

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА В ЛЕЧЕНИИ ПОСТГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У РОЖЕНИЦ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «1-я городская клиническая больница»²

Анемия в послеродовом периоде представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современного акушерства, так как вносит значительный вклад в материнскую заболеваемость и смертность. Основной причиной, приводящей к выраженной железодефицитной анемии у родильниц, является возникновение послеродового кровотечения на фоне предшествующего истощения депо железа в организме, что характерно для третьего триместра беременности. Подобное состояние требует проведения максимально безопасной и эффективной терапии, в связи с чем актуальным является взвешенный и обоснованный подход к назначению лечения. Применение препаратов крови эффективно повышает гемоглобин, однако не обеспечивает достаточно быстрого и значительного восполнения депо железа. Более того, существуют весомые риски, связанные с гемотрансфузией. Приём пероральных форм железа не может обеспечить быстрого и эффективного восполнения резервов железа, имеет высокую продолжительность и ассоциирован с выраженными побочными эффектами, частота возникновения которых достигает 30 %. Парентеральное (внутривенное) применение препаратов железа представляет собой клинически значимую альтернативу, так как позволяет быстро купировать дефицит железа и характеризуется низкой частотой побочных действий (до 0,5 %). В статье представлен опыт применения парентеральных препаратов железа (железа карбоксимальтозат, «Феринжент») в лечении постгеморрагической железодефицитной анемии у 15 родильниц на базе акушерского физиологического

отделения УЗ «1-я городская клиническая больница», в результате которого доказана эффективность и безопасность данного метода лечения.

Ключевые слова: постгеморрагическая железодефицитная анемия, послеродовый период, парентеральные препараты железа, железа карбоксимальтозат.

S. V. Zhukovskaya, E. V. Dvornik

CLINICAL EXPERIENCE IN THE USE OF PARENTERAL IRON PREPARATIONS IN THE TREATMENT OF POSTHEMORRHAGIC IRON DEFICIENCY ANEMIA IN PUERPERAS

Postpartum anemia is a common obstetric problem throughout the world as it plays one of the leading roles in maternal morbidity and mortality. Clinically significant iron-deficiency anemia in puerpera is caused by a combination of factors, such as massive postpartum hemorrhage and pre-existing iron-deficiency associated with elevated iron requirements during pregnancy, which leads to dramatic decrease in iron reserves during the third trimester of gestation. This condition requires safe and effective therapy – therefore, the evaluation of treatment strategy should be based on the balance between efficacy and safety. Red blood cell transfusion is effective in terms of hemoglobin level elevation, while it fails to replenish biochemical iron deficiency. Blood transfusion can also be complicated by a spectrum of serious potential adverse effects. Oral iron therapy can't guarantee fast and effective replenishment of iron reserves; it is time-consuming and is associated with a range of side-effects with the prevalence up to 30 %. Intravenous iron treatment in puerperium is a valuable alternative as it leads to fast and effective elevation of iron concentration with an impressive safety profile – side-effects prevalence is lower than 0,5 %. This article presents the results of clinical experience of intravenous iron therapy (ferric iron carboxymaltose, "Ferinject") in 15 patients with postpartum posthemorrhagic iron-deficiency anemia; the research was carried out in Physiologic Obstetrics Department of «1st Minsk City Clinical Hospital».

Key words: posthemorrhagic sideropenic anemia, puerperium, intravenous iron, ferric iron carboxymaltose.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространенность анемии среди населения составляет 30 %, т. е. данное заболевание встречается примерно у двух миллиардов человек. Дефицит железа является одной из наиболее распространенных причин анемии, в том числе в развитых индустриальных странах [1]. В связи с тем, что во время беременности значительно возрастает потребность в железе, период гестации ассоциирован с повышением риска развития железодефицитной анемии, частота возникновения которой у беременных достигает 42 % [6].

Послеродовые кровотечения по-прежнему остаются одной из ведущих причин материнской заболеваемости и смертности во всём мире; более того, в течение последнего времени отмечается возрастание частоты послеродовых кровотечений в развитых странах [3]. Согласно статистическим данным, до 20 % от всех случаев материнской смертности в мировом масштабе вызваны послеродовыми кровотечениями [8].

Сочетание возникающего во время беременности дефицита железа и послеродовых кровоте-

чений является основной причиной развития анемии у родильниц, так как физиологическое депо железа в организме женщины значительно истощено к концу третьего триместра беременности, что приводит к невозможности адекватного восполнения сывороточного железа, необходимого для ряда важнейших метаболических функций, при массивной кровопотере.

Несмотря на то, что кровопотеря, составляющая 250–300 мл, считается допустимой при родах, даже такой объем кровотечения может спровоцировать выраженное снижение запасов железа в организме и привести к неблагоприятным последствиям. При лечении железодефицитной анемии важно понимать, что при объёме кровопотери в 500 мл запас железа истощается на 250 мг [5]; в подобных ситуациях необходимо стремиться к проведению максимально эффективного и безопасного купирования дефицита.

Определение концентрации ферритина является одним из наиболее надёжных методов оценки состояния депо железа в организме, так как уровень ферритина с высокой точностью коррелирует с общим содержанием железа и имеет значитель-

ный диагностический потенциал, уступая лишь такому методу, как пункция костного мозга [7]; содержание ферритина менее 15–30 мкг/л свидетельствует о дефиците железа.

В настоящее время при массивных послеродовых кровотечениях, сопровождающихся развитием анемии тяжелой степени ($Hb < 70$ г/л), наиболее часто применяется гемотрансфузия – в первую очередь, эритроцитарная масса. В то же время следует отметить, что переливание крови не является абсолютно безопасной процедурой даже в развитых странах, так как помимо основных рисков (передача инфекции, переливание несовместимой крови) существует и ряд важных иммунных реакций на гемотрансфузию, в частности, повышение риска формирования эритроцитарных аллоантител, что может привести к осложнениям при последующих беременностях и переливаниях крови [9].

Применение пероральных форм препаратов железа оправдано с целью восполнения легкого и умеренного дефицита железа, однако недостаточно эффективно в случаях выраженного дефицита в связи с невысокой биодоступностью. Важно также отметить, что усвоение пероральных препаратов железа зависит от ряда факторов, включая состояние желудочно-кишечного тракта и взаимодействие препаратов с продуктами питания. Значительными недостатками пероральных форм железа являются побочные эффекты (запоры, боли в желудке, тошнота), частота возникновения которых достигает 30 % [2].

В последние годы проводится активное изучение применения препаратов железа для парентерального (внутривенного) введения в случае послеродовой анемии с выраженным железодефицитом. Препараты железа для внутривенного введения представлены несколькими поколениями, к третьему поколению относятся железа изомальтозид и железа карбоксимальтозат («Феринжент»). Эти препараты обеспечивают более быстрый и значительный подъем концентрации гемоглобина в сравнении с пероральными формами и позволяют восполнить депо железа в организме в течение нескольких дней, в то время как в случае применения пероральных препаратов на это требуется длительный период, составляющий несколько месяцев. При этом частота побочных действий внутривенных препаратов железа является низкой и не превышает 0,5 %. Важным вопросом для использования этих препаратов в послеродовом периоде является допустимость лактации на протяжении терапии. Проведенные исследования, направленные на изучение безопасности внутривенных препа-

ратов железа во время лактации, подтвердили отсутствие корреляции между кратковременным переходящим подъемом концентрации железа в грудном молоке на фоне внутривенной терапии и развитием осложнений у новорожденного, что объяснялось несколькими причинами: средняя пиковая концентрация железа в грудном молоке не превышала нормативные значения; концентрация железа в смесях для питания новорожденных в 10 раз превышала содержание железа в молоке женщин, получающих препараты железа внутривенно [4].

Таким образом, на основании изучения наиболее актуальных научных публикаций, можно сделать следующий вывод: послеродовая железодефицитная анемия является серьезной проблемой в акушерстве и требует рационального подхода к выбору терапии, который должен быть основан на сочетании максимальной эффективности и безопасности лечения. Препараты железа для парентерального (внутривенного) применения представляют собой современную альтернативу как пероральным формам железа, так и переливанию эритроцитарной массы в случае анемии средней степени тяжести у родильниц с подтвержденным дефицитом железа на основании снижения концентрации сывороточного ферритина.

Цель и задачи. Целью работы являлась оценка эффективности и безопасности применения парентеральной формы трехвалентного железа (железа карбоксимальтозат) в лечении постгеморрагической железодефицитной анемии у родильниц, а также анализ влияния данного метода терапии на выраженность клинической симптоматики и на динамику основных лабораторных показателей.

Материалы и методы. На базе акушерского физиологического отделения УЗ «1-я городская клиническая больница» нами был использован препарат трехвалентного железа с парентеральным путем введения (железа карбоксимальтозат, «Феринжент») для лечения постгеморрагической анемии у 15 родильниц, возраст которых составлял от 26 до 34 лет; медиана возраста – 31 год. Среди исследуемой группы первые роды были у 12 (80 %) пациенток, вторые – у 3 (20 %) женщин; у 100 % – одноплодная беременность. Важно отметить наличие анемии легкой степени тяжести в течение беременности у 9 (60 %) пациенток, т. к. женщины с изначально имеющимся дефицитом железа на протяжении срока гестации представляют собой группу более высокого риска развития постгеморрагической железодефицитной анемии в послеродовом периоде; у 3 (20 %) женщин выявлен субклинический гипотиреоз.

У всех пациенток произошли срочные роды, медиана срока гестации при родоразрешении составила 282 дня, при этом у 5 (33,3 %) женщин роды были индуцированы медикаментозно с использованием простагландинов E2 в связи с наличием тенденции к перенашиванию беременности в сроке 287–288 дней гестации при отсутствии физиологической зрелости родовых путей (3–5 баллов по шкале Бишопа). В 100 % случаев роды произошли через естественные родовые пути; у всех пациенток положение плода – продольное, предлежание – головное (затылочное). Длительность родов составила от 6 часов 45 минут до 10 часов 20 минут; медиана длительности – 8 часов 35 минут. В 4 (26,7 %) случаях применялись методы регионарной анальгезии (эпидуральная анальгезия) с полным эффектом, для оценки которого была использована визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ). У 8 (53,3 %) пациенток во втором периоде родов с целью предотвращения угрожающего разрыва промежности была выполнена эпизиотомия с последующей эпизиоррафией. Ни в одном из случаев не применяли вакуум-экстракцию плода либо акушерские щипцы. Масса плодов при рождении составляла 3200–4150 г, медиана показателя – 3650 г; в 1 (6,7 %) случае масса плода при рождении превысила 4000 г и составила 4150 г (крупный плод), что обусловлено конституциональными особенностями, не связано с макросомией и диабетической фетопатией. Объём кровопотери в родах и в первые 2 часа послеродового периода составил от 350 до 550 мл, медиана данного показателя была равна 450 мл; основной причиной кровопотери в 14 (93,3 %) случаях послужило гипотоническое состояние матки, у 1 (6,7 %) пациентки кровопотеря связана с наличием разрыва влагалища 2 степени без формирования гематомы, который был ушит при осмотре родовых путей. Терапия гипотонического послеродового кровотечения проводилась консервативно с применением утерото-

нических препаратов (окситоцин, метилэргометрин, простагландины).

С целью восполнения депо железа и коррекции анемии нами применялся препарат трехвалентного железа с парентеральным путем введения (железа карбоксимальтозат): каждой пациентке проводилось внутривенное введение двух доз препарата «Феринжент» – в день начала терапии под контролем врача было введено 600 мг железа (12 мл «Феринжент»), на следующий день – 400 мг железа (8 мл «Феринжент»); таким образом, суммарная доза железа составила 1000 мг (20 мл препарата), что составляет рекомендуемую максимальную недельную дозу.

Результаты и обсуждение. С целью обоснования необходимости применения препарата «Феринжент» у всех пациенток проводилось определение сывороточного уровня ферритина для верификации дефицита железа и, соответственно, для подтверждения наличия железодефицитной анемии с целью проведения таргетной терапии, направленной непосредственно на устранение дефицита железа и на восполнение его депо.

Также проводилось определение гемоглобина до начала терапии и после её завершения. Учитывая выраженность клинической симптоматики анемии у родильниц, мы также проанализировали изменение некоторых основных показателей на фоне проводимого нами лечения.

Исходный уровень ферритина в сыворотке крови у пациенток с послеродовой анемией составил 9–13 нг/мл; медиана показателя – 11 нг/мл, что подтверждало дефицит железа у всех пациенток. Исходный уровень гемоглобина варьировал от 72 до 83 г/л (медиана – 79 г/л); после лечения наблюдалась положительная динамика – медиана содержания гемоглобина составила 86 г/л (83–92 г/л).

Помимо положительной лабораторной динамики нами также было отмечено улучшение общего состояния пациенток, результаты представлены в таблице.

Таблица. Влияние внутривенного применения железа карбоксимальтозата на состояние пациенток с постгеморрагической железодефицитной анемией

Признак	До лечения		После лечения	
	Количество пациенток	Процент	Количество пациенток	Процент
Общее состояние	удовлетворительное		удовлетворительное	
ЧСС, уд/мин (медиана)	99–108		78–92	
АД, мм рт.ст.	90/65–105/70		100/65–110/70	
Слабость	14	93,3 %	3	20 %
Головокружение	14	93,3 %	2	13,3 %
Тошнота	7	46,7 %	1	6,7 %
Эмоциональная лабильность	12	80 %	4	26,7 %

Из таблицы очевидна значительная положительная динамика, что выражено в нормализации частоты сердечных сокращений, уменьшении жалоб на такие симптомы, как слабость, головокружение и тошнота. Отдельно следует отметить, что после лечения пациентки обращали внимание на улучшение психологического состояния: снижение тревожности, улучшение качества сна, более стабильное настроение. Несмотря на то, что артериальное давление не имеет прямой связи с уровнем железа и/или ферритина, мы, тем не менее, отметили некоторую положительную динамику среди пациенток с артериальной гипотензией на фоне проводимой терапии, что обусловлено, вероятно, общим улучшением самочувствия, нормализацией сна и питания, т. е. уменьшением проявлений астенического синдрома.

Клинические и лабораторные побочные действия препарата «Феринжент» выражены не были. У 1 пациентки возникли жалобы на головную боль умеренной интенсивности, однако женщина связывает появление головной боли с нервно-психическим перенапряжением – соответственно, данный симптом не может быть расценен как достоверно вызванный применением «Феринжента»; головная боль купирована медикаментозно в течение часа от момента её возникновения.

У всех пациенток во время терапии была сохранена лактация; побочных действий препарата на состояние новорожденного не отмечено.

Все 15 (100 %) женщин выписаны на 4–5 сутки послеродового периода в удовлетворительном состоянии; с целью поддерживающей антианемической терапии и восполнения депо железа были рекомендованы пероральные препараты.

Таким образом, применение парентеральных форм препаратов железа, в частности, железа карбоксимальтозата («Феринжент»), для лечения послеродовой постгеморрагической железодефицитной анемии представляет собой значительную клиническую ценность, так как является более безопасной альтернативой гемотрансфузии и позволяет избежать ассоциированных с переливанием крови и её компонентов серьёзных осложнений, в том числе и риска передачи таких инфекций, как ВИЧ и вирусные гепатиты. В то же время парентеральное введение препарата железа является значительно более эффективным в сравнении с обычно используемым пероральным путём, для которого характерна невысокая биодоступность. Опыт применения «Феринжента» для лечения послеродовой анемии средней степени тяжести у 15 родильниц

акушерско-физиологического отделения УЗ «1-я ГКБ» продемонстрировал высокую эффективность подобной терапии в нормализации как лабораторных, так и клинических показателей; способствовал значительной положительной динамике общего состояния пациенток. Побочных эффектов, вызванных действием железа карбоксимальтозата, не было зарегистрировано ни у родильниц, ни у новорожденных, которые находились на грудном вскармливании во время применения их матерями препарата «Феринжент». Собственный положительный клинический опыт использования «Феринжента» для лечения послеродовой железодефицитной анемии в совокупности со значительным количеством научных публикаций, посвященных исследованию эффективности и безопасности данного препарата, позволяет сделать вывод о том, что парентеральное применение препаратов железа является эффективной альтернативой иным методам терапии постгеморрагической анемии.

Литература

1. *Benoist, B., McLean E., Egli I.* Worldwide prevalence of anemia // 1993–2005: WHO global database on anemia. – Geneva: World Health Organization, 2008.
2. *Camcaschella, C.* Iron-deficiency anemia // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372, № 19. – P. 1832–1843.
3. *Knight, M., Callaghan W., Berg C.* Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group // *BMC Pregnancy and Childbirth.* – 2009. – Vol. 9, № 1. – doi: 10.1186/1471-2393-9-55.
4. *Koletzko, B., Baker S., Cleghorn G.* Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group // *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2005. – Vol. 41, № 5. – P. 584–99.
5. *Koury, M. J., Ponka P.* New insights into erythropoiesis: The roles of folate, vitamin B12, and iron // *Annu Rev Nutr.* – 2004. – Vol. 24, № 1. – P. 105–131.
6. *Lopez, A., Cacoub P., Macdougall I. C.* Iron deficiency anemia // *Lancet.* – 2015. – doi: 10.1016/S0140-6736(15)60865-0.
7. *Munoz, M., Garcia-Erce J. A., Remacha A. F.* Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload // *Journal of Clinical Pathology.* – 2011. – Vol. 64, № 4. – P. 287–286.
8. *Potts, M., Campbell M.* Three meetings and fewer funerals: misoprostol in postpartum hemorrhage // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 1110–1111.
9. *Salpeter, S. R., Buckley J. S., Chatterjee S.* Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review // *Am J. Med.* – 2014. – Vol. 127, № 2. – P. 124–131.

Поступила 15.03.2019 г.