

Терапия железодефицитной анемии у пациенток гинекологического профиля

В.Е. ЖОРОВА

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Информация об авторе:

Жорова Вероника Евгеньевна – студентка 5-го курса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(905) 782-92-12; e-mail: Veronika-Zhorova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрены показания к применению железа карбоксимальтозата, особенности его строения, эффективность и безопасность использования при различных гинекологических заболеваниях, доказанные на основании метаанализа рандомизированных клинических исследований.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, миома матки, внутривенные препараты железа, дефицит железа, анемия

Для цитирования: Жорова В.Е. Терапия железодефицитной анемии у пациенток гинекологического профиля. *Медицинский совет*. 2019; 7: 148-152. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-148-152>.

Therapy of iron-deficiency anemia in gynecological patients

Veronika E. ZHOROVA

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia, p. 2

Author information:

Zhorova Veronika Evgenievna - 5th year student of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel: +7(905) 782-92-12; e-mail: Veronika-Zhorova@mail.ru

ABSTRACT

The article considers the indications for the use of iron carboxymaltosate, peculiarities of its structure, efficiency and safety of its use in various gynecological diseases, proved on the basis of meta-analysis of randomized clinical studies.

Keywords: iron-deficiency anemia, uterine myoma, intravenous iron preparations, iron deficiency, anemia

For citing: Zhorova V.E. Therapy of iron-deficiency anemia in gynecological patients. *Meditinsky Sovet*. 2019; 7: 148-152. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-148-152>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Железодефицитное состояние, или недостаточность железа, определяется как дефицит общего железа, обусловленный несоответствием между его поступлением в организм и расходом (потери или возросшее потребление), приводящим к отрицательному балансу [1].

Железо – это микроэлемент, который попадает в организм только алиментарным путем. Недостаточное поступление железа в организм возможно либо при низком его содержании в пищевом рационе, либо при общем ограничении принимаемой пищи. При сбалансированном питании в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) еже-

дневно с пищей поступает около 20–30 мг железа, из которого только 1–2 мг попадает в плазму крови. Место всасывания железа – тонкий кишечник. В пище железо находится в трехвалентном виде. Снижение всасывания железа – достаточно распространенная причина возникновения его дефицита, оно возможно при различных заболеваниях ЖКТ, таких как гастриты и энтериты, а также при резекции желудка и кишечника. Кроме того, всасывание двухвалентного железа, в отличие от трехвалентного, может снижаться при взаимодействии этого микроэлемента с определенными лекарственными средствами и пищевыми ингредиентами. Недостаточное поступление

железа в организм в результате определенного пищевого поведения и сниженного всасывания его в ЖКТ – это те причины развития железодефицитного состояния, которые не имеют гендерных различий. Остальные причины дефицита железа, а именно повышение потребности в нем при различных физиологических состояниях и хронической кровопотере, встречаются чаще у женщин, чем у мужчин [2].

Анемия – одно из наиболее часто встречаемых состояний у пациенток с гинекологическими заболеваниями.

По мнению ряда авторов, практически все гинекологические заболевания сопровождаются развитием реакции системного воспалительного ответа, что приводит к выработке гепсидина, гормона, который образуется в печени, взаимодействует с ферропортином (белком, осуществляющим транспорт железа) и подавляет всасывание железа в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и тем самым способствует развитию анемии [3, 4]. Повышение уровня гепсидина, отмечающееся при воспалении, считают основной причиной анемии хронических заболеваний.

Также ранее показано, что для значительного большинства женщин, подлежащих хирургическому лечению, характерно состояние т. н. скрытой анемии ввиду олигоцитемической нормо- или гиповолемии, степень выраженности которой зависит от клинического течения заболевания и выраженности сопутствующей патологической менструальной кровопотери [4, 5].

Так, например, данное осложнение встречается у 50–80% больных, направленных на плановую операцию по поводу миомы матки, что рассматривается как фактор риска развития осложнений в периоперационном периоде.

Постгеморрагическая анемия и гормональные нарушения, которые имеются у гинекологических больных, приводят к развитию тех или иных отклонений в иммунной системе, нарушений в системе гемостаза, проявляющегося в субклинической форме ДВС-синдрома, что и может способствовать развитию послеоперационных осложнений. В связи с этим большое значение должно уделяться вопросам подготовки к оперативному лечению пациенток. Наиболее частой причиной анемии у больных гинекологического стационара является дефицит железа. Это одно из самых частых патологических состояний, встречающихся в клинической практике.

Независимо от причины железодефицитной анемии, основной метод ее лечения – устранение абсолютного или функционального дефицита железа. С этой целью применяют препараты железа, которые можно назначать перорально или внутривенно.

Наиболее простой и эффективный метод коррекции железодефицита – длительное назначение пероральных препаратов железа, к преимуществам которого можно отнести удобство применения и доступность, включая низкую стоимость. Так как при энтеральном приеме препаратов железа запасы железа восстанавливаются медленно, а терапевтический эффект появляется постепенно, то не следует ожидать быстрого прироста гемоглобина, его медленное повышение не свидетельствует об отсутствии эффекта. К недостаткам перорального приема

можно отнести низкую всасываемость, частые побочные эффекты со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, рвота, запор). Хуже всего переносятся препараты двухвалентного железа. Необходимость длительного приема неизбежно приводит к низкой приверженности к терапии. Кроме того, энтеральный прием подходит не для всех пациентов (например, с воспалительными заболеваниями кишечника, болезнью Крона) [6].

Некоторые препараты железа можно вводить внутримышечно, однако внутримышечные инъекции болезненные, вызывают изменение цвета кожи и ассоциируются с развитием саркомы ягодичной мышцы.

Использование для лечения железодефицитной анемии внутривенных препаратов железа имеет как свои преимущества, так и недостатки. К плюсам можно отнести: быстрый ответ на терапию, быстрое и эффективное пополнение запасов железа, хорошую переносимость со стороны ЖКТ, высокую приверженность к терапии. Недостатки во многом определяются формулой препарата. Главные опасения – это развитие возможных осложнений (реакции гиперчувствительности, оксидативный стресс). Непосредственные, опасные для жизни анафилактические реакции составляют самый серьезный риск. В настоящее время к доступным внутривенным препаратам железа относятся:

- декстраны железа;
- глюконат железа;
- сахарат железа;
- карбоксимальтозат железа [7].

Целью разработки препарата железа нового поколения – карбоксимальтозата являлось получение лекарства, обладающего метаболической активностью с заданными характеристиками, низкой реактогенностью в крови и клетках, низкой токсичностью и отсутствием способности к индукции окислительного стресса. Структура, сходная с ферритином, обеспечивает быстрое поступление в физиологические депо железа (ретикулоэндотелиальная система в печени). Доклинические данные по железу карбоксимальтозату показали, что препарат не вызывает перекрестной реакции антител к декстрану, не оказывает мутагенного и кластогенного действия и не повреждает хромосомы. Также было продемонстрировано, что в дозах, превышающих уровни передозировки у человека в 1,2–12 раз, он не токсичен для матери и для плода в пре- и постнатальном периоде и никак не влияет на фертильность или эмбриональное развитие.

Карбоксимальтозат железа представляет собой высокомолекулярный комплекс железа с углеводом, по структуре сходным с ферритином. Медленное и физиологичное высвобождение железа из стабильного комплекса позволяет избежать токсических эффектов высоких его концентраций и развития оксидативного стресса. В опытах на крысах, которым вводили глюконат железа, наблюдали статистически значимое ($p < 0,01$) усиление оксидативного стресса и увеличение концентрации провоспалительных маркеров в печени, сердце и почках по сравнению с животными, получавшими железо карбоксимальтозат или железа сахарат [8]. Кроме

того, железа карбоксимальтозат не влиял на концентрацию в плазме молекул межклеточной адгезии (ICAM), молекул адгезии сосудистого эндотелия или провоспалительных маркеров у пациентов с хронической болезнью почек [9].

Основное преимущество железа карбоксимальтозата перед другими препаратами железа заключается в том, что высокую дозу железа (максимальная рекомендуемая однократная доза составляет 1000 мг в Российской Федерации и ЕС [10] и 750 мг в США [11]) можно ввести за короткий промежуток времени (15 мин). Максимальные рекомендуемые однократные дозы большинства других препаратов железа для внутривенного введения ниже таковой у железа карбоксимальтозата, поэтому для восполнения запасов железа необходимо многократное их введение, в то время как при применении железа карбоксимальтозата для этого обычно достаточно 1–2 инфузий. Например, максимальная доза железа в виде сахара составляет 500 мг и вводится в течение 3,5 ч, а длительность инфузии декстрана железа достигает 6 ч. Указанные особенности железа карбоксимальтозата не только делают терапию более удобной для пациента и медицинского персонала, но и позволяют сократить затраты на лечение [9].

Таким образом, одна-две инфузии железа карбоксимальтозата позволяют в большинстве случаев восполнить дефицит железа и добиться быстрого увеличения уровня гемоглобина, что особенно важно при наличии тяжелой анемии или при подготовке больной к оперативному вмешательству. По данным метаанализа 14 рандомизированных клинических исследований, примерно у 4300 больных железodefицитной анемией различного происхождения [12], внутривенное введение карбоксимальтозата железа привело к более значительному увеличению средних уровней гемоглобина, ферритина и степени насыщения трансферрина по сравнению с пероральными препаратами железа и позволяло чаще достичь предусмотренного протоколом увеличения уровня гемоглобина и целевого уровня гемоглобина, а также сопровождалось достоверным снижением частоты желудочно-кишечных расстройств, в том числе запора, тошноты, рвоты и диареи.

Эффективность и безопасность железа карбоксимальтозата установлены в многочисленных рандомизированных и неконтролируемых клинических исследованиях, которые проводились у пациентов с железodefицитной анемией различного происхождения. Особого внимания заслуживают исследования данного препарата в условиях акушерско-гинекологической клиники. Так как именно пациентки гинекологического профиля зачастую сталкиваются с проблемой железodefицитного состояния, наличие железodefицитной анемии, ассоциированной с гинекологической патологией, является фактором риска развития осложнений у этой группы пациентов.

Зачастую коррекция уровня гемоглобина необходима пациенткам, нуждающимся в хирургическом лечении гинекологических заболеваний. Причиной ЖДА у данной группы пациенток чаще всего бывают обильные менструации и ациклические кровотечения, вызванные гинеколо-

гической патологией. В связи с этим отдельного внимания заслуживают исследования железа карбоксимальтозата в группах пациенток гинекологического профиля.

Так, в исследовании, проведенном с участием 90 женщин в возрасте старше 30 лет с подтвержденным диагнозом меноррагии и диагностированной анемией, инфузии железа карбоксимальтозата в течение трех недель на фоне медикаментозного контроля меноррагии привели к значительному повышению уровня гемоглобина, вплоть до целевых значений, что позволило провести окончательное хирургическое лечение без дополнительных рисков для пациенток. В ходе терапии анемического синдрома не было отмечено побочных реакций, нежелательных явлений и серьезных осложнений, что дает возможность говорить о безопасности данного препарата и возможности его использования в качестве альтернативы для переливания крови [13].

Исследование, проведенное в отделении акушерства и гинекологии одной из клиник Индии с участием двухсот пациенток, показало, что инфузии карбоксимальтозата железа при анемии у пациенток, нуждающихся в хирургической коррекции гинекологической патологии, безопаснее и ассоциированы с меньшим риском возникновения нежелательных реакций на препарат, чем прием сахара железа. Кроме того, запасы железа в группе пациенток, получавших карбоксимальтозат железа, восстанавливались гораздо быстрее, чем в группе пациентов, получавших сахар железа в качестве антианемической терапии. Данное исследование показало преимущества железа карбоксимальтозата перед другими группами препаратов.

Известно, что наибольшую группу больных гинекологического стационара представляют пациентки с миомой матки. Операции по поводу миомы матки составляют 80% плановых хирургических вмешательств [4]. Одним из решающих факторов положительного исхода оперативного лечения гинекологических больных является необходимость адекватной подготовки больных миомой матки и ЖДА.

Целью исследования, проведенного в центре «Анемия – стоп!» НЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова, стала оценка эффективности и безопасности внутривенного применения карбоксимальтозата железа у больных с железodefицитной анемией и миомой матки перед оперативным лечением. Группу исследования составили 35 женщин с ЖДА и миомой матки, сопровождающейся мено- и менометроррагиями. Возраст пациенток колебался от 24 до 56 лет. Длительность заболевания – от 4 до 12 лет. Критериями включения в группу явились: уровень гемоглобина ниже 95 г/л; сывороточный ферритин < 30 мкг/л; коэффициент насыщения трансферрина железом < 16%; сывороточное железо < 12,5 мкмоль/л. Критериями исключения из исследования служили заболевания крови. При обследовании использовались клинические и лабораторные методы. Стоит отметить, что все пациентки исследуемой группы неоднократно и длительно получали курсы терапии различными пероральными препаратами железа, фолиевой кислоты, витамин B12 с невыраженным или

26

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

www.chelovekilekarstvo.ru



- Первичная медицинская помощь
- НМО – врачам общей практики
- Переподготовка терапевтов

8–11 АПРЕЛЯ 2019 г.

Открыт прием заявок на публикацию тезисов

Конгресс состоится в Центре Международной Торговли г. Москва, Краснопресненская наб. 12

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

РЕКЛАМА

Реклама

кратковременным эффектом. Анализ содержания ферритина у женщин с ЖДА показал, что на фоне проводимой терапии у всех обследованных наблюдается достоверный прирост уже через 14 дней от начала лечения, но наибольшего прироста уровень ферритина достигает через 3 нед. проводимой терапии. На фоне проводимой терапии все пациентки отмечали значительное улучшение общего состояния. При внутривенном введении препарата железа в данной группе женщин не отмечено побочных или аллергических реакций. При достижении уровня гемоглобина более 90 г/л пациентки были направлены на хирургическое лечение [4].

Таким образом, применение карбоксимальтозата железа в виде внутривенных инфузий в комплексной терапии ЖДА у больных миомой матки и мено- и менометроррагиями следует рассматривать как один из методов кровесбережения, который способствует достаточно быстрому повышению гематологических показателей: гемоглобина, гематокрита, эритроцитов – и феррокинетических показателей крови: сывороточного железа и ферритина без переливания донорских эритроцит-содержащих компонентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У большинства женщин с железодефицитной анемией легкой степени лечение следует начинать с перорального приема препаратов железа, тем не менее в клинической практике нередко возникает необходимость во внутри-

венном их введении. Кроме того, пероральные препараты железа оказывают медленное действие, неэффективны при синдроме нарушенного всасывания и часто вызывают нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, которые снижают приверженность к лечению. Внутривенное введение препаратов железа обосновано в тех случаях, когда необходимо быстро добиться эффекта (например, при более тяжелой анемии, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями), плохой переносимости препаратов для приема внутрь или их неэффективности (синдром мальабсорбции, хроническая потеря железа, превышающая скорость его восполнения и др.).

Карбоксимальтозат железа – это внутривенный препарат железа, представляющий собой высокомолекулярный и стабильный железоуглеводный комплекс. Основное преимущество железа карбоксимальтозата перед другими внутривенными препаратами железа – возможность введения большой дозы железа за короткий срок, что позволяет быстро восполнить абсолютный или функциональный дефицит железа и сократить необходимое число инфузий. В отличие от железа декстрана, железа карбоксимальтозат очень редко вызывает реакции гиперчувствительности.

Эффективность и безопасность карбоксимальтозата железа в акушерской и гинекологической практике, в том числе у беременных женщин, установлены в рандомизированных клинических исследованиях и подтверждаются результатами неконтролируемых исследований [9, 14].

Поступила/Received 19.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рогачевский О.В., Паяниди Ю.Г., Моисеев С.В. Кровесбережение в периоперационном периоде. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;1(25):78-84. [Rogachevskiy O.V., Pajanidi Yu.G., Moiseev S.V. Bloodsparing during the perioperative period. *Clinical pharmacology and therapy* [Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.]. 2016;1(25):78-84.] (In Russ.)
2. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Михайлова О.И., Дубровина Н.В. Оценка эффективности терапии железодефицитной анемии у беременных препаратом Мальтофер. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;26:4-11. [Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Mikhailova O.I., Dubrovina N.V. Assessment of the effectiveness of iron-deficiency anemia therapy in pregnant women with Maltofer drug. *Effective pharmacotherapy* [Effektivnaya farmakoterapiya.]. 2017;26:4-11.] (In Russ.)
3. Coad J., Conlon C. Iron deficiency in women: assessment, causes and consequences. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2011;14:625-634.
4. Федорова Т.А., Рогачевский О.В., Стрельникова Е.В. с соавт. Лечение железодефицитной анемии на этапе предоперационной подготовки пациенток с миомой матки. *Медицинский совет. Гинекология*. 2015;20:82-85. [Fedорова T.A., Rogachevskiy O.V., Strelnikova E.V. et al. Treatment of iron-deficiency anemia at the stage of preoperative preparation of patients with uterine myoma. *Medical Council. Gynecology* [Medicinskij sovet. Ginekologiya.]. 2015;20:82-85.] (In Russ.)
5. Johnson-Wimbley T.D., Graham D.Y. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therap. Adv. Gastroenterol*. 2011;4(3):177-84.
6. Мелкова К.Н., Горбунова Н.В. Анемия в гинекологии. *Онкогинекология*. 2013;1:71-79. [Melkova K.N., Gorbunova N.V. Anemia in Gynecology. *Oncogynecology* [Onkoginekologiya.]. 2013;1:71-79.]
7. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. Алгоритм диагностики и лечения железодефицитных состояний у гинекологических больных. *Фарматека*. 2012;12. [Burlev V.A., Konovodova E.N. Algorithm of diagnostics and treatment of iron-deficiency conditions in gynecological patients. *Pharmacy* [Farmateka.]. 2012;12.] (In Russ.)
8. Toblli J.E., Cao G., Olivieri L., et al. Comparison of the renal, cardiovascular and hepatic toxicity data of original intravenous iron compounds. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(11):3631-40.
9. Чернов В.М., Моисеев С.В. Железа карбоксимальтозат: обзор клинических исследований у больных железодефицитной анемией. *Клиническая фармакология и терапия*. 2015;24(2):62-68. [Chernov V.M., Moiseev S.V. Iron carboxymaltosate: review of clinical studies in patients with iron-deficiency anemia. *Clinical pharmacology and therapy* [Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.]. 2015;24(2):62-68.] (In Russ.)
10. Vifor Pharma UK Limited. Ferinject (ferric carboxymaltose): UK summary of product characteristics. 2013. Accessed 6 Nov 2014.
11. American Regent Inc. Injectafer (ferric carboxymaltose injection): US prescribing information. 2013. Accessed 6 Nov 2014.
12. Moore R., Gaskell H., Rose P., Allan J. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. *BMC Blood Disord*. 2011;1:4
13. Mishra V., Verneker R., Gandhi K. et al. Iron Deficiency Anemia with Menorrhagia: Ferric Carboxymaltose a Safer Alternative to Blood Transfusion. *Journal of mid-life health*. 2018;9(2):92-96.
14. Виноградова М.А. Карбоксимальтозат железа в лечении анемии в акушерско-гинекологической практике. *Клиническая фармакология и терапия*. 2014;23(4):36-40. [Vinogradova M.A. Iron carboxymaltosate in the treatment of anemia in obstetric-gynecological practice. *Clinical pharmacology and therapy* [Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.]. 2014;23(4):36-40.] (In Russ.)