

УДК 616.155.194.8-02:618.6-06]-085.273-035

Л.Б. Маркін, А.Б. Зіменковський, О.В. Шахова, О.С. Рачкевич

ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕРАПІЇ ПІСЛЯПОЛОГОВОЇ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ

Львівський національний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна

e-mail: kafakush@gmail.com

Резюме: Післяпологова залізодефіцитна анемія є однією з найпоширеніших проблем сучасного акушерства. Призначення пероральних препаратів заліза є недостатньо ефективним та може супроводжуватися значними побічними ефектами з боку шлунково-кишкового тракту. При дослідженні результатів терапії післяпологової залізодефіцитної анемії різного ступеня важкості з використанням парентерального препарату заліза Венофер (заліза (III) – гідроксид сахарозного комплексу) зазначено швидке відновлення гематологічних показників у породіль.

Ключові слова: післяпологова анемія, лікування, парентеральні препарати заліза, венофер.

Вступ. Післяпологова анемія (ППА) є однією з найпоширеніших проблем сучасного акушерства. До факторів, що сприяють виникненню ППА, відносять дефіцит заліза в організмі вагітної та крововтрату в пологах (невеликий інтервал між вагітностями, анемія вагітних, захворювання нирок у вагітної, передчасне відшарування плаценти, розродження шляхом кесаревого розтину та інші оперативні втручання в пологах, післяпологова кровотеча)^{3,4}.

Під час гестації значно підвищується споживання заліза. Потреба останнього в I триместрі вагітності складає 0,6-0,8 мг/добу, в II – 2-4 мг/добу, в III – 10-12 мг/добу. Під час пологів при фізіологічній крововтраті організм роділлі втрачає близько 150 мг заліза, ще близько 400 мг використовується під час лактації. Сумарна втрата заліза за час вагітності та лактації становить 1200-1400 мг. Без додаткового призначення препаратів заліза організм жінки здатний відновити запаси заліза протягом 4-5 років. При настанні повторної вагітності раніше, розвиток залізодефіциту є неминучим^{2,3}.

За даними ВООЗ, розповсюдженість залізодефіцитної анемії (ЗДА) у вагітних становить від 17,4% в індустріальних країнах та до 56% в країнах, що розвиваються. В Україні частота ЗДА вагітних за офіційними даними МОЗ України становить близько 36%^{3,4}.

Анемічний синдром проявляється блідістю шкірних покривів, слабкістю, підвищеною втомлюваністю, головокружінням, болями го-

лови, задишкою при фізичному навантаженні тощо. Некореговані ППА є підґрунтям для розвитку гнійно-септичних ускладнень, порушень лактаційної функції, післяпологової депресії^{2,4}.

Знання основних етапів обміну заліза є необхідним для розуміння патогенезу ЗДА та вибору методу її корекції. В організмі дорослої людини міститься 3-4 г заліза. Біологічна значимість заліза визначається, перш за все, його участю в тканинному диханні. Джерелом заліза в організмі є залізо, що надходить з їжею, та залізо, що вивільняється зі зруйнованих еритроцитів. Для продукції нових еритроцитів щоденно використовується 25 мг заліза. Резервом заліза для синтезу гемоглобіну (Hb) служить феритин, молекула якого складається з 2-ох компонентів – білкової «оболонки» апоферитину та кристалічної «серцевини» у вигляді колоїдного гідроксиду заліза. Одна молекула феритину може містити до 4000 атомів заліза (рис. 1).

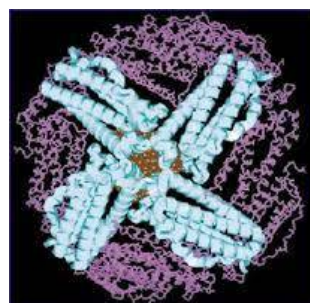


Рис. 1. Молекула феритину.

Концентрація феритину в сироватці крові залежить від запасів заліза в організмі, тому його визначення використовують для діагностики та моніторингу дефіциту заліза, диференційної діагностики анемії.

Всмоктування заліза відбувається на рівні епітеліоцитів дванадцятипалої та проксимального відділу тонкої кишки. Аскорбінова кислота відновлює залізо та покращує його всмоктування, оскільки в клітині слизової оболонки кишечника надходить тільки двовалентне залізо. Зазвичай всмоктується не більше 10% заліза, що поступило з їжею. В шлунку можлива абсорбція тільки негемового заліза, на частку якого припадає не більше 20%. Залізо, що поступає з еритроцитів у кров, транспортується білком плазми трансферином. На рівні кісткового мозку трансферин «відвантажує» залізо на мембрану еритрокаріоцитів, а проникнення заліза всередину клітини відбувається за участі трансферинових рецепторів, що розташовані на мембрані клітини (рис. 2).

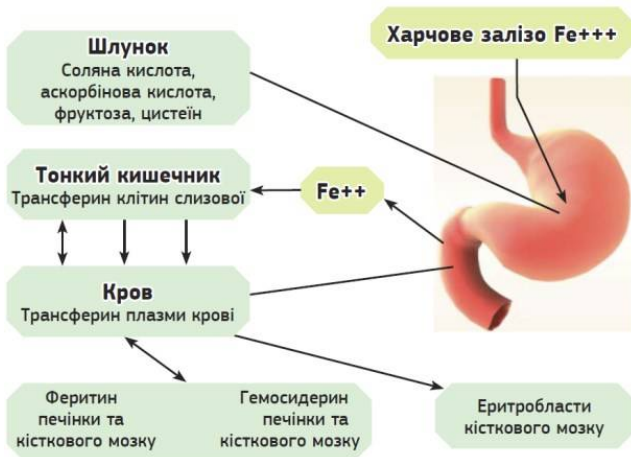


Рис. 2. Схема обміну заліза в організмі.

В клітині залізо звільнюється від трансферину, поступає в мітохондрії та використовується для синтезу гема, цитохромів та інших залізовмісних сполук^{1,10}.

Найпоширенішими засобами для лікування ЗДА на даний час є пероральні засоби заліза. Проте використання їх має низку суттєвих недоліків. Приймання пероральних засобів заліза нерідко супроводжується побічними явищами з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (нудота, присмак заліза в роті, діарея або закрепи). При захворюваннях ШКТ процес всмоктування заліза порушується, отже, лікування пероральними засобами заліза є неефективним. Всмоктування заліза в ШКТ є обмеженим, і тому вміст Нб при використанні пероральних засобів заліза починає підвищуватись тільки через 2-3 тижні від почат-

ку терапії, що є недостатньо прийнятним при значному дефіциті заліза та вираженості симптомів анемії^{12,13}.

Традиційно найбільш швидким засобом лікування анемії вважається гемотрансфузія. Проте, переливання крові слід розглядати як операцію трансплантації живої тканини зі складними різноманітними функціями, яка, відповідно, має значні ризики (алосенсибілізація, післятрансфузійна імуносупресія, зараження гемотрансмісивними інфекціями – ВІЛ, гепатитами, цитомегаловірусом тощо). Доведено, що переливанням крові неможливо досягнути тривалого підйому рівня Нб, оскільки донорські еритроцити після гемотрансфузії функціонують в організмі реципієнта від декількох днів до декількох тижнів (у залежності від терміну заготівлі еритроцитів, виду консерванта та умов зберігання), а залізо, що звільнюється при руйнації перелитих еритроцитів, засвоюється значно гірше². Також встановлено, що переливання крові з метою корекції анемії не гарантує покращення оксигенації тканин, отже, рівень Нб є непевним критерієм для призначення гемотрансфузії^{1,2,6}.

Згідно сучасних нормативних документів (наказ МОЗ України №709 від 2.11.2015 р.) «Трансфузія еритроцитів залишається методом лікування анемії, але не є патогенетично обґрунтованим методом лікування ЗДА, оскільки не поповнює спустошених запасів заліза в організмі. Цей метод є дорогим та потенційно небезпечним (біологічна безпека компонентів крові не є гарантованою), а тому може використовуватися лише в разі виникнення станів, що загрожують життю пацієнта (за життєвими показаннями!). Означений метод слід застосовувати виключно у випадках надання миттєвої цілеспрямованої допомоги пацієнтам із анемією високого ступеня важкості, яка загрожує функціонуванню органів-мішеней... При досягненні рівня Нб >70г/л слід розглядати припинення подальших трансфузій еритроцитів із переходом на засоби заліза»³.

Отже, існує реальна потреба в терапії, яка дасть змогу швидко поповнити пул заліза в організмі, купувати клінічні прояви анемії, запобігти можливим, пов'язаним із анемією, ускладненням у післяпологовому періоді, не піддаючи при цьому пацієнтку зайвому ризику.

Засобами, які можуть забезпечити безпечне, достатнє та швидке поповнення дефіциту заліза незалежно від стану ШКТ, є парентеральні препарати заліза^{7,8,11,14}. Упереджене ставлення до внутрішньовенних засобів заліза як таких, що викликають важкі ускладнення, обумовлені, в основному, результата-

ми клінічного застосування декстрану і глюконату заліза. Декстран заліза викликає важкі анафілактичні реакції, а глюконат заліза має високу токсичність та може викликати некроз печінки^{5,12}.

До сучасних ін'єкційних препаратів заліза належить венофер, який з 2005 р. займає провідне місце на вітчизняному фармацевтичному ринку довірених препаратів заліза. Венофер – антианемічний засіб, випускається в розчині для внутрішньовенних ін'єкцій, по 5 мл в ампулі; 1 мл розчину містить 20 мг заліза у вигляді сахарату заліза (заліза (III) – гідроксид сахарозний комплекс). Активний компонент сахарату заліза складається з багатоядерних центрів гідроксиду заліза, оточених ззовні великою кількістю нековалентно зв'язаних молекул сахарози. Внаслідок цього утворюється комплекс, молекулярна маса якого становить приблизно 43 кД, що є достатньо високим показником та перешкоджає його виділенню нирками. Багатоядерний центр заліза має структуру, подібну до структури феритину (рис.3.).

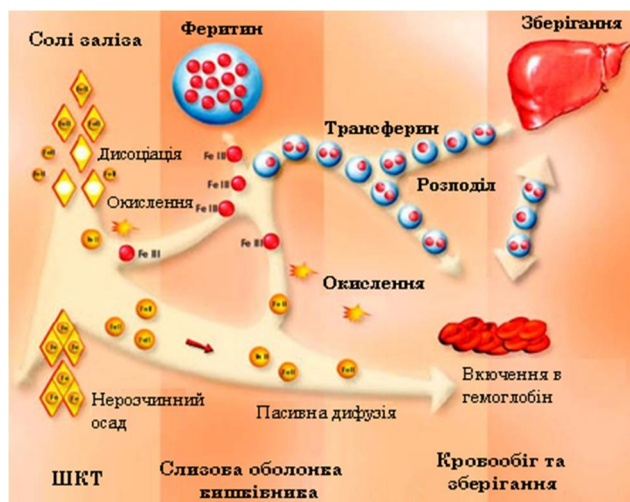


Рис. 3. Механізм дії солей заліза III.

Після одноразового доведеного введення лікарського засобу (ЛЗ) венофер, що містить 100 мг заліза, максимальна концентрація його в крові досягається через 10 хв. після ін'єкції. Завдяки низькій стабільності сахарату заліза порівняно з трансферином, спостерігається конкурентний обмін заліза на користь трансферину. В результаті за 24 год. транспортується близько 31 мг заліза. При доведеному введенні веноферу, залізо потрапляє безпосередньо в ретикулоендотеліальну систему з крові та швидко стає доступним для еритропоєзу. Такий шлях введення дозволяє подолати проблему зниженої кишкової абсорбції, а також уникнути більшості побічних ефектів з

боку ШКТ, що обмежує використання пероральних препаратів заліза. Внутрішньовенне введення 10 мл веноферу (200 мг заліза) призводить до такого ж підвищення концентрації Hb, як і переливання 1 одиниці крові (400 мл з концентрацією Hb 150 г/л). Результати фармакоекономічних розрахунків свідчать, що ін'єкційні препарати заліза, за умови їх правильного призначення, мають високу клінічну ефективність, сприяють скорішому одужанню пацієнтів, скорочують терміни лікування та перебування у стаціонарі, знижують вартість лікування^{5,9,11}.

Мета дослідження – оптимізація терапії післяпологової ЗДА шляхом використання заліза(III)-гідроксид сахарозного комплексу для доведеного введення (Венофер).

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 50 пацієток у післяпологовому періоді, які народжували на клінічних базах кафедри акушерства та гінекології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Діагноз післяпологової ЗДА встановлювали на підставі критеріїв ВООЗ, які включали концентрацію Hb нижче 110 г/л, вміст сироваткового заліза нижче 12,5 мкмоль/л, сироваткового феритину менше 20 мкг/л. Однак, слід зважати на те, що концентрація сироваткового феритину має обмежену інформативність для діагностики дефіциту заліза під час вагітності, оскільки його концентрація знижується в пізніх термінах вагітності, навіть якщо залізо присутнє в кістковому мозку¹⁵. Гематологічні показники (рівень Hb, кількість еритроцитів, гематокрит) визначали рутинними методами. Дослідження балансу заліза (рівень сироваткового заліза та феритину) проводили в клінічній лабораторії «СИНЕВО Україна».

З метою корекції анемії всім породіллям доведено призначався ЛЗ венофер. Безпосередньо перед введенням, венофер розводили у 0,9% розчині NaCl у співвідношенні 1:20 для внутрішньовенного краплинного введення. Перед початком лікування проводили тест-дозу. Дозу та кратність введення ЛЗ венофер розраховували згідно інструкції до застосування, враховуючи рівень Hb та масу пацієнтки. Визначення гематологічних показників та балансу заліза проводили в 1-й день після пологів, наступного дня після доведеного введення веноферу та на 7-у добу після пологів.

Результати дослідження та їх обговорення. Критеріями включення в дослідження були: лабораторно підтверджена ЗДА після пологів, інформована згода пацієнтки, можливість спостереження після виписки зі стаціонару.

Середній вік пацієнток склав $27 \pm 6,22$ років. Пологи були першими у 30 жінок, повторні – у 20, із них 2 жінок мали в анамнезі більше 3-ох пологів, малий інтергенетичний проміжок був у 2-ох пацієнток. Анемія під час вагітності була діагностована у 37 жінок: у 23 – анемія легкого ступеня, у 10 – середнього та у 4 пацієнток – анемія важкого ступеня; всім цим пацієнткам амбулаторно призначались пероральні препарати заліза під час вагітності.

Розродження відбулось у 6 вагітних у терміні до 37 тижнів, у 39 – в терміні 37-40 тижнів та у 5 – в 41-42 тижні вагітності. Дана вагітність завершилась пологами через природні пологові шляхи у 34 пацієнток, кесаревим розтином – у 15, операцією накладання вихідних акушерських щипців – у 1. Пологи ускладнились гіпотонічною матковою кровотечею в ранньому післяпологовому періоді у 2 пацієнток, частковим щільним прикріпленням плаценти – у 1 пацієнтки. Середня крововтрата при пологах через природні пологові шляхи становила $210,9 \pm 49,8$ мл, при кесаревому розтині – $631 \pm 79,4$ мл.

За результатами визначення гематологічних показників у 1-й день після пологів пацієнтки були поділені на 3 групи: анемія легкого ступеня (Hb 90-109 г/л) – 30 породіль; анемія середнього ступеня (Hb 70-89 г/л) – 11 пацієнток; анемія важкого ступеня (Hb <70 г/л) – 9 пацієнток (рис.4). Найнижчий рівень гемоглобіну в наших спостереженнях становив 57 г/л.

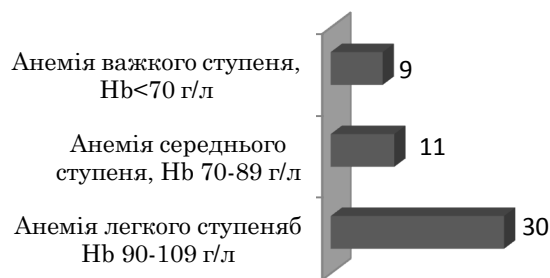


Рис. 4. Розподіл пацієнток за ступенем важкості анемії

Дослідження гематологічних показників наступної доби після введення веноферу виявило наступні зміни: в групі породіль, у яких діагностовано анемію легкого ступеня, зростання рівня Hb становило, в середньому, 13,5 г/л; при анемії середнього ступеня – 12,7 г/л; при анемії важкого ступеня – 17,1 г/л. Однак, при анемії середнього та важкого ступенів рівень Hb не досягав нормативних показників, що потребувало подальшої терапії з корекцією дози веноферу. Кількість еритроцитів у жодному з досліджуваних випадків не досягла нормативних показників після однократного введення заліза(III)-гідроксид сахарозного комплексу (табл. 1).

При аналізі показників обміну заліза найбільше зростання відзначено при анемії середнього та важкого ступеня.

При дослідженні гематологічних показників на 7-у добу після початку лікування зазначено нормалізацію рівнів еритроцитів та Hb у пацієнток із анемією легкого ступеня. У жінок із анемією середнього та важкого ступеня виявлено зростання вказаних показників (рис. 5).

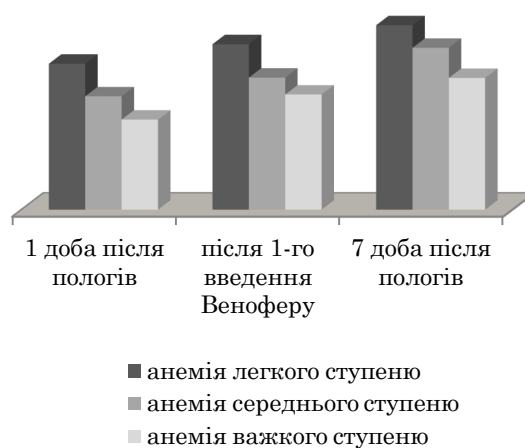


Рис. 5. Динаміка змін рівня Hb впродовж терапії.

Таблиця 1 Гематологічні показники після першого введення веноферу

Ступінь анемії		Легкий	Середній	Важкий
Кількість пацієнток		30	11	9
Рівень Hb, г/л	1-а доба після пологів	99,4 \pm 5,5	77,2 \pm 6,4	61,3 \pm 4,7
	Після 1-го введення веноферу	112,7 \pm 5,9	89,9 \pm 5,3	78,4 \pm 7,8
Кількість еритроцитів, $\times 10^{12}/л$	1-а доба після пологів	2,93 \pm 0,1	2,35 \pm 0,7	2,06 \pm 0,3
	Після 1-го введення веноферу	3,15 \pm 0,9	2,44 \pm 0,9	2,26 \pm 0,7
Сироваткове залізо, мкмоль/л	1-а доба після пологів	11,55 \pm 4,36	10,95 \pm 2,23	7,65 \pm 3,18
	Після 1-го введення веноферу	16,78 \pm 4,19	15,72 \pm 3,11	15,88 \pm 4,12
Феритин плазми, мкг/л	1-а доба після пологів	13,85 \pm 9,36	13,32 \pm 7,18	9,55 \pm 5,21
	Після 1-го введення веноферу	23,11 \pm 4,82	28,56 \pm 7,11	22,75 \pm 6,38

Середній рівень сироваткового заліза був знижений у всіх пацієнток, тенденція до зростання була найбільш виражена у жінок із анемією важкого ступеня. Рівень феритину, що характеризує депо заліза в організмі, на

фоні лікування підвищився, особливо в групі пацієнток з анемією середнього ступеня важкості. Повної гематологічної ремісії досягти не вдалось через нетривалий час перебування в стаціонарі.

Висновки:

Препарат венофер – ефективний засіб терапії післяпологової залізодефіцитної анемії. Використання ін'єкційного препарату заліза

при даному ускладненні гестаційного процесу є безпечним і патогенетично обґрунтованим.

Література:

1. *Выговская Я.И.* Железодефицитная анемия / *Я.И. Выговская, А.А. Мазурок, Л.М. Лукавецкий* // Мистецтво лікування. – 2006. – №1. – С.26-28.
2. *Кучер О.* Железодефицитная анемия. В чем опасность для беременных / *О.Кучер* // З турботою про жінку. – 2015. – №4. – С.16-21.
3. Наказ МОЗ України від 02.11.2015 №709 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при залізодефіцитній анемії». [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20151102_0709.html
4. *Перетяцько Г.А.* Удосконалення терапії гестаційної анемії напередодні пологів щодо профілактики післяпологових ускладнень. Автореф. дис... канд.мед.наук: 14.01.01 / Донец. держ. мед. ун-т ім. М.Горького. НДІ мед. пробл. сім'ї. – Донецьк, 2005. – 20 с.
5. Сучасний стан та перспективи застосування парентеральних препаратів заліза у клінічній практиці (огляд літератури) / *С.В.Видиборець, С.М.Гайдукова, О.В.Сергієнко* [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – №3. – С.100-103.
6. *Ткаченко Р.А.* Інтенсивна терапія масивної акушерської крововтрати / *Р.А.Ткаченко* // Жіночий лікар. – 2012. – №5. – С.13-16.
7. A 12-week randomised study comparing intravenous iron sucrose versus oral ferrous sulphate for treatment of postpartum anemia / *Westad S., Backe B, Salvesen K.A.* [et al.] // *Acta Obstetrica and Gynecologica Scandinavica*. – 2008. - №87. – P.916-923.
8. *Becuzzi N.* Long-Term Efficacy of Postpartum Intravenous Iron Therapy / *N. Becuzzi, R. Zimmermann, A. Krafft* // *BioMed. Research International*. – 2014. – №815437
9. *Beguin Y.* Iron sucrose - characteristics, efficacy and regulatory aspects of an established treatment of iron deficiency and iron-deficiency anemia in a broad range of therapeutic areas. / *Y. Beguin, A. Jaspers* // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2014. – №15. – P.2087-2103.
10. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update / *S. Pasricha, S.C. Flecknoe-Brown, K.J. Allen* [et al.] // *The Medical Journal of Australia*. – 2010. – №193. – P. 525-532.
11. Intravenous treatment of postpartum anemia with trivalent ferrum preparation / *T. Binder, J. Záhumenský, P. Feldmár*, [et al.] // *Ceska Gynecologie*. – 2007. – №72. – P.169-174.
12. *Khalafallah A.A.* Iron Deficiency Anaemia in Pregnancy and Postpartum: Pathophysiology and Effect of Oral versus Intravenous Iron Therapy / *A.A. Khalafallah, A.E. Dennis* // *Journal of Pregnancy*. – 2012. – №630519.
13. *Milman N.* Postpartum anemia II: prevention and treatment / *N. Milman* // *Annals of Hematology*. – 2012. – №91. – P.143-154.
14. *Nash C.M.* The Use of Parenteral Iron Therapy for the Treatment of Postpartum Anemia. / *C.M. Nash, V.M. Allen* // *Journal of Obstetrics and Gynaecologic Canada*. – 2015. – №37. – P.439-442.
15. WHO. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/ MNM/11.2). [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.who.int/vmnis/indicators/serum_ferritin_ru.

УДК: 616.155.194.8-02:618.6-06]-085.273-035

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ПОСЛЕРОДОВОЙ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Л.Б. Маркин, А.Б. Зименковский, Е.В. Шахова, Е.С. Рачкевич

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г.Львов, Украина

Резюме: Послеродовая железодефицитная анемия относится к наиболее распространенным проблемам современного акушерства. Назначение пероральных препаратов железа недостаточно эффективно и может сопровождаться развитием значительных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

При исследовании результатов терапии послеродовой железодефицитной анемии различной степени тяжести с использованием парентерального препарата железа Венофер (железа III-гидроксид сахарозного комплекса) отмечено быстрое возобновление гематологических показателей у родильниц.

Ключевые слова: послеродовая анемия, лечение, парентеральные препараты железа, венофер.

UDC: 616.155.194.8-02:618.6-06]-085.273-035

THERAPY OPTIMIZATION OF POSTPARTUM IRON DEFICIENCY ANEMIA

*L.B. Markin, A.B. Zimenkovsky, O.V. Shakhova, O.S. Rachkevych
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

Summary: Postpartum iron deficiency anemia is one of the most common problems in modern obstetrics. Administration of oral iron medications is not effective enough. Moreover, it can be accompanied by significant adverse effects of gastrointestinal tract. The rapid recovery of hematological parameters in women after giving birth was observed during studying therapy results in postpartum iron deficiency anemia of different severity stages with administration of parenteral iron medication Venofer (iron (III)- hydroxide sucrose complex).

Key words: postpartum anemia, treatment, parenteral iron medications, Venofer.

Надійшла до редакції 04.12.2015 р.