

ОРИГИНАЛЬНЫЙ
ТЕКСТ СТАТЬИ© 2016 Авторы.
Vox Sanguinis, публикуемый John Wiley & Sons Ltd от имени Международного общества переливания крови
DOI: 10.1111/vox.12475**Однократная внутривенная инфузия препарата железа в сравнении с переливанием эритроцитов для лечения тяжелой послеродовой анемии: рандомизированное контролируемое пилотное исследование**Ш. Хольм^{1,2}, Л.Л. Томсен², А. Норгард³ и Й. Ланхофф-Роос¹¹Акушерское отделение, Центр Юлианы Марии, Ригсхоспиталет, Копенгагенский университет, Копенгаген, Дания²Pharmacosmos A/S, Хольбек, Дания³Отдел трансфузионной медицины, Банк крови столичного района, Ригсхоспиталет, Копенгагенский университет, Копенгаген, Дания

Vox Sanguinis

История изучения вопроса и цели. Ранее не проводилось рандомизированных исследований с целью сравнения внутривенных препаратов железа и переливания эритроцитов для лечения тяжелой послеродовой анемии. Цели настоящего исследования заключались в оценке возможности рандомизации женщин с тяжелой послеродовой анемией, причиной которой явилось послеродовое кровотечение, для сравнительного исследования переливания эритроцитов и внутривенного введения препаратов железа, а также для оценки результатов лечения со стороны пациентов, гематологических параметров и содержания железа в крови.

Материалы и методы. Женщины, у которых наблюдалось послеродовое кровотечение, превышающее по объему 1 000 мл, а уровень Hb составлял от 5,6 до 8,1 г/дЛ, были рандомизированы для включения в группы пациентов, которым внутривенно вводилось до 1 500 мг изомальтозата железа (n = 7) или переливались эритроциты (n = 6). Участники заполнили Многомерный опросник для оценки упадка сил и оценили свое состояние по Эдинбургской шкале постнатальной депрессии; у них брались образцы крови при включении в исследование, ежедневно в течение первой недели и на 3, 8 и 12 неделе.

Результаты. Мы оценили состояние 162 женщин и включили в исследование 13 пациентов (8%). Между группами не было существенной разницы с точки зрения показателей упадка сил или депрессии. Переливание эритроцитов ассоциировалось с более высоким уровнем Hb на 1-й день, ингибированием ретикулоцитоза в течение первой недели и низким содержанием железа в крови. Внутривенное введение препаратов железа ассоциировалось с увеличением числа ретикулоцитов в течение первой недели, восполнением запаса железа и повышением уровня Hb в течение 3-12 недель.

Заключение. Настоящее пилотное исследование показывает, что внутривенное введение препаратов железа может стать привлекательной альтернативой переливанию эритроцитов при тяжелой послеродовой анемии и что для подтверждения данного вывода требуется проведение более крупного исследования.

Ключевые слова: клиническое исследование, измерение уровня гемоглобина, лекарство, решение для переливания крови пациентам, переливание крови.

Статья поступила в редакцию: 20 мая 2016 года, последняя редакция: 6 октября 2016 года, принята к публикации: 12 октября 2016 года, опубликована в интернете: 23 декабря 2016 года

Введение

Приблизительно 2% матерей в Дании переливаются эритроциты (RBC) для восполнения потери крови вследствие послеродового кровотечения (ПК) [1]. Переливание эритроцитов может рассматриваться как средство первой помощи в случае острого кровотечения, однако оно также широко используется для лечения анемии, развившейся в результате ПК. Послеродовая анемия ассоциируется с различными клиническими

последствиями, включая упадок сил и симптомы депрессии [2, 3]. Низкий уровень Hb в послеродовом периоде является наиболее значимой причиной переливания эритроцитов [4]. Однако целью переливания эритроцитов является не повышение уровня Hb после родов, а снижение заболеваемости и улучшение связанного со здоровьем качества жизни, особенно снятие симптомов упадка сил, отрицательно влияющих на способность матерей ухаживать за своими новорожденными.

Все большую обеспокоенность вызывают неблагоприятные побочные эффекты и затраты на проведение переливания эритроцитов в текущих условиях [5, 6]. Неблагоприятные эффекты переливания эритроцитов включают в себя повышенный риск распространения инфекций, связанных с медицинским вмешательством, объемную перегрузку и ряд

Автор для корреспонденции: Шарлотта Хольм, акушерское отделение, Центр Юлианы Марии, Ригсхоспиталет, Копенгагенский университет, Дания, DK-2100 Копенгаген, Бледгамсвей, д. 9. Электронная почта: charlotteholm@dadlnet.dk

иммунологических неблагоприятных побочных эффектов, включая аллоантитела к антигенам эритроцитов, которые могут осложнить будущие переливания и течение последующей беременности [7-9]. В связи с этим, альтернативное лечение призвано снизить уровень рисков, связанных с переливанием эритроцитов, у здоровых женщин с тяжелой послеродовой анемией, на которую указывает уровень Hb $\leq 8,1$ г/дЛ (5,0 ммоль/л).

В рамках исследования WOMB («Благополучие рожениц при минимальном количестве переливаний крови») сравнивалось переливание эритроцитов с невмешательством при лечении тяжелой послеродовой анемии в рамках рандомизированного контролируемого исследования с участием 500 женщин. Исследование показало, что переливание эритроцитов приводило к небольшому улучшению состояния за счет снижения степени упадка сил, оцениваемого через 3 дня после переливания по сравнению с состоянием женщин, которым переливание эритроцитов не проводилось [10].

В ретроспективном исследовании, проведенном Broche (2004), внутривенное (ВВ) введение препарата железа позволило на 65% уменьшить количество переливаний эритроцитов женщинам после родов [11]. Тем не менее, не имеется опубликованных отчетов о рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых проводилось сравнение внутривенных препаратов железа с переливанием эритроцитов при лечении тяжелой послеродовой анемии. Лекарственные характеристики изомальтозата железа представляют оптимальными для лечения тяжелой послеродовой анемии, так как этот препарат одобрен для применения в высокой разовой дозе, что является предпочтительным при лечении женщин в послеродовом периоде, у которых дефицит железа может быть восполнен без необходимости дополнительно посещать акушерское отделение.

Цель настоящего пилотного исследования состояла в том, чтобы оценить осуществимость и исследовательские результаты введения высокой разовой дозы изомальтозата железа по сравнению с переливанием эритроцитов для лечения тяжелой послеродовой анемии у женщин, состояние которых в гемодинамическом плане оценивалось как стабильное.

Материалы и методы

Настоящее исследование было одноцентровым открытым рандомизированным исследованием применимости с коэффициентом распределения 1:1 в акушерском отделении Ригсхоспиталета, Университет Копенгагена, Дания. Исследование было одобрено Датским агентством по лекарственным средствам (номер разрешения: Eudra CT 2012005783-10).

С 16 июня 2013 года по 29 апреля 2015 года мы оценивали возможность включения в исследование всех рожениц с ПК > 1 000 мл, независимо от способа родоразрешения. Женщинам предлагалось принять участие в исследовании, если они соответствовали критерию включения: ПК > 1 000 мл (количество кровопотери определялось путем взвешивания подкладных пеленок) и уровень Hb между 5,6 и 8,1 г/дЛ (3,5-5,0 ммоль/л – в Дании Hb выражается в ммоль/л), измеренный по меньшей мере через 12 часов после родоразрешения. К критериям не включения относились многоплодная беременность, переливание эритроцитов во время родов и наличие в анамнезе полиаллергических реакций (Рисунок 1).

Участникам было рандомизированным способом назначено либо введение изомальтозата железа (группа ВВ препарата железа), либо переливание эритроцитов

(группа переливания эритроцитов) с использованием интернет-системы с интерактивным ответом (eClinical OS, Merge Healthcare, Моррисвилль, штат Северная Каролина, США). Группа ВВ препарата железа получала разовую дозу 1 500 мг изомальтозата железа (Monofer, Pharmacosmos A/S, Хольбек, Дания), разведенную в 100 мл 0,9% хлорида натрия, которая вводилась внутривенно в течение 15 минут. Доза 1 500 мг изомальтозата железа рассчитывалась на основе предполагаемого запаса железа в организме и ожидаемого дефицита железа у женщин с тяжелым послеродовым кровотечением. Группе переливания эритроцитов переливались эритроциты, дозированные в соответствии со следующими триггерными уровнями Hb: женщины с уровнем Hb 5,6-6,3 г/дЛ (3,5-3,9 ммоль/л) получали 2 единицы эритроцитов, а женщины с уровнем Hb 6,4-8,1 г/дЛ (4,0-5,0 ммоль/л) получали 1 единицу эритроцитов. Прием пероральных препаратов железа не допускался в обеих группах лечения в течение всего периода исследования. Рандомизированные участники совершили 11 посещений в течение 12 недель, одно при включении в исследование (в больнице) и ежедневные посещения в течение первой недели после включения (в больнице или на дому), а также на 3, 8 и 12 неделе на дому. Были получены образцы крови и одновременно заполнены анкеты.

Первичной конечной точкой было совокупное снижение показателя упадка сил в течение 12 недель после родов, определяемого по многомерной подшкале оценки упадка сил (MFI), аналогично показателю упадка сил, используемому в исследовании WOMB [12]. Вторичные конечные точки включали в себя другие параметры упадка сил, симптомы послеродовой депрессии и изменения гематологических и биохимических параметров, связанных с концентрацией железа (гемоглобин, ферритин, железо, трансферрин, насыщение трансферрина (TSAT), количество ретикулоцитов и среднее содержание гемоглобина в ретикулоцитах (CHr)). Мы наблюдали за основными физиологическими показателями до, во время и после переливания эритроцитов и регистрировали любые неблагоприятные события и лабораторные параметры безопасности в обеих группах.

Опросники

Мы использовали два самозаполняемых опросника, шкалу оценки упадка сил (MFI) и показатель депрессии, рассчитанный с использованием Эдинбургской шкалы послеродовой депрессии (EPDS) [13]. MFI позволяет оценить пять параметров упадка сил: общая слабость, физическая усталость, снижение активности, снижение мотивации и умственная усталость. Ранее показатель MFI использовался для оценки в группе пациентов после родов, где результаты демонстрировали значительную корреляцию между уровнем Hb и показателем физической усталости [14]. Опросник MFI состоит из 20 утверждений; в каждом случае участник указывает по пятибалльной шкале степень, в которой конкретное утверждение справедливо в отношении аспектов упадка сил, проявившихся в предыдущие дни. Более высокие баллы указывают на более высокую степень упадка сил. Минимальная клинически значимая разница параметров MFI не была установлена среди женщин в послеродовом периоде. EPDS состоит из 10 вопросов, нацеленных на выявление у женщин симптомов послеродовой депрессии, проявившихся у них в течение предыдущих 7 дней. Максимальный балл равен 30, а оценка 10 баллов или выше указывает на возможное наличие депрессии. Опросник MFI заполняется во время всех 11 посещений, тогда как шкала EPDS использовалась для оценки состояния женщин на 1, 3, 8 и 12 неделе.

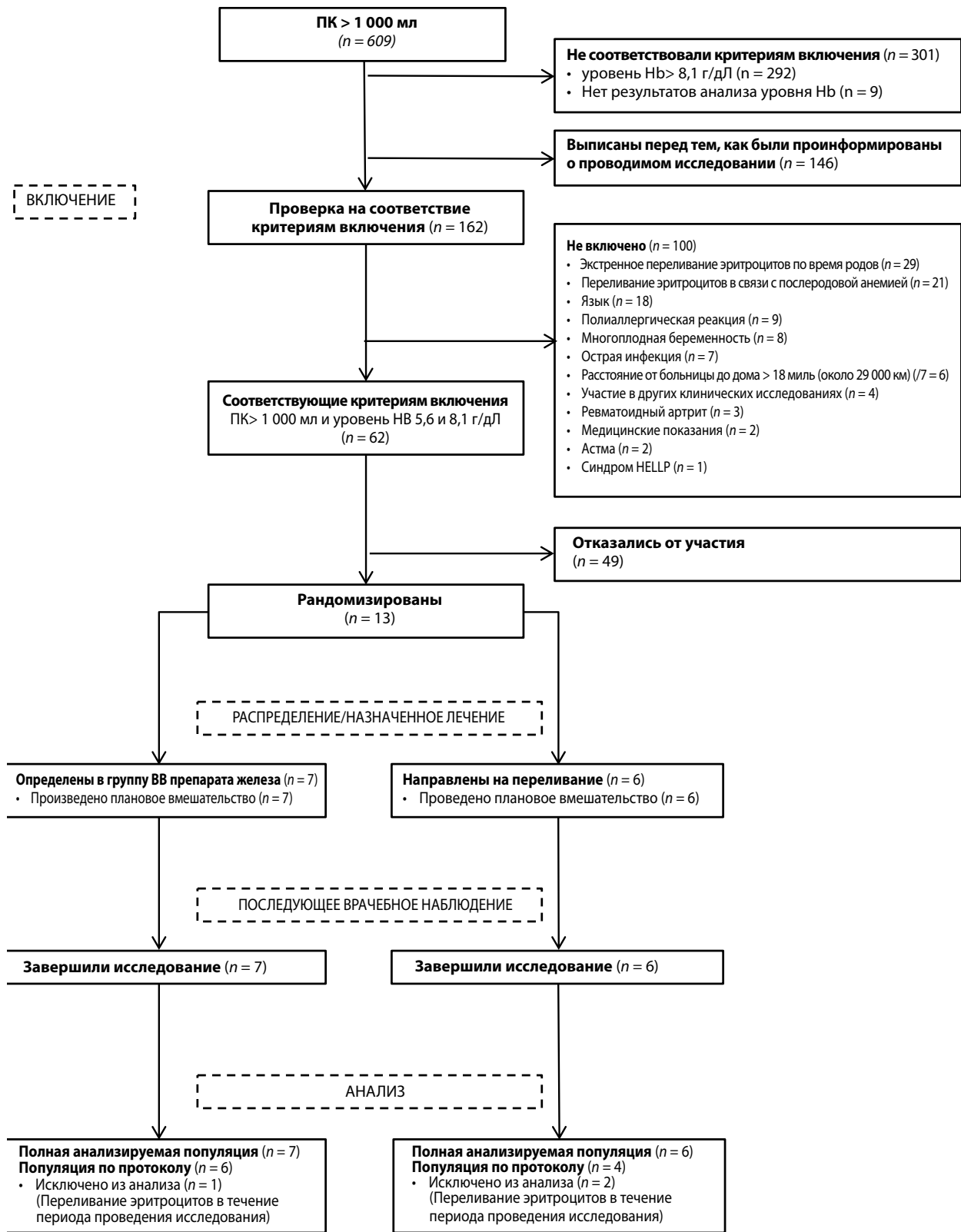


Рисунок 1 Схема исследования. ПК, послеродовое кровотечение; Hb, гемоглобин; RBC, эритроциты; HELLP, гемолиз, повышенные ферменты печени, низкий уровень тромбоцитов.

Статистический анализ

Настоящее исследование рассматривалось как исследовательское, пилотное, закладывающее основу для будущих подтверждающих исследований. Следовательно, никакой оценки мощности исследования не проводилось. Статистические методы были заранее определены в плане статистического анализа, а сам статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения SAS Версии 9-4 (SAS Institute, Inc., Кэри, штат Северная Каролина, США). Статистические тесты были двухсторонними и выполнялись на уровне значимости 5%. Демографический анализ и анализ эффективности включали в себя данные относительно рандомизированных участников, которые получали исследуемый препарат и имели, по меньшей мере, один балл по шкале физической усталости после проведения оценки состояния при включении в исследование (полная анализируемая популяция). Совокупное изменение показателя физической усталости было рассчитано как площадь под кривой (ППК) изменения от исходного уровня до 12 недель с применением метода трапеций, скорректированного на период наблюдения и проанализированного с помощью модели дисперсии (ANOVA), в которой исходный показатель физической усталости по шкале MFI использовался как ковариата. При оценке вторичных конечных точек применялась описательная статистика. Эти конечные точки были проанализированы с использованием модели смешанных эффектов для повторных измерений, а метод оценки был ограниченным методом максимального правдоподобия. При анализе безопасности учитывались данные всех женщин, которые прошли курс лечения. Неблагоприятные события были обобщены с использованием Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (Версия 16.0) [15]. Связанные и потенциально связанные неблагоприятные события определялись как нежелательные реакции.

Результаты

В общей сложности 162 женщины прошли обследование на предмет соответствия критериям (Рисунок 1). В целом 62 женщины соответствовали критериям включения, и им было предложено принять участие в этом исследовании. Сорок девять женщин (79% женщин, соответствующих критериям включения) отказались от участия. Основными причинами отказа от участия были частые последующие посещения врача, риски, связанные с переливанием эритроцитов, чрезмерная усталость, которые помешали женщинам дать информированное согласие. Тринадцать женщин предоставили письменное согласие в течение 48 часов после родов и были рандомизированы с определением в группу ВВ препарата железа ($n = 7$) или в группу переливания эритроцитов ($n = 6$). Популяция по протоколу включала в себя 10 женщин, которым не проводилось «внепротокольное» переливание эритроцитов после рандомизированного лечения в начале исследования. В Таблице 1 приведены исходные показатели. В группе ВВ препарата железа не имелось случаев родоразрешения с помощью кесарева сечения, в группе переливания эритроцитов кесарево сечение было произведено только в одном случае (16-7%), в группе переливания эритроцитов женщины были в среднем примерно на 4 года старше, чем женщины в группе ВВ препарата железа. Все участницы прошли запланированное лечение в соответствии с протоколом, и ни с одним участником не был утрачен контакт для последующего наблюдения. Все женщины в группы ВВ препарата железа получали полную дозу (1 500 мг) изомальтоза железа. В группе переливания эритроцитов пять женщин получили 1 единицу, а одна женщина получила 2 единицы в соответствии с протоколом. «Внепротокольное» перелива-

ние эритроцитов проводилось по усмотрению врача в обеих группах лечения при наличии симптомов тяжелой анемии после рандомизированного лечения в начале исследования. Одна женщина из группы ВВ препарата железа получила 2 единицы эритроцитов (показание отмечено в медицинской карте: чрезмерный упадок сил), а две женщины в группе переливания эритроцитов получили 1 единицу эритроцитов «вне протокола» (показание отмечено в медицинской карте: непрерывная головная боль и низкий уровень Hb, соответственно).

Результаты лечения по оценке пациентов

Не было статистически значимой разницы в совокупном изменении степени физической усталости с начала исследования до 12 недель [-0,63 (95%-ный ДИ: - 3,28; 2,02, $P = 0,61$)]. Анализ чувствительности с исключением участников, которые получили «внепротокольное» переливание эритроцитов после рандомизированного лечения при включении в исследование (по популяции протоколов), не изменил этого вывода (Таблица 2). В течение первой недели не наблюдалось постепенных изменений или изменений при сравнении групп лечения какого-либо из пяти показателей упадка сил (Рисунок 2). В группе переливания эритроцитов с 1 по 8 неделю после родов наблюдалось снижение всех пяти показателей упадка сил. В группе ВВ препарата железа с течением времени наблюдалось небольшое снижение всех пяти показателей упадка сил с 1 по 12 неделю после родов. Средний балл по шкале EPDS, выявленный при включении в исследование, снижался с течением времени в обеих группах лечения.

Гематологические параметры и концентрация железа

В группе переливания эритроцитов отмечался значительно более высокий уровень Hb, чем в группе ВВ препарата железа в 1 день, однако уровень Hb оказался значительно ниже начиная с 3-й недели и даже ниже, чем нормальный диапазон

Таблица 1 Исходные показатели в группе ВВ препарата железа и в группе переливания эритроцитов. Результаты представлены как среднее значение (\pm CO), если не указано иное

Исходные показатели	Группа ВВ препарата железа ($n = 7$)	Группа переливания эритроцитов ($n = 6$)
Возраст (лет)	30,4 (2,6)	34,5 (3,5)
Вес до беременности (кг)	64,9 (9,5)	63,5 (8,4)
ПК (мл), медиана (минимум; максимум)	2 000 (1 700; 2 500)	2 000 (1 600; 2 500)
Гемоглобин (г/дЛ)	6,80 (6,4-7,6)	6,75 (6,4-6,9)
Медиана (МКД)		
Первородящие (n , %)	4 (57,1)	3 (50,0)
Гестационный возраст (дни)	281 (14)	284 (7)
Вес при рождении (г)	3 437 (416)	3 769 (274)
Способ родоразрешения (n , %)		
Естественные роды	7 (100,0)	5 (83,3)
Кесарево сечение	0 (0,0)	1 (16,7)

МКД, Межквартильный диапазон

Таблица 2 Изменение совокупной физической усталости с начала исследования до 12 недели после родов. Результаты анализа ППК изменения показателя физической усталости, оцениваемого с помощью подшкалы Многомерной оценки упадка сил в полной анализируемой популяции и в популяции по протоколу

	n	Среднее значение, определенное МНК	Сопоставление: группа ВВ препарата железа – группа переливания эритроцитов	
			Оценка (95%-ный ДИ)	P-значение
Полная анализируемая популяция				
Группа ВВ препарата железа	7	-3,67	-0,63 (-3,28; 2,02)	0,61
Группа переливания эритроцитов	6	-3,04		
Популяция по протоколу				
Группа ВВ препарата железа	6	-3,25	0,30 (-3,26; 3,86)	0,85
Группа переливания эритроцитов	4	-3,55		

ВВ, внутривенный; ППК, Площадь под кривой, n, Количество в анализируемой популяции, Среднее значение, определенное МНК, Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов, ДИ, Доверительный интервал. Анализ проводится на основе модели ANOVA, в которой характер лечения принимается в качестве фактора, а исходный показатель физической усталости в качестве ковариаты.

Таблица 3 Нежелательные реакции. Определяются как связанные и потенциально связанные неблагоприятные события в популяции для оценки безопасности

	Группа ВВ препарата железа (n = 7)	Группа переливания эритроцитов (n = 6)
Нежелательные реакции		
Общее количество нежелательных реакций (n, %)	3 (42,9)	2 (33,3)
Общие расстройства и состояние места введения препарата	3 (42,9)	
Состояние места введения препарата		
Изменение цвета на месте введения	1 (14,3)	
Раздражение на месте внутривенного введения	1 (14,3)	
Боль ^a	1 (14,3)	
Общие расстройства и состояние места введения препарата		2 (33,3)
Состояние места введения препарата		
Повышенная температура		2 (33,3)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани		1 (16,7)
Боль в спине ^b		1 (16,7)

ВВ, Внутривенный, n, Количество участников, которые испытывали реакцию хотя бы один раз.

^aОстрая боль в спине, шее и груди во время инфузии, которая спонтанно проходила в течение нескольких минут (реакция Фишбеина). ^bБоль в пояснице вскоре после переливания, которая спонтанно проходила в течение 1 дня.

до 12 недели (Рисунок 3а). Количество ретикулоцитов не изменилось в течение первой недели и уменьшилось в период с 1 по 12 неделю. Среднее значение содержания гемоглобина в ретикулоцитах (CHr) уменьшалось с 1-го по 5-ый день с по-

следующим увеличением в течение оставшегося периода исследования, медленно приближаясь к нормальному пределу 29 пг на 8-й неделе. Уровень ферритина оставался низким на протяжении всего периода исследования, а через 12 недель среднее значение содержания ферритина было ниже нормы (Рисунок 3б). Среднее значение насыщения ферритина (TSAT) железом было ниже нормы на протяжении всего периода исследования дефицит железа.

В 1 день в группе ВВ препарата железа среднее значение Hb было ниже, чем в группе переливания эритроцитов. Уровень Hb затем повысился, а к третьей неделе и далее уровень Hb был значительно выше в группе ВВ препарата железа, причем нормализация произошла между 3 и 8 недель. Количество ретикулоцитов резко возросло с начала исследования до 6-го дня с последующим уменьшением на протяжении оставшегося периода исследования. Среднее значение содержания гемоглобина в ретикулоцитах (CHr) увеличилось с 1-го по 4-ый день с последующим уменьшением до 3 недели и оставалось на нормальном уровне вплоть до 12-й недели. Уровень ферритина быстро повышался с начала исследования до 5-го дня, а затем снижался в течение оставшегося периода исследования. На 12 неделе среднее значение ферритина составляло 141 нг/мл. Уровень насыщения ферритина (TSAT) железом быстро повышался с начала исследования до первого дня, нормализовался на 3-й день и оставался нормальным в течение оставшегося периода исследования.

Безопасность

Нежелательные реакции, незначительные во всех случаях, отмечались в обеих группах лечения. В группе ВВ препарата железа у трех участников отмечались реакции, определенные как общие расстройства/состояние места введения препарата, а в группе переливания эритроцитов у двух участников наблюдалось повышение температуры тела, у одного из участников наблюдалась боль в пояснице. Боли в спине не были связаны с другими симптомами или клиническими признаками реакции на переливание эритроцитов. В случае одного из участников возникла необходимость прервать инфузию препарата железа в связи с острой болью в спине и в груди (событие было классифицировано как общее расстройство). Этот симптом наблюдался в течение первых 2 минут инфузии и спонтанно исчез через несколько минут без изменения основных физиологических показателей или развития повышенной чувствительности, после этого инфузия возобновилась без повторения симптомов. На 12 неделе мы обнаружили повышенный уровень аланинаминотрансферазы, не сопровождающийся клиническими симптомами, у одного участника группы ВВ препарата железа. Выявленный показатель рассматривался как ни в коей мере не связанный с препаратом.

Обсуждение

Это первое исследование для проверки целесообразности и исследовательских результатов введения высокой разовой дозы изомальтозата железа по сравнению с переливанием эритроцитов для лечения тяжелой послеродовой анемии. Значительная часть женщин не соответствовали критериям включения в исследование. В целом показатели упадка сил и депрессии постепенно снизились в период с 1 по 12 неделю, однако в течение первой недели не наблюдалось изменений показателя упадка сил; при этом различий между группами выявлено не было. Переливание эритроцитов привело к кратковременному повышению уровня Hb на 1-й день, тогда как запасы железа в организме и гематопозитический ответ были значительно ослаблены. Введение ВВ препарата железа улучшило биохимические показатели обмена железа, нормализовало гематопозитический ответ, определяемый как насыщение железом, при тяжелой

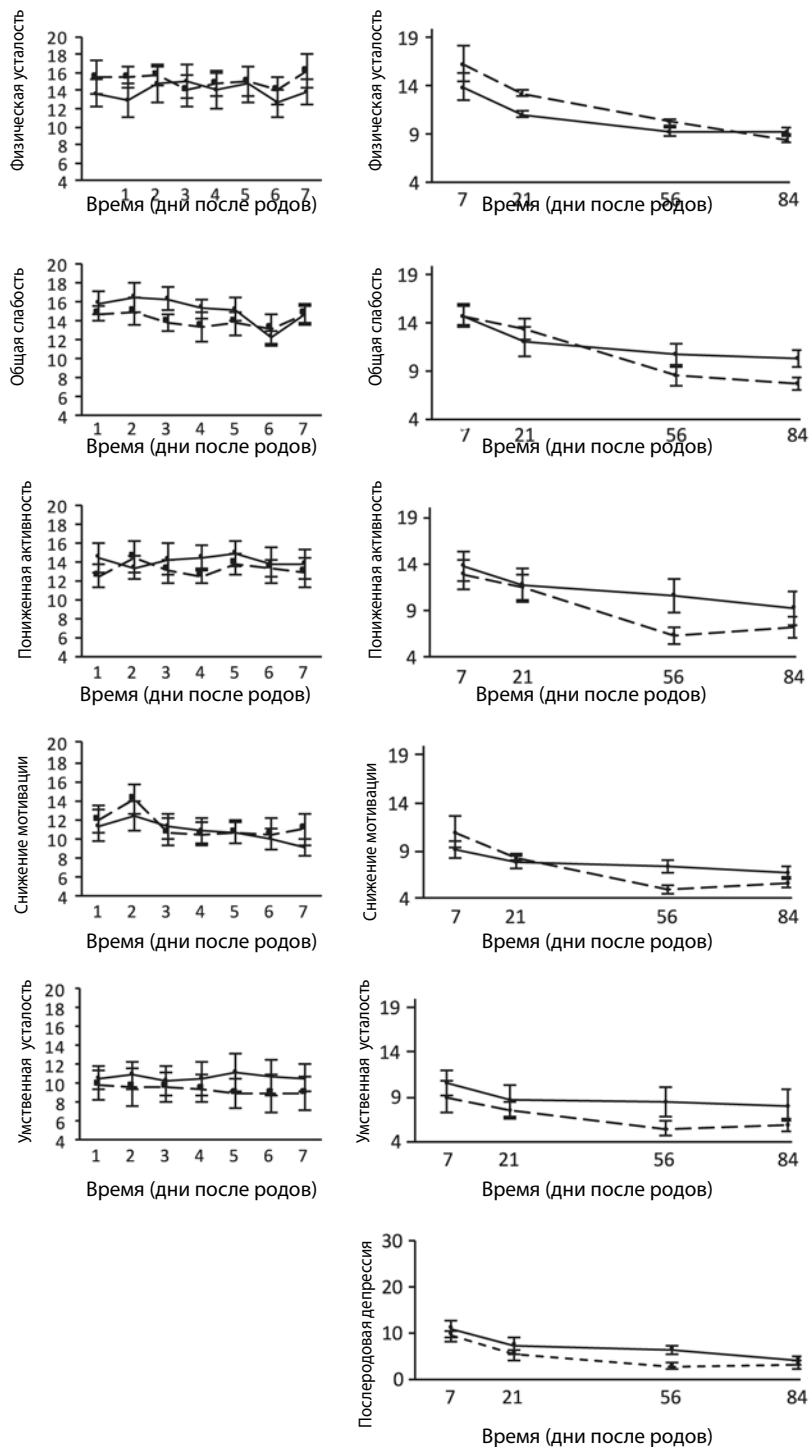


Рисунок 2 Упадок сил и депрессия. Результаты показаны как средние показатели по шкале Многомерной оценки упадка сил и по Эдинбургской шкале послеродовой депрессии в группах ВВ препарата железа и переливания эритроцитов с начала исследования до 12 недели после родов. «Усы» указывают на стандартную ошибку. Сплошная линия, группа ВВ препарата железа; пунктирная линия, группа переливания эритроцитов.

послеродовой анемии и обеспечило длительную нормализацию уровня Hb.

Сильные стороны и ограничения

Участникам не проводилось переливания эритроцитов до включения в исследование, аналогичным образом, в период последующего наблюдения прием пероральных препаратов железа не допускался. Этот «чистый» дизайн иссле-

дования уникален в рандомизированных контролируемых исследованиях, нацеленных на изучение эффективности переливания эритроцитов, и позволяет изучать влияние переливания эритроцитов на гематопоз при тяжелой анемии после кровотечения. Ежедневные клинические оценки с одновременным получением образцов крови в течение первой недели после вмешательства представляли собой подробное исследование динамики изменения показателей в течение первой недели.

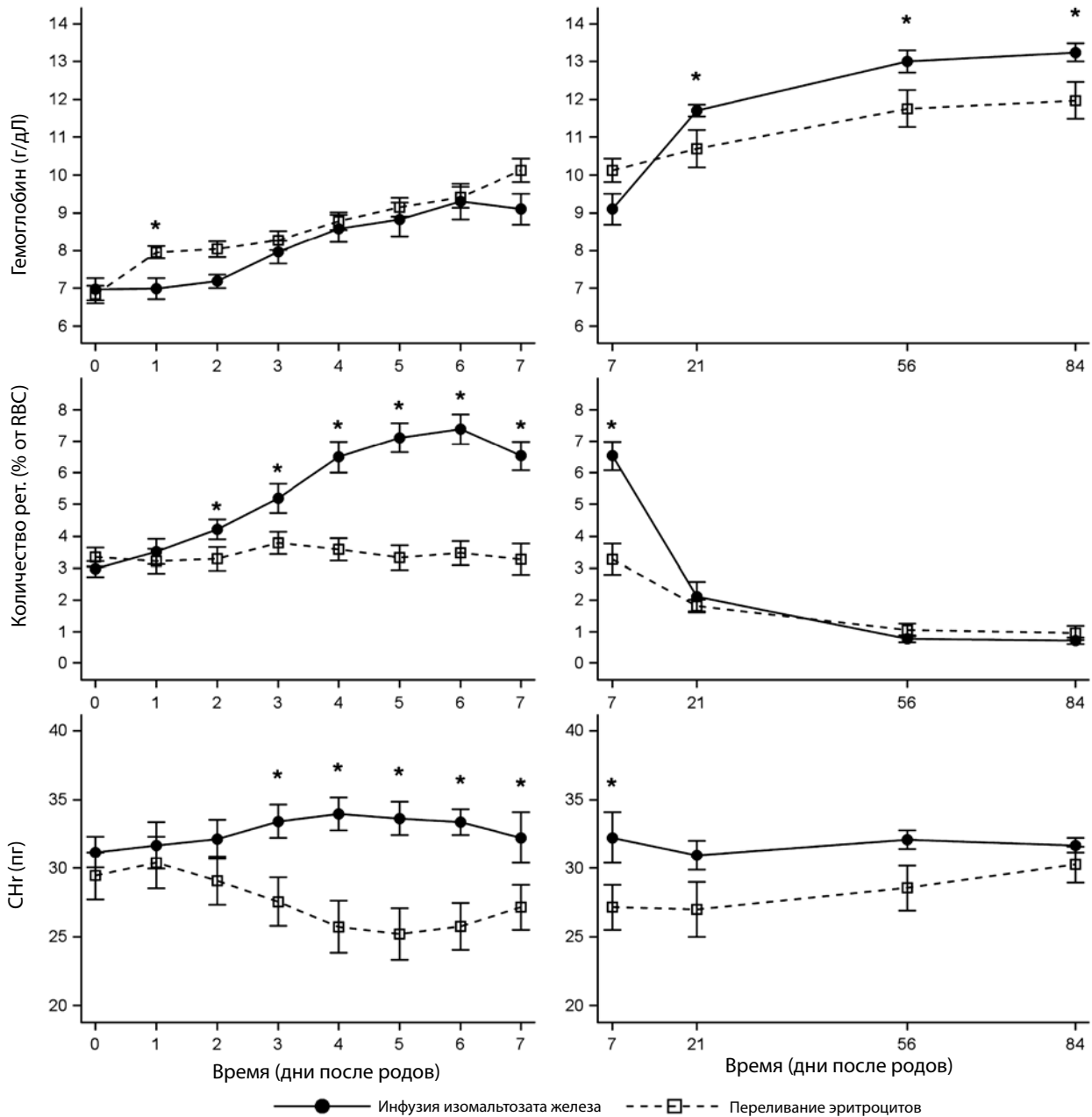


Рисунок 3а и б Средние показатели обмена железа и гематологические биохимические параметры в группе ВВ препарата железа и в группе переливания эритроцитов с начала исследования до 12 недели после родов. «Усы» указывают на стандартную ошибку. Сравнение между группами: *P < 0.05. Сплошная линия, группа ВВ препарата железа; пунктирная линия, группа переливания эритроцитов. Рет., Ретикулоциты, RBC, эритроциты, CHr, содержание гемоглобина в ретикулоцитах.

Несмотря на то, что это было пилотное исследование, очень небольшое количество участников является его основной слабой стороной. Следовательно, при анализе результатов следует проявлять осторожность. Ограничением было также «внепротокольное» переливание эритроцитов в обеих группах лечения, что несколько повлияло на результаты в сравнении с данными «чистой» группы.

Дополнительным ограничением может считаться то, что верхняя граница Hb может быть слишком высокой.

В Дании рекомендации по определению триггера переливания эритроцитов женщинам вскоре после родов опираются на общие рекомендации, то есть, на клинические признаки тяжелой анемии и уровень Hb ниже 7,0 г/дЛ (4,3 ммоль/л) [16]. Данные банка крови Ригсхоспиталета показали, что на практике уровень Hb в качестве триггера переливания в акушерском отделении часто составляет до 8,0 г/дЛ (5 ммоль/л), и по этой причине мы выбрали эту верхнюю границу Hb.

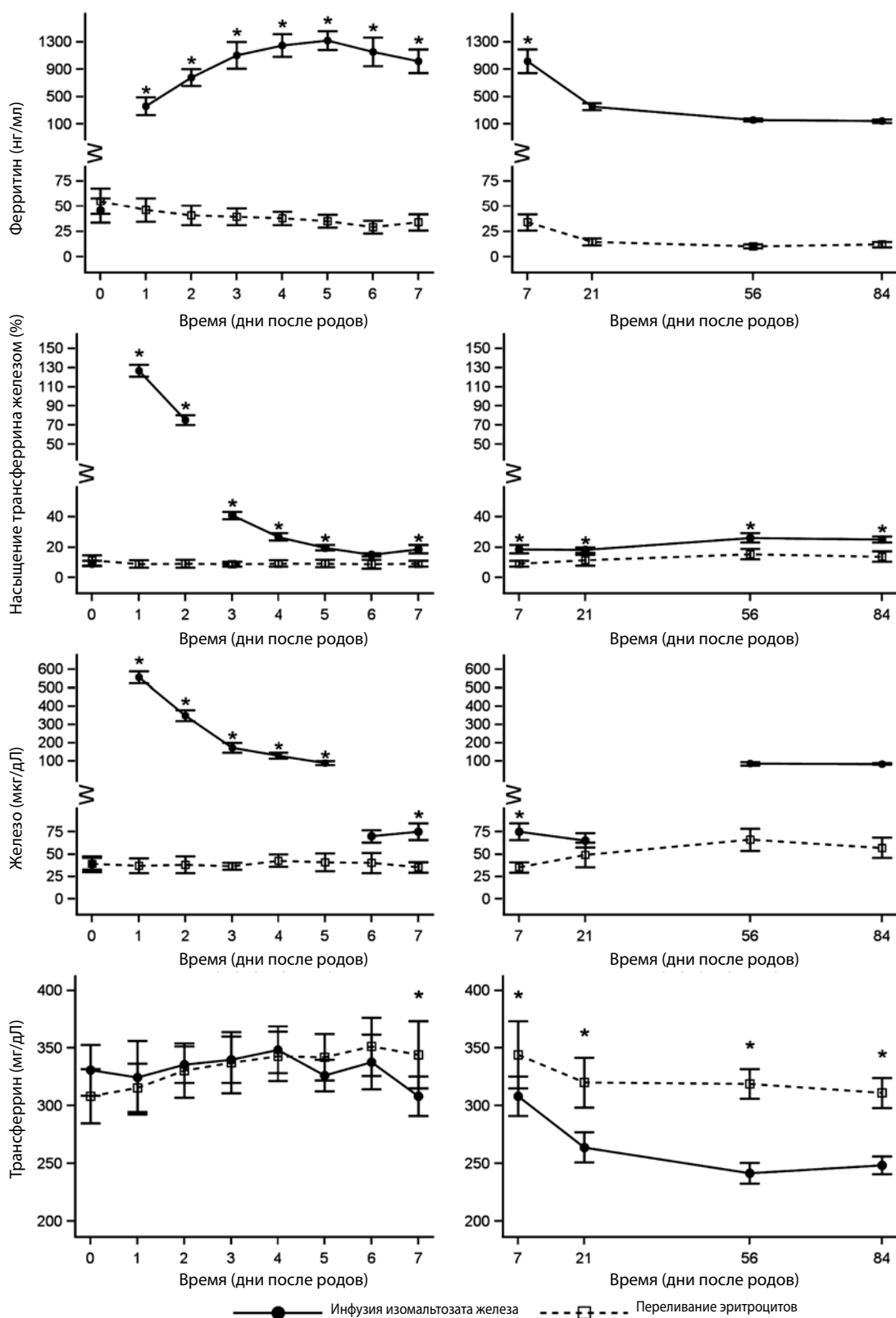


Рисунок 3 (продолжение)

Интерпретация

Было возможно, но достаточно трудно включить в исследование женщин с тяжелой послеродовой анемией, соответствующих критериям включения, и распределить их между группами ВВ препарата железа или переливания эритроцитов. Переливания эритроцитов, проведенного перед скринингом, а также «внепротокольных» переливаний можно было бы избежать в соответствии с предыдущими результатами, свидетельствующими о том, что значительная доля переливаний эритроцитов в послеродовом периоде проводится ненадлежащим образом [17, 18]. Применение строгих клинических показаний к переливанию эритроцитов (например, боль в грудной клетке, ортостатическая гипотензия или тахикардия, не проходящая при агрессивной инфузионной терапии [19]) может облегчить выбор участников и сократить количество переливаний «вне протокола». Во время родов иногда бывает показано экстренное переливание эритроцитов, и для увеличения числа участников более крупного исследования в будущем эти критерии невключения можно пересмотреть. Однако это осложнило бы объективную оценку безопасности переливания эритроцитов по сравнению с применением ВВ препарата железа.

Мы также обнаружили, что большинство женщин, соответствующих критериям включения, отказались от участия в исследовании. Вследствие экспериментального характера настоящего исследования мы просили заполнять опросники и брали образцы крови участников ежедневно в течение первой недели. Однако многие женщины утверждали, что планируемые частые посещения врача стали причиной отказа от участия в исследовании, и при разработке более крупного исследования следует предусмотреть меньшее число последующих посещений. По нашему опыту, посещение на дому способствовало более тщательному соблюдению протокола исследования.

В рамках исследования WOMB сравнивалось переливание эритроцитов с выжидательным ведением тяжелой послеродовой анемии; данное исследование не смогло подтвердить гипотезу о том, что выжидательное ведение не уступает по эффективности переливанию эритроцитов с использованием оценки физической усталости; однако авторы признали, что их порог наименьшей эффективности мог быть установлен слишком жестко [10]. Результаты исследования WOMB указывают на необходимость лечения упадка сил, и наше экспериментальное исследование показывает, что применение ВВ препаратов железа может быть альтернативой переливанию эритроцитов. Тем не менее, необходимы более крупные испытания для подтверждения результатов исследования с помощью оценок результатов лечения со стороны пациентов. Кроме того, необходимо установить минимальную клинически значимую разницу параметров MFI для женщин в послеродовом периоде.

Гематологические показатели и показатель обмена железа свидетельствуют о том, что высокая разовая доза изомальтозата железа обеспечивает быстрый гематологический ответ на тяжелую анемию по сравнению с переливанием эритроцитов. Со своей стороны, мы считаем, что мы впервые продемонстрировали снижение гематопэти-

ческого ответа на тяжелую послеродовую анемию в группе переливания эритроцитов. Этим женщинам прежде не проводилось переливание эритроцитов, при этом, как было показано ранее, ретикулоциты доноров сохраняются в кровеносной системе реципиента в течение 24-48 часов [20, 21]. Таким образом, снижение уровня содержания гемоглобина в ретикулоцитах (CHr), отмеченное после 2-го дня, должно представлять собой собственный гематопэтический ответ у женщин, причем уровень CHr не возвращался к норме в течение многих недель в группе переливания эритроцитов. Это указывает на медленный гематопэтический ответ, обусловленный дефицитом железа. Несмотря на то, что дополнительные зрелые эритроциты донора могут снизить концентрацию ретикулоцитов на 10-20%, это не может полностью объяснить ту разницу, которую мы наблюдаем на Рисунке 3а.

В настоящем исследовании разовая инфузия высокой дозы изомальтозата железа переносилась хорошо и не ассоциировалась ни с какими аллергическими или тяжелыми нежелательными реакциями. Один участник испытывал острую боль в спине и груди вскоре после начала введения препарата железа. Это соответствовало ранее описанной реакции Фишбеина [22, 23]. Причина этого явления остается неизвестной, однако мы считаем, что ею может служить активация системы комплемента при участии молекул железа [24].

Заключение

Результаты настоящего пилотного исследования внутривенной инфузии препаратов железа и переливания эритроцитов показали, что включение в исследование и распределение женщин с тяжелой послеродовой анемией были возможны, но достаточно сложны. Предварительные результаты на основе оценок пациентов были неоднозначными, тогда как лабораторные исследования показали, что инфузия разовой дозы изомальтозата железа может стать привлекательной альтернативой переливанию эритроцитов при лечении тяжелой послеродовой анемии. Для выяснения всех вопросов требуется проведение крупного исследования с высокой статистической мощностью, и мы предлагаем отчасти видоизмененный дизайн для будущего многоцентрового исследования.

Выражение признательности

Мы хотели бы поблагодарить акушеров проекта (Трин Маркуссен Ларсен, Катрин Хойби и Сару Винтер) и Йенса К. Слота Йенсена, магистра наук, за оказанную нам статистическую поддержку. Данные исследования были собраны Шарлоттой Хольм и Йенсом Ланхофф-Роосом. Шарлотта Хольм, Йенс Ланхофф-Роос, Астрид Норгард и Ларс Ликке Томсен разработали дизайн исследования, проанализировали и проинтерпретировали данные. Шарлотта Хольм подготовила рукопись, все авторы одобрили ее окончательную версию. Следовательно, спонсор принимал участие в разработке дизайна исследования, анализе и интерпретации данных и утверждении окончательной рукописи.

Список цитируемых источников

1 Holm C, Langhoff-Roos J, Petersen KB, et al.: Severe postpartum haemorrhage and mode

of delivery: a retrospective cohort study. Br J Obstet Gynaecol 2012; 119:596-604

2 Lee KA, Zaffke ME: Longitudinal changes in fatigue and energy during pregnancy and the postpartum period.

© 2016 Авторы.

Vox Sanguinis, публикуемый John Wiley & Sons Ltd от имени Международного общества переливания крови
Vox Sanguinis (2017) 112, 122-131

- J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1999; 28:183-191
- 3 Corwin EJ, Murray-Kolb LE, Beard JL: Low hemoglobin level is a risk factor for postpartum depression. *J Nutr* 2003;133:4139-4142
 - 4 Jansen AJ, van Rhenen DJ, Steegers EA, et al.: Postpartum hemorrhage and transfusion of blood and blood components. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60:663-671
 - 5 Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4. Art. No.: CD002042. doi:10.1002/14651858.CD002042.pub3
 - 6 Lee T.H, Paglieroni T, Utter GH, et al.: High-level long-term white blood cell microchimerism after transfusion of leukoreduced blood components to patients resuscitated after severe traumatic injury. *Transfusion* 2005; 45:1280-1290
 - 7 Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S: Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Am J Med* 2014; 127:124-131.e3
 - 8 Norgaard A, Gybel-Brask M, Rieneck K, et al.: Managing the bleeding emergency in a patient with red cell antibodies. *ISBT sciser* 2016; 11(Suppl. 1):44-53
 - 9 Pavord S, Myers B, Robinson S, et al.: UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol* 2012; 156:588-600
 - 10 Prick BW, Jansen A, Steegers E, et al.: Transfusion policy after severe postpartum haemorrhage: a randomised non-inferiority trial. *Br J Obstet Gynaecol* 2014; 121:1005-1014
 - 11 Broche DE, Gay C, Armand-Branger S, et al.: Anémies sévères du post-partum immédiat. Pratique clinique et intérêt du fer par voie intraveineuse. *Gynecol Obstet Fertil* 2004; 32: 613-619
 - 12 Smets EM, Garssen B, Bonke B, et al.: The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psycho-som Res* 1995; 39:315-325
 - 13 Cox JL, Holden JM, Sagovsky R: Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1987; 150:782-786
 - 14 Jansen AJ, Essink-Bot M-L, Duvekot JJ, et al.: Psychometric evaluation of health-related quality of life measures in women after different types of delivery. *J Psychosom Res* 2007; 63:275-281
 - 15 Wood KL, On Behalf of the Meddra Working Party. The medical dictionary for drug regulatory affairs (MED-DRA) project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1994; 3:7-13
 - 16 Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje om indikation for transfusion med blodkomponenter [Internet]. Copenhagen: Sundhedsstyrelsen; 2014. Available from Sundhedsstyrelsen: <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/udgivelseser/2014/~media/EEA1EA90C15E4A-97B9E786D2850B3664.ashx> [Last accessed 20 May 2016]
 - 17 Silverman JA, Barrett J, Callum JL: The appropriateness of red blood cell transfusions in the peripartum patient. *Obstet Gynecol* 2004; 104:1000-1004
 - 18 So-Osman C, Cicilia J, Brand A, et al.: Triggers and appropriateness of red blood cell transfusions in the postpartum patient—a retrospective audit. *Vox Sang* 2010; 98:65-69
 - 19 Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al.: Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Ann Intern Med* 2012; 157:49-58
 - 20 Perry ES, Moore RH, Berger TA, et al.: In vitro and in vivo persistence of reticulocytes from donor red cells. *Transfusion* 1996; 36:318-321
 - 21 Larsen R, Berkowicz A, Lousen T, et al.: Massive fetomaternal hemorrhage: clearance of fetal red blood cells after intravenous anti-D prophylaxis monitored by flow cytometry. *Transfusion* 2008; 48:1707-1712
 - 22 Auerbach M, Ballard H, Glaspy J: Clinical update: intravenous iron for anaemia. *Lancet* 2007; 369:1502-1504
 - 23 Fishbane S, Ungureanu VD, Maesaka JK, et al.: The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:529-534
 - 24 Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, et al.: Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica* 2014; 99:1671-1676