

Препарати заліза під час вагітності: сучасні підходи до феропротекції

За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі 40% вагітних страждають на анемію від різних причин, при цьому понад дві третини випадків анемії викликані дефіцитом заліза. Враховуючи актуальність проблеми феродефіциту, представляємо реферативний огляд за матеріалами публікації «Застосування препаратів заліза у вагітних: версії та контраверсії» І.В. Бахарєвої (2020), у якій наведено рекомендації щодо вибору та застосування препаратів заліза під час вагітності з урахуванням клінічних рекомендацій та сучасних даних доказової медицини. Розглянуто питання дозування, біодоступності, безпеки застосування під час вагітності та лікарської сумісності препаратів заліза.

Ключові слова: айрон-статус, залізодефіцитні стани, залізодефіцитна анемія, вагітність, препарати заліза.

Анемія вагітних є серйозною проблемою суспільної охорони здоров'я у країнах, що розвиваються: у ряді країн частота анемії серед вагітних досягає 80% (Sun D., 2017). Згідно з дослідженнями G.C. Di Renzo (2015), дефіцит заліза становить 75% у загальній структурі анемії під час вагітності, що загрожує здоров'ю як матері, так і потомства. Дослідження показали, що залізодефіцитна анемія (ЗДА) корелює з підвищеним ризиком дитячої захворюваності та смертності (G.C. Di Renzo, 2015), порушеннями нервово-психічного розвитку, що впливає на майбутнє життя дитини (Radlowski E.C., 2013), а також із високою сприйнятливостю як вагітної, так і новонародженого до інфекції (Hassan T.H., 2016). Маніфестний дефіцит заліза асоціюється з вищим ризиком передчасних пологів (Brabin V., 2019), затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР) (Haider V.A., 2013). З огляду на високу поширеність ЗДА, для запобігання несприятливим наслідкам вагітності необхідний додатковий прийом препаратів заліза, що передбачено універсальними рекомендаціями ВООЗ для вагітних та дітей віком від 6 до 23 міс (Hassan T.H., 2016).

Сучасні уявлення про гомеостаз заліза під час вагітності

Фізіологічна потреба в залізі є особливо високою під час вагітності, вона становить близько 1000-1200 мг заліза. Приблизно дві третини цієї кількості йде на потреби материнського організму, а третина – на потреби плода й плаценти (Fisher A.L., 2017). Однак необхідність у залізі варіює залежно від терміну вагітності: у I триместрі вона нижча, ніж до вагітності (0,8 мг на добу), і значно вища у III триместрі (3,0-7,5 мг на добу) (Hajianfar H., 2020). Це прогресуюче збільшення відображає динаміку активізації кровотворення та зростання плода протягом вагітності (Fisher A.L., 2017). Таким чином, 330-400 мг заліза, потрібні для зростання плода, необхідні в основному у III триместрі. Деяка частина загальної потреби в залізі може бути задоволена материнськими резервами заліза у жінок із високим айрон-статусом (Vricella L.K., 2017). Для задоволення потреб матері та плода у залізі під час вагітності потрібно близько 750 мг додаткового заліза крім того, що мобілізується з материнських запасів у жінок, які мають достатній його резерв; за низького айрон-статусу може знадобитися ≥ 1000 мг додаткового заліза.

Залізо відіграє ключову роль у транспорті кисню еритроцитами, виробництві енергії, процесах зростання та розвитку плода, тобто виконує особливо важливі функції під час вагітності. Залізо є критичним кофактором для життєво важливих нейрореакцій, у т.ч. синтезу нейромедіаторів, дозрівання нейронів та процесу транспортування електронів, з якими пов'язаний церебральний метаболізм. Було показано, що зниження рівня материнського заліза спричиняє гіпоксію, яка, у свою чергу, стимулює секрецію гормонів стресу (таких, як нордреналін та кортизол), що збільшують ризик оксидативного стресу у плаценті (Allen L.H., 2000).

Гомеостаз заліза – це скоординований процес, за допомогою якого ключові білки регулюють всмоктування, транспортування

та зберігання заліза, щоб забезпечити його адекватну доступність без надлишку. Головним регулятором гомеостазу заліза є білок печінки гепсидин, що модулює кишковий та тканинний метаболізм заліза. Коли запаси заліза та його доступність низькі, рівень гепсидину знижується, й у цьому випадку вивільняється тканинне залізо або активно використовується залізо, що всмоктується в кишечнику (Anderson G.J., 2017). Рівень гепсидину підвищується при запаленні та інфекції, щоб зменшити всмоктування заліза з метою протиінфекційного захисту, і знижується при гіпоксії та еритропоезі для задоволення потреб у залізі (Ross A.C., 2017).

Незалежно від айрон-статусу матері або плода концентрація гепсидину знижується до майже невизначеного рівня у другій половині вагітності (Rehu M., 2010). Ці адаптаційні механізми можуть призводити до обмеження первинного захисту від надмірного всмоктування заліза, що важливо враховувати при використанні добавок заліза, а також збагачених залізом формул у вагітних у розвинених країнах. Високореактивна хімічна природа молекули заліза, зокрема її окисно-відновний потенціал і взаємодія з киснем, лежать в основі її ключових функцій та цитотоксичної дії. У фізіологічних концентраціях завдяки окисно-відновному потенціалу залізо бере участь у транспорті кисню, виробництві енергії. Однак у надлишкових концентраціях воно стає прооксидантом і продукує гідроксильні радикали та інші активні форми кисню, які пошкоджують ДНК, білки, ліпіди, інші клітинні молекули й стовбурові клітини (Wessling-Resnick M., 2017).

На додаток до фізіологічних адаптаційних механізмів регуляції гомеостазу заліза тканини плода, що розвивається, поглинають залізо диференційовано, при цьому потреби кровотворення задовольняються раніше, ніж потреби критично важливих тканин, таких як тканини головного мозку. За достатньої кількості заліза це не обмежує його доступності для всіх тканин, що розвиваються; проте за обмеженої доступності мозок перебуває в умовах дефіциту заліза, що спричиняє його незворотне ушкодження без порушення кровотворення та гематологічних показників айрон-статусу (Georgieff M.K., 2017).

Політика скринінгу і прийому препаратів заліза у групах ризику

Згідно з останніми рекомендаціями ВООЗ, щоденний додатковий прийом елементарного заліза має становити 30-60 мг протягом усієї вагітності, а у випадках, коли анемія є надзвичайно поширеною (40% і вище), добова доза має становити 60 мг (Brabin V., 2019). Ці рекомендації засновані на Кокранівському огляді, опублікованому у 2012 році, у якому були представлені дані щодо зниження частоти ускладнень у пацієнток, які отримували додаткове залізо під час вагітності: зменшення ризику ЗВУР плода, частоти анемії при доношеній вагітності, а також латентного дефіциту заліза у вагітних (Peña-Rosas J.P., 2012). У 2015 році Кокранівський огляд було оновлено, при цьому ще раз було наголошено на зниженні ризику ЗВУР (Peña-Rosas J.P., 2015). До Кокранівського огляду 2017 року було включено 137791 вагітну (17 досліджень), які отримували тільки залізо (з/без фолієвої

кислоти) або вітамінно-мінеральні комплекси (ВМК) для вагітних (Haider V.A., 2017). При призначенні ВМК із залізом та іншими мікроелементами частота ЗВУР та народження дітей із малою вагою була нижчою порівняно з ізольованим призначенням препаратів заліза (з/без фолієвої кислоти).

Рекомендації щодо додаткового прийому заліза під час вагітності у розвинених країнах різняться: так, австралійські органи охорони здоров'я не рекомендують жодних добавок вагітним, натомість як Центри з контролю та профілактики захворювань США (CDC) та Американська академія педіатрії (AAP), Європейське товариство дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN) виступають тільки за універсальні добавки для вагітних. Інші авторитетні групи в Європі, Великій Британії та Новій Зеландії рекомендують проводити скринінг вагітних та приймати добавки у тому випадку, якщо жінки перебувають у групі ризику або мають ознаки дефіциту заліза. Цільова група профілактичних служб США (USPSTF) зробила висновок про недостатність доказів «за» або «проти» загального скринінгу та рутинної профілактики шляхом призначення препаратів заліза вагітним у розвинених країнах і наголосила на необхідності проведення подальших досліджень для обґрунтування практичних рішень щодо забезпечення адекватного айрон-статусу у вагітних (Siu A.L., 2015).

Методами лікування ЗДА є феротерапія (пероральна та парентеральна), призначення еритропоез-стимулюючих препаратів у поєднанні з феротерапією та гемотрансфузією. Золотим стандартом патогенетичного лікування при ЗДА легкого ступеня у вагітних та породіль є пероральне застосування препаратів заліза. Пероральні препарати заліза є препаратами вибору при легкій анемії вагітності, а також при середній та тяжкій анемії – до 14 тиж вагітності, коли внутрішньовенне залізо протипоказане.

Терапія вважається ефективною, якщо приріст гемоглобіну становить ≥ 10 г/л за 1 міс лікування. За відсутності клінічного ефекту рекомендується переходити на внутрішньовенні препарати (дозволені після 14 тиж вагітності) (Okam M.M., 2016). При досягненні клінічного ефекту, тобто належній корекції анемії, пероральну феротерапію слід продовжувати протягом 2-3 міс для поповнення депо заліза, потім – протягом 6 тиж після пологів (Peña-Rosas J.P., 2015).

Здоровим вагітним без дефіциту заліза у II-III триместрах для феропротекції замість щоденного прийому може бути призначений інтермітуючий прийом заліза (2-3 рази на тиждень) (Peña-Rosas J.P., 2015). Всмоктування заліза здебільшого відбувається у дво-валентній формі, тому препарати на основі сульфату, фумарату, глюконату та інших солей заліза (II) є засобами стартової терапії, оскільки мають більшу біодоступність.

Сульфат заліза (II) та аскорбінова кислота у профілактиці й лікуванні залізодефіцитних станів у вагітних

Для профілактики дефіциту заліза, лікування латентного залізодефіциту та ЗДА у вагітних може бути рекомендований препарат Сорбіфер Дурулес – сульфат заліза (II)

з аскорбіновою кислотою. Препарат випускається у формі таблеток, що містять 320 мг сульфату заліза (II) (у перерахунку на елементарне залізо – 100 мг) та 60 мг аскорбінової кислоти.

Сульфат заліза має ряд переваг перед іншими препаратами на основі різних солей заліза (II):

- мало розчинний у воді, проте добре розчиняється у розведених розчинах кислот, таких як шлунковий сік, тому після розчинення безпосередньо у шлунку має високу біодоступність;
- є стабільною сполукою;
- не має характерного залізного присмаку;
- не зв'язується з білками у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту.

Технологія «Дурулес» забезпечує поступове вивільнення активної речовини (іонів заліза), рівномірне надходження лікарського препарату, тому абсорбція заліза відбувається в місці фізіологічного всмоктування – дванадцятипалій кишці та тонкому кишечнику протягом 4 год, що знижує подразнювальну дію препарату на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, диспепсичні та інші небажані ефекти.

Дозування Сорбіфер Дурулес дозволяє підбирати індивідуальну схему лікування залежно від рівня феритину, заліза та гемоглобіну у сироватці крові вагітних. Для профілактики дефіциту заліза та лікування латентного залізодефіциту рекомендовано призначення 1-2 таблеток на добу перорально. За необхідності вагітним зі ЗДА можна збільшити дозу до 3-4 таблеток на день за два прийоми (вранці та ввечері) протягом 3-4 міс (до поповнення депо заліза в організмі). Лікування слід продовжувати до досягнення оптимального рівня гемоглобіну. Для подальшого поповнення депо може бути продовжено прийом препарату протягом 2 міс.

Авторами була доведена ефективність та безпечність сульфату заліза (II) у профілактиці анемії, лікуванні латентного дефіциту заліза та ЗДА вагітних у проспективному дослідженні, проведеному у II-III триместрах вагітності (Bakhareva I.V., 2019). Профілактичне призначення препарату Сорбіфер Дурулес – сульфату заліза (II) у дозі 320 мг (1 таблетка, 100 мг елементарного заліза) здоровим вагітним у II-III триместрах запобігало розвитку латентного залізодефіциту та ЗДА, не супроводжувалося небажаними явищами та добре переносилося пацієнтками.

Включення аскорбінової кислоти 60 мг до складу Сорбіфер Дурулес сприяє посиленню гемопоєзу, утилізації та всмоктуванню заліза, що необхідно при комплексному лікуванні залізодефіцитних станів. У разі виявлення латентного залізодефіциту у I триместрі рекомендовано призначення препарату Сорбіфер Дурулес (1 таблетка на добу, 100 мг елементарного заліза) для запобігання розвитку ЗДА та асоційованих ускладнень вагітності. Висока терапевтична ефективність препарату Сорбіфер Дурулес та його хороша переносимість за відсутності небажаних явищ дозволяють рекомендувати його як препарат вибору для профілактики анемії, лікування латентного дефіциту заліза та ЗДА під час вагітності.

Таким чином, І.В. Бахарєва за результатами проведеного огляду сучасних досліджень вказує на необхідність скринінгу айрон-статусу та раціональної феропротекції під час вагітності з урахуванням персоналізованого підходу до пацієнтки.

Реферативний огляд за матеріалами:

Бахарєва І. В. Применение препаратов железа у беременных: версии и контраверсии. Медицинский совет. 2020;(13):65-74. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-65-74.

Сорбіфер Дурулес

**ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ
ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ
АНЕМІЇ***



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2015**



**1-2 таблетки
на добу***

Показання: профілактика і лікування залізодефіцитної анемії. Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату, стеноз стравоходу, дивертикул кишечника, кишкова непрохідність та інші. Побічні реакції. Можуть виникати порушення з боку травного тракту: нудота, діарея, запор, біль у шлунку. Можливі алергічні реакції. Код АТХ В03А Е10 Р.П. № UA/0498/01/01. Умови відпуску. За рецептом. Виробник: ЗАТ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС, Угорщина. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

*Інструкція для медичного застосування препарату.

Контакти представника виробника в Україні:

04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.

