

Ю.В. Давыдова, д. мед. н., профессор, руководитель отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии, **А.А. Огородник, Л.П. Бутенко**, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

К вопросу о пользе и безопасности применения препаратов внутривенного железа в акушерской практике

Несмотря на определенные успехи в диагностике и лечении, достигнутые за последние 20 лет, анемия продолжает оставаться одним из наиболее распространенных заболеваний в мире. Так, в 2010 году глобальный показатель распространенности анемии составил 32,9%, достигнув 2,2 млрд человек; при этом железодефицитная анемия (ЖДА) является наиболее частой патологией [1, 2, 7].

Анализируя причины такой распространенности анемии, ряд авторов пришли к выводу, что пероральные препараты железа (в основном сульфаты железа, исторически преобладающие в клинических рекомендациях разных стран), рутинно рассматривающиеся как вариант недорогой и эффективной терапии, **эффективны лишь при условии соблюдения их приема**, невзирая на побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1-4, 7].

С другой стороны, наличие воспалительных заболеваний кишечника, терминальной стадии заболевания почек, массивных акушерских кровотечений, аномальных маточных кровотечений, геморрагической наследственной телеангиэктазии, а также предстоящие обширные хирургические вмешательства (major surgery), бариатрическая хирургия предполагают неэффективность пероральных препаратов вследствие:

- невозможности за короткое время перед предполагаемым оперативным вмешательством восполнить уровень гемоглобина до физиологического уровня;
- вредности препарата при ухудшении основной патологии;
- увеличения частоты и тяжести развития побочных эффектов со стороны ЖКТ.

В этих условиях методом выбора является применение внутривенного железа (ВВЖ). В настоящее время 5 препаратов доступны в Соединенных Штатах Америки и 6 – в Европе. Опыт применения ВВЖ, основываясь на результатах опубликованных данных, свидетельствует о его эффективности и низкой частоте развития побочных эффектов (менее 1:200 000 введений) [3, 4].

Однако стоит остановиться на том, что имеет место сохраняющееся предубеждение против использования парентерального железа, в значительной степени основанное на опыте применения предыдущих препаратов, которые больше не доступны и которые были связаны с недопустимо высокой частотой возникновения анафилактических реакций.

В то же время препараты крови очень дороги. Так, в 2000-2001 гг. стоимость в Великобритании трансфузий для одного взрослого пациента составила 635 фунтов стерлингов для эритроцитарной массы, 378 – для свежезамороженной плазмы, 347 – для тромбоконцентрата, 834 – для криопреципитата, за последующие десять лет после этого исследования цена на вышеуказанные препараты крови значительно выросла [9, 11, 12].

В США обеспечение препаратами крови для хирургических пациентов, включая основные процессы подготовки и переработки, расходы на персонал, расходные материалы, прямые и не прямые затраты, составляет от 522 до 1183 долларов США [11, 12].

В Великобритании служба переливания крови предоставляет одну дозу эритроцитарной массы за 130 фунтов стерлингов, однако общая стоимость обеспечения и трансфузии препаратов крови в 2000-2001 гг. составила 898 млн фунтов стерлингов с последующим ежегодным повышением на 17% [11, 12].

Необходимо признать, что трансфузиология является дорогостоящим мероприятием, поэтому продолжают разрабатки подходов к тому, чтобы избежать столь высоких затрат и ненужного переливания препаратов крови там, где это возможно. Имеют место и такие потенциальные риски, как несовместимость, инфицирование, перегрузка железом у пациентов, получающих трансфузии в течение длительного периода времени [7, 9, 13].

С точки зрения управления рисками, разрабатывая индивидуальный план ведения пациента в акушерской и хирургической практике, стоит принимать во внимание многочисленные факторы, приведенные в таблице 1.

С целью избежать ненужных гемотрансфузий, их осложнений, а также для улучшения клинических исходов оказания родовспоможения, хирургического вмешательства были разработаны основные принципы «Patient Blood Management» (Управление системой крови пациента – УСК). Данная стратегия включает в себя три основных компонента:

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

При правильном применении УСК результаты лечения пациентов значительно улучшаются, а акценты при проведении манипуляций делаются на совершенствовании и сохранении собственной крови пациента. Вследствие лучшего управления пациентом, как правило, требуют меньше переливаний компонентов донорской крови, таким образом, удается избежать осложнений, связанных с гемотрансфузиями [5, 6, 8, 10, 12].

Также следует отметить тот факт, что большее распространение анемия находит среди женской части популяции. Такая ситуация обусловлена многими причинами, к которым относят менструальные потери крови, пищевые привычки, беременность, грудное вскармливание и т.д.

Особого внимания заслуживает ведение беременности и родоразрешение на фоне анемии, которая может быть как фоновой до наступления беременности, так и возникать на разных сроках гестации.

Не секрет, что даже при наличии абсолютного здоровья у беременной, железодефицит и анемия могут приводить к самым трагическим последствиям как для матери, так и для плода. Недостаток железа и, как следствие, развитие



Ю.В. Давыдова

ЖДА могут иметь как краткосрочные, так и отсроченные во времени негативные последствия для здоровья новорожденного.

Особенно чувствительны к гипоксии тканей, обусловленных анемией, пациенты, относящиеся к группе высокого риска невынашивания беременности.

С учетом высоких рисков, связанных с вынашиванием беременности, родами и ведением послеродового периода, а также высокой вероятности развития осложнений, связанных с ухудшением общего состояния беременной, нами выделены следующие положения УСК.

С точки зрения перспективы гемотрансфузии следующие категории пациентов находятся в зоне повышенного риска (табл. 2).

Если у данных женщин анемия выявляется менее чем за 3 недели до предполагаемого родоразрешения, с целью минимизации рисков последствий кровотечения и гемотрансфузии рекомендуется проведение терапии препаратами ВВЖ.

В отделении акушерских проблем экстрагенитальной патологии НАМН Украины с этой целью используется препарат Венофер. Расчет дозы проводится по формуле Ганзони, но не более 600 мг в неделю. Через неделю от введения расчетной дозы проводится контроль эффективности лечения по результатам развернутого анализа крови. Во всех случаях применения препарата Венофер отмечено повышение уровня гемоглобина. Еще через 7 дней проводится повторный контроль развернутого анализа крови и показателя ферритина, чтобы определить состояние депо железа и дальнейшую необходимость восполнения данного депо. Подобная стратегия применялась у 48 пациенток с анемией, тяжелой экстрагенитальной патологией, у которых предполагалось родоразрешение путем операции кесарева сечения по акушерским, экстрагенитальным или сочетанным показаниям, в том числе у беременных с тяжелой кардиальной патологией (оценка по шкале ZAHARA >2,5 балла). Родоразрешение беременных с тяжелой сердечной недостаточностью проводилось в условиях Национального центра сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова.

Исходная концентрация гемоглобина составила 85,6±6,4 г/л. Расчет доз Венофера в каждом случае проводился индивидуально. Ни в одном случае не было побочных реакций. Повышение уровня гемоглобина через 1 неделю после окончания лечения составило в среднем 13,4±2,1 г/л, а через 2 недели – 17,2±2,3 г/л. Учитывая, что средняя кровопотеря при кесаревом сечении с применением методик, снижающих кровопотерю (применение аргон-плазменного коагулятора, внутривенное введение карбоцицина и т.д.) составила 580±120 мл, по результатам контроля

Таблица 1. План управления рисками при коррекции анемии в акушерской и хирургической практике

Управление рисками	Управление «системой крови пациента»
Стадия анализа (предвидения, stage of mitigation)	Наличие анемии хронического заболевания Комплаентность пациента в отношении пероральных форм железа Необходимость проведения хирургического вмешательства менее чем за 3 недели от получения результата, свидетельствующего о наличии анемии
Стадия подготовки (stage of preparation)	Рассмотрение вопроса о проведении терапии препаратами ВВЖ
Стадия реакции (stage of response)	Проведение хирургического вмешательства, родоразрешения, оценка необходимости дополнительного введения препаратов ВВЖ или гемотрансфузии
Стадия оценки (stage of evaluation)	Реабилитация пациента, отсутствие данных, свидетельствующих о тяжелой анемии

Таблица 2. Группы беременных, находящихся в зоне повышенного риска гемотрансфузии

Женщины с повышенным риском акушерского кровотечения	Женщины с нарушениями системы гемостаза	Женщины, у которых ожидаются затруднения при гемотрансфузии вследствие наличия комплексных антител или редких фенотипов эритроцитов
Модифицируемые риски: • предлежание плаценты • многоводие • многоплодие • преэклампсия • HELLP-синдром • плановое кесарево сечение Немодифицируемые факторы (возникшие в родах): • преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты • оперативные пособия во втором периоде родов • глубокие разрывы родовых путей • слабость родовой деятельности • urgentное кесарево сечение	Модифицируемые риски: • прием антикоагулянтов (относительно модифицируемый риск) • преэклампсия • HELLP-синдром • болезнь Виллебранда • болезнь Верльгофа • носитель гена гемофилии • дефицит фактора XI • острая жировая дистрофия печени	• Ранее имевшие место осложнения при гемотрансфузии • Фенотипирование редких типов эритроцитов
В клинике экстрагенитальной патологии: • неоперированный врожденный порок сердца «синего» типа • онкологическая патология, выявленная во время беременности и потребовавшая проведения химиотерапии • механический протез клапанов сердца, особенно в митральной позиции • наличие в анамнезе лимфогранулематоза, лимфобластного или миелобластного лейкоза, миелопролиферативного заболевания • первичная легочная гипертензия • высокая легочная гипертензия на фоне врожденного порока сердца • портальная гипертензия с выраженным расширением вен пищевода • беременные после стентирования коронарных сосудов и принимающие антикоагулянты		

Таблица 3. Риски гемотрансфузионных осложнений		
Трансфузионный риск	Расчетный уровень риска (от минимального до максимального)	Расчет Calman
Перегрузка объемом при трансфузии (ятрогенный)	1 на 100 трансфузий	Высокий
Острое повреждение легких при трансфузии	1 на 1200-190 000 трансфузий	От низкого до минимального
Гемолитические реакции	Отсроченные 1 на 2500-11 000 Острые 1 на 76 000 Фатальные менее 1 на 1 800 000	Низкий Очень низкий Ничтожный
Анафилактические реакции (вследствие IgA-дефицита)	1 на 20 000-50 000	Очень низкий
Бактериальный сепсис при переливании тромбоцитарной массы	1 на 75 000	Очень низкий
Бактериальный сепсис при переливании эритроцитарной массы	1 на 500 000	Минимальный
Гепатит В	1 на 468 000	Минимальный
Гепатит С	Менее 1 на 1 000 000	Ничтожный
ВИЧ	Менее 1 на 1 000 000	Ничтожный
Человеческий Т-лимфотропный вирус (тип 1 или 2)	Менее 1 на 1 000 000	Ничтожный

гемоглобина принималось решение о введении Венофера в послеродовой период. Расчет доз также проводился по формуле Ганзони. При выписке на 7-14-й день послеродового периода ни у одной родильницы не отмечен уровень гемоглобина ниже 100 г/л, а всем женщинам с низким уровнем ферритина рекомендовано проведение дальнейшей терапии анемии полимальтозным комплексом железа (препарат Мальтофер) в дозе 100 мг 2 раза в сутки с последующим контролем гемоглобина и переходом на поддерживающую дозу в 100 мг 1 раз в сутки.

Для введения препарата Венофер в клинике экстрагенитальной патологии имеются следующие рекомендации:

- разведение и введение препарата проводится подготовленной акушеркой под контролем акушера-гинеколога;
- имеется специальная укладка, в которой доступны препараты для купирования серьезной анафилактической реакции.

При выборе метода лечения мы руководствовались модулем 5 Рекомендаций «Patient Blood Management», посвященных разделу «Акушерство и родовспоможение» (Obstetrics and Maternity).

Кроме того, нами проанализированы данные по результатам лечения более миллиона пациентов по всему миру, которые показали высокую эффективность введения препарата Венофер и наличие побочных эффектов лишь в 0,007% случаев (гипотензия, тошнота, головная боль, отек, привкус железа), а также риск возникновения серьезных анафилактических реакций — в 0,002% [7, 12, 13].

Однако при сопоставлении рисков серьезных анафилактических реакций с осложнениями гемотрансфузии (табл. 3) становится очевидным необходимость тщательного подхода к применению ВВЖ и разработки индивидуального плана родоразрешения с минимизацией кровопотери [13].

Выводы

1. На сегодня проблема анемии беременных является актуальной и требует взвешенного подхода к диагностике и лечению.

2. В ряде случаев есть необходимость применения внутривенных препаратов железа (непереносимость ионных пероральных препаратов железа, анемия хронического заболевания, тяжелые осложнения со стороны ЖКТ после применения ионных препаратов железа, некомплайентность пациентки, необходимость быстрой коррекции анемии ввиду риска кровопотери при родоразрешении, плановом кесаревом сечении менее чем за 3 недели от диагностирования анемии).

3. Анализ имеющихся данных позволяет судить о высокой эффективности препарата Венофер в лечении анемии беременных, что позволяет избежать в ряде случаев гемотрансфузий, а вместе с ними — и тяжелых трансфузионных осложнений.

4. Проведенный анализ литературных источников позволяет судить о достаточно низкой частоте побочных осложнений и анафилактических реакций при применении препарата Венофер.

5. С целью минимизации рисков кровотечения при необходимости применения гемотрансфузии следует использовать стратегию «Patient Blood Management», что позволяет модифицировать управляемые риски и подобрать правильную тактику родоразрешения и коррекции анемии.

Список литературы

1. Avni T., Bierber A., Grossman A. et al. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis // Mayo Clinic Proc. — 2015. — Vol. 90 (1). — P. 12-231.
2. De Benoist B., McLean E., Egli I., Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global Database on Anaemia. — World Health Organisation, 2008.
3. Chertow G., Mason P., Vaage-Nilsen O. et al. Update on adverse drug events associated with parenteral iron // Nephrol. Dial Ransplant. — 2006. — Vol. 21 (2). — P. 378-382.
4. Critchley J., Dunder Y. Adverse events associated with intravenous iron infusion (low-molecular-weight iron dextran and iron sucrose): a systematic review // Transfus Alternat. Transfus. Med. — 2007. — Vol. 9 (1). — P. 8-36.
5. European Medicines Agency. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines. 28 June 2013. — Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144874.pdf.
6. Hussain I., Bhoyroo J., Butcher A. et al. Direct comparison of the safety and efficacy of ferric carboxymaltose versus iron dextran in patients with iron deficiency anemia // Anemia. — 013 Aug 29 [Epub ahead of print].
7. Kassebaum N., Jasasaria R., Naghavi N. et al. A systemic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010 // Blood. — 2014. — Vol. 123 (5). — P. 615-624.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence: Clinical guideline 39: Anaemia management in people with chronic kidney disease (CKD). 2006. — <http://guidance.nice.org.uk/CG39>, last accessed February 3 2011.
9. Okam M., Mandell E., Hevelone N. et al. Comparative rates of adverse events with different formulations of intravenous iron // Am. J. Hematol. — 2012. — Vol. 87. — E123-E124.
10. Prescrire International Translated from Rev Prescrire. — 2014. — Vol. 34 (365). — P. 182-183.
11. Shander A., Hofmann A., Ozawa S. et al. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals // Transfusion. — 2010. — Vol. 50. — P. 753-765.
12. Varney S.J., Guest J.F. The annual cost of blood transfusions in the UK // Transfus Med. — 2003. — Vol. 13. — P. 205-218.
13. Wysowski D., Swartz L., Borders-Hemphill V. et al. Use of parenteral iron products and serious anaphylactic-type reactions // Am. J. Hematol. — 2010. — Vol. 85 (9). — P. 650-654.



Анкета читателя

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА



Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые
для отправки тематического номера
«Гинекология, акушерство, репродуктология»

Фамилия, имя, отчество

.....

Специальность, место работы

.....

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер

«Гинекология, акушерство, репродуктология»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

.....

.....

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

.....

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера

«Гинекология, акушерство, репродуктология»?

На какую тему?

.....

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении
врачебной квалификации?

.....

