

# DEREGLĂRILE METABOLISMULUI DE FIER ȘI CORECȚIA LOR LA PACIENȚII DIALIZAȚI CU PREPARATE PERORALE

## IRON METABOLISM DISTURBANCIES AND THEIR CORRECTION WITH PERORAL PREPARATIONS IN DIALYSIS PATIENTS

**Petru Cepoida, Adrian Tănase, Natalia Cornea, Iulia Tomșa**

Centrul Dializă și Transplant Renal IMSP Spitalul Clinic Republican  
Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală USMF "N. Testemițanu"  
Centrul Republican de Diagnosticare Medicală

### Summary

Although modern guidelines prefer intravenous over peroral iron formulations in the treatment of dialysis patients, this attitude can be changed after the emergence of newer peroral iron medications, that can provide lower adverse effects rate and higher bioavailability. Incapsulated iron formulations (ex. Fersinol Z<sup>®</sup>) eventually can do the thing and their other components contributes to the antianemic effect realization. Such medication administration is preferable in iron deficit compensation in patients with malabsorbtion, under multiple simulteneous therapies and with high risk of adverse effects development.

### Introducere

Insuficiența renală cronică terminală este o stare patologică, care se caracterizează prin multiple carențe, inclusiv de vitamine și microelemente [1]. În același timp complianța pacienților este redusă semnificativ în caz de polipragmazie și posibilitatea administrării preparatelor perorale este limitată. În acest context administrarea preparatelor combinate are mai multe avantaje. Deficitul de fier este ubicuitar și trebuie compensat în mod obligatoriu [2-4]. Conform ghidurilor existente în domeniu preparatele intravenoase de fier sunt de primă elecție în tratamentul deficitului de fier la pacienții aflați la hemodializă [1, 2]. Articolul actual analizează posibilitatea de administrare la această categorie de pacienți a preparatelor perorale nou apărute pe piață.

### Obiectiv

Prezentarea și discuția opțiunilor contemporane în tratamentul peroral al deficitului de fier la pacienții dializați.

### Material și metode

Am studiat literatura accesibilă de specialitate, completând materialul acumulat printr-o căutare exercitată în baza de date medicale PubMed prin intermediul formulei de căutare (iron AND dialysis) cu restricțiile "Review", "Published in the last 10 years" și "Title/ abstract". Aceasta căutare a întors 127 de articole relevante.

### Rezultate

La pacienții renali în vârstă sub 70 de ani anemia este diagnosticată la bărbați în caz de hemoglobină  $\leq 135$  g/l, la femei – în caz de hemoglobină  $\leq 115$  g/l. La bărbații în vârstă peste 70 de ani anemia este depistată la valorile hemoglobinei  $\leq 120$  g/l. Valorile hemoglobinei inferioare celor prezentate reprezintă indicația pentru inițierea tratamentului antianemic. Anemia clinic semnificativă începe să se dezvolte la pacienții cu BCR III, devenind manifestă odată cu scăderea filtrației glomerulare sub 25-30 ml/min. Factorii de risc al deficitului de fier la pacienții dializați includ: dieta

neadevăată (anorexia, grețuri și vomă secundare intoxicației uremice; restricția cărnii pentru a preveni supraîncărcarea cu fosfați); absorbția redusă a fierului (intoxicație uremică, unele băuturi, tratamentul cu fixatorii de fosfați și inhibitorii pompei protonice); pierderi sporite de sânge (ulcere de stres și postmedicamentoase, colectarea sângelui pentru analize și pierderi de sânge în circuitul de hemodializă – se egalează cu 1-2 g/an, pierderea de sânge fiind la nivelul 3,5-5 l anual). Majoritatea pacienților, care inițiază tratamentul prin hemodializă, suferă de deficit de fier. Actualmente administrarea intravenoasă a preparatelor de fier este considerată unică opțiune de suplinire a depoului acestui preparat la pacienții aflați la hemodializă. La pacienții, tratați prin dializă peritoneală, se acceptă și administrarea preparatelor perorale. Administrarea fierului este obligatorie în caz de tratament cu eritropoietină, deoarece depo-ul de fier la pacienții renali se epuizează rapid din cauza aportului insuficient al acestui microelement. Valorile-țintă în tratamentul antianemic al pacientului dializat sunt prezentate în Tabelul 1 [1, cu modificări].

În tratamentul anemiei fierodeficitare actualmente se utilizează un număr mare de preparate perorale, inclusiv: sulfatul de fier, ce conține 65 mg de fier elementar într-un comprimat; fumaratul de fier, cu conținut de 66 sau 100 mg de fier elementar într-un comprimat; complexul polizaharatului de fier, conținând 50 mg într-un comprimat sau 100 mg/5 ml sirop de fier elementar; complexul cu fierul hemic, ce conține 50 mg de fier elementar într-un comprimat. Ultimul medicament se produce din sângele bovinelor. Teoretic este asociat cu absorbția sporită în tractul gastrointestinal, lipsa interacțiunilor cu alte medicamente și rata redusă de efectele adverse gastrointestinale. Prețul medicamentului este superior altor preparate perorale de fier. Doza zilnică recomandată de fier elementar per os este în medie 150-200 mg/zi, ea se realizează prin administrarea a 2-4 tablete în funcție de conținutul de fier elementar într-o tabletă. Perioada de tratament durează timp de 3 luni, fiind urmată de administrare profilactică îndelungată a medicamentului utilizat, de obicei 50-67 mg de fier elementar pe zi [1-4].

Tabelul 1

Valorile-țintă în tratamentul anemiei cauzate de IRC

Indicele	EBPG, 2004	NICE, 2006	CARI, 2005
Hemoglobină (eficiența tratamentului)	> 110 g/l timp de 4 luni după începutul tratamentului Pacienților cu DZ și/sau cu patologie cardiovasculară asociată nu se recomandă realizarea nivelului de hemoglobină > 120 g/l Pacienții tineri pot atinge nivelul de hemoglobină până la 140 g/l		
Feritină serică (deficitul absolut de fier)	200-500 µg/l	100-500 µg/l (dializă peritoneală) 200-500 µg/l (hemodializă)	minimal >100 mg optimal 200-500 mg
Saturația transferinei (deficitul relativ de fier)	30-40%	>20% (cu excepția cazurilor, când feritină > 800 µg/l)	minimal >20% optimal 30-40%
% eritrocitelor hipocrome	< 2,5%	<6% (cu excepția cazurilor, când feritină > 800 µg/l)	minimal <10% optimal <2,5%

**Notă:** EBPG – European Best Practice Guideline; NICE – National Institute of Clinical Excellence; CARI – Caring for Australasians with Renal Impairment

Avantajele relative ale tratamentului cu preparatele intravenoase de fier la pacienții aflați la substituția artificială a funcției renale cuprind: independența relativă față de complianța pacienților și comoditatea administrării (preparatele intravenoase se introduc de 1-2 ori pe an în 1-5 prize), numărul redus de reacții gastrointestinale adverse, suplینirea unimomentană a depo-ului de fier, eficiența dovedită în reducerea dozei de eritropoietina în caz de tratament simultan [2-3].

În același timp, administrarea preparatelor intravenoase este asociată și cu un număr de dezavantaje: există riscul de complicații anafilactice și alergice, potențial letale (1-3 cazuri pe un milion de administrări), dezvoltarea complicațiilor locale cu compromiterea accesului vascular, creșterea riscului de infecții și evenimente cardiovasculare, iar la o parte din pacienți este asociată cu neutilizarea fierului și cu acumularea lui consecutivă în organe și țesuturi. Este important de menționat și prețul ridicat al preparatelor intravenoase de fier în comparație cu cele perorale [4].

Administrarea preparatelor perorale de fier la pacienții dializați este asociată cu următoarele probleme: absorbția fierului din tractul gastrointestinal este scăzută în condiții de mucozită generalizată cauzată de intoxicație uremică; interacțiunea cu alte preparate coadministrate (ex. fixatorii de fosfați) reduce absorbția fierului; simultan este caracteristică rata sporită a efectelor adverse gastrointestinale [2-4]. Astfel, putem evidenția 2 probleme principale, care previn realizarea efectului benefic al preparatelor perorale de fier la pacienții dializați: complianța redusă cauzată de rata sporită de efecte adverse și efectul clinic scăzut, datorat absorbției reduse.

Luând în considerație avantajele și dezavantajele sus-descrie ale preparatelor intravenoase și perorale de fier administrarea unui preparat peroral cu biodisponibilitatea înaltă și profilul agreabil al efectelor adverse poate deveni o alegere de succes la pacienții dializați.

Fersinol Z<sup>®</sup> reprezintă un preparat complex, care include diferite medicamente, care se completează reciproc în realizarea efectului antianemic. Suplimentar la efectul antianemic are acțiune antioxidantă. Produsul se livrează sub formă farmaceutică de capsulă, ceea ce minimizează efectele adverse posibile din partea tractului gastrointestinal, reduce interacțiunile medicamentoase și crește biodisponibilitatea lui. O capsulă de medicament include următoarele componente active: Sulfat de fier liofilizat (150 mg), acidul folic (0,5 mg), acidul ascorbic (50 mg), mononitrat de tiamină (2 mg), riboflavină (2 mg), clorhidrat de piridoxină (1 mg), nicotinamidă (10 mg), sulfatul de

zinc (110 mg, din ele 25 mg – zinc). Substanțele auxiliare sunt farmacologic inerte. Acțiune directă antianemică are sulfatul de fier (fierul intră în componența hemului), vitamina C (facilitează absorbția fierului din intestin) și acidul folic (facilitează procesele de multiplicare celulară, ceea ce este important pentru celulele cu multiplicare rapidă, inclusiv din țesutul hematopoietic). Zincul crește absorbția vitaminelor din tractul gastrointestinal și de asemenea contribuie la hematopoieză. Alți componenți ai Fersinolului Z<sup>®</sup> condiționează ameliorarea proceselor metabolice în organism. Combinația vitaminelor și microelementelor asigură acțiunea complexă a preparatului și crește complianța pacienților.

Conform datelor producătorului Fersinol Z<sup>®</sup> se recomandă pentru profilaxia și tratamentul deficitului asimptomatic de fier, anemiilor fierodeficitare, inclusiv în timpul sarcinii și pe parcursul perioadei de alăptare, după intervenții chirurgicale, după iradiere cu radiații ionizante și la pacienții dializați. Datorită compoziției combinate poate fi utilizat pentru reducerea manifestărilor hipo- și avitaminzelor vitaminelor grupei B și C. De administrarea acestui preparat pot beneficia persoanele, care se ocupă cu sport de performanță sau activitatea cărora este legată cu efortul fizic semnificativ.

Datele, prezentate de producător, relevă incidența mai rară a reacțiilor adverse în comparație cu alte preparate perorale de fier. Spectrul reacțiilor adverse nu este diferit de cel raportat pentru alte preparate de fier: gastrointestinale (greață, pirozis, constipații sau diaree), alergice ușoare, eventual, tulburări de somn. Contraindicațiile sunt similare cu alte preparate de fier: hipersensibilitatea la componentele preparatului. Preparatul medicamentos nu se recomandă a fi administrat în hemosideroză, hemocromatoză, insuficiență hepatică. Nu este eficient în alte tipuri de anemie cu excepția celor cauzate de deficit de fier și acid folic. Absorbția fierului este micșorată de tanina din ceaiul negru, proteinele din lactate, acizii organici, sărurile de calciu, fosfați, fitină, colestiramină, antiacide, tetraciline și penicilamină.

### Concluzie

Cu toate că la momentul actual administrarea preparatelor intravenoase de fier se consideră o opțiune preferabilă la pacienții dializați, această opinie poate fi modificată în caz de apariție pe piață a preparatelor perorale de fier, care asigură micșorarea ratei efectelor gastrointestinale adverse și în același timp demonstrează o biodisponibilitate sporită. Livrarea preparatelor perorale de fier în forma incapsulată (ex. Fersinol Z<sup>®</sup>)

eventual permite realizarea acestor obiective, iar componentele suplimentare ale medicamentului contribuie la realizarea efectului antianemic. Administrarea astfel de preparate reprezintă

prima alegere în suplinirea deficitului de fier la pacienții cu malabsorbție, aflați sub tratamentul polimedicamentos și cu riscul sporit de dezvoltare a efectelor gastrointestinale adverse.

### Bibliografie

1. TĂNASE A., CEPOIDA P., Insuficiența renală // "Tipografia-Sirius" SRL, Chișinău, 2009, 380 pp.
2. ROGER S., The CARI Guidelines – Caring for Australasians with Renal Impairment Haematological Targets, 2005, 24 pp.
3. MACDOUGALL I., Experience With Intravenous Iron in Nephrology // *Semin Hematol* 43(suppl 6):S9-S12
4. QUNIBY W., Treatment of Iron-deficiency Anemia in Nondialysis and Hemodialysis-dependent CKD Patients // *US Renal Disease*, 2006, pp. 45-49

## HEMODIAFILTRAREA – TRECUT ȘI PREZENT

### HEMODIAFILTRATION – PAST AND PRESENT

**Natalia Cornea, Adrian Tănase**

*Centrul Dializă și Transplant Renal IMSP Spitalul Clinic Republican  
Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală USMF "N. Testemițanu"*

#### Summary

Hemodiafiltration (HDF) is an extracorporeal renal-replacement technique using a highly permeable membrane, which offers combination of diffusion and convection to enhance solute removal in a wide spectrum of molecular weights. In this way, ultrafiltration exceeds the planned fluid loss in the patient, and replacement fluid must be administered to achieve the target fluid balance. Over the years, various HDF variants have emerged, HDF on-line has been developed. This article provides a brief review of the history of HDF all over the world and in Moldova. The Founding Father of diafiltration is L. Henderson who in 1967 published the first article on the use of ultrafiltration and fluid replacement (diafiltration) as a method of blood cleansing. Clinical and laboratory research attempted at identifying "uremic toxins" of various molecular size and stimulated the development of dialysis strategies aimed at their optimal removal by more biocompatible membranes designed for both diffusive and convective procedures.

#### Introducere

De la începutul utilizării practice a tratamentului prin dializă s-au făcut nenumărate încercări de combinare a proceselor de difuziune și convecție pentru substituția funcției rinichilor. Inițial au fost utilizate doar cunoștințele existente în industrie – fenomenul de difuzie, iar dializatorul servea doar pentru schimb de substanțe. Câteva decenii mai târziu au fost apreciate avantajele convecției și utilizate în practică.

**Hemodiafiltrarea** (HDF) reprezintă o tehnică extracorporeală de substituție a funcției renale, cu utilizarea membranelor înalt permeabile, ce oferă combinarea difuziei și convecției în scopul creșterii înlăturării substanțelor cu un spectru larg al greutateii moleculare.

#### Dezvoltarea hemodiafiltrării

La începutul secolului XX, avea loc evoluția și perfecționarea tehnicilor de dializă. Au apărut metode de epurare cu

predominarea proceselor de difuziune (hemodializa), convecție (hemofiltrarea și hemodiafiltrarea), adsorbție (hemocarboperfuzia). Istoria apariției premizelor hemodiafiltrării datează din 1928 cu lucrările de cercetare a ultrafiltrării sângelui integral în scopuri analitice a lui Brull [1,2].

Totuși, prima utilizare a ultrafiltrării în scopul înlăturării toxinelor uremice poate fi oferită lui Malinow și Korzon [3], care în 1947, au descris utilizarea unui ultrafiltru de celofană de 0,8 m<sup>2</sup> la câinii uremici, în scopul „dublării funcției glomerulare” și prelungirii vieții lor. Fluxul sanguin de 100 ml/min și presiunea de 500 mm Hg au produs în rezultat doar 15-20 ml/min de ultrafiltrat, care a fost corespunzător înlocuit cu injecții intravenoase intermitente de soluție Krebs-Ringher. Pe parcursul unei perioade de 8 ore au fost extrase și ulterior substituie 7l lichid, iar azotul ureei serice a scăzut de la 175 până la 75 mg/dl. Prezentarea dializatorului cilindric rotativ bazat pe difuziune de către Koff ș.a. în 1944 a umbrit aceste