© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Озолиня Л.А., Ширенина А.А., Кулиничева 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: Озолиня 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: ozolinya@yandex.ru

Железодефицитная анемия (ЖДА) остаётся актуальной проблемой, несмотря на новые методы лечения. По статистике, каждая пятая женщина репродуктивного возраста имеет проявления ЖДА, что ухудшает качество её жизни. Современный образ жизни обусловливает необходимость быстрого и эффективного лечения. Мы провели анализ публикаций по лечению ЖДА препаратами для перорального приёма (сульфат железа, железа (III) гидроксид полимальтозат), внутривенного введения (железа (III) гидроксид олигоизомальтозат, железа (III) карбоксимальтозат, железа (III) гидроксид сахарозный комплекс) и эритроцитарной массой. Сравнительный анализ показал, что железа (III) гидроксид олигоизомальтозат для внутривенного введения является препаратом выбора для наиболее эффективного и быстрого лечения ЖДА средней и тяжёлой степени тяжести.

Ключевые слова: железодефицитная анемия; лечение железодефицитной анемии; сульфат железа; железа (III) гидроксид полимальтозат; железа (III) гидроксид олигоизомальтозат; железа (III) карбоксимальтозат; железа (III) гидроксид сахарозный комплекс; эритроцитарная масса.

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

Ozolinya L.A., Shirenina A.A., Kulinicheva 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 olygoisomaltosate, 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 olygoisomaltosate 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 olygoisomaltosate; ferric (III) carboxymaltosate; ferric (III) sacharose complex; red blood cell transfusion.

For citation: Ozolinya L.A., Shirenina A.A., Kulinicheva 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. Ozolinya, 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: ozolinya@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 13.09.2019
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 бóльшую 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 путём. Также причинами ЖДА являются острые и хронические кровопотери, нарушение всасывания железа при патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), повышенная потребность в железе (интенсивный рост, лактация, беременность).

V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. 2019, 6(4)
DOI http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-4-185-192

В клинической картине наблюдается сочетание сидеропенического и анемического синдромов. Сидеропенический 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, поперечная 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 пациенток. 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 тяжёлой 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 фармакологическом рынке в 1978 г. Препарат является декстрином железа, который включён 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 путём 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 мозге. Следует отметить, что степень абсорбции железа после перорального приёма 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, введённый 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 аналогична 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 путём 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 препарат железа (III) гидроксид олигоизомальтозат не может выводиться почками в неизменённом виде, но небольшое его количество выводится почками и кишечником. Олигоизомальтозат также метаболизируется и выводится [3–5]. В проведённых ранее исследованиях железа (III) гидроксид олигоизомальтозат продемонстрировал свою высокую безопасность и эффективность при лечении ЖДА средней и тяжёлой 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, предлагая 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 лигандом. Благодаря стабильности комплекса в циркулирующей крови присутствует

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 селезёнке [3–5].

Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс — препарат, применяемый в России более 20 лет, представляет собой многоядерные центры железа (III) гидроксида, окружённые снаружи молекулами сахарозы. В результате образуется комплекс с достаточно высокой молекулярной массой, вследствие чего его выведение почками в неизменённом 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 сыворотки возвращается к первоначальному (до введения) значению, и примерно 75% сахарозы 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/дл (10 г/л) и уровень гематокрита на 3%. Показания к переливанию эритроцитов включают острый серповидно-клеточный криз (для профилактики инсульта) или острую кровопотерю, превышающую 1500 мл или 30% от объёма 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 трансфузионным 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 C. Holm и соавт. (2016) рандомизированное контролируемое исследование по применению однократной внутривенной инфузии железа (III) гидроксид олигоизомальтозата в сравнении со стандартным ежедневным пероральным приёмом железосодержащего препарата продемонстрировало следующие результаты [19]. В исследовании приняли участие 198 пациенток, перенёсших акушерское кровотечение объёмом 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 изначального 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 проведённых измерений во 2-й группе исследуемых. Уровень сывороточного ферритина быстро и значимо вырос в группе, получившей железо внутривенно, в то время как в группе, получавшей препараты 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, получавшей 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].

Проведённое 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 тяжёлой степени тяжести.

V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. 2019, 6(4)
DOI http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-4-185-192

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 приёма, а во 2-й группе пациенты получали железосодержащий препарат в несколько приёмов (от 1 до 10), однако большинство из них (более 96%) нуждались в 5–9 приёмах 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 Ганзони [21]:

Кумулятивная доза железа (мг) =
[масса тела (кг) × (целевой уровень Hb –
фактический уровень Hb (г/л))] ×
2,4 + 500 мг депо железа

Препарат 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 приёма, 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. Препарат железа (III) гидроксид сахарозный комлекс вводили в виде внутривенной инфузии: 200 мг препарата в течение 30 мин, до 2 раз в неделю. Во время исследования не допускался приём других железосодержащих препаратов, переливание крови и стимулирующих эритропоэз 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

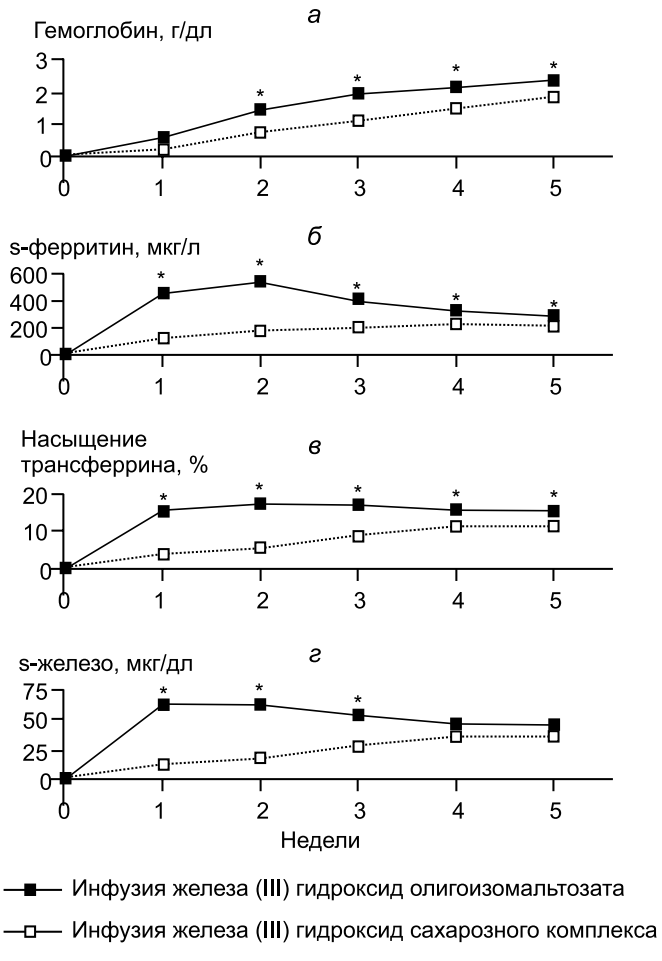

Рис. 1. Сравнение эффективности лечения ЖДА препаратами железа (III) гидроксид изомальтозат и железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (цит. по Derman R. и соавт., 2016) [20].

а — гемоглобин; б — сывороточный (s) ферритин; в — насыщение трансферрина; г — сывороточное (s) железо.

Звёздочками обозначена достоверность различий между показателями двух групп (p < 0,05).

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 развиться 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 участвует 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 J. 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 назначили железа (III) карбоксимальтозат, пациентки получали препарат в 2 приёма: 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 приём (на 2–4-е сутки после родов), а в 3-й группе пациенткам назначили железа (III) гидроксид полимальтозат ежедневно перорально по 300 мг/сут с рекомендацией продолжать приём под амбулаторным контролем в течение 3 мес. Анализ полученных результатов показал статистически значимые различия: в 1-й и 2-й группах уровень гемоглобина достоверно ($p < 0,05$) повысился по сравнению с исходным уровнем, причём в 1-й группе средний уровень гемоглобина составил 92,1 ± 2,8 г/л, во 2-й группе — 98,9 ± 1,8 г/л (до начала лечения — 75,4 ± 0,8 г/л и 76,2 ± 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 ± 1,2 и 110,8 ± 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 ± 3,1 г/л). Также 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 субинволюция 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 проведённом 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

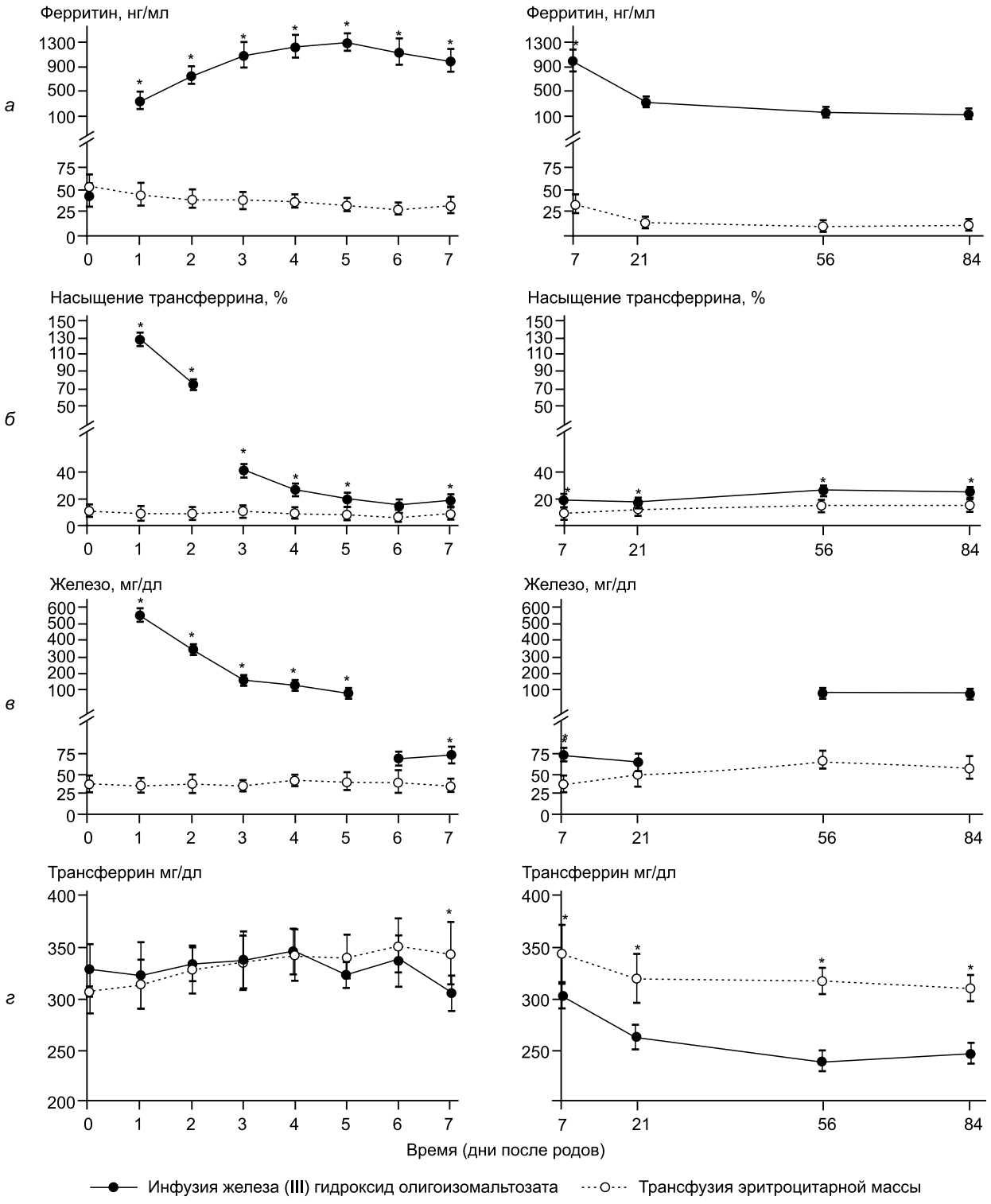

Рис. 2. Сравнение уровней ферритина (а), коэффициента насыщения трансферрина железом (б), уровней сывороточного железа (в), трансферрина (г) при лечении ЖДА после родов инфузией железа (III) гидроксид олигоизомальтозата и трансфузией эритроцитарной массы (цит. по Holm C. et al., 2016) [31].

Звёздочками обозначена достоверность различий между показателями двух групп ($p < 0,05$).

дозу — 1500 мг железа (III) гидроксид олигоизомальтозата, растворённую 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 приём оральных железосодержащих препаратов. Результаты данного исследования показали, что эффективность внутривенной 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

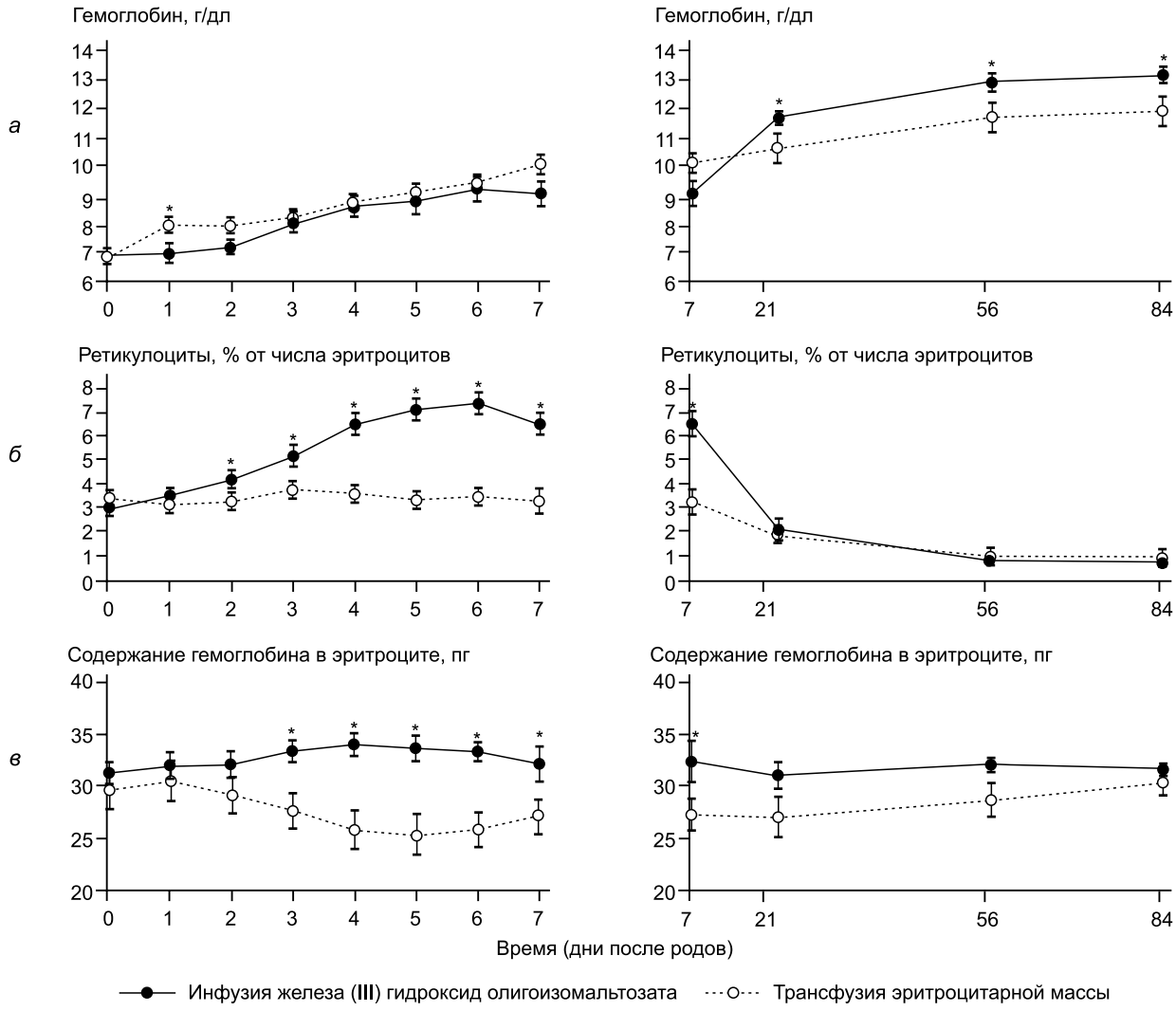

Рис. 3. Сравнение уровня гемоглобина и ретикулоцитов (% от числа эритроцитов) при лечении ЖДА после родов инфузией железа (III) гидроксид олигоизомальтозата и трансфузией эритроцитарной массы (цит. по Holm C. et al., 2016) [31].
а — уровень гемоглобина; б — число ретикулоцитов (% от числа эритроцитов); в — содержание гемоглобина в эритроците. Звёздочками 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 всё ещё 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 тяжёлой степени тяжести. Эффект внутривенного введения препарата выражается в более быстром по сравнению с приёмом 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 тяжёлой степени тяжести, особенно у пациенток, желающих избежать трансфузии эритроцитарной массы. Данный препарат в правильно

подобранной дозе также может быть введён однократно и пациентам с лёгкой степенью железодефицитной анемии, особенно при наличии противопоказаний для перорального приёма 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., Масчан 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 Рогачёва» Минздрава России. М.; 2015: 3-4 .
3. *Регистр лекарственных средств России.* 2019. https://www.pda.risnet.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. Озолиня Л.А., Керчелаева 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 "FNCs DGOI named after Dmitry Rogachev «Ministry of Health of Russia. [Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu zhelezodefitsitnoĭ anemii. Obshchestvennaya organizatsiya «Natsional'noye obshchestvo detskikh gematologov, onkologov»; FGBU «FNKTS DGOI im. Dmitriya Rogachëva» Minzdrava Rossii]. Moscow; 2015: 3-4. (in Russian)
3. *The Register of Medicines of Russia. 2019. [Registr lekarstvennykh sredstv Rossii. 2019]*. https://www.pda.risnet.ru (available 12.07.19). (in Russian)
4. Vidal. *Directory of medicines. [Spravochnik lekarstvennykh sredstv].* https://www.vidal.ru (available on 07/10/19). (in Russian)
5. *Compendium 2018 — drugs. [Kompendium 2018 — lekarstvennyye 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., Kothari J. et al. A randomized, open-label trial of iron isomaltoside 1000 (Monofer®) compared with iron sucrose (Venofer®) as maintenance therapy in haemodialysispatients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30: 1577-89.
8. Hildebrandt P.R., Bruun N.E., 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.F., 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.I., Rasmussen A.S., Thomsen L.L. Intravenous iron isomaltoside 1000 (Monofer®) reduces postoperative anaemia in preoperatively non-anaemic patients undergoing elective or subacute coronary artery bypass graft, valve replacement or a combination there of: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial (the PROTECT trial). *Vox. Sang.* 2015; 109: 257-66.
11. Reinisch W., Staun M., Tandon 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 (PROCEED). *Am. J. Gastroenterol*. 2013; 108:1877-88.
12. Reinisch W., Altorjay I., Zsigmond F., 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 L.L., Norgaard A., Langhoff-Roos J. Intravenous iron isomaltoside 1000 (Monofer) adminisered by a high single dose infusion or standard medical care for the treatment of fatigue in women after postpartum haemorrhage: a randomized controlled trial. *Int. J. Gynecol. Obstet*. 2015;131(Suppl. 5): E118.
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., Saxena 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. Birgegard 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. Hébert 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. *N. Engl. J. Med*. 1999; 340(13):1056].
19. Holm C., Thomsen L.L., 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 E., Modiano M.R., Achebe M.M., Thomsen L.L., 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., Khardori R. Severe hypophosphatemia: pathophysiologic 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., Ciniglio 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., Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annul. Rev. Med*. 2010; 61: 91-104.
28. Wolf M., White K.E. 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. Ozolinya L.A., Kerchelayeva S.B., Razdobreyev I.A. *Meditsinskiy sovet*. 2017; (13): 26-32. (in Russian)
31. Holm C., Thomsen L.L., 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

Поступила 13.09.2019
Принята к печати 21.10.2019