

УДК: 616.155.194.8-02-084

INTOXICATION BY IRON PREPARATIONS

ОТРУЄННЯ ПРЕПАРАТАМИ ЗАЛІЗА

Cherpurna A.V. / Чепурна А.В.

PhD student/аспірантка

Vydyborets S.V. / Видиборець С.В.

M.D., prof./д.м.н., проф.

ORCID: 0000-0003-0546-4325

Shupyk National Healthcare University of Ukraine,

department of hematology and transfusiology

Dorogozitskaja Str., 9, 04112, Kyiv, Ukraine

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
кафедра гематології і трансфузіології, вул. Дорогожицька 9, 04112, Київ, Україна

Abstract. The article presents information on the treatment of intoxication, caused by iron preparations. Observations showed that the outcome of acute intoxication depends on the dose of iron preparations and the type of provided emergency medical care.

Key words: iron preparations, intoxication, emergency medical care.

Анотація. В статті представлена інформація щодо лікування отруєнь препаратами заліза. Спостереження показали, що наслідки гострих отруєнь препаратами заліза залежать від отриманої дози і виду наданої невідкладної медичної допомоги.

Ключові слова: препарати заліза, отруєння, невідкладна медична допомога.

Вступ.

Тема безпеки лікарських засобів (ЛЗ) завжди знаходилася в сфері публічних і медичних інтересів суспільства, оскільки торкається самого широкого кола питань, що пов'язані із здоров'ям населення, якості життя кожної людини [1,3]. На початку 80-х років ХХ століття ВООЗ сформулювала основні вимоги до сучасних ЛЗ – ефективність, безпечність, доступність, прийнятність для пацієнта. Ефективність і безпечність ЛЗ мають першочергове значення при їх виборі для лікування відповідних захворювань. При цьому існує правило – в першу чергу призначають препарат із найменшою кількістю побічних реакцій (ПР). Сучасна медицина має у своєму арсеналі багато препаратів заліза як для внутрішнього прийому так і для парентерального введення. Засоби заліза для внутрішнього прийому містять солі як двовалентного (Fe^{2+}) так і трьохвалентного (Fe^{3+}) заліза. Ринок засобів заліза на сьогодні достатньо великий, що значно дезорієнтує лікаря і пацієнта у виборі препарату для терапії. Засоби заліза для орального прийому, що застосовуються для лікування залізодефіцитної анемії (ЗДА) розподіляють на дві групи: ті, що мають у своєму складі іони заліза; такі, що містять неіонні гідроксид-

полімальтозні комплекси тривалентного заліза [2,7]. Означені групи препаратів відрізняються за механізмами всмоктування заліза. Перша група представлена наступними солями заліза: сульфат, фумарат, хлорид, глюконат. Призначення оральних іонних форм заліза повинно проводитись лікарем тільки після чіткої верифікації діагнозу ЗДА і урахування анамнезу, віку, фізіологічного стану, супутніх захворювань у пацієнта. Особам із ЗДА похилого і старечого віку з обережністю призначають засоби, що містять залізо у формах, які забезпечують повільне його вивільнення. У таких пацієнтів спостерігається сповільнена перистальтика кишечника, затвердіння, порушення всмоктування, тому в кишечнику можуть накопичуватись концентрації заліза, що є шкідливими [2]. Очевидно, що препаратом вибору для таких хворих може бути засоби, що мають послаблюючу субстанцію та містять профілактичні концентрації, у межах добової потреби, вітамінів і мікроелементів. У осіб похилого і старечого віку за механізмами розвитку у більшості випадків ЗДА носить полідефіцитний характер, тому для таких хворих доцільніше призначати полікомпонентні препарати заліза, або монокомпонентні засоби заліза у поєднанні з вітамінно-мікроелементними комплексами, що посилюють гемопоетичні ефекти препаратів заліза. У педіатричній практиці препарати заліза призначають у вигляді крапель і сиропів.

Мета роботи – аналітичний огляд даних літератури стосовно лікування ЗДА оральними засобами заліза та висвітлити можливі ПР при їх призначенні.

Матеріали і методи. Проведено пошук у сучасних електронних і друкованих джерелах інформації, пошукових наукових базах із використанням методів аналізу та узагальнення.

Результати і їх обговорення.

До груп ризику пацієнтів, пов'язаних із розвитком ПР ЛЗ згідно міжнародних підходів (ВООЗ, Директиви ЄС) входять діти раннього віку (особливо недоношені і новонароджені, особи похилого і старечого віку, вагітні, пацієнти з ураженням органів, що здійснюють біотрансформування і екскрецію ЛЗ або їх активних метаболітів, пацієнти із обтяженим анамнезом та особи, які отримують тривалий курс фармакотерапії, а також ті, що отримують понад чотири ЛЗ (при цьому фармакодинамічні і фармакокінетичні процеси стають непередбачуваними) [1].

ПР ЛЗ поділяють на: важкі – вони становлять загрозу життю пацієнта, призводять до зниження працездатності, потребують подовження термінів госпіталізації, викликають розвиток пухлин, уроджені аномалії, приводять до летальних наслідків; легкі – будь які ПР, що не входять до групи важких;

очікувані – ПР, характер і важкість яких підтверджується наявною про них інформацією, наприклад, в інструкції для медичного застосування ЛЗ; неочікувані – ПР, характер і важкість проявів яких не узгоджується із наявною про них інформацією [3].

Наразі загально прийнятою класифікацією ПР ЛЗ є класифікація O.L. Wade, L. Beely (1976), а також M.D. Rawlings, J.M. Thomson (1977) в модифікації R.J. Royer (1997), прийнята ВООЗ і рекомендована для застосування в роботі національних і регіональних центрів з вивчення ПР ЛЗ різних країн в тому числі і в Україні: тип А (залежать від дози); тип В (не залежать від дози); тип С (виникають при тривалому застосуванні, синдром відміни); тип D (віддалені ефекти, тератогенність).

Джерелами інформації про ПР є спонтанні повідомлення лікарів, провізорів, які потрапляють у відповідні національні (в Україні – відділ фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру (ДФЦ) МОЗ України або міжнародні організації (Центр міжнародного моніторингу ПР ЛЗ ВООЗ, м. Упсалла (Швеція). Метод спонтанних повідомлень є основним в роботі національних служб контролю у всіх країнах світу. Оцінка і аналіз отриманої інформації дають можливість виявити причинно-наслідкові взаємозв'язки між введенням ЛЗ і розвитком ПР.

Для встановлення причинно-наслідкових зв'язків між введенням ЛЗ і їх ПР лікарю можуть допомогти перераховані нижче положення. Якщо між введенням ЛЗ і виникненням ПР існує часова залежність, то це вказує на існуючий взаємозв'язок. Прояви ПР іноді залежать від дози ЛЗ. У випадках, коли зменшення дози ЛЗ призводить до зникнення ПР, то останню слід вважати залежною від дози. На зв'язок між ПР і призначенням ЛЗ може вказувати зникнення ПР або зменшення її проявів при відміні ЛЗ, а також виникнення аналогічної або сильнішої ПР при повторному призначенні ЛЗ. Підтвердження взаємозв'язку між ПР і застосуванням ЛЗ можуть бути дані спостережень інших лікарів про подібні реакції при призначенні одного і того ЛЗ. Окремі фармакологічні групи ЛЗ можуть викликати так звані специфічні фармакологічні ПР, обумовлені механізмом їх дії, що також вказують на взаємозв'язок між ПР і застосуванням ЛЗ. При лікуванні основних захворювань у пацієнтів із груп ризику (діти, особи похилого і старечого віку, пацієнтів із чисельною супутньою патологією, вагітні, породіллі) може викликати розвиток характерних ПР.

Як відомо із міжнародної практики, більшість ПР при призначенні ЛЗ пов'язані із медичними помилками, до яких належать: невірна верифікація

діагнозу, і, як наслідок, необґрунтовані призначення ЛЗ; невиконання необхідних діагностичних обстежень; неправильна інтерпретація результатів досліджень; нехтування заходами після отримання результатів, які мають відхилення від норми; застосування несправного медичного устаткування; невиконання медичних призначень. Найчастішими причинами виникнення ПР при призначенні ЛЗ є наступні лікарські помилки: ігнорування даних анамнезу, положень, що викладені в інструкції для медичного застосування ЛЗ; недостатня інформованість відносно торгових назв генеричних препаратів, що містять одну і ту діючу субстанцію; недостатнє знання механізмів виникнення медикаментозної алергії, зокрема, перехресної; недостатнє знання клініко-фармакологічної характеристики ЛЗ і механізмів та особливостей клінічних проявів наслідків взаємодії ЛЗ при їх одночасному введенні [1,3].

При тривалому застосуванні надлишкової кількості заліза виникає гемосидероз. Потрапляння в організм великих доз, що перевищують ємність зв'язування його з трансферином, призводить до збільшення в крові рівня вільного заліза, яке є капілярною отрутою [2,12].

Гостре отруєння препаратами заліза зустрічається переважно у віці до двох років [6,8]. Найтоксичнішими є препарати сульфату [2,5,7]. Смертельна доза 200-250 мг/кг, але у дітей перших років життя важке отруєння із летальними наслідками може виникати в результаті прийому 1-2 г препарату. Важка інтоксикація у дітей в 50% випадків закінчується летально [6,8]. Основу патогенезу отруєння складає геморагічний некроз слизової оболонки травного тракту, метаболічний ацидоз, ураження печінки, порушення процесів згортання крові, судинний колапс.

Потрапляючи в шлунок і кишечник, токсичні дози заліза спричинюють пряму ушкоджуючу дію на слизову оболонку, викликаючи дифузний некроз і крововиливи [9-11]. В результаті чого виникає важкий гастроентерит. В плазмі крові підвищується концентрація вільного заліза, що не зв'язане з трансферином. Дуже швидко виникає і прогресує гальмування ферментних систем циклу Кребса, в результаті чого накопичуються молочна, піровиноградна і лимонна кислоти, розвивається метаболічний ацидоз. Гепатоцити наповнюються неорганічним залізом, що призводить до їх ушкодження, а в подальшому порушенню синтезу білків і виникає гіпопротромбемія, яка призводить до порушення згортання крові.

Симптомом, що найраніше виникає при розвитку інтоксикації, з'являється вже через 15-30 хв після потрапляння надмірних кількостей препарату заліза. Виникає металевий присмак у ротовій порожнині, відчуття печії в язиці,

нудота, біль в животі, блювота коричневого кольору із домішкою крові. Дещо пізніше з'являється кровавий пронос, дьогтеподібний стілець. Часто блювання і пронос призводять до зневоднювання. Артеріальний тиск падає, реєструється частий слабкий пульс, з'являється ціаноз. Отруєна людина не реагує на оточуючих, свідомість затемнена [4].

При парентеральному отруєнні виникає відчуття жару, гіперемія шкіри в ділянці голови і шиї, тахікардія, різке зниження артеріального тиску. Розвивається токсичний гепатит, що супроводжується жовтяницею і ниркова недостатність [2,4].

Близько 20% дітей, що отримали високі дози заліза, гинуть впродовж 4-6 годин в стані глибокої коми. При секційному дослідженні виявляють набряк легень, крововиливи в чисельні органи, геморагічний некротичний гастроентерит, жирову дистрофію і масивний некроз печінки, дегенеративні зміни в нирках, лімфатичних вузлах, лабораторні дослідження крові свідчать про підвищення рівня прямого білірубіну, метаболічного ацидозу. В калових масах виявляють свіжу або приховану кров [5,6,8].

При своєчасно розпочатому лікуванні стан отруєного може покращуватися аж до повного одужання. Однак, при важкій інтоксикації на фоні тимчасового благополуччя через 8-24 год неочікувано може наставати різке погіршення, відновлюється блювання, пронос, прогресуючий колапс, підвищена кровоточивість, набряк легень, судоми, кома. Лікування гострого отруєння препаратами заліза слід розпочинати з промивання шлунка 2% розчином соди, дотримуючись звичайних запобіжних заходів. Через зонд вводять активоване вугілля, ентеросгель, призначають сольові послаблюючі препарати. Доцільно через зонд ввести молоко, яєчний білок для зв'язування заліза. При випадках, що загрожують життю, до процедури промивання шлунку проводять протишокову терапію. При наявності больового синдрому в животі перед промиванням призначають внутрішньомязево 1-2% розчини промедолу або внутрішньо 0,25-5% розчин новокаїну [4].

Для інактивації препарату заліза застосовують дефероксамін (десферал). Прийнятий внутрішньо або введений в клізмі, дефероксамін міцно зв'язує залізо, що не всмокталося в травному тракті. Призначають 5-10 г сухої речовини препарату, який розводять у звичайній питній воді. при внутрішньовенному введенні крапельно призначають препарат в разовій дозі 15 мг/кг (добова доза 80 мг/кг). При відсутності дефероксаміну можна застосовувати в якості антидоту препарат тетацін-кальцію. Внутрішньо його призначають по 0,5 г 4 рази на добу, для внутрішньом'язевого введення

готують 10% розчин на воді для ін'єкцій, а при внутрішньовенному введенні крапельно призначають препарат в разовій дозі 15-25 мг/кг (добова доза 30-75 мг/кг) [2].

У випадках колапсу та для боротьби із зневоднюванням призначають препарати плазми крові, плазмозаміщуючих розчинів із одночасним залужуванням крові 4% розчином натрію гідрокарбонату. Одночасно проводять симптоматичне лікування, оксигенотерапію, у важких випадках – рекомендують проводити гемодіаліз чи замінне переливання крові.

Заключення і висновки.

Спостереження показали, що отруєння препаратами заліза може мати самі плачевні наслідки аж до летального кінця. Клінічні прояви гострих отруєнь препаратами заліза залежать від отриманої дози, своєчасно і адекватно наданих заходів інтенсивної терапії, виду невідкладної медичної допомоги.

Література

1. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: руководство по фармнадзору. М.: «Когито-Центр», 2004. 200 с.
2. Видиборець С.В. Метаболізм заліза і залізодефіцитні стани: монографія. Boston: Publisced by Primedia eLaunch. 2022: 264 p. Available at: <https://doi.org/10.46299/979-8-88831-932-1>
3. Викторов А.П., Мальцев В.И., Билоусов Ю.Б. Безопасность лекарств: руководство по фармнадзору. К.: Морион, 2007. 240 с.
4. Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И. Интенсивная терапия: национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 800 с.
5. Гузаревич В.Б., Жемойтяк В.А. Отравление препаратами железа. Здравоохранение (Беларусь). 2000. №7. С.55-56.
6. Ефимова Л.К. Лекарственные отравления у детей. К.: Здоров'я, 1995. С.46-51.
7. Лоуренс Д.Р. Бенкет П.Н., Браун М.Д. Клиническая фармакология. М.: Медицина, 2002. 680 с.
8. Марков И.В. Отравления в детском возрасте. М.: Медицина, 1977. С.34-37.
9. Pereira D.I., Couto Irving S.S., Lomer M.C., Powell J.J. A rapid, simple questionnaire to assess gastrointestinal symptoms after oral ferrous sulphate supplementation. BMC Gastroenterol. 2014; 4(14): 103.
10. Serck-Hanssen A.I., Stray N. Esophageal lesions induced by iron tablets. Tidsskr Nor Laegeforen. 1994;114(18): 2129 - 2131.

11. Tolkien Z., Stecher L., Mander A.P., Pereira D.I., Powell J.J. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117383.

12. Weiss G., Ganz T., Goodnugh L.T. Iron metabolism and its disorders. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40-50. Available at: <https://doi:10.1182/blood-201806-856500>

© Чепурна А.В., Видиборець С.В.