



Мальтофер®

Железа (III) гидроксида полимальтозат



Идеальный партнер в лечении железодефицитной анемии¹

Доказанная эффективность²⁻⁵

Безопасность

- Токсичность в 10 раз ниже, чем у сульфата железа^{2,4}
- Минимальная частота побочных реакций, меньше отказов от терапии⁶

Удобство применения

- С пищей и лекарственными препаратами взаимодействие не наблюдалось⁷⁻¹⁰



Литература: 1. Карпенко Н., «Лечение железодефицитной анемии при беременности», «Здоровье Украины», Тематический номер: гинекология, акушерство, репродуктология, №4, 2012 г. 2. Toblli, J.E., Brignoli, R. Iron(III)-hydroxide Polymaltose Complex in Iron Deficiency Anemia. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 431-438. 3. Hajnaczký, K., Demeter, J., Székely, P., Udvardi, E. Our Experiences Gained in the Tolerability Study of Maltifer® Chewing Tablet in the Prevention and Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. Magyar Néorvosok Lapja 65, 1, 2002. 4. Geisser and Müller Drug Research (1987) 37:100-104. 5. Ortiz R., Toblli JE, Romero JD, et al. J Matern Fetal Neonatal Med 2011 Epub ahead of print. 6. Jacobs, P., Wood, L. and Bird A.R. (2000) Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulfate in the treatment of anemia. Hematology, Vol. 5: 77-83. 7. Burckhardt-Herold, S., Klotz, J., Funk, F., Büchi, R., Petrig-Schäffland, J., Geisser, P. Interactions between Iron(III)-hydroxide Polymaltose complex and Commonly Used Drugs. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 360-369. 8. Funk, F., Candlini, C., Geisser, P. Interactions between Iron(III)-hydroxide Polymaltose Com-plex and Commonly Used Medications. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 370-375. 9. Geisser, P. In vitro Studies on Interactions of Iron Salts and Complexes with Food-Substances and Medicaments. Drug Research 1990; Vol. 57(6A): 439-452. 10. Инструкция по медицинскому применению препаратов Мальтофер® и Мальтофер® ФОЛ.

Действующее вещество: 1 таблетка содержит: 357 мг железа (III) гидроксида полимальтозат, что эквивалентно 100 мг железа. **Лекарственная форма.** Таблетки жевательные. **Фармакотерапевтическая группа.** Антианемические средства. Препараты железа (III) для перорального применения. Код АТС В03А В05. **Показания.** Лечение латентного дефицита железа (ЛДЖ) и клинически выраженного дефицита железа (железодефицитная анемия — ЖДА). Профилактика дефицита железа во время беременности, в период кормления грудью, у женщин в репродуктивном периоде, у детей, подростков, взрослых (например, вегетарианцев и людей пожилого возраста). **Фармакологические свойства. Фармакодинамика.** Препарат содержит железо в виде полимальтозного комплекса гидроксида железа (III). Этот макромолекулярный комплекс стабилен и не выделяет железо в виде свободных ионов в желудочно-кишечный тракт. Структура препарата сходна с природным соединением железа — ферритином. Благодаря такому сходству железо (III) попадает из кишечника в кровь путем активного всасывания. Железо, которое всосалось, связывается с ферритином и сохраняется в организме, преимущественно в печени. Позднее в костном мозге оно включается в состав гемоглобина. Железо, входящее в состав полимальтозного комплекса гидроксида железа (III), не обладает проокислительными свойствами, присутствующими простыми солями железа. Препарат железа имеет вид полимальтозного комплекса гидроксида Fe³⁺. Извне многоядерные центры гидроксида Fe³⁺ окружаются множеством нековалентно связанных молекул полимальтозы, образуя комплекс с общей молекулярной массой 50 тысяч Дальтон, который является настолько большим, что его диффузия через мембраны слизистой оболочки кишечника приблизительно в 40 раз ниже, чем у гексагидрата Fe²⁺. Восприимчивость к окислению липопротеинов очень низкой плотности и липопротеинов низкой плотности снижается. **Побочные реакции.** Со стороны пищеварительного тракта. Очень редко (< 1/10000): боль в животе, тошнота, запор, метеоризм, диарея, боль в эпигастриальной области, диспепсия, рвота. Со стороны иммунной системы. Очень редко (< 1/10000): анафилаксия, крапивница, сыпь, экзантема, зуд. **Другие.** На фоне лечения препаратом Мальтофер® возможен темный цвет испражнений, обусловленный выделением железа, которое не всосалось. Это не имеет клинического значения. **Категория отпуска.** По рецепту. Р.С. МЗ Украины № UA/5869/02/01 от 13.04.12, UA/5870/01/01 от 11.05.12. **Информация для медицинских и фармацевтических работников,** для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

ООО «Такеда Украина»: 03150, г. Киев, ул. Красноармейская, 55-Г. Тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929. www.takeda.ua



MALFFPA-062015-78

Современный подход к ведению беременных с железодефицитной анемией

На сегодняшний день проблема экстрагенитальной патологии является одной из наиболее актуальных для современной медицины. По сути, понятие «экстрагенитальная патология» объединяет в одну группу различные синдромы, заболевания и патологические состояния у беременных, не связанные с гинекологическими заболеваниями, ни с акушерскими осложнениями, но представляющие высокий риск для здоровья матери и ребенка и даже угрожающие их жизни. Исходя из такого определения становится понятным, что данная группа заболеваний не может являться узкоспециализированной проблемой, и для ее решения требуется мультидисциплинарный подход, при котором особенно важно взаимодействие между специалистами различных профилей: акушерами-гинекологами, эндокринологами, кардиологами, кардиохирургами, хирургами, анестезиологами, репродуктологами. 12-13 мая 2016 года в г. Виннице при поддержке ОО «Ассоциация акушеров-гинекологов Украины», ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» и Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Современные аспекты сохранения и восстановления здоровья женщины». Подобные мероприятия являются хорошим примером взаимодействия специалистов различных медицинских направлений для решения наиболее важных вопросов сохранения здоровья женщины и ребенка в современных условиях. Кроме того, участие в таких конференциях отечественных и иностранных экспертов способствует качественному и быстрому развитию подходов к оказанию медицинской помощи беременным женщинам с различными патологиями в соответствии с мировыми стандартами, а также помогает определить наиболее важные направления дальнейших исследований и разработок.

Как уже говорилось ранее, экстрагенитальная патология представляет собой огромную группу различных синдромов и заболеваний, однако в этом обзоре речь пойдет об одном из наиболее распространенных осложнений при беременности, оказывающем неблагоприятное влияние на беременность, процесс родов, состояние плода и новорожденного, – железодефицитной анемии.



Первый доклад, заслуживающий особого внимания, касается ведения пациенток с острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ) и гриппом, на фоне которых очень часто развивается железодефицитная анемия. В своем докладе личным клиническим опытом поделился главный специалист

Городского управления здравоохранения г. Киева по вопросам акушерской реанимации, заведующий курсом акушерской анестезиологии Национальной медицинской академии послепломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Руслан Афанасьевич Ткаченко.

— По данным Киевского городского центра репродуктивной и перинатальной медицины, который специализируется на оказании помощи беременным с инфекционной патологией, частота инфекционных заболеваний у беременных женщин в 2014 году составляла более 50%. Однако, несмотря на высокую частоту таких вирусных инфекций, как гепатит С (16,3%), ВИЧ (22,8%), составляющих основную группу заболеваемости среди беременных женщин, не стоит также забывать и об опасности вируса гриппа. Следует отметить, что за последние несколько лет в Киевском городском центре репродуктивной и перинатальной медицины частота случаев ОРВИ и гриппа (A1/H1N1) у беременных несколько снизилась: с 434 случаев ОРВИ (из них 43 случая гриппа) в период 29.10.2009-01.02.2010 до 349 (32 случая гриппа) в период 01.01.2016-01.03.2016. Тем не менее показатели смертности среди беременных женщин с вирусом гриппа остаются довольно высокими.

Так, согласно данным ВОЗ (2009) частота случаев смерти беременных женщин с гриппом в отделениях анестезиологии и интенсивной терапии во всем мире составила 11,4-68,4%. По данным МЗ Украины, от вируса гриппа в период 2009-2010 гг. умерли 84 женщины и 5 – в период 2015-2016 гг., что косвенно указывает на эффективность внедренных организационных и лечебных мероприятий.

Особенностями клинического течения гриппа A1/H1N1 в 2015-2016 гг. являлись резкий подъем температуры тела до 39°C без продромального периода с проявлениями первичной иммуносупрессии и выраженной лейкопенией (<2×10⁹/л). Однако, несмотря на наличие выраженного интоксикационного синдрома, наиболее опасным проявлением вируса гриппа A1/H1N1 следует считать

нарушение дыхательной функции, в частности часто развивающуюся деструкцию легких (спонтанный пневмоторакс).

При госпитализации беременных с ОРВИ и гриппом всегда следует учитывать предикторы неблагоприятного течения заболевания и смертности:

- частота дыхания (ЧД) ≥25/мин;
- снижение уровня сатурации ниже 94%;
- снижение коэффициента оксигенации (PaO₂/FiO₂) ниже 200;
- уровень креатинина в крови ≥80 мкмоль/л.

В случае наличия данных прогностических факторов необходима срочная госпитализация в ОРИТ для оказания квалифицированной экстренной помощи и предотвращения развития дыхательного истощения и возможных осложнений, в том числе и летального исхода, что предполагает:

- оксигенотерапию;
- раннее проведение СРАР-терапии (Continuous Positive Airways Pressure – самостоятельное дыхание при постоянном положительном давлении в дыхательных путях).

При этом показаниями для проведения респираторной поддержки являются:

- увеличение тахипноэ (ЧД до 35/мин);
- снижение уровня SpO₂ до 90%;
- нарушение сознания на фоне гипоксии;
- снижение уровня PaO₂ до 60 мм рт. ст.;
- увеличение уровня PaCO₂ до 55 мм рт. ст.

Исходя из нашего личного опыта, при проведении СРАР-терапии показатели позитивного давления в конце выдоха должны находиться в пределах 7-10 см водного столба. В случае прогрессирующего понижения насыщенности крови кислородом (PaO₂ <60 мм рт. ст.) при 100% ингаляции кислородом, одышке (ЧД >40/мин), рефрактерной гипертензии или гипотензии и тахикардии (более 120 уд/мин) с острым нарушением сердечного ритма, акроцианозе и возбуждении на фоне гипоксии, мы рекомендуем переводить пациентку на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). При отсутствии адаптации пациентки к аппарату ИВЛ следует провести аналгезию и седацию. На 2-3 сутки ИВЛ требуется наложить трахеостому с последующим увлажнением трахеи растворами с антибиотиками и проведением систематического рентгенологического контроля и фибробронхоскопии.

Отдельным пунктом следует рассмотреть особенности подходов к проведению инфузионной терапии беременным женщинам с дыхательной

недостаточностью на фоне гриппа A1/H1N1 (пандемического). Прежде всего, объем инфузионной терапии нужно ограничить до минимума, жизненно необходимого для введения медикаментозных средств (не более 500 мл).

Одним из наиболее актуальных и дискуссионных вопросов медикаментозной терапии на сегодняшний день является применение кортикостероидов. Согласно последним рекомендациям ВОЗ и МЗ Украины кортикостероиды не рекомендованы к применению у пациентов с ОРВИ и вирусом гриппа, поскольку существуют данные о повышении репликации вируса на фоне приема кортикостероидов и увеличении резистентности микроорганизмов к антибиотикотерапии. Тем не менее, как показывает наш клинический опыт, если рассматривать дыхательную недостаточность у беременных женщин на фоне вирусной инфекции в качестве проявлений тяжелого респираторного дистресс-синдрома, по сути «шокового легкого», назначение кортикостероидов является оправданным решением. При этом наиболее рациональным подходом будет назначение препаратов бентаметазона в дозе 12-24 мг/сут с целью проведения противоточной и противошоковой терапии, что особенно важно для применения кортикостероидов у беременных с тяжелым течением ОРВИ и гриппа.

Антибиотикотерапию следует начинать с назначения цефалоспоринов в комбинации с макролидами (азитромицином или кларитромицином) и продолжать в соответствии с результатами бактериальных посевов. При выявлении метициллин-резистентного стафилококка следует назначать линезолид, цефтобиол, ванкомицин, а в случае верификации диагноза нозокомиальной пневмонии – карбапенемы. Для проведения противогрибковой терапии мы рекомендуем назначать препараты триазола (флуконазол). Не стоит также забывать, что необоснованное назначение более 2 групп антибиотиков крайне не рекомендовано с точки зрения развития антибиотикорезистентности.

Противовирусная терапия независимо от сроков развития заболевания должна включать назначение озельтамивира в двойной дозировке – 150 мг 2 раза в сутки. В случае развития рефрактерности иммунной системы к озельтамивиру следует прибегнуть к тройной противовирусной терапии (озельтамивир 150 мг 2 раза в сутки + римантадин 100 мг 2 раза в сутки + рибавирин 200 мг 3-4 раза в сутки).

Кроме того, беременным пациенткам с дыхательной недостаточностью на фоне ОРВИ и гриппа необходимо полноценное энтеральное питание (в случае проведения ИВЛ через трахеостому – зондовое), а также поступление в организм жидкости в объеме не менее 2-2,5 л энтеральным путем. Помимо этого, в комплексном лечении также следует назначать антигипоксанты (витамин Е), омега-3-компоненты, муколитическую и витаминотерапию (витамин С, аскорутин).

Как правило, у этой категории пациенток очень часто развивается сопутствующая железодефицитная анемия. К сожалению, большинство доступных препаратов для лечения анемии содержат двухвалентное железо, а значит, их применение ведет к образованию латентных гидроксильных радикалов, которые, в свою очередь, способствуют развитию оксидативного стресса. Исходя из этого, для лечения сопутствующей железодефицитной анемии у беременных с ОРВИ и вирусом гриппа требуется назначение препаратов трехвалентного железа, к которым относится хорошо известное на фармакологическом рынке Украины лекарственное средство Мальтофер. Структура препарата Мальтофер

Продолжение на стр. 36.

Современный подход к ведению беременных с железодефицитной анемией

Продолжение. Начало на стр. 35.

сходна с естественным соединением железа – ферритином. Благодаря такому сходству трехвалентное железо поступает из кишечника в кровь путем активного транспорта. Всосавшееся железо связывается с ферритином и депонируется в организме, преимущественно в печени. Затем в костном мозге оно включается в состав гемоглобина. Полимальтозный комплекс трехвалентного железа (Мальтофер) не обладает прооксидантными свойствами в отличие от простых солей железа (двухвалентного железа). Однако не всегда существует возможность перорального приема данной группы препаратов, и в этих случаях наиболее целесообразно применять их внутривенные формы. В нашей клинической практике мы используем препарат железа (III) – гидроксид сахарозного комплекса – Венофер, который разрешено использовать во II и III триместрах беременности. Отличительной чертой этого препарата является то, что введение 2-х ампул Венофера приводит к такому же повышению концентрации гемоглобина, как и переливание одной единицы крови (400 мл с концентрацией Hb=150 г/л). Препарат Венофер одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) и зарегистрирован во многих странах ЕС. В каждом конкретном случае его применения следует придерживаться прописанной в инструкции дозы и скорости введения с обязательным введением тест-дозы (20 мг).

Обобщая все вышесказанное, можно сделать вывод о том, что успех интенсивной терапии у беременных пациенток с ОРВИ и гриппом зависит от суммы следующих факторов:

- постоянный мониторинг жизненно важных функций организма;
- безоговорочное выполнение всех лечебных мероприятий;
- достаточная квалификация медицинского персонала;
- наличие необходимой медицинской аппаратуры, в том числе для проведения ИВЛ в различных режимах;
- наличие необходимых лечебных препаратов.



О целесообразности и особенностях унифицированного и персонифицированного подходов к ведению беременных пациенток с железодефицитной анемией рассказала в своем докладе **руководитель отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юлия Владимировна Давыдова.**

– Согласно данным проекта SHERG, реализованного в 2011 году, распространенность анемии у беременных в Европе колеблется в пределах 20-78%, что в среднем составляет 42,8% (L.E. Murray-Kolb, 2011). Кроме того, в исследовании С. Breumann, проводившемся в клинике, которой руководит автор, за 2013 год было зарегистрировано истощение депо железа у 50% беременных. Однако нижней границы уровня гемоглобина, при котором не могут определяться осложнения у матери и плода, выявлено не было. Тем не менее было доказано, что начиная с уровня гемоглобина 80-90 г/л его повышение на каждый 1 г/л снижает риск материнской смертности (С. Breumann, 2013).

Следует отметить, что анемия при беременности характеризуется не только утомляемостью, снижением работоспособности и невозможностью будущей матери справиться с привычными нагрузками, но и высоким риском преждевременных родов, задержки внутриутробного развития плода,

а также его предрасположенности к внутриутробному инфицированию и фетальному программированию.

Патогенез анемии во время беременности имеет переменный характер, из-за чего постановка диагноза не может основываться на одном только уровне гемоглобина. Прежде всего, необходимо определить причину снижения гемоглобина по анализу анамнеза и клинической оценке или по результатам последующих исследований, которые должны быть сделаны в дополнение к базовым диагностическим тестам (С. Breumann, 2013).

На сегодняшний день, в соответствии с унифицированным клиническим протоколом оказания первичной и вторичной (специализированной) медицинской помощи пациентам с железодефицитной анемией (приказ МЗ Украины от 02.11.2015 № 709), у отечественных клиницистов появилась возможность выбора наиболее оптимальной тактики ведения таких пациентов как с точки зрения унифицированного, так и персонифицированного подходов. Таким образом, можно выделить два сценария ведения пациентов с железодефицитной анемией:

- первый сценарий предполагает при диагностированном низком уровне гемоглобина назначение препарата железа перорально с контролем эффективности лечения через 3-4 недели. В случае отсутствия эффекта (подъем уровня гемоглобина на 10 г/л) уточняется причина анемии и дальнейшие действия соответствуют второму сценарию;

- второй сценарий, по которому мы действуем в клинике экстрагенитальной патологии на базе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», имеет следующую последовательность действий:

- 1) уточнение причины анемии (уровень ферритина);
- 2) исключение анемии хронического заболевания;
- 3) оценка развернутого анализа крови;
- 4) подозрение/исключение других причин анемии;
- 5) тщательный подбор препарата железа с целью обеспечения комплаенса к терапии.

Следовательно, имеющиеся на сегодняшний день нормативные документы позволяют каждому клиницисту выбрать метод лечения, использовать унифицированный и персонифицированный подход, а также добиться максимального результата, минимизируя возможные осложнения от отказа лечения, лечения не в полном объеме, индивидуальной непереносимости препарата.

Основным недостатком современных руководств по ведению пациенток с железодефицитной анемией является рекомендация к началу лечения on-demand (по требованию), без учета необходимой профилактики этих состояний. То есть, назначая терапию при определении низкого уровня гемоглобина, мы сталкиваемся с патологическими процессами, связанными со скрытым дефицитом железа, которые уже произошли. Это значит, что, несмотря на назначенное в соответствии с руководствами лечение (по требованию), изменения в фетоплацентарном комплексе, а также немедленные или отсроченные эффекты для плода уже произошли. Если же начать лечение при диагностированном истощении депо железа, то это позволит не только осуществить профилактику анемии посредством коррекции железодефицита, но и предупредить или минимизировать патофизиологические последствия для матери и плода.

Персонифицированный подход к лечению железодефицитной анемии в клинике экстрагенитальной патологии обусловлен следующими факторами:

- тяжестью основной патологии;
- высокой частотой анемии хронического заболевания (воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунные заболевания и т.д.);
- высоким риском пребывания пациентки в состоянии оксидативного стресса;

- высокой частотой досрочного родоразрешения;
- высокой частотой спонтанных преждевременных родов;
- отсутствием возможности ожидания эффекта от пероральных препаратов.

В случае отсутствия времени до проявления эффекта перорального препарата железа необходимо изменить тактику лечения анемии. К примеру, при ориентировочной дате родоразрешения менее 20 дней от начала лечения и уровне гемоглобина ниже 95 г/л, особенно в случае предполагаемых асистируемых вагинальных родов или кесарева сечения, нельзя дожидаться наступления эффекта таблетированного препарата – следует переходить на внутривенное введение препаратов железа.

Следует отметить, что мы в клинике рекомендуем как для перорального приема, так и для внутривенного введения только препараты трехвалентного железа: железо (III) – гидроксид полимальтозный комплекс (Мальтофер) и железо (III) – гидроксид сахарозный комплекс (Венофер). Применение препаратов сульфата железа ассоциировано с повышенным риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта независимо от дозы приема. Именно к этому выводу пришли Z. Tolkien и соавт. (2015), на основании проведенного метаанализа 7 рандомизированных клинических исследований с участием 1028 беременных женщин. Также был доказан и повышенный риск развития побочных реакций при приеме препаратов сульфата железа у пациенток с воспалительными заболеваниями кишечника.

Учитывая эти данные, нами в клинике экстрагенитальной патологии на базе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» был разработан следующий персонифицированный подход к лечению железодефицитной анемии у женщин во время беременности, родов и в послеродовом периоде.

- **Беременность:** целесообразно назначать препарат Мальтофер в дозе 100 мг 2 раза в сутки. Контроль эффективности следует проводить через 10 (уровень ретикулоцитов) и 21 день (уровень гемоглобина) после назначения терапии.

- **Предстоящее родоразрешение:** на первом этапе терапии проводится внутривенное введение в среднем 200 мг препарата Венофер (расчет по формуле Ганзони), с последующим назначением препарата Мальтофер 100 мг 2 раза в сутки.

- **Послеродовой период:** на первом этапе терапии при уровне гемоглобина 70-85 г/л необходимо провести внутривенное введение карбоксимальтозата железа в объеме 500 мг, при уровне гемоглобина <70 г/л – гемотрансфузия с вентиляцией легких в положении лежа на животе; вторым этапом терапии является обязательное назначение перорального препарата трехвалентного железа (Мальтофер) в дозе 100 мг 2 раза в сутки.

Таким образом, последствия несвоевременного выявления и эффективной коррекции дефицита железа и железодефицитной анемии могут быть разделены на немедленные и отсроченные. Поэтому применение персонифицированного подхода целесообразно в группах беременных высокого риска. В качестве стартовой терапии рекомендуется применять препараты железа (III) – гидроксид сахарозного комплекса для внутривенного введения (Венофер). В дальнейшем следует осуществить переход на пероральные формы железа (III) – гидроксид полимальтозного комплекса (Мальтофер).

Подготовил **Антон Вовчек**

С информацией по медицинскому применению препарата Венофер вы можете ознакомиться на сайте www.drlez.com.ua
UA/XMP/0616/0139

