

Периоперационное применение внутривенных препаратов железа: многообещающая терапия для коррекции анемии и снижения потребности в переливании крови

Периоперационная анемия, основной причиной которой выступает дефицит железа, – частое явление у хирургических больных и ассоциируется с повышенной послеоперационной заболеваемостью и смертностью, а также снижением качества жизни пациентов. Послеоперационная анемия встречается еще чаще. Она, как правило, обусловлена периоперационной кровопотерей и может усугубляться воспалением, подавляющим эритропоэз. Для лечения острой периоперационной анемии традиционно используют аллогенную гемотрансфузию, однако этот метод ассоциируется с повышением заболеваемости и смертности больных, находящихся в хирургических и реанимационных отделениях. Опасения относительно негативных последствий как периоперационной анемии, так и переливания крови побудили к поиску более безопасных и биологически рациональных вариантов лечения. В данном обзоре рассмотрена роль внутривенных препаратов железа как безопасного и эффективного средства лечения пери- и послеоперационной анемии, снижающего потребность в гемотрансфузии у пациентов хирургического профиля.

Распространенность и диагностика периоперационной анемии

В зависимости от типа оперативного вмешательства и применяемых критериев диагностики анемии частота этого патологического состояния у хирургических больных в предоперационном периоде варьирует от 11 до 76%. Ведущей причиной периоперационной анемии у хирургических пациентов является дефицит железа. Он развивается вследствие взаимодействия трех различных факторов риска – повышенной потребности в железе (например, связанной с применением препаратов, стимулирующих эритропоэз), недостаточного поступления железа извне (например, при инфекции *Helicobacter pylori*, аутоиммунном атрофическом гастрите, хронических и острых воспалительных заболеваниях и т.д.) и повышенной кровопотери (например, вследствие кровопускания или кровотечения).

Послеоперационная анемия, которой могут страдать до 90% больных, перенесших серьезные операции, вызвана, как правило, периоперационной кровопотерей. Она может усугубляться подавлением эритропоэза на фоне воспалительных реакций. Это происходит, прежде всего, вследствие гепсидин-индуцированного уменьшения всасывания железа в кишечнике и нарушения его мобилизации из депо.

Дефицит железа может быть абсолютным или функциональным. При абсолютном железодефиците депо истощены, а при функциональной недостаточности запасов железа обычно достаточно, но они не могут быть мобилизованы из макрофагов ретикулоэндотелиальной системы (РЭС). Функциональный дефицит железа обычно имеет место при анемии, обусловленной воспалительными заболеваниями, когда железо оказывается в ловушке РЭС в результате повышенной секреции гепсидина – гормона, который контролирует высвобождение железа из клеток-депо. Кроме того, функциональный дефицит железа может возникать в ответ на применение эритропоэз-стимулирующих препаратов, таких как эпоэтин или дарбепоэтин. Они значительно повышают потребность организма в железе, которая может превосходить потенциал РЭС относительно скорости высвобождения накопленного ранее микроэлемента.

Дефицит железа может быть выявлен с помощью различных лабораторных тестов, которые можно разделить на две категории:

- позволяющие подтвердить истощение запасов железа в организме (уровень сывороточного железа, трансферрина, насыщения трансферрина, ферритина, растворимых рецепторов трансферрина, индекс ферритина и т.д.),
- изменения эритроцитов, отражающие дефицит железа в организме (уровень гемоглобина (Hb), средний объем эритроцитов, варибельность размеров эритроцитов, среднее содержание Hb в эритроците, процент гипохромных эритроцитов, содержание Hb в ретикулоцитах и т.д.).

Адекватное сочетание этих лабораторных тестов позволяет проводить дифференциальную диагностику анемии и железодефицитного состояния.

Анемия, аллогенная гемотрансфузия и клинические исходы

Предоперационная анемия является одним из основных прогностических факторов аллогенной гемотрансфузии при проведении хирургических вмешательств с умеренной и значительной кровопотерей. Переливание донорской крови обычно используется для быстрого и эффективного восстановления уровня гемоглобина с целью предупреждения негативных эффектов тяжелой

анемии, особенно когда она возникает остро или у пожилых пациентов, у которых компенсаторные возможности ограничены. Несмотря на то что безопасность аллогенной гемотрансфузии со временем стала выше, она никогда не будет безрисковым методом лечения и, судя по имеющимся данным, повышает заболеваемость и смертность больных хирургического профиля и пациентов в критическом состоянии.

Wu et al. (2010), используя базу данных Национальной программы улучшения качества хирургической помощи (National Surgical Quality Improvement Program, NSQIP), провели ретроспективный анализ результатов наблюдения 239 286 больных старше 65 лет, которым было проведено какое-либо большое хирургическое вмешательство (за исключением кардиохирургии) в ветеранских госпиталях по всей стране в период между 1997 и 2004 гг. Они показали, что если имела место значительная оперативная кровопотеря или низкий предоперационный уровень гематокрита (<24%), интраоперационное применение аллогенной гемотрансфузии ассоциировалось с более низкой 30-дневной послеоперационной летальностью, в то время как у лиц с предоперационным уровнем гематокрита 30-35,9% и кровопотерей <500 мл переливание крови ассоциировалось с повышенным риском смерти.

В то же время в другом ретроспективном обзоре (Glance et al., 2011) с включением 10 100 пациентов, перенесших общие хирургические, сосудистые или ортопедические вмешательства, интраоперационная аллогенная гемотрансфузия ассоциировалась с более высоким риском 30-дневной смертности и заболеваемости даже у больных с тяжелой анемией (гематокрит <30%). Неизвестно, однако, была ли обусловлена эта связь неблагоприятным влиянием переливания крови или же повышенной кровопотерей, в связи с которой и проводилась гемотрансфузия.

Анализ популяционного датского исследования, проведенного Pedersen et al. (2009), позволил определить 28 087 пациентов, перенесших первичное тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава с 1999 по 2007 год. Используя метод отбора подобного по коэффициенту склонности, авторы сравнили послеоперационные результаты 2254 больных, которым проводилось переливание крови, и 2254 пациентов, которым таковое не проводилось. Они обнаружили, что аллогенная гемотрансфузия ассоциировалась с повышением относительного риска (ОР) смерти и пневмонии. И хотя при расчете ОР могла иметь место систематическая ошибка, обусловленная негативным влиянием самой потери крови, в целом полученные результаты указывают на необходимость тщательного взвешивания риска и пользы аллогенной гемотрансфузии даже в отношении рутинных операций эндопротезирования тазобедренного сустава.

В дополнение к перечисленным негативным эффектам у больных, прооперированных по поводу колоректального рака, переливание крови ассоциируется с увеличением риска рецидива рака. Так, в метаанализе Apató et al. (2006), включившем 36 исследований с участием 12 127 пациентов, было показано негативное влияние аллогенной гемотрансфузии. Больные, рандомизированные в группу гемотрансфузии, имели более высокий риск рецидива опухоли, чем те, которым кровь не переливали (ОР 1,42 с 95% доверительным интервалом 1,2-1,67). Авторы считают, что влияние других переменных, например, таких как применяемая хирургическая техника, не может быть исключено и, следовательно, причинно-следственная связь между аллогенной гемотрансфузией и рецидивом рака не может быть окончательно

установлена. Тем не менее они настоятельно рекомендуют свести к минимуму использование переливания крови в хирургии.

В то же время периоперационная анемия сама по себе ассоциируется с неблагоприятными последствиями, помимо того, что повышает потребность в гемотрансфузии. Различные исследования в кардиохирургии и других отраслях хирургии связывают анемию с повышенной смертностью. В частности, в многоцентровом исследовании Karkouti et al. (2008) с участием 3500 пациентов, перенесших вмешательство на сердце, сердечно-сосудистые исходы у лиц с уровнем гемоглобина менее 125 г/л (26% больных) были хуже даже после учета других вмешивающихся переменных. В других кардиохирургических исследованиях предоперационная анемия ассоциировалась не только с повышенной частотой гемотрансфузии (Khanna et al., 2003), но и с более низкой выживаемостью после коронарного шунтирования (Koch et al., 2003).

Wu et al. (2007) проанализировали результаты хирургического лечения 310 311 пожилых пациентов ветеранских госпиталей, перенесших некардиохирургические операции, и обнаружили, что распространенность предоперационной анемии (гематокрит <39%) в изученной когорте составляет 42,9%. При этом они установили, что более высокая частота как случаев послеоперационной смертности, так и сердечно-сосудистых катастроф ассоциируется с более низким уровнем гематокрита. Musallam et al. (2011) также проанализировали данные проспективного реестра 227 425 больных, подвергшихся большим некардиохирургическим вмешательствам, из которых у 69 229 (30,4%) отмечалась предоперационная анемия. Авторы обнаружили, что предоперационная анемия, даже в легкой степени, независимо ассоциируется с повышенной 30-дневной заболеваемостью и смертностью. Наконец, Leichter et al. (2011), используя базу данных NSQIP, проанализировали результаты лечения 23 348 пациентов, перенесших плановую открытую или лапароскопическую колэктомия. Результаты этого анализа показали, что наличие тяжелой, умеренной и даже легкой предоперационной анемии является независимым фактором риска развития осложнений и более длительного пребывания в стационаре.

Поэтому опасения относительно негативных последствий как предоперационной анемии, так и аллогенной гемотрансфузии побудили к пересмотру практики рутинной гемотрансфузии и поиску более безопасных и биологически рациональных вариантов лечения, например, внутривенного введения железа в комбинации или без средств, стимулирующих эритропоэз.

Таким образом, первым шагом перед плановой операцией должно быть максимально раннее выявление и оценка анемии, чтобы назначить соответствующее лечение. При железодефицитной анемии, вызванной недостаточным потреблением железа, хронической потерей крови и т.д., когда всасывание железа в кишечнике повышено, и при условии, что нет патологии желудочно-кишечного тракта, пероральное введение железа обычно приводит к коррекции анемии. Но, например, для человека с весом 70 кг и уровнем Hb 85 г/л дефицит железа можно оценить примерно в 1700 мг. Даже при условии максимального суточного всасывания железа на фоне железодефицита (10 мг) понадобится почти 6 мес перорального приема препаратов железа, чтобы скорректировать имеющийся дефицит железа у этого больного. Такой срок является неприемлемым для большинства пациентов, нуждающихся в хирургическом вмешательстве, поэтому выходом в данной ситуации является предоперационное внутривенное введение железа, что может обеспечить усиление эритропоэза до 5 раз в случае значительной интраоперационной кровопотери у лиц без специфической патологии кроветворения.

Кроме того, польза перорального введения железа существенно ограничена при анемии, обусловленной хроническим воспалительным процессом (например, при ревматоидном артрите, болезни Крона, хронической почечной или сердечной недостаточности, раке и т.д.) или острым воспалением (например, при травмах, хирургических вмешательствах и т.д.), так как в этих ситуациях поглощение железа подавлено и то небольшое количество железа, которое всосалось, направляется

в РЭС. Гепсидин – печеночный острофазный белок – играет важную роль в обоих случаях. Опять же, в этих ситуациях более эффективным способом введения железа может быть внутривенная инфузия, хотя некоторые пациенты, возможно, еще больше выиграют от добавления к внутривенному железу эритропоэстимулирующих средств, поскольку эти препараты увеличивают мобилизацию железа из РЭС и его включение в эритроидные предшественники.

Периоперационное внутривенное введение препаратов железа

Большинство препаратов железа для внутривенного введения являются коллоидными растворами, содержащими комплексные соединения железа с углеводами в виде наночастиц сферической формы. Каждая частица включает ядро из оксидгидроксида трехвалентного железа и оболочку из углеводов, которая стабилизирует железное ядро.

Ниже рассмотрены возможности периоперационного внутривенного введения препаратов железа, как безопасного и эффективного средства для уменьшения потребности в переливании крови после некоторых хирургических вмешательств.

Оперативная гинекология и акушерство. Анемия вследствие дефицита железа или его повышенной потери – частое явление во время беременности и после родов.

Во время беременности пероральные препараты железа являются первой линией терапии железодефицитной анемии. При анемии, резистентной к пероральной терапии, рассматривается возможность назначения сахара железа (Венофер) в монотерапии или с добавлением средств, стимулирующих эритропоэз.

Для лечения послеродовой анемии также могут применяться как пероральные, так и внутривенные препараты железа с или без стимуляторов эритропоэза. Однако Broche et al. (2004) показали, что при лечении послеродовой анемии (уровень Hb <80 г/л в течение 48 ч после родов) внутривенное применение сахара железа (200-600 мг) превосходит по эффективности пероральные препараты железа. Так, на 7 день послеродового периода уровень гемоглобина повысился на 19 и 9 г/л соответственно (p<0,01). Wagstrom et al. (2007) сообщили о среднем приросте уровня Hb на 18 г/л через неделю и на 28 г/л через 2 нед внутривенного применения сахара железа в суммарной дозе 450 мг у женщин с послеродовой анемией (уровень Hb<80 г/л в течение 72 ч после родов). Добавление стимуляторов эритропоэза не привело к дополнительному повышению уровня гемоглобина. Таким образом, применение внутривенных препаратов железа уменьшает выраженность послеродовой анемии, железодефицита и снижает потребность в аллогенной гемотрансфузии, в то время как применение стимуляторов эритропоэза должно быть зарезервировано для пациентов с анемией и выраженным воспалительным процессом.

В гинекологической практике наибольшее количество случаев аллогенной гемотрансфузии приходится на абдоминальную радикальную гистерэктомию. Обычно гемотрансфузия у таких пациенток продиктована потерей крови во время операции. Но поскольку многие из этих пациенток еще до операции имеют железодефицитную анемию или железодефицит вследствие хронической кровопотери, предоперационная коррекция анемии рассматривается как альтернатива гемотрансфузии.

В двух рандомизированных контролируемых испытаниях, в которых у 81 женщины с исходной легкой анемией проводилась тотальная гистерэктомию, было показано, что применение стимуляторов эритропоэза один раз в неделю в течение 3-4 нед в комбинации с пероральным приемом препаратов железа позволяет существенно повысить предоперационный уровень гемоглобина и снизить потребность в переливании крови по сравнению с теми пациентками, которые получали только пероральные препараты железа (Larson et al., 2001; Dousias et al., 2003).

Но поскольку применение средств, стимулирующих эритропоэз, в оперативной гинекологии является назначением off-label (не по показаниям), Diez-Lobo et al. (2007) изучили эффективность предоперационного применения внутривенных препаратов железа у женщин с железодефицитной анемией или железодефицитом, которым проводилась абдоминальная гистерэктомию. В течение 2-4 нед до операции 31 пациентка получила в среднем 800 мг сахара железа (500-1600 мг), а 54 женщины, которым препараты железа не назначали, составили контрольную группу. У пациенток, получавших сахарат железа, были достигнуты более высокие уровни гемоглобина по сравнению с контрольной группой непосредственно перед операцией (133 vs 117 г/л соответственно, p<0,05) и на момент выписки (125 vs 118 г/л соответственно, p<0,05). Кроме того, в группе внутривенного применения сахара

железа не было потребности в проведении гемотрансфузии в отличие от контрольной группы (0% vs 29% соответственно, p<0,05). В группе внутривенного применения препарата железа было отмечено несколько случаев незначительных нежелательных явлений (2 – флебит, 10 – боль в месте инъекции), которые не потребовали прекращения лечения.

Эффективность и безопасность внутривенных препаратов железа при послеоперационной анемии была оценена у 52 пациенток, перенесших гинекологические операции, в том числе 46% – абдоминальную гистерэктомию, 21% – миомэктомию. Исходный уровень гемоглобина (после операции) был менее 100 г/л. Участницам исследования был назначен сахарат железа внутривенно по 200 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней. Через пятнадцать дней после приема последней дозы уровень гемоглобина был выше от исходного на 27 г/л (95% ДИ 22-31; p<0,001). Только у одной пациентки имел место побочный эффект (боль в месте инъекции). Ни одной из женщин не пришлось переливать кровь (Gredilla et al., 2006).

Таким образом, низкая частота нежелательных явлений и быстрое восстановление уровня гемоглобина позволяют считать применение внутривенных препаратов железа безопасным и эффективным методом лечения периоперационной анемии у данной популяции пациенток, который, вероятно, может предупредить появление хронической усталости, являющейся наиболее частой жалобой больных после гистерэктомии.

Хирургическое лечение переломов шейки бедра. Анемия достаточно часто встречается у пациентов, нуждающихся в оперативном лечении переломов шейки бедра, и является основным прогностическим фактором риска аллогенной гемотрансфузии у этой категории больных. По данным Shokoohi et al. (2012), в когорте лиц пожилого возраста с переломом шейки бедра переливание крови не было связано с ростом смертности, но ассоциировалось с повышенной частотой послеоперационных инфекционных осложнений.

Поскольку ведущей причиной предоперационной анемии у пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении переломов шейки бедра, является дефицит железа, в ряде исследований была изучена эффективность терапии препаратами железа с точки зрения как повышения уровня Hb, так и снижения потребности в гемотрансфузии.

Результаты нескольких рандомизированных контролируемых испытаний показали, что пероральный прием препаратов железа в послеоперационном периоде не эффективен для коррекции анемии у больных с переломом шейки бедра (Zauber et al., 1992; Prasad et al., 2009; Parker, 2010).

В то же время Cuenca et al. (2004, 2005) установили, что предоперационное внутривенное введение 200-300 мг сахара железа пациентам с чрезвертельным или субкапитальным переломом шейки бедра существенно снижает долю больных, нуждающихся в гемотрансфузии, по сравнению с контрольной группой (особенно у пациентов с субкапитальным переломом или с уровнем гемоглобина на момент госпитализации >120 г/л).

Эти результаты были недавно подтверждены еще в одном рандомизированном контролируемом исследовании с участием больных с переломами шейки бедра, которые получали 600 мг гидроксида железа III в комплексе с сахарозой до операции (Serrano-Trenas et al., 2011).

В указанных исследованиях побочных реакций у пациентов, получавших комплекс железа с сахарозой, не наблюдалось, но при этом были ниже частота послеоперационных инфекционных осложнений и уровень 30-дневной летальности, а также была отмечена тенденция к более короткому периоду госпитализации (рис. 1).

Плановая ортопедическая хирургия. Одностороннее тотальное эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава приводит к существенной потере крови,

в результате чего у 30-50% этих пациентов проводится аллогенная гемотрансфузия. Этот показатель может быть еще выше у больных с исходным наличием анемии. Опять же, одной из наиболее распространенных причин предоперационной анемии в этих группах пациентов является железодефицит.

В обсервационном исследовании Lachance et al. (2011) с участием лиц, перенесших тотальное эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава, предоперационная пероральная терапия сульфатом железа у больных без анемии не показала значительных преимуществ в улучшении предоперационного уровня Hb и в то же время ассоциировалась с высоким риском нежелательных явлений.

Bisbe et al. (2011) оценили эффективность внутривенного применения железа (около 1000 мг/сут в течение 3-5 нед до операции) для коррекции предоперационной анемии у 160 пациентов, у которых была запланирована крупная операция (у 45 – резекции толстой кишки в связи с раком кишечника, у 52 – брюшная гистерэктомию, у 63 – вмешательства на суставах нижних конечностей). Что касается ортопедических больных в этом исследовании, то внутривенное введение железа привело у них к значительному повышению уровня гемоглобина (на 18 г/л, p<0,001). Анемия была устранена у 83% пациентов, а общая частота переливания крови составила только 19%. При этом не было зафиксировано каких-либо серьезных нежелательных явлений внутривенной ферротерапии.

Подобные, хотя и более скромные результаты были получены Theusinger et al. (2007) и Gonzalez-Portas et al. (2009) для ортопедических больных с железодефицитной анемией или железодефицитом.

Эта стратегия лечения рекомендована в руководстве Всемирной сети по развитию трансфузионных альтернатив (Network for the Advancement of Transfusion Alternatives) по диагностике и лечению предоперационной анемии у пациентов плановой ортопедической хирургии 2011 г.

Что касается послеоперационного периода, то результаты нескольких рандомизированных контролируемых исследований также не показали эффективности перорального приема препаратов железа в коррекции анемии после ортопедических вмешательств (Weatherall et al., 2004; Sutton et al., 2004; Mundy et al., 2005).

В то же время было установлено, что внутривенное введение сахара железа (3 мг/кг/сут) является более эффективным, чем пероральный прием препаратов железа для восстановления уровня гемоглобина после операции на позвоночнике у детей (Berniere et al., 1998).

Munoz et al. (2012) оценили эффективность послеоперационного внутривенного применения 300-600 мг сахара и карбоксимальтата железа у 315 пациентов. Послеоперационное назначение 600 мг сахара или карбоксимальтата железа показало себя как безопасный метод по сравнению с отсутствием лечения и более эффективным, чем 300 мг сахара железа, в снижении потребности в аллогенной гемотрансфузии после тотального эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава и операций по поводу переломов шейки бедра. Кроме того, больные с послеоперационным уровнем гемоглобина <100 г/л, получавшие внутривенно 300 или 600 мг железа, нуждались в менее продолжительной госпитализации и имели более низкую частоту послеоперационных инфекционных осложнений. Не было отмечено нежелательных реакций на внутривенное введение железа (рис. 2).

Хирургия колоректального рака. Анемия является одним из признаков колоректального рака с частотой выявления до 75% в зависимости от критериев диагностики анемии и стадии опухоли. Исследование Kim et al. (2007) с участием 358 пациентов с колоректальным раком позволило установить, что примерно четверть из них имели тяжелую анемию (Hb <100 г/л). Также было показано, что гематокрит менее 30% является независимым фактором риска периоперационной аллогенной гемотрансфузии у данной категории больных. У пациентов с колоректальным раком в случае низкого уровня сыровоточного железа примерно в два раза выше была частота выявления уровня гемоглобина <100 г/л, что указывает на важную роль железодефицита в развитии анемии при данной патологии.

Дефицит железа и железодефицитная анемия у больных с колоректальным раком могут быть исправлены до операции с помощью перорального приема препаратов железа, если позволяет время, или же с помощью внутривенных форм железа.

В исследовании Erichsen et al. (2005) пациенты с колоректальным раком получали в течение 2-3 нед предоперационного периода препараты железа, если у них:

– уровень гемоглобина составлял >140 г/л при дефиците железа (препараты железа перорально),

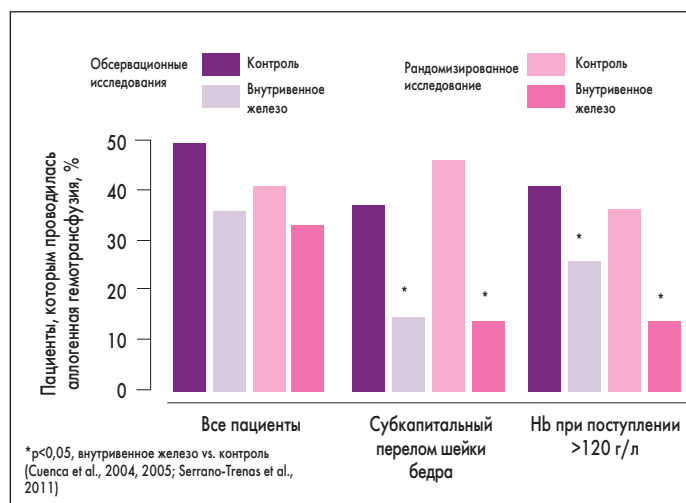


Рис. 1. Влияние предоперационного внутривенного введения сахара железа на потребность в гемотрансфузии у пациентов, перенесших оперативное лечение перелома шейки бедра в обсервационных и рандомизированных исследованиях

Продолжение на стр. 22.

M. Munoz, S. Gomez-Ramirez, E. Martin-Montnez, J. Pavia, J. Cuenca и J. A. Garcia-Erce, Испания

Периоперационное применение внутривенных препаратов железа: многообещающая терапия для коррекции анемии и снижения потребности в переливании крови

Продолжение. Начало на стр. 20.

– уровень гемоглобина был 100–140 г/л (сахарат железа внутривенно 200 мг/нед),

– уровень гемоглобина составлял <100 г/л (сахарат железа внутривенно 200 мг два раза в неделю).

Семнадцать из участников также получили сахарат железа в послеоперационном периоде по 200 мг в дни 0, 2 и 4. Ретроспективная серия наблюдений пациентов, не получавших железо, была использована в качестве контрольной группы (n=66). Несмотря на более низкий исходный уровень гемоглобина в основной группе (115 vs 123 г/л, p<0,05), применение препаратов железа снижало индекс переливания крови (1,3 vs 4 ЕД на одного больного, p<0,05) и уменьшало долю пациентов, которые получали предоперационную гемотрансфузию (9 vs 33%, p<0,05), хотя процент участников, у которых применялось переливание крови в целом за весь периоперационный период, достоверно не отличался в разных группах (35 vs 48%, p=0,161). Лечение было неэффективным у пациентов с высоким индексом переливания (>5 единиц на больного).

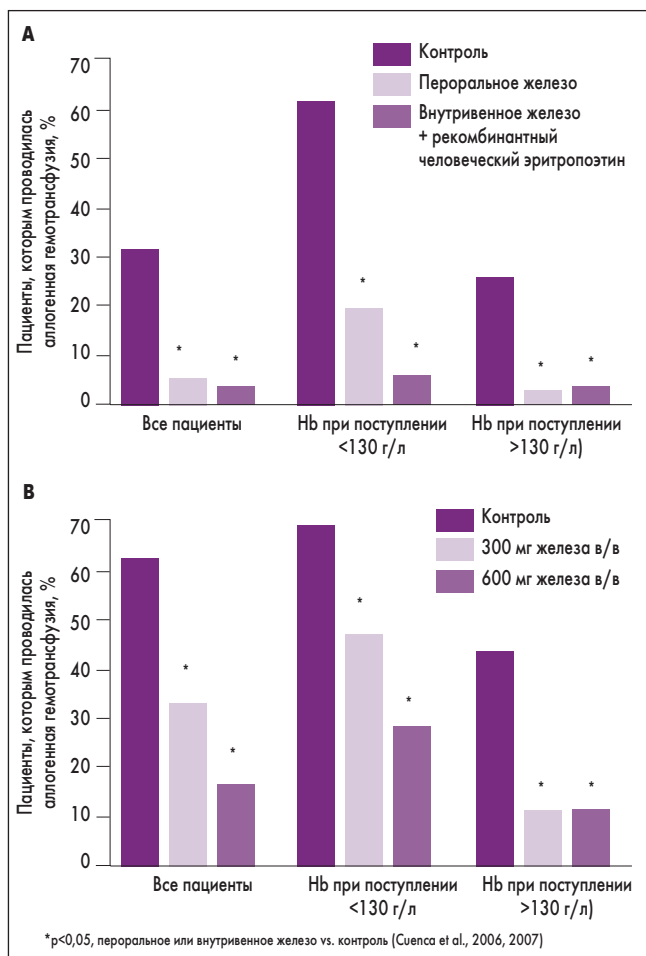


Рис. 2. Влияние периоперационного внутривенного введения железа на потребность в гемотрансфузии у пациентов, перенесших большие ортопедические вмешательства

А) Больные, перенесшие тотальное эндопротезирование коленного сустава, получали 200 мг железа внутривенно за 48 ч до и после операции или не получали лечение (контроль). Пациенты с исходным уровнем Hb <130 г/л также получали однократно 40 тыс. МЕ рекомбинантного человеческого эритропоэтина перед операцией.

В) Больные, перенесшие тотальное эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава либо оперативное лечение перелома шейки бедра, получали 300 или 600 мг железа внутривенно или не получали лечение (контроль) (неопубликованные данные).

Diaz-Espallardo et al. (2011) проанализировали данные наблюдения 437 пациентов, перенесших оперативное лечение колоректального рака в период с 2005 по 2009 год. Больным с уровнем Hb <130 г/л и/или отклонениями в метаболизме железа (группа А, n=242) назначали предоперационную терапию препаратами железа (178 пациентов в среднем получили по 867 мг сахара железа внутривенно и 64 участника принимали железо перорально), в то время как пациенты с уровнем Hb ≥130 г/л и/или нормальным обменом железа не получали лечения (группа В, n=195). С момента установления диагноза до дня операции уровень Hb увеличился на 6 г/л в группе А, в то время как в группе В он снизился на 8 г/л (p<0,05). Кроме того, от момента постановки диагноза до выписки из стационара концентрация Hb уменьшилась на 4 г/л в группе А и на 25 г/л в группе В (p<0,05). Эта тенденция к прогрессированию анемии, наблюдавшаяся в обеих группах, может быть результатом

самого опухолевого процесса, химио- и лучевой терапии, потери крови вследствие опухоли и последующего хирургического вмешательства. Тем не менее различия между группами убедительно показывают, что терапия препаратами железа представителей группы А позволила предотвратить выраженное и очень нежелательное снижение уровня гемоглобина, которое наблюдалось в группе В. Общая частота гемотрансфузии составила 8,6% без статистически достоверных различий между группами.

Таким образом, раннее лечение больных с колоректальным раком и анемией позволяет нормализовать предоперационный уровень гемоглобина, тем самым переведя этих пациентов из группы высокого в группу низкого риска переливания крови.

Вполне возможно, что эффективность периоперационного лечения препаратами железа у этой категории больных может быть повышена за счет сопутствующего назначения рекомбинантного человеческого эритропоэтина. Было показано, что периоперационное применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина снижает риск аллогенной гемотрансфузии у пациентов с умеренной анемией и планируемой операцией по поводу колоректального рака (38% vs 47%; ОР 0,81 с 95% ДИ 0,61–1, p=0,054), однако уменьшение количества больных, требующих переливания крови, как и сокращение среднего количества единиц переливаемой крови наблюдалось только в подгруппе лиц, которые получали комбинацию эритропоэтина с внутривенным препаратом железа. Кроме того, использование внутривенного железа позволило значительно сократить общую дозу эритропоэтина (Munoz et al., 2006).

Однако недавний систематический обзор Кокрановского сотрудничества с метаанализом четырех рандомизированных контролируемых исследований не предоставил достаточных доказательств в пользу рутинного применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина в предоперационном и послеоперационном периоде для уменьшения выраженности анемии и снижения потребности в гемотрансфузии. В то же время не было получено и доказательств того, что эритропоэтин повышает риск осложнений или смерти (Devon et al., 2009). Поэтому в будущих исследованиях по изучению эффективности внутривенного железа и эритропоэтина у пациентов, которым проводится хирургическое лечение колоректального рака, должны быть увеличены дозы и/или длительность лечения.

Больные в критическом состоянии. Анемия является очень частым явлением у пациентов терапевтического и хирургического профиля, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В целом у данной категории больных она имеет многофакторную природу. Во избежание негативного влияния анемии примерно у 40% пациентов ОРИТ проводят аллогенную гемотрансфузию, и эта цифра увеличивается до 70%, если больные пребывают в ОРИТ более 7 дней. Однако у этой категории пациентов переливание крови ассоциировано с увеличением заболеваемости и смертности, причем эта связь является дозозависимой.

У большей части больных в критическом состоянии отмечается функциональный дефицит железа, который коррелирует с воспалительным статусом и продолжительностью пребывания в ОРИТ, и только примерно 20% может иметь абсолютный дефицит железа. Пероральное применение железа представляется неэффективным у хирургических пациентов в критическом состоянии (за исключением тех, которым ранее переливали кровь), поэтому у этих больных может быть полезно внутривенное введение железа для коррекции его дефицита или железоздефицитной анемии.

Показано, что применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина в комбинации с препаратами железа, особенно внутривенными, уменьшает выраженность анемии и в некоторой степени снижает потребность в гемотрансфузии, хотя и не снижает смертность (за исключением молодых пациентов и лиц с травмами). Необходимы дальнейшие исследования с достаточной статистической мощностью и надлежащим последующим наблюдением, чтобы окончательно установить, является ли эффективным лечение анемии у тяжелых больных препаратами внутривенного железа и эритропоэтина и как следует оптимизировать режим приема и дозировки этих препаратов у данной категории пациентов.

Безопасность внутривенного применения препаратов железа

В различных исследованиях, рассмотренных выше, не сообщалось ни о каких серьезных угрожающих жизни нежелательных явлениях, хотя количество участников, включенных в эти клинические испытания, и длительность их наблюдения не были достаточно большими, чтобы сделать окончательные выводы относительно безопасности внутривенных препаратов железа в различных клинических ситуациях. Тем не менее в соответствии с проведенным FDA анализом (2001–2003 гг.; 30×10⁶ доз) частота серьезных угрожающих жизни нежелательных явлений, в основном реакций гиперчувствительности (2,2 случая на миллион доз) и смерти (0,4 случая на миллион доз), связанных с использованием четырех внутривенных препаратов железа (глюконат железа, сахарат железа, низко- и высокомолекулярный декстран железа), значительно ниже, чем частота осложнений при переливании крови (10 и 4 случая на миллион единиц соответственно).

Анализ сообщений о нежелательных явлениях у пациентов, получавших внутривенные препараты железа с октября 2009 по июнь 2010 года, позволил прийти к выводу, что сахарат глюконат железа ассоциируются с гораздо более низкой частотой серьезных нежелательных явлений и случаев смерти на миллион проданных единиц, чем декстран железа или ферумокситол, на фоне применения которых отмечается наибольшее количество серьезных нежелательных явлений.

Давно была высказана гипотеза, что у пациентов с передозировкой железа повышен риск инфекционных осложнений, однако данных об увеличении риска послеоперационной инфекции в рассмотренных выше исследованиях получено не было. Более того, метаанализ 6 наблюдательных исследований с участием в общей сложности 807 больных (Garcia-Erce et al., 2009) показал, что внутривенное введение препаратов железа пациентам, подвергающимся большим ортопедическим операциям, приводит к значительному снижению не только потребности в переливании крови (ОР 0,60, 95% ДИ 0,50–0,72, p<0,001), но и частоты инфекционных осложнений (ОР 0,45; 95% ДИ 0,32–0,63, p<0,001). Как отмечалось выше, у хирургических ортопедических больных с послеоперационным уровнем гемоглобина <100 г/л, получавших 300 или 600 мг железа внутривенно, была меньше длительность пребывания в стационаре и ниже частота послеоперационных инфекций (Munoz et al., 2012). Напротив, исследования с участием пациентов, перенесших хирургическое лечение перелома шейки бедра или абдоминальные операции, обнаружили связь между низким предоперационным уровнем ферритина и повышением риска внутрибольничных инфекций. Тем не менее, несмотря на отсутствие клинических данных в пользу повышения риска инфекций, представляется разумным избежать внутривенного введения железа при наличии у больного острой инфекции, а также воздерживаться от такой терапии при исходном уровне ферритина >500 нг/мл.

Выводы

Исходя из данных, представленных в этой статье, и несмотря на отсутствие доказательств высокого качества в некоторых областях, будут справедливыми следующие выводы.

- Периоперационная анемия – частое явление у пациентов, госпитализированных для плановой или экстренной операции.
- Предоперационная анемия чаще всего является следствием дефицита железа или хронических воспалительных заболеваний и выступает одним из основных прогностических факторов периоперационного переливания крови.
- Послеоперационная анемия вызвана, как правило, периоперационной кровопотерей и может усугубляться воспалением, подавляющим секрецию и действие эритропоэтина, и функциональной недостаточностью железа, которая не может быть компенсирована пероральным введением препаратов железа.
- Периоперационное внутривенное введение препаратов железа, с или без рекомбинантного человеческого эритропоэтина, у хирургических больных является безопасным методом, поскольку не было обнаружено побочных эффектов такого лечения, и приводит к снижению потребности в переливании крови и ускорению восстановления уровня гемоглобина после операции. Кроме того, некоторые исследования показали снижение частоты послеоперационных инфекций и смертности, а также сокращение периода госпитализации у хирургических пациентов, получавших внутривенные препараты железа.

Список литературы находится в редакции.
Nutr Hosp. 2012; 27 (6): 1817–1836.

Сокращенный перевод с англ. **Натальи Миценко**

