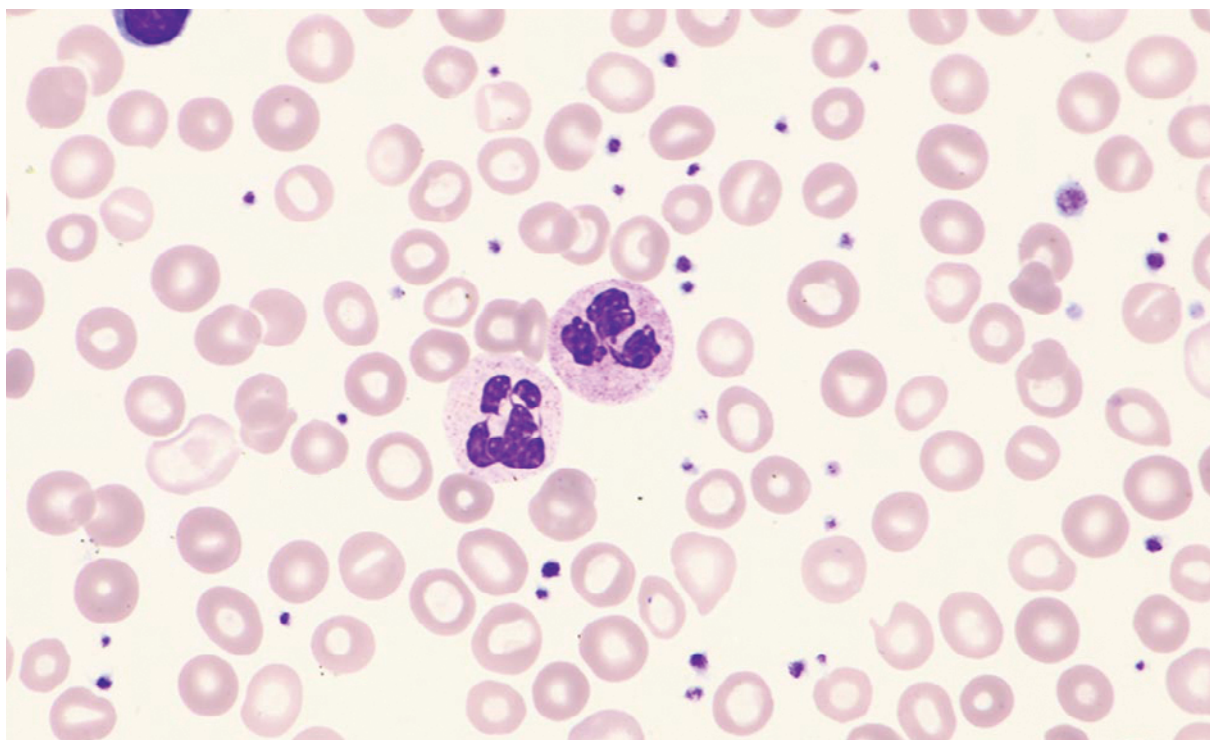




Желязодефицитна анемия – етиология, клинична характеристика и съвременни терапевтични тенденции

Борис Кръстев

МЦ „Надежда“ – София

Резюме: Железният дефицит и произтичащата от него желязодефицитна анемия (ЖДА) представляват съществена част от общата заболяемост в глобален мащаб. В отделните географски региони на света преобладават разнородни причини, стоящи в основата на тези проблеми, като основна роля тук има социално-икономическият статус на населението. Ранното откриване на железен дефицит и идентифициране на причините за неговото възникване са ключови фактори както за своевременната терапия, така и за успешната превенция на ЖДА. Макар терапевтичният подход при железен дефицит да е добре познат, все повече научни данни подкрепят нови възможности за оптимизиране на желязозаместителната терапия.

Въведение

Поддържането на железен баланс в клетките на организма е от решаващо значение за тяхното нормално функциониране. Както прекалено високото съдържание на желязо, така и недостигът му (железен дефицит) биха могли да предизвикат различни патологични състояния. Железният дефицит по същество представлява намаляване/изчерпване на тоталното количество желязо в организма, и тъй като основна част от желязото се използва за синтез на хемоглобин и производството на еритроцити (около 200 млрд. дневно),

анемията е най-забележимата проява на това състояние. Близко 1,2 млрд. от населението на планетата са засегнати от този проблем, като причините за развитието на ЖДА могат да се състоят както в загубата на желязо (остра или хронична кръвозагуба), така и в намаления прием с храната, или компрометираната му абсорбция в гастроинтестиналния тракт (1, 2).

Етиопатогенеза

Кървенето (явно или окултно) е основна причина за железен дефицит в развитите страни, като

В зависимост от пациентската популация, кръво-загубата обикновено е с гастроинтестинален или гинекологичен произход [3,4]. Когато кръвенето е видимо, причините за това се установяват по-лесно и най-често биват:

- травматична хеморагия;
- кръвене от гастроинтестиналния тракт (хематемеза, мелена);
- хемоптиза;
- обилна менструация;
- метрорагия;
- бременност/раждане;
- хематурия.

Трябва да се имат предвид и някои по-специфични причини за загуба на желязо, в т.ч.:

- често кръводаряване;
- прекомерно вземане на кръв за диагностични цели;
- бременност и кърмене (засилващ се желязен дефицит с броя на бременностите);
- окултно кръвене, което най-често бива с гастроинтестинален произход (напр. гастрит, злокачествено заболяване, ангиодисплазия), но може също така да е в резултат на хемолиза и последващата загуба на желязо с урината;
- стомашно-чревни паразити;
- хроничохемодиализа.

Важно е да се отбележи, че установяването на желязен дефицит при мъже, или при жени в менопауза, е предиктивен фактор за наличието на гастроинтестинална неоплазия и при всички случаи налага диагностично уточняване на произхода на кръвене, било то остро или хронично (5).

Намалената чревна абсорбция на желязо е по-рядка причина за ЖДА в развитите страни. Там обикновено желязен недостиг се наблюдава в хода на определени заболявания на гастроинтестиналния тракт като цолиакия (глутенова ентеропатия), атрофичен (автоимунен) гастрит, *Helicobacter pylori* инфекция, както и в случаи след бариатрична хирургия. Компрометирана чревна абсорбция следва да се подозира също и при неадекватно повлияване на желязния дефицит от перорална желязозаместителна терапия. Когато има индикации за намалено усвояване на желязо, задължително следва да се изключи и евентуална кръвозагуба като допълнителна причина за желязен дефицит.

Някои диетични фактори също могат да окажат влияние върху абсорбцията на желязо, като това е най-често свързано с ниската консумация на храни от животински произход (месо, яйца). Това е така защото хем-свързаното желязо (съдържащо се в месото) се абсорбира по-добре от не-хем-свързаното (с растителен произход) и обяснява причината, заради която сред вегетарианци се установява по-висока честота на желязен дефицит (6). Освен това, редица съставки в храните и напитките от

ежедневието намаляват абсорбцията на желязо, като те сами по себе си трудно могат да станат причина за желязен дефицит, но способстват за задълбочаване недостига на желязо тогава, когато са налице допълнителни фактори (хронично кръвене, нисък прием на желязо, повишени нужди).

Приемът на медикаменти също би могъл да има отношение към абсорбцията на желязо. Добре известно е, че тези, които намаляват рН на стомашното съдържимо (инхибитори на протонната помпа, антиацидни средства, хистамин-рецепторни блокери и др.) повлияват негативно усвояването на желязо. Други лекарства могат да причинят желязен дефицит чрез създаване предпоставка за кръвене и такива са например различните видове нестероидни противовъзпалителни средства, тромبوцитни антиагреганти и антикоагуланти.

Анамнестични данни

Снемането на анамнеза при ЖДА започва с регистриране на субективните оплаквания, като освен класическите прояви, характерни за анемичен синдром, могат да се очакват и симптоми, специфични за самия желязен дефицит (хейлит, глосит, чупливост на ноктите, косопад и др.). Спектърът на оплаквания може да варира, като важна особеност в клиничната изява на ЖДА е, че при пациенти със сходни нива на хемоглобин би могло да се наблюдава различна по тежест клинична картина. Това най-често се дължи на фактора „време“ за възникване на анемията, като в случаите когато ЖДА се развива постепенно (хронична кръвозагуба, компрометирана чревна абсорбция на желязо), настъпва своеобразна адаптация на организма и субективна клинична симптоматика би могла да липсва дори в случаи на изразена анемия. От друга страна, бързоразвиващ се анемичен синдром (напр. при остро кръвене) се съпровожда с рязко влошаване на общото състояние и разгърната клинична картина. Характерните (класически) симптоми на ЖДА, които пациентите най-често съобщават са:

- умора;
- главоболие;
- нисък толеранс към физическо натоварване;
- задух при усилие;
- обща слабост;
- Вкусови аномалии, особено при деца: склонност към ядене на лег, тебешир, хартия и др.

Освен времето за развитие, значение за клиничната изява на ЖДА имат индивидуалните особености на пациентите, в това число наличието на придружаващи заболявания (най-вече белодробна или сърдечно-съдова патология) и възрастта.

Лечение

Лечението на ЖДА се определя от тежестта на анемията, степента на клинична изява, както и

от етиопатогенетичните механизми, стоящи в нейната основа. При спешни състояния, налагащи бърза и своевременна корекция на хемоглобина (напр. масивна хеморагия, оперативно лечение, рогоразрешаване), лечението се състои в хемотрансфузия на изогрупов еритроцитен концентрат. В останалите случаи, когато не се налага трансфузионна терапия, метод на избор са различните видове железни препарати за перорално и парентерално (интравенозно) приложение. За успешното лечение на всяка ЖДА е необходимо да се идентифицира и по-възможност елиминира конкретния етиологичен фактор.

Желязозаместителна терапия

Желязозаместителна терапия следва да започне веднага след откриване на железен дефицит, дори в случаите когато все още не се е развил анемичен синдром – т.н. латентен железен дефицит (7, 8). Изборът на железен препарат, в т.ч. начин на прием, зависи от редица фактори: дали се касае само за железен дефицит или за ЖДА, тежестта на ЖДА, доколко обратима е подлежащата причина за железен дефицит, клиничния статус на пациента (възраст, пол, давност на анемията), гастроинтестиналната толерантност към перорални медикаменти, а понякога и от предпочитанията на самия пациент.

Перорална желязозаместителна терапия

Към настоящия момент, стандарт в пероралното лечение на железен дефицит са препаратите на базата на железни соли, които могат да бъдат в таблетна или течна форма: железен сулфат (Sorbifer Durules®), железен фумарат (Ferretab®), железен глюконат (Tothema®). Някои медикаменти (Ferretab®, Ferro-Folgamma Neo®) са комбинирани с фолиева киселина, което ги прави особено подходящи за употреба при определени групи пациенти (бременни, таласемия минор).

Макар горепосочените препарати да са все още стандарт за лечение на ЖДА, напоследък все повече изследвания сочат, че значително по-ниски дневни дози желязо могат да бъдат също толкова ефективни и далеч по-добре толерирани в сравнение с традиционно приетите 100-200 mg елементарно желязо на ден. Това твърдение се подкрепя от една страна от по-благоприятния токсичен профил на нискодозовите медикаменти, които за разлика от препаратите със стандартна дозировка (проявяващи гастроинтестинална токсичност в до 70% от пациентите) дават възможност за по-добър комплайънс (редовен прием) на пациента по време на продължителния курс на терапия (9). Освен това, препаратите със стандартна дозировка повишават в по-голяма степен серумната концентрация на хепсидин, който от

своя страна намалява усвояването на желязо от гастроинтестиналния тракт (10).

Друга промяна в парадигмата на пероралното желязозаместително лечение се отнася до честотата на прием. Така например, клинични изпитвания демонстрират, че дозировка еднократно дневно би могла да осигури постъпването на по-високи нива на желязо в организма в сравнение с прием два или три пъти на ден (10). Друго проучване, оценяващо алтернатива (през ден) спрямо ежедневен прием доказва, че режимът на дозиране през ден се асоциира с по-добро усвояване и съответно по-висока тотална абсорбция на желязо за периода на терапия (11).

Макар интригуващи и обещаващи, данните за ефективността на нискодозовите препарати все още се базират на сравнително малки клинични изпитвания и следва да бъдат валидирани при по-големи групи пациенти преди да могат се приемат за нов стандарт в лечението на ЖДА. Към момента, тяхната употреба изглежда най-подходяща в случаите на изразена гастроинтестинална токсичност към стандартните дозировки и когато не се налага бърза корекция на анемичния синдром – напр. профилактична употреба при пациенти в напреднала възраст или профилактика по време на бременност.

Интравенозна желязозаместителна терапия

В случаите, когато пероралното лечение не постига желаните ефекти или се съпровожда от неприемлива токсичност, средство на избор са медикаментите за интравенозно приложение (12). Основни предимства на интравенозните препарати са по-бързия терапевтичен ефект, както и липсата на стомашно-чревна токсичност (9). Благодарение на подобрените фармакологични свойства и профил на безопасност (по-ниска честота на анафилаксия) на препаратите от последно поколение, този начин за лечение на ЖДА става все по-предпочитан. Сред най-честите индикации за провеждане на желязозаместителна терапия чрез интравенозен път на приложение са:

- намалена чревна абсорбция на желязо в резултат на стомашно-чревна патология или бариатрична хирургия;
- тежка анемия (хемоглобин < 70-80 g/L);
- съпътстващо възпаление, водещо до високи нива на хепсидин;
- необходимост от бърза корекция на железния дефицит (2).

Макар интравенозните медикаменти да имат известни различия по отношение на своята структура и фармакокинетични свойства, клас-специфична токсичност за тази група са анафилактичните реакции. В някои случаи те могат да бъдат животозастрашаващи и това налага приложението на тези медикаменти да се

извършва с готовност за незабавно интензивно лечение (13).

Терапията на ЖДА зависи както от причините за нейното възникване, така и от тежестта и. Пероралните медикаменти са първи избор при леки и среднотежки форми на анемия, като чрез тях организъмът сам контролира нуждите си от желязо и определя количеството макроелемент, което да се резорбира в тънкото черво. Обикновено приемът е 2-3 пъти на ден, като максималната доза елементарно желязо зависи от конкретния медикамент и обикновено е в порядъка 150-200 mg. В началото препаратът може да има гразнещ ефект върху стомашната лигавица, изразяващ се в гадене, повръщане, болки в епигастриума. Може да се наблюдава още запек или диария. Подходите за преодоляване на гастроинтестиналната токсичност включват модификация на приема (преминаване от прием на гладно към прием по време на или след хранене), намаляване на дневната доза, смяна на медикамента с друг перорален препарат или преминаване към интравенозна терапия.

Алтернатива на пероралните препарати са интравенозните форми. Дълго време средство на избор при парентералното желязозаместително лечение са били медикаменти на базата на желязна сукроза (Idafer®), изискващи многократни инфузии. В наши дни разполагаме с избор от молекули, които могат да доставят високи дози желязо с еднократно или двукратно приложение, като съ-

щевременно коригират желязната дефицит много по-бързо. Такива препарати са карбоксималтоза (Ferinject®), желязен ферумокситол (Rienso®), нискомолекулен желязен декстран (Cosmofer®) и желязен изомалтозид (Monofer®) (14). Стабилната възлехидратна обвивка на вискокодозовите медикаменти предотвратява бързото отделяне на свободно желязо в организма, което значително подобрява техния профил на безопасност. Също така, чрез вискокодозовите препарати се намалява съществено броя болнични посещения и често се предпочитат в случаите, когато се цели бързо покачване на хемоглобина, например в хода на предоперативна подготовка. Освен своевременното преодоляване на анемичния синдром, тези медикаменти ефективно възстановяват депата на желязо в организма. Опитите в клинични изпитвания за профилактика преди и след големи оперативни интервенции, протичащи обичайно с масивна кръвозагуба, демонстрират сигнификантно намаляване необходимостта от последващи хемотрансфузии.

Макар предимствата на интравенозните препарати да са безспорни, към настоящия момент недостатъчно изяснен остава риска от евентуално свръхобременяване с желязо, особено в случаи на повтарящи се апликации. Ето защо, редовната употреба на парентерални желязни медикаменти следва да се съпровожда с периодичен мониторинг на желязната статус на пациента.

Библиография:

1. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014 Jan 30;123(5):615-24. doi: 10.1182/blood-2013-06-508325. Epub 2013 Dec 2. PMID: 24297872; PMCID: PMC3907750.
2. Camaschella C; Iron deficiency. *Blood* 2019; 133 (1): 30–39. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-815944>
3. Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. *J Intern Med*. 1989 Nov;226(5):349-55. doi: 10.1111/j.1365-2796.1989.tb01408.x. PMID: 2681511.
4. Bryant BJ, Yau YY, Arceo SM et al. Ascertainment of iron deficiency and depletion in blood donors through screening questions for pica and restless legs syndrome. *Transfusion*. 2013 Aug;53(8):1637-44. doi: 10.1111/trf.12061. Epub 2013 Jan 10. PMID: 23305102; PMCID: PMC3691288.
5. Ioannou GN, Rockey DC, Bryson CL et al. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population-based cohort study. *Am J Med*. 2002 Sep;113(4):276-80. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01214-7. PMID: 12361812.
6. Pawlak R, Berger J, Hines I. Iron Status of Vegetarian Adults: A Review of Literature. *Am J Lifestyle Med*. 2016 Dec 16;12(6):486-498. doi: 10.1177/1559827616682933. PMID: 30783404; PMCID: PMC6367879.
7. Krayenbuehl PA, Battegay E, Breymann C et al. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood*. 2011 Sep 22;118(12):3222-7. doi: 10.1182/blood-2011-04-346304. Epub 2011 Jun 24. PMID: 21705493.
8. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood Rev*. 2017 Jul;31(4):225-233. doi: 10.1016/j.blre.2017.02.004. Epub 2017 Feb 13. PMID: 28216263.
9. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP et al. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Feb 20;10(2):e0117383. doi: 10.1371/journal.pone.0117383. PMID: 25700159; PMCID: PMC4336293.
10. Moretti D, Goede JS, Zeder C, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015 Oct 22;126(17):1981-9. doi: 10.1182/blood-2015-05-642223. Epub 2015 Aug 19. PMID: 26289639.
11. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 2017 Nov;4(11):e524-e533. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30182-5. Epub 2017 Oct 9. PMID: 29032957.
12. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood*. 2014 Jan 16;123(3):326-33. doi: 10.1182/blood-2013-10-512624. Epub 2013 Nov 8. PMID: 24215034.
13. Szebeni J, Fishbane S, Hedenus M, et al. Hypersensitivity to intravenous iron: classification, terminology, mechanisms and management. *Br J Pharmacol*. 2015 Nov;172(21):5025-36. doi: 10.1111/bph.13268. Epub 2015 Oct 25. PMID: 26265306; PMCID: PMC4687801.
14. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2016 Jan;91(1):31-8. doi: 10.1002/ajh.24201. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26408108.



Поддържа баланса!

Феросулфат, 320 mg таблетки с удължено освобождаване



Решение за профилактика и лечение на желязо-дефицитна анемия

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Дата на последно одобрена КХП на продукта – 29.10.2018 г.
Моля, преди да предпишете Сорбифер Дурулес®, прочетете кратката характеристика на продукта. ИАЛ 8324/20.02.2019

За пълна информация: ТП ЕГИС ФАРМАСЮТИКЪЛС
София 1113, ул. Александър Жендов №6, ет. 6, тел: 02/ 987 60 40, www.egis.bg

