

ISSN 2313-8726



www.medlit.ru



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

АРХИВ
**КУШЕРСТВА
И
ГИНЕКОЛОГИИ**
им.
В. Ф. СНЕГИРЕВА

Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2313-8726



9 772313 872001

4
том 6 vol. 6
2019

Озолина Л.А., Ширенина А.А., Кулничева Е.А.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ ЗА ОДИН ВИЗИТ

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н И Пирогова»
Минздрава России, 117997, г Москва, Россия

Для корреспонденции: Озолина Людмила Анатольевна, д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н И Пирогова» Минздрава России 117997 г Москва, e-mail: ozolinava@yandex.ru

Железодефицитная анемия (ЖДА) остается актуальной проблемой несмотря на новые методы лечения. По статистике, каждая пятая женщина репродуктивного возраста имеет проявления ЖДА, что ухудшает качество ее жизни. Современный образ жизни обостряет необходимость быстрого и эффективного лечения. Мы провели анализ публикации по лечению ЖДА препаратами для перорального приема (сульфат железа, железа (III) гидроксид по шмальтозат) внутривенного введения (железа (III) гидроксид олигосомальтозат железа (III) карбоксимальтозат железа (III) гидроксид сахарозный комплекс) и эритроцитарной массы. Сравнительный анализ показал, что железа (III) гидроксид олигосомальтозат для внутривенного введения является препаратом выбора для наиболее эффективного и быстрого лечения ЖДА средней и тяжелой степени тяжести.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, лечение железодефицитной анемии сульфат железа, железа (III) гидроксид по шмальтозат, железа (III) гидроксид олигосомальтозат железа (III) карбоксимальтозат железа (III) гидроксид сахарозный комплекс, эритроцитарная масса

Для цитирования: Озолина Л.А., Ширенина А.А., Кулничева Е.А. Современные возможности лечения железодефицитной анемии за один визит. Архив акушерства и гинекологии им В Ф Снегирева 2019, 6(4) 185-192
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-4-185-192>

Ozolina L.A., Shirenina A.A., Kulnicheva E.A.

MODERN POSSIBILITIES OF IRON DEFICIENCY ANEMIA TREATMENT IN ONE VISIT

N I Pirogov Russian National Research Medical University, 117007, Moscow, Russian Federation

The iron deficiency anemia remains a current problem, despite new methods of treatment. According to the statistics, every fifth woman of reproductive age has manifestations of iron deficiency that worsens quality of her life. The modern way of life causes need for fast and effective treatment. We carried out the analysis of information on treatment of an iron deficiency anemia by oral (ferri sulfas ferric (III) hydroxide polymaltosate) and intravenous (ferric (III) hydroxide oligoisomaltosate ferric (III) carboxymaltosate ferric (III) sacharose complex) iron preparations and red blood cell transfusion. On the basis of studying of scientific articles, we established that ferric (III) hydroxide oligoisomaltosate has the most effect and fast effect for treatment of iron deficiency medium and heavy gravity.

Keywords: anemia, iron deficiency, treatment of iron deficiency, ferri sulfas, ferric (III) hydroxide polymaltosate, ferric (III) hydroxide oligoisomaltosate, ferric (III) carboxymaltosate, ferric (III) sacharose complex, red blood cell transfusion

For citation: Ozolina L A, Shirenina A A, Kulnicheva E A. Modern possibilities of iron deficiency anemia treatment in one visit. V F Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. Russian journal 2019, 6(4) 185-192 (in Russ.)
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-4-185-192>

For correspondence: Lyudmila A. Ozolina, MD, Ph D, DSci, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty of the N I Pirogov Russian National Research Medical University, 117007 Moscow Russian Federation, e-mail: ozolinava@yandex.ru

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

Acknowledgment: The study had no sponsorship

Received 11.09.2019
Accepted 21.10.2019

Железодефицитная анемия (ЖДА) — это клинико-гематологический синдром, характеризующийся снижением синтеза гемоглобина вследствие дефицита железа в организме человека. По данным ВОЗ, около 2 млрд человек страдают ЖДА, при этом большую часть составляют женщины репродуктивного периода, беременные и дети. В России доля женщин репродуктивного возраста с концентрацией гемоглобина меньше 120 г/л и меньше 80 г/л составляет 21 и 0,5% соответственно. Число беременных женщин с концентрацией

гемоглобина меньше 110 г/л и меньше 70 г/л — 23 и 0,2% соответственно [1].

Несбалансированное питание, по мнению экспертов ВОЗ, — основная причина развития ЖДА, так как железо является микроэлементом, поступающим в организм алиментарным путем. Так же причинами ЖДА являются острые и хронические кровопотери, нарушение всасывания железа при патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), повышенная потребность в железе (интенсивный рост, лактация, беременность)

В клинической картине наблюдается сочетание сидероневрического и анемического синдромов. Сидероневрический синдром возникает из-за снижения активности ферментов, содержащих железо, и к основным его проявлениям относятся пигментации на коже цвета кофе с молоком, «заеды» в углах рта, ломкость, мягкость, по-перечная исчерченность и вогнутость ногтей, мышечная и артериальная гипотония, изменения обоняния и вкуса. Анемический синдром обусловлен развитием анемической гипоксии и проявляется слабостью, головной болью, головокружением, плохой переносимостью физических нагрузок, снижением аппетита, работоспособности, внимания, обучаемости, бледностью кожных покровов и видимых слизистых оболочек, тахикардией [2]. Безусловно, ЖДА ухудшает качество жизни пациентов. В современных условиях лечение ЖДА должно быть быстрым, эффективным и недорогим в экономическом плане.

Цель данного обзора литературы — провести сравнительный анализ эффективности применения стандартных препаратов железа, назначаемых перорально (сульфат железа, железа (III) гидроксид полимальтозат), препаратов для внутривенного введения (железа (III) гидроксид олигоизомальтозат, железа (III) карбоксимальтозат и железа (III) гидроксид сахарозный комплекс) и трансфузии эритроцитарной массы при лечении анемии средней и тяжелой степени тяжести.

Краткие сведения о сравниваемых препаратах

Железа сульфат — содержащие его препараты уже давно применяются для лечения и профилактики железодефицитных состояний, вызванных различными причинами. В настоящее время железа сульфат выпускается многими фармацевтическими предприятиями под различными торговыми названиями и назначается перорально, длительно (до 3–6 мес). При назначении препаратов сульфата железа у пациентов могут отмечаться гиперчувствительность и побочные эффекты со стороны нервной, сердечно-сосудистой систем, органов ЖКТ, аллергические реакции и др. [3–5]. Необходимость длительного применения сульфата железа и возможные побочные эффекты не всегда приемлемы в современных условиях.

Железа (III) гидроксид полимальтозат появился на фармацевтическом рынке в 1978 г. Препарат является лекегрином железа, который включен в полимальтозный комплекс. При этом сам макромолекулярный комплекс довольно стабилен и не выделяет железо (Fe) в виде свободных ионов, а также схож по структуре с естественным соединением Fe и ферритина. Благодаря этому железо может поступать в кровь из кишечника только путем активного всасывания в двенадцатиперстной и тонкой кишке, что полностью исключает возможность передозировки и интоксикации препаратом. При этом то железо, которое всосалось, связывается с ферритином и включается в состав гемоглобина, а также депонируется в печени, а позднее в костном моз-

ге. Следует отметить, что степень абсорбции железа после перорального приема напрямую зависит не только от дефицита Fe в организме (чем больше дефицит, тем выше абсорбция), но и от дозы препарата (чем выше доза, тем хуже абсорбция). Та часть железа, которая не всосалась, подвергается элиминации вместе с каловыми массами [3–5].

Железа (III) гидроксид олигоизомальтозат — препарат, введенный в применение в РФ с 2010 г., содержит прочно связанное железо в железо-углеводной матрице, образованной молекулой олигоизомальтозата, с очень низким содержанием лабильного и свободного железа. Матричная структура аналогоична ферритину и обеспечивает контролируемое и медленное высвобождение железа и его перенос железо-связывающими белками, что позволяет избежать токсичности вследствие высвобождения лабильного железа. После однократной внутривенной инфузии препарата железа (III) гидроксид олигоизомальтозата происходит его захват клетками ретикулоэндотелиальной системы (РЭС), которые постепенно высвобождают его в кровь. В системном кровотоке период полувыведения железа составляет 5 ч, а для связанного железа — 20 ч. Клетки РЭС также ответственны за утилизацию железа путем расщепления железа (III) гидроксид олигоизомальтозата на железо и олигоизомальтозат. При этом само железо связывается с эндогенными белками, его переносящими (трансферрин) и сохраняющими (ферритин и гемосидерин). Поскольку метаболизм железа подвергается физиологическому контролю, в результате происходит повышение концентрации гемоглобина (Hb) в плазме крови и пополнение запасов железа в депо. По причине большого молекулярного размера комплекса препарата железа (III) гидроксид олигоизомальтозат не может выводиться почками в неизмененном виде, но небольшое его количество выводится почками и кишечником. Олигоизомальтозат также метаболизируется и выводится [3–5]. В проведенных ранее исследованиях железа (III) гидроксид олигоизомальтозат продемонстрировал свою высокую безопасность и эффективность при лечении ЖДА средней и тяжелой степени тяжести [6–16]. Ввиду низкой токсичности препарата, согласно инструкции по его применению, железа (III) гидроксид олигоизомальтозат может применяться в высоких дозах — до 1500 мг (до 20 мг/кг) в одном внутривенном капельном введении. Более того, данный препарат можно вводить без тестовой дозы, что позволяет гибко дозировать и добиваться быстрого насыщения железом предлагаемое удобное однократное посещение лечебного учреждения для проведения терапии.

Железа (III) карбоксимальтозат зарегистрирован в Российской Федерации в 2010 г. и представляет собой железо в стабильном состоянии — в виде комплекса железа состоящего из полинуклеарного ядра гидроксида железа с углеводным лигандром. Благодаря стабильности комплекса в циркулирующей крови присутствует

Обзоры литературы

очень небольшое количество слабосвязанного железа (неустойчивое или свободное железо). Комплекс создан в виде легкоусвояемого железа, которое подходит для использования, транспортировки и хранения в специальных белках организма (трансферрин и ферритин соответственно). Железо в карбоксимальтозном комплексе быстро выводится из крови, попадая в костный мозг, и депонируется в печени и селезенке [3–5].

Железо (III) гидроксид сахарозный комплекс — препарат, применяемый в России более 20 лет, представляется собой многоядерные центры железа (III) гидроксида, окруженные снаружи молекулами сахарозы. В результате образуется комплекс с достаточно высокой молекулярной массой, вследствие чего его выведение почками в неизмененном виде невозможно. Данный комплекс стабилен и в физиологических условиях не выделяет ионы железа, при взаимодействии с трансферрином наблюдается конкурентный обмен железа в пользу трансферрина. Железо в этом комплексе связано со структурами, сходными с естественным ферритином. В первые 4 ч почками выводится менее 5% железа от общего клиренса. Спустя 24 ч уровень железа в сыворотке возвращается к первоначальному (до введения) значению, и примерно 75% сахара покидает сосудистое русло [3–5].

Эритроцитарная масса представляет собой упакованные эритроциты, полученные из цельной крови, с удалением приблизительно 250 мл плазмы. Одна единица упакованных эритроцитов увеличивает уровень гемоглобина в среднем на 1 г/л (10 г/л) и уровень гемоглобина на 3%. Ноказания к переливанию эритроцитов включают острый серповидно-клеточный криз (для профилактики инсульта) или острую кровопотерю, превышающую 1500 мл или 30% от объема циркулирующей крови. Пациентам с симптоматической анемией следует переливать кровь, если они не могут функционировать без лечения анемии [17]. В 1999 г. в рандомизированном многоцентровом контролируемом клиническом исследовании оценивали рестриктивный триггер — переливание эритроцитарной массы (уровень гемоглобина 7–9 г/дл) по сравнению с либеральным трансfusionным триггером (уровень гемоглобина 10–12 г/дл) у пациентов, находившихся в критическом состоянии. Практика ограничительного переливания привела к относительному снижению количества перелитых единиц на 54% и снижению смертности в течение 30 дней. Авторы рекомендовали переливание крови, когда гемоглобин составляет менее 7 г/дл [18].

Сравнение эффективности применения железа (III) гидроксид олигоизомальтозата внутривенно и стандартной терапии железосодержащими пероральными препаратами

Появление препаратов железа для однократного внутривенного введения (железа (III) гидроксид олигоизомальтозата) сделало возможным более быстрое

восстановление здоровья пациенток с послеродовым кровотечением, в отличие от применения пероральных препаратов. Проведенное С. Holm и соавт (2016) рандомизированное контролируемое исследование по применению однократной внутривенной инфузии железа (III) гидроксид олигоизомальтозата в сравнении со стандартным ежедневным пероральным приемом железосодержащего препарата продемонстрировало следующие результаты [19]. В исследовании приняли участие 198 пациенток, перенесших акушерское кровотечение объемом 700–1000 мл и имевших уровень Hb более 4 ммоль/л, из которых 100 пациенток получали перорально препарат железа (1-я группа), а другие 98 — однократную внутривенную инфузию препарата железа (III) гидроксид олигоизомальтозата (2-я группа). Полному анализу подверглось состояние 191 пациентки (96 и 95 соответственно по группам). Начальное среднее содержание гемоглобина в крови составляло 97,1 г/л. Увеличение уровня гемоглобина от начального уровня до последующих значений было значительно больше в группе пациенток, получивших однократную инфузию железа (III) гидроксид олигоизомальтозата. Кроме того, рост числа ретикулоцитов в течение первых 3 дней и первой недели после введения был значительно выше в группе, получившей внутривенную инфузию препарата железа, в сравнении с группой, принимавшей препарат перорально. Также значение среднего содержания гемоглобина в эритроците было выше на протяжении всех проведенных измерений во 2-й группе исследуемых. Уровень сывороточного ферригина быстро и значимо вырос в группе, получившей железо внутривенно в то время как в группе, получившей препарат железа перорально, он остался без изменений. Статистически значимых различий между средней продолжительностью кормления грудью в обеих группах не обнаружено (84,5% в группе, получившей внутривенную инфузию, и 87,8% в группе, получившей пероральное железо). Уровни усталости и депрессии в течение 12 нед были значительно ниже в группе, получившей однократную инфузию препарата железа, в сравнении с группой, получавшей препарат железа перорально. Относительно побочных эффектов стоит отметить, что в случае применения препарата железа внутривенно в виде инфузии у 5,4% пациенток и при болюсном введении у 7,7% исследуемых обнаружены слабо выраженные общие расстройства и реакции в месте введения, тогда как в группе пациенток, принимавших перорально препарат железа, побочные реакции, преимущественно в виде нарушений работы ЖКТ, зарегистрированы в 18,8% случаев [19].

Проведенное исследование продемонстрировало явные преимущества однократного внутривенного применения железа (III) гидроксид олигоизомальтозата по сравнению с длительной стандартной терапией железосодержащим препаратом, назначенным перорально при ЖДА средней и тяжелой степени тяжести.

Сравнение эффективности применения препаратов железа (III) гидроксид олигоизомальтозата и железа (III) гидроксид сахарозного комплекса

В 2016 г. R. Derman и соавт. [20] провели рандомизированное исследование по эффективности применения препаратов железа (III) гидроксид олигоизомальтозата и железа (III) гидроксид сахарозного комплекса. В исследовании принимали участие 511 пациентов, страдающих ЖДА, из них 333 пациента (1-я группа) получали железа (III) гидроксид олигоизомальтозат, и 168 пациентов (2-я группа) — железа (III) гидроксид сахарозный комплекс. В 1-й группе пациенты получали препарат железа в 1 или 2 приема, а во 2-й группе пациенты получали железосодержащий препарат в несколько приемов (от 1 до 10), однако большинство из них (более 96%) нуждались в 5–9 приемах препарата. Средняя доза железа (III) гидроксид олигоизомальтозата и железа (III) гидроксид сахарозного комплекса составляла 1663,7 и 1203,2 мг соответственно.

Для пациентов обеих групп необходимую кумулятивную дозу железа рассчитывали по формуле Ганзопи [21]

$$\text{Кумулятивная доза железа (мг)} = \\ [\text{масса тела (кг)} \times (\text{целевой уровень Hb} - \\ \text{фактический уровень Hb (г/л)})] \times \\ 2,4 + 500 \text{ мг депо железа}$$

Препаратор железа (III) гидроксид олигоизомальтозат назначали следующим образом: 1000 мг (для пациентов с Hb > 100 г/л и массой тела менее 70 кг) вводили в виде внутривенной инфузии однократно, а необходимые пациентам 1500 мг (для пациентов с Hb < 100 г/л и массой тела более 70 кг или Hb < 100 г/л и массой тела менее 70 кг) или 2000 мг (для пациентов с Hb < 100 г/л и массой тела более 70 кг) вводили в два приема, с интервалом в одну неделю ($1000 + 500$) мг или ($1000 + 1000$) мг соответственно. Для введения препарата в дозе 1000 мг его разбавляли в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия, длительность внутривенной инфузии — не менее 15 мин. Дозу препарата в 500 мг вводили в виде болюсной инъекции, в неразбавленном виде, в течение 2 мин. Препаратор железа (III) гидроксид сахарозный комплекс вводили в виде внутривенной инфузии 200 мг препарата в течение 30 мин, до 2 раз в неделю. Во время исследования не допускался прием других железосодержащих препаратов, переливание крови и стимулирующих эритроцитоз препаратов. Данное исследование подтвердило более высокую эффективность железа (III) гидроксид олигоизомальтозата по сравнению с железа (III) гидроксид сахарозным комплексом по следующим показателям. Среднее повышение уровня Hb по сравнению с исходным значением в период с 1-й по 5-ю неделю в 1-й группе пациентов, принимавших железа (III) гидроксид олигоизомальтозат, составило 27,4 г/л, а во 2-й группе принимавших железа (III) гидроксид сахарозный комплекс — 22,0 г/л. Среднее время до повышения уровня Hb на более чем 20 г/л в 1-й группе

составило 26 дней, а во 2-й группе — 37 дней. Уровень гемоглобина повышался значительно сильнее в 1-й группе пациентов по сравнению со 2-й группой в каждый исследуемый момент времени (рис. 1).

Как видно на рис. 1, изменение насыщения трансферрина железом, сывороточного (s) ферритина и сывороточного (s) железа оказалось достоверно выше в 1-й группе пациентов (s-ферритин во всех временных точках, s-железо и трансферрин в точках 1, 2, 3). Изменение качества жизни произошло в каждой группе, при этом не наблюдалось достоверных различий между сравниваемыми группами пациентов. Нежелательные эффекты, связанные с лечением, встречались также в каждой группе исследуемых. Но в 1-й группе пациентов очень редко наблюдались преимущественно нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки, а во 2-й группе — расстройства нервной системы и ЖКТ. Среди расстройств нервной системы преобладали изменения вкусовой чувствительности, среди расстройств ЖКТ — тошнота, рвота, диарея и диспепсия. Также у

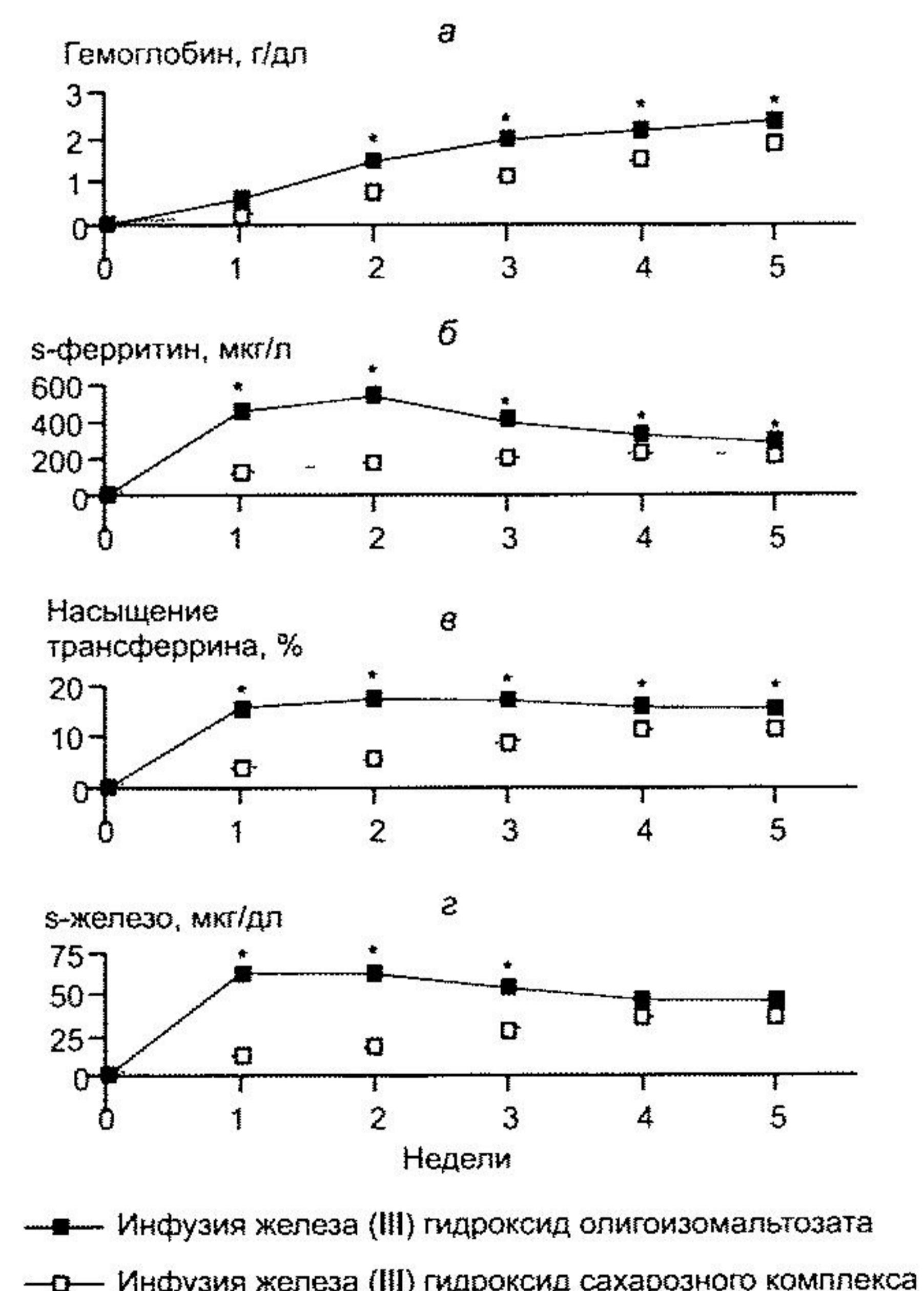


Рис. 1 Сравнение эффективности лечения ЖДА препаратами железа (III) гидроксид изомальтозат и железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (цит. по Derman R. и соавт., 2016) [20].
а — гемоглобин; б — сывороточный (s) ферритин, в — насыщение трансферрина, г — сывороточное (s) железо
Звездочками обозначена достоверность различий между показателями двух групп ($p < 0,05$)

Обзоры литературы

пациентов, принимавших железа (III) гидроксид сахарозный комплекс, имелись жалобы на упадок сил. Перечисленных побочных эффектов со стороны нервной системы и ЖКТ не было отмечено у пациентов, принимавших железа (III) гидроксид олигоизомальтозат.

В научных публикациях некоторых авторов описаны также гипофосфатемия и реакция гиперчувствительности, которые могут развиваться при внутривенном введении препаратов железа. Симптомы гипофосфатемии охватывают спектр таких проявлений, как упадок сил и сердечная аритмия, но в большинстве случаев снижение уровня фосфатов в плазме крови протекает бессимптомно [22–25]. В регуляции баланса фосфатов участвуют такие факторы, как паратиреоидный гормон и витамин D. Также обнаружено, что в регуляции существует фактор роста фибробластов FGF23 [26, 27]. В 2014 г. M. Wolf и соавт. [27] обнаружили, что уровень фактора роста фибробластов FGF23 повышается при дефиците железа. В недавних исследованиях [28] была создана модель выработки интактного фактора роста фибробластов FGF23, связанного с введением внутривенных препаратов железа, которая показала, что повышение уровня фактора FGF23 действительно приводит к снижению уровня фосфатов.

Реакция гиперчувствительности при внутривенной инфузии препарата железа по шкале степени тяжести «Количественная оценка интенсивности анафилактоидной реакции», предложенной I. Ring и K. Messmer в 1977 г. [29], оценивается на основании изменений со стороны кожи или умеренного повышения температуры как I класс гиперчувствительности, при других заметных, но не опасных для жизни симптомах — как II класс, при развитии шока — как III класс, при остановке дыхания/сердечной деятельности — как IV класс гиперчувствительности к препарату. Шок (III класс) и остановка дыхания/сердечной деятельности (IV класс) в данном исследовании по применению препаратов железа (III) гидроксид олигоизомальтозат и железа (III) гидроксид сахарозный комплекс не зафиксированы [20]. В исследовании других авторов высказано предположение, что случаи развития гиперчувствительности при применении внутривенных препаратов железа связаны с наличием в них наночастиц, а не с самим железом [6].

Сравнение эффективности применения железа (III) карбоксимальтозата, железа (III) гидроксид олигоизомальтозата и железа (III) гидроксид полимальтозата

В 2017 г. проведено исследование по эффективности применения данных 3 препаратов у родильниц с анемией средней тяжести [30]. В исследовании приняли участие 98 пациенток, из которых 33 женщины получали железа (III) карбоксимальтозат (1-я группа пациенток), 36 — железа (III) гидроксид олигоизомальтозат (2-я группа пациенток) и 29 — железа (III) гидроксид полимальтозат (3-я группа пациенток). В 1-й группе

пациенток, которым назначали железа (III) карбоксимальтозат, пациентки получали препарат в 2 приема по 500 мг (10 мл) внутривенно капельно на 2-е и 4-е сутки после родов, во 2-й группе пациенток, которые получали железа (III) гидроксид олигоизомальтозат, препарат вводили внутривенно капельно в дозе 1000 мг за один прием (на 2–4-е сутки после родов), а в 3-й группе пациенткам назначали железа (III) гидроксид полимальтозат ежедневно перорально по 300 мг/сут с рекомендацией продолжать прием под амбулаторным контролем в течение 3 мес. Анализ полученных результатов показал статистически значимые различия в 1-й и 2-й группах уровней гемоглобина достоверно ($p < 0,05$) повысился по сравнению с исходным уровнем, причем в 1-й группе средний уровень гемоглобина составил $92,1 \pm 2,8$ г/л, во 2-й группе — $98,9 \pm 1,8$ г/л (до начала лечения — $75,4 \pm 0,8$ г/л и $76,2 \pm 1,1$ г/л соответственно). У пациенток 3-й группы, несмотря на наличие положительной динамики, по сравнению с началом исследования статистически значимых различий в уровне гемоглобина не выявлено. Кроме того, отмечался также достоверный рост числа эритроцитов к концу 2-й недели от начала лечения по сравнению с 3-й группой. Так, у пациенток 1-й и 2-й групп уровень гемоглобина достиг нормы для родильниц ($100,4 \pm 1,2$ и $110,8 \pm 2,7$ г/л соответственно) уже через 2 нед от начала лечения, в то время как у пациенток 3-й группы уровень гемоглобина хотя и повысился по сравнению с уровнем на 5-е сутки после родов, но не достиг показателей нормы ($90,0 \pm 3,1$ г/л). Так же следует заметить, что пациентки 3-й группы выписывались из роддома в среднем на 2,7 дня позже, чем пациентки из 1-й и 2-й групп. Кроме того, в процессе наблюдения у пациенток 1-й и 2-й группы не наблюдалось воспалительных осложнений, в то время как у 3 пациенток из 3-й группы были диагностированы субинвулюция матки, а у 5 пациенток — гипогалактия [30].

Данное исследование подтверждает преимущества применения препаратов железа (III) карбоксимальтозата и железа (III) гидроксид олигоизомальтозата, вводимых внутривенно одно- или двухкратно при ЖДА средней степени тяжести в послеродовом периоде, по сравнению с применением препарата железа (III) гидроксид полимальтозата, назначенного перорально на длительный срок (3 и более мес).

Сравнение эффективности применения эритроцитарной массы и железа (III) гидроксид олигоизомальтозата

В проведенном в 2016 г. C. Holm и соавт. рандомизированном исследовании [31] сравнивали эффективность внутривенного переливания эритроцитарной массы и препарата железа (III) гидроксид олигоизомальтозата. В исследовании приняли участие 13 пациенток, 7 из которых получали препарат железа внутривенно (1-я группа пациенток) и 6 — трансфузию эритроцитарной массы (2-я группа). 1-я группа получила однократную

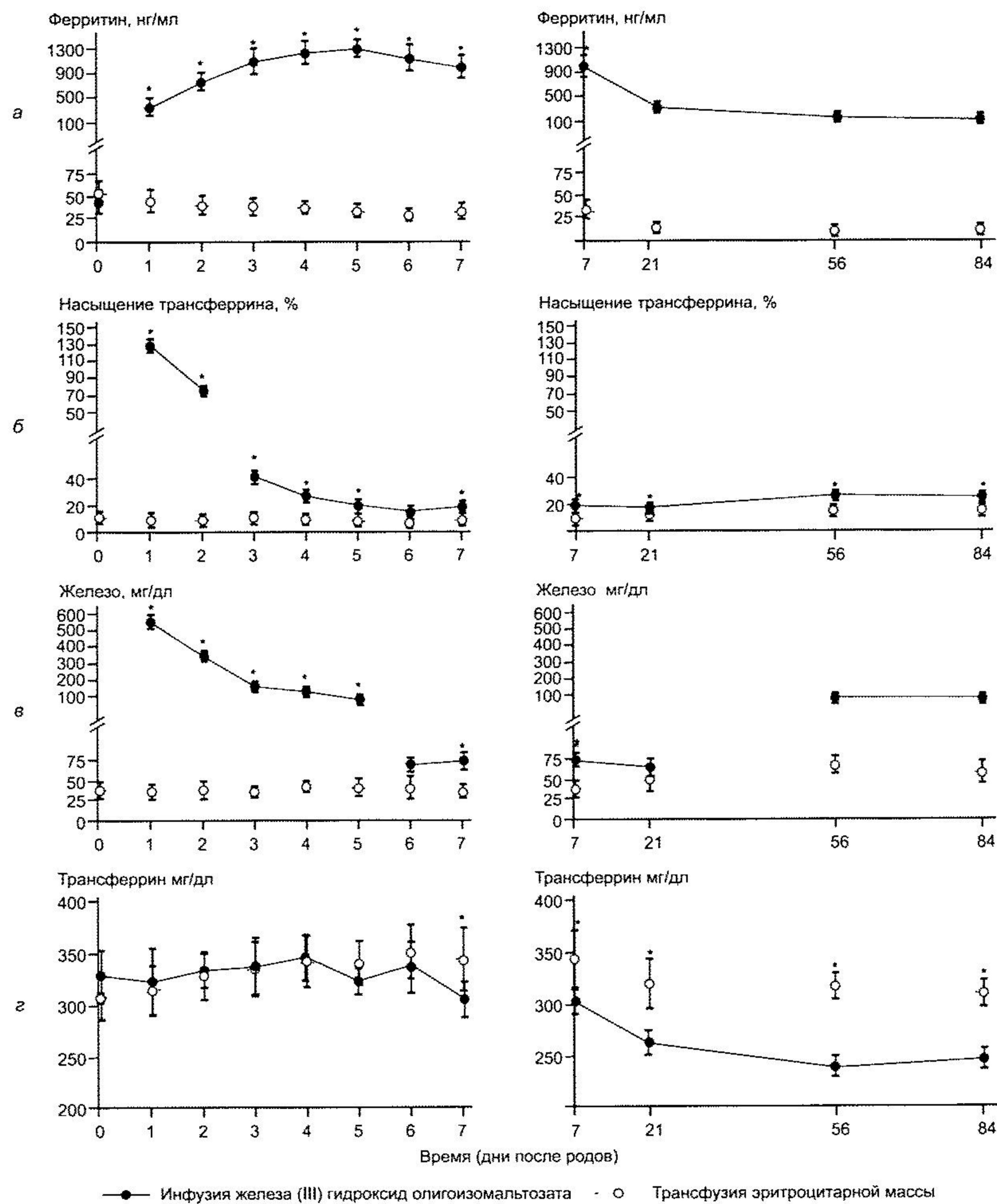


Рис. 2 Сравнение уровней ферритина (а), коэффициента насыщения трансферрина железом (б), уровня сывороточного железа (в), трансферрина (г) при лечении ЖДА после родов инфузиией железа (III) гидроксид олигоизомальтозата и трансфузией эритроцитарной массы (цит по Holm C et al., 2016) [31].
Звездочками обозначена достоверность различий между показателями двух групп ($p < 0,05$)

дозу — 1500 мг железа (III) гидроксид олигоизомальтозата, растворенную в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия, длительность введения — 15 мин, 2-я группа получала трансфузию эритроцитарной массы в соответствии с уровнем гемоглобина (2 дозы, если $Hb = 3,5-3,9$ ммоль/л, и 1 дозу если $Hb = 6,4-8,1$ ммоль/л). Во время исследования не допускался прием оральных

железосодержащих препаратов. Результаты данного исследования показали, что эффективность внукиривенной инфузии железа (III) гидроксид олигоизомальтозата выше, чем инфузии эритроцитарной массы по ряду показателей (рис. 2, 3).

Как видно на рис. 2 уровень ферритина в группе пациентов, получивших трансфузию эритроцитарной

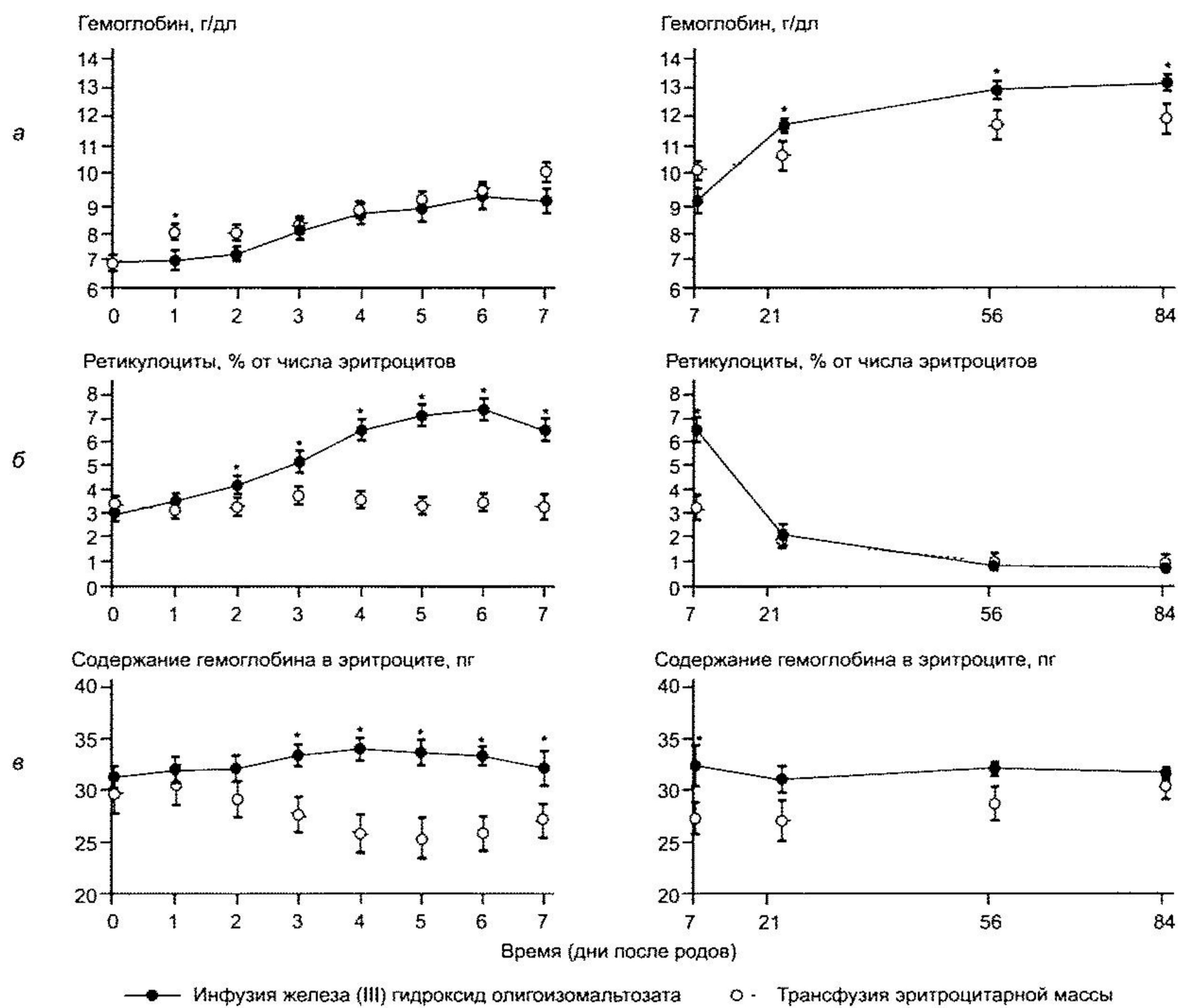


Рис. 3 Сравнение уровня гемоглобина и ретикулоцитов (% от числа эритроцитов) при лечении ЖДА после родов инфузий железа (III) гидроксид олигоизомальтозата и трансфузии эритроцитарной массы (цит по Holm C et al., 2016) [31].
а — уровень гемоглобина, б — число ретикулоцитов (% от числа эритроцитов), в — содержание гемоглобина в эритроците
Звездочками обозначена достоверность различий между показателями двух групп ($p < 0.05$)

массы, оставался низким на период исследования (около 25 нг/мл) и по истечении 12 нед был все еще намного ниже нормальных значений, в то время как в группе пациентов, получивших железа (III) гидроксид олигоизомальтозат, уровень ферритина быстро увеличивался вплоть до 5-го дня после введения (до 1300 нг/мл), но затем также подвергся снижению на весь оставшийся период исследования и на 12-й неделе составлял 141 нг/мл.

Несмотря на более низкий уровень гемоглобина в 1-й день в 1-й группе пациентов, получивших инфузию железа (III) гидроксид олигоизомальтозата (см. рис. 3), начиная с 3-й недели и далее он достиг нормальных значений и был значительно выше, чем во 2-й группе пациентов, получивших трансфузию эритроцитарной массы. Число ретикулоцитов резко возрастало (до 7,25% от числа эритроцитов) от исходного уровня вплоть до 6-го дня у пациенток 1-й группы и далее постепенно снижалось, тогда как во 2-й группе пациенток число ретикулоцитов практически не изменилось (3% от числа эритроцитов).

Подводя итог обзора литературы, можно сделать вывод, что однократная внутривенная инфузия современного железосодержащего препарата может значительно улучшить состояние пациентов с железодефицитной анемией средней и тяжелой степени тяжести. Эффект внутривенного введения препарата выражается в более быстром по сравнению с приемом стандартных пероральных препаратов железа гематопоэтическом ответе, а также быстром снижении уровня усталости и депрессии. Вместе с тем современные железосодержащие препараты характеризуются отсутствием значимых побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и других органов и систем. Представленные данные позволяют считать однократную внутривенную инфузию препарата железа (III) гидроксид олигоизомальтозата методом выбора для достижения быстрой коррекции уровня железа в организме при лечении железодефицитной анемии средней и тяжелой степени тяжести, особенно у пациенток желающих избежать трансфузии эритроцитарной массы. Данный препарат в правильно

подобраний дозе также может быть введен однократно и пациентам с легкой степенью железодефицитной анемии, особенно при наличии противопоказаний для перорального приема железа или необходимости получения быстрого результата лечения.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп 1, 6-29, 31 см REFERENCES)

- 2 Румянцев А Г, Масchan А А, Чернов В М, Тарасова И С. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии*. Общественная организация «Национальное общество детских гематологов, онкологов» ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. М 2015. 3-4.
- 3 Регистр лекарственных средств России 2019. <https://www.pda.ru/pda.ru> (доступно 12.07.19)
- 4 Видаль Справочник лекарственных средств. <https://www.vidal.ru> (доступно 10.07.19)
- 5 Компендиум 2018 лекарственные препараты. <https://www.compendium.com.ua> (доступно 12.07.19)
- 30 Озolina Т А, Керчелава С Б, Раздобреев И А. Современные методы эффективной коррекции железодефицитной анемии в послеродовом периоде. *Медицинский совет* 2017 (13) 26-32.
- REFERENCES
- 1 WHO. *The global prevalence of anaemia in 2011*. Geneva: World Health Organization; 2015.
- 2 Rumyantsev A G, Maschan A A, Chernov V M, Tarasova I S. *Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Iron Deficiency Anemia*. Public organization «National Society of Pediatric Hematologists, Oncologists» FSBI «FNKIS DGOI named after Dmitry Rogachev» Ministry of Health of Russia [Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu zhelezodeficitnoi anemii]. Obozhestvennaya organizatsiya «Natsional'noye obshchestvo det'skikh hematologov, onkologov». FGBU «FNKIS DGOI im. Dmitriya Rogacheva» Minzdrava Rossii. Moscow. 2015. 3-4. (in Russian).
- 3 The Register of Medicines of Russia 2019 [Registri lekarstvennykh sredstv Rossii 2019]. <https://www.pda.ru/pda.ru> (available 12.07.19) (in Russian)
- 4 Vidal Directory of medicines [Sправочник лекарственных средств]. <https://www.vidal.ru> (available on 07/10/19) (in Russian)
- 5 Compendium 2018 drugs [Kompendium 2018 lekarstvennye preparaty]. <https://www.compendium.com.ua> (available 12.07.19) (in Russian)
- 6 Kalra P, Bhandari S. Efficacy and safety of iron isomaltoside (Monofer®) in the management of patients with iron deficiency anemia. *Intern J Nephrol Renovasc Dis* 2016; 9: 51-64.
- 7 Bhandari S, Kalra P A, Kohan J et al. A randomized, open-label trial of non isomaltoside 1000 (Monofer®) compared with iron sucrose (Venofer®) as maintenance therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 1577-89.
- 8 Hildebrandt PR, Bruun N G, Nielsen O W et al. Effects of administration of iron isomaltoside 1000 in patients with chronic heart failure. A pilot study. *Transfus Alternat Transfus Med* 2010; 11(4): 131-7.
- 9 Dahlerup J J, Jacobsen B A, van der Woude J et al. High-dose fast infusion of parenteral iron isomaltoside is efficacious in inflammatory bowel disease patients with iron-deficiency anemia without profound changes in phosphate or fibroblast growth factor 23. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 1332-8.
- 10 Johansson P J, Rasmussen A S, Thomsen I I. Intravenous iron isomaltoside 1000 (Monofer®) reduces postoperative anaemia in preoperatively non-anæmic patients undergoing elective or subacute coronary artery bypass graft valve replacement or a combination thereof of a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial (the PROFLCT trial). *Vox Sang* 2015; 109: 257-66.
- 11 Reimisch W, Staun M, Iandon R K, et al. A randomized, open-label non-inferiority study of intravenous iron isomaltoside 1000 (Monofer) compared with oral iron for treatment of anaemia in IBD (PROCLED). *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1877-88.
- 12 Reimisch W, Altunay I, Zsigmond I, et al. A 1-year trial of repeated high-dose intravenous iron isomaltoside 1000 to maintain stable hemoglobin levels in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 1226-33.
- 13 Holm C, Thomsen I I, Norgaard A, Langhoff-Roos J. Intravenous iron isomaltoside 1000 (Monofer) administered by a high single dose infusion or standard medical care for the treatment of fatigue in women after postpartum hemorrhage: a randomized controlled trial. *Int J Gynecol Obstet* 2015; 131(Suppl 5): F118.
- 14 Wikstrom B, Bhandari S, Barany P, et al. Iron isomaltoside 1000: a new intravenous iron for treating iron deficiency in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2011; 24: 589-96.
- 15 Kalra P A, Bhandari S, Savena S, et al. A randomized trial of iron isomaltoside 1000 versus oral iron in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 646-55.
- 16 Birgegård G, Henry D, Glaspy J, et al. A randomized noninferiority trial of intravenous iron isomaltoside versus oral iron sulfate in patients with nonmyeloid malignancies and anemia receiving chemotherapy, the PROFOUND trial. *Pharmacotherapy* 2016; 36: 402-14.
- 17 Klein H G, Spahn D R, Carson J L. Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet* 2007; 370(9585): 415-26.
- 18 Hebert P C, Wells G, Blajchman M A, et al. A multicenter randomized controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *Transfusion Requirements in Critical Care Investigators Canadian Critical Care Trials Group*. *N Engl J Med* 1999; 340(6): 409-17. [published correction appears in *N Engl J Med* 1999; 340(13): 1056].
- 19 Holm C, Thomsen I I, Langhoff-Roos J. Intravenous iron isomaltoside treatment of women suffering from severe fatigue after postpartum hemorrhage. *J Matern Fetal Neonat Med* 2019; 32(19): 2797-804. doi: 10.1080/14767058.2018.1449205.
- 20 Derman R, Roman L, Modiano M R, Achebe M M, Thomsen I I, Auerbach M. A randomized trial of iron isomaltoside versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2017; 92: 286-91. https://doi.org/10.1002/ajh.24633.
- 21 Ganzoni A M. Intravenous iron-dextran therapeutic and experimental possibilities. *Schweiz Med Wochenschr* 1970; 100: 301-3.
- 22 Subramanian R, Khadri R. Severe hypophosphatemia: pathophysiological implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 1-8.
- 23 Liu P Y, Jeng C Y. Severe hypophosphatemia in a patient with diabetic ketoacidosis and acute respiratory failure. *J Chin Med Assoc* 2004; 67: 355-9.
- 24 O'Connor L R, Wheeler W S, Bethune J E. Effect of hypophosphatemia on myocardial performance in man. *N Engl J Med* 1977; 297: 901-3.
- 25 Ognibene A, Cimiglio R, Greifenstein A, Jarjoura D, Cugino A, Blend D, et al. Ventricular tachycardia in acute myocardial infarction: the role of hypophosphatemia. *South Med J* 1994; 87: 65-9.
- 26 Wolf M, Koch T A, Bregman D B. Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 1793-803.
- 27 Bergwitz C, Juppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D and IGF-1. *Annu Rev Med* 2010; 61: 91-104.
- 28 Wolf M, White K F. Coupling fibroblast growth factor 23 production and cleavage, iron deficiency, rickets, and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23: 411-9.
- 29 Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1: 466-9.
- 30 Ozolina T A, Kerchelavha S B, Razdobreyev I A. *Медицинский совет* 2017 (13): 26-32. (in Russian).
- 31 Holm C, Thomsen I I, Norgaard A, Langhoff-Roos J. Single-dose intravenous iron infusion versus red blood cell transfusion for the treatment of severe postpartum anaemia: a randomized controlled pilot study. *Vox Sanguinis* 2017; 112: 122-31. https://DOI 10.1111/vox.12475.