

СУФЕР®

Sufer®

ЗАЛІЗА (III)-ГІДРОКСИД
САХАРОЗНИЙ КОМПЛЕКС
без декстрану¹

Fe

ВНУТРІШНЬОВЕННИЙ ПРЕПАРАТ ЗАЛІЗА
*для швидкої клінічної
і гематологічної корекції дефіциту гемоглобіну*

В **2** рази
швидше

*у порівнянні з іншими
формами препаратів заліза²*

 **ЮРІЯ·ФАРМ**

www.uf.ua



Лідер ринку
інфузійних препаратів
України



ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ СУФЕР®. СКЛАД. Діюча речовина: 1 мл розчину містить 20 мг заліза у вигляді заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу. **ЛІКАРСЬКА ФОРМА.** Розчин для внутрішньовенних ін'єкцій. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА.** Антианемічні засоби для парентерального введення. Препарати заліза. Код АТС. B03A C02. **ПОКАЗАННЯ.** Залізодефіцитні стани: при необхідності швидкого поповнення заліза (тяжка постгеморагічна анемія, терапія еритропоетином); при неефективності терапії пероральними препаратами заліза (синдром порушеного кишкового всмоктування, хронічний ентероколіт, неспецифічний виразковий коліт, після резекції шлунка, тонкого кишечнику). **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.** Суфер® вводиться тільки внутрішньовенно, шляхом довготривалої ін'єкції чи краплинно, а також у венозну ділянку діалізної системи. Засіб не призначений для внутрішньом'язового введення. Внутрішньовенне краплинне введення. Суфер® бажано вводити шляхом краплинної інфузії, щоб зменшити ризик розвитку артеріальної гіпотензії і небезпеку попадання розчину в навколівенний простір. Внутрішньовенне струминне введення. Суфер® можна також вводити внутрішньовенно повільно у вигляді нерозведеного розчину зі швидкістю 1 мл за хвилину (5 мл (100 мг заліза) вводиться за 5 хв), але максимальний об'єм розчину не повинен перевищувати 10 мл (не більше 200 мг заліза) за одну ін'єкцію. Суфер® можна вводити безпосередньо у венозну ділянку діалізної системи, суворо дотримуючись правил проведення для внутрішньовенної ін'єкції. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Гіперчутливість до компонентів препарату. Анемія, не пов'язана з дефіцитом заліза. Наявність ознак перенасичення організму залізом (гемосидероз, гемохроматоз) або порушення процесу його виведення. **ПОБІЧНІ ДІЯ.** Всі симптоми спостерігалися дуже рідко (частота виникнення < 0,01 % і > 0,001 %) і були тимчасовими; з боку нервової системи: запаморочення, головний біль, втрата свідомості, парестезії; з боку серцево-судинної системи: серцебиття, тахікардія, артеріальна гіпотензія, колаптоїдний стан, відчуття жару, приливи крові, периферичні набряки; з боку дихальної системи: бронхоспазм, задишка; з боку травної системи: біль в животі, біль в епігастрії, діарея, втрата смаку, нудота, блювання; з боку шкірних покривів: еритема, свербіння, висип, порушення пігментації, підвищення пітливості; з боку опорно-рухового апарату: артралгія, біль в спині, набряк суглобів, м'язовий біль, біль в кінцівках; з боку імунної системи: анафілактоїдні (псевдоалергічні) реакції, набряк гортані, обличчя; порушення загального характеру: астенія, біль в грудях, відчуття тягара в грудях, слабкість, нездужання, білідість, підвищення температури тіла, озноб; реакції в місці ін'єкції: біль і набряк. **КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ.** За рецептом. **ЛІТЕРАТУРА:** 1. Інструкція з медичного застосування препарату «СУФЕР®». 2. Al-Momen A.K., Al-Meshari A., Al-Nuaim L., Saddique A., Abotabib Z., Khashoggi T., Abbas M. Intravenous iron sacrose complex in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy// Eur.J. of Obstetr. and Gynecol. and Reprod.Biol.- 1996.-Vol. 69.-P.121-124. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. РСМ03 України № UA/13269/01/01 від 04.10.2013 №860. Перед використанням слід обов'язково ознайомитися з повною інструкцією з медичного застосування і загальними застереженнями. Розробка макету: ТОВ «Бі-Брайт Медія».

И.И. Князькова, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии
Харьковского национального медицинского университета

Анемия хронических заболеваний

Анемия хронических заболеваний – клинический синдром, сопровождающий различные заболевания, в том числе хронические инфекции, злокачественные новообразования, ревматоидный артрит и дисфункцию почек. Этиология анемии хронических заболеваний многогранна и недостаточно изучена.



И.И. Князькова

Продолжение. Начало в № 5.

Патогенез

До недавнего времени молекулярные механизмы и патогенез нарушений распределения железа при анемии хронических заболеваний были неизвестны. Однако исследования последних десятилетий позволили установить полифакториальные патофизиологические механизмы анемии хронических заболеваний (рис. 1). Так, секреция провоспалительных цитокинов при острой инфекции или хроническом заболевании может изменить системный метаболизм железа посредством избыточного синтеза ключевого железорегуляторного гормона гепсидина. Кроме того, гепсидин ингибирует экспорт железа из клеток, блокируя активность ферропортина. Избыток гепсидина является первопричиной снижения концентрации сывороточного железа и ассоциированного с этим нарушения нормального эритропоэза, наблюдающихся при анемии хронических заболеваний.

Установлена несомненная связь между активацией иммунных клеток и ответом провоспалительных цитокинов, которые угнетают выработку эритропоэтина в почках, подавляют пролиферацию клеток эритроидного ростка, сокращают продолжительность жизни эритроцитов и в целом способствуют дисрегуляции гомеостаза железа. Так, отмечено, что интерлейкин (ИЛ) 6, ФНО ингибируют синтез эритропоэтина в почках посредством активации гена GATA-2 и нуклеарного фактора и экспрессию трансферрина, вследствие чего снижается доставка железа в костный мозг и уменьшается захват железа эритроблантами. Провоспалительные цитокины оказывают влияние на процессы депонирования и транспорта железа. Установлено, что ИЛ-6 угнетает экспрессию белка ферропортина на мембране клеток-депо железа (энтероцитов, гепатоцитов, макрофагов). Он отвечает за транспорт железа из клетки наружу, таким образом, при уменьшении содержания ферропортина нарушается высвобождение железа из депо.

Итак, ключевым звеном патогенеза анемии хронических заболеваний является повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов, что приводит к угнетению синтеза эритропоэтина и значительно снижает его эффекты,

направленные на усиление пролиферации и созревания эритроидных предшественников.

Тяжесть анемии

В соответствии с предложенной ВОЗ (2008) классификацией выделяют 5 степеней тяжести анемии: 0 – норма (уровень гемоглобина ≥ 110 г/л); 1 – легкая

(95–109 г/л); 2 – умеренная (80–94 г/л); 3 – выраженная (65–79 г/л); 4 – тяжелая (угрожающая жизни; < 65 г/л).

Клиническая картина

Анемия воспаления, или анемия хронических заболеваний, как правило, возникает при различных патологических состояниях и не имеет специфичных

клинических проявлений. Отмечаются медленное развитие и, как правило, легкая степень анемии, стертая симптоматика или отсутствие клинических признаков. В большинстве случаев проявления основного заболевания преобладают над анемией, но иногда оно может манифестировать анемическим синдромом. При анемии хронических заболеваний могут наблюдаться усталость, слабость, бледность кожных покровов, сердцебиение, одышка, снижение толерантности к физической нагрузке.

Особо следует подчеркнуть, что при ряде хронических заболеваний имеются и другие факторы, приводящие к анемическому синдрому: железодефицит, недостаточность витамина B₁₂, фолиевой кислоты, повторные кровотечения, гемолиз, хроническая почечная недостаточность с абсолютным дефицитом эритропоэтина, инфильтрация костного мозга при гемобластозах или метастазах солидной опухоли. Подобные случаи не могут рассматриваться как анемия хронических заболеваний.

Диагностика

Анемии хронических заболеваний присущи определенные общие признаки. Как правило, это нормоцитарная анемия легкой степени тяжести (гемоглобин > 90 г/л), которая развивается в течение первых 2 мес на фоне инфекции, воспалительных заболеваний или злокачественного новообразования и не прогрессирует. При уровне гемоглобина < 80 г/л следует рассмотреть возможность наличия ≥ 1 дополнительного фактора риска. Кроме того, выраженность анемии часто коррелирует с активностью и продолжительностью основного заболевания (хронической инфекции, патологии соединительной ткани и др.). Так, при инфекционных процессах, протекающих с выраженной лихорадкой, тяжесть анемии больше, чем при менее интенсивной температурной реакции. При инфицированных ранах степень анемии ассоциируется с количеством патогенов. Продemonстрирована связь между тяжестью анемии и активностью ревматоидного артрита (лихорадкой, системными проявлениями, длительностью утренней скованности, количеством пораженных суставов, показателем СОЭ). При метастатическом поражении внутренних

Показатель	Анемия хронических заболеваний	ЖДА	Сочетание анемии хронических заболеваний и ЖДА
Уровень гемоглобина	снижен	снижен	снижен
Уровень железа в сыворотке крови	снижен	снижен	снижен
Общая железосвязывающая способность сыворотки крови	снижена	повышена	
Показатель насыщения трансферрина	снижен	снижен	снижен
Уровень ферритина в сыворотке крови	в норме или повышен	снижен	повышен
Уровень растворимых трансферриновых рецепторов в сыворотке крови (sTfR)	в норме	повышен	в норме или повышен
Соотношение концентрации растворимых трансферриновых рецепторов к log уровня ферритина (индекс sTfR)	в норме (соотношение < 1)	повышено (соотношение > 2)	повышено (соотношение > 2)
Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови	повышен	в норме	повышен
Уровень гепсидина	повышен	снижен	

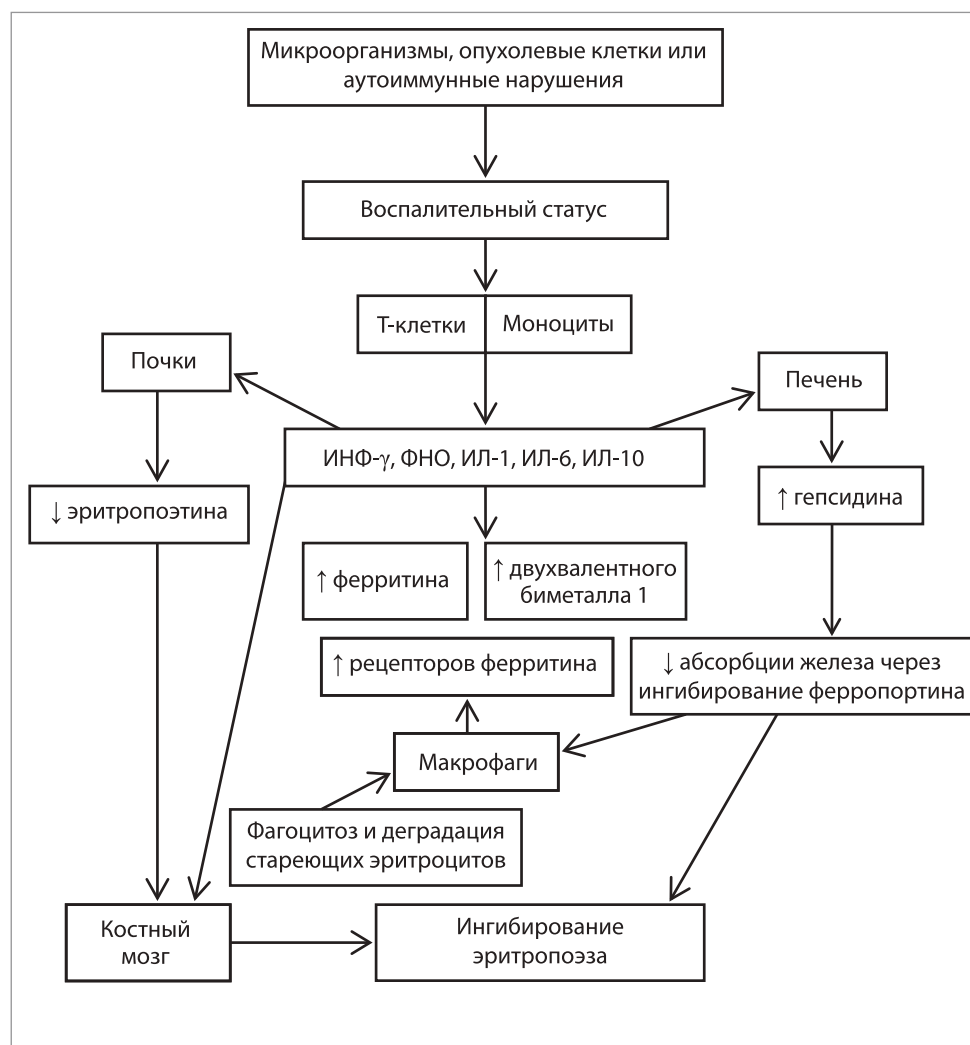


Рис. 1. Патофизиологические механизмы развития анемии хронических заболеваний (de Oliveira Junior W.V., 2015)

Продолжение на стр. 82.

И.И. Князькова, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии
Харьковского национального медицинского университета

Анемия хронических заболеваний

Продолжение. Начало на стр. 81.

органов выраженность анемии обычно больше, чем при локализованном раке, однако в этом случае следует учитывать возможность повторных кровопотерь и метастазов в костный мозг.

Дифференциальный диагноз анемии хронических заболеваний

Критерии дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний перечислены в таблице 2, чувствительность и специфичность маркеров отражены в таблице 3. Показано, что ЖДА

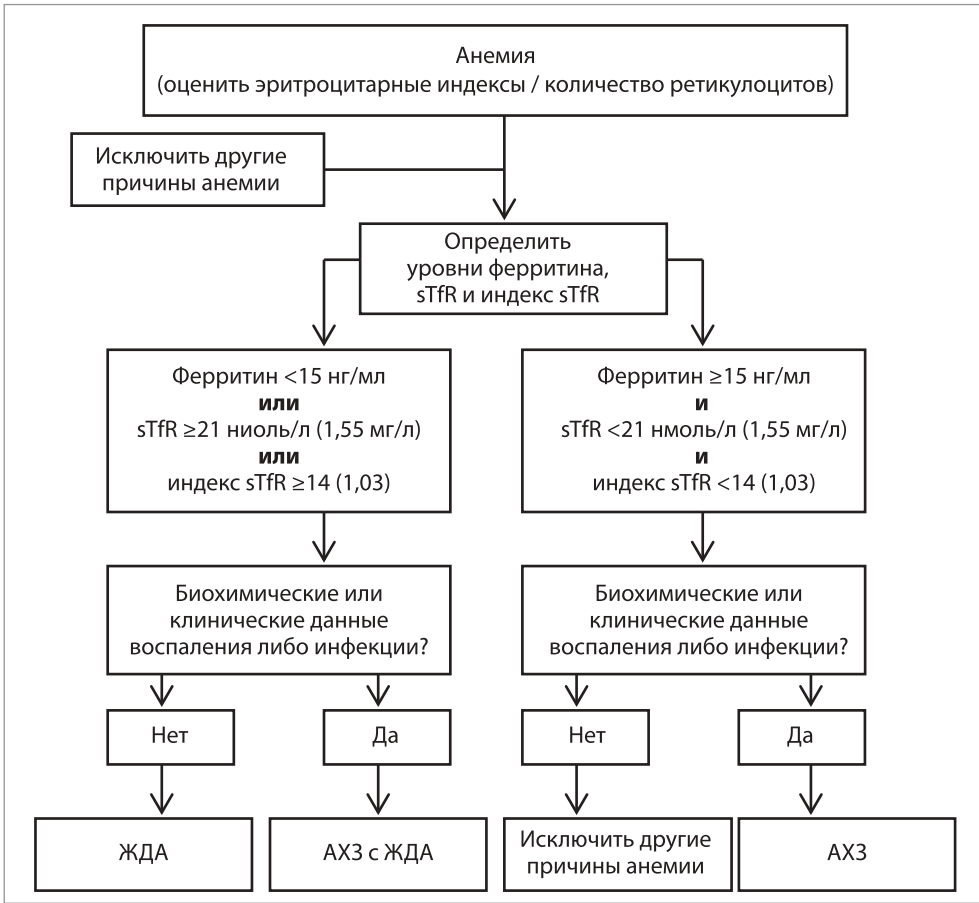


Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний, ЖДА и анемии хронических заболеваний с ЖДА

Примечание: АХЗ – анемия хронических заболеваний.

Таблица 3. Чувствительность и специфичность ферритина, растворимых трансферриновых рецепторов (sTfR) и индекса sTfR при использовании по отдельности и в комбинации (Skikne B.S., Punnonen K., Caldron P.H. et al., 2011)*		
Показатель	Чувствительность (доля пациентов с ЖДА или ЖДА и анемией хронических заболеваний, %)	Специфичность (доля пациентов с анемией хронических заболеваний без сопутствующей ЖДА, %)
Ферритин <15 нг/мл	41	96
Ферритин <30 нг/мл	59	93
sTfR ≥21 нмоль/л (≥1,55 мг/л)	86	49
Индекс sTfR ≥14 нмоль/л (≥1,03 мг/л)	81	83
Ферритин <15 нг/мл (или) sTfR ≥21 нмоль/л (≥1,55 мг/л) (или) индекс sTfR ≥14 (≥1,03)	92	49

Примечание: * одновременное применение 3 параметров увеличивает частоту выявления ЖДА в >2 раза – с 41% (определение только уровня ферритина) до 92% (оценка содержания ферритина, sTfR и индекса sTfR).

Таблица 4. Различные варианты лечения анемии воспаления у пожилых людей (Mascio A., Madeddu C., 2012)		
Лечение в соответствии с клиническими данными	Основная причина	Польза/риск
Эритропоэстимулирующие препараты	Дефицит эритропоэтина	Увеличение уровня гемоглобина, уменьшение выраженности усталости, улучшение качества жизни / снижение выживаемости
Препараты железа per os	ЖДА (ферритин <30 нг/мл)	Увеличение концентрации гемоглобина / низкая кишечная абсорбция, побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, низкий комплаенс
Препараты железа внутривенно	Анемия воспаления с функциональным железodefицитом	Улучшение ответа гемоглобина на эритропоэстимулирующие препараты / госпитализации, реакции при введении
Лактоферрин	Анемия воспаления с функциональным железodefицитом	Улучшение ответа гемоглобина на эритропоэстимулирующие препараты; модуляция распределения железа; уменьшение воспаления / побочные эффекты

характеризуется истощением запасов железа (снижением концентрации сывороточного железа, ферритина и компенсаторным повышением содержания эритропоэтина) и сопровождается активацией факторов иммунной системы (повышением уровня ИЛ-1β, растворимой молекулы межклеточной адгезии sICAM-1 и, при легкой и средней степени анемии, увеличением содержания лактоферрина). В отличие от ЖДА анемия хронических заболеваний характеризуется недостаточностью запасов железа (снижением уровня сывороточного железа) без активационной реакции эритропоэтина на анемию и сопровождается активацией иммунной системы (повышением содержания ферритина, ИЛ-1β, sICAM-1 и лактоферрина). В исследовании B.S. Skikne, K. Punnonen, P.H. Caldron и соавт. (2011) установлено, что дополнительное определение уровня sTfR и индекса sTfR наряду с содержанием сывороточного ферритина значительно улучшает диагностику ЖДА. Доступность этих исследований повысилась с появлением автоматизированного гематологического анализатора (используется в стационарах и клинических лабораториях) (рис. 2).

Лечение

Поскольку анемия хронических заболеваний является вторичным проявлением основной патологии, лечение последней будет корректировать и анемию. Однако подобная терапия возможна не всегда. Непосредственно лечение анемии рассматривается в том случае, если она ухудшает работоспособность и качество жизни пациента или восстановление в процессе ведения основного заболевания. При этом такие жалобы, как усталость или недомогание, могут быть проявлением тяжелого воспалительного заболевания и цитокинзависимой активации, т. е. не иметь связи с анемией.

Основные принципы лечения анемии хронических заболеваний могут быть представлены следующим образом:

- терапия основного заболевания;
- специфические средства лечения (показаны только при анемии тяжелой степени, ограничивающей трудоспособность или повседневную активность);
- переливание эритроцитарной массы (при тяжелой анемии);
- эритропоэстимулирующие средства в комбинации с внутривенными препаратами железа или без таковых (терапия off label);
- методы в стадии разработки (инновационные эритропоэстимулирующие средства, антицитокиновые препараты и средства, влияющие на гепсидин и ферропортин).

На фоне лечения основного заболевания в комплексе с использованием препаратов железа отмечается нормализация гематологических и иммунологических показателей. При анемии хронических заболеваний взаимодействие ферритина, эритропоэтина, ИЛ-1β, лактоферрина и sICAM-1 способствует блокаде доставки железа в эритроцит, активизации иммунитета, что способствует компенсации основного заболевания и коррекции анемии.

Анемия хронических заболеваний не является зарегистрированным показанием к назначению эритропоэстимулирующих препаратов, однако последние могут рассматриваться в качестве альтернативы многократным трансфузиям эритроцитов. В небольших исследованиях отмечены положительные результаты применения эритропоэстимулирующих препаратов при анемии хронических заболеваний.

В исследовании DRIVE (Dialysis Patients' Response to IV iron and with Elevated Ferritin) проверяли гипотезу о том, что у диализных пациентов функциональный дефицит железа вследствие воспаления обуславливает резистентность к эритропоэтину. В работе принимали участие 134 диализных пациента с высоким уровнем ферритина (500-1200 нг/мл) и низкой степенью насыщения трансферрина (<25%), у которых, несмотря на введение высоких доз эритропоэтина, сохранялась анемия. Установлено, что внутривенное введение препарата железа (глюконат железа 125 мг внутривенно) привело к значительному увеличению уровня гемоглобина по сравнению с контролем. У участников исследования DRIVE, несмотря на исходно повышенные уровни сывороточного ферритина, дополнительное внутривенное введение препарата железа приводило к росту концентрации гемоглобина.

В случае если воспалительный процесс хронический, плохо контролируется или не зависит от какого-либо определенного заболевания (например, старение), особое значение приобретают альтернативные терапевтические стратегии (табл. 4).

Предполагается, что при анемии хронических заболеваний могут быть эффективны и другие способы, направленные на повышение доступности железа. Среди них использование малых молекул, ингибирующих активность гепсидина или интернализацию ферропортина, др. Такой подход также может быть более эффективен в сравнении с применением глюконата железа, поскольку уменьшает риск вызванного железом окислительного стресса.

В настоящее время проводятся экспериментальные и клинические исследования по оценке эффективности новых молекул, мишенью которых являются цитокины или гепсидин, ферропортин (табл. 5).

Антицитокиновые препараты, в частности тоцилизумаб и силтуксимаб, одобрены для лечения тяжелой воспалительной

Таблица 5. Перспективные подходы в лечении анемии хронических заболеваний			
Препарат	Группа	Показания	Ключевые результаты
Тоцилизумаб	рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса IgG ₁	одобрен для лечения ревматоидного артрита и ювенильного ревматоидного артрита	быстро снижает уровень гепсидина, оказывает коррегирующее влияние на анемию у больных с синдромом Каслмана или ревматоидным артритом
Силтуксимаб	химерное моноклональное антитело; связывается с ИЛ-6	одобрен для применения в США (2014)	обеспечивает снижение уровня гепсидина, оказывает коррегирующее влияние на анемию у больных с карциномой почки
Гепсидинсвязывающие средства	мишенью является гепсидин	моноклональное антитело (доклинические исследования, фаза I)	
		антикарины (доклинические исследования)	PRS-080: увеличение содержания сывороточного железа у обезьян
		шпигельмеры (фаза II)	NOX-H94: уменьшение выраженности ИЛ-6-индуцированной анемии на модели приматов
Ингибиторы продукции гепсидина	ингибирование рецепторов костного морфогенетического белка 1 типа	доклинические исследования	LDN-193189: благоприятное влияние на анемию на модели мышей с анемией воспаления
	нейтрализация костных морфогенетических белков	фаза IIa	белок гемоувелин уменьшает степень анемии на модели крыс с артритом, индуцированным пептидогликаном стрептококка группы A
	производные гепарина (доклинические исследования)		гепарин снижает экспрессию гепсидина у мышей и концентрацию гепсидина в сыворотке крови у пациентов
	инактивация мРНК гепсидина	доклинические исследования	уменьшение степени анемии на модели мышей с анемией воспаления
	дестабилизация мРНК трансферринового рецептора	доклинические исследования	уменьшение степени анемии у крыс с анемией воспаления
Блокаторы ферропортина	моноклональное антитело	фаза I	

патологии. В то же время изучена их эффективность в терапии анемии хронических заболеваний в аспекте клинической симптоматики и качества жизни пациентов, однако необходимы дальнейшие исследования для оценки влияния на исходы основного заболевания, а также безопасности лечения и его побочных эффектов.

Выводы
Анемия воспаления может определяться при инфекционном процессе (бактериальные, вирусные или грибковые инфекции), а также при аутоиммунных заболеваниях, в частности при системной красной волчанке, ревматоидном артрите и др. К появлению анемии хронических заболеваний также приводят хронические состояния,

сопровожающиеся незначительно выраженным воспалением, например новообразованием, ХБП, ХСН и др. Кроме того, постулируется подобный патогенез развития анемии в процессе старения, при котором отмечается активация провоспалительных цитокинов. Исследования последних десятилетий позволили установить полифакториальные

патофизиологические механизмы анемии хронических заболеваний.
Среди многочисленных патологических состояний, сопровождающихся дефицитом железа, основными являются ЖДА и анемия хронических заболеваний. Их дифференциальная диагностика представляет сложность для клиницистов. При анемии хронических заболеваний, как и при ЖДА, имеет место гипохромная анемия с низким содержанием сывороточного железа и одновременным увеличением показателей ферритина, а лечение препаратами железа не приводит к компенсации эритропоэза.
Применение современных диагностических тестов позволяет улучшить и ускорить диагностику анемии.
Поскольку анемия хронических заболеваний является вторичным проявлением основной патологии, лечение последней будет коррегировать и анемию, однако такой подход не всегда возможен.
Актуальной тенденцией является изучение новых молекул, мишенью которых являются основные патогенетические звенья анемии хронических заболеваний, в частности цитокины, гепсидин, ферропортин. На сегодня большая часть этих молекул находится на стадии экспериментальных исследований, другие изучаются в доклинических и клинических испытаниях.

Список литературы находится в редакции. 

Асоціація педіатрів України
Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

**ХІІІ З'їзд
ПЕДІАТРІВ УКРАЇНИ
«Актуальні проблеми
педіатрії»**

11-13 жовтня, Київ

Основні теми

- Актуальні питання організації медичної допомоги дітям.
- Проблеми розвитку і виховання дитини в сучасних умовах.
- Удосконалення надання медичної допомоги новонародженим.
- Сучасні аспекти раціонального вигодовування дітей раннього віку.
- Шкільна педіатрія: Актуальні проблеми адаптації та захворюваності школярів.
- Дитяча інвалідність: Медичні, педагогічні та соціальні аспекти.
- Проблеми інфекційної патології дитячого віку та вакцинації.
- Дотримання прав дитини та проблеми соціальної педіатрії на сучасному етапі.



**Науково-практична конференція з міжнародною участю
«Сучасні аспекти судинно-ендокринних захворювань органа зору.
Алгоритми лікування ендокринних захворювань – міждисциплінарний підхід»**

22 квітня 2016 рік

**Місце проведення: м. Київ,
Бізнес-готель «Президент Готель», вул.Госпітальна, 12.**

Початок реєстрації о 7:30, Конференц-зал.

