Ю.В. Давыдова, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Клинико-патогенетическое обоснование выбора препарата для коррекции железодефицита и лечения железодефицитной анемии при беременности в клинике экстрагенитальной патологии

Ю.В. Давыдова

На сегодня ни у кого не вызывает сомнений постулат, что провести эффективную терапию железодефицитной анемии (ЖДА) без применения препаратов железа невозможно, однако правильный выбор препарата железа все еще активно дебатируется. В последние годы выпускаются новые препараты железа как для перорального, так и для парентерального введения, в той или иной мере отвечающие следующим требованиям: эффективность в лечении ЖДА, низкая токсичность, безопасность, минимум побочных эффектов.

Исторически в течение долгого времени лечение ЖДА проводилось препаратами неорганических солей железа (преимущественно сульфатами), в течение определенного периода лечение сульфатами железа считалось чуть ли не золотым стандартом, несмотря на существенную частоту побочных реакций.

Рассмотрим метаболизм солевых препаратов железа, представляющий собой многоступенчатый биохимический процесс.

Итак, всасывание железа из сульфатов железа происходит в результате пассивной диффузии соответственно градиенту концентрации, что является неконтролируемым процессом и характеризуется высокой скоростью и дозозависимостью. Основным возможным клиническим последствием на данном этапе является потенциальный риск отравления вследствие передозировки. На втором этапе также в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) происходит диссоциация солей, приводящая к желательным и нежелательным, явлениям, таким как быстрое поступление солей железа в кровь (из-за низкой молекулярной массы) и выделение с фекалиями остатков невсосавшегося железа. Клинически нежелательной реакцией является местное раздражение слизистой оболочки ЖКТ, выражающееся в жалобах на вздутие кишечника, тошноту, рвоту, запоры или понос. На третьем этапе, также происходящем в ЖКТ, протекает реакция окисления (переход Fe^{++} в Fe^{+++}), которая сопровождается формированием свободных радикалов (оксидантный стресс – ОС), активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ), что оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты, а это при передозировке сульфатами может привести к поражению внутренних органов (вплоть до полиорганной недостаточности). При тщательном анализе происходящего становится понятно, что быстрое всасывание железа при применении сульфатов чревато неконтролируемым поступлением его в кровь, что делает возможным развитие передозировки и отравления организма даже в терапевтических дозировках препарата [1, 3].

Принципиально новым в фармакологии стало создание препарата по прототипу молекулы ферритина с атомами Fe^{+++} в виде трехвалентной гидроокиси железа с полимальтозой. Опыт почти тридцатилетнего использования железа (III) на основе гидроксид-полимальтозного комплекса (ГПК) показал его высокую эффективность при значительно более низкой частоте побочных эффектов (табл.). Объясняется это активным всасыванием железа из данного комплекса, что является процессом, полностью контролируемым организмом, т.е. исключается передозировка препарата. Кроме этого, тотально отсутствует этап окисления (переход Fe^{++} в Fe^{+++}) с высвобождением электронов, образованием свободных радикалов, активацией ПОЛ, что приводит к цитотоксическому эффекту [2, 4].

Что такое ОС и какова его роль при беременности

ОС рассматривается как многокомпонентный процесс, включающий совокупность структурно-функциональных изменений биополимеров, биомембран, метаболических сдвигов на уровне клеток, тканей и всего организма в целом, индуцированных высоким уровнем активных форм кислорода (АФК), свободных радикалов, а также мембрано- и цитотоксических продуктов перекисного окисления биомолекул.

Реализация ОС происходит в результате дисбаланса между активностью реакций образования АФК, свободных радикалов, активации ПОЛ и противорадикальных процессов, зависящих от состояния системы антиоксидантной защиты (АОЗ) [5].

Принимая во внимание тот факт, что ОС характерен для многих критических состояний и болезней человека, включая заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, нейродегенеративные болезни, гипоксические и токсические повреждения органов и тканей, иммунодефицит, острый респираторный дистресс-синдром, острую и хроническую почечную недостаточность, гинекологические заболевания и развитие преэклампсии, становится понятным поиск оптимальных препаратов для лечения ЖДА в клинике экстрагенитальной патологии.

Кроме того, на выбор препарата для лечения ЖДА и коррекции железодефицита (ЖД) в клинике экстрагенитальной патологии влияет и необходимость учета сочетаемости препарата железа с рядом медикаментов, применяемых для достижения контроля над основным заболеванием или минимизации его осложнений. Так, необходимо разделить прием препарата железа с ацетилсалициловой кислотой, рядом антигипертензивных медикаментов, антиаритмиков, антибиотиков, что особо осложняется при кратности приема этих препаратов 2-3 раза в день. Поэтому именно в группе беременных с тяжелой соматической патологией необходимо использование железа (III) ГПК, на усвояемость которого не влияет прием других медикаментов и необходимость сочетания с приемом пищи.

В клинике экстрагенитальной патологии особое внимание необходимо уделить формированию тяжелой преэклампсии, так как имеются убедительные аргументы в пользу концепции антиоксидантной недостаточности или окислительного стресса. При этом в условиях оксидантного стресса формируется полиорганная дисфункция и недостаточность, что приводит к необратимым изменениям в организме. Необходимо помнить, что после перенесенной тяжелой преэклампсии формируются метаболические расстройства, что актуализирует исследования, посвященные изучению функции АОЗ при оксидантном стрессе у пациенток, перенесших тяжелую преэклампсию.

Правильный подход к проведению лечения ЖДА и коррекции ЖД особенно актуален в группе беременных с высоким риском развития гипертензивных осложнений во время гестации (сердечно-сосудистая патология, заболевания почек, вторичный антифосфолипидный синдром на фоне аутоиммунных заболеваний, ожирение, метаболический синдром). Это объясняется в том числе и тем, что в данной группе беременных на фоне уже имеющегося ОС в связи с появлением и прогрессированием гипертензивных осложнений беременности существует высокий риск досрочного родоразрешения. Поэтому такие беременные нуждаются в более тщательном обследовании с целью раннего выявления ЖД (развернутый анализ крови, ферритин, TSAT). Это даст возможность своевременно назначить таблетированный препарат железа (III) ГПК, в течение месяца провести восполнение истощенных запасов железа и лечение ЖДА, продолжить профилактику ЖД до срока родоразрешения, не форсируя процесс перехода из сыворотки в депо, не создавая дополнительных «порочных кругов» в виде несвязанного железа, которые появляются при назначении сульфатов железа. Быстрое повышение концентрации сывороточного железа при пероральном введении органических солей железа не свидетельствует о скорости лечения ЖДА, а наоборот, может служить сигналом о том, что есть неблагополучие и повышение риска ОС.

Таблица. Различие клинических и метаболических характеристик влияния неорганических солей железа и препаратов железа (III) на основе ГПК

	Препарат железа	
	Неорганическая соль железа	Железо (III) на основе ГПК
Длительность лечения, необходимая для достижения целевого уровня Hb, нед	4	4
Частота осложнений со стороны ЖКТ, %	25-30	<5
Окрашивание эмали зубов и десен	+	–
Трансфер из сыворотки в депо	Замедленный	Быстрый
Валентность железа	Fe^{++}	Fe^{+++}
Механизм всасывания в ЖКТ	Пассивная диффузия	Активная абсорбция
Контролируемость процесса всасывания в ЖКТ	Неконтролируемый	Контролируемый
Скорость всасывания в ЖКТ	Высокая	Медленная
Влияние на всасывание пищи и лекарственных препаратов	Влияет	Не влияет

Если же ранняя диагностика, профилактика ЖДА не были проведены своевременно, то с целью предотвращения послеродовых осложнений ЖДА можно воспользоваться уникальной на сегодня возможностью введения парентеральных препаратов (сахарата и карбоксимальтозата железа [III]) с последующим приемом таблетированного препарата железа (III) ГПК. Подобный подход позволяет быстро насытить депо железа для оптимизации эритропоэза, а также проводить профилактику истощения депо железа введением препарата, который повторяет физиологический процесс и абсолютно не усугубляет ОС.

Необходимо остановиться на такой проблеме, как профилактика спонтанных преждевременных родов, особенно в клинике экстрагенитальной патологии. Так, на сегодняшний день установлено, что причиной повышенной частоты преждевременных родов может являться преждевременное старение плаценты, вызванное именно ОС, а сама по себе беременность может являться одним из факторов, усиливающих действие ОС. Стоить отметить, что дополнительное назначение антиоксидантов беременным не снижало частоту преждевременных родов, возможно, вследствие того, что ведущие причины повреждения клеток плаценты под воздействием ОС пока остаются неизвестными [4].

Итак, какие основные факторы необходимо учитывать при выборе оптимального препарата для лечения ЖДА и коррекции ЖД у беременных с экстрагенитальной патологией?

- Беременность у женщин с соматической патологией в ряде случаев может протекать на фоне ОС, что приводит к повышенному риску повреждения клеток, в том числе и клеток плаценты.
- Наличие ОС способствует развитию гипертензивных осложнений беременности (в том числе преэклампсии), а также повышает риск развития спонтанных преждевременных родов.
- Наличие ЖД и ЖДА способствует значительному повышению частоты акушерских и перинатальных осложнений.
- На сегодня в клинике экстрагенитальной патологии наиболее оправданным подходом может считаться только применение препарата железа (III) на основе ГПК (Мальтофер) как имеющего высокую эффективность, минимальную частоту побочных эффектов, что обеспечивает достаточный комплайенс и значительный лечебный эффект.
- В ряде случаев (наличие анемии хронического воспаления, необходимость срочного восполнения дефицита депо железа) приоритетным следует считать введение парентерального железа (Венофер, Феринжект) с последующим переходом на пероральный прием препарата Мальтофер для достижения таргетного значения уровня гемоглобина.

Литература

1. Beach T.G., Sue L.I., Walker D.G., Roher A.E., Lue L. et al. (2008) The Sun Health Research Institute Brain Donation Program: description and experience, 1987-2007. Cell Tissue Bank 9: 229-245.
2. Drysdale J. et al. (2002) Mitochondrial ferritin: a new player in iron metabolism. Blood Cells Mol Dis 29: 376-383.
3. Levi S., Arosio P. (2004) Mitochondrial ferritin. Int J Biochem Cell Biol 36: 1887-1889.
4. Menon R. Oxidative stress damage as a detrimental factor in preterm birth pathology. Front Immunol. 2014 Nov 12; 5: 567.
5. Snyder A.M., Wang X., Patton S.M., Arosio P., Levi S. et al. (2009) Mitochondrialferritin in the substantia nigra in restless legs syndrome. J Neuropathol Exp Neurol 68: 1193-1199.

Мальтофер®

Железа (III) гидроксида полимальтозат

Оригинальный препарат железа из Швейцарии Fe 3+

Идеальный партнер в лечении железодефицитной анемии[1]

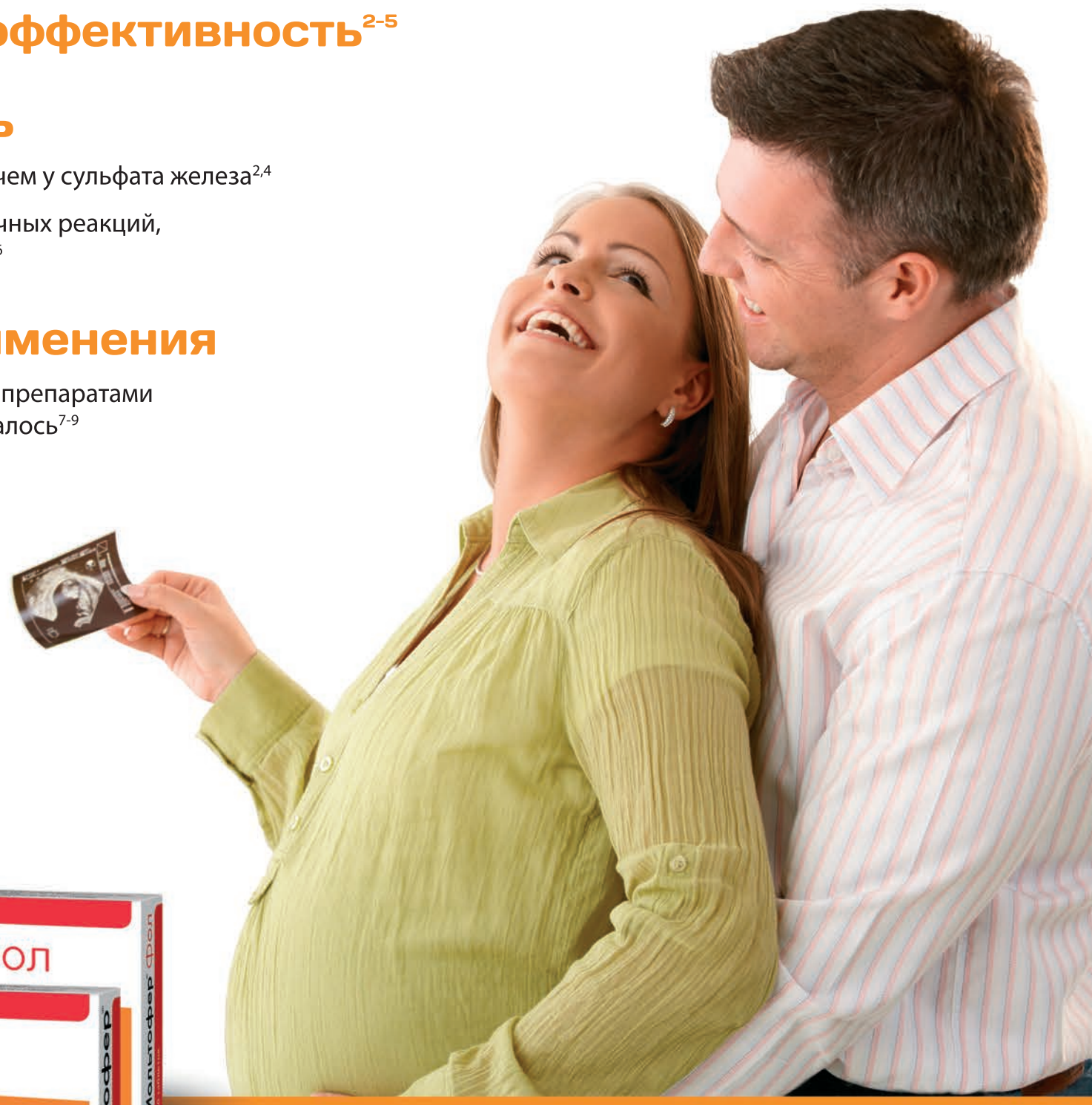
Доказанная эффективность[2-5]

Безопасность

- Токсичность в 10 раз ниже, чем у сульфата железа[2,4]
- Минимальная частота побочных реакций, меньше отказов от терапии[6]

Удобство применения

- С пищей и лекарственными препаратами взаимодействие не наблюдалось[7-9]



Литература: 1. Карпенко Н., «Лечение железодефицитной анемии при беременности»., «Здоровье Украины»., Тематический номер: гинекология, акушерство, репродуктология., №4., 2012 г. **2.** Toblli, J.E., Brignoli, R. Iron(III)-hydroxide Polymaltose Complex in Iron Deficiency Anemia. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 431–438. **3.** Hajnaczky, K., Demeter, J., Székely, P., Udvardi, E. Our Experiences Gained in the Tolerability Study of Maltofer® Chewing Tablet in the Prevention and Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. Magyar Nöorvosok Lapja 65, 1, 2002. **4.** Geisser and Müller Drug Research(1987) 37,100–104. **5.** Ortiz R., Toblli JE, Romero JD, et al. J Matern Fetal Neonatal Med 2011 Epub ahead of print. **6.** Jacobs, P., Wood, I., and Bird A.R. (2000) Better tolerance of iron polymaltose complexcompared with ferrous sulfate in the treatment of anemia. Hematology, Vol. 5: 77–83. **7.** Burckhardt-Herold, S., Klotz, J., Funk, F., Büchi, R., Petrig-Schaffland, J., Geisser, P. Interactions between Iron(III)-hydroxide Polymaltose complex and Commonly Used Drugs. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 360–369. **8.** Funk, F., Canclini, C., Geisser, P. Interactions between Iron(III)-hydroxide Polymaltose Complex and Commonly Used Medications. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 370–375. **9.** Geisser, P. In vitro Studies on Interactions of Iron Salts and Complexes with Food-Stuffs and Medicaments. Drug Research 1990; Vol. 57(6A): 439–452. **10.** Инструкции по медицинскому применению препаратов Мальтофер® и Мальтофер® ФОЛ.

Действующее вещество: 1 таблетка содержит: 357 мг железа (III) гидроксида полимальтозат, что эквивалентно 100 мг железа. **Лекарственная форма.** Таблетки жевательные. **Фармакотерапевтическая группа.** Антианемические средства. Препараты железа (III) для перорального применения. Код АТС B03A B05. **Показания.** Лечение латентного дефицита железа (ЛДЖ) и клинически выраженного дефицита железа (железодефицитная анемия — ЖДА). Профилактика дефицита железа во время беременности, в период кормления грудью, у женщин в репродуктивном периоде, у детей, подростков, взрослых (например, вегетарианцев и людей пожилого возраста). **Фармакологические свойства.** *Фармакодинамика.* Препарат содержит железо в виде полимальтозного комплекса гидроксида железа (III). Этот макромолекулярный комплекс стабилен и не выделяет железо в виде свободных ионов в желудочно-кишечный тракт. Структура препарата сходна с природным соединением железа — ферритином. Благодаря такому сходству железо (III) попадает из кишечника в кровь путем активного всасывания. Железо, которое всосалось, связывается с ферритином и сохраняется в организме, преимущественно в печени. Позднее в костном мозге оно включается в состав гемоглобина. Железо, входящее в состав полимальтозного комплекса гидроксида железа (III), не обладает прооксидантными свойствами, присущими простым солям железа. Препарат железа имеет вид полимальтозного комплекса гидроксида Fe^{3+}. Извне многоядерные центры гидроксида Fe^{3+} окружаются множеством нековалентно связанных молекул полимальтозы, образуя комплекс с общей молекулярной массой 50 тысяч Дальтон, который является настолько большим, что его диффузия через мембраны слизистой оболочки кишечника приблизительно в 40 раз ниже, чем у гексагидрата Fe^{2+}. Восприимчивость к окислению липопротеинов очень низкой плотности и липопротеинов низкой плотности снижается. **Побочные реакции.** *Со стороны пищеварительного тракта.* Очень редко (< 1/10000): боль в животе, тошнота, запор, метеоризм, диарея, боль в эпигастральной области, диспепсия, рвота. *Со стороны иммунной системы.* Очень редко (< 1/10000): анафилаксия, крапивница, сыпь, экзантема, зуд. *Другие.* На фоне лечения препаратом Мальтофер® возможен темный цвет испражнений, обусловленный выделением железа, которое не всосалось. Это не имеет клинического значения. **Категория отпуска.** По рецепту. **Р.С. МЗ Украины** № UA/5869/02/01 от 13.04.12, UA/5870/01/01 от 11.05.12. **Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.**

MALT-FPA-112013-016

Takeda

ООО «Такеда Украина»: 03150, г. Киев, ул. Красноармейская, 55-Г. Тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929. www.takeda.ua