

Проблемы терапии манифестного дефицита железа в акушерстве и гинекологии

П.В.Буданов, А.Г.Асланов

Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова

Приводится современная тактика лечения железодефицитных анемий, предусматривающая выбор оптимального железосодержащего препарата, оценка его эффективности и переносимости. Парентеральное введение сахарозного комплекса железа является высокоэффективным, рациональным и безопасным средством при лечении железодефицитных состояний у беременных, гинекологических больных и является альтернативой гемотрансфузии.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, препараты железа, Ликферр 100.

Management of manifest iron deficiency in obstetrics and gynecology

P.V.Budanov, A.G.Aslanov

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Current approach to treatment of iron deficient anemia and selection of choice of optimal iron-containing medication are discussed. Parenteral saccharose complex of iron is effective, rational and safe for treatment of iron deficient conditions in pregnancy, in gynecological patients and may be alternative to hemotransfusion.

Key words: iron deficient anemia, iron medications, Likferr 100.

Нарушения кроветворения занимают одно из ведущих мест в клинике внутренних болезней, педиатрии, акушерства и гинекологии. Анемия – уменьшение в крови общего количества гемоглобина (менее 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин) и гематокрита (менее 39% у мужчин и 36% у женщин). Раз-

личают постгеморрагическую, апластическую, железодефицитную, мегало- и сидеробластную, гемолитическую анемию.

Наиболее часто встречаются анемии, связанные с дефицитом железа (около 90% всех анемий), реже – анемии при хронических заболеваниях, еще реже – анемии, связанные с дефицитом витамина В₁₂ или фолиевой кислоты (мегалобластные), гемолитические и апластические.

Железодефицитная анемия (ЖДА), характеризующаяся снижением количества железа в сыворотке крови, костном мозге и депо, что сопровождается нарушением синтеза гемоглобина, других железосодержащих белков (миоглобина, некоторых тканевых ферментов – цитохромов, каталазы, пероксидазы) и эритроцитов, развитием трофических нарушений в органах и тканях. По данным ВОЗ, 700 млн людей в мире (до 20% населения) страдают дефицитом железа. Наиболее часто ЖДА встречается у детей, подростков, женщин детородного возраста. Явный или скрытый дефицит железа регистрируется у 30% всех женщин и у половины детей раннего возраста. Частота ЖДА у беременных колеблется от 21 до 80%.

Основными этиологическими факторами ЖДА являются:

- хронические кровопотери различной локализации;
- недостаточное потребление железа в продуктах питания;
- повышенная потребность в железе (беременность, лактация, интенсивный рост в пубертатный период);
- нарушения процессов пищеварения и всасывания железа;
- нарушение транспорта железа в связи с дефицитом трансферрина в случае первичной патологии печени;
- изменения процесса депонирования железа при тяжелых заболеваниях печени;
- нарушения процесса реутилизации железа при кровопотере или интенсивной аккумуляции железа зоной воспаления.

Существует два понятия – железодефицит и анемия. Железодефицит – это постепенное истощение запасов железа в организме, а анемия – это крайнее проявление железодефицита, выражающееся снижением количества гемоглобина. Пока концентрация железа в сыворотке крови остается нормальной, хотя запас железа в организме снижен или полностью отсутствует – клинические симптомы ЖДА отсутствуют. Это так называемый скрытый железодефицит.

Дефицит железа у женщин обусловлен преимущественно кровопотерями. В случаях значительных кровопотерь, которые наблюдаются у девочек-подростков, женщин детородного и климактерического возраста при обильных и длительных менструациях, дисфункциональных маточных кровотечениях, миоме матки, эндометриозе, наличии внутриматочных контрацептивов, при гинекологических и хирургических операциях, нередко развиваются железодефицитные состояния.

Миома матки и эндометриоз являются наиболее распространенными гинекологическими заболева-

Сведения об авторах:

Буданов Павел Валерьевич – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Асланов Александр Гургенович – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М.Сеченова



Ликферр100® Настоящее железо!

МНН: железа [III] гидроксид сахарозный комплекс

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения 20 мг/мл 5 мл амп. № 5

Эффективное средство для лечения анемии:

- У больных с хронической почечной недостаточностью (на гемо- и перитонеальном диализе, а также на додиализной стадии)
- У онкологических пациентов
- У беременных и в послеродовом периоде
- У недоношенных детей
- При застойной сердечной недостаточности
- При воспалительных заболеваниях ЖКТ
- После массивной кровопотери (хирургия)

Регистрационный номер: ЛСР-008006/10 от 12.08.2010

Отпускается по рецепту врача. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией

 **cotex**
www.sotex.ru

ниями с тенденцией к омоложению; также растет процент анемизации беременных, в связи с чем вопрос об адекватном, современном лечении ЖДА у женщин становится все более актуальным. При нормальных менструациях теряется 30–40 мл крови (15–20 мг Fe). Критическая зона – потеря 40–60 мл, более 60 мл – дефицит Fe. Напомним, что средняя менструальная кровопотеря составляет около 50 мл (25 мг железа), что и определяет дополнительные (около 1 мг/сут), по сравнению с мужчинами, потери железа. У женщин, страдающих гиперполименореями, меноррагиями различного генеза, количество теряемой за одну менструацию крови достигает 200 мл (100 мг железа) и более, а следовательно, суточные потери железа составляют около 4 мг. В подобных ситуациях потеря железа за 1 сут уже превышает его поступление на 1 мг, за 1 мес – на 30 мг, а за 1 год дефицит железа достигает 360 мг. Нетрудно понять, что в условиях продолжающихся меноррагий при отсутствии компенсации потерь железа и по мере истощения его запасов у женщин развивается дефицит железа с последующим формированием клинко-гематологического синдрома ЖДА. Сроки развития ЖДА при этом зависят от выраженности меноррагий, величины исходных запасов железа, наличия других факторов риска развития ЖДА.

Нередко в гинекологической практике приходится встречаться с хронической кровопотерей, приводящей к значительной потере железа и тяжелой ЖДА. Следует подчеркнуть, что в акушерстве железодефицит и анемия наблюдаются наиболее часто.

Отдельной проблемой являются тяжелые железодефицитные анемии, развивающиеся в результате осложненного течения операции кесарево сечение и массивных акушерских кровотечений. Анемия, возникшая вследствие массивного кровотечения в родах, требует незамедлительного лечения. Не так давно гемотрансфузия являлась одним из самых распространенных способов коррекции анемии даже легкой степени после кровопотери в родах. Считалось, что надо остановить кровотечение и перелить донорскую кровь или эритроцитарную массу. Необходимое для переливания количество эритроцитов определяли, исходя из объема кровопотери и

уровня гемоглобина. Однако ориентация на достижение «нормального» уровня гемоглобина иногда приводила к переливанию значительных количеств (до 5–6 л) донорской крови, что сопровождалось развитием синдрома массивной трансфузии, рецидивом кровотечения, появлением признаков полиорганной недостаточности с высокой смертностью. В последнее время получила распространение новая трансфузионная тактика – компонентная гемотерапия, в связи с чем эритроцитарная масса заняла доминирующее место в лечении острой кровопотери. К сожалению, отсутствие детально разработанных и сформулированных показаний к гемотерапии с учетом индивидуальных особенностей пациентки нередко приводит к необоснованным, неоправданным трансфузиям, которых, к сожалению, еще много.

В современных условиях безусловно оправдана тенденция к ограничению переливания препаратов крови в связи с ростом таких осложнений, как перенос инфекций, формирование ложных групповых антител, подавление эндогенного эритропоэза.

В акушерстве и гинекологии препараты внутривенного железа обеспечивают быстрое восполнение запасов железа в организме женщины, позволяя избежать гемотрансфузии и способствуя нормальному развитию плода и физиологическим родам.

Необходимость коррекции анемии после кровопотери в родах, с одной стороны, и риск посттрансфузионных осложнений, с другой, говорят о целесообразности разработки новых методов лечения анемии в послеродовом периоде.

Доказано, что использование препаратов железа для внутривенного применения позволяет до 70% уменьшить терапевтическую дозу дорогостоящего рекомбинантного человеческого эритропоэтина, а также значительно снизить риск, связанный с переливанием крови.

Итак, гемотрансфузии при ЖДА проводят только по жизненным показаниям. Парентеральное введение железосодержащих препаратов показано при массивных кровопотерях, непереносимости перорального приема, при нарушении всасывания железа.

Информация о препарате

ЛИКФЕРР 100® (Сотекс Фармфирма, Россия)
Раствор для в/в введения, 100 мг, 5 мл

Препарат представляет собой железо [III] гидроксид сахарозный комплекс – средство для комплексной терапии анемических состояний для пациентов, страдающих тяжелой формой железодефицитной анемии на фоне хронической почечной недостаточности, противоопухолевой терапии и других социально-значимых заболеваний.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Препарат железа регулирует метаболические процессы. Представляет собой коллоидный раствор, который состоит из сфероидальных железистых наночастиц. В ядре (центре) каждой частицы находится железо [III] гидроксид. Ядро окружено оболочкой из сахарозы, которая стабилизирует железо [III] гидроксид, медленно высвобождает биоактивное железо и сохраняет полученные частицы в коллоидном растворе. В результате образуется комплекс, молекулярная масса которого составляет приблизительно 43 кДа, вследствие чего его выведение через почки в неизменном виде невозможно. Железо [III] в этом комплексе связано со структурами, сходными с естественным ферритином. Активное вещество препарата – железа [III] гидроксид сахарозный комплекс при попадании в организм диссоциирует в ретикулоэндотелиальной системе на железо и сахарозу. Благодаря более низкой стабильности железа сахара по сравнению с трансферрином, наблюдается конкурентный обмен железа в пользу трансферрина. В результате за 24 ч перено-

сится около 31 мг железа. Полициклический гидроксид железа [III] частично сохраняется в виде ферритина после комплексообразования с протеиновым лигандом – апоферритином митохондрий печени. Показатель гемоглобина повышается быстрее и с большей достоверностью, чем после терапии лекарственными средствами, содержащими железо [II]. Введение 100 мг железа [III] приводит к увеличению гемоглобина на 2–3%; в период беременности – на 2%. Токсичность препарата очень низкая. Терапевтический индекс равен 30 (200/7).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Ликферр 100® предназначен для лечения железодефицитных состояний (в том числе железодефицитная и острая постгеморрагическая анемия) в следующих случаях:

- при необходимости быстрого восполнения железа;
- у больных, не переносящих пероральные препараты железа;
- при наличии активных воспалительных заболеваний кишечника, когда пероральные препараты железа не эффективны.

Разделы: Фармакокинетика, Противопоказания, С осторожностью, Применение при беременности и в период лактации, Способ применения и дозы, Побочное действие, Передозировка, Взаимодействие с другими лекарственными средствами, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

Кумулятивная терапевтическая доза препарата железа для в/в введения								
Масса тела, кг	Значение гемоглобина, г/л							
	60		75		90		105	
	доза препарата железа							
	мг	мл	мг	мл	мг	мл	мг	мл
5	160	8	140	7	120	6	100	5
10	320	16	280	14	240	12	220	11
15	480	24	420	21	380	19	320	16
20	640	32	560	28	500	25	420	21
25	800	40	700	35	620	31	520	26
30	960	48	840	42	740	37	640	32
35	1260	63	1140	57	1000	50	880	44
40	1360	68	1220	61	1080	54	940	47
45	1480	74	1320	66	1140	57	980	49
50	1580	79	1400	70	1220	61	1040	52
55	1680	84	1500	75	1300	65	1100	55
60	1800	90	1580	79	1360	68	1140	57
65	1900	95	1680	84	1440	72	1200	60
70	2020	101	1760	88	1500	75	1260	63
75	2120	106	1860	93	1580	79	1320	66
80	2220	111	1940	97	1660	83	1360	68
85	2340	117	2040	102	1720	86	1420	71
90	2440	122	2120	106	1800	90	1480	74

Все перечисленное позволяет рассматривать препараты внутривенного железа как альтернативу донорской крови при отсутствии жизненно важных показаний к ее переливанию.

Для диагностики дефицита железа и ЖДА в современных условиях необходимо использовать следующие лабораторные показатели: снижение уровня ферритина сыворотки и процента насыщения трансферрина железом, увеличение содержания гипохромных эритроцитов и, наконец, снижение концентрации гемоглобина (Hb). Дифференциальная диагностика дефицита железа или ЖДА является важнейшим этапом до назначения препаратов железа.

Высокий риск возникновения побочных эффектов и передозировки при терапии солями железа обусловлен механизмом всасывания двухвалентного железа. Из солей двухвалентное железо всасывается как при помощи активного транспорта, так и при помощи пассивной диффузии. Причем этот механизм работает даже после насыщения транспортных систем. Для связывания с трансферрином и апоферритином ион двухвалентного железа окисляется до трехвалентного, что способствует образованию свободных радикалов и активации свободно-радикальных (прооксидантных) реакций, вызывающих повреждение клеточных мембран, нарушение функций клеток и их гибель.

Соли железа диссоциируют с выделением свободных ионов железа. Именно свободные ионы железа вызывают неприятный металлический привкус и могут служить причиной окрашивания эмали зубов. Кроме того, ионы железа, выделяющиеся в желудочно-кишечном тракте, даже после приема терапевтических доз приводят к локальному раздражению и повреждению слизистой оболочки желудка. Поэтому препараты солей железа часто вызывают тошноту, боли в животе, чувство переполнения и давления в эпигастрии. Так как свободные ионы железа имеют низкую молекулярную массу, то при приеме терапевтических доз препаратов свободные ионы железа выделяются в ЖКТ и проникают в кровь в прямой зависимости от вводимой дозы пу-

тем пассивной диффузии даже после того, как исчерпаны возможности физиологического транспортного механизма. Таким образом, препараты солей железа несут риск перенасыщения железом. Случайная их передозировка может закончиться смертельным исходом, особенно у детей.

При наличии анемии 2- и 3-й степени особенно важным является скорость восстановления уровня гемоглобина. К сожалению при назначении пероральных препаратов железа в достаточной дозе в течение 2 нед от начала лечения наблюдается повышение количества ретикулоцитов (ретикулоцитарный криз). В среднем, только через 4 нед от начала лечения отмечается повышение уровня гемоглобина, а его нормализация происходит медленно – в течение 9 нед.

Усилия исследователей, направленные на создание препаратов железа, которые обладали бы лучшей переносимостью, привели к синтезу сложных углеводородных комплексов на основе гидроксида железа. Одним из самых удачных, с точки зрения терапевтических свойств, оказался гидроксид полимальтозный комплекс, который получил статус лекарственного средства.

На российском рынке парентеральные препараты железа представлены гидроксид сахарозным комплексом для внутривенного введения, гидроксид полиизомальтозным и гидроксид полимальтозным комплексами железа для внутримышечного введения. В отличие от препаратов железа для приема внутрь в инъекционных препаратах железо всегда находится в трехвалентной форме.

Если группа препаратов для перорального применения достаточно многочисленна, то количество препаратов для парентерального применения гораздо меньше, а для внутривенного введения в России недавно появился новый разрешенный препарат Ликферр 100 (сахарат железа). Результаты ряда исследований показали, что использование Ликферра 100 безопасно во время беременности (после I триместра) и после родов. Не отмечено развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

При внутривенном введении железа всегда необходим контроль уровня сывороточного железа во время всей терапии, так как избыточное количество железа откладывается в гемосидерин, что ведет к развитию гемохроматоза с поражением поджелудочной железы, развитием цирроза, поражением миокарда.

Иногда предубеждение клиницистов перед применением внутривенных препаратов железа связано с опасением развития побочных реакций (флебитов, аллергических реакций, гемохроматоза с поражением печени). Однако побочные реакции отмечались, главным образом, при использовании полиизомальтозного комплекса железа – декстрана железа, который не допущен для клинического применения в России. Сахарат железа Ликферр 100 не вызывает анафилактические реакции (DIAR – декстран-индуцируемые анафилактические реакции), так как не содержит декстрана.

Общую дозу парентерального железа определяют на основании степени снижения уровня гемоглобина: количество железа, которое нужно восполнить [мг] = масса тела [кг] × 0,24 × (нормальный уровень Hb – уровень Hb больного) (г/л).

Можно также использовать стандартизованную дозу для внутривенных препаратов железа [III] – гидроксид сахарозного комплекса (Ликферр 100) (таблица).

По классификации фармакологических групп препарат Fe^{3+} гидроксид сахарозного комплекса (Ликферр 100) относится к регуляторам метаболических процессов. Полициклический гидроксид Fe^{3+} частично сохраняется в виде ферритина после комплексобразования с протеиновым лигандом – апоферритином митохондрий печени. Многоядерные центры Fe^{3+} гидроксида окружены снаружи множеством нековалентно связанных молекул сахарозы. В результате образуется комплекс, молекулярная масса которого составляет приблизительно 43 кД, т.е. его выведение через почки в неизменном виде невозможно. В физиологических условиях этот комплекс стабилен и не выделяет ионы Fe. Fe^{3+} в этом комплексе связано со структурами, сходными с естественным ферритином. Показатель Hb повышается быстрее и с большей достоверностью, чем после терапии лекарственными средствами, содержащими Fe^{2+} .

Благодаря более низкой стабильности Fe^{3+} сахара по сравнению с трансферрином, наблюдается конкурентный обмен Fe в пользу трансферрина. В результате за 24 ч переносится около 31 мг Fe. Введение 100 мг Fe^{3+} приводит к увеличению Hb на 2–3%, в период беременности – на 2%. Токсичность препарата очень низкая.

Ликферр 100 – эффективное лекарственное средство для комплексной терапии анемических состояний у пациентов, страдающих тяжелой формой железодефицитной и постгеморрагической анемии.

Собственный опыт применения препаратов железа для внутривенного введения в условиях гинекологического и акушерского стационара при различных вариантах анемии показывает, что восстановление уровня гемоглобина происходит в интервале 3–5 инфузий 100 мг препарата на протяжении 5–10 дней. Так, например, в гинекологической практике препараты железа для внутривенного введения применялись при дисфункциональных маточных кровотечениях, симптомных миомах матки, разрыве наружных половых органов, осложненных кровотечением и развитием железодефицитных анемий. Парентеральное введение в дозе 100 мг/сут 4-кратно с исходным уровнем гемоглобина 68 г/л, эритроцитов 2,09

10/л, гематокритом 0,21 г/л. Максимальный эффект от введения препарата отмечен на 10-е сутки.

Побочных эффектов и анафилактических реакций не отмечено. Субъективно больные отмечали улучшение общего самочувствия.

Таким образом, современная тактика лечения ЖДА предусматривает выбор оптимального железосодержащего препарата, оценку его эффективности и переносимости, выбор пути введения с учетом клинической ситуации, длительность фармакотерапии и поддерживающей терапии, и позволяет успешно устранять анемический синдром.

Парентеральное введение сахарозного комплекса железа является высокоэффективным, рациональным и безопасным средством при лечении железодефицитных состояний у беременных, гинекологических больных и является альтернативой гемотрансфузии.

Рекомендуемая литература

1. Алексеев Н.А. Анемии. СПб.: 2004; 510.
2. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Орджоникидзе Н.В. и др. Лечение латентного дефицита железа и железодефицитной анемии у беременных. Российский вестник акушера-гинеколога. 2006; 1: 64–8.
3. Бурлев, В.А. Коноводова Е.Н. Синдром неадекватной продукции эритропоэтина у больных с миомой матки. Проблемы репродукции. 2004; 3: 27–33.
4. Российские Национальные Рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. Анемия. 2006; 3: 3–18.
5. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий. М.: 2003; 447.
6. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. и др. Лечение манифестного дефицита железа у беременных и родильниц (медицинская технология). Разрешение (серия АА №0000151) федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на применение новой медицинской технологии ФС №2010/003 от 18.01.2010 г. М.: МедЭкспертПресс, 2010; 28.
7. Цветкова О.А. Ликферр (железо [III] – гидроксид сахарозный комплекс) – новый отечественный препарат железа для парентерального введения. РМЖ. Избранные лекции для семейных врачей. 2011; 19: 2: 90–2.
8. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. Clin. Chem. 2003; 49 (10): 1573–8.
9. Cavill I. Erythropoiesis and iron. Best Practice & Research Clin. Haem. 2002; 15 (2): 399–409.
10. Marret H., Fauconnier A., Chabbert–Buffet N., et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2010; 152 (2): 133–7.
11. Pasricha S.R., Flecknoe–Brown S.C., Allen K.J. et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. Med. J. Aust. 2010; 193 (9): 525–32.
12. Perewusnyk, G., Huch R., Breymann C. Parenteral iron therapy in obstetrics: 8 years experience with iron–sucrose complex. Br. J. Nutr. 2002; 88: 3–10.
13. Sanai T., Oochi N., Okada M. et al. Effect of saccharated ferric oxide and iron dextran on the metabolism of phosphorus in rats. J Lab Clin Med. 2005; 146: 25–9.
14. Schaefer R. Safety of intravenous iron dextran in patients receiving haemodialysis. Erythropoiesis: new dimensions in the treatment anaemia. NDT. 1997; 8: 49–50.
15. Schaefer R.M. Huch R., Krafft A. Anaemia Working Group. Current recommendations for the treatment of iron deficiency anemia. Rev Med Suisse. 2007; 105; 3: 874–80.
16. Schiller B., Doss S., De Cock E. et al. Activity based cost analysis of in center anemia treatment in hemodialysis patients. NKF 2007 Spring Clinical Meeting. Orlando, 2007; abstr. 248.
17. Schumann, K., Ettle T., Szegner B., Eisenhans B., Solomons NW. On risks and benefits of iron supplementations for iron intake revisited. J Trace Elem Med Biol. 2007; 21: 3: 147–68.

18. Silverberg D., Blum M., Aglaria Z. et al. The effect of i.v. iron alone or in combination with low-dose erythropoietin in the rapid correction of anemia of chronic renal failure in the predialysis period. Clin Nephrol. 2001; 55: 212–9.

19. Spivak, J.L. Serum immunoreactive erythropoietin in health and disease. J. Perinat. Med. 1995; 23: 13–7.

20. UNICEF/UNU/WHO. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention, and Control. A Guide for Programme Managers. Geneva: WHO/NHD, 2001.

21. Wagstrom E., Akesson A., Van Rooijen M. et al. Erythropoietin and intravenous iron therapy in postpartum anaemia. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2007; 86 (8): 957–62.