

Железодефицитная анемия беременных: оценка рисков и различных вариантов терапии

Чернов Вениамин Михайлович

Нижний Новгород, 12 ноября 2019 г.

**«Современные методы диагностики и лечения акушерской и
гинекологической патологии»**

Лекция организована при поддержке компании Vifor.

Информация по лекарственному препарату компании Vifor предоставляется исключительно в рамках зарегистрированных в РФ показаний. Мнение лектора может не совпадать с точкой зрения компании Vifor

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ):

**Ежегодно в мире у 35 – 75% беременных
женщин выявляется анемия**

World Health Organization. The prevalence of anemia in women: a tabulation of available information. Geneva: WHO, 1992 (WHO/MCH/MSM/92.2)

Норма гемоглобина у беременных женщин

ВОЗ 1965 г.

Гемоглобин 100 г/л и более

World Health Organization,
1965.

Tech.Rep.Ser. 302

ВОЗ 1968 г.

Гемоглобин 110 г/л и более

World Health Organization,
1968.

Tech.Rep.Ser. 405: 5-37

CDC 1989 г.

I триместр гемоглобин 110 г/л

II триместр гемоглобин 105 г/л

III триместр гемоглобин 110 г/л

Сразу после родов 100 г/л

Center of Disease Control
(CDC). MMWR, 1989;
38(22):400-404

Осложнения или нежелательные явления анемии во время беременности

Со стороны матери:

- Сердечная недостаточность.
- Смерть.
- Септицемия.
- Преждевременные роды.
- Плохая переносимость хронических заболеваний, например, сердечной недостаточности.
- Послеродовые кровотечения.
- Плохая переносимость небольшой кровопотери (риск гемотрансфузий).
- Слабость родовой деятельности во время второго этапа родов.
- Нехватка молока при лактации.
- Низкая питательная ценность грудного молока.
- Тромбоз глубоких вен.
- Послеродовой психоз.
- Когнитивные нарушения.

Со стороны плода/ребенка:

- Нарушение роста плаценты.
- Задержка внутриутробного развития.
- Внутриутробная гибель плода.
- Риск преждевременных родов.
- Низкая масса тела при рождении.
- Анемия.
- Низкая оценка по шкале Апгар.
- Неврологические нарушения.
- Увеличение детской смертности.

[Muñoz M](#), [Peña-Rosas JP](#), [Robinson S](#), [Milman N](#), [Holzgreve W](#), [Breymann C](#), [Goffinet F](#), [Nizard J](#), [Christory E](#), [Samama CM](#), [Hardy JF](#). Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. [Transfus Med](#). 2018 Feb;28(1):22-39. doi: 10.1111/tme.12443. Epub 2017 Jul 19.

Менеджмент крови пациента это:

своевременное применение научно-обоснованных медицинских и хирургических подходов, направленных на поддержание концентрации гемоглобина, нормализацию гемостаза и минимизацию кровопотерь с целью улучшения результатов лечения пациента.

Три основных принципа менеджмента крови пациента

1-ый принцип:

**Оптимизация
кроветворения**

2-й принцип:

**Минимизация
кровопотери**

3-й принцип:

**Контроль
анемии**



Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement

M. Muñoz,¹ J. P. Peña-Rosas,² S. Robinson,³ N. Millman,⁴ W. Holzgreve,⁵ C. Breymann,⁶ F. Goffinet,⁷ J. Nizard,⁸ F. Christy,⁹ C.-M. Samama¹⁰ & J.-F. Hardy¹¹

Менеджмент крови пациента в акушерстве: лечение анемии и дефицитных анемий во время беременности и в послеродовом периоде: консенсус Совета экспертов по улучшению менеджмента крови пациента и нормализации гемостаза (the Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis–NATA)

Диагностика и классификация	Класс
Развернутый клинический скрининг на наличие анемии при постановке на учет и на 28 неделе беременности, а также в любой период при появлении симптомов анемии.	1A
У женщины с микроцитарной или нормоцитарной анемией железodefицит (ЖД) должен быть подтвержден тестом с пероральным железом (если только не известно, что у нее гемоглобинопатия) или определением ферритина сыворотки крови.	1B
В отсутствие повышения гемоглобина (Hb) в ответ на тест с пероральным железом, проведенный правильно, мы рекомендуем дальнейшую оценку состояния железа путем проверки сывороточного ферритина и рассмотрение вопроса о дополнительной лабораторной диагностике.	1C
У анемичных женщин Средиземноморья, Ближнего и Дальнего Востока и африканского происхождения, мы рекомендуем подтвердить наличие или отсутствие гемоглобинопатии либо селективным путем (на основе опросника о семейном анамнезе), либо провести скрининг на гемоглобинопатию в зависимости от демографии.	1C
Женщинам с анемией и известной гемоглобинопатией должен определяться ферритин сыворотки и должны назначаться пероральные препараты железа, если ферритин сыворотки у них <30 нг/мл.	1B
Профилактика	Класс
В регионах с высокой распространенностью анемии у беременных мы рекомендуем ежедневный пероральный прием железа (30–60 мг) и фолиевой кислоты (400 мкг) в рамках обычной дородовой помощи для снижения риска анемии и ЖД матери и низкой массы тела новорожденного.	1B
В зонах с низкой распространенностью анемии беременных, женщинам без анемии, но с высоким риском ЖД, должен исследоваться ферритин сыворотки и должны назначаться препараты перорального железа (30–60 мг/день), если ферритин сыворотки <30 нг/мл.	1C

Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement

M. Muñoz,¹ J. P. Peña-Rosas,² S. Robinson,³ N. Milman,⁴ W. Holzgreve,⁵ C. Breymann,⁶ E. Goffinet,⁷ J. Nizard,⁸ F. Christy,⁹ C.-M. Samama¹⁰ & J.-F. Hardy¹¹

Менеджмент крови пациента в акушерстве: лечение анемии и дефицитных анемий во время беременности и в послеродовом периоде: консенсус Совета экспертов по улучшению менеджмента крови пациента и нормализации гемостаза (the Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis – NATA)

Терапия пероральными препаратами железа

Класс

Рекомендуется лечение ЖДА легкой и среднетяжелой степени (Hb ≥ 80 г/л) в начале беременности (первый и второй триместр) пероральными (п/о) препаратами железа (80-100 мг/день) и фолиевой кислотой (400 мг/ день).

1B

При нормализации Hb рекомендуется продолжить терапию п/о препаратами железа в течение минимум 3 месяцев для пополнения запасов железа.

1A

Терапия внутривенными препаратами железа

Класс

Применение внутривенных (в/в) препаратов железа следует рассматривать у женщин с тяжелой ЖДА (Hb < 80 г/л) или недавно диагностированной ЖДА после 34 недель беременности.

1B

Рекомендуется рассмотреть вопрос о введении в/в железа у женщин с подтвержденной ЖДА, которые не отвечают на правильное применение п/о железа (увеличение концентрации Hb < 10 или 20 г/л через 2 или 4 недели соответственно или при непереносимости п/о препаратов железа, если гестационный срок > 14 недель).

1B

Терапия ЭПО

Класс

Стимуляторы эритропоэза (ЭПО) следует рассмотреть к применению у женщин с умеренной и тяжелой степенью анемии, не реагирующих на терапию в/в железом из-за неправильного синтеза и/или ответа на уровень эндогенного эритропоэтина, после консультации с гематологом.

2C

Гемотрансфузии

Класс

Рекомендуется направление в клинику при наличии значительных симптомов анемии и/или тяжелой степени анемии (Hb < 70 г/л) или на позднем сроке беременности (> 34 недель).

1C

Рекомендовано наличие в акушерских подразделениях рекомендаций по переливанию эритроцитарной массы у женщин с антенатальной и послеродовой анемией, не сопровождающейся активным кровотечением.

1C

При отсутствии кровотечения и необходимости гемотрансфузии рекомендуется трансфузия одной единицы крови с последующей клинической переоценкой и/или измерением Hb для определения необходимости дальнейших трансфузий.

1C

Трансфузии эритроцитов в лечении анемии беременных

Должны быть исключением, а не правилом.

Показания к трансфузии эритроцитов при анемии беременных: гемоглобин 40 – 50 г/л с декомпенсированной гемодинамикой.

Трансфузии эритроцитов беременным женщинам с анемией в клинике акушерства и гинекологии Университетской клиники Цюриха (Швейцария) проводятся 0,5 – 1% больных в год.

[Perewusnyk G, Huch R, Huch A, Breymann C.](#)

Parenteral iron therapy in obstetrics: 8 years experience with iron-sucrose complex.

[r J Nutr.](#) 2002 Jul;88(1):3-10.

Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации № 363 от 25.11.2002 г. «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови»

Согласно приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации № 363 от 25.11.2002 г., гемотрансфузии при снижении концентрации гемоглобина менее 70 – 80 г/л показаны в случае **острых постгеморрагических анемий**, при одномоментном снижении гематокрита до 25% и менее.

При **хронических анемиях** главной задачей является устранение причины, вызвавшей анемию, и гемотрансфузии назначаются только для коррекции важнейших симптомов, обусловленных гипоксией вследствие снижения гемоглобина и не поддающихся основной патогенетической терапии.

Российские клинические протоколы лечения анемии у беременных женщин и гинекологических больных

СОГЛАСОВАНО:

Главный внештатный специалист
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
по акушерству и гинекологии
академик РАН, профессор


Л.В. Адамян
«24» октября 2015 г.


УТВЕРЖДАЮ:

Президент Российского общества
акушеров-гинекологов
академик РАН, профессор


В.Н. Серов
«24» октября 2015 г.


СОГЛАСОВАНО:

Главный внештатный специалист
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
по акушерству и гинекологии
академик РАН, профессор


Л.В. Адамян
«24» октября 2014 г.


УТВЕРЖДАЮ:

Президент Российского общества
акушеров-гинекологов
академик РАН, профессор


В.Н. Серов
«24» октября 2014 г.


КРОВЕСБЕРЕГАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ У ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Клинические рекомендации
(протокол лечения)

КРОВЕСБЕРЕГАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Клинические рекомендации (протокол)

Бесплодие
Контрацепция
ЗГТ

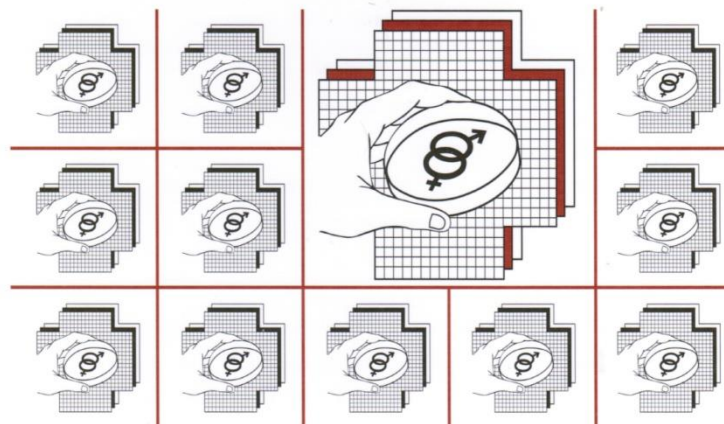
ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКЦИИ

ISSN 1025-7217 (Print)
ISSN 2309-4885 (Online)

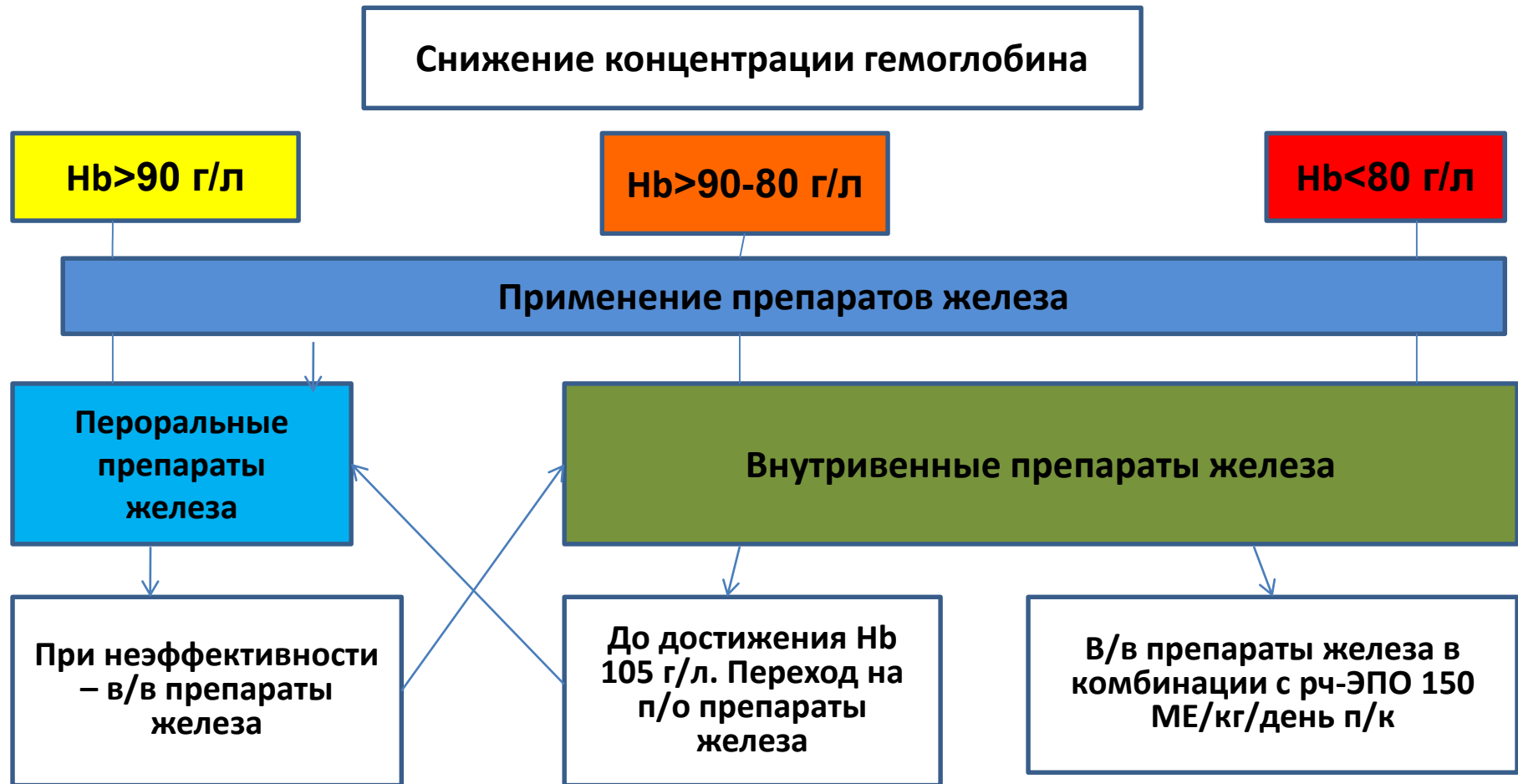
Том 23 **6/2017** Основан в 1995 г.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ (СПЕЦВЫПУСК)

Под редакцией Л.В. Адамян, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, О.С. Филиппова



Алгоритм лечения железодефицитной анемии у беременных женщин



Приказ Минздрава России № 103Н от 28 февраля 2019 г.


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)


ЗАРЕГИСТРИРОВАНО
Регистрационный № 54588
от 08.02.2019
№ 103Н

ПРИКАЗ

28 февраля 2019 г.

Москва

Об утверждении
порядка и сроков разработки клинических рекомендаций,
их пересмотра, типовой формы клинических
рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной
обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации

В соответствии с частью 9 статьи 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г.
№ 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»
(Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724; 2015,
№ 10, ст. 1425; 2017, № 31, ст. 4791; 2018, № 53, ст. 8415) п р и к а з ы в а ю:

Утвердить:

- порядок и сроки разработки клинических рекомендаций, их пересмотра
согласно приложению № 1;
- типовую форму клинических рекомендаций согласно приложению № 2;
- требования к структуре клинических рекомендаций, составу и научной
обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации согласно
приложению № 3.

Министр  В.И. Скворцова

Об утверждении порядка и сроков
разработки клинических
рекомендаций, их пересмотра,
типовой формы клинических
рекомендаций и требований к их
структуре, составу и научной
обоснованности включаемой в
клинические рекомендации
информации.

**Вопрос: чем лучше лечить ЖДА?
Солевыми препаратами железа или Fe (III)
гидроксид полимальтозатом?**

Ответ:

Эффективность одинаковая.

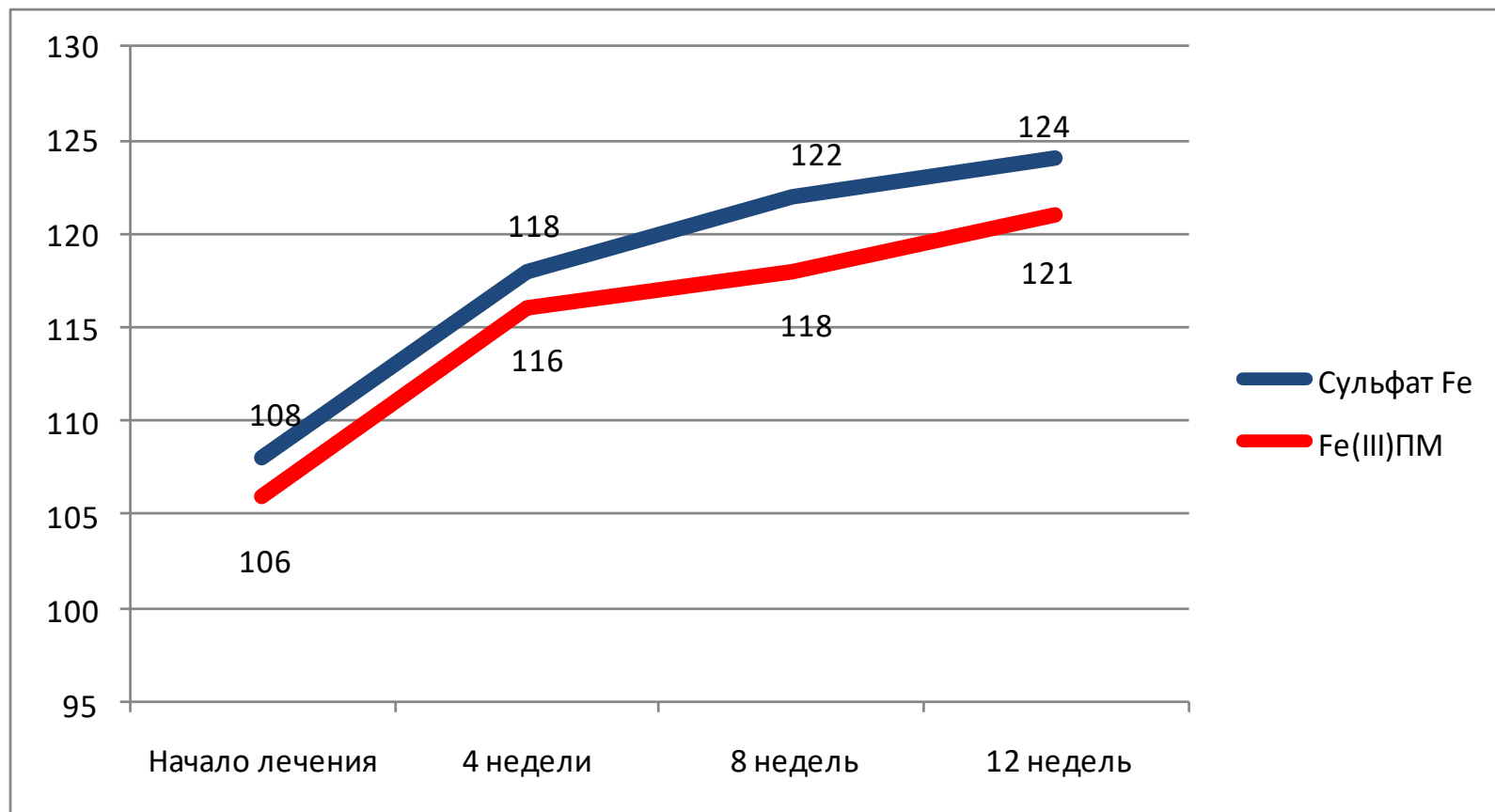
Токсичность различная.

**Доказано в многочисленных рандомизированных
исследованиях!**

Yasa B., Agaoglu L., Unuvar E. Efficacy, tolerability and acceptability of iron hydroxide polymaltose complex versus ferrous sulfate: a randomized trial in pediatric patients with iron deficiency anemia. Int J Pediatr. 2011; 2011: 524520

Ortiz R, Toblli JE, Romero JD, Monterrosa B, Frer C, Macagno E, Breymann C. Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011 Nov;24(11):1347-52.

Сравнение эффективности Fe(III) ПМ и сульфата железа у больных ЖДА легкой степени



(Langstaff F.J. et al., Brit. J. of Clin.Res., 1993, Vol. 4, 191-198)

Нежелательные явления, зарегистрированные у пациентов с ЖДА в процессе лечения препаратами железа

(Yasa B., Agaoglu L., Unuvar E. Efficacy, tolerability and acceptability of iron hydroxide polymaltose complex versus ferrous sulfate: a randomized trial in pediatric patients with iron deficiency anemia. Int J Pediatr. 2011; 2011: 524520)

Нежелательные явления	Препарат Fe (III) гидроксид полимальтозат (n = 52)		Сульфат железа (n = 51)	
	Количество пациентов, у которых были зарегистрированы нежелательные явления			
	абс.	%	абс.	%
Тошнота или боли в животе	9	17,3	9	17,6
Запоры	4	7,6	4	7,8
Тошнота или боли в животе в сочетании с запорами	1	1,9	13	25,4
ВСЕГО:	14	26,8	26	50,8

Эффективность и безопасность перорального железа (III) полимальтозата в сравнении с сульфатом железа у беременных с железодефицитной анемией: многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование

Ortiz R, Toblli JE, Romero JD, Monterrosa B, Frer C, Macagno E, Breymann C.

Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study.

J Matern Fetal Neonatal Med. 2011 Nov;24(11):1347-52.

Цель: Оценка эффективности и безопасности применения железа (III) гидроксид полимальтозата против сульфата железа у беременных с железодефицитной анемией (ЖДА) в рекомендуемых дозах.

Критерии ЖДА беременных: гемоглобин ≤ 105 г/л, сывороточный ферритин ≤ 15 нг/мл и средний объем эритроцита (MCV) < 80 фл.

Дизайн исследования: открытое, рандомизированное, контролируемое многоцентровое.

Объем наблюдений: 80 беременных с ЖДА были рандомизированы на 2 группы: для назначения перорального железа (III) гидроксид полимальтозата или сульфата железа.

Доза препаратов: больные перорально принимали по 100 мг железа 2 раза в день, в течение 90 дней.

Эффективность

- Концентрация гемоглобина на 60 и 90 дни лечения статистически значимо **не отличалась между группами лечения.**
- **Среднее значение повышения гемоглобина (SD) на 90-е сутки лечения составило:**
21,6 ± 6,7 г/л в группе железа (III) гидроксид полимальтозата;
19,3 ± 9,7 г/л в группе сульфата железа (n.s.)
- Среднее значение **сывороточного ферритина** на 90-е сутки лечения составило:
179 ± 38 нг/мл в группе, получившей железа (III) гидроксид полимальтозат;
157 ± 34 нг/мл в группе сульфата железа ($p = 0,014$).

Безопасность

Нежелательные явления (чаще всего тошнота или боли в животе, в сочетании с запорами) статистически значимо реже встречались:

в группе железа (III) гидроксид полимальтозата, у 12 (**29,3%**) из 41 больной;

чем в группе сульфата железа, у 22 (**56,4%**) из 39 больных .
($p = 0,015$).

Ortiz R. et al., J Matern Fetal Neonatal Med. 2011 Nov;24(11):1347-52.

Показания к внутривенной терапии препаратами железа

Состояние	Дефект	Механизм или пример
Непереносимость пероральных препаратов железа	• НЯ со стороны ЖКТ	Токсичное влияние железа на слизистую
Рефрактерность к пероральным препаратам железа	• операции на желудке и ДПК • Инфекция <i>Helicobacter pylori</i> • Целиакия • Аутоиммунный атрофический гастрит • Воспалительные заболевания кишечника • IRIDA (ЖР ЖДА) • ХСН*	• ↓ всасывания (↑ pH, ↓ абсорбирующей поверхности) • ↓ всасывания, кровопотеря • ↓ всасывания • ↓ всасывания • Повреждение слизистой п/о ПЖ; ↓ всасывания • Рецессивное насл., мутация <i>TMPRSS6</i>, ↑ гепцидин • ↓ всасывания
Необходимость быстрой коррекции анемии	• Тяжелая ЖДА • Хроническое кровотечение, не поддающееся лечению с помощью перорального железа	• Беременность (II/III триместры) • Врожденные нарушения свертываемости крови
ЭПО при ХБП	• В/в препараты железа более эффективны, чем пероральные	• Функциональный дефицит железа из-за неэффективности эритропоэза и ↑ концентрации гепцидина, приводящее к ↓ экскреции железа + воспаление
Заменитель переливания эритроцитов	• Отказ по личным причинам (стратегии переливания крови)	• Свидетели Иеговы • Плановые операции
АХБ (отдельные случаи)	• Анемия у онкологических пациентов, получающих лечение ЭПО после ПХТ	• Неэффективность эритропоэза

ЖКТ, желудочно-кишечный тракт; ЭПО, эритропоэтин; ХБП, хроническая болезнь почек; АХБ, анемия хронических болезней; ДПК, двенадцатиперстная кишка; ЖДА, железодефицитная анемия; ПХТ, полихимиотерапия; ЖРЖДА, железорефрактерная ЖДА; ПХТ, полихимиотерапия; ХСН, хроническая сердечная недостаточность; ПЖ, препараты железа; П/О, пероральные.

Внутривенное лечение препаратами железа

- Наиболее гарантированно доставляет железо в костный мозг.
- Больные требуют тщательного клинического наблюдения.
- Может индуцироваться появление «свободного железа».
- Некоторые препараты настолько токсичны, что могут применяться только в режиме низких доз (глюконат).
- Возможны осложнения: перегрузка железом, анафилактоидные реакции (декстран!), отдаленная токсичность, повышение риска инфекций, повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний, повышение риска злокачественных новообразований.

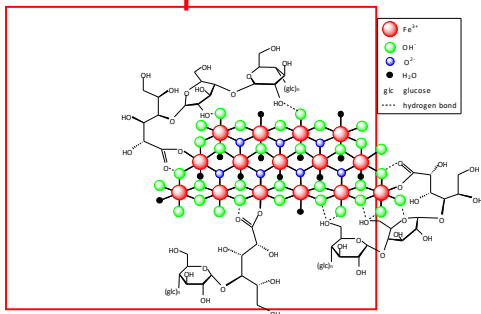
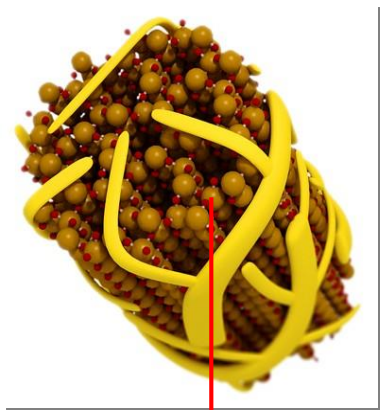
Характеристики различных внутривенных препаратов железа

Характеристика	Глюконат железа	Железа(III) гидроксид сахарозный комплекс	Низкомолекулярный декстран железа	Железа карбоксимальтозат	Железа(III) гидроксид олигоизомальтозат 1000
Торговое наименование	Феррлецит [®]	Венофер [®]	КосмоФер [®] Инфед [®]	Феринжект [®] Инжектафер [®]	Монофер [®]
Сахарозная оболочка	Глюконат (моносахарид)	Сахароза (дисахарид)	Декстран (разветвленный полисахарид)	Карбоксимальтоза (разветвленный полисахарид)	Изомальтоза (линейный олигосахарид)
Молекулярная масса (кД)	289–440	30–60	165	150	150
Период полувыведения из плазмы, ч	1	6	20	16	20
Прямое попадание железа в трансферрин (% от введенной дозы)	5–6	4–5	1–2	1–2	< 1
Содержание железа, мг/мл	12,5	20	50	50	100
Максимально переносимая разовая доза, мг	125	200–300	20 мг/кг	20 мг/кг (максимально 1000 мг за одну инфузию)	20 мг/кг
Премедикация	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Риск развития анафилактического шока	??	??	< 1/10 000	??	< 1/10 000
Риск развития анафилактоидных реакций	< 1/1000	От > 1/10 000 до < 1/1000	От > 1/1000 до < 1/100	От > 1/1000 до < 1/100	От > 1/1000 до < 1/100

Muñoz M, Peña-Rosas JP, Robinson S, Milman N, Holzgreve W, Breymann C, Goffinet F, Nizard J, Christory F, Samama CM, Hardy JF. Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. [Transfus Med.](#)

2018 Feb;28(1):22-39. doi: 10.1111/tme.12443. Epub 2017 Jul 19.

Новая молекула – железа карбоксимальтозат



Эффективная коррекция дефицита железа

- Высокая однократная доза (до 1000 мг железа 1 раз в неделю).
- Быстрое введение:
 - 200 мг железа в инъекции;
 - 1000 мг железа в инфузии в течение 15 мин.

- Селективная доставка в органы кроветворения.

Сниженная иммуногенность

- Не содержит декстрана и производных декстрана.
- Нет перекрестной реакции с антителами к декстрану.
- Нет необходимости в тестовой дозе.

Заключение

- 1. Профилактика и лечение ЖДА у беременных женщин отменяют или снижают многочисленные риски для плода и самой женщины.**
- 2. В РФ имеются все возможности для лечения анемии у беременных женщин.**
- 3. Алгоритм лечения ЖДА у беременных женщин в РФ аналогичен таковому в зарубежных клиниках.**
- 4. Преобладает применение препаратов железа.**
- 5. Значительно снижается применение препаратов эритроцитов.**
- 6. Начинается внедрение в нашей стране принципов менеджмента крови пациента.**
- 7. Создаются новые клинические рекомендации по диагностике и лечению ЖДА у беременных женщин.**

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!