

Ліпосомальне залізо при залізодефіцитній анемії у жінок репродуктивного віку: огляд сучасних даних

Дефіцит заліза – найпоширеніший різновид харчової недостатності. Часто прийом пероральних форм заліза асоціюється зі шлунково-кишковими розладами, що негативно впливає на прихильність до лікування. Однак ліпосомальне залізо асоціюється з підвищеним всмоктуванням, завдяки чому не викликає значних побічних ефектів. У контексті даного огляду висвітлено технологію виготовлення ліпосомального заліза, механізми його всмоктування та клінічні докази ефективності при залізодефіциті у жінок репродуктивного віку та вагітних.

Ключові слова: вагітність, ліпосомальне залізо, пірофосфат заліза, залізодефіцитна анемія.

Майже повністю всмоктуючись у дванадцятипалій кишці, залізо виконує безліч фізіологічних функцій, бере участь у еритропоезі, окислювальному метаболізмі та клітинних імунних реакціях (Muñoz M. et al., 2009). Хоча залізо розповсюджений елемент у природі, його дефіцит є найпоширенішим харчовим розладом (Abbaspour N. et al., 2014). Всесвітня організація охорони здоров'я повідомляє, що 29% усіх жінок репродуктивного віку страждають на анемію. Крім того, під час вагітності потреби в забезпеченні достатньою кількістю заліза збільшуються. А дефіцит цього мікроелемента під час вагітності негативно впливає і на жінку, і на плід (Gautam C.S. et al., 2008).

Традиційно препарати заліза призначають починаючи з II триместру вагітності. Однак знижене засвоєння звичайного заліза обмежує його терапевтичну ефективність. Крім того, небажані побічні ефекти, такі як порушення діяльності шлунково-кишкового тракту (ШКТ), перешкоджають повноцінній дії препаратів заліза. У результаті неповноцінна терапія залізом пов'язана зі збільшенням поширеності анемії на пізніх термінах вагітності (Habib F. et al., 2009).

Капсуляція заліза в мікронізованій формі до ліпосом є сучасним підходом до поліпшення толерантності та всмоктування заліза. Така перспективна стратегія

доставки заліза перорально пов'язана з більшим поглинанням у ШКТ, вищою біодоступністю та зменшенням частоти побічних ефектів. Вважається, що внаслідок відсутності прямого контакту зі слизовою оболонкою кишечника залізо краще засвоюється й переноситься (Pisani A. et al., 2014). Отже, призначення ліпосомального заліза під час вагітності позитивно впливає на переносимість та результати терапії.

Побічні дії звичайного перорального заліза

Солі заліза, такі як сульфат заліза, фумарат заліза тощо, часто використовуються для лікування залізодефіцитної анемії. Основними їх перевагами є широка доступність і низька вартість. Однак пероральна терапія солями заліза має й несприятливі наслідки, а саме:

- негативний вплив на діяльність ШКТ (нудота, метеоризм, біль у животі, діарея, закреп та чорні або смолисті випорожнення);
- збільшення тривалості використання для підвищення концентрації гемоглобіну (Hb) на 1 г;
- щоденний пероральний прийом залізовмісних препаратів збільшує експресію гепсидину протягом 24 год, що призводить до зниження всмоктування заліза на наступний день.

За наявності таких негативних ефектів під час терапії звичайними феромісними препаратами лікування ліпосомальним залізом є більш раціональним способом поліпшення стану дефіциту заліза під час вагітності та у невагітних жінок репродуктивного віку.

Ліпосомальне залізо

Ліпосоми – це системи-носії лікарських засобів, які здатні транспортувати різні терапевтичні речовини до конкретних молекулярних мішеней. Оптимальна біосумісність, біологічна розчинність та низька токсичність роблять їх придатними для доставки будь-яких сполук. Тому транспортування заліза через ліпосоми є надзвичайно ефективним.

Технологічні деталі виготовлення

При виробництві препаратів ліпосомального заліза використовуються наступні технології виготовлення:

- мікронізація – передбачає зменшення розміру частинок, що збільшує розчинність заліза. При переробці на дрібніші частинки збільшується площа поверхні лікарської речовини, а отже, швидкість розчинення препарату, що призводить до збільшення біодоступності погано розчинних у воді ліків (Moretti D. et al., 2015);
- мікрокапсуляція – мікронізоване залізо інкапсулюється ліпідною двошаровою мембраною. Утворений ліпосомальний комплекс, таким чином, має зовнішню двошарову мембрану і внутрішнє ядро, що містить частинки заліза. Зовнішній фосфоліпідний бішар забезпечує такі переваги, як стійкість до розкладання заліза внаслідок дії ферментів ротової порожнини та/або шлунка, покращує взаємодію з лужними соками, жовчними кислотами, кишковою флорою, захищає від вільних радикалів та сприяє цільовому транспортуванню (Akbarzadeh A. et al., 2013).

Механізм поглинання

Механізми всмоктування ліпосомального заліза включають:

- просту адсорбцію, яка збільшує локальну концентрацію ліпосом у мембрані кишечника, де всмоктування реалізується шляхом дифузії або за допомогою транспортерів;
- ендцитоз із подальшим розпадом ліпосомальної мембрани внаслідок дії внутрішньоклітинних лізосом;
- злиття ліпідного бішару із плазматичною мембраною з подальшим вивільненням вмісту у цитоплазму;
- обмін ліпідами між ліпосомальним бішаром та мембраною плазматичних клітин, що спричиняє нестабільність ліпосомального бішару з подальшим вивільненням вмісту ліпосоми (Akbarzadeh A. et al., 2013).

Таким чином, доставка ліпосомального заліза відбувається без будь-якого опосередкованого транспорту заліза білками, що зрештою забезпечує кращу біодоступність мікроелемента.

Отже, до переваг ліпосомального заліза можна віднести:

- швидше всмоктування та відновлення вмісту заліза;
- відсутність індукції окисних пошкоджень;
- краще поглинання;
- фізико-хімічну стійкість і здатність до поступового вивільнення.

Ліпосомальне залізо у невагітних жінок із дефіцитом заліза

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому 16-тижневому дослідженні порівнювали стан жінок із дефіцитом заліза, які вживали фруктовий сік, збагачений або мікрокапсульованим пірофосфатом заліза (група F, n=64), або плацебо (група P, n=58) як доповнення до звичного раціону (Blanco-Rojo R. et al., 2016). Прийом мікрокапсульованого пірофосфату заліза забезпечував надходження в організм 18 мг заліза на день. Параметри оцінки включали вживання їжі, масу тіла, загальний вміст еритроцитів, гематокрит, середній корпускулярний об'єм (MCV), ширину розподілу еритроцитів (RDW), Hb, сироваткове залізо, сироватковий феритин, сироватковий трансферин, насиченість трансферину, розчинний рецептор трансферину (sTfR) та цинк-протопорфірин (ZnPP) й оцінювались на початковому рівні та щомісяця до 16 тижнів.

Відповідно до результатів дослідження, вживання мікрокапсульованого пірофосфату заліза призвело до значущого збільшення рівня загальної кількості еритроцитів (p=0,046), гематокриту (p=0,006), RDW (p=0,003), Hb (p<0,0001), феритину у сироватці крові (p<0,0001) та sTfR (p=0,01) порівняно із плацебо. На рисунку показано зміни рівня Hb та феритину у двох групах.

Результати цього дослідження показали, що збагачення фруктового соку мікрокапсульованим залізом корисне для профілактики залізодефіцитної анемії у популяції з високим ризиком.

В іншому дослідженні оцінювали 30 жінок у постменопаузі віком 45-65 років, які мали залізодефіцитну анемію (Hb <11,5 г/дл) (Plesea-Condrotovici A. et al., 2015). Після 8 тижнів прийому ліпосомального заліза (мікрокапсульований пірофосфат заліза у ліпосомальній формі) середній рівень Hb зріс від 10,65±0,35 мг/дл на початковому рівні до 12,77±0,70 мг/дл наприкінці дослідження (p<0,0001). Також спостерігалось значне підвищення рівня гематокриту від 33,32±2,78% на початковому рівні до 38,95±2,92% наприкінці дослідження (p<0,0001).

Автори дослідження відмітили кращу переносимість ліпосомальної форми заліза та швидке збільшення рівня гемоглобіну.

Ліпосомальне залізо у вагітних жінок

У рандомізованому дослідженні Parisi F. та співавт. (2017) оцінювали ефект різних доз ліпосомального заліза порівняно із сульфатом заліза. Вагітні жінки без анемії з терміном гестації 12-14 тижнів (n=80) були

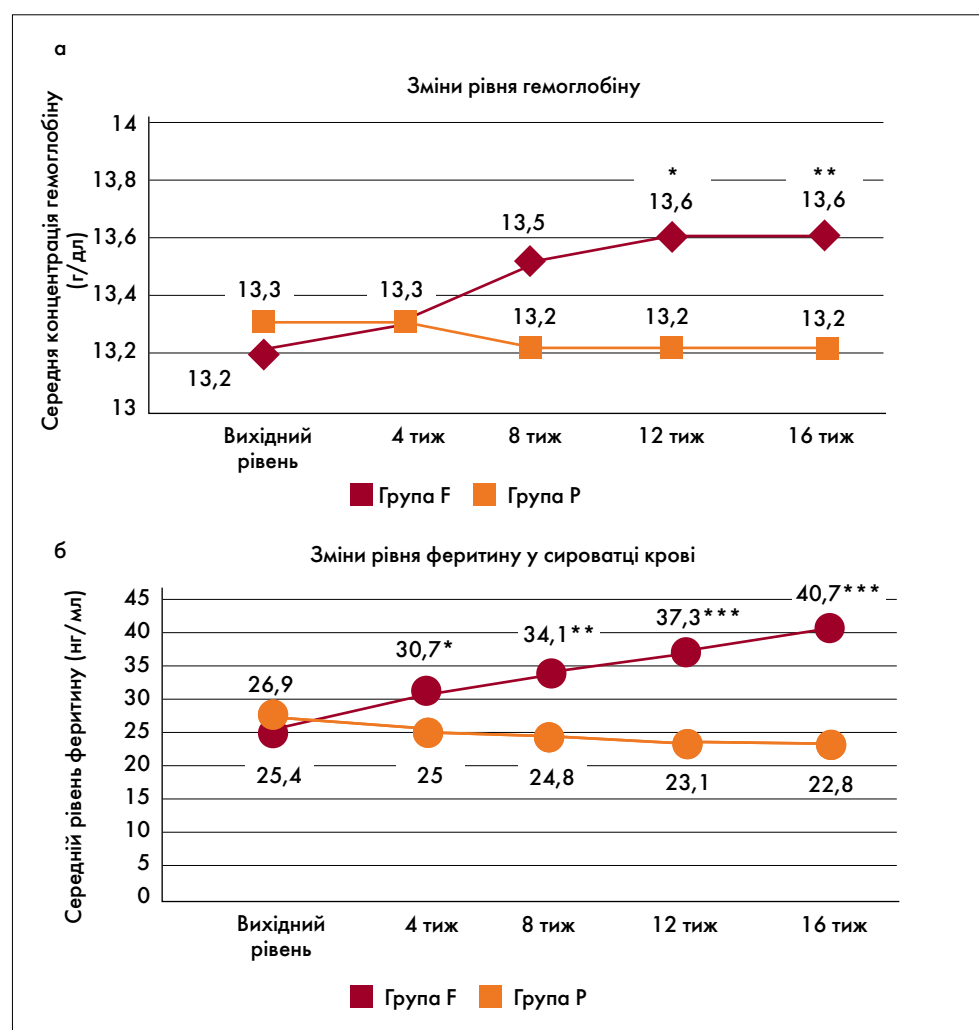


Рис. Динаміка змін рівнів гемоглобіну (а) та феритину (б) протягом 16 тижнів у двох групах:

(а) * p<0,05, ** p<0,001 порівняно із плацебо; група F: пірофосфат заліза; група P: плацебо;
(б) * p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001 порівняно із плацебо; група F: пірофосфат заліза; група P: плацебо.

Таблиця. Відмінності між ліпосомальним та звичайним пероральним залізом		
Характеристика	Ліпосомальне залізо	Звичайне залізо
Фосфоліпідний бішар	Присутній	Відсутній
Вплив кислотності шлунка	Відсутній	Присутній
Окислення заліза	Ні	Так
Цільова доставка заліза	Так	Ні
Поглинання заліза	Покращене	Звичайне
Всмоктування через кишкові М-клітини	Так	Ні
Вплив їжі на фармакокінетику	Ні	Так
Окисне пошкодження епітелію кишечника	Ні	Так
Шлунково-кишкові побічні ефекти	Мінімальні/відсутні	Так
Присмак металу	Ні	Так
Хелатування з іншими металами	Ні	Так

рандомізовані за одним із чотирьох методів лікування:

- група 1: FF14 – ліпосомальне залізо 14 мг/добу);
- група 2: FF28 – ліпосомальне залізо 28 мг/добу);
- група 3: SF – сульфат заліза 30 мг/добу);
- група 4: С – контроль без будь-яких добавок.

Показники рівня заліза у цих пацієнтів оцінювались на початковому етапі, у 20 тижнів, 28 тижнів гестації та через 6 тижнів після пологів. Дане дослідження продемонструвало наступні результати:

- зміна рівня гемоглобіну – у групі FF28 відмічено значне збільшення рівня Hb порівняно із групами SF (p<0,01) та С (p<0,05) на 28-му тижні й у післяпологовому періоді;
- зміна рівнів феритину – порівняно з контрольною групою лікування у групі FF28 асоціювалось із значно вищими рівнями феритину у терміні 20 тижнів (p=0,05), 28 тижнів (p<0,01) та після пологів (p<0,01);
- виключення з дослідження через анемію – кількість виключених пацієнток була більшою у групах контролю (n=6), SF та FF14 (n=5 у кожній), ніж у групі FF28 (n=2);
- результати вагітності – не було відмінностей у вазі плаценти, крововтраті та терміні вагітності під час пологів серед чотирьох груп. Порівняно з контролем вага при народженні була значно вищою у групі FF28 (3479±587 г проти 309±469 г, p<0,05).

Очевидно, результати свідчать про те, що прийом ліпосомального заліза у дозі 28 мг/добу асоціюється зі значним покращенням рівня Hb та феритину, що може запобігти анемії в матері та покращує вагу дитини при народженні. Зміни гематологічних показників, виявлені при застосуванні 30 мг сульфату заліза, були еквівалентні змінам, що відзначалися при прийомі 14 мг ліпосомального заліза. Таким чином, призначення останнього дозволяє застосовувати менші дози заліза і тим самим сприяє зменшенню побічних ефектів (Parisi F. et al., 2017).

В іншому подібному дослідженні F. Parisi 55 вагітних з анемією у І триместрі (Hb <10,5 г/дл) були рандомізовані на три групи:

- група 1: FeS – сульфат заліза 30 мг, n=13;
- група 2: FeP 14 – ліпосомальний пірофосфат заліза 14 мг, n=12;
- група 3: FeP 28 – ліпосомальний пірофосфат заліза 28 мг, n=11;
- група 4: С – контроль без будь-яких добавок, n=19.

Гематологічні параметри оцінювали на початку дослідження, на 28-му тижні, а результати вагітності відзначали після пологів.

Автори дослідження відзначили такі результати:

- на 28-му тижні вагітності лікування у групі FeP 28 асоціювалось із значно більшим зростанням рівня Hb порівняно

з контролем (p<0,01), без істотних відмінностей в інших групах. У 5, 2 та 1 жінки у групі FeS, FeP 14 та контрольній відповідно розвинулася сидеропенічна анемія. Натомість у групі FeP 28 – у жодної з пацієнток;

- результати вагітності – у чотирьох групах не було суттєвих відмінностей.

Таким чином, результати вказують на кращий профіль ефективності нижчих доз ліпосомального заліза порівняно із звичайним сульфатом заліза (Parisi F. et al., 2012).

Порівняння ліпосомального заліза зі звичайним

Виходячи з вищенаведених доказів, потенційні відмінності між ліпосомальним залізом та звичайним пероральним залізом представлені в таблиці.

Безпечність пірофосфату заліза

Кодекс Федеральних правил Адміністрації США з питань харчових продуктів та лікарських засобів (USFDA) зазначає, що пірофосфат заліза є загальнодовірено безпечним при використанні відповідно до належних виробничих або споживчих рекомендацій. Європейський орган із безпеки харчових продуктів (EFSA) також припускає, що пірофосфат заліза безпечний для використання у вигляді харчової добавки. Таким чином, пірофосфат заліза, інкапсульований у ліпосоми, є оптимальним за ефективністю та профілем безпеки варіантом лікування анемії.

Висновки

Звичайна терапія залізом, пов'язана з негативними ефектами з боку ШКТ, закріпами та іншими побічними явищами, погано впливає на комплаєнс лікування. Транспортування заліза в ліпосомах пов'язане з меншим впливом на нього шлункового вмісту, продуктів харчування та травних соків, що сприяє цільовій доставці заліза. Ліпосомальне залізо можна вводити у менших дозах завдяки його прямому всмоктуванню у кров без потреби в білкових носіях. Як свідчать клінічні дані, ліпосомальне залізо суттєво підвищує рівень гемоглобіну та феритину у вагітних, а також у жінок із дефіцитом заліза. За відсутності побічних ефектів із боку ШКТ нижчі дози ліпосомального заліза є ефективнішими порівняно зі звичайними дозами сульфату заліза, що робить ці засоби оптимальними для корекції залізодефіциту.

За матеріалами: Biniwale P. et al. Liposomal Iron for Iron Deficiency Anemia in Women of Reproductive Age: Review of Current Evidence. Open Journal of Obstetrics and Gynecology, 2018, 8, 993-1005.

Підготувала Вероніка Яремчук



Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

C R

Шановні читачі!

Передплатити наші видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» або в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
 - надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
 - надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28**; поштою: **«Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123**, електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**
- «Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»**
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 1 місяць – 150 грн
 - на 3 місяці – 450 грн
 - на 6 місяців – 900 грн
 - на 12 місяців – 1800 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, UA633510050000026004629765000
АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 630 грн, на півріччя – 315 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 525 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
Тел./факс відділу передплати **+380(44) 364-40-28**;
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, UA253510050000026007628853200
в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005



НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім
«Здоров'я України»,
04123, м. Київ,
вул. Світлицького, 35
Телефон відділу передплати
+38(044) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com,
www.health-ua.com



Ферровью

Dr.Reddy's

Ліпосомальне залізо 30 мг

**ОСОБЛИВЕ
ЗАЛІЗО
ДЛЯ ЗАХИСТУ
ВАГІТНОСТІ^{2,5}**



Забезпечує **біодоступність**
в **5 разів вищу**, ніж у традиційних
форм^{1,3}



Сприяє зменшенню ймовірності
виникнення анемії завдяки
відновленню депо заліза^{1,3,4}



Допомагає **зменшити ризик⁴**
побічних реакцій з боку ШКТ*,
завдяки технології **Lipofer®** —
«залізо в ліпосомі»^{1,2}



* ШКТ — шлунково-кишковий тракт

1. Листок-вкладиш до застосування дієтичної добавки Ферровью® №3/28-A-1019-20-68887 Е від 02.09.2020.

2. Мається на увазі, що дієтична добавка Ферровью® є джерелом заліза для організму вагітної, а поповнення запасів заліза критично необхідне для нормального перебігу вагітності і пологів. У виробництві Ферровью® використовують патентовану технологію, патентна публікація: Liposomes containing bioavailable iron (II) and process for obtaining them. №: US5534268A.

3. В порівнянні з традиційними формами. Дані досліджень наведені з веб-сайту виробника, режим доступу 09.11.2020: Докладніше https://www.lipofoods.com/gestor/download_doc.php?arxiu=32276.

Реклама дієтичної добавки Ферровью®. Не є лікарським засобом. Перед вживанням рекомендується проконсультуватися з лікарем та ознайомитися з інформацією про застосування.

4. Biniwale P., et al. Liposomal Iron for Iron Deficiency Anemia in Women of Reproductive Age: Review of Current Evidence. Open Journal of Obstetrics and Gynecology, 2018, 8, 993-1005).

5. Рекомендації ВОЗ по оказанию родової допомоги для формирования положительного опыта беременности [WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2017 г. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

1 капсула містить: ліпосомальне залізо 357,14 мг (мг), еквівалент 30 мг (мг) заліза (III) пірофосфат заліза. Допоміжні компоненти: олія насіння соняшнику (Helianthus annuus L.); емульгатори: білий бджолиний віск (E901) і соєвий лецитин (E322); бичачий желатин; вологоутримувач — гліцерин (E422); барвники (E172) для маркування капсули: оксид заліза червоний, оксид заліза чорний.

Найменування та місцезнаходження виробника: «Лабораторіос Ліконса, С.А.», Авеніда Міралкампо, 7 Полігоно Індастріал Міралкампо, 19200 Асукека-де-Енарес, Гвадалахара, Іспанія / "Laboratorios Liconsa, S.A.", Avenida Miralcampo, 7 Poligono Industrial Miralcampo, 19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara, Spain. Найменування та місцезнаходження імпортера (прийняття претензій від споживачів): ТОВ «Др. Редді'с Лабораторіс», юридична адреса: вул. Київський шлях, 121-А, с. Велика Олександрівка, Бориспільський р-н, Київська обл., Україна 08320. тел.: +38 044 4923173/факс: +38 044 4923174.