что у трех пациентов, ранее получавших и хорошо переносивших оригинальный препарат сахарата железа, при замене на симиляр развились нежелательные явления (крапивница, отек, головная боль) в течение 1 ч после первой инфузии. Один пациент потерял сознание вследствие тяжелой гиповолемии и нуждался в госпитализации. Но поскольку это только клинические случаи, их следует интерпретировать с осторожностью.

Данная работа стала первым большим исследованием, специально спланированным для оценки аспектов безопасности при замене оригинального препарата железа на симиляр в клинической практике. Между препаратами были обнаружены отличия по эффекту и безопасности, прежде всего значительное повышение частоты нежелательных явлений в обеих группах симиляра по сравнению с таковой в группе оригинального сахарата железа. Попытка снизить риск побочных реакций при помощи большего разведения инфузионного раствора увенчалась неудачей – их частота возросла. Применение симиляра сахарата железа было прекращено из соображений безопасности.

Важно отметить, что в историях болезни могли быть не упомянуты легкие нежелательные явления, а также не отражено какое-либо негативное воздействие на сердце, печень и/или почки, наблюдавшееся в доклиническом исследовании Toblli и соавт. Его можно было бы обнаружить при помощи лабораторных тестов, если бы исследователи были осведомлены о таком риске на момент применения симиляра сахарата железа.

Для лучшего понимания механизмов, которые могли привести к обнаруженным различиям, мы рассмотрели производственный процесс и физико-химические свойства оригинального сахарата железа и его симиляра. Сахарат железа состоит из полиядерной сердцевины оксигидроксида железа (III), покрытой оболочкой из сахарозы, и имеет среднюю молекулярную массу в пределах 34-60 тыс. дальтон. В целом, физико-химические и фармакологические свойства, а также фармакологическая активность углеводных комплексов железа зависят от производственного процесса. Тонкие структурные изменения могут влиять на стабильность и окислительно-восстановительные свойства комплекса железа с последующими отличиями в безопасности и эффективности. Предполагается, что нестабильные внутривенные комплексы железа могут слишком быстро высвобождать железо в циркуляторное русло, в результате чего перенасыщение транспортных механизмов железа приводит к развитию окислительного стресса, воспалению, повреждению эндотелия и нарушениям гемодинамики.

Физико-химический анализ обнаружил различия между восстановительными потенциалами оригинала и симиляра сахарата железа, а также отклонение ряда других параметров. Это позволяет предположить неполное соответствие производственного процесса стандартам. Представленные данные указывают на то, что симиляр не является фармацевтически эквивалентным оригинальному препарату сахарата железа и должен пройти централизованный процесс утверждения.

Выводы

Хотя это исследование имело ряд ограничений, оно показало, что применение симиляра сахарата железа сопровождалось достоверным ростом частоты осложнений (реакций в месте инъекции и флебита) по сравнению с приемом оригинального препарата. Использование симиляра сахарата железа в клинике было прекращено в связи с тем, что количество проблем, обусловленных профилем безопасности, перевешивает теоретическую экономическую выгоду от его более низкой стоимости. В дальнейшем может потребоваться проведение исследований по оценке физико-химических параметров, а также эффективности и безопасности симиляров сахарата железа по сравнению с таковыми оригинального препарата для их официального утверждения, поскольку простая замена препаратов в рамках генерического подхода может быть неадекватной в случае использования комплексных лекарственных средств и подвергать пациентов ненужному риску.

Список литературы находится в редакции.

Сокращенный перевод с англ. ***Вячеслава Килимчука***

Curr Med Res Opin. 2013 Feb; 29 (2): 141-7.