

ОПТИМАЛЬНИЙ ВИБІР ІОННИХ ТА НЕІОННИХ ПРЕПАРАТІВ ЗАЛІЗА ПРИ ЛІКУВАННІ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ У ВАГІТНИХ*



С.В. ВИДИБОРЕЦЬ

д. мед. н., професор, завідувач кафедри гематології і трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
ORCID: 0000-0002-5498-4143

Контакти:

Видиборець Станіслав
Володимирович
НМАПО ім. П.Л. Шупика, кафедра гематології і трансфузіології
04107, Київ, Багговутівська, 1
тел.: +38 (044) 483 16 61
e-mail: vydyborets@i.ua

ВСТУП

Залізодефіцитні стани – латентний дефіцит заліза та залізодефіцитна анемія (ЗДА) – є медичною і соціально-економічною проблемою, оскільки від них потерпають діти, підлітки, жінки репродуктивного віку, вагітні і породіллі, різні категорії хворих в акушерсько-гінекологічній, педіатричній і терапевтичній клінічній практиці [3–5, 7, 8, 10–14]. ЗДА та латентний дефіцит заліза є досить поширеними в усьому світі та справляють негативний вплив на здоров'я людства [2]. За даними МОЗ України (2015), поширеність ЗДА у нашій державі серед дорослого населення складає 999,41 випадків на 100 тис., а захворюваність – 177,14 на 100 тис. осіб [9]. Особливо високою поширеність ЗДА є у Вінницькій області (3090,13 випадків на 100 тис. населення), Хмельницькій (2694,55), Херсонській (1999,37), Чернівецькій (1758,14), Полтавській (1630,49), Черкаській (1397,02), Дніпропетровській (1353,47) областях.

Слід відзначити, що ситуація із захворюваністю та поширеністю ЗДА в Україні враховується недостатньо. ЗДА є захворюванням системи крові (шифр за МКХ – D50), але оскільки його лікуванням, окрім гематологів, опікуються терапевти, сімейні лікарі, гінекологи та лікарі інших спеціальностей, це призвело до відсутності у нас єдиного реєстру хворих на ЗДА, що не дозволяє отримати реальну картину частоти та поширеності цього захворювання. В структурі всіх анемії в Україні ЗДА становить понад 88% [1, 2, 9].

За фізіологічних умов організм людини має адекватно функціонуючу систему підтримки нормального гомеостазу заліза, оскільки як дефіцит заліза, так і перенавантаження ним зумовлюють дисфункцію клітин, а в подальшому – і організму в цілому. Наші знання про те, яким чином організм абсорбує харчове залізо і контролює зазначений процес, в останні роки швидко розширились [3–5]. Виявлення ключових молекул, включаючи регулюючий залізо пептид гепсидин, розширення знань щодо їх регулювання та взаємодії призвели до створення цілісної інтегрованої моделі управління абсорбцією заліза відповідно до потреб у ньому організму. Як свідчить аналіз наукової літератури, сучасні дослідження зосереджені на вивченні ролі печінки як первинного регулятора абсорбції заліза, а гепсидину відводять провідну роль у ре-

гулюванні його обміну. Накопичений за останні роки матеріал щодо ролі гепсидину у забезпеченні гомеостазу заліза, з одного боку, потребує систематизації, аналітичного осмислення та узагальнення. З іншого боку, ми звернули увагу на те, що незважаючи на факт розроблення ще в минулому столітті нових високоефективних препаратів заліза, зокрема на основі гідроксид-полімальтозного комплексу неіонного тривалентного заліза, в науковій літературі відсутні праці, які б узагальнювали сучасні погляди на механізми формування ЗДА і латентний дефіцит заліза та викладали сучасне бачення їх терапії, що і спонукало нас до даної роботи.

Мета дослідження: аналітичний огляд останніх даних літератури стосовно сучасних уявлень про патогенез формування сидеропенічного і анемічного синдромів при ЗДА, насамперед у вагітних; систематизація та узагальнення даних щодо лікування ЗДА пероральними засобами заліза в клінічній практиці та розробка патогенетично обґрунтованих рекомендацій щодо їхнього призначення.

ЕТИОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ

Сучасні уявлення про метаболізм заліза

Залізо – есенціальний елемент, токсичний у разі надмірного накопичення. Складні механізми його регулювання еволюціонували для підтримання гомеостазу в клітинах і тканинах різних організмів. Звісно, залізо є необхідним елементом для забезпечення життєдіяльності всіх живих організмів, оскільки воно входить до складу функціональних груп білків, що транспортують кисень, ферментів, які каталізують реакції утворення енергії та контролюють перебіг метаболічних процесів. Водночас надлишок вільного заліза призводить до локального пошкодження тканин за рахунок посилення активності утворення вільних радикалів та активації життєдіяльності бактерій, що використовують залізо для посилення процесів свого розмноження. Безпечний діапазон вмісту заліза в організмі достатньо вузький і суворо контролюється, насамперед щоб уникнути як дефіциту заліза, так і його надлишку. Основна кількість заліза, необхідного організму для процесів синтезу, надходить із макрофагів при його рециркуляції зі старіючих еритроцитів.

В процесі регулювання гомеостазу заліза бере участь низка білків, які контролюють

* Оригінал статті надрукований у журналі «Здоров'я жінки» №8 (104), 2015.

Друкується зі скороченнями. Список літератури знаходиться в редакції.

його всмоктування з їжі в тонкому кишечнику та рециркуляцію з макрофагів. Всмоктування заліза відбувається в клітинах епітеліального шару дуоденального відділу кишечника – ентероцитах. Білки, що відповідають за метаболізм заліза, експресуються відповідно до потреби у ньому організму. При зменшенні кількості заліза в тканинах нижче за критичний рівень ентероцит збільшує його абсорбцію за допомогою системи регуляторів процесів насичення, після чого відбувається відновлення внутрішнього епітелію, і абсорбція заліза знижується.

Сучасні уявлення про патофізіологічні процеси в умовах анемії і гіпоксії

Анемія є типовим патологічним процесом, за виникнення якого розвивається інший типовий патологічний процес – гіпоксія [6]. Доведено, що гіпоксія супроводжується цілим каскадом змін в організмі, що в кінцевому рахунку призводить до оксидативного стресу. Останній проявляється утворенням активних форм кисню (найнебезпечнішим є синглетний кисень) у пероксид-аніон-радикал, пероксид водню, гідроксильні радикали тощо. Активні форми кисню беруть участь у запуску як рецепторного, так і нерцепторного механізмів апоптозу, автофагії, перекисного окиснення ліпідів і опосередковано впливають на численні сигнальні шляхи молекулярно-біологічних реакцій [1, 6, 15].

Анемія збільшує периопераційну смертність та ризики, пов'язані з трансфузіями алогенних компонентів крові. Залишається суперечливим питання, чи підходить гемоглобіновий поріг для трансфузій 7 г/дл пацієнтам із нестабільними захворюваннями серцево-судинної патології або породіль.

Ще в 1894 році англійський хімік Фентон продемонстрував, що сульфат заліза і перекис водню спричиняють окиснення тартронової кислоти і призводять до фіолетового забарвлення при додаванні їдких лугів. Це положення лягло в основу відкриття реакції Фентона, в результаті якої утворюються гідроксильні радикали (-OH), досить активні види хімічних сполук в біологічних системах: $\text{Fe(II)} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe(III)} + \text{-OH} + \text{-OH}$. Як свідчить дана формула, функціонування заліза в окисно-відновних реакціях зв'язують із утворенням активних форм кисню.

Для розуміння ступеня залучення наведеної вище хімічної реакції в біологічну систему організму суттєвою є концепція каталітичного або вільного заліза, яка включає, крім можливості заліза до дифузії (або транспорту в організмі), також достатню окисно-відновну активність. Слід пам'ятати, що каталітичне залізо може сприяти збільшенню утворення активних форм кисню, пошкодженню біологічних молекул, зокрема ДНК, із відповідними віддаленими наслідками. Очевидно, цим можна пояснити й активуючу роль солей двовалентного заліза у виникненні пухлин травного тракту, зокрема товстої кишки. Останнім часом опубліковано огляд стосовно несприятливого поєднання солей двовалентного заліза й аскорбінової кислоти та її біохімічних ефектів [1].

Отже, ЗДА супроводжується формуванням вторинних оксидативних порушень на фоні дефіциту заліза, ступінь тяжкості яких залежить від соматичного стану пацієнта, вираженості патофізіологічних змін в організмі, що вима-

гає від лікаря ретельного підходу до вибору препарату для фармакотерапії.

КЛІНІЧНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ЗДА

Клінічні прояви ЗДА складаються із загальних симптомів анемії, які зумовлені гемічною гіпоксією, ознак тканинного дефіциту заліза (сидеропенічного синдрому) та метаболічних порушень (синдром ендогенної метаболічної інтоксикації). Дані власного спостереження щодо поширеності тих або інших симптомів у хворих на ЗДА наведено в таблиці.

Як видно з наведених у таблиці даних, основними скаргами та клінічними ознаками в хворих із легким перебігом ЗДА є втомлюваність, зниження пам'яті, м'язова слабкість, біль у ділянці серця та запаморочення, блідість шкіри, артеріальна гіпотонія. В усіх обстежених нами пацієнтів, перебіг ЗДА в яких був середнього ступеня тяжкості, відзначали задишку при фізичних навантаженнях, тахікардію, блідість шкіри, а також інші симптоми анемічної гіпоксії. У порівнянні з хворими з легким перебігом ЗДА в зазначених пацієнтів були більш вираженими ознаки сидеропенії та метаболічної інтоксикації. У хворих із тяжким перебігом ЗДА, крім скарг і ознак, зумовлених анемічною гіпоксією, спостерігали широкий спектр симптомів сидеропенічного синдрому на фоні виражених проявів метаболічної інтоксикації. Вважаємо за доцільне окремо виділяти форму ЗДА з надтяжким перебігом, якій властиві виражені клінічні прояви анемічної гіпоксії, сидеропенії та симптоми метаболічної інтоксикації, що поєднуються зі значними розладами обміну речовин в організмі.

Загальні симптоми анемії – запаморочення, слабкість, головний біль (частіше у вечірній час), задишка, відчуття серцебиття, схильність до непритомності, особливо в задушливих помешканнях, іноді – миготіння «мушок» перед очима (як наслідок низького рівня артеріального тиску), часто спостерігається помірне підвищення температури тіла, нерідко турбує сонливість вдень і погане засинання вночі. Іноді відзначається відчуття тяжкості в епігастральній ділянці живота, погіршення апетиту, диспепсичні симптоми, нудота, метеоризм, схильність до діареї. Внаслідок поганого кровопостачання шкіри хворі гіперчутливі до холоду. Вираженість цих скарг залежить від адаптації до анемії: чоловіки переносять її гірше за жінок, а люди похилого віку – тяжче за молодих. Кращій адаптації сприяє повільний темп анемізації.

У вагітних за рахунок високого стояння діафрагми і зменшення екскурсії легень посилюється вірогідність виникнення гіпоксичних станів.

У людей похилого віку, хворих на ішемічну хворобу серця, наростання анемії може провокувати більш часті напади стенокардії (своєрідне нагадування хворому про необхідність перевірити рівень гемоглобіну). За наявності вираженої анемізації в хворих можуть виникати або збільшуватися ознаки серцевої недостатності (анемічне серце). Втім, відзначають і позитивний вплив анемії на перебіг ішемічної хвороби серця: у таких хворих знижується схильність до тромбозів. Визначається негативний вплив анемії на психіку людини. Хворим на ЗДА властива дратівливість, знервованість, плаксивість, зниження пам'яті й уваги.

Сидеропенічний синдром

Оскільки залізо входить до складу багатьох ферментів (цитохромів, пероксидаз, сукцинатдегідрогенази тощо), то його дефіцит спричиняє зниження активності зазначених ферментів та розлад нормального перебігу метаболічних процесів в організмі. Сидеропенія, що виникає у хворих на ЗДА, зумовлює розвиток різноманітних симптомів.

1. Зміни м'язового апарату. Нестача міоглобіну і дихальних ферментів у м'язах збільшує м'язову слабкість і швидку втомлюваність (звідси і назва «бліда німеч»). У дітей і підлітків наявність ЗДА супроводжується затримкою росту і фізичного розвитку. Внаслідок ослаблення м'язового апарату сфінктерів з'являються імперативні позиви на сечовипускання, неможливість утримувати сечу під час сміху, при кашлі, а в дівчаток іноді спостерігають нічне нетримання сечі (енурез). Слід акцентувати увагу гінекологів і акушерів на тому, що зміни синтезу міоглобіну і неповноцінне його насичення залізом в умовах сидеропенії може бути причиною слабкості пологової діяльності й атонічних станів матки під час пологів.

2. Зміни шкіри та її придатків. При дефіциті заліза можливі сухість і лущення шкіри. Шкіра стає в'ялою, схожою на пергамент, на ній легко утворюються тріщини. Виникають тріщини в куточках рота, на стопах, долонях тощо. Волосся внаслідок дефіциту заліза стає тьманим і ламким («січеться»), рано сивіє і посилено випадає. У 20–25% хворих на ЗДА відзначають зміни нігтів: стоншення, ламкість, поперечна посмугованість, іноді ложкоподібна увігнутість (койлоніхія). Койлоніхія є ознакою тривалого та глибокого дефіциту заліза.

3. Зміни слизових оболонок травного тракту. При огляді рота і ротової порожнини у 10–15% хворих зустрічаються тріщини в куточках рота, так звані «заїди» (ангулярний хейліт); ерозії (ангулярний стоматит). Може спостерігатися підвищена схильність до пародонтозу і карієсу. Глосит у хворих на ЗДА буває рідко (близько 10% випадків). За його наявності хворі скаржаться на відчуття розпирання в язичку, його щеміння, почервоніння кінчика язика, а в подальшому розвивається атрофія сосочків.

4. Зміни сприймання запахів. У частини хворих виникає пристрасть до незвичайних запахів: бензину, гасу, газетного паперу, мазуту, ацетону, лаків, гуталіну, нафталіну, сирі землі після дощу і навіть запаху нових гумових калашів. Така пристрасть не завжди є безболісною для хворого.

5. Зміни сприймання смаку (pica chlorotica). Найчастіше зустрічаються в дітей, підлітків, вагітних, породіль і полягають у непереборному бажанні до поїдання чого-небудь не- або малоїстовного: землі (геофагія), крейди, зубного порошку, вугілля, глини, піску, льоду (пагофагія), крохмалю (амілофагія), сирого тіста, фаршу, круп, насіння. Нерідко в хворих з'являється просте прагнення до гострої, солоної, кислої або пряної їжі. Ці симптоми зазвичай швидко зникають після застосування препаратів заліза.

6. Зміни слизових оболонок верхніх та нижніх дихальних шляхів. Дефіцит заліза супроводжується розвитком хронічного атрофічного риніту типу озени, атрофічного фарингіту, схильністю до розвитку хронічного атрофічного трахеїту та бронхіту.

7. Зміни слизової оболонки органа зору. «Симптом синіх склер», описаний У. Ослером у 1908 р., згодом був забутий, і лише в 1971 р. клініцисти знову звернули на нього увагу. Синювате забарвлення склер виявляють у 87% хворих на ЗДА, що дозволяє вважати цей симптом навіть важливішим за наявність блідості. Синюватість склер пов'язана з тим, що при дефіциті заліза порушується гідроксилування проліну і лізину, що потім призводить до порушень синтезу колагену. Саме з цієї причини через стоншені склери починають просвічуватися сплетіння судинної оболонки ока, що і створює ефект «синяви» склер.

8. Симптоми, які виникають внаслідок змін травного тракту:

а) Сухість слизової оболонки стравоходу, її атрофія, спастичний стан верхнього відділу стравоходу призводять до сидеропенічної дисфагії – синдрому Пламмера-Вінсона (Plummer-Vinson). Як результат атрофії слизової оболонки стравоходу, що розташована нижче перснеподібного хряща гортані, у хворих на ЗДА відзначаються хворобливі порушення акту ковтання – утруднення проходження їжі стравоходом. Особливо утруднене проковтування сухої їжі у вечірні години доби та при перевтомі. Зазначений синдром зустрічається нечасто, приблизно у 5% хворих на ЗДА, переважно в жінок. Припущення про більшу частоту раку стравоходу в осіб із синдромом Пламмера-Вінсона не підтвердилися.

б) Порушення тканинного дихання призводить до поступово прогресуючої атрофії слизової оболонки шлунка і розвитку атрофічного гастриту, до зниження шлункової секреції аж до ахілії. Такий гастрит є не причиною, а наслідком тривалого дефіциту заліза в організмі хворих на ЗДА.

9. Зміни терморегуляції. Іноді в хворих на ЗДА реєструють постійний субфебрилітет. Інших причин для його виникнення, крім дефіциту заліза, не знаходять, але, на наш погляд, зазначений симптом є ознакою вираженої ендогенної метаболічної інтоксикації у хворих на ЗДА. Очевидно, він може бути зумовлений порушенням діяльності структур терморегуляції в умовах накопичення фізіологічно активних сполук.

10. Дистрофічні зміни внутрішніх органів. Результатом метаболічних та ферментних порушень у разі дефіциту заліза і наслідком анемічної гіпоксії є дистрофічні зміни у внутрішніх органах. Насамперед, це вторинна анемічна сидеропенічна міокардіодистрофія. Її проявами можуть бути: розширення межі перкуторної тупості серця вліво, посилення першого тону на верхівці, зміни реполяризації за даними ехокардіографії. Велоергометрична проба в хворих на ЗДА зазвичай свідчить про зниження порога фізичного навантаження (зниження ST на 1 мм і більше у ході проведення навантаження ходьбою). Деякі хворі припиняють пробу через слабкість і наявність задишки.

Сучасні дослідники, застосовуючи ехокардіографію при обстеженні хворих на ЗДА, виявляли при цьому захворюванні ознаки гіпертрофії міокарда, частіше – міжшлуночкової перегородки. Такі зміни пов'язують із роботою серця при анемії в гіпердинамічному режимі (компенсаторне підвищення частоти скорочень серцевого м'яза, серцевого викиду, обсягу циркуляції і швидкості кровотоку).

11. Зміни системи імунітету. Дефіцит заліза негативно позначається на функціонуванні імунотропної системи і низки захисних чинників організму. У хворих на ЗДА знижується рівень лізоциму, лізину, комплементу, деяких імуноглобулінів. Порушується фагоцитарна активність нейтрофілів гранулоцитів і клітинний імунітет (відбувається зниження кількості Т- і В-лімфоцитів). Зазначені порушення спричиняють вищу інфекційну захворюваність пацієнтів із ЗДА.

Синдром ендогенної метаболічної інтоксикації

Даний синдром виникає у хворих на ЗДА внаслідок тривалого порушення перебігу метаболічних процесів. Через анемічну гіпоксію та сидеропенію в тканинах відбувається розбалансування синтезу, депонування, вивільнення та інактивація фізіологічно активних сполук (комплексу речовин, що надмірно утворюються при оксидативному стресі – молочна і піровиноградна кислота, гістамін, серотонін, гепарин), виникає розбалансування перебігу процесів енергетичного обміну, вторинні порушення метаболізму мікроелементів та ін., що в цілому негативно впливає на функціональний стан тканин, органів і систем організму.

Клінічними проявами синдрому ендогенної метаболічної інтоксикації в хворих на ЗДА є швидка втомлюваність, слабкість, розлади терморегуляції, порушення смаку і нюху, психоемоційні розлади тощо.

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ЗДА І БЕЗПЕКА ТЕРАПІЇ

Перш за все слід нагадати, що дієта, навіть якщо вона включає продукти з найбільшим вмістом заліза, за жодних обставин не може бути рекомендована як самостійний метод лікування ЗДА. Необхідно також застерегти від хибної думки про ефективність біодобавок і вітамінно-мінеральних комплексів, що містять незначні кількості заліза, які часто не перекривають добову фізіологічну потребу в ньому.

Тема безпеки лікарських засобів (ЛЗ) завжди знаходиться в сфері публічних і медичних інтересів суспільства, оскільки стосується широкого кола питань, що пов'язані зі здоров'ям населення, якістю життя кожної людини. На початку 80-х років ХХ століття ВООЗ сформулювала основні вимоги до сучасних ЛЗ: ефективність, безпечність, доступність, прийнятність для пацієнта. Ефективність і безпечність ЛЗ мають першочергове значення при їх виборі для лікування відповідних захворювань. При цьому існує правило – в першу чергу призначають препарат із найменшою кількістю побічних реакцій (ПР).

Основою практичної реалізації викладеного вище є дотримання критерію користь/ризик, який є головним при проведенні раціональної фармакотерапії стосовно принципів доказової медицини. Під поняттям «користь/ризик» розуміють користь від застосування ЛЗ, яка може визначатися ступенем зменшення важкості захворювання.

Користь від застосування ЛЗ визначають за ступенем вилікування (одужання), покращення загального стану пацієнта і зменшення вираженості симптомів захворювання, з приводу якого застосовували ЛЗ, інтенсивністю реакції відповіді організму на введення ЛЗ та тривалістю дії ЛЗ.

Групу ризику хворих щодо розвитку ПР ЛЗ, згідно з міжнародними підходами (ВООЗ, Директиви ЄС), складають

діти раннього віку (особливо недоношені і новонароджені), особи похилого і старечого віку, вагітні, пацієнти з ураженням органів, що здійснюють біотрансформування і екскрецію ЛЗ або їхніх активних метаболітів, пацієнти із тяжким анамнезом, пацієнти, які отримують тривалий курс фармакотерапії, а також ті, котрі застосовують понад чотири ЛЗ (при цьому фармакодинамічні та фармакокінетичні процеси стають непередбачуваними).

ПР ЛЗ поділяють на:

- ❗ **тяжкі** – вони становлять загрозу життю пацієнта, призводять до зниження працездатності, потребують подовження термінів госпіталізації; спричиняють розвиток пухлин, вроджені аномалії, призводять до летальних наслідків;
- ❗ **легкі** – будь-які ПР, які не входять до групи тяжких;
- ❗ **очікувані** – ПР, характер і тяжкість яких підтверджується наявною про них інформацією, наприклад, в інструкції-вкладенні для медичного застосування ЛЗ;
- ❗ **неочікувані** – ПР, характер і тяжкість проявів яких не узгоджується з наявною про них інформацією.

Сучасна медицина має у своєму арсеналі препарати заліза як для вживання всередину, так і для парентерального введення. Засоби заліза для вживання всередину містять солі як двовалентного (Fe^{2+}), так і тривалентного (Fe^{3+}) заліза. Фармацевтичний ринок засобів заліза на сьогодні достатньо великий, що дезорієнтує лікаря і хворого у виборі препарату для терапії.

Засоби заліза для перорального застосування, що використовують для лікування ЗДА в Україні, можна розподілити на дві великі групи:

- 1) залізовмісні засоби, що мають у своєму складі іони заліза;
- 2) неіонні засоби, які містять гідроксид-полімальтозні комплекси тривалентного заліза.

Зазначені дві групи препаратів відрізняються за механізмами всмоктування заліза. Призначення пероральних іонних форм заліза має проводити лікар тільки після чіткої верифікації діагнозу ЗДА і з урахуванням анамнезу, віку, фізіологічного стану хворого, наявних супутніх захворювань. Всмоктування заліза з іонних сполук відбувається переважно у двовалентній формі, оскільки солі тривалентного заліза утворюють у кислому середовищі шлунка важкорозчинні гідроксиди. Добре розчинні сполуки Fe^{2+} проникають до мікроворсинок ентероцитів не тільки шляхом активного всмоктування, а й шляхом пасивної дифузії, що посилює їх пошкоджувальну дію шляхом оксидативних змін (див. вище). У порожнині кишечника солі заліза взаємодіють із компонентами їжі та ЛЗ (фітини, оксалати, таніни, антациди тощо), що спричинює зменшення абсорбції заліза. Враховуючи останній факт, іонні сполуки заліза призначають натще, за 45–60 хв до споживання їжі, що посилює пошкоджувальну дію даних препаратів на слизову оболонку травного тракту. Добра розчинність, високі дисоціативні властивості, пасивний механізм всмоктування зумовлюють цілу низку ПР і небажаних властивостей. Пероральне призначення препаратів іонного заліза може ускладнюватися такими явищами, як анорексія, нудота, металевий присмак у роті, відчуття переповнення шлунка, блювання, закріп або діарея. Патогенетично діарея при призначенні препаратів заліза зазвичай зумовлена утворенням в кишечнику сірчи-

стого заліза із сірководню, що там міститься. Сірчисте залізо стимулює скоротливу функцію гладком'язових тканин стінки кишечника, що проявляється діареєю. Побічні ефекти, які властиві препаратам іонного заліза, призводять до відмови хворих від лікування, або хворі переключаються на використання ліків із неадекватним вмістом заліза (наприклад, полівітаміни з мікроелементами і залізом). Таким шляхом зводяться нанівець рекомендації лікаря, не виконується програма лікування і не досягається головна мета, а відтак лікування ЗДА є неефективним.

Усе викладене вище змусило шукати нові, ефективні ЛЗ заліза для лікування ЗДА. Були розроблені і, як свідчать останні дані літератури, добре себе зарекомендували препарати заліза у неіонній формі. Вони створені на основі гідроксид-полімальтозного комплексу, який складається з багатоядерних центрів гідроксиду Fe^{3+} , що оточений зв'язаними молекулами полімальтози. Хімічна структура комплексу наближена до структури сполучення заліза у феритині. Значна молекулярна маса комплексу утруднює його дифузію через мембрану слизової оболонки травного тракту, що забезпечує засвоєння заліза з кишечника шляхом активного всмоктування. При цьому зберігаються фізіологічні процеси саморегулювання: при насиченні організму залізом його резорбція припиняється, що повністю виключає можливість передозування і отруєння. У порожнині кишечника гідроксид-полімальтозний комплекс Fe^{3+} майже не взаємодіє з компонентами їжі та ЛЗ, що дозволяє застосовувати дану групу препаратів незалежно від режиму харчування і терапії основного чи супутніх захворювань. До засобів заліза, що створені на основі гідроксид-полімальтозного комплексу, належить, зокрема, відомий і раніше засіб мальтофер. Даний препарат через мінімальні побічні ефекти, хорошу переносимість і виражену терапевтичну результативність має добру перспективу.

Призначають пероральні форми заліза дорослим із легким та середнім ступенем важкості ЗДА з розрахунку 1–1,5 мг елементарного заліза на 1 кг маси тіла хворого, при важкому перебігу – 2 мг/кг, дітям шкільного віку – 2–4 мг/кг, дошкільнятам – 4–6 мг/кг. У педіатричній практиці існують спеціальні формули, що дозволяють вираховувати добову та курсову дозу заліза.

Слід акцентувати увагу гінекологів на тому, що у вагітних можуть мати місце порушення моторики травного тракту, закрепи. В разі призначення препаратів заліза, що містять солі заліза та субстанції, які забезпечують його повільне вивільнення, токсичні ефекти заліза будуть посилюватися за рахунок надмірного його накопичення та тривалої експозиції в товстій кишці.

Критерієм ефективності лікування препаратами заліза при ЗДА є поява ретикулоцитозу в периферійній крові на 5–7-й день від початку призначення терапії. Відсутність ретикулоцитозу свідчить про те, що лікування не є патогенетично обґрунтованим, тобто діагноз верифіковано неправильно. Непрямим свідченням ефективного лікування препаратами заліза є підвищення концентрації гемоглобіну щодоби на 1 г/л. Цей показник змінюється залежно від ступеня вираженості анемії: чим тяжчий перебіг, тим більшим є приріст гемоглобіну. Перший етап лікування перо-

ральними засобами заліза має тривати до повного відновлення рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, показника гематокриту і складає в середньому 1,5–2 міс. Наступний етап – насичення депо заліза, що триває 2–3 міс. Він необхідний для відновлення запасів заліза, що контролюється за показником концентрації феритину в сироватці крові (за умови усунення причини, що зумовила дефіцит заліза). Після насичення депо заліза дозу препаратів зменшують до 30–60 мг/доба. Якщо джерело крововтрати неможливо усунути (наприклад, тривала і рясна менструація, кровотечі при фіброміомі), то застосування препаратів заліза постійно повторюється під контролем показників метаболізму заліза та картини периферійної крові.

ПРОФІЛАКТИКА ЗДА

Первинна профілактика ЗДА у вагітних

Всі жінки з терміном вагітності 8 тижнів повинні охоплюватись диспансерним наглядом терапевта та акушера-гінеколога як потенційно можливі пацієнти із ЗДА. У цей час рекомендують розподіляти вагітних на 4 групи.

0 (нульова) група. До нульової групи відносять жінок із нормальним перебігом вагітності. Їм прийнято призначати профілактичне застосування препаратів заліза 30–40 мг/доба, починаючи з 21–30-го тижня вагітності, протягом 8 тижнів. Саме з 21-го тижня відбувається інтенсивне використання та накопичення заліза плодом.

I (перша) група. До першої групи відносять вагітних із нормальними аналізами периферійної крові, але зі схильністю до розвитку ЗДА. Профілактичне лікування вагітних цієї групи розпочинають з 12–13-го тижня і проводять до 15-го тижня, повторюючи курси з 21-го по до 25-го тижня та з 31–32-го тижня до 37-го. Призначають препарати заліза для перорального застосування по 30–40 мг елементарного заліза на добу.

II (друга) група. До другої групи відносять жінок, в яких анемія виникла під час вагітності. Найчастіше ЗДА розвивається після 20-го тижня. Таких вагітних ретельно обстежують для виключення кровотеч різного походження, після чого проводять лікування ЗДА, використовуючи лікувальні, а не профілактичні (!) дози препаратів заліза. Добова доза препарату елементарного заліза повинна складати 100–200 мг. З цією метою зручно застосовувати ЛЗ мальтофер, мальтофер-фол, які є високодозовими препаратами заліза. Залізо, що входить до складу цих препаратів, повноцінно забезпечує не тільки процес еритропоезу, включається до складу гемоглобіну та міоглобіну, а й забезпечує діяльність багатьох залізо залежних ферментних систем.

III (третя) група. До третьої групи відносять жінок, вагітність в яких настала вже на фоні існуючої ЗДА. У таких вагітних потрібно обов'язково уточнити генез ЗДА і розпочинати лікування з моменту встановлення факту наявності анемії та вагітності. Повноцінне лікування ЗДА проводять до усунення анемії та насичення депо заліза, після чого здійснюють 2 курси профілактичного лікування по 8 тижнів. Для лікування ЗДА в цієї групи вагітних доцільно надавати перевагу високодозовим препаратам заліза, наприклад, мальтофер, мальтофер-фол, у поєднанні із застосуванням антиоксидантів та антигіпоксантів.

Первинна профілактика ЗДА у жінок із рясною та тривалою менструацією

Первинна профілактика ЗДА у жінок із рясною та тривалою менструацією здійснюється шляхом щомісячного призначення протягом 7–10 днів після неї щоденно препаратів заліза, що складає половину лікувальної дози на добу. Існує й інша практика – протягом року призначають 2 курси профілактичного лікування тривалістю 6 тижнів.

ВИСНОВКИ

1. ЗДА завжди супроводжується формуванням вторинних оксидативних порушень на фоні дефіциту заліза.
2. Ступінь розвитку біологічних і медичних наук на сьогодні дозволяє стверджувати, що гепсидин є основним регуляторним пептидом, який забезпечує гомеостаз заліза в організмі. Наукові пошуки тривають, і невдовзі ми ще більше наблизимось до розуміння механізмів його забезпечення. Очевидно, будуть встановлені нові субстанції, можливо, ключові, знання особливостей обміну яких дозволить більш повноцінно усувати порушення обміну заліза.

3. При лікуванні ЗДА у вагітних і породіль повинні бути дотримані принципи індивідуалізованого підходу з призначенням високодозових засобів заліза, що дають виражений клінічний ефект при малій вірогідності побічної дії. Добру перспективу для застосування при лікуванні ЗДА в жінок мають засоби, що створені на основі гідроксид-полімальтозного комплексу. Лікування ЗДА повинно тривати не тільки до нормалізації показників периферійної крові, а й до відновлення заліза в тканинах (депо).

4. За можливості, паралельно призначенню засобів заліза усувають причину виникнення ЗДА.

5. Застосування гідроксид-полімальтозних комплексів заліза супроводжується мінімальними побічними ефектами, що значно підвищує комплаєнтність лікування: неухильне дотримання пацієнтами призначених програм терапії залізодефіцитних станів, виконання повного обсягу призначень і термінів лікування ЗДА покращує якість життя хворих і прискорює їхнє одужання. □

UA/XMP/0916/0181

ОПТИМАЛЬНИЙ ВИБІР ІОННИХ ТА НЕІОННИХ ПРЕПАРАТІВ ЗАЛІЗА ПРИ ЛІКУВАННІ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ У ВАГІТНИХ

С.В. Видиборець, д. мед. н., професор, зав. кафедрою гематології і трансфузіології НМАПО ім. П.Л. Шупика

У статті висвітлені актуальні проблеми лікування залізодефіцитної анемії (ЗДА). Наведені основні механізми і етапи розвитку захворювання. На підставі даних літератури виконано порівняльний аналіз ефективності та безпеки феротерапії препаратами іонного і неіонного заліза, до яких належать препарати гідроксид-полімальтозного комплексу тривалентного заліза. Визначено основні особливості лікування ЗДА.

Гепсидин є основним регуляторним пептидом, який забезпечує гомеостаз заліза в організмі. Наукові пошуки тривають, і невдовзі ми ще більше наблизимось до розуміння механізмів його забезпечення.

При лікуванні ЗДА у вагітних і породіль повинні бути дотримані принципи індивідуалізованого підходу з призначенням високодозових засобів заліза, що дають виражений клінічний ефект при малій вірогідності побічної дії. Добру перспективу для застосування при лікуванні ЗДА в жінок мають засоби, що створені на основі гідроксид-полімальтозного комплексу. Лікування ЗДА повинно тривати не тільки до нормалізації показників периферійної крові, а й до відновлення заліза в тканинах (депо).

За можливості, паралельно призначенню засобів заліза усувають причину виникнення ЗДА.

Застосування гідроксид-полімальтозних комплексів заліза супроводжується мінімальними побічними ефектами, що значно підвищує комплаєнтність лікування: неухильне дотримання пацієнтами призначених програм терапії залізодефіцитних станів, виконання повного обсягу призначень і термінів лікування ЗДА покращує якість життя хворих і прискорює їхнє одужання.

Перший етап лікування пероральними засобами заліза має тривати до повного відновлення рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, показника гематокриту і складає в середньому 1,5–2 міс. Наступний етап – насичення депо заліза, що триває 2–3 міс. Після насичення депо заліза дозу препаратів зменшують до 30–60 мг/добу.

Критерієм ефективності лікування препаратами заліза при ЗДА є поява ретикулоцитозу в периферійній крові на 5–7-й день від початку терапії. Непрямим свідченням ефективного лікування препаратами заліза є підвищення концентрації гемоглобіну щодоби на 1 г/л.

Ключові слова: залізодефіцитна анемія, вагітні, іонні та неіонні препарати заліза, мальтофер.

ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ИОННЫХ И НЕИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У БЕРЕМЕННЫХ

С.В. Выдыборец, д. мед. н., профессор, зав. кафедрой гематологии и трансфузиологии НМАПО им. П.Л. Шупика

В статье освещены актуальные проблемы лечения железодефицитной анемии (ЖДА). Приведены основные механизмы и этапы развития заболевания. На основании данных литературы выполнен сравнительный анализ эффективности и безопасности ферротерапии препаратами ионного и неионного железа, к которым относятся препараты гидроксид-полимальтозного комплекса трехвалентного железа. Определены основные особенности лечения ЖДА.

Гепсидин является основным регуляторным пептидом, который обеспечивает гомеостаз железа в организме. Научные поиски продолжаются, и вскоре мы еще больше приблизимся к пониманию механизмов его обеспечения.

При лечении ЖДА у беременных и рожениц должны быть соблюдены принципы индивидуализированного подхода с назначением высокодозовых препаратов железа, дающих выраженный клинический эффект при малой вероятности побочных эффектов. Хорошую перспективу для применения при лечении ЖДА у женщин имеют средства, созданные на основе гидроксид-полимальтозного комплекса. Лечение ЖДА должно продолжаться не только до нормализации показателей периферической крови, но и до восстановления железа в тканях (депо).

По возможности, параллельно назначению средств железа устраняют причину возникновения ЖДА.

Применение гидроксид-полимальтозных комплексов железа сопровождается минимальными побочными эффектами, что значительно повышает комплаентность лечения: неукоснительное соблюдение пациентами назначенных программ терапии железодефицитных состояний, выполнение полного объема назначений и сроков лечения ЖДА улучшает качество жизни больных и ускоряет их выздоровление.

Первый этап лечения оральными средствами железа должен продолжаться до полного восстановления уровня гемоглобина, количества эритроцитов, показателя гематокрита и составляет в среднем 1,5–2 мес. Следующий этап – насыщение депо железа, который длится 2–3 мес. После насыщения депо железа дозу препаратов уменьшают до 30–60 мг/сут.

Критерием эффективности лечения препаратами железа при ЖДА является появление ретикулоцитоза в периферической крови на 5–7-й день от начала терапии. Косвенным свидетельством эффективного лечения препаратами железа является повышение концентрации гемоглобина ежесуточно на 1 г/л.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, беременные, ионные и неионные препараты железа, мальтофер.

OPTIMAL CHOICE OF IONIC AND NONIONIC IRON DRUGS FOR THE TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA IN PREGNANCY

S.V. Vydyborets, MD, professor, head of the Hematology and Transfusiology Department, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupik

The article devoted to current problems of the iron deficiency anemia (IDA) treatment. Basic mechanisms and stages of this disease development are described. Based on the literature data a comparative analysis of the efficacy and safety of ferrotherapy with ionic and non-ionic iron drugs is performed, which include hydroxide polymaltose complex of ferric iron drugs. The main features of the treatment of iron deficiency anemia are showed.

Hepcidin is a major regulatory peptide which charges the homeostasis of the iron in the body. Scientific search continues, and soon we have a deeper understanding of his approach the frameworks.

In the treatment of iron deficiency anemia in pregnant and mothers should be observed principles of individualized approach for the high-iron drug use, giving a pronounced clinical effect with low probability of side effects. Good prospects for treatment of iron deficiency anemia in women have drugs that are based on the hydroxide polymaltose complex. IDA treatment should last not only to normalize the peripheral blood, but also to the reduction of iron in the tissues (depot).

Where possible, concomitant of iron It should be carried out after eliminate the cause of IDA.

Hydroxide polymaltose iron complexes is accompanied by minimal side effects, which greatly improves treatment compliance: strict observance of patients intended therapy of iron deficiency program, the implementation of the full scope of assignments and deadlines IDA treatment improves the quality of patients life and accelerate their recovery.

The first stage of treatment with oral iron agents should continue until the full restoration of hemoglobin level, red blood cell count, hematocrit and lasts 1.5–2 months. The next stage is the saturation of the iron depots, lasts 2–3 months. After saturation of depot iron dose need to reduce to 30–60 mg/day.

Criterion of treatment effectiveness with iron drugs is the reticulocytosis appearance in the peripheral blood after 5–7 day from the beginning of the first treatment. Indirect evidence for the effective treatment of iron supplementation is increase hemoglobin concentrations every day for 1 g/l.

Keywords: iron deficiency anemia, pregnant, ionic and nonionic iron preparations, maltofer.