

Діагностика та корекція залізодефіцитних станів у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями

Прихований дефіцит заліза серед дорослого населення навіть у країнах Європи становить 30-40%. При цьому дуже часто залізодефіцит плутають з анемією. Саме тому в даному контексті доречною є паралель із капітаном «Титаніка», який бачив лише верхівку айсберга, а тому вважав, що небезпека ще далеко.

Залізодефіцит та його маркери

Якщо розглянути етапи розвитку залізодефіциту (за Гейнріхом), то так званий **прелатентний дефіцит заліза** характеризується відсутністю анемії — гемоглобіновий і транспортний фонд збережено, сидеропенічний синдром не виявляється, рівень сироваткового заліза у нормі. При цьому знижені запаси заліза в організмі, тобто спостерігається зменшення концентрації феритину.

Наступним етапом є **латентний дефіцит заліза**, для якого також характерне збереження гемоглобінового фонду (анемія відсутня). Натомість спостерігаються клінічні ознаки сидеропенічного синдрому, зниження рівня сироваткового заліза, підвищення загальної залізов'язувальної здатності сироватки, тоді як еритроцити можуть бути мікроцитарними та гіпохромними.

Останнім етапом є саме **залізодефіцитна анемія**.

Слід підкреслити, що надзвичайно важлива роль заліза в організмі як мікроелемента визначається тим, що воно входить до складу крові та понад ста ферментів. Основними функціями залізовмісних молекул є:

- транспорт електrolітів, основні енергетичні та обмінні процеси у клітинах печінки та міокарда (цитохроми, залізосеропротеїди);
- транспорт та депонування кисню (міоглобін, гемоглобін тощо);
- участь у формуванні активних центрів окисно-відновних ферментів (оксидази, гідролази та ін.);
- плазматичний транспорт (включає трансферитинове залізо та становить приблизно 0,1% заліза від загального об'єму в організмі);
- забезпечення функцій імунотопетентних клітин;
- регуляція гомеостазу заліза (нещодавно відкриті протеїни HFE та гепцидин).

При цьому варто пам'ятати, що запас заліза існує у формі феритину (як резерв, що легко мобілізується) або гемосидерину (як резерв, що важко мобілізується) (Ганц та співавт., 2002). Зменшення запасного фонду заліза характеризується зниженням феритину сироватки. На думку багатьох дослідників, лише одного цього показника достатньо для виявлення анемії, але підвищення феритину як гострофазового білка за наявності в організмі запального процесу може маскувати дефіцит заліза. При лихоманці, гострому та хронічному запаленні, інфекціях із субклінічним перебігом, ревматоїдному артриті, гострих та хронічних захворюваннях печінки,

а також вагітності зниження феритину сироватки може не відповідати ступеню анемії. До того ж концентрація феритину інколи зменшується при гіпотиреозі та дефіциті вітаміну С. Своєю чергою другим важливим показником анемії є зниження насичення залізом трансферину (<20%).

Анемія/залізодефіцит та прогноз у хворих на серцеву недостатність

В сучасних основоположних документах щодо діагностики й лікування серцевої недостатності (СН) залізодефіцит та анемія набули статусу окремої коморбідності. Тобто вони пов'язані з гіршими наслідками для здоров'я, більш складним клінічним веденням і підвищеними витратами на охорону здоров'я.

Анемія поширена при СН і може передвіщати її несприятливий прогноз. Відомо, що у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) навіть легка форма анемії асоційована з погіршенням симптомів, зниженням якості життя та виживаності, обмеженням функціональних можливостей і підвищенням функціонального класу (ФК) ХСН за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA).

Так, під час 6-місячного спостереження в широкій невідбірній амбулаторній когорті осіб із СН вищі показники загальної смертності були виявлені у пацієнтів із персистувальною (58% проти 31%, $p < 0,0001$) або інцидентною анемією (45% проти 31%, $p < 0,0001$) порівняно з тими, хто не мав анемії (Tang et al., 2008).

Ці спостереження свідчать про те, що анемія у хворих на СН є недостатньо визнаною та недооціненою. Наявність стійкої анемії зумовила найменшу виживаність серед пацієнтів із СН порівняно із тими, в кого анемія відсутня, або ж її було усунено. Загалом встановлено, що в осіб із наявною анемією рівень віддаленої смертності був у 2,43 рази вище, ніж у пацієнтів, в яких анемії вдалося позбутися через шість місяців спостереження (Tang et al., 2008).

Взаємозв'язок між анемією та прогнозом СН оцінювали у дослідженні за участю 1061 пацієнта з розвинутою СН (ФК III або IV за NYHA) та фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) <40%. У результаті багатоваріантного аналізу з коригуванням відомих прогностичних факторів СН низький гемоглобін (Hb) виявився незалежним прогностором смертності.

Зокрема, рівні Hb у крові >14,8 г/дл асоціювалися зі зниженням виживаності хворих на СН протягом року приблизно на 20% (тобто навіть за відсутності анемії

може мати місце залізодефіцит); концентрації Hb 13,7-14,8 г/дл зумовлювали погіршення річної виживаності на 20-25%, тоді як Hb 12,3-13,6 та <12,3 г/дл — на 40% (Horwich et al., 2002).

Результатами останніх досліджень підтверджено, що функціональний дефіцит заліза незалежно пов'язаний зі зростанням ризику захворюваності та смертності у пацієнтів старших вікових груп із СН та наявністю анемії. Згідно з аналізом даних 4103 пацієнтів віком >65 років із СН встановлено, що залізодефіцит, незалежно від наявності анемії, корелює з летальними наслідками в осіб похилого віку із СН (Ambrosy et al., 2019).

Загальні положення терапії

1. Поповнювати «втрачене» залізо за допомогою дієти нераціонально, а інколи навіть небезпечно. Для природного відновлення запасів заліза в організмі після пологів потрібно 4-5 років, а після рясної менструації — до півроку.

2. Залізо краще абсорбується у складі гему (м'ясо, м'ясопродукти), ніж поза ним.

3. Абсорбція негемового заліза визначається дієтою та особливостями шлунково-кишкової секреції. Таке залізо утворюється із комплексів Fe (III) та знаходиться під впливом обміну залізов'язувальних білків, як-то трансферин, муцини, інтегрини тощо.

Переваги несольових препаратів Fe (III):

- Fe (III) переноситься на трансферин та феритин безпосередньо із препарату, потім депонується; це пояснює неможливість передозування препаратів на відміну від сольових сполук заліза, всмоктування яких відбувається за градієнтом концентрації;
- Fe (III) не утворює шкідливих вільних радикалів при надходженні до організму, на відміну від Fe (II), що зумовлює високу переносимість.

Щодо критеріїв початку терапії, на сьогодні немає загальноприйнятого граничного значення для початку лікування. Але у клінічних дослідженнях зазвичай використовують наступні порогові точки: феритин сироватки <100 мкг/л (<300 мкг/л, якщо насичення залізом трансферину <20%). Анемія діагностується при зниженні концентрації гемоглобіну в крові (<130 г/л у чоловіків, <120 г/л у жінок) при одночасному зменшенні кількості еритроцитів та/або зміні їхнього якісного складу.

Поширеність анемії та залізодефіциту в популяції хворих на ХСН коливається від 22 до 37% та від 20 до 73% відповідно. Приблизно кожен третій пацієнт із ХСН, в якого діагностовано



О.А. Коваль

сидеропенію, не має анемії. Водночас не всі особи з ХСН та анемією демонструють залізодефіцитний стан. Так, орієнтовно 43-68% пацієнтів із ХСН та анемією дійсно мають супутній залізодефіцит, тоді як у 14-35% хворих на анемію визначають нормальний рівень циркулюючого заліза (але інші показники залізодефіциту при цьому в більшості випадків не вивчали).

Встановлено, що захворюваність на анемію при ХСН не залежить від етіології та фенотипу ХСН. Окрім того, анемія/залізодефіцит асоційовані з низькою функціональною спроможністю та якістю життя пацієнтів, а також підвищеними ризиками госпіталізації та смертності від прогресування ХСН. Необхідно відзначити, що залізодефіцит є потужнішим предиктором несприятливого перебігу ХСН, ніж анемія.

Результати досліджень

У проспективному неконтрольованому відкритому дослідженні лікування внутрішньовенним (в/в) препаратом заліза привело до зростання середніх рівнів Hb з 11,2 до 12,6 г/дл, феритину сироватки — з 87 до 217 мкг/л, насичення трансферину — з 16,0 до 24,6%. Також було виявлено значну кореляцію між збільшенням вмісту Hb та покращенням показників якості життя. Середній бал за міннесотським опитувальником для оцінки якості життя хворих на СН (MLHF) зменшився з 33 до 19, а середня дистанція у тесті з 6-хвилинною ходою збільшилася із 242 до 286 м (Bolger et al., 2006).

У дослідженні FERRIC-HF було продемонстровано, що у пацієнтів із ХСН та дефіцитом заліза в/в терапія сахаратом заліза протягом 16 тижнів добре переносилася, покращувала показники фізичної витривалості та зменшувала виразність симптомів (Okonko et al., 2008).

Корисні ефекти карбоксимальтози заліза вивчали у пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією (ЛАГ) та дефіцитом заліза у межах дослідження тривалістю 15 місяців. Загалом було підтверджено гіпотезу щодо сприятливих довгострокових ефектів терапії на толерантність до фізичних вправ та нормальну серцеву діяльність.

У хворих на ЛАГ із залізодефіцитом парентеральне введення карбоксимальтозного Fe (1-3 інфузії) сприяло поліпшенню показників тесту з 6-хвилинною ходою вже через два місяці та зниженню рівнів NT-proBNP на тлі відмінної переносимості препарату (Kramer et al., 2019).

У педіатричній практиці в 42 пацієнтів із СН (середній вік – 8,1 року), дилатаційною кардіоміопатією та вадами серця терапія добре переносилася і покращувала функціональний стан хворих (Singh et al., 2019).

Клінічна та гематологічна корекція залізодефіциту

У настанові ESC (2016), а також консенсусному документі Української асоціації фахівців з серцевої недостатності (Воронков та співавт., 2020) надано наступні рекомендації. У пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ II-III ФК (згідно з NYHA) за наявності дефіциту заліза (феритин <100 нг/мл, або ж 100-299 нг/мл, якщо сатурація залізом трансферину становить <20%) в/в введення заліза із замісною метою є раціональним для підвищення функціонального статусу та якості життя (клас рекомендації IIb, рівень доказовості B).

Застосування препаратів заліза всередину хворим на маніфестну ХСН зі зниженою ФВ ЛШ за наявності залізодефіциту з метою поліпшення перебігу СН недоцільне, оскільки останній ефект не був доведений у рандомізованих клінічних дослідженнях. В осіб із ХСН та супутньою анемією не слід призначати

еритропоетин-стимулювальні агенти для поліпшення прогнозу виживаності. Корекцію залізодефіциту проводять шляхом в/в введення препаратів заліза.

Отже, основою терапії залізодефіциту є в/в терапія препаратами заліза на сахаратній основі.

Оскільки наразі в Україні відсутній в/в препарат із залізо-мальтозним комплексом із доведеною у більшості досліджень ефективністю та рекомендований до застосування у настановах ESC (2016), варіантом вибору є аналогічний в/в препарат тривалентного залізо-сахаратного комплексу Суфер.

Суфер – препарат заліза для в/в введення, який слугує для швидкої клінічної та гематологічної корекції дефіциту Hb. Проте ця спрямованість, що наведена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу, з огляду на вищевикладене здається занадто вузькою. Адже Hb є тією самою «верхівкою айсберга», тоді як використання препарату дозволяє коригувати не тільки дефіцит Hb, але й, власне, залізодефіцит, тобто розтопити сам айсберг.

Суфер випускають у вигляді розчину для в/в введення (1 мл розчину містить 20 мг заліза у вигляді заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу без декстрину) як у формі ампул по 100 мг (5 мл) № 5, так і в інноваційній упаковці – флаконі по 200 мг (10 мл) разом зі спеціальним розчинником 0,9% NaCl-Солювен 100 мл.

Показаннями до застосування препарату Суфер є залізодефіцитні стани:

- за потреби швидкого поповнення заліза;
- у пацієнтів, які не переносять або не дотримуються регулярного приймання пероральних препаратів заліза;
- за наявності активних запальних захворювань травного тракту, коли пероральні препарати заліза неефективні.

Суфер вводять виключно в/в шляхом тривалої ін'єкції або крапельно, а також у венозну ділянку діалізної системи. Переваги має крапельна інфузія, оскільки пов'язана з нижчим ризиком артеріальної гіпотензії та меншою небезпекою потрапляння розчину до навколівенозного простору.

Безпосередньо перед введенням Суфер необхідно розвести у 0,9% розчині натрію хлориду. Оптимальна доза 200 мг в одному флаконі разом зі спеціальним розчинником – 0,9% NaCl-Солювен 100 мл.

Стосовно розрахунку дози, найбільш досконалою формулою обчислення загального дефіциту заліза в організмі для в/в корекції є:

1. Загальний дефіцит заліза (мг) = маса тіла (кг) × (нормальний рівень Hb – рівень Hb пацієнта) (г/л) × 0,24 + депоноване залізо (мг).

2. Для пацієнтів із масою тіла <35 кг: нормальний рівень становить Hb 130 г/л, кількість депонованого заліза – 15 мг/кг маси тіла.

3. Для хворих із масою тіла >35 кг нормальний рівень становить Hb 150 г/л, кількість депонованого заліза – 500 мг.

4. Загальний об'єм препарату Суфер, що необхідно ввести (в мл) = загальний дефіцит заліза (мг) / 20 (мг/мл).

Доцільно зауважити, що не допускається введення повної терапевтичної дози препарату (тобто такої, яка б повністю компенсувала брак заліза в організмі хворого) у вигляді одномоментної інфузії.

Висновки

1. Виправданою й доцільною є зміна концепції корекції анемії корекцією залізодефіциту.

2. У кардіологічних хворих дефіцит заліза зустрічається часто, не обмежується СН, має значення у патогенезі ішемії та достовірно негативно пов'язаний із прогнозом.

3. Для діагностики залізодефіциту не можна обмежуватися загальним аналізом крові та навіть рівнем заліза сироватки. Необхідний аналіз концентрації трансферину, феритину та насичення залізом трансферину з урахуванням наявності запалення або інших модулювальних клінічних станів.

4. Поповнення дефіциту заліза відбувається повільно, оскільки є наслідком тривалих процесів, тому потребує обов'язкового медикаментозного лікування.

5. За швидкістю поповнення, засвоєння та переносимістю парентеральні препарати заліза (Суфер) є варіантами вибору й можуть легко та безпечно використовуватися в амбулаторній практиці.



Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

На нашому сайті

www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери

