

Железодефицитная анемия в акушерско-гинекологической практике: актуальность проблемы и современные возможности терапии

Проблема железодефицитной анемии (ЖДА) в акушерско-гинекологической практике кажется на первый взгляд простой и легко решаемой, но в действительности очень далека от разрешения. Установлено, что анемия ассоциируется со снижением качества жизни пациенток, повышенным риском гемотрансфузии и связанных с ней осложнений, ухудшением исходов беременности и оперативных вмешательств. Однако несмотря на актуальность и наличие современных эффективных методов коррекции железодефицита, большое количество женщин по-прежнему страдают ЖДА. И связано это, скорее всего, с недостаточным вниманием врачей к данной проблеме.

О том, почему важно своевременно корректировать ЖДА и как правильно это делать, участникам научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы охраны материнства и детства в Украине» (24-25 сентября 2015 г., г. Киев) рассказали ведущие отечественные специалисты.

С докладом «Клиническая фармакология препаратов железа: что нового?» выступила заведующая кафедрой клинической фармакологии ИПКСФ Национального фармацевтического университета (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Анна Владимировна Зайченко.



Докладчик напомнила, что железо является эссенциальным микроэлементом для организма человека, выполняющим несколько жизненно важных функций. Среди них, в первую очередь, следует отметить транспорт кислорода

(входит в состав гемоглобина) и обеспечение окислительно-восстановительных реакций (входит в состав цитохромов и железогликопротеидов).

Соответственно, при развитии дефицита железа эти физиологические процессы нарушаются. Но благодаря наличию в организме депо железа (печень, селезенка, костный мозг) клинически значимая патология обычно развивается постепенно. Так, в развитии железодефицита выделяют три периода:

— прелатентный (утилизация железа преобладает над поступлением его в организм, но расход покрывается за счет имеющихся в организме депо железа). Эта стадия — пре-клиническая;

— латентный (депо истощено, однако железа еще хватает на эритропоэз). Характеризуется появлением первых клинических симптомов;

— ЖДА — снижение уровня гемоглобина из-за недостатка железа для его синтеза. Стадия развернутой клинической картины.

Причинами развития железодефицита и ЖДА могут быть кровотечения, повышенная потребность в железе, недостаточное поступление с пищей, нарушение всасывания и транспорта этого микроэлемента.

Наиболее уязвимой категорией населения в отношении железодефицита и ЖДА являются женщины репродуктивного возраста. У них суточная потребность в железе выше, чем у мужчин и неменструирующих женщин, и составляет в среднем 1,5-1,7 мг. При обильных менструальных кровотечениях она возрастает до 2,5-3 мг, в период беременности и нормально протекающих родов — примерно в 2 раза, во время лактации — в 10 раз.

Если повышенная потребность в железе вне беременности обычно связана с кровопотерей, то во время гестации железо усиленно расходуется вследствие интенсификации обмена веществ и увеличения объема циркулирующей крови. В I триместре потребность в нем не превышает таковую до беременности, во II триместре увеличивается до 2-4 мг, в III триместре — до 10-12 мг/сут. На увеличение объема циркулирующей крови в период беременности расходуется около 500 мг железа и еще примерно 450 мг депонируется в фетоплацентарном комплексе. Потери железа в послеродовой период (в связи с физиологической кровопотерей в III периоде родов) составляют в среднем

150 мг, при лактации — 400 мг. Чтобы компенсировать эти потери всасывание железа во время беременности усиливается и составляет в I триместре 0,6-0,8 мг/сут, во II триместре — 2,8-3 мг/сут, в III триместре — до 3,5-4 мг/сут. Однако перекрыть расход железа часто так и не удается, в связи с чем у 75% беременных и женщин в послеродовой период наблюдается ЖДА разной степени выраженности.

Выше шла речь о развитии железодефицита во время нормальной беременности и после физиологических родов. Но еще больше усугубляют ситуацию хронические инфекционные и неинфекционные воспалительные заболевания. Установлено, что повышенный уровень провоспалительных цитокинов подавляет продукцию эритропоэтина. Также известно, что плацента в условиях гипоксии способна в больших количествах продуцировать провоспалительные цитокины, угнетая тем самым эритропоэз.

И наконец, наиболее тяжелый железодефицит и ЖДА наблюдаются вследствие кровотечений — как в период гестации и в послеродовой период, так и у небеременных женщин.

Анемия оказывает выраженное негативное влияние на течение и исходы беременности, а также на общее состояние здоровья женщины, поэтому требует пристального внимания со стороны врачей и своевременного вмешательства. Для естественного восстановления запаса железа в организме после родов может потребоваться 4-5 лет, после обильной менструации — до полугода. Поэтому восполнять утраченное железо при уже имеющейся ЖДА с помощью диеты нерационально, а порой даже опасно. Рацион, богатый железом, является хорошим средством профилактики ЖДА, но не ее лечения. Для терапии ЖДА, особенно во время беременности и в период лактации, следует использовать препараты железа.

В нашей стране широко применяются препараты двухвалентного железа (сульфат железа и др.). Однако по целому ряду причин их нельзя считать оптимальным выбором, особенно для женщин в период гестации и лактации. Установлено, что при приеме препарата сульфата железа Fe^{2+} в большом количестве и за короткие сроки он проходит сквозь межклеточное пространство тонкого кишечника по механизму пассивной диффузии и попадает в кровь, где находится в двухвалентном не связанном с трансферрином состоянии. Такое железо инициирует окислительный стресс, вызывая поражение слизистой оболочки желудка и кишечника, эндотелия сосудов и других тканей. Соответственно, при использовании сульфата железа высок риск

передозировки и серьезных нежелательных явлений. Иногда для улучшения всасывания к сульфату железа добавляют витамин С, но это еще больше усиливает окислительный стресс и риск повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Кроме того, двухвалентное железо может взаимодействовать с пищей, образуя нерастворимые комплексы.

Совершенно иные характеристики имеют препараты трехвалентного железа, в частности гидроксид полимальтозный комплекс Мальтофер. Это водорастворимый макромолекулярный комплекс гидроокиси железа (III), у которого железное ядро окружено нековалентно связанными молекулами полимальтозы. Этот комплекс стабилен и не высвобождает ионы железа в физиологических условиях. Большой размер молекул, особенность структуры и полимальтозная оболочка комплекса практически не позволяют происходить бесконтрольной диффузии через мембрану слизистой оболочки кишечника по сравнению с гексамерными соединениями двухвалентного железа. Комплекс железа (III) попадает в энтероцит путем активного транспорта, а на выходе соединяется с апоферритином и уже в комплексе с ним поступает в кровь. Такой механизм всасывания исключает нахождение не связанного с белками токсичного для организма железа в крови.

Биодоступность препаратов железа следует оценивать не по уровню железа в крови, а по включению этого микроэлемента в структуру гемоглобина у пациентов с ЖДА. Результаты исследований с использованием рентгеноконтрастного железа (^{59}Fe) показали, что при приеме Мальтофера железо не циркулирует в крови в свободном состоянии, а быстро распределяется, депонируется и идет на синтез гемоглобина.

Также следует отметить, что гидроксид полимальтозный комплекс железа (III) не взаимодействует с другими лекарственными препаратами и продуктами питания и не вызывает повреждения энтероцитов и эндотелиоцитов. Частота желудочно-кишечных побочных эффектов на его фоне во много раз ниже, чем при приеме сульфата железа.

Для беременных оптимальным выбором может быть комбинированный препарат Мальтофер Фол, который помимо железа содержит фолиевую кислоту — крайне важный для нормального развития плода нутриент. Известно, что при беременности существенно повышается утилизация фолиевой кислоты, что обуславливает скрытый дефицит фолиевой кислоты примерно у 1/3 беременных. А этот дефицит, в свою очередь, ассоциируется с повышенным риском аномалий развития плода.

В ряде случаев применения пероральных препаратов железа недостаточно или оно невозможно, поэтому возникает необходимость в парентеральной заместительной терапии. Показаниями к ее применению считают:

- непереносимость пероральных препаратов железа;
- резистентность к лечению пероральными препаратами железа;
- тяжелую форму ЖДА (уровень гемоглобина <70 г/л);
- анемию при наличии язвенной болезни или операций на ЖКТ в анамнезе;
- анемию, ассоциированную с хроническими заболеваниями кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона);
- необходимость профилактики или коррекции анемии при хронических заболеваниях почек в преддиализный и диализный периоды;
- аутодонорство перед операцией;
- анемию при наличии противопоказаний к переливанию эритроцитарной массы;
- другие состояния, связанные с необходимостью быстрого насыщения организма железом.

При выборе парентерального препарата железа на первый план выходит безопасность. Среди всех лекарственных средств этой группы наиболее безопасным на сегодня считается сахарат железа. Так, результаты постмаркетинговых исследований безопасности некоторых препаратов железа в США показали наименьший риск развития побочных эффектов при применении сахарата железа (табл.).

На украинском фармацевтическом рынке представлен оригинальный сахарат железа Венофер и несколько его симиляров. Именно таким термином, а не генериками, следует называть копии сложных высокомолекулярных лекарств, от физико-химических свойств которых во многом зависит безопасность и эффективность терапии. В их разработке очень важную роль играет технологический процесс, и, как правило, получение точной копии препарата в обычных производственных условиях просто невозможно. Поэтому результаты исследований, полученных при изучении оригинального препарата, нельзя экстраполировать на биосимиляры. Для них необходимо проведение отдельных испытаний по клинической эффективности и безопасности (биоэквивалентности) для получения доказательств терапевтической эквивалентности.

К сожалению, сегодня симиляры сахарата железа выходят на рынок без необходимой клинической доказательной базы, при этом они могут иметь существенные отличия от оригинального препарата, в том числе по стабильности молекулы и, соответственно, безопасности терапии. Например, в исследовании Lee с соавт. (2013) было показано достоверное увеличение частоты нежелательных явлений, а особенно — флебитов — у пациенток групп симиляров в сравнении с группой препарата Венофер. В свою очередь Венофер, как отметила профессор, характеризуется доказанной эффективностью и безопасностью. Опыт его применения насчитывает уже более 16 млн пациенток-лет.

Таким образом, препараты Мальтофер и Венофер благодаря своим биофармацевтическим, фармакологическим, токсикологическим и терапевтическим свойствам могут быть оптимальным выбором для коррекции железодефицитных состояний, в том числе у пациенток в период беременности и лактации.

Продолжение на стр. 22

Таблица. Данные постмаркетинговых исследований безопасности некоторых парентеральных препаратов железа в США (I. Macdougall et al., 2001)		
Парентеральные препараты железа	Число побочных эффектов на 1 млн пациентов, которым вводили препарат	Число летальных исходов на 1 млн пациентов, которым вводили препарат
Сахарат железа (Венофер)	4,2	0,0
Глюконат железа	10,5	0,6
Декстранат железа	29,2	1,4

Железодефицитная анемия в акушерско-гинекологической практике: актуальность проблемы и современные возможности терапии

Продолжение. Начало на стр. 21

Роли препаратов внутривенного железа в реализации подхода «Управление системой крови пациента» у беременных высокого риска посвятила свое выступление **заведующая отделением акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юлия Владимировна Давыдова.**



Профессор подчеркнула, что ЖДА у беременных, особенно тяжелой степени, приводит к многочисленным обменным, гормональным и иммунным нарушениям и тем самым ухудшает акушерские и неонатальные исходы. Доказано, что даже у беременных с анемией легкой степени повышается риск задержки внутриутробного роста плода, преждевременных родов, перинатальной и ранней неонатальной смертности. Кроме того, кровопотеря в родах на фоне уже имевшейся анемии в течение беременности чаще требует проведения гемотрансфузии, а она, как известно, ассоциируется с рядом неблагоприятных последствий (несовместимость, инфицирование и др.). Кроме того, препараты крови достаточно дорогостоящие и не всегда доступны.

Во избежание ненужных гемотрансфузий и связанных с ними осложнений, а также для улучшения клинических исходов родов и хирургических вмешательств были разработаны основные принципы «Управления системой крови пациента» (Patient Blood Management). Этот подход подразумевает адекватную оценку состояния системы крови пациентки еще до родоразрешения или операции и проведение мероприятий по снижению рисков.

Данная стратегия включает в себя три основных компонента:

- оптимизацию объема крови и эритроцитарной массы;
- минимизацию потери крови;
- оптимизацию толерантности пациента к анемии.

В зоне повышенного риска проведения гемотрансфузии находятся следующие категории пациенток:

- с повышенным риском акушерского кровотечения: предлежание плаценты, многоводие, многоплодная беременность, преэклампсия, HELLP-синдром, плановое кесарево сечение;
- с нарушениями системы гемостаза: прием антикоагулянтов, преэклампсия, HELLP-синдром, болезнь Виллебранда, болезнь Верльгофа, носитель гена гемофилии, дефицит фактора XI, острая жировая дистрофия печени;
- с ожидаемыми затруднениями при гемотрансфузии вследствие наличия комплексных антител или редких фенотипов эритроцитов;
- с экстрагенитальной патологией: неоперированный врожденный порок сердца «синего» типа; онкологическая патология, выявленная во время беременности и потребовавшая проведения химиотерапии; механический протез клапана сердца, особенно в митральной позиции; наличие в анамнезе лимфогранулематоза, лимфобластного или миелобластного лейкоза, миелолифоидного заболевания; первичная легочная гипертензия, высокая легочная гипертензия на фоне врожденного порока сердца; портальная гипертензия с выраженным расширением вен пищевода; состояние после стентирования коронарных сосудов и др.

Наличие каких-либо отклонений в системе крови у этих категорий пациенток требует своевременного применения принципов «Управления системой крови пациента». Для коррекции ЖДА и латентного железодефицита показаны препараты железа. При этом

очень важен адекватный выбор препарата с учетом потенциальной эффективности и профиля безопасности. Основной выбор осуществляется между пероральными и парентеральными препаратами, а также между двух- и трехвалентным железом.

В клинических ситуациях, ассоциированных с окислительным стрессом (преэклампсия, ряд экстрагенитальных заболеваний), предпочтение однозначно следует отдавать препаратам трехвалентного железа (Мальтофер), а не сульфату железа, который характеризуется высоким риском усугубления окислительного стресса.

Применение внутривенных препаратов железа показано в таких ситуациях: непереносимость пероральных препаратов железа, анемия хронического заболевания, тяжелые осложнения со стороны ЖКТ после применения ионных препаратов железа, низкая комплаентность пациентки, необходимость быстрой коррекции анемии ввиду риска кровопотери при родоразрешении, при планируемом кесаревом сечении менее чем через 3 недели после выявления анемии.

Особого внимания заслуживает так называемая «анемия хронического заболевания». Идентифицировать ее помогает ряд биомаркеров (ферритин, гемоглобин, растворимые рецепторы трансферрина, С-реактивный белок и кальпротектин), а схема лечения, помимо внутривенного железа, должна включать предварительное лечение обострения заболевания, вызвавшего анемию.

Из внутривенных препаратов железа оптимальным выбором для беременных является оригинальный сахарат железа Венофер. Имеющиеся данные позволяют судить о высокой эффективности препарата Венофер в лечении анемии беременных, что во многих случаях помогает избежать гемотрансфузий и связанных с ними тяжелых трансфузионных осложнений. Венофер одобрен для применения во время беременности FDA и EMA, а также включен в британские протоколы лечения анемии у беременных.

Об особенностях периоперационного ведения пациенток с анемией рассказал **главный специалист ГУЗ г. Киева по вопросам акушерской реанимации, заведующий курсом акушерской анестезиологии НМАПО им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Руслан Афанасьевич Ткаченко.**



Докладчик отметил, что анемия является распространенной проблемой в оперативной гинекологии и акушерстве и при этом ассоциируется со значительным повышением послеоперационной заболеваемости и смертности.

Одной из наиболее частых причин периоперационной анемии является кровопотеря, обусловленная хирургическим вмешательством. Однако у значительной части пациентов анемия или латентный железодефицит наблюдается еще до операции вследствие хронических кровотечений, воспалительных заболеваний или патологии ЖКТ, нарушающей всасывание железа. Например, многоцентровое когортное исследование, проведенное Karkouti с соавт. (2008), показало, что распространенность предоперационной анемии у кардиохирургических больных варьирует от 22 до 30%.

Предоперационная анемия требует особой настороженности анестезиологов и хирургов, поскольку способна существенно ухудшать послеоперационный прогноз. Так, Musallam с соавт. (2011) проанализировали данные проспективного реестра 227425 больных, подвергшихся большому некардиохирургическим вмешательствам, из которых у 69229 (30,4%) отмечалась предоперационная анемия (уровень Hb <80 г/л). Авторы обнаружили, что предоперационная анемия, даже легкой степени,

ассоциировалась с худшими послеоперационными исходами и повышением 30-дневной летальности по сравнению с пациентами без анемии. Leichtle с соавт. (2011), проанализировав результаты лечения более 23000 прооперированных пациентов из базы данных Национальной программы улучшения качества хирургической помощи (National Surgical Quality Improvement Program, NSQIP), установили, что наличие анемии является независимым предиктором развития послеоперационных осложнений и более длительного пребывания в стационаре.

Профессор обратил внимание участников конференции на то, что оценка предоперационного состояния системы крови должна включать не только показатель гемоглобина и количество эритроцитов, но также уровень ферритина, который отображает состояние депо железа в организме и насыщение трансферрина (транспортного белка железа). Снижение данных показателей свидетельствует о дефиците железа даже при нормальном уровне гемоглобина, что уже требует соответствующей коррекции.

Традиционным подходом к лечению средне-тяжелой и тяжелой предоперационной анемии является переливание препаратов аллогенной крови. Обычно накануне оперативного вмешательства переливают 1-2 дозы эритроцитарной массы в зависимости от исходного уровня гемоглобина. Непосредственно перед операцией назначают один флакон кристаллоидов с целью восполнения потери жидкости в результате режима «ничего не вводить». Затем во время и после операции применяются кристаллоиды с целью замещения обычных потерь внеклеточной жидкости и небольших внутрисосудистых потерь. Если потеря крови увеличивается, дополнительно используют коллоиды для коррекции внутрисосудистой гиповолемии, а при необходимости и эритроцитарную массу. Но, к сожалению, многие врачи не знают о том, что такая тактика опасна для пациента и имеет более безопасную альтернативу.

Так, Chaiwat с соавт. (2009) установили, что переливание дополнительной единицы эритроцитарной массы увеличивает внутрибольничную смертность на 5%. Согласно результатам более свежего метаанализа Ferraris с соавт. (2012), который включил около 900 тыс. хирургических пациентов, увеличение количества доз перелитых препаратов аллогенной крови приводит к существенному росту госпитальной заболеваемости и смертности. При переливании 1-2 доз эритроцитарной массы показатель заболеваемости и смертности составил около 39% и 8%, 3-4 доз — около 47% и 9%, 7-8 доз — около 53% и 14%, более 10 доз — около 62% и 34% соответственно. В то же время у пациентов, которым не проводили инфузию эритроцитарной массы, показатель заболеваемости составил 11%, летальности — менее 1%. Согласно результатам метаанализа Marik с соавт. (2008), риски, ассоциированные с гемотрансфузией (ишемические нарушения, инфицирование, неблагоприятные кардиальные события, продление госпитализации, иммунные нарушения, повышение смертности), превысили ожидаемую выгоду от их использования в 93% исследований. Приведенные данные убедительно свидетельствуют о неприемлемости широкого использования гемотрансфузии в хирургической практике, в том числе в акушерстве и гинекологии.

Обоснованные опасения относительно негативных последствий как самой периоперационной анемии, так и аллогенной гемотрансфузии побудили клиницистов к отказу от рутинного применения переливания препаратов крови и поиску более безопасных вариантов лечения анемии. В руководстве Европейского общества анестезиологов за 2013 г. рекомендуется оценивать гематологический статус пациентов, которым рекомендована плановая операция, за 4-8 недель до вмешательства. При наличии анемии необходимо выяснить ее причину (дефицит железа, почечная недостаточность, воспаление) и в случае дефицита железа назначить пероральные или внутривенные препараты железа.

Иногда для коррекции анемии достаточно использовать пероральные препараты железа. Однако существенным недостатком такой терапии является ее большая продолжительность (от нескольких недель до нескольких месяцев), что приемлемо далеко не у всех пациентов. Пероральные препараты железа более целесообразно назначать для восполнения дефицита железа в послеоперационный период, когда сроки терапии не лимитированы.

Для более быстрой и безопасной коррекции анемии в предоперационный период больше подходят внутривенные препараты железа. В августе 2013 г. Litton с соавт. опубликовали в British Medical Journal систематический обзор и метаанализ, посвященный оценке влияния внутривенных препаратов железа на необходимость аллогенного переливания крови. В своих выводах авторы отметили, что применение вышеуказанных препаратов снижает риск переливания крови на 26% и приводит к более быстрому повышению концентрации гемоглобина, при этом смертность и частота нежелательных явлений не повышаются.

Одним из наиболее эффективных, безопасных и поэтому очень популярных препаратов внутривенного железа как в мире, так и в нашей стране является оригинальный сахарат железа Венофер. Он представляет собой коллоидный раствор, содержащий комплексное соединение железа с сахарозой в виде наночастиц сферической формы. Каждая частица включает ядро из оксидгидроксидов трехвалентного железа и оболочку из углевода, которая стабилизирует железное ядро. После парентерального введения комплекс захватывается ретикулоэндотелиальной системой и распадается на железо и углевод. Железо попадает в кровотоки, где оно связывается с транспортным белком трансферрином. Во многочисленных исследованиях Венофер показал высокую эффективность и безопасность в коррекции анемии, в том числе в периоперационный период. Для обеспечения максимальной безопасности терапии необходимо проводить предварительный тест на чувствительность. В течение 15 мин капельно вводят тест-дозу препарата в количестве 20 мл и при отсутствии побочных реакций вводят оставшиеся 80 мл раствора за 15-30 мин.

Если есть необходимость сократить время инфузии (для уменьшения затрат времени пациента и медперсонала) или необходимо введение больших разовых доз железа, предпочтительно следует отдавать появившемуся недавно на фармацевтическом рынке Украины инновационному препарату внутривенного железа Феринжент. Он представляет собой макромолекулярный карбоксималтозатный комплекс трехвалентного железа. В случае использования препарата Феринжент отсутствует необходимость в проведении теста на чувствительность. При этом дозу препарата, содержащую до 200 мг железа, можно вводить внутривенно болюсно, а 1000 мг железа — внутривенно капельно в течение 15 мин. Всего 15-минутная инфузия Феринжента обеспечивает восполнение депо на такое же количество железа, как при употреблении 6 кг свиной печени, переливании 4 единиц крови и приеме 100 таблеток препарата железа в течение 3 мес. Терапия препаратом Феринжент позволяет за 1 неделю повысить уровень гемоглобина в среднем до 20 г/л, за 2 недели — до 40 г/л (в зависимости от исходной выраженности железодефицита, коморбидного фона и т.д.).

Таким образом, доклады ведущих украинских специалистов еще раз подтвердили актуальность проблемы железодефицита и ЖДА в акушерско-гинекологической практике и акцентировали внимание на необходимости дифференцированного подхода к выбору препаратов для их коррекции. Было убедительно показано, что оптимальным выбором являются пероральные и парентеральные препараты трехвалентного железа (Мальтофер, Венофер, Феринжент), характеризующиеся наилучшим соотношением эффективности и безопасности. Столь широкая линейка препаратов железа (Венофер, Феринжент, Мальтофер) в различных лекарственных формах, представленная сегодня компанией Такеда на фармацевтическом рынке Украины, полностью обеспечивает индивидуальные потребности врачей и пациентов, которые возникают в реальной клинической практике при коррекции многочисленных видов ЖДА.

Подготовила **Наталья Мищенко**

UA/XMP/1115/0012

