

КЛИНИЧЕСКАЯ НЕОБХОДИМОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЯХ У ЖЕНЩИН

Железодефицитная анемия (ЖДА) – заболевание, характеризующееся уменьшением концентрации железа в сыворотке крови, костном мозге и депо (селезенке, печени, подкожном сосудистом сплетении и легких). Представляет собой одно из самых частых патологических состояний, встречающихся в клинической практике. Выявляется у 1,8 млрд обитателей нашей планеты [2]. Распространенность анемии является проблемой общественного здравоохранения, которая существует как в экономически развитых, так и в бедных странах [1].

Ключевые слова: железодефицитная анемия, женщины, беременные, препараты железа

По данным ВОЗ, одна из трех небеременных женщин репродуктивного возраста страдает анемией. [2]. Хотя причины анемии многообразны, довольно часто это заболевание является результатом длительного дефицита железа. Известно, что женщины с анемией чаще страдают инфекционными заболеваниями, физически более слабы, отличаются повышенной утомляемостью и имеют сниженную работоспособность. Течение беременности у данной когорты женщин также может быть неблагоприятным: преждевременные роды, низкий вес младенцев при рождении и другие осложнения во время беременности и родов. По оценкам ВОЗ / CDC, 41,8% беременных женщин страдают анемией во всем мире, и предполагается, что половина случаев анемии связано с дефицитом железа в немаляррийных районах, кроме того, причиной могут быть такие состояния, как недостаток фолиевой кислоты, витамина В12 и витамина А, а также хроническое воспаление, паразитарные инфекции и наследственные болезни [2, 16].

В развитых странах Европы и на территории России около 12% женщин фертильного возраста страдают ЖДА, а скрытый дефицит железа, предшествующий ЖДА, наблюдается почти у половины данной категории женщин. Частота ЖДА у беременных в мире, в т. ч. в развивающихся странах, достигает 75%, в России, по данным Минздрава, составляет 41,7%. Частота ЖДА за последние 10 лет возросла в 6,3 раза [3]. Это объясняется рядом факторов: особенностями питания, социально-экономическими условиями жизни в различных регионах.

ЖДА – клинико-гематологический симптомокомплекс, характеризующийся нарушением образования гемоглобина вследствие дефицита железа в сыворотке крови и костном мозге, а также развитием трофических нарушений в органах и тканях. Железо относится к незаменимым микроэлементам, регулярное поступление которых абсолютно необходи-

мо для нормальной жизнедеятельности всех живых организмов, обитающих в кислородной среде. Биологическая роль железа определяется его участием в окислительно-восстановительных процессах, реакциях кислородозависимого свободнорадикального окисления и антиокислительной системе, росте и старении тканей, механизмах общей и тканевой резистентности, кроветворении, в снабжении органов и тканей кислородом, активации и ингибировании целого ряда ферментов [23]. Многие метаболические процессы протекают с участием железа: синтез стероидов, метаболизм лекарственных препаратов, синтез ДНК, пролиферация и дифференциация клеток, регуляция генов [12]. В связи с этим дефицит железа в организме так или иначе влияет практически на все функции организма человека.

Железо необходимо для синтеза гема, входящего в состав гемоглобина – белка-переносчика кислорода. Железодефицитное состояние влечет за собой нарушение образования гемоглобина, гипохромную анемию, прогрессирующую гемическую гипоксию с последующим развитием вторичных метаболических расстройств. Безусловно, это состояние является комплексным патофизиологическим процессом, в результате которого нарушается поступление кислорода к тканям [11, 12].

Женщины являются своеобразной группой риска для развития железодефицитных состояний и в свою очередь развития железодефицитной анемии (табл. 1).

После менархе женщины становятся более уязвимы для дефицита железа из-за менструальных кровопотерь. Это может усугубляться присоединением паразитарных инфекций, недостаточным потреблением железа, связанным с особенностями пищевого поведения – низким содержанием источников мяса и высоким содержанием зерновых, таких как пшеница, рис или кукуруза и др. [5]. Еще одним состоянием, опасным для развития ЖДА, является беременность.

По уровню гемоглобина анемию делят на легкую, среднюю и тяжелую.

Таблица 1. Сравнительная потеря железа у мужчин и женщин в сутки [4]

Среднесуточная потеря (в мг) железа в разных группах					
Мужчины и неменструирующие женщины	Женщины в возрасте 15–50 лет	Женщины в период беременности			Женщины в период лактации
		I триместр	II триместр	III триместр	
1-2	2-3	1-2	2-5	5,5-6	11,5

Степень тяжести анемии (по А.А. Митереву)

- легкая: гемоглобин 120–90 г/л;
- средней тяжести: гемоглобин 90–70 г/л;
- тяжелая: гемоглобин менее 70 г/л.

Анемия во время беременности диагностируется, если концентрация гемоглобина (Hb) ниже, чем 110 г/л. Хотя признается, что во время второго триместра беременности концентрация гемоглобина уменьшается примерно на 5 г/л, что считается физиологичным, т. к. такое состояние улучшает кровоток в беременной матке и обеспечивает лучшее поступление кислорода к плоду [5]. Это расценивается как физиологическая анемия и не нуждается в лечении. Однако легкая и средняя степень анемии вызывает слабость, усталость и головокружение. А тяжелая степень анемии подвергает женщин риску сердечной недостаточности.

По сравнению с другими группами, беременным женщинам необходимо больше железа из-за быстрого роста тканей, расширения массы эритроцитов и увеличения потребности плода, поэтому большинству беременных женщин требуется дополнительное железо в рационе, а также достаточные запасы железа (500 мг железа или более), чтобы предотвратить дефицит железа [6]. Низкий уровень гемоглобина во время беременности – умеренная или тяжелая анемия – связаны с неблагоприятными исходами беременности: повышенным риском низкой массы тела при рождении, материнской и детской смертностью, инфекционными заболеваниями. Дети, рожденные от матерей с анемией, во время беременности часто имеют железодефицитное состояние вплоть до анемии в раннем возрасте. Дефицит железа может необратимо повлиять на когнитивные функции, умственное и физическое развитие детей, даже в долгосрочной перспективе [7]. Во время беременности развивающийся плод полностью зависит от матери и материнской среды, и было высказано предположение, что неправильное питание в период внутриутробного развития может иметь последствия для ребенка и в будущем, во взрослой жизни – это явление, известное как программирование плода [8]. Некоторые исследования на крысах показывают, что дефицит железа в период внутриутробного развития приводит к уменьшению потомства, патологии со стороны развития внутренних органов, например уменьшению почек, как в абсолютном, так и относительном выражении, увеличенному сердцу, всему, что может быть связано с гипертонией в более позднем возрасте [14].

Как уже было отмечено, анемия имеет много причин, включая недостаток железа, фолиевой кислоты или витамина В12. Все они необходимы для образования эритроцитов и должны поступать с пищей. Недостаток железа, однако, является наиболее распространенной причиной анемии во время беременности.

Безусловно, индикатором железодефицитной анемии является дефицит железа (hypoferritinaemia) [1, 2, 11]. Для диагностики этого состояния используют эритроцитарные индексы крови (MCV; MCH; MCHC; RDW) и сывороточный ферритин (СФ). Лечение железодефицитной анемии обязательно должно включать применение препаратов железа в течение 3–6 мес. (по назначению врача, в зависимости от тяжести анемии) на фоне диетотерапии. При помощи одного только сбалансированного питания невозможно добиться выздоровления в случае анемии. Препараты назначаются внутрь (перорально), внутримышечно или внутривенно. В определенных ситуациях используется переливание крови, а также препараты, стимулирующие эритропоэз (эритропоэтин) [11].

Препараты железа перорального применения более предпочтительны по сравнению с медикаментами парентерального введения. Терапевтический эффект от препаратов железа, назначаемых физиологически, т. е. per os, наступает несколько позже, чем при назначении внутривенно или внутримышечно, но побочные эффекты при назначении внутрь возникают существенно реже [13].

■ В развитых странах Европы и на территории России около 12% женщин фертильного возраста страдают ЖДА, а скрытый дефицит железа, предшествующий ЖДА, наблюдается почти у половины данной категории женщин

Выбирая препараты для лечения ЖДА, следует помнить, что всасывается только двухвалентное железо. При своем восстановлении в двухвалентное железо в слизистой оболочке ЖКТ трехвалентные соли железа образуют свободные радикалы, что может привести к развитию оксидативного стресса и, в частности, вызвать побочные реакции со стороны органов пищеварения (диспепсические явления, металлический привкус во рту, потемнение зубов и десен, тошнота, рвота, чувство переполнения желудка, запор, диарея).

Исследования клеток в культуре показали, что уровни антиоксидантных ферментов супероксид дисмутаза и глутатиона были гораздо выше в клетках, обработанных двухвалентным, а не трехвалентным железом. Кроме того, двухвалентное железо всасывалось более эффективно, чем трехвалентное ($p < 0,05$), т. к. энтероциты всасывают железо через белки-транспортеры двухвалентных металлов [17]. Поэтому трехвалентное железо должно восстанавливаться до двухвалентного, и только затем оно будет всасываться внутрь клеток.

Организации общественного здравоохранения по контролю за дефицитом железа и железодефицитной анемии во

время беременности рекомендуют препараты железа и массовое обогащение железом основных продуктов питания в районах и странах, эндемичных по развитию анемии [3, 10, 13, 17].

Широко используется в программах дородового наблюдения в странах с низким и средним уровнем дохода в качестве мер профилактики дефицита железа и анемии во время беременности ежедневный пероральный прием препаратов, содержащих железо, фолиевую кислоту [18, 19, 21].

Хотя препараты железа с фолиевой кислотой или без используются в различных дозах и режимах, действующие стандартные рекомендации для беременных женщин включают суточную дозу 60 мг элементарного железа и 400 мкг (0,4 мг) фолиевой кислоты, начиная со второго триместра беременности. Если через 6 мес. лечения не достигается необходимый результат, то доза повышается до 120 мг железа в день во время беременности и в послеродовом периоде [2, 20].

Институт медицины и Центр по контролю и профилактике заболеваний в Соединенных Штатах Америки, где значение анемии для общественного здравоохранения является умеренным, не рекомендует применение препаратов железа в низких дозах (30 мг/день) для всех беременных женщин, начиная с первого пренатального визита [17]. С другой стороны, британский комитет по стандартам гематологии Национального института здравоохранения и клинического мастерства (NICE) Великобритании не рекомендует ежедневный прием препаратов железа для всех женщин во время беременности, если они не входят в группу риска по развитию железодефицитных состояний или анемии [13].

Периодический оральный прием препаратов железа (т. е. один, два или три раза в неделю) был предложен в качестве эффективной альтернативы практике ежедневного приема препаратов железа в течение всей беременности [21]. Основание для прерывистого введения железа базируется на двух линиях доказательств: первая связана с концепцией, что, реже подвергая клетки кишечника дополнительной нагрузке железом (например, каждую неделю), можно повысить эффективность поглощения, т. к. слизистые клетки не «блокированы» большим количеством железа, что может возникнуть при ежедневном приеме железа. Вторая линия доказательств связана с тем, что ежедневный прием железа, поддерживая среду, богатую железом в просвете кишечника и в слизистой кишечника, усиливает окислительный стресс и увеличивает тяжесть и частоту нежелательных побочных эффектов [22].

В настоящее время нет достоверных современных систематических исследований, которые бы дали оценку безопасности и эффективности прерывистого использования пероральных добавок железа среди беременных, и соответственно нет никаких рекомендаций по поводу использования этого прерывистого режима беременными женщинами.

Всемирная организация здравоохранения в настоящее время рекомендует еженедельный прием препаратов железа для женщин репродуктивного возраста в дозе 60 мг элементарного железа + 2 800 мкг (2,8 мг) фолиевой кислоты в популяциях, где распространенность анемии превышает 20%. Это предоставляет возможность улучшить состояние здоро-

вья женщин и преодолеть недостаток не только железа, но и фолиевой кислоты до беременности и на самых ранних стадиях беременности.

Тем не менее последние данные национальных обследований из 46 стран (с 2003 по 2009 г.) показывают, что около 52–75% матерей не получают никаких препаратов железа во время беременности, а продолжительность лечения, если оно следует, как правило, недостаточно длительное [13].

Был проведен ряд исследований, которые показали эффективность приема препаратов железа с различными витаминами и минералами (Ван ден Брука, 2002; Фернандес – Gaxiola, 2011; Де – Regil, 2011; Pena – Rosas, 2012), в т. ч. с фолиевой кислотой (Хайдер, 2008; Reveiz, 2011). Было показано, что пероральное дополнение фолиевой кислоты во время беременности влияет на гематологические и биохимические показатели крови и на исходы беременности, а также не только на эффективность и безопасность, но и необходимость приема фолатов в период зачатия для предотвращения врожденных аномалий [22].

■ Лечение железодефицитной анемии обязательно должно включать применение препаратов железа в течение 3–6 мес. (по назначению врача, в зависимости от тяжести анемии) на фоне диетотерапии

Основными требованиями к антианемическим средствам являются: препарат должен быть хорошо изучен, содержать достаточное количество железа в сочетании с антиоксидантами, всасывание должно осуществляться в верхних отделах тонкого кишечника.

Терапия железодефицитных состояний – процесс очень длительный. При этом суточная доза препарата определяется этапом терапии. Количество таблеток, капсул, капель подбирается с учетом содержания двухвалентного железа в одной таблетке или капсуле. При выборе конкретного препарата и оптимального режима дозирования необходимо иметь в виду, что при развитии ЖДА всасывание железа увеличивается по сравнению с нормой и составляет 25–30% (при нормальных запасах железа – всего 3–7%), поэтому необходимо назначать от 100 до 300 мг двухвалентного железа в сутки. Применение более высоких доз нецелесообразно, поскольку всасывание железа при этом не увеличивается. Субъективное улучшение состояния больного обычно наблюдается через 48 ч после начала лечения. Максимальный ретикулоцитоз (ретикулоцитарный криз) регистрируется на 8–12-е сутки. Полная нормализация уровня гемоглобина обычно происходит на 6–8-й неделе (иногда отмечается скачкообразное повышение уровня гемоглобина) [10, 20].

В связи с необходимостью длительного применения железосодержащих препаратов актуальным является вопрос об их нежелательных реакциях. Частота и выраженность последних зависят как от самого препарата, так и его дозировки. Наиболее часто осложнения наблюдаются при при-

менении ионных ферропрепаратов, это – покраснение кожи, металлический привкус во рту, снижение аппетита, потемнение зубов и десен, диспептические явления (тошнота, чувство переполнения желудка, рвота, запор, диарея), боли в эпигастриальной области, некроз слизистой кишечника [8].

На опасность возникновения гемосидероза и гепатотоксического действия двухвалентного железа при истощении транспортной способности сыворотки крови указывает в своих исследованиях Sas G. Высокий уровень сывороточного железа способствует изменению иммунного статуса и обострению хронических инфекций.

Возникновение побочных реакций в значительной степени связано с тем, что железо относится к металлам-переносчикам и является мощным катализатором образования свободных радикалов и активных форм кислорода [17].

Попадая в желудочно-кишечный тракт, соединения двухвалентного железа проникают в мукозные клетки слизистой оболочки кишечника, а затем в кровяное русло преимущественно посредством механизма пассивной диффузии. В мукозных клетках желудочно-кишечного тракта соединения двухвалентного железа окисляются ферроксидазой-1, происходит процесс окисления Fe (II) в Fe (III) и связывание последнего с трансферрином и ферритином с образованием пула депонированного железа, которое по мере необходимости используется в железозависимых реакциях (металлоферменты, продукция ИЛ-2) или синтезе железосодержащих молекул (гемоглобин, миоглобин) [17].

Препараты двухвалентного железа, такие как железа сульфат, железа хлорид, железа fumarat, обладают хорошей растворимостью, высокой диссоциационной способностью. Железа сульфат является основным соединением, входящим в состав монокомпонентных и комбинированных ферропрепаратов, поскольку характеризуется высокой степенью всасывания железа (10%) и наименьшей токсичностью.

Чаще всего для коррекции дефицита железа назначают ферропрепараты для перорального применения – при этом достигается соизмеримая с парентеральным введением скорость восстановления гемоглобина с меньшим числом побочных симптомов [2, 9, 12, 13, 19, 23].

Этим критериям удовлетворяет ряд препаратов для перорального применения, в частности Ферро-Фольгамма (Верваг Фарма, Германия), содержащий сульфат железа 112,6 мг (что соответствует 37 мг элементарного железа), цианкобаламин 10 мкг, фолиевую кислоту 5 мг, аскорбиновую кислоту 100 мг.

Ферро-Фольгамма – мультифакторный гемопоэтик, включающий все необходимые компоненты, обеспечивающие стимуляцию структурного синтеза гемоглобина и повышающие репродукцию эритроцитов красным ростом костного мозга. Универсальность препарата связана с его избирательным-стимулирующим действием на синтез железосодержащей и белковой частей Hb. Сульфат железа обладает высоким коэффициентом всасывания в желудочно-кишечном тракте и практически не образует в последнем малодоступных сложных соединений. Абсорбционный эффект в значительной степени усилен присутствием в препарате аскорбиновой кислоты. Высокая эффективность препарата была неоднократно подтверждена рядом исследований [3, 4]. Так, в одном из исследований было показано, что Ферро-Фольгамма обеспечивает наибольшую скорость прироста гемоглобина (2,5 г/л/сут) среди препаратов, содержащих сульфат железа [24].

Также следует отметить, что активные компоненты препарата Ферро-Фольгамма находятся в специальной нейтральной оболочке, которая обеспечивает их всасывание, главным образом в верхнем отделе тонкой кишки. Отсутствие местного раздражающего действия на слизистую желудка способствует хорошей переносимости препарата со стороны желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, высокая эффективность, низкий уровень побочных эффектов и оптимальное соотношение элементарного двухвалентного железа, фолиевой кислоты и цианкобаламина в одной капсуле позволяет добиться хороших результатов в лечении анемии у женщин. Наличие аскорбиновой кислоты улучшает всасывание и усвоение железа. Капсулированная форма препарата исключает местное раздражение желудка и кишечника. Дополнительное преимущество в виде фолиевой кислоты и витамина B12 делает препарат актуальным не только для беременных, но и для женщин, планирующих беременность.



ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ. Официальный ежегодный отчет. Женева, 2002.
2. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global Database on Anaemia (Распространенность анемии в мире 1993-2005) / под ред. Benoist B., McLean E., Egil I., Cogswell M. ВОЗ. Женева, 2008.
3. Заболеваемость взрослого населения России в 2011 году. Статистические материалы МЗ РФ. М., 2012, 11.
4. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Кочарян А.А. Железодефицитная анемия: актуальная проблема, адекватное лечение. *Гинекология. Патология беременности*, 8 (5-6): 44-47.
5. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. 2007.
6. Ludovic Reveiz1, Gillian ML Gyte, Luis Gabriel Cuervo, Alexandra Casasbuenas, Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. Editorial Group: Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, Published Online: 5 Oct, 2011.
7. Ana C Fernández-Gaxiola1, Luz Maria De-Regil2, Intermittent iron supplementation for reducing anaemia and its associated impairments in menstruating women. Editorial Group: Cochrane Developmental, Psychosocial and Learning Problems Group & Published Online: 7 Dec, 2011. Cochrane Library 2011, вып. 2.
8. Sherstein S, Killip MD, Bennett JM, Chambers MD. Iron Deficiency Anemia. *Am. Fam. Physician*, 2007, 75 (5): 671–678.
9. Лечение железодефицитной анемии. Международные рекомендации. *Клин. фармакол. тер.*, 2001, 1: 40–41.
10. Протокол ведения больных. Железодефицитная анемия. М.: Ньюдиамед, 2005.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.