

Перегляньте обговорення, статистику та профілі авторів цієї публікації за адресою: <https://www.researchgate.net/publication/341155369>

Лікування залізодефіцитної анемії ліпосомальним залізом при запальних захворюваннях кишечника: ефективність і вплив на якість життя

ст. Міжнародний журнал клінічної фармації · Травень 2020

DOI: 10.1007/s11096-020-01044-x

ЦИТАТИ

6

ЧИТАЄ

396

8 авторів, в тому числі:



Кріштіану Родріго де Альваренга Насіменту
Університет Нове де Жульо

14 ПУБЛІКАЦІЇ 47 ЦИТАТИ

[дивитися профіль](#)



Тарсіла К. Р. Рібейро
Федеральний університет Жуїс-де-Фора

33 ПУБЛІКАЦІЇ 288 ЦИТАТИ

[дивитися профіль](#)



Карла Малагуті
Федеральний університет Жуїс-де-Фора

80 ПУБЛІКАЦІЇ 1160 ЦИТАТИ

[дивитися профіль](#)



Хуліу Марія Фонсека Чеблі Федеральний
університет Жуїс-де-Фора

170 ПУБЛІКАЦІЇ 1,276 ЦИТАТИ

[дивитися профіль](#)

Деякі з авторів цієї публікації також працюють над такими пов'язаними проектами:



Підшункова залазаПереглянути проект



Гуманізація ІМППереглянути проект



Лікування залізодефіцитної анемії ліпосомальним залізом при запальних захворюваннях кишечника: ефективність і вплив на якість життя

Карла Валерія де Альваренга Антунес¹ · Кріштіану Родріго де Альваренга Насіменто² · Тарсила Кампанья да Роча Рібейро¹ · Прісцила де Альваренга Антунес³ · Ліліана де Андраде Чеблі¹ · Лідіан Мартінс Гонсалвес Фава¹ · Карла Малагуті¹ · Хуліо Марія Фонсека Чеблі¹

Отримано: 19 жовтня 2019 р. / Прийнято: 22 квітня 2020 р. © Springer Nature Switzerland AG 2020

Анотація

Фон Анемія — це клінічний стан, який часто спостерігається у пацієнтів із запальною хворобою кишечника, що спричиняє значну втрату якості життя. **Мета** Оцінити ефективність і безпеку перорального застосування ліпосомального заліза для лікування залізодефіцитної анемії у пацієнтів із запальним захворюванням кишечника, а також оцінити вплив цього лікування на психометричні показники. **методи** У цьому інтервенційному пілотному дослідженні, яке проводилося з листопада 2016 р. по березень 2018 р., пацієнтів із неактивним/помірно активним запальним захворюванням кишечника обстежували на анемію. Пацієнти з легкою анемією отримували пероральне лікування ліпосомальним залізом протягом 8 тижнів. **Основний показник результату** Первинною кінцевою точкою дослідження була відповідь на терапію ліпосомальним пероральним залізом. Відповідь на лікування визначалася як пацієнти, які досягли підвищення рівня гемоглобіну на ≥ 1 г/дл та/або нормалізації рівня гемоглобіну до 8-го тижня лікування. **Результати** З 200 обстежених хворих 40 (20%) мали анемію. З 21 пацієнта, які завершили лікування, 13 (62%) відповіли на пероральну ліпосомальну замісну терапію залізом (середнє підвищення гемоглобіну з 11,4 до 12,6 г/дл). Індекс насичення трансферину підвищився в середньому на 10,2 ($p=0,006$), а якість життя — на 26,3 ($p<0,0001$). Також було відзначено середнє зниження на 9,2 у сприйнятті втоми ($p<0,0001$). **Висновок** Лікування пероральними ліпосомальними препаратами заліза є ефективним для поліпшення легкої залізодефіцитної анемії та якості життя, а також для зменшення втоми у пацієнтів з неактивним або помірно активним запальним захворюванням кишечника.

Ключові слова Анемія · Хвороба Крона · Втома · Запальне захворювання кишечника · Пероральна терапія залізом · Якість життя · Виразковий коліт

Вплив на практику

- Своєчасна діагностика та своєчасна терапія залізодефіцитної анемії (ЗДА) призводить до покращення якості життя та попередження потенційних ушкоджень.
- Лікування ліпосомальним залізом, новою формою перорального заліза, добре переноситься та є ефективним у покращенні легкого ЗДА та якості життя пацієнтів із ЗЗК із неактивним або помірно активним захворюванням.

вступ

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) є мультисистемними захворюваннями, які спричиняють значні особисті витрати для багатьох пацієнтів через непередбачуваний коливаючий перебіг симптомів, абсанси

Електронний допоміжний матеріал Інтернет-версія цієї статті (<https://doi.org/10.1007/s11096-020-01044-x>) містить додатковий матеріал, який доступний авторизованим користувачам.

* Хуліо Марія Фонсека Чеблі
chebli@globo.com

¹ Відділення гастроентерології, відділення медицини, Центр запальних захворювань кишечника, Університетська лікарня Федерального університету Жуїз-де-Фора, Медичний факультет Університету Жуїз-де-Фора, вулиця Марії Хосе Леал, 296, Жуїз де Фора, MG 36036-247, Бразилія

² Відділ біофотоніки, застосованої до наук про здоров'я, Університет Нове де Жульо, Руа Вергейро, 235/249, Лібердаде, Сан-Паулу, SP 01504-001, Бразилія

³ Факультет медичних і медичних наук Жуїз-де-Фора, SUPREMA, Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora, MG 36033-003, Бразилія

від роботи та постійної потреби в дорогих ліках, хірургічних втручаннях і багатопрофільному лікуванні [1].

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) є одним із найпоширеніших ускладнень ЗЗК [2]. Механізм ЗДА при ЗЗК є багатфакторним і включає збільшення крововтрати внаслідок запалення шлунково-кишкового тракту, а також зниження всмоктування заліза, втрату апетиту та блокування поглинання заліза кишечником [3]. Важливо, що симптоматична анемія може сприяти погіршенню якості життя пацієнтів [4]. Крім того, анемія є значним фактором ризику госпіталізації та підвищення смертності пацієнтів із ЗЗК [5].

Відповідно до систематичного огляду, підраховано, що середня поширеність анемії при ЗЗК становить приблизно 20% у амбулаторних пацієнтів і 68% у госпіталізованих пацієнтів [6]. Загальновідомо, що корекція анемії благотворно впливає на якість життя пацієнтів. Тому скринінг, діагностика та лікування анемії повинні бути частиною зусиль, спрямованих на покращення якості медичної допомоги всім пацієнтам із ЗЗК.

Препарати двовалентного заліза для перорального прийому, такі як сульфат заліза, глюконат заліза та fumarat заліза, традиційно використовуються для лікування легкого ЗДА при кількох станах, включаючи ЗЗК [7, 8]. На жаль, хоча пероральне лікування залізом є дешевшим і зручнішим, воно не завжди добре переноситься через шлунково-кишкові побічні ефекти [9,10]. Крім того, велика частина пероральних солей двовалентного заліза, які приймають пацієнти, не всмоктується і згодом піддається окисленню в просвіті кишечника та/або слизовій оболонці, що призводить до утворення активних форм кисню (АФК), які можуть пошкодити епітелій кишечника [11–14]. Проте клінічні дослідження показали, що пацієнти, які отримували пероральний прийом препаратів заліза, не показали значного підвищення активності ЗЗК [15, 16]. Тим не менш, варто підкреслити, що навіть якщо терапія пероральними традиційними препаратами заліза добре переноситься, частина пацієнтів із ЗЗК не реагує на неї і потребує внутрішньовенного лікування залізом [15,16].

Ліпосомальне залізо, препарат пірофосфату заліза (ІІІ), що міститься в ефірах фосфоліпідів та сахарози мембрани жирних кислот, є новим поколінням перорального заліза, яке демонструє високу шлунково-кишкову абсорбцію та високу біодоступність [17, 18]. У порівнянні з іншими пероральними традиційними препаратами заліза, ліпосомальне залізо виглядає новою перспективною стратегією заміщення заліза у пацієнтів із ЗДА через низьку частоту побічних ефектів [19]. Це пілотне дослідження було розроблено для оцінки як ефективності, так і безпеки перорального ліпосомального заліза для лікування легкої анемії у неактивних або помірно активних пацієнтів із ЗЗК, а також впливу цього лікування на психометричні показники.

Мета дослідження

Основною метою цього дослідження є оцінка частоти відповіді на пероральне лікування ліпосомальними препаратами заліза як нової пероральної терапії для лікування ЗДА у пацієнтів із ЗЗК у стадії ремісії або з помірно активним захворюванням.

Вторинними цілями є оцінка змін концентрації феритину та насичення трансферину (ТfS) протягом 8-го тижня; вплив перорального лікування препаратами заліза на якість життя, показники втоми, зміни активності захворювання, прихильність до терапії, а також безпеку та переносимість лікування.

Схвалення етики

Протокол дослідження було визначено відповідно до Гельсінської декларації та схвалено нашим інституційним етичним комітетом. Усі пацієнти підписали форму вільної інформованої згоди перед тим, як їх включили в дослідження. Вони можуть відкликати свою згоду або припинити свою участь у будь-який час. Це дослідження було зареєстровано за NCT02760940 08-07-2016.

Метод

Це відкрите пілотне дослідження, яке проводилося з листопада 2016 року по березень 2018 року за участю дорослих амбулаторних пацієнтів із ЗЗК, які відвідували Центр запальних захворювань кишечника при університетській лікарні Федерального університету Жуїз-де-Фора, Бразилія. Діагноз IBD базувався на клінічних, рентгенологічних, ендоскопічних та гістопатологічних критеріях, загальноприйнятих для виразкового коліту (ВК) або хвороби Крона (ХК) [20].

Учасники

Пацієнти з IBD були прийнятими, якщо вони були віком ≥ 18 років і ≤ 65 років з неактивним або помірно активним захворюванням і мали діагноз легкої анемії. Легка анемія визначалася як гемоглобін між 11,0–11,9 г/дл у жінок і 11,0–12,9 г/л у чоловіків [21,22]. Дефіцит заліза визначався за сироватковим феритином < 30 мкг/л у пацієнтів без клінічних або біохімічних ознак активного ЗЗК; за наявності запалення сироватковий феритин ≤ 100 мкг/л відповідав дефіциту заліза [22].

Пацієнтів не включали до дослідження, якщо під час початкового скринінгу було виявлено будь-яке з наступних станів: пацієнти молодше 18 або старше 65 років, помірно-важка активна ВЗК, інші наявні хронічні захворювання (наприклад, захворювання печінки, ниркова недостатність, клінічно значущі легеневі або серцеві захворювання), системна інфекція за останні 3 місяці, будь-які злості новотворення в поточному анамнезі (за винятком раку шкіри), зловживання алкоголем (добове споживання алкоголю понад 20 г), наркотична залежність, попередня гастректомія, історія загальної колектомії або обширна резекція кишки (>100 см), гемоглобін $< 11,0$ г/дл, дефіцит фолієвої кислоти або вітаміну В12 або замісна терапія із застосуванням заліза, фолієвої кислоти або вітаміну В12 протягом попередніх 6 місяців. Вагітні жінки та матері-годувальниці також були виключені.

Вимірювання та результати

Базові характеристики

При вступі оцінювали критерії відповідності та записували історію хвороби пацієнтів. Під час початкової оцінки були зібрані такі релевантні дані пацієнта: вік, стать, статус куріння. Оцінюваними змінними, пов'язаними із захворюванням, були тип IBD, локалізація та фенотип (для CD), відповідно до Монреальської класифікації [23]. Активність CD вимірювалася за допомогою індексу Харві-Бредшоу (HBI). Індекс HBI нижче 5 вважався клінічною ремісією, а показники від 5 до 7 вважалися помірно активним захворюванням [24,25]. Активність захворювання у пацієнтів з НВК визначали за критеріями Трулава та Вітта [26]. Таким чином, клінічна ремісія визначалася як ≤ 2 стільця на день без крові та/або гною та без системних симптомів; помірна активність визначалася як до 4 стільців на день, з кров'ю або без неї та без системних проявів [26]. Біологічну активність визначали за рівнем С-реактивного білка (СРБ) вище 5 мг/л.

Якість життя, пов'язана із захворюванням

Якість життя, що залежить від захворювання (ЯЖ), оцінювали на початковому етапі та на 8-му тижні за допомогою перевіреної для країни версії Анкети запальних захворювань кишечника (IBDQ). Граничні точки, які використовуються в інтерпретації IBDQ, базуються на попередньому дослідженні [24]: ≥ 200 (відмінно), від 151 до 199 (добре), від 101 до 150 (нормально) і ≤ 100 (погано) [27].

Вимірювання втоми

Учасники були проінструктовані відповісти на анкету втоми (Шкала втоми Чалдера) під час їх залучення до дослідження та через 8 тижнів після початку лікування. Шкала втоми Чалдера – це британський інструмент, який використовується для вимірювання фізичної та розумової втоми, її вже перекладено португальською мовою та підтверджено в Бразилії [28].

Анкета містить 11 пунктів, що стосуються інтенсивності симптомів втоми. Елементи були в бімодальних оцінках. Елементи оцінюються за 4-бальною шкалою Лайкерта (0 = краще, ніж зазвичай, 1 = не більше, ніж зазвичай, 2 = гірше, ніж зазвичай, 3 = набагато гірше, ніж зазвичай), причому вищі бали вказують на більше відчуття втоми [28].

Гематологічна оцінка

Учасників проінструктували голодувати за 8 годин до забору крові для звичайного аналізу. У цих пацієнтів були відібрані зразки крові для визначення таких лабораторних даних: еритрограма, сироваткове залізо, феритин, насичення трансферину.

(TfS), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) і кількісний СРБ. Вимірювали рівні вітаміну B12 і фолієвої кислоти, щоб виключити пацієнтів з анемією, спричиненою цим недоліком.

Втручання

Після скринінгу зареєстровані пацієнти отримували пероральні ліпосомальні добавки заліза (Fisiogen Ferrol®, Zambon) протягом 8 тижнів. Поповнення надавалося пацієнтам у дозі двох таблеток ліпосомального заліза на добу (еквівалентно 28 мг ліпосомального заліза). Пацієнтам рекомендовано приймати таблетки в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. За ними щотижня спостерігали по телефону протягом фази втручання, щоб максимально підвищити прихильність до терапії та перевірити появу побічних ефектів. Крім того, під час спостереження (на 4-му та 8-му тижнях лікування) проводився моніторинг критеріїв Truelove та Witt, а також HBI, щоб оцінити випадкові загострення ЗЗК у пацієнтів з UC та CD відповідно.

Після перших 4 тижнів лікування пацієнти повернулися та принесли решту таблеток заліза для перорального прийому, щоб оцінити їхню прихильність до схеми лікування та отримати пероральний ліпосомальний препарат заліза для завершення 8 тижнів лікування. Висока прихильність до терапії визначалася як частка пацієнтів, які приймають щонайменше 80% призначених їм ліків, тоді як низька прихильність – менше 80% призначених доз [29].

Переоцінка

Ті самі інструменти та гематологічні оцінки, виконані на початку дослідження, були повторені наприкінці 8-го тижня лікування з прийомом пероральних добавок заліза.

Вимірювання результатів

Первинна кінцева точка

Основною кінцевою точкою дослідження була частота відповіді на терапію ліпосомальним пероральним препаратом заліза при лікуванні легкої анемії у неактивних або помірно активних пацієнтів із ЗЗК. Пацієнти, які відповіли на лікування, визначалися як пацієнти, які досягли підвищення рівня гемоглобіну (Hb) принаймні на ≥ 1 г/дл та/або нормалізації рівня Hb до 8-го тижня лікування. Нормалізація гемоглобіну визначалася як значення гемоглобіну ≥ 12 г/дл для жінок або ≥ 13 г/дл для чоловіків [21].

Вторинні кінцеві точки

Вторинні кінцеві точки включали зміни концентрації феритину та відсотка TfS від вихідного рівня до 8-го тижня; вплив перорального лікування залізом на якість життя та втому; зміни в активності захворювання (оцінюється HBI,

критерії Трулава і Вітта, а також CRP); дотримання терапії та безпечність і переносимість лікування.

Безпека і переносимість

Безпека та переносимість оцінювалися на основі побічних явищ (ПД), що спостерігалися протягом усього дослідження, і рутинних гематологічних показників. Пацієнти, у яких під час дослідження розвинулася концентрація гемоглобіну $\leq 9,0$ г/дл та/або загострилася хвороба, вважалися такими, що мають серйозні побічні ефекти, і були виключені з дослідження для отримання стандартного лікування. Сироваткові тести на вагітність проводили у пацієнтів жіночої статі, а застосування супутніх препаратів оцінювали у всіх пацієнтів під час кожного клінічного візиту. Побічні ефекти, такі як біль у животі, діарея, нудота або блювота, які виключали використання ліків на основі висновку дослідника, вважалися несерйозними побічними явищами.

Результати

Досліджувана популяція

Загалом 200 пацієнтів з неактивним або помірно активним ЗЗК (100 з ЯК і 100 з ЦК) пройшли скринінг, і анемія була виявлена у 40 (20%) пацієнтів. Серед них 11 не мали права брати участь у процесі через відсутність інтересу, вагітність, хірургічне втручання або основну серцеву недостатність. Вісім (23%) пацієнтів не були включені, тому що вони представили докази помірної активності CD або важкої анемії.

У результаті було включено 21 пацієнта (14 жінок), 15 пацієнтів (71,4%) з ЦК і 6 (28,6%) з ЯК. Вихідні демографічні та клінічні характеристики зображені в табл.1. Середній вік становив $41,3 \pm 14,6$ року (діапазон 18–62 роки). Приблизно 19% мали попередні резекції кишки, але жоден не страждав від синдрому короткої кишки.

У одного пацієнта з НВК був проктит, у 3 – лівобічний НВК і у 2 – поширений НВК. Іleosolon була найчастішою локалізацією CD (40%), потім товста кишка (33,3%). Що стосується ХК, 4 пацієнти мали нестриктурну непроникаючу хворобу (26,7%), 9 мали стриктурну БК (60%), тоді як 2 інших пацієнтів мали проникаючу ХК (13,3%). Усі набрані пацієнти проходили лікування ЗЗК: 15 (71,4%) отримували азатіоприн, 3 (14,3%) отримували глюкокортикоїди, 5 (23,8%) пацієнтів отримували анти-TNF агенти, а 3 (14,3%) отримували саліцилати.

Середній рівень гемоглобіну становив 11,4 г/дл на початку дослідження, тоді як середні рівні сироваткового заліза та феритину становили 59,1 мг/дл і 98,8 мкг/л відповідно.

Таблиця 1 Вихідні демографічні та клінічні характеристики пацієнтів

Характеристика	N (%)
Стать (М:Ж)	7 (33,3):14 (66,7)
Вік (рік) ^a	41,3 \pm 14,6
Поточний курець	1 (4,3)
Тип IBD (CD:UC) Місце захворювання	15 (71,4): 6 (28,6)
CD—[L1/L2/L3]	4(26,7)/5 (33,3)/6 (40) 1
UC—[E1/E2/E3]	(16,7)/3 (50)/2(33,3) 4
Хвороблива поведінка (CD) [B1/B2/B3]	(26,7)/9 (60)/2 (13,3)
Тривалість хвороби (рік) ^a	6,2 \pm 2,3
Попередня резекція кишки	4 (19)
Специфічне лікування ВЗК	
Глюкокортикоїди	3 (14,3)
Засоби проти TNF α	5 (23,8)
Амінодаліцилати	3 (14,3)
Азатіоприн	15 (71,4)

UC—виразковий коліт, CD—хвороба Крона, L1—клубова кишка, L2—товста кишка, L3—клубово-ободова кишка, E1—виразковий проктит, E2—лівобічний UC, E3—поширений UC (панколіт), B1—нестригучий, не проникаючий, B2—звуження, B3—проникаючий

^aСереднє \pm стандартне відхилення

Відповідь на лікування

Тринадцять із 21 пацієнта (61,9%) відповіли на пероральну ліпосомальну замісну терапію залізом (середнє підвищення гемоглобіну з 11,4 до 12,6 г/дл). З них 9 (69,2%) досягли підвищення Hb принаймні ≥ 1 г/дл, а 12 (92,3%) досягли нормалізації Hb до 8-го тижня лікування. Крім того, спостерігалось значне покращення початкових значень сироваткового заліза (59,1–86,8 мг/л; $p = 0,005$) і TfS (20,1%–30,4%; $p = 0,006$) після лікування пероральним ліпосомальним залізом, незважаючи на відсутність істотної різниці в значеннях феритину (табл.2).

Характерна для хвороби якість життя, втома та активність хвороби

Після пероральної терапії ліпосомальним залізом протягом 8 тижнів спостерігалось значне покращення показників IBDQ. Початкова оцінка IBDQ для когорти становила 157 (± 37) із середнім підвищенням оцінки на 26,4 ($p < 0,001$) на 8-му тижні порівняно з базовою лінією. Крім того, ми виявили помітне зниження відчуття втоми після 8 тижнів пероральної терапії ліпосомальним залізом порівняно з вихідним рівнем (30,9 проти 21,6; $p < 0,001$; табл.2 і таблиця 3 – додатковий матеріал). Існувала лінійна кореляція між підвищенням рівня гемоглобіну та покращенням якості життя за оцінкою IBDQ ($r = 0,54$; $p = 0,01$; рис.1).

Після пероральної терапії ліпосомальним залізом не спостерігалось жодних змін у клінічній активності захворювання ($p = 0,10$). Крім того, рівні CRP залишалися незмінними після лікування ($p = 0,98$).

Таблиця 2 Результати після 8 тижнів лікування пероральним ліпосомальним залізом

Змінна	Базовий рівень	8 тиждів	значення p
Гемоглобін (г/дл)	11,4±0,7	12,6±1,3	0,003
Феритин (мкг/л)	98,8±110,6	123,1±126,7	0,25
Сироваткове залізо (мг/л)	59,1±23,8	86,8±34,4	0,005
TfS (%)	20,1±10,1	30,4±15,1	0,006
C-реактивний білок (мг/л)	7,1±6,7	7,1±9,6	0,98
ШОЕ (мм/год)	13±8,7	12±7,5	0,90
Оцінка НВІ	2,7±1,9	2,1±1,5	0,55
Справжня любов і Вітсь	2,5±1,1	2,1±1,3	0,85
Оцінка втоми	30,9±8,7	21,6±8,4	<0,001
Оцінка IBDQ	157±37	183,4±37,8	<0,001

TfS, насичення трансферину; ШОЕ, швидкість осідання еритроцитів; НВІ, індекс Харві-Бредшоу; IBDQ, Анкета щодо запальних захворювань кишечника

^aСереднє ± стандартне відхилення

^bПовідомив кількість неоформленого стільця проходили щоденно

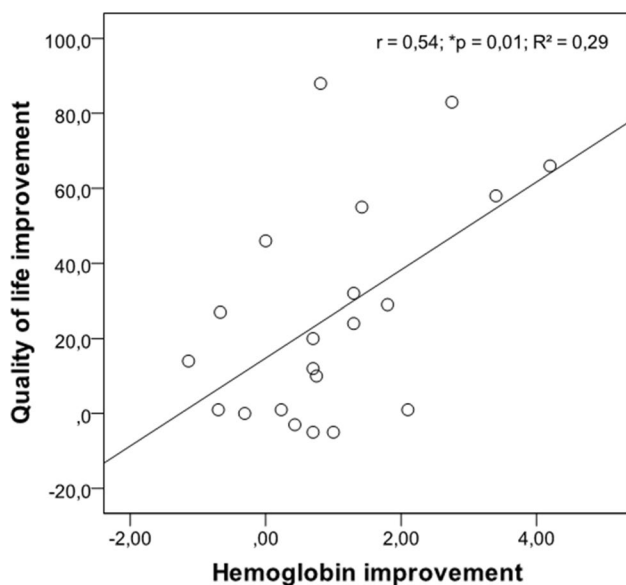


Рис. 13 В'язок між рівнями гемоглобіну після лікування пероральним ліпосомальним залізом і покращенням сприйняття якості життя

Прихильність до терапії, безпека та переносимість

Рівень прихильності до перорального застосування ліпосомального заліза становив 81%. Якщо розглядати дотримання режиму лікування, лише чотири пацієнти прийняли менше 80% призначених капсул (пропустивши більше восьми капсул) до кінця лікування. Серйозних побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням препарату, не спостерігалось. Крім того, жоден пацієнт не був виключений з дослідження або не був втрачений для подальшого спостереження, і жодного спалаху IBD не спостерігалось протягом періоду

дослідження. Подібним чином не повідомлялося про жодну несерйозну побічну подію, яка б перешкождала використанню ліпосомального заліза.

Обговорення

Це пілотне дослідження показало, що пероральна ліпосомальна замісна терапія залізом у неактивних або помірно активних пацієнтів із ЗЗК із легким ЗДА була ефективною та добре переносилася, причому 62% (13 із 21) пацієнтів досягли первинної кінцевої точки, тобто підвищення гемоглобіну щонайменше на ≥ 1 г/дл або нормалізація Нв до 8-го тижня лікування. Більше того, ми спостерігали значне покращення початкових значень сироваткового заліза та TfS після лікування. Крім того, у досліджуваній популяції спостерігалось зниження сприйняття втоми та підвищення якості життя, специфічного для захворювання, що корелювало з підвищенням рівня гемоглобіну в сироватці крові.

Згідно з нещодавньою серією досліджень ЗДА вражає 13–90% пацієнтів із ЗЗК [30,31]. Традиційні пероральні препарати заліза у пацієнтів із ЗЗК можуть призвести до шлунково-кишкових побічних ефектів. Таким чином, прийом пероральних добавок заліза у пацієнтів із ЗЗД є складним, і рекомендації часто рекомендують використання препаратів заліза для внутрішньовенного введення [6]. Такі формули є дорожчими, ніж пероральні препарати заліза, а також потребують венозного доступу та моніторингу інфузії через можливі реакції гіперчутливості [9,16].

Тим не менш, початкові клінічні дані щодо пацієнтів із ЗЗК свідчать про те, що препарати заліза для перорального прийому з покращеною переносимістю, такі як ліпосомальне залізо або тривалентний мальтол, можуть представляти життєздатну альтернативу внутрішньовенному введенню заліза, принаймні для пацієнтів із легким та помірним ЗДА [32, 33]. Введення перорального ліпосомального заліза є життєздатним варіантом лікування легких ЗДА, особливо для осіб із ЗЗК, у яких часто спостерігається непереносимість, погіршення шлунково-кишкових симптомів і недостатня ефективність інших традиційних пероральних препаратів солі заліза [19,34].

У цьому дослідженні використовувалася ліпосомальна замісна терапія залізом протягом 8 тижнів і спостерігалось значне підвищення рівня гемоглобіну (середнє підвищення: від 11,4 до 12,6 г/дл) у пацієнтів із ЗЗК із корекцією ЗДА у 62% загальної популяції. Цей висновок узгоджується з попереднім звітом [33] опубліковано лише в абстрактному форматі, в якому зазначено, що гемоглобін підвищувався більше у пацієнтів із ЗЗД, які отримували лікування ліпосомальним залізом, ніж у тих, хто отримував сульфат заліза (62,5% проти 33,3% відповідно). Важливо відзначити, що в нашому дослідженні не було змін рівня феритину, ймовірно, тому, що деякі пацієнти з помірно активним IBD вже мають нормальний вихідний рівень феритину, що можна пояснити роллю феритину як запального білка. Крім того, у цьому пілотному дослідженні пацієнти отримували пероральне лікування ліпосомальним залізом лише протягом 8 тижнів, недостатньо часу для відновлення тканинного феритину, тоді як рекомендована тривалість пероральної терапії залізом зазвичай становить від 3 до 6 місяців [35].

Ми виявили хорошу переносимість і високу прихильність до терапії, що можна чітко побачити, коли всі 21 (100%) завершили дослідження, при цьому 81% приймали всю призначену схему. Четверо пацієнтів, які прийняли менше 80% призначеної терапії, повідомили про забудькуватість як причину пропуску терапії. Цей висновок узгоджується з висновками Пізані та його колег [19], які також спостерігали хорошу переносимість ліпосомального заліза пацієнтами з хронічною хворобою нирок, повідомляючи лише про незначні побічні ефекти, такі як запор і діарея. Хоча відсутність вартості лікування могла зіграти роль у високій прихильності, ми вважаємо, що це не був основний фактор. Ми вважаємо, що висока прихильність до терапії, ймовірно, була здебільшого зумовлена хорошою переносимістю ліпосомального складу, оскільки жоден із пацієнтів не мав жодних побічних ефектів.

ЕССО (Європейська організація з хвороб Крона та коліту) рекомендує дозу не вище 100 мг елементарного заліза на день для лікування пацієнтів із ЗЗК із легкою анемією. Проте нижчі дози (15–30 мг на добу) традиційних пероральних препаратів заліза були ефективними та добре переносилися іншими популяціями пацієнтів (тобто вагітними та вісімдесятирічними) [36,37]. Наскільки нам відомо, жодне дослідження не оцінювало ефективність і безпеку менших доз (від 15 до 30 мг на добу) традиційних пероральних препаратів заліза для лікування пацієнтів із ЗЗК із легкою анемією. Слід зазначити, що наше пілотне дослідження є першим, у якому оцінюється ефективність, прихильність і безпека (частота побічних ефектів) низьких доз перорального ліпосомального заліза для лікування легкої анемії у неактивних або помірно активних пацієнтів із ЗЗК. Ми сподіваємось, що в майбутньому будуть проведені дослідження для порівняння низьких доз перорального ліпосомального заліза та традиційних пероральних препаратів заліза для лікування легких ЗЗК у пацієнтів із ЗЗК.

Існує гіпотеза, що лікування ЗЗК спеціальними пероральними препаратами заліза може загострити запальний процес у пацієнтів із ЗЗК [13]. Було показано, що у пацієнтів із ЗЗК, які приймають сульфат заліза, опосередковане АФК окисне пошкодження діє на слизову оболонку, уже пошкоджену основним захворюванням, створюючи порочне коло подальшого пошкодження слизової [11,13]. Таким чином, ми оцінили зміни показників активності захворювання після пероральної терапії ліпосомальним залізом, і не спостерігали жодних змін ані клінічної активності захворювання, ані рівнів СРБ у сироватці крові після лікування. Цей висновок можна пояснити ліпосомальним складом, який дозволяє уникнути взаємодії заліза зі слизовою оболонкою кишечника, оскільки воно вивільняється ліпосомами лише після того, як воно досягає гепатоцита через лімфатичну циркуляцію [38]. Таким чином, завдяки оптимальній біодоступності завдяки специфічному механізму всмоктання, можливо, що вільне залізо не генерується в просвіті кишечника, і вироблення АФК уникає. Однак у нашому дослідженні ми не вимірювали генерацію ROS.

Як уже повідомлялося в кількох дослідженнях, наявність анемії прямо корелює як з погіршенням якості життя пацієнтів, так і зі сприйняттям втоми [39–42]. Це дослідження показало покращення якості життя після терапії залізом

у пацієнтів із ЗЗК, яка була лінійно пов'язана з підвищенням рівня Hb. Важливо, що було відзначено значне зниження сприйняття втоми. Втома є важливою клінічною проблемою у пацієнтів із ЗЗК і може сприяти зниженню якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, у цієї популяції [41,42]. Таким чином, пероральна терапія ліпосомальними препаратами заліза у пацієнтів із ЗЗК, які супроводжуються легкою ЗЗК та втомою, може бути корисною для пом'якшення скарг на втому в цій ситуації.

Це дослідження має деякі обмеження. По-перше, це одноцентрове пілотне дослідження з невеликою кількістю пацієнтів. По-друге, препарат заліза, протестований у дослідженні, містить відносно низьку дозу елементарного заліза (28 мг) порівняно з традиційними сполуками, що може бути причиною того, чому підвищення рівня Hb у нашому дослідженні не було вираженим. Ми можемо припустити, що збільшення дози ліпосомального заліза може призвести до подальшого підвищення рівня гемоглобіну в сироватці крові. Крім того, короткочасний курс лікування міг вплинути на відповідь, головним чином щодо поповнення запасів заліза. По-третє, оскільки досліджувана популяція включає лише шість пацієнтів з НВК, ми не змогли зробити жодних висновків щодо різниці в ефективності пероральної терапії залізом при двох захворюваннях (НВК проти CD). Нарешті, було б цікаво порівняти пероральну терапію ліпосомальним залізом як з традиційними пероральними препаратами заліза, так і з внутрішньовенним введенням заліза для лікування легких ЗЗК у пацієнтів із ЗЗК.

Висновок

Підсумовуючи, це пілотне дослідження надає дані, що підтверджують терапевтичне використання перорального ліпосомального заліза для лікування легких ЗЗК при ЗЗК, і прокладає шлях для майбутніх досліджень із залученням більшої популяції ЗЗК із застосуванням вищих доз цього препарату та більш тривалого спостереження для подальшої оцінки ролі перорального ліпосомального заліза при лікуванні пацієнтів із ЗЗК у стані спокою або з помірною активністю, які мають легкий ЗЗК.

Подяки Фармацевтична лабораторія Zambon зробила значний внесок, передавши повне лікування пацієнтам. Хосе Отавіо до Амарал Корреа та Сандра Невес душ Сантуш надали дуже цінну допомогу, виконавши лабораторний аналіз.

Фінансування Конкретного фінансування не надходило.

Конфлікт інтересів Немає відомих конфліктів інтересів, пов'язаних із цією публікацією, і не було значної фінансової підтримки для цієї роботи, яка могла б вплинути на її результат.

Список літератури

1. Testa A, Rispo A, Romano M, Riegler G, Selvaggi F, Bottiglieri E та ін. Тягар анемії у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника. *Dig Liver Dis.* 2016;48:267–70.

2. Філманн Н., Рей Дж., Шневайс С., Ардізоне С., Багер П., Бергаміші Г. та ін. Поширеність анемії при запальних захворюваннях кишечника в європейських країнах: систематичний огляд і мета-аналіз даних окремих пацієнтів. *Запалення кишечника*. 2014; 20: 936–45.
3. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, Ardizzone S, Biancheri P, Bonetti E та ін. Поширеність і патогенез анемії при запальних захворюваннях кишечника. Вплив лікування фактором некрозу пухлини альфа. *Гематологічна*. 2010;95:199-205.
4. Циммерман М.Б., Харрелл Р.Ф. Харчовий дефіцит заліза. *Ланцет*. 2007;370(9586):511–20.
5. Kulnigg S, Gasche C. Систематичний огляд: лікування анемії при хворобі Крона. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24: 1507–23.
6. Гаше К., Берстад А., Бефріц Р., Беглінгер К., Дігнасс А., Еріхсен К та ін. Рекомендації з діагностики та лікування дефіциту заліза та анемії при запальних захворюваннях кишечника. *Запалення кишечника*. 2007; 13: 1545–53.
7. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegard G, Danese S, Gisbert JP та ін. Європейський консенсус щодо діагностики та лікування дефіциту заліза та анемії при запальних захворюваннях кишечника. *J. Коліт Крона*. 2015;9:211–22.
8. Kaitha S, Bashir M, Ali T. Залізодефіцитна анемія при запальних захворюваннях кишечника. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015; 6: 62-72.
9. Лі Т.В., Кольбер М.Р., Федорак Р.Н., ван Зантен С.В. Замісна терапія залізом у пацієнтів із запальним захворюванням кишечника із залізодефіцитною анемією: систематичний огляд і мета-аналіз. *J. Коліт Крона*. 2012; 6: 267–75.
10. de Silva AD, Tsironi E, Feakins RM, Rampton DS. Ефективність і переносимість пероральної терапії залізом при запальних захворюваннях кишечника: проспективне порівняльне дослідження. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:1097-105.
11. Грішем М.Б. Оксиданти та вільні радикали при запальних захворюваннях кишечника. *Ланцет*. 1994;344(8926):859–61.
12. Лунд Е.К., Уорф С.Г., Фейрвезер-Тейт С.Дж., Джонсон І.Т. Пероральні добавки сульфату заліза збільшують здатність калу здорових добровольців утворювати вільні радикали. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:498.
13. Erichsen K, Ulvik RJ, Grimstad T, Berstad A, Berge RK, Hausken T. Вплив сульфату заліза та неіонного залізо-полімальтозного комплексу на маркери окислювального пошкодження тканин у пацієнтів із запальним захворюванням кишечника. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22: 831–8.
14. Терл І, Шролл А, Найрц М, Зайферт М, Терл М, Зоннвебер Т та ін. Шляхи регуляції експресії гепсидину при анемії хронічного захворювання та залізодефіцитної анемії *in vivo*. *Гематологічна*. 2011;96:1761–9.
15. Бефріц Р., Вікман О., Блумквіст Л., Хьортсванг Х., Хаммарлунд Р, Вајог А та ін. Анемія та дефіцит заліза при запальних захворюваннях кишечника: відкрите проспективне обсерваційне дослідження діагностики, лікування карбоксимальтозою заліза та якості життя. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48:1027–32.
16. Vovonas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Tsantes A, Peyrin-Biroulet L та ін. Внутрішньовенне введення проти перорального застосування заліза для лікування анемії при запальних захворюваннях кишечника: систематичний огляд і мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень. *Ліки*. 2016;95:e2308.
17. Сімао А.М.С., Болеан М., Кюрі ТАК, Стабелі Р.Г., Ітрі Р., Чанкагліні П. Ліпосомальні системи як носії біоактивних сполук. *Biophys Rev*. 2015; 7: 391–7.
18. Бріллі Е., Романо А., Фабіано А., Замбіто Ю., Ді Раймондо Ф., Тарантіно Г. Сукросомальна технологія здатна сприяти поглинанню тривалентного заліза: доклінічні та клінічні дані. *Кров*. 2016;128:3618.
19. Pisani A, Riccio E, Sabbatini M, Andreucci M, Del Rio A, Visciano B. Вплив перорального ліпосомального заліза проти внутрішньовенного заліза для лікування залізодефіцитної анемії у пацієнтів із ХХН: рандомізоване дослідження. *Трансплантація нефролу*. 2015;30:645–52.
20. Подільський Д.К. Запальні захворювання кишечника - оглядова стаття. *N Engl J Med*. 2002;347:417-29.
21. Оцінка залізодефіцитної анемії Всесвітньої організації охорони здоров'я. Посібник з профілактики та контролю для керівників програм. Номер ВООЗ: WHO/NHD/01.3. 2011 рік.
22. Dignass A, Farrag K, Stein J. Обмеження сироваткового феритину в діагностиці дефіциту заліза при запальних станах. *Int J Chronic Dis*. 2018;2018:9394060.
23. Сатсангі Дж., Сільверберг М.С., Вермейр С., Коломбель Дж.Ф. Монреальська класифікація запальних захворювань кишечника: суперечки, консенсус та наслідки. *Кишка*. 2006;55:749–53.
24. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Кореляція між активністю хвороби Крона та індексами Харві-Бредшоу в оцінці тяжкості хвороби Крона. *Кліні Гастроентерол Гепатол*. 2010; 8: 357-63.
25. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr Розробка індексу активності хвороби Крона Національне спільне дослідження хвороби Крона. *Гастроентерологія*. 1976;70:439–44.
26. Truelove SC, Witts LJ. Кортизон при виразковому коліті. *Br Med J*. 1955; 2 (4947): 1041–8.
27. Pontes RM, Miszputen SJ, Ferreira-Filho OF, Miranda C, Ferraz MB. Якість життя пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника: переклад на португальську мову та перевірка «опитувальника запальних захворювань кишечника» (IBDQ). *Arq Gastroenterol*. 2004;41:137–43.
28. Cho HJ, Costa E, Menezes PR, Chalder T, Bhugra D, Wessely S. Міжкультурна перевірка опитувальника втомі Chalder у бразильській первинній медичній допомозі. *J Psychosom Res*. 2007;62:301-4.
29. Osterberg L, Blaschke T. Прихильність до лікування. *N Engl J Med*. 2005;353:487–97.
30. Antunes CV, Hallack Neto AE, Nascimento CR, Chebli LA, Moutinho IL, Pinheiro BV та ін. Анемія в амбулаторних хворих на запальні захворювання кишечника: поширеність, фактори ризику та етіологія. *Biomed Res Int*. 2015;2015:728925.
31. Багер П, Бефріц Р, Вілман О, Ліндгрєн С, Моум Б, Хьортсванг Н та ін. Поширеність анемії та дефіциту заліза в амбулаторних пацієнтів із ЗЗК. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46:304–9.
32. Шмідт К., Ахмад Т., Тулассей З., Баумгарт Д.С., Бокемвер В, Howaldt S та ін. Терапія залізодефіцитною анемією мальтолом заліза у пацієнтів із запальним захворюванням кишечника: довгострокові дані дослідження фази 3. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44:259–70.
33. Indriolo A, Signorelli S, Greco S, Ravelli P. Порівняння ліпосомального заліза та сульфату заліза у пацієнтів із залізодефіцитною анемією та запальним захворюванням кишечника. Пілотне контрольоване дослідження. *Dig Liver Dis*. 2014; 46: S65.
34. Штейнбікер А.У. Нове лікування анемії при запаленні. *Кров*. 2014;124:2618–9.
35. Baird-Gunning J, Bromley J. Корекція дефіциту заліза. *Aust Prescr*. 2016;39:193–9.
36. Макрідес М., Кроутер К.А., Гібсон Р.А., Гібсон Р.С., Скіфф К.М. Ефективність і переносимість низьких доз препаратів заліза під час вагітності: рандомізоване контрольоване дослідження. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:145-53.
37. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, Mechnick L, Mashiah T, Namir M, et al. Ми даємо забагато заліза? Терапія низькими дозами заліза ефективна у вісім років. *Am J Med*. 2005;118:1142–7.
38. Yuan L, Geng L, Ge L, Yu P, Duan X, Chen J та ін. Вплив ліпосом заліза на анемію запалення. *Int J Pharm*. 2013;454:82–9.
39. Еліаду Е, Кіні Г, Хуан Дж, Чемпіон А, Іннс С.Дж. Внутрішньовенне заміщення заліза покращує якість життя пацієнтів із гіпоферитинемічним запальним захворюванням кишечника з анемією та без неї. *Dig Dis*. 2017;35:444-8.
40. Alayón CG, Crespo CP, Pedrosa SM, Benitez JM, Flores EI, Rodríguez IS та ін. Поширеність дефіциту заліза без анемії в

запальні захворювання кишечника та вплив на якість життя, пов'язану зі здоров'ям. Гастроентерол Гепатол. 2018;41:22–9.

41. Боррен Н.З., Ван дер Воуде К.Дж., Анантакрішнан А.Н. Втома при ЗЗК: епідеміологія, патофізіологія та лікування. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019; 16: 247–59.
42. Huppertz-Hauss G, Høivik ML, Jelsness-Jørgensen LP, Opheim R, Henriksen M, Høie O та ін. Втома в популяційній когорті пацієнтів із запальним захворюванням кишечника 20 років

після встановлення діагнозу: дослідження IBSEN. Scand J Gastroenterol. 2017;52:351-8.

Примітка видавця Springer Nature залишається нейтральною щодо претензій на юрисдикцію в опублікованих картах та інституційної приналежності.