Алгоритм выбора терапии железодефицитной анемии у беременных, кормящих и женщин послеродового периода.

Виноградова М.А.

Зав. отделением репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии

ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

По данным ВОЗ

40%

беременных
женщин
в мире
страдает от анемии

32%

не беременных
женщин в мире
страдает от анемии

http://www.who.int/nutrition/topics/nutrition_globaltargets2025/en2016/

Анемия влияет на исходы беременности

- Связь между материнской анемией и риском неблагоприятных исходов у детей
- 117 метаанализов

Относительный риск развития неблагоприятных исходов для ребенка

Низкая масса при рождении	Преждевременные роды	Перинатальная смерть	Мертворождение
• **1.65** • 56 исследований	• **2.11** • 50 исследований	• **3.01** • 16 исследований	• **1.95** • 11 исследований
95% ДИ 1.45-1.87	95% ДИ 1.76–2.53	95% ДИ 1.92–4.73	95% ДИ 1.15–3.31

p<0,001

Jenny Jung, et al, Effects of hemoglobin levels during pregnancy on adverse maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysisAnn. N.Y. Acad. Sci. (2019) 1–14
© 2019 New York Academy of Sciences.
Взяты показатели, для которых достоверная связь была установлена более чем в 10 исследованиях

Анемия влияет на состояние здоровья матери

Относительный риск развития неблагоприятных исходов для матери

Кесарево сечение	Преэклампсия	Послеродовое кровотечение	Послеродовая анемия
• **1.65**	• **1.15**	• **1.30**	• **3.07**
• 18 исследований	• 9 исследований	• 9 исследований	• 4 исследования
95% ДИ 1.29-2.11	95% ДИ 0.80–1.64	95% ДИ 0.92–1.84	95% ДИ 1.83–5.15

p<0,001

Jenny Jung, et al, Effects of hemoglobin levels during pregnancy on adverse maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysisAnn. N.Y. Acad. Sci. (2019) 1–14 © 2019 New York Academy of Sciences.
Взяты показатели, у которых самый высокий относительный риск

Основные причины анемии у женщин

- Повышенная потребность в микроэлементах/ витаминах, необходимых для синтеза гемоглобина
- Недостаток усвоения (патология ЖКТ, аутоиммунные процессы, воспаление)
- Повышенный расход (кровопотеря)

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ЖДА. Румянцев АГ, Масчан АА, Чернов ВМ, Тарасова ИС. Москва, 2015г.

Женщины репродуктивного возраста

возраст

menarche →	Меноррагия
	Гинекологические заболевания
беременность →	Выкидыш, кровотечение
роды →	Послеродовые кровотечения
менопауза →	Кровотечения в постменопаузе

Почему женщины?

- Больше причин для манифестации геморрагического синдрома

- Больше физиологических периодов с повышенной потребностью в микроэлементах

- больше патологических процессов, сопровождающихся кровопотерей

- нередко сочетание причин

Анемии

Самостоятельное заболевание

Наследственная

Гемоглобинопатии
(колич. - талассемии
кач. – серповидноклеточная)

Мембранопатии-микросфероцитоз
Ферментопатии - недостаточность Г6ФДГ)
Анемия Фанкони

Приобретенная

дефицит

аплазия

гемолиз

дизэритропоэз

Симптоматическое изменение при иной нозологии

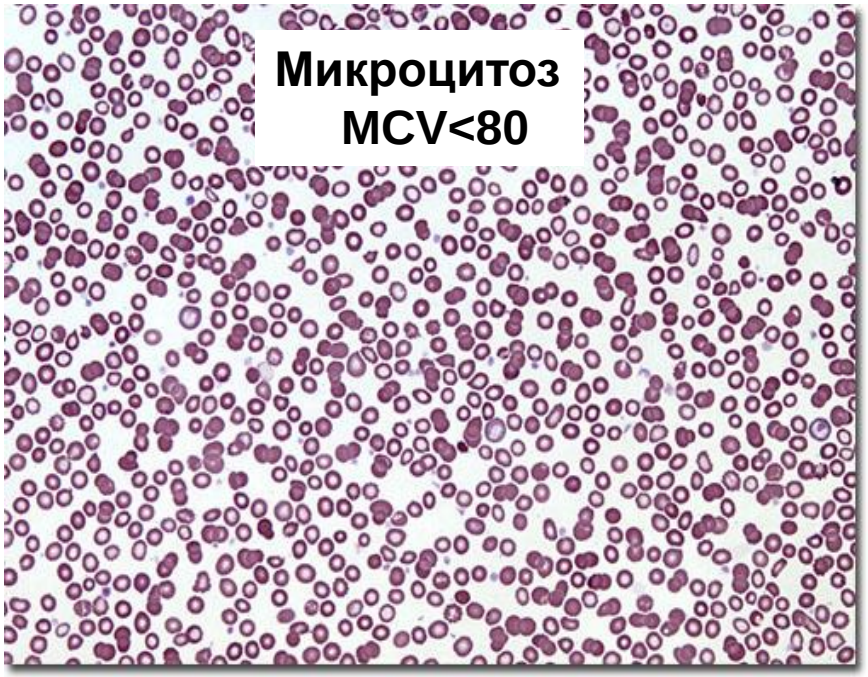
- гемобластозы
- опухоли
- алкоголизм
- коллагенозы
- ХПН
-хронич воспаление

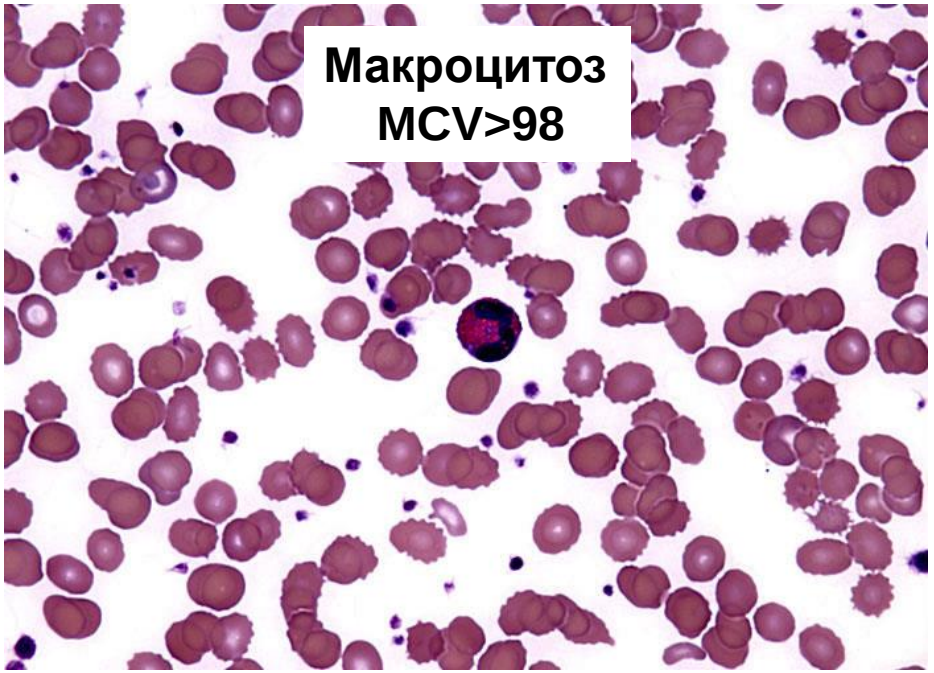
Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ЖДА. Румянцев АГ, Масчан АА, Чернов ВМ, Тарасова ИС. Москва, 2015г.

Приобретенные анемии

Дефицит

- железа
- сочетанный
- B12
- Фолиевой кислоты





Высокий показатель ширины распределения эритроцитов (RDW) – дефицит нескольких необходимых для эритропоэза компонентов.

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ЖДА. Румянцев АГ, Масчан АА, Чернов ВМ, Тарасова ИС. Москва, 2015г.

Причины макроцитарных анемий

Дефицит витамина B12

- Строгое вегетарианство
- Дивертикулез тонкой кишки, Болезнь Крона — Терапия B12
- Дифиллоботриоз
- Болезнь Аддисона-Бирмера

врожденная и приобретеная- антитела — +

- Резекция желудка

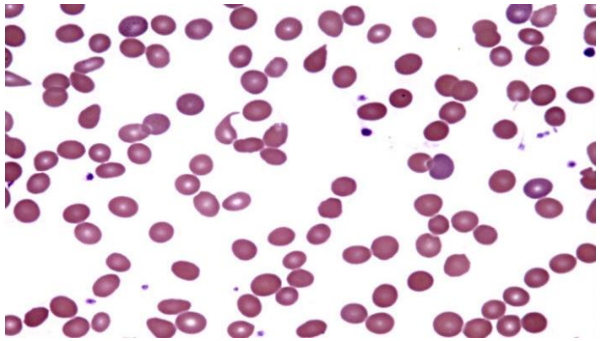
Дефицит фолиевой кислоты

- Неполноценное питание
- Беременность
- Сердечная недостаточность — Терапия фолиевой кислотой
- Гемолиз
- Целиакия, Болезнь Крона
- Ревматоидный артрит
- Гемодиализ
- Заболевания печени
- Тяжелый атопический дерматит

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ЖДА. Румянцев АГ, Масчан АА, Чернов ВМ, Тарасова ИС. Москва, 2015г.

Анемии
Гемолиз

- Аутоиммунный

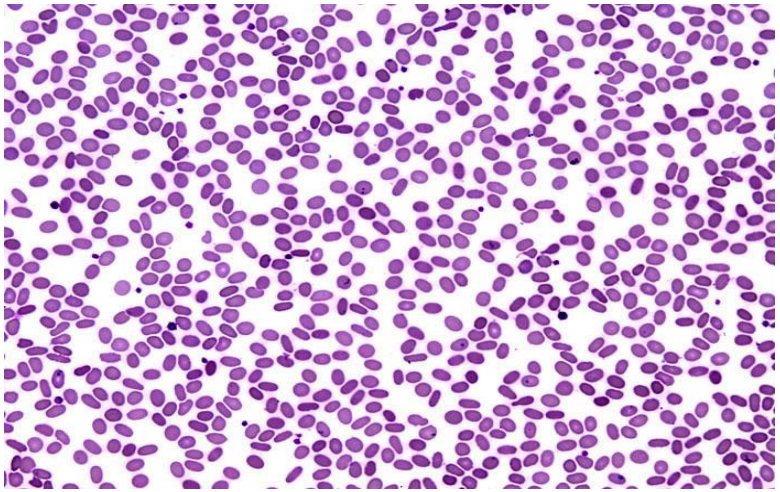


Прямая проба Кумбса «+»
(наличие антиэритроцитарных
антител – тепловых или холодовых)

- Аллоиммунный

Гемолитические трансфузионные реакции
Гемолитическая б-нь новорожденных

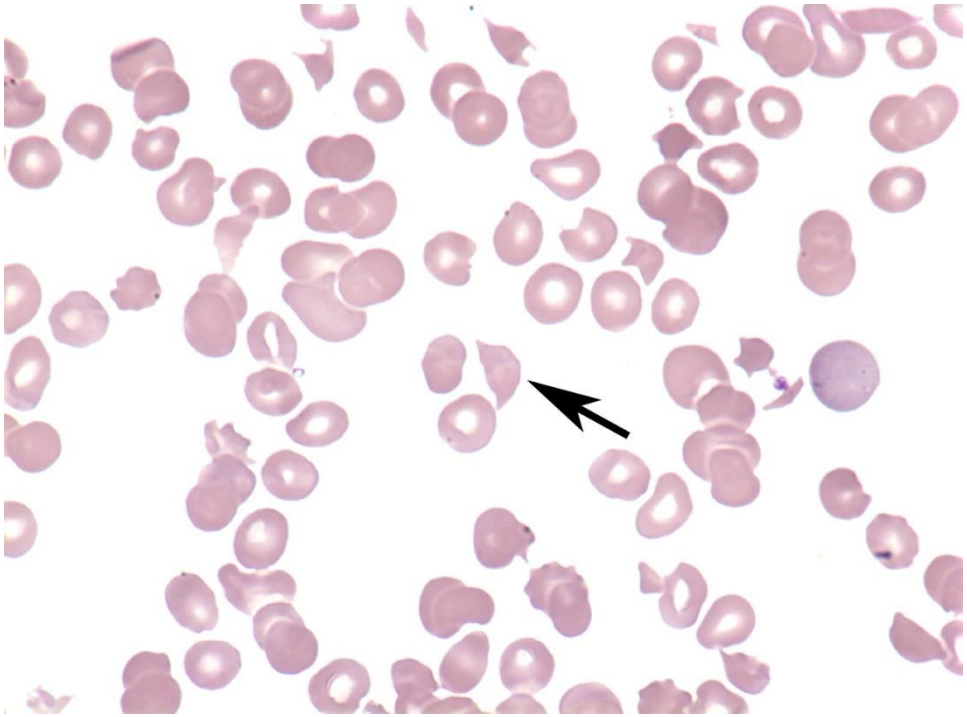
- Неиммунный



Наследственный (гемоглобинопатии, ферментопатии, мембранопатии)
Механический
Токсический гемолиз (химические вещества,лекарства, яды, инфекции)
Гиперспленизм
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
Микроангиопатический

Микроангиопатическая гемолитическая анемия

Патологическое состояние, характеризующееся снижением гемоглобина с фрагментацией эритроцитов **(шизоцитоз)** и повышением уровня ЛДГ в результате внутрисосудистого гемолиза, происходящего вследствие отложения фибрина внутри артериол и капилляров. Распространение микротромбов может вызывать **тромбоцитопению**



Peter Maslak; Lisa Suthern;, ASH Image Bank 2011; 2011-4049

Клинико-лабораторные проявления ТМА

Тромбоцитопения

потребления

<150 000

или >25% снижение
от исходного уровня

и

Микроангиопатический гемолиз

Шизоциты > 1% и/или:

подъем ЛДГ

снижение гаптоглобина

снижение гемоглобина

Микрососудистые тромбозы -

Ишемическое поражение органов:

Неврологические симптомы

Спутанность сознания и/или судороги и/или другие церебральные нарушения[5]

Нарушение функции почек

Подъем креатинина и/или

снижение рСКФ

подъем артериального давления
отклонение в общем анализе мочи

Желудочно-кишечные симптомы

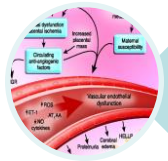
Диарея +/– кровь и/или тошнота/рвота

боли в животе, гастроэнтерит

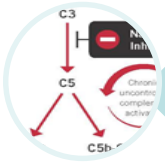
Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ЖДА. Румянцев АГ, Масчан АА, Чернов ВМ, Тарасова ИС. Москва, 2015г.

Основные причины развития системных ТМА у женщин

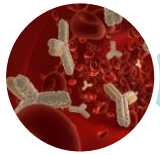
ТТП: тяжелый дефицит активности ADAMTS13 (≤5%). Фактор фон Виллебранда не расщепляется, приводя к чрезмерной агрегации тромбоцитов



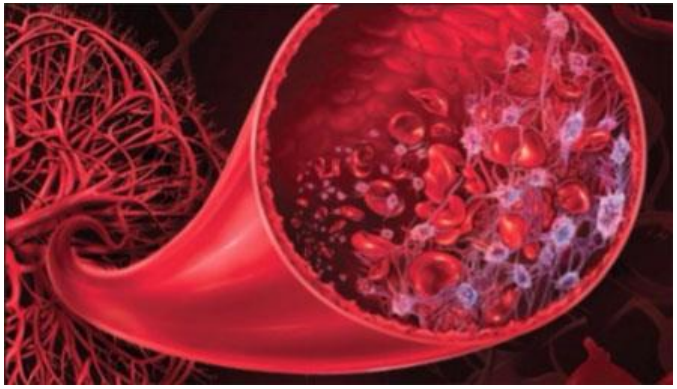
HELLP: вариант системной ТМА с преимущественным поражением печени, вариант тяжелой преэклампсии



аГУС: генетический дефект естественных ингибиторов приводит к хронической, неконтролируемой активации комплемента, вызывая непрерывное повреждение эндотелиоцитов и агрегацию тромбоцитов



КАФС: антифосфолипидные антитела приводят к фульминантной ТМА с поражением более 3 органов и систем



Adapted from Karpman.*Läkartidningen*. 2008;105:1096-1101.

Анемия
Аплазия

- Апластическая анемия
- Парциальная красно-клеточная аплазия

Критерии диагноза АА:

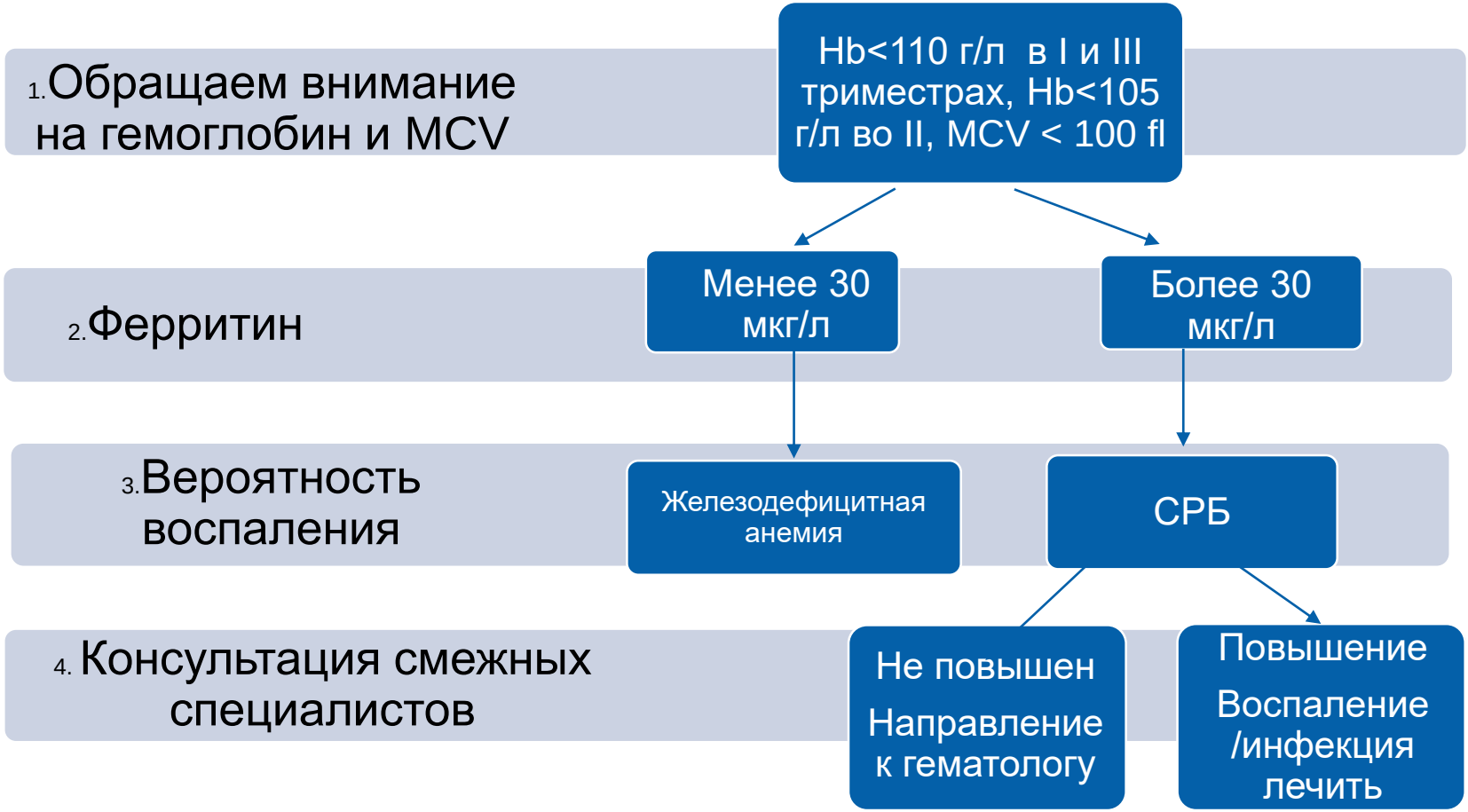
- Трехростковая

панцитопения в гемограмме

- гипо-/аплазия костного мозга

при гистологическом исследовании

Диагностический алгоритм ЖДА у беременных



Серов ВН, Виноградова МА, Демихов ВГ и др.РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ«АЛГОРИТМЫ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ, ЖЕНЩИН В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ И КОРМЯЩИХ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ» 20 МАЯ 2019 Г., МОСКВА, АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ № 8 /2019

Дефицит железа

Самая распространенная проблема здравоохранения в мире, связанная с пищевым дефицитом –

200 млн. населения [*Schumann, K, 1998*].

50% - анемия.

Женщины репродуктивного возраста наиболее подвержены –

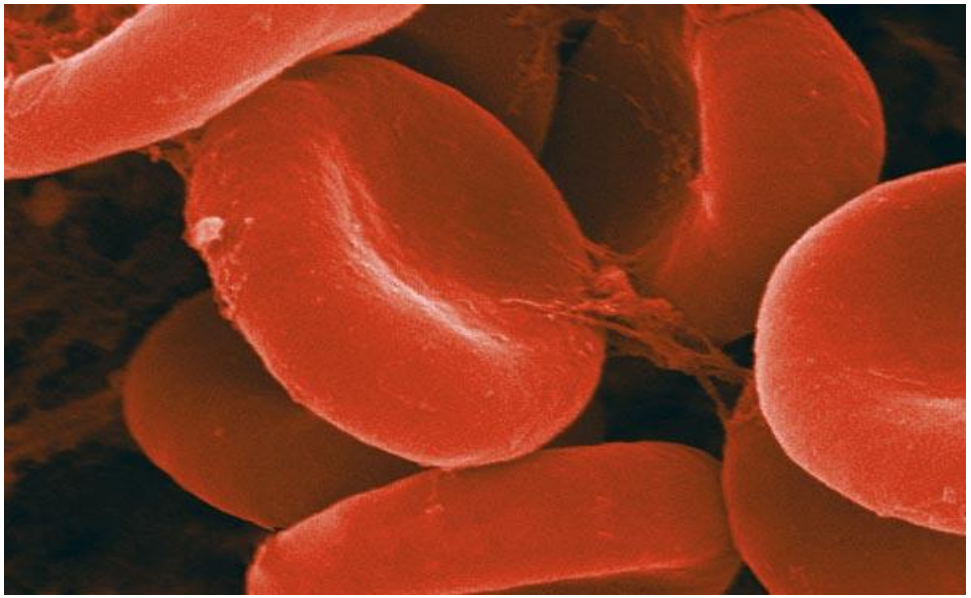
регулярная менструальная кровопотеря

периоды беременности и лактации

+ нередко особенности питания

Диагностические критерии дефицита железа

- Снижение железа сыворотки
- **Снижение ферритина сыворотки**
- Повышение ОЖСС
- Уменьшение насыщения трансферрина железом



- Микроцитоз, пойкилоцитоз, гипохромия, анизохромия, снижение средней концентрации гемоглобина в эритроците
- Ретикулоциты в норме (вне кровотечения и терапии)
- Лейкоциты чаще в пределах нормы
- Тромбоциты – норма или незначительное повышение

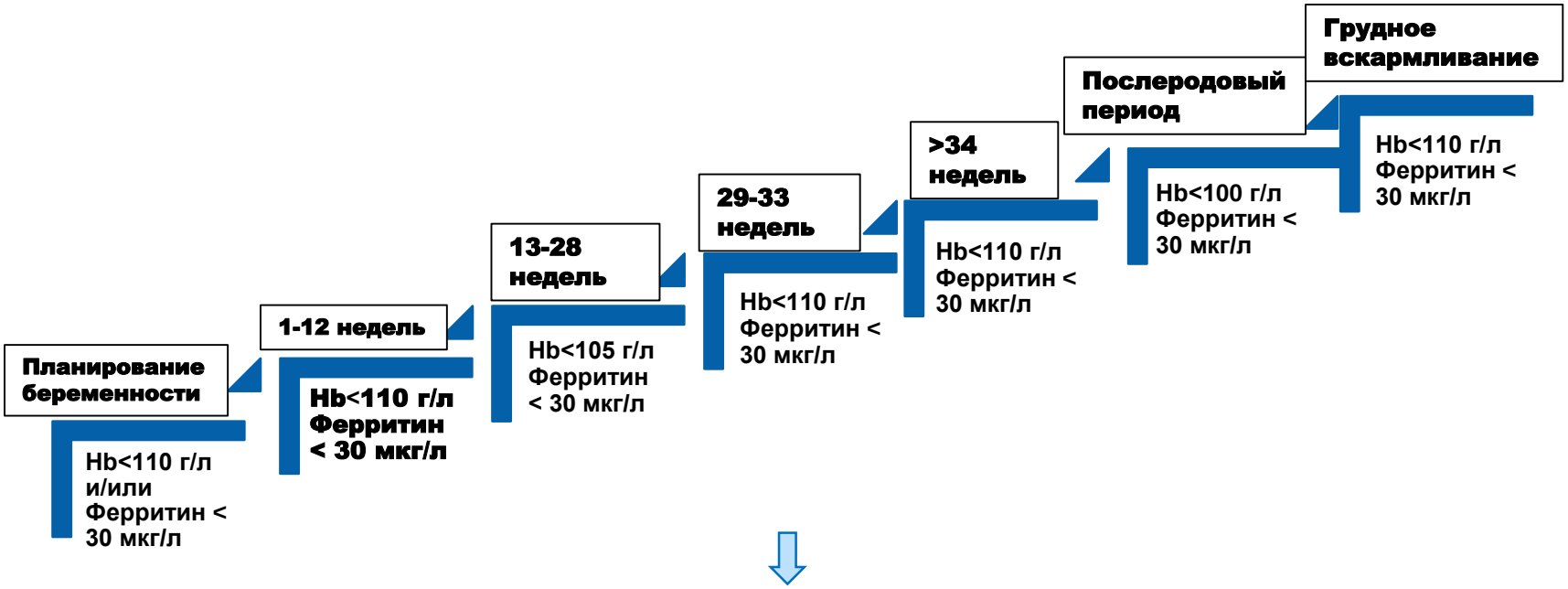
Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ЖДА. Румянцев АГ, Масчан АА, Чернов ВМ, Тарасова ИС. Москва, 2015г.

Фазы развития железодефицита

Лечение железодефицитной анемии

- История– morbus virginum – J. Lange, 1554
  chlorosis - J. Varandal (1615)
- 1681г терапии per os Sydenham
- Бестужевские капли 1725 (хлорид железа + спирт-эфирная смесь)
- 1832 – Pierre Blaud – сульфат железа + карбонат калия
- 1893 – парентерально - Ральф Стокман
  Железа сульфат, глюконат, фумарат
- До 70%- побочные эффекты со стороны ЖКТ

Алгоритмы ведения анемии у женщин на этапе планирования, ведения беременности и в послеродовом периоде



Препарат железа внутрь:

Солевой препарат железа (II) 160-200 мг/сут или Fe (III) гидроксид полимальтозат 100-300 мг/сут до нормализации Hb,
после нормализации Hb солевой препарат железа - 50 мг/сут,
Fe (III) гидроксид полимальтозат - 100 мг/сут

Продолжительность терапии

до нормализации Hb и СФ*	до конца беременности и в периоде лактации (до нормализации Hb и СФ)	до нормализации Hb и СФ*

Серов ВН, Виноградова МА, Демихов ВГ и др.Резолюция совета экспертов«алгоритмы ведения беременных, женщин в послеродовом периоде и кормящих с железодефицитной анемией на амбулаторном этапе» 20 мая 2019 г., МОСКВА, АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ № 8 /2019

* *Обычно длительность курса лечения пероральными препаратами железа составляет от 3 месяцев при легкой анемии до 6 месяцев при тяжелой анемии*

Факторы, определяющие эффективность терапии ЖДА

- Правильность установления диагноза ЖДА
- Адекватность назначенной дозы препарата железа
- Длительность лечения
- Приверженность пациента лечению и выполнению всех назначений
- Отсутствие патологии ЖКТ
- Удовлетворительная переносимость препарата

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ЖДА. Румянцев АГ, Масчан АА, Чернов ВМ, Тарасова ИС. Москва, 2015г.

Критерии эффективности проводимой ферротерапии

- Ретикулоцитарный криз – через 4-7 дней терапии
- Повышение уровня Hb (не менее 10 г/л через месяц терапии)
- Исчезновение клинических проявлений анемии
- Повышение ферритина сыворотки >30-50 мкг/л через 3-6 мес. лечения (насыщение депо железа)

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ЖДА. Румянцев АГ, Масчан АА, Чернов ВМ, Тарасова ИС. Москва, 2015г.

Почему терапия может быть неэффективной?

- Ошибочный диагноз ЖДА
- Наличие латентных сопутствующих заболеваний: острые и хронические инфекции
- Недостаточная доза препарата, употребление железосодержащих препаратов с другими лекарствами, способными значительно снизить абсорбцию железа в ЖКТ
- Неконтролируемые кровотечения
- Синдром нарушенного всасывания железа
- Отказ от приема препаратов железа
- Неадекватно низкая степени тяжести анемии продукция ЭПО

1. Абдурахманов Д. Т. Железодефицитная анемия при заболеваниях желудочно-кишечного тракта //Фарматека. – 2012. – Т. 12. – С. 9-14.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ЖДА. 2015г
3. Выхристюк Ю. В. и др. Железодефицитная анемия у беременных: принципы лечения и профилактики //Лечебное дело. – 2017. – №. 1.

Особые клинические ситуации для назначения парентеральных форм железа во время беременности

Парентеральное введение препарата железа разрешено со II триместра беременности при:

ЖДА и анемия смешанного генеза с Hb < 80 г/л

ЖДА после 34 недель беременности (при анемии менее 80 г/л в сочетании с препаратами эритропоэтина)

Резистентность к пероральной ферротерапии
(гемоглобин менее 105 г/л после месяца терапии)

Непереносимость пероральных препаратов железа

Диагноз патологии ЖКТ с нарушением усвоения железа (синдром мальабсорбции, болезнь Крона, H. pylori инфекция, целиакия)

Серов ВН, Виноградова МА, Демихов ВГ и др. Резолюция совета экспертов«алгоритмы ведения беременных, Женщин в послеродовом периоде и кормящих с железодефицитной анемией на амбулаторном этапе» 20 мая 2019 г., МОСКВА, АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ № 8 /2019

Обследование для уточнения генеза анемии

- Клинический анализ крови + ретикулоциты + СОЭ
- Биохимический анализ крови
- Маркеры системных заболеваний соединительной ткани
- Серологическое исследование на предмет вирусов группы герпеса, гепатитов, ВИЧ
- УЗИ брюшной полости, ЭГДС, колоноскопия, рентгенграфия грудной клетки
- Исследование показателей обмена железа, фолиевой кислоты, витамина В12, эритропоэтина
- Маркеры гемолитических анемий (проба Кумбса, гаптоглобин)
- Гепцидин

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ЖДА. Румянцев АГ, Масчан АА, Чернов ВМ, Тарасова ИС. Москва, 2015г.

Гепцидин

Контролирует поступление железа
из энтероцитов и макрофагов в плазму

- **Недостаточность гепцидина** и повышенное всасывание железа –
анемии вследствие неэффективного эритропоэза (перегрузка железом).

- **Избыток гепцидина** как результат генетической инактивации его ингибитора, трансмембранной сериновой протеазы TMPRSS6 –
ЖДА, невосприимчивая к пероральной терапии
препаратами железа (IRIDA).

Повышение гепцидина объясняет железодефицитный эритропоэз анемии хронических заболеваний

Патология, связанная с гепцидином

Снижение (перегрузка железом)	Повышение (железодефицит)
-	-
Наследственный гемохроматоз	IRIDA (рефрактерная ЖДА)
β-талассемия	ЖДА при воспалении/ онкопроцессе
Наследственные дизэритропоэтические анемии	ЖДА при ХПН
Сидеробластная анемия	

На рынке существуют десятки железосодержащих препаратов. Более или менее они обеспечивают насыщение крови железом в высоких концентрациях

Эффективность

Безопасность

Переносимость

N.Melamed, et al. Iron supplementation in pregnancy—does the preparation matter? Arch Gynecol Obstet (2007) 276:601–604

«Идеальный» препарат железа

- Оптимальное содержание железа
- Безопасность
- Простая схема применения
- Отсутствие побочных эффектов

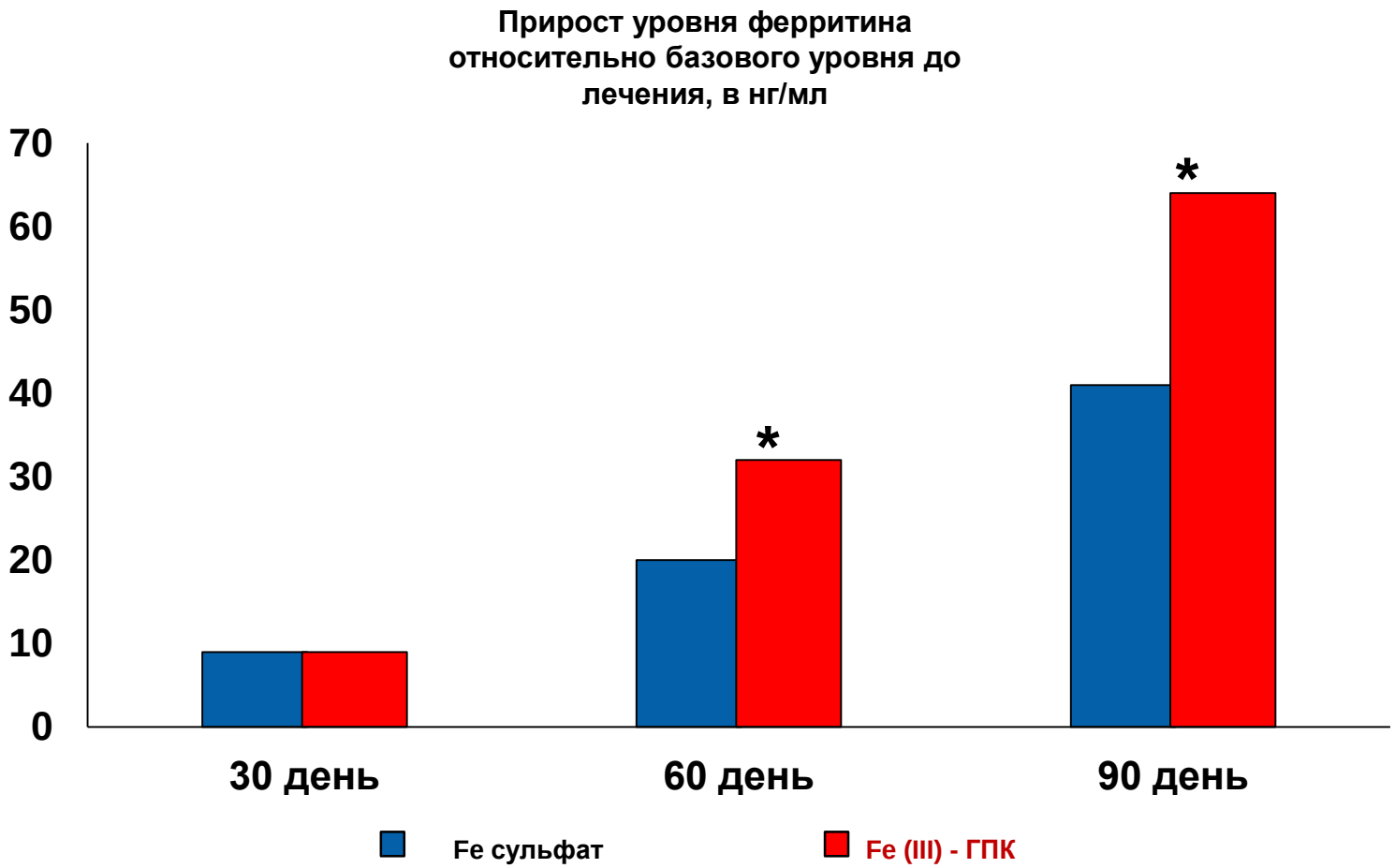
Железа (III)-ГПК: обзор публикаций по группам пациентов

Взрослые		Пожилые	Беременность	Лактация	Младенцы	Дети		Подростки
ЖДА	ЛДЖ/ЖДА	ЖДА	ЖДА	ЖДА	ЖДА	ЖДА	ЛДЖ/ЖДА	ЖДА
Granada *et al.* 2007	Tuomainen *et al.* 2007	Bogdanova *et al.* 2004	Ortiz *et al.* 2011	Soboleva 2001	Almache *et al.* 2005	Yasa *et al.* 2011	Zakharova et al. 2003	Madero 2007
Jacobs *et al.* 2000	Mackintosh *et al.* 1988		Al *et al.* 2005	**Норм.уровень железа**	Del Aguila *et al.* 2004	Madero 2007	Haliotis et al. 1998	Yasa *et al.* 2011
Gedik *et al.* 1995	Rosenberg *et al.* 1979		**Норм.уровень железа**	Malikova *et al.* 2005	Soboleva 2004	Agaoglu *et al.* 2007	Murahovschi et al. 1987	Sözmen *et al.* 2003
Langstaff *et al.* 1993			Geisser *et al.* 1987		Borbolla *et al.* 2000	Kavakli *et al.* 2004	Schmidt et al. 1985	Kavakli *et al.* 2004
Jacobs *et al.* 1993					Arvas *et al.* 2000	Soboleva 2004		**ЛДЖ/ЖДА**
Kaltwasser *et al.* 1987						Soboleva 2003		Devaki *et al.* 2008
Sas *et al.* 1984					Jaber *et al.* 2010	Sözmen *et al.* 2003		
De Campos Guerra *et al.* 1984						Kazyukova *et al.* 2000		
						Andrade *et al.* 1992		

Лечение препаратом Феррум Лек® (железа (III)-гидроксид-полимальтозный комплекс) эффективно повышало уровень гемоглобина и улучшало параметры, свидетельствующие о заполнении депо железа, у пациентов разных возрастных/терапевтических групп

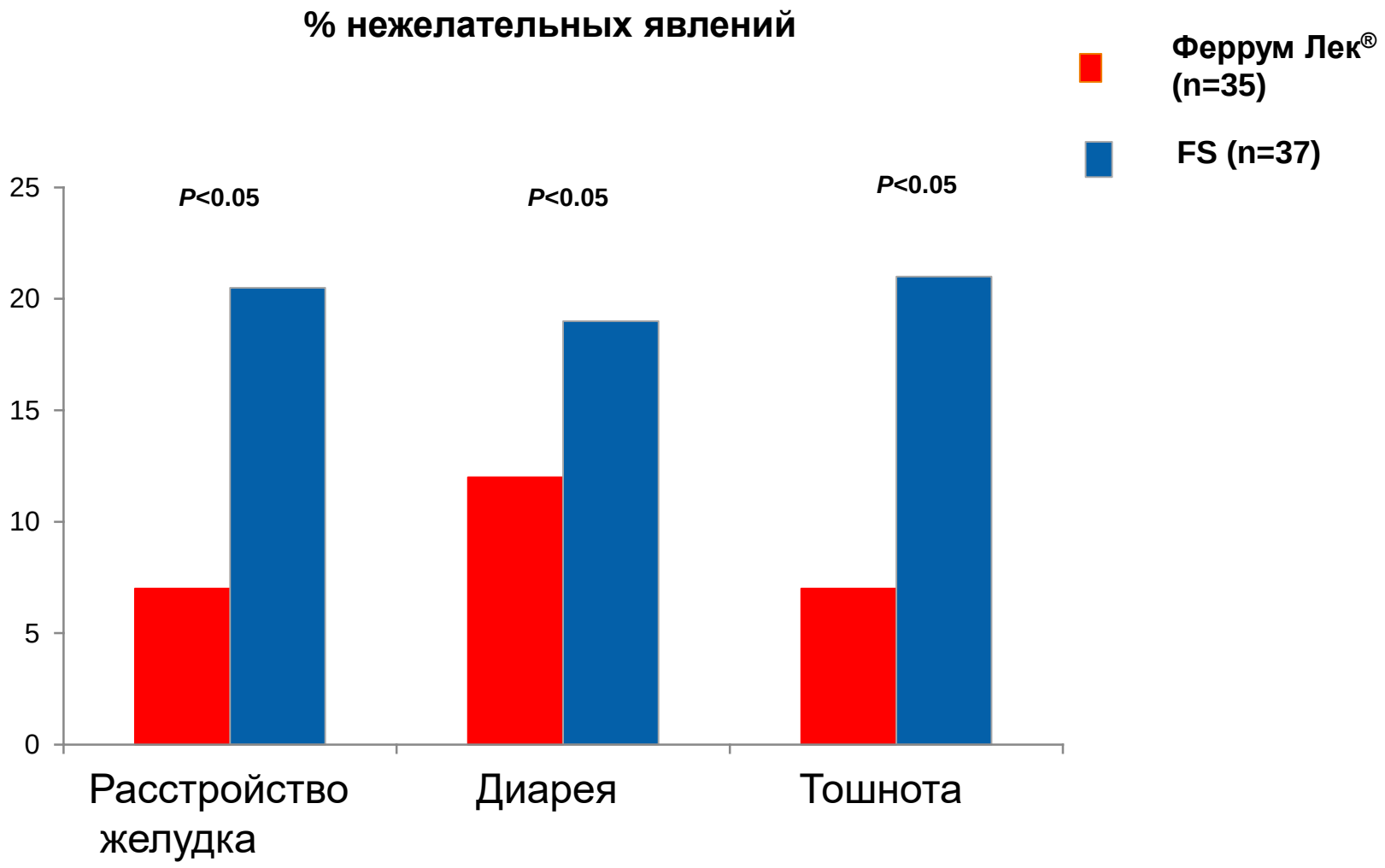
ЛДЖ – латентный дефицит железа
ЖДА – железодефицитная анемия

Fe^{3+} ГПК (Феррум Лек®) быстрее и эффективнее повышает уровень ферритина



Адаптировано Ortiz R et al. The J of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2011.
* - p<0,01 по сравнению с группой, получавшей сульфат железа

Fe^{3+} ГПК (Феррум Лек®) значительно лучше переносится по сравнению с Fe^{2+}



FS, сульфат железа

Modified from Langstaff RJ *et al. Brit J Clin Res* 1993;4:191–198

Феррум Лек® – препарат выбора для терапии железодефицитных состояний

Феррум Лек® (железа (III) гидроксид полимальтозат) для перорального применения

- Доказанное повышение уровня гемоглобина
- Более быстрое заполнение депо по сравнению с солевыми препаратами
- Лучшая переносимость по сравнению с солевыми препаратами
- Приятный шоколадный вкус. Таблетки можно разжевывать или глотать целиком
- Феррум Лек можно принимать во время или сразу после еды. Суточная доза препарата может быть принята в один прием или разделена

Адаптировано Ortiz R et al. The J of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2011.
Адаптировано из Tobilli et al., Arzneimittel-Forschung (Drug Research) 2007
Инструкция к лекарственному препарату Феррум Лек

РУ: П N012698/01, П N012698/02

Феррум Лек® (железа (III) гидроксид декстран) для в/м введения

- Высокая эффективность, удобный способ введения[1]
- Меньший риск серьезных системных побочных эффектов
- Возможность назначения препарата беременным женщинам* (II-III триместр) и детям (с 4 месяцев)[2]
- Финансовая доступность[3]

П N014059/01

* Во II и III триместрах беременности применяют, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

1. В. Б. Петрова, и др. Парентеральное введение лекарственных веществ. Внутривенная капельная инфузия. Учебно-методическое пособие, С.-П., 2013
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Феррум Лек ®
3. В пересчете на 100 мг элементарного железа по данным IMS, Retail prices, по данным за 2017г од

Своевременная интерпретация причины анемии и адекватная терапия позволяют оптимизировать:

- Сроки коррекции анемии
- Качество жизни женщин

Благодарю за внимание!

Перед назначением препарата, ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению

Подготовлено при поддержке ЗАО «Сандоз»
125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3
тел. +7(495) 660-75-09
www.sandoz.ru

RU1911764853

SANDOZ A Novartis Division | 25 лет в России. 25 лет доверия