ORIGINAL ARTICLE

Применение препарата *Юнифер®* как компонента терапии у больных железодефицитной анемией.

А.В.Плоткин, д.м.н.

Keywords:

Anemia, hematological syndrome, DA syndrome, Unifer,

Ключевые слова:

железодефицитная анемия, Юнифер, дефицит железа,

Abstracts.

Deficiency anemia(DA)-hematological syndrome , featuring with the violation of hemoglobin synthesis due to the general iron deficiency in the body. The prevalence of DA is around 30% of world population. Most of the patients are women in reproductive age.

The replacement therapy with iron preparations is the most efficient method of DA syndrome compensation.

Unifer® consists of chelated iron (Fe^{2+}) in the form of water solution. Clinical study consisted of 50 patients (women from 35 to 50 y.o) without acute pathological conditions.

Major group (27 patients) was divided into two subgroups(1st.-14 patients with [Hb] 70-90 g/l,2nd - 15 patients with [Hb] 90-110 g/l. All subgroups were taking Unifer® for 1month. After 1 month 1st [Hb] subgroup- 117 g/ l,2nd [Hb] subgroup- 123 g/l. No side effects. Control group (23 patients) was also divided into two subgroups(1st- 11 patients [Hb]- 70-90g/l, 2nd- 12 patients [Hb]- 90-110 g/l. All subgroups we're taking another consisted iron drugs for 1 month.

After 1 month 1st- [Hb]- 96 g/l, 2nd- [Hb]- 112g/l Control group was taking another consisted iron drug for the second month. After two months 1st - [Hb]- 110 g/l,2nd- [Hb]-118g/l. Side effects were observed. Unifer® demonstrated high efficiency and no side effects due to the chelated iron (Fe2+) biocompatibility and water environment.

В настоящем исследовании рассмотрены основные элементы функционала железа в организме человека, обмен и механизм всасывания железа. А также представлено исследование на 50-ти пациентах с различной формой ЖДА.

Железодефицитная анемия (ЖДА) — гематологический синдром, характеризующийся нарушением синтеза гемоглобина вследствие дефицита железа. В основе анемии лежит тканевая гипоксия, развивающаяся в результате снижения количества гемоглобина вследствие кровопотери, нарушения образования эритроцитов, их деструкции или сочетания этих причин [1, 2].

Дефицит железа встречается почти у 1/3 жителей Земли, а железодефицитная анемия составляет 80–90% среди всех анемий. Распространенность анемий различается от пола, возраста, климато-географических и эколого-производственных причин [1, 3, 4].

Соответствующий дефицит развивается, когда потери железа превышают его поступление 2 мг/сутки, и наблюдается при различных физиологических состояниях и заболеваниях [5, 6].

Железодефицитная (гипохромная, микроцитарная) анемия обычно возникает вследствие снижения ресурсов железа в организме при хронической кровопотере или недостаточном внешнем поступлении железа.

Наиболее уязвимы по развитию железодефицитных состояний женщины репродуктивного возраста вследствие ежемесячной физиологической кровопотери во время менструации, беременные по причине высокой потребности в микроэлементах, дети и подростки — из-за высоких потребностей растущего организма, пожилые люди, страдающие хроническими заболеваниями и имеющие плохое питание.

Железо является незаменимым микроэлементом, играющим важную роль в функционировании клеток многих систем организма, основная из которых — участие железа в процессах тканевого дыхания. Общее количество железа в организме женщины достигает 2–3 г, а его концентрация — 40–50 мг на кг массы тела.

Различают два вида железа: гемовое и негемовое. Гемовое железо входит в состав гемоглобина, содержится лишь в мясных продуктах, легко всасывается, и на его всасывание практически не влияет состав пищи. Негемовое железо находится в свободной ионной форме — двухвалентного или трехвалентного железа. Абсорбция негемового железа (содержится преимущественно в овощах), на которое приходится до 90% железа всего рациона, находится в зависимости от целого ряда факторов.

Основная часть железа входит в состав гемоглобина и миоглобина — 70%; депо железа — 18% (внутриклеточное накопление в форме ферритина и гемосидерина); функционирующее железо — 12% (миоглобин и содержащие железо энзимы); транспортируемое железо — 0,1% (железо, связанное с трансферрином) [7–9].

К наиболее важным железосодержащим соединениям относятся: гемопротеины, структурным компонентом которых является гем (гемоглобин, миоглобин, цитохромы, каталаза, пероксидаза), негемовые ферменты (сукцинатдегидрогеназа, ацетил-КоА-дегидрогеназа, ксантиноксидаза), ферритин, гемосидерин, трансферрин.

Хелат – это комплексное соединение, состоящее из органических веществ (органические кислоты, углеводы, белки, и т.п.) и неорганического вещества, как правило металла (железо, магний и т.п.). В норме слизистая желудка вырабатывает специфические био-хелаты, которые образуют комплексы с атомами металлов (напр. железо 2+), что обеспечивает защиту от окисления, транспорт в тонкий кишечник и высокую биодоступность. Однако хелаты могут вырабатываться в недостаточном количестве в силу ряда патологических состояний и, соответственно, эффективность большинства препаратов, содержащих минеральные комплексы, падает.

Гипохелатный синдром – это симптомо-комплекс, характеризующийся снижением выработки хелатов слизистой желудка и, соответственно, снижением биодоступности минеральных веществ с развитием или усилением тяжести различных заболеваний (напр. анемия).

В слизистой оболочке тонкого кишечника из продуктов питания усваивается только двухвалентное негемовое железо. Чтобы железо могло связаться с белками и поступить в клетку, трехвалентное железо восстанавливается в двухвалентное в результате взаимодействия с определенными ферментами. Потенцирующую роль в этом процессе играет аскорбиновая кислота [10–13]. Затем для поступления в плазму крови и связывания с трансферрином железо вновь окисляется до трехвалентного. В связанном с трансферрином состоянии железо доставляется тканям посредством эндоцитоза, где оно либо утилизируется клеткой, либо откладывается в составе ферритина. В составе ферритина железо хранится в легкодоступной и нетоксичной форме. Уровень ферритина является «золотым» стандартным показателем количества депонированного железа в организме. Каждый микрограмм ферритина соответствует 8 мг депонированного железа и для женщин в норме составляет 15–150 мг/мл [2, 14–16]. Концентрация же сывороточного

железа подвержена значительным суточным колебаниям и составляет в среднем у женщин 6,6–26 мкмоль/л. Поэтому ее определение не имеет первостепенного значения [2].

Гемоглобин является транспортным белком для кислорода, содержащим гемовое железо. Гемы объединены в протопорфириновый каркас, в центре которого находится один двухвалентный атом железа. Одна молекула гемоглобина может перенести максимум 4 молекулы кислорода. Таким образом, количество эритроцитов и гемоглобина играет важную роль в транспортировке кислорода [2].

В течении железодефицита выделяют последовательные стадии: латентный дефицит железа, при котором потери железа превышают его поступление без изменений концентрации гемоглобина, и собственно железодефицитную анемию, которую в зависимости от степени выраженности подразделяют на компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную формы [3].

Концентрация гемоглобина выражается в граммах на литр. Нормальным уровнем гемоглобина у женщин считается 115–145 г/л (MCHC, Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration — средняя концентрация гемоглобина в клетке 320–360 г/л), об анемии говорят при снижении гемоглобина ниже 110 г/л. О тяжести течения анемии судят по уровню гемоглобина. По степени выраженности анемии выделяют легкую степень — 90–109 г/л, среднюю степень — 70–89 г/л и тяжелую степень — менее 70 г/л [3, 14, 15].

Кроме того, для железодефицитной анемии характерны снижение гематокрита, гипохромия (MCH, Mean Corpuscular Hemoglobin — среднее абсолютное содержание гемоглобина в одном эритроците), микроцитоз (MCV, Mean Corpuscular Volume — средний объём эритроцита), гипосидероз (снижение количества сывороточного железа, увеличение общей железосвязывающей способности сыворотки крови, снижение уровня ферритина в сыворотке крови и в гемолизате) [3, 5]. Количество эритроцитов, гематокрита и гемоглобина составляют измеряемые величины, а MCV, MCH, MCHC являются производными этих величин [2].

Клиническая картина анемии обусловлена кислородным голоданием тканей, прогрессирующей гемической гипоксией с последующим развитием вторичных метаболических расстройств. Клинические симптомы появляются по мере возрастания тяжести заболевания: общая слабость, головокружение, головная боль, сердцебиение, одышка, обмороки, снижение работоспособности, бессонница. Симптомы, характерные ЖДА, заключаются в изменении кожи, ногтей, волос, мышечной слабости, извращении вкусовых ощущений. Кожа становится сухой, на ней появляются трещины. Вследствие нарушения обмена каротина при дефиците железа возникает желтизна кожи. Изменяется форма ногтей, они уплощаются, становятся вогнутыми и ломкими. Волосы истончаются, ломаются и обильно выпадают, появляется седина. При ЖДА также возможны симптомы поражения сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, одышка, боли в груди и иногда отеки на ногах [6, 14].

Основными компенсаторными механизмами являются циркуляторная и вентиляционная адаптация, включающие увеличение сердечного выброса, вазодилатацию, снижение сосудистого сопротивления, увеличение перфузии тканей, перераспределение крови, увеличение минутного объема дыхания, усиление активности эритропоэтина. Острая, тяжелая и некомпенсированная анемия может привести к циркуляторному коллапсу и шоку [2].

Основной причиной развития железодефицитных анемий у женщин являются кровопотери различной этиологии. Дефицит железа у женщин встречается в 6 раз чаще, чем у мужчин. Значительное количество крови теряется во время менструации, беременности, в родах. При обильных менструациях возможна потеря железа в количестве 50–250 мг железа [2]. Чаще всего гиперполименорея связана с наличием миомы матки, аденомиозом, гиперпластическими процессами

эндометрия, дисфункциональными маточными кровотечениями. Метроррагии при миоме матки чаще всего связаны с субмукозной локализацией узлов, при которой увеличивается менструирующая поверхность, повышается проницаемость кровоснабжающих миому сосудов, снижается сократительная способность матки. При миоме замедляется регенерация кровоточащей поверхности матки после десквамации эндометрия. При аденомиозе поражается миометрий матки, что приводит к длительным обильным менструациям и к вторичной железодефицитной анемии.

Нарушения менструального цикла возникают у женщин в различные возрастные периоды. К развитию гиперменструального синдрома могут привести разнообразные причины — сильные эмоциональные потрясения, нарушение питания, авитаминозы, ожирение, профессиональные вредности, инфекционные и септические заболевания, незрелость гипоталамических структур в пубертатном возрасте и инволютивная перестройка в пременопаузе. В значительной части случаев менометроррагии у женщин сопровождаются анемией различной степени тяжести, что способствует развитию трофических нарушений в различных органах и тканях. Профилактика и лечение анемий у женщин с нарушением менструального цикла и органическими гинекологическими заболеваниями являются важнейшими факторами восстановления их здоровья [1, 4, 17].

Независимо от причины менометроррагий (миома, эндометриоз, дисфункция яичников) и необходимости воздействия на соответствующий фактор, требуется длительная терапия препаратами железа для приема внутрь. Доза, режим дозирования и конкретный препарат подбираются индивидуально с учетом содержания железа в препарате, его переносимости и т. д.

При выборе конкретного препарата и оптимального режима дозирования необходимо иметь в виду, что адекватный прирост показателей гемоглобина при наличии ЖДА может быть обеспечен поступлением в организм от 30 до 100 мг двухвалентного железа [18]. Одними диетическими мероприятиями нельзя возместить дефицит железа и достичь лечебного эффекта.

Антианемическая терапия должна проводиться препаратами для приема внутрь и не должна прекращаться после нормализации гемоглобина. Показания для парентерального введения достаточно ограничены: патология кишечника с нарушением всасывания, непереносимость препаратов для приема внутрь, социальные причины (использование у пациентов с изменениями личности, душевнобольных). По данным многих исследований парентеральные формы не имеют преимущества перед пероральными, при этом отмечается большое количество серьезных побочных эффектов [4, 10, 19]. Гемотрансфузии при ЖДА должны проводиться только по жизненным показаниям.

Современные пероральные ферропрепараты представляют собой соли двухвалентного железа (в пищеварительном тракте ионы трехвалентного железа не всасываются) или соединения, состоящие из гидроксид-полимальтозного комплекса трехвалентного железа (механизм всасывания отличается от такового ионных препаратов) [20].

Наивысшей биодоступностью обладает сернокислая соль железа, поэтому в основном в ферропрепаратах содержится сульфат железа [19, 21]. Сульфат железа это наиболее изученная, проверенная форма, хорошо зарекомендовавшая себя при длительном применении, поэтому чаще других входит в состав препаратов для приема внутрь. Обладает наибольшей степенью всасывания из всех препаратов железа.

В процессе всасывания двухвалентного железа в кишечнике большое значение имеет аскорбиновая кислота, которая способствует поддержанию железа в двухвалентной форме, поэтому очень важно ее наличие в препарате [22]

В настоящее время на рынке представлены две группы препаратов для лечения железодефицитной анемии (ЖДА):

- препараты, содержащие двухвалентное железо (Fe 2+),

- препараты, содержащие трёхвалентное железо (Fe 3+).

Препараты (Fe 2+) обладают высокой биодоступностью, чем препараты (Fe 3+) - 40 % против 10%, и, соответственно, клинической эффективностью. Основной проблемой является резкое снижение клинического эффекта за счёт окисления Fe 2+ до Fe 3+ в полости желудка, что усугубляется на фоне развития гипохелатного синдрома. Группа в основном представлена формами для в/в введения и марциальными водами.

Препараты Fe 3+ являются стабильными, но обладают очень низкой биодоступностью, что требует использования существенно (до десяти крат) высоких доз для получения терапевтического эффекта. что вызывает повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта и развитию эзофагита и гастрита, что в свою очередь провоцирует возникновение гипохелатного синдрома.

Препарат Юнифер®– обладает двумя основными преимуществами. Он содержит хелатированную форму Fe (II), защищённую от окисления, которая эффективно транспортируется в область всасывания, даже при незначительной концентрации хелаторов в желудке. С другой стороны, Юнифер®- это водный раствор, что позволяет ему легко проникать в организм и эффективно всасываться в эпителия тонкого кишечника. Таким образом, Юнифер® представляет собой эффективный препарат без побочных эффектов, связанных с высокими дозировками препаратов железа.

Препарат Юнифер® (зарегистрирован в РФ как биологически активная добавка РУ № RU.77.99.11.003.E.004627.10.17) представляет собой жидкость в ампулах массой 10 грамм. В состав препарата входит сульфат железа (II), аскорбиновая кислота и лимонная кислота. Юнифер представляет собой водный раствор. Аскорбиновая и лимонная кислота создают хелатное соединение с железом (II), предохраняя железо (II) от окисления в кислой среде желудка. Это обеспечивает высокую биосовместимость препарата при малых дозах железа (II), что в свою очередь гарантирует отсутствие побочных эффектов (боли в животе, тошнота, рвота, диарея, развитие гастритов и эзофагитов различного патогенеза). Водный раствор позволяет обеспечивать удобный прием препарата перорально (2 ампулы в день за час до еды утром и вечером), а также эффективно транспортирует хелат железа в ЖКТ.

В предлагаемом исследовании мы провели сравнение эффективности препарата Юнифер® с присутствующими на российском рынке препаратами «вслепую», без конкретизации типа других препаратов, назначенных врачом.

1-ая группа основная, женщины в возрасте от 35 до 50 лет, отсутствие острых состояний, гипотиреоз, отсутствие желудочно-кишечных заболеваний, постгеморрагическая анемия, обусловленная обильными месячными.

По протоколам участвовало 50 ПАЦИЕНТОВ, из них

27 пациентов в фазе легкой анемии – уровень гемоглобина крови от 90 до 110 г/л

23 пациента в состоянии средней тяжести, уровень гемоглобина крови от 70 до 90 г/л

В основной группе:

14 пациенток средней тяжести (70-90 г/л)

15 пациенток в легкой форме (90-110 г/л)

В контрольной группе:

11 пациенток средней тяжести (70-90 г/л)

12 пациенток легкой формы (90-110 г/л)

Основная группа	Контрольная группа
Подгруппа 1 (70-90 г/л) 14 человек – средний показатель 83 г/л	*Подгруппа 1* (70-90 г/л) 11 человек – средний показатель 83 г/л
*Подгруппа 2 (*90-110 г/л) 15 человек – средний показатель 98 г/л	*Подгруппа 2* (90-110 г/л) 12 человек – средний показатель 98 г/л
Прием препарата в течение двух недель:	*Прием любых аптечных препаратов* по рекомендации врача в течение 2-х недель
В подгруппе 1 – средний показатель 96 г/л	*В подгруппе 1* – средний показатель 87 г/л
В подгруппе 2 - средний показатель 107 г/л	*В подгруппе 2* - средний показатель 105 г/л
Прием препарата в течение 1 месяца:	
Подгруппа 1 – средний показатель 117 г/л	*Подгруппа 1* – средний показатель 96 г/л
Подгруппа 2 – средний показатель 123 г/л	*Подгруппа 2* – средний показатель 112 г/л
Прием препарата в течение 2-х месяцев:	
Прием препарата прекратился из-за достижения номинальных физиологических показателей содержания гемоглобина в крови	*Подгруппа 1* – средний показатель 110 г/л
	Подгруппа 2 – средний показатель 118 г/л

В основной группе не было отмечено отказов от приема препарата, а также отсутствовали жалобы на недомогание, боли, рвоты и кишечные расстройства во всех подгруппах.

В контрольной группе: 3 пациентки из 1-ой подгруппы сменили препарат (однократно)в следствии жалоб на рвоту и боли в области живота.

Отказ от приема препаратов фиксировался во 2-ой подгруппе контрольной группы по аналогичным причинам (2 пациента)

По истечение 6 месяцев пациенты из основной группы зафиксировали снижение физиологических показателей содержания гемоглобина крови до легкой формы ЖДА (90-110г/л) и повторили курс препаратом Юнифер®. Данных о более тяжелых формах ЖДА в основной группе нет. Возможным объяснением этого факта является повышение информированности пациентов о возможности мониторинга своего состояния (общий анализ крови) и применения ими препарата Юнифер®. По результатам исследования отмечен быстрый рост содержания гемоглобина у больных 1-ой и 2-ой подгруппы основной группы и выход на референтные значения содержания гемоглобина через 1 месяц приема препарата Юнифер®. Побочных явлений и осложнений у больных в основной группе не наблюдалось.

В контрольной группе наблюдалось существенное отставание прироста концентрации гемоглобина при приеме препаратов железа, назначенных врачом. Увеличение сроков выхода на физиологические показатели, отказ от приема препаратов по причине побочных явлений.

В контрольной группе наблюдалась более ранее снижение уровня гемоглобина у пациентов общих подгрупп, в среднем на один месяц раньше пациенток основной группы. Это может объясняться достижением более низких показателей содержания гемоглобина в процессе терапии в контрольной группе и рядом других факторов.

Выводы:

Препарат Юнифер® демонстрирует ***высокую эффективность*** *как компонент терапии у больных со средней и легкой степенью ЖДА. По сравнению с существующими на российском рынке препаратами железа эффективность Юнифера® обуславливается его заявленными свойствами – жидкой формой и хелатированным железом, что обуславливает* ***высокую биосовместимость*** *препарата при относительно небольшом содержании железа в единице Юнифера®, что в свою очередь гарантирует* ***отсутствие побочных эффектов****.*

Литература:

1.Стенограмма научного симпозиума «Железодефицитные состояния в акушерстве и гинекологии». III Российский форум «Мать и дитя». М., 2001, 29.

2.Хук Р., Брейман К. Анемия во время беременности и в послеродовом периоде. М., 2007, 74.

3.Городецкий В. В., Годулян О. В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия: диагностика и лечение. Методические рекомендации. М.: Медпрактика-М, 2005; 28.

4.Коноводова Е. Н., Докуева Р. С.-Э., Якунина Н. А. Железодефицитные состояния в акушерско-гинекологической практике // РМЖ. 2011; 20: 1228–1231.

5.Долгов В. В., Луговская С. А., Морозова В. Т., Почтарь М. Е. Лабораторная диагностика анемий. М., 2001. С. 84.

6.Козловская Л. В. Гипохромные анемии: дифференциальный диагноз и лечение // Новый мед. журн. 1996; 56: 8–12.

7.Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М., 2005, 816, 373–399.

8.Johnson-Wimbley T. D., Graham D. Y. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21 st century // Therap. Adv. Gastroenterol. 2011; 4 (3): 177–184.

9.UNICEF/UNU/WHO. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention, and Control. A Guide for Programme Managers. Geneva: WHO/NHD, 2001.

10.Аркадьева Г. В. Диагностика и лечение железодефицитных состояний. Учебно-методическое пособие. М.: 1999: 22–25.

11.Бурлев В. А., Гаспаров А. С. и др. Эпокрин в лечении железодефицитной анемии у больных миомой матки после гистерэктомии // Проблемы репродукции. 2003; 6: 59–64.

12.Касабулатов Н. М. Железодефицитная анемия беременных // РМЖ. 2003; 11, 1: 18–20.

13. В. А., Пашков В. М. Принципы терапии железодефицитной анемии у гинекологических больных // Трудный пациент. 2013, 11, 11: 3–7.

14.Дворецкий Л. И., Заспа Е. А. Железодефицитные анемии в практике акушера-гинеколога // РМЖ. 2008; 29.

15.Казюкова Т. В., Самсыгина Г. А., Калашникова Г. В. и др. Новые возможности ферротерапии железодефицитной анемии // Клин. фармакология и терапия. 2000; № 9 (2): 88–91.

16.Pasricha S. R., Flecknoe-Brown S. C., Allen K. J. et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update // Med. J. Aust. 2010; 193 (9): 525–532.

17.-Gaxiola A. C., De-Regil L. M. Intermittent iron supplementation for reducing anaemia and its associated impairments in menstruating women // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. 12. CD009218.

18.Бурлев В. А., Коноводова Е. Н., Орджоникидзе Н. В., Серов В. Н., Елохина Т. Б., Ильясова Н. А. Лечение латентного дефицита железа и железодефицитной анемии у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. 2006. № 1. С. 64–68.

19.Верткин А. Л., Годулян О. В., Городецкий В. В., Скотников А. С. Железодефицитная анемия и выбор препарата для ее коррекции // Русский медицинский журнал. 2010. № 5.

20.Грацианская А. Н. Железодефицитная анемия: Ферро-Фольгамма // РМЖ. 2013; № 29.

21.Arvas A., Gur E. Are ferric compounds useful in treatment of iron deficiency anemia? // Turk J Pediatr. 2000. Vol. 42 (4). P. 352–354.

22.Teucher B., Olivares M., Cori H. Enhancers of iron absorption: ascorbic acid and other organic acids // Int J Vitam Nutr Res. 2004. Vol. 74 (6). P. 403–419.