

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНЫХ И ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ



А.В. ЗАЙЧЕНКО

д. мед. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии Института повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета, г. Харьков

Д.В. ЛЫТКИН

аспирант кафедры клинической фармакологии ИПКСФ Национального фармацевтического университета, г. Харьков

Контакты:

Зайченко Анна Владимировна
Национальный фармацевтический университет, кафедра клинической фармакологии ИПКСФ
61013, Харьков, Челюскинцев, 3
тел.: +38 (057) 704 15 54
e-mail:
clinpharmacol_ipkspf@nuph.edu.ua

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным ВОЗ, порядка 10–20% населения планеты страдают различными формами анемий, а в некоторых регионах эта цифра может достигать 50–60%. Основное количество всех диагностированных случаев анемии (более 90%) приходится на больных с железодефицитной анемией (ЖДА) [28]. Декретированные группы лиц (дети, беременные женщины, пожилые люди) составляют более 50% от общего числа заболевших ЖДА. Неблагоприятная эпидемиологическая картина также затрагивает жителей развивающихся стран и стран с ограниченными ресурсами. В первую очередь это связано с тем, что ЖДА считается самой распространенной проблемой в мире, связанной с питанием [35].

Эпидемиология данного заболевания носит гендерный характер: женщины более подвержены риску развития ЖДА, чем мужчины. Это связано с менструальными кровопотерями, родовой деятельностью, лактацией, а также с некоторыми патологиями (метроррагии, фиброма матки и т.д.). Согласно данным литературы, до 75% женщин в гестационный и послеродовой период страдают ЖДА [31].

Имеются также возрастные особенности заболеваемости ЖДА. У людей в пожилом возрасте отмечается противоположная тенденция, и риск возникновения ЖДА чаще характерен для мужчин, нежели для женщин [10]. Следует также отметить, что высокий риск возникновения ЖДА характерен для младенцев и детей раннего возраста [11].

На сегодняшний день ЖДА представляет собой серьезную медико-социальную проблему не только регионального, но и мирового здравоохранения. И хотя мировой арсенал медикаментозных средств для лечения анемии растет с каждым днем, так же неуклонно растет и количество больных ЖДА [2]. Возможно, это связано с запоздалой диагностикой заболевания на ранних стадиях, неадекватным назначением препаратов и курса лечения, низким комплаенсом, несоблюдением диеты и недостаточной профилактикой среди пациентов высокой группы риска. Однако для эффективной борьбы с анемией терапия ЖДА должна в первую очередь соответствовать современным клиническим рекомендациям, основанным на данных доказательной медицины.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

ЖДА — гематологический синдром, характеризующийся нарушением синтеза гемоглобина вследствие дефицита железа и проявляющийся анемией и сидеропенией. Основными причинами ЖДА являются кровопотери и недостаток пищи и питья, богатых гемом и железом [4].

Железо, в свою очередь, является одним из важнейших микроэлементов для человеческого организма. Этот элемент участвует в таких жизненно важных процессах, как дыхание и кроветворение, обеспечивая протекание иммунобиологических и окислительно-восстановительных реакций в организме. Железо входит в состав гемопroteинов (гемоглобин, миоглобин), а также является структурным компонентом большинства ферментов (каталазы, пероксидазы и др.) [23]. Кроме того, железо участвует во многих метаболических процессах организма: синтезе стероидных гормонов, метаболизме лекарственных средств, синтезе ДНК, регуляции генов, дифференцировке клеток и др. [32]. Основное количество железа человеческого организма (до 58%) представлено в виде гемоглобина. Это важный структурный компонент эритроцитов, который отвечает за доставку кислорода всем тканям организма. Железо в составе этого сложного белка непосредственно участвует в присоединении кислорода и образовании оксигемоглобина [1].

При физиологическом состоянии в тонкой и двенадцатиперстной кишке усваивается 1–2 мг железа в сутки, однако его биодоступность составляет 10%, в связи с чем в ежедневном рационе должно присутствовать порядка 10–20 мг железа. Следует отметить, что двухвалентное железо всасывается из просвета кишечника гораздо быстрее, чем трехвалентное. Это связано с тем, что всасывание трехвалентного железа регулируется сложным каскадом железосвязывающих белков (трансферрин, муцины, интегрин и мобилферрины). Данная система из транспортных, сигнальных и запасующих белков способна поддерживать гомеостаз железа в организме, что позволяет ей активизироваться при его низком содержании в крови, или, наоборот, уменьшить расход энергии, когда железа достаточно. В то же время ионы двухвалентного железа всасываются

в кровотоках із кишечника по градієнту концентрації сквозь міжклеточне простір. Такий механізм всасування спосібний ефективно працювати без шкоди для організму тільки при усвоєнні двувалентного заліза із продуктів харчування. Коли ж в просвіт кишечника потрапляють високі (супрафізіологічні) дози двувалентного заліза, воно достатньо активно всасується і тривале час циркулює в плазмі крові в вільному, не зв'язаному з білками стані (до взаємодії з ферроксидазними білками) і здатний пошкодити білки судин і внутрішніх органів. Це є однією з причин токсичного впливу надлишку двувалентного заліза на організм. В умовах фізіологічної норми в плазмі крові практично все залізо знаходиться в окисленому тривалентному стані [25, 13].

Також слід враховувати, що фізіологічні втрати заліза з сечею, потом, калом, через шкіру, волосся і нігті становлять 0,3–2 мг в добу, а у жінок в час менструації — 2–3 мг в добу [20].

Залізо здатний накопичуватися в організмі, зв'язуючись з білками, в формі ферритину і гемосидерину, які при патологічних процесах виступають його донорами для організму в першу чергу. Цей факт лежить в основі латентних форм дефіциту заліза, що слід враховувати при діагностиці [2].

Етіологія

ЖДА розвивається, коли втрати заліза організмом переважають над його надходженням.

Основними етіологічними факторами розвитку ЖДА є:

- хронічні кровотечення (маточні, хронічні кровотечення шлунково-кишкового тракту (ЖКТ), ятрогенні кровотечення);
- підвищена потреба в залізі (беременність, лактація, період статевого дозрівання і росту, інтенсивні фізичні навантаження);
- недостатнє надходження заліза з їжі (строге вегетаріанство, низький соціально-економічний рівень життя, психічні захворювання, наприклад, анорексія і др.);
- порушення всасування заліза (хронічні ентерити і ентеропатії з розвитком синдрому мальабсорбції; резекція тонкої кишки; резекція шлунка за методом Більрот II, В₁₂-фолієво-дефіцитна анемія);
- порушення транспорту заліза (гіпо- і атрансферинемія, гіпопротеїнемія різного генезу, аутоімунні реакції на трансферин).

Патогенез

Розглядаючи патогенез даного захворювання, можна відзначити, що спочатку зменшуються запаси заліза в печінці, селезінці, кістковому мозку, що проявляється в зниженні рівня ферритину в крові. На цій стадії відбувається компенсаторне посилення всасування заліза в кишечнику і підвищення рівня мукозного і плазменного трансферину. Вміст сировоточного заліза ще не зменшено, і симптоми анемії не розвиваються. Однак в подальшому вичерпане депо заліза не забезпечує еритропоетичну функцію кісткового мозку і значно зменшується вміст заліза в крові (транспортне залізо), зменшується синтез гемоглобіну, розвиваються анемія і наступні тканинні порушення.

При дефіциті заліза зменшується активність залізо-залежних і залізо-незалежних ферментів в різних органах і тканинах, а також зменшується утворення міоглобіну. В результаті вказаних порушень і зниження активності ферментів тканинного дихання (цитохромоксидаз) спостерігаються дистрофічні ураження епітеліальних тканин (шкіри, її придатків, слизової оболонки ЖКТ, сечовивідних шляхів) і м'язової (міокарда і скелетної м'язової тканини). Зниження активності залізо-залежних ферментів в лейкоцитах порушує їх фагоцитарну і бактеріцидну функції і угнітає захисні імунні реакції [8].

Клінічна картина

Маніфестний дефіцит заліза виникає при зниженні гемоглобінового пула заліза і обумовлює клінічну картину ЖДА, яка складається із загальноанемічного (гемічна гіпоксія) і сидеропенічного (дефіцит тканинного дихання) синдромів [4].

Загальноанемічний синдром характеризується втомлюваністю, слабкістю, швидкою втомлюваністю, головним болем, блідістю і сухістю шкіри, головними болями, одышкою при фізичній навантаженні, учащенням серцебиття, синкопальними станами, мльканієм «мушек» перед очима при невисокому рівні артеріального тиску. Часто спостерігається помірна підвищення температури, сонливість в денний час і погане засипання вночі, подразливість, нервозність, погіршення пам'яті і уваги, зниження апетиту [3].

При сидеропенічному синдромі у хворих з дефіцитом заліза відзначається сухість і шелушення шкіри, ламкість і випадіння волосся. Характерно зміна стану нігтів –



Найбільш релевантним критерієм розвитку ЖДА є біохімічний аналіз рівня ферритину

появляются ломкость, слоистость, поперечная исчерченность, уплощение, «ложкообразность». При дефиците железа нарушается регенерация слизистой ЖКТ, что проявляется глосситом: язык с атрофией слизистой, исчерчен, приобретает малиновый окрас. Появляются трещины в углах рта – ангулярный стоматит. Достаточно часто наблюдается извращение вкуса (пристрастие к мелу, глине, песку) и нарушение обоняния. Среди других проявлений сидеропении можно отметить возможность появления мышечной слабости и слабости сфинктеров (ночное недержание мочи) [14].

Диагностика

При диагностике ЖДА в амбулаторной практике чаще всего используются морфологическая характеристика эритроцитов, определение цветового показателя и уровня гемоглобина. Однако наиболее релевантным критерием развития ЖДА является биохимический анализ уровня ферритина (норма 58–150 мкг/л). Другие показатели менее чувствительны, лабильны и поэтому недостаточно информативны [5].

Лечение

Современные подходы к лечению ЖДА базируются на устранении первопричины потери железа (ликвидация геморрагий, лечение основных заболеваний), соблюдении диеты, богатой гемом и железом, и применении моно- или комбинированных препаратов железа.

Важнейшим фактором коррекции дефицита железа является сбалансированное питание. Мероприятия по борьбе с железodefицитом, принятые на алиментарном уровне, при легких формах ЖДА часто дают положительный результат. Однако стоит помнить, что только с помощью диеты избавиться от анемии не получится, поскольку ее возникновение часто обусловлено нарушениями в организме, в частности, всасывающей функции в стенках кишечника. Но, безусловно, диета имеет большое значение в качестве профилактического мероприятия.

В первую очередь пациентам с ЖДА следует употреблять продукты животного происхождения, богатые биодоступным гемовым железом: мясо, печень, почки, сердце, легкие, желток и пр. Также необходимо включать в рацион растительную пищу, которая содержит железо: морскую капусту, курагу, петрушку, свеклу, горох. Усвоение железа из продуктов питания снижается после их тепловой обработки, при длительном хранении и замораживании [14].

Компоненты пищи и лекарственные средства могут существенно образом влиять на процессы усвоения железа.

Перечисленные диетологические рекомендации справедливы только в отношении двухвалентного железа (которое преимущественно содержится в продуктах питания). На усвоение трехвалентного железа в составе молекулярного комплекса не оказывают влияние ни продукты питания, ни лекарственные средства, с которыми оно поступает в просвет кишечника в составе химуса.

Всасывание двухвалентного железа тормозят танины (входят в состав черного чая, отрубей, кофе), карбонаты, оксалаты, фосфаты (входят в состав яиц, сыра и молока), этилендиаминтетрауксусная кислота (используется в качестве

консерванта), антациды, антибиотики группы тетрациклинов. Усилению абсорбции способствуют аскорбиновая, лимонная, янтарная и яблочная кислоты, фруктоза, цистеин, сорбит, никотинамид, кальций, витамин B_{12} , кислота желудочного сока, пепсин, медь и алкоголь [32, 7].

У новорожденных ЖДА может развиваться при отказе от грудного вскармливания. За счет содержащегося в грудном молоке лактоферрина железо из него усваивается намного лучше, чем из коровьего молока и питательных смесей [7].

Лечить ЖДА только диетой, содержащей богатые железом продукты питания, не представляется возможным. Необходимо назначение пероральных или парентеральных препаратов железа [12].

Для стартовой терапии ЖДА традиционно используют пероральные препараты, которые содержат железо в двухвалентном (ионном) либо в трехвалентном (неионном) состоянии. Согласно рекомендациям ВОЗ, профилактическая доза железа составляет 60 мг, а терапевтическая – 100–300 мг [25].

Соединения двухвалентного железа всасываются посредством пассивной диффузии (по градиенту концентрации) из мукозных клеток кишечника. Именно с этим фактом связан достаточно высокий риск передозировки и возникновения побочных эффектов при ведении терапии этой группой препаратов. Передозировка железом так же опасна для организма, как и его недостаток. Следует учитывать, что терапия препаратами железа – это прием высоких (нефизиологических) доз препаратов двухвалентного железа, у которого низкая биодоступность. Двухвалентное железо обладает прооксидантными свойствами и способно накапливаться в клетках ЖКТ, что приводит к поражению слизистой желудка и кишечника и, как следствие, вызывает изжогу, боли в эпигастрии, диспептические расстройства, запор, потемнение зубной эмали. Кроме того, избыточное накопление железа в ЖКТ способствует сенсбилизации организма и развитию аллергических реакций. После проявления вышеуказанных побочных эффектов дальнейшее лечение препаратами ионного железа является крайне нежелательным и опасным [6, 14]. К недостаткам терапии препаратами двухвалентного железа можно отнести нежелательные взаимодействия последних с продуктами питания и другими лекарствами. Врач должен тщательно составить схему лечения, чтобы время приема препаратов железа не совпадало с приемом пищи и назначением других лекарственных средств, иначе эффективность фармакотерапии резко снижается.

Пероральные формы трехвалентного железа в Украине представлены полимальтозными комплексами Fe^{3+} (препараты Мальтофер, Мальтофер Фол). Данные препараты имеют более благоприятный профиль безопасности, чем препараты солей железа. Это связано с тем, что из-за своей высокой молекулярной массы железосодержащие комплексы не способны к легкой диффузии сквозь клетки кишечника, а всасываются в кровь путем активной абсорбции, включаясь в метаболические процессы в клетках эпителия кишечника. После этого трехвалентное железо связывается с апотрансферрином (образуя белковый комплекс трансферрин) и либо поступает к тканям, либо депонируется в составе ферритина. Железо, которое не усвоилось, имеет достаточно высокий

аффинитет к полимальтозному комплексу, и поэтому не откладывается в эпителиальных клетках слизистой ЖКТ, а выводится с калом. Такой механизм всасывания практически исключает возможность передозирования препаратами трехвалентного железа. К тому же трехвалентное железо, защищенное полимальтозным комплексом, не взаимодействует с компонентами пищи и другими лекарственными препаратами, что позволяет индивидуализировать диету и без проблем осуществлять лечение при наличии коморбидных состояний у пациентов [1].

Разработаны комбинированные препараты железа с витаминами, которые улучшают его абсорбцию: с аскорбиновой кислотой, цианокобаламином, фолиевой кислотой (Мальтофер Фол) и др. Согласно последним данным, применение сульфатов двухвалентного железа совместно с аскорбиновой кислотой в одной пероральной лекарственной форме является дополнительным фактором агрессии для слизистой оболочки, усиливает процессы перекисного окисления липидов в клетках эпителия желудка [16].

Однако существует ряд неотложных состояний, когда пероральные препараты железа просто не способны оказать должный эффект по быстрому восстановлению дефицита железа в организме человека:

- ❶ непереносимость пероральных препаратов железа;
- ❷ резистентность к лечению пероральными препаратами железа;
- ❸ тяжелая форма ЖДА (уровень гемоглобина менее 70 г/л);
- ❹ коррекция анемии при наличии язвенной болезни или операций на ЖКТ, в том числе в анамнезе;
- ❺ анемия, ассоциированная с хроническими заболеваниями кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона);
- ❻ лечение и профилактика анемии при хронических заболеваниях почек в преддиализный и диализный периоды;
- ❼ аутодонорство перед операцией;
- ❽ коррекция анемии при наличии противопоказаний к переливанию эритроцитарной массы;
- ❾ другие состояния, связанные с необходимостью быстрого насыщения организма железом [9].

Парентеральные препараты железа, зарегистрированные в Украине, представлены препаратами декстрана железа (III) (феррум-лек), карбоксимальтозы железа (III) (феринжент) и сахара железа (III) (Венофер®). Среди парентеральных препаратов железа предпочтение отдается лекарственным формам для внутривенного введения, поскольку терапевтический эффект после их применения наступает быстрее, чем при внутримышечном введении (что является одним из главных критериев выбора парентеральных препаратов железа). К тому же, внутримышечный путь введения (феррум-лек) ассоциируется с серьезными побочными эффектами: саркомой ягодичной мышцы и развитием реакции гиперчувствительности немедленного типа – анафилаксии [18].

Еще раз стоит акцентировать внимание на том, что при выборе препаратов железа (особенно парентеральных форм) врач должен руководствоваться европейскими и национальными рекомендациями по лечению ЖДА, а также подбирать препарат с высоким профилем безопасности и достаточной доказательной базой. На сегодняшний день препаратом, который бы отвечал всем вышеизложенным требованиям и был

зарегистрирован на территории Украины, является Венофер® (производства Vifor International, Швейцария).

Венофер® – препарат сахарозы железа (III), активный комплекс которого состоит из многоядерных центров гидроксидов железа (III), окруженных снаружи множеством нековалентно связанных молекул сахарозы. Многоядерное железо имеет структуру, подобную активному центру ферритина, который является физиологическим железосодержащим протеином. Комплекс разработан для обеспечения контролируемой абсорбции транспорта и усвоения клетками железа, сохранения протеинов в организме (трансферрина и ферритина) [24].

Одной из важных фармакокинетических характеристик препарата является быстрое время наступления терапевтического эффекта за счет того, что железо из сахарозного комплекса активно связывается трансферрином и практически полностью (до 97%) используется для эритропоэза. Эти и другие фармакокинетические особенности были подтверждены в ходе рандомизированных клинических испытаний с использованием рентгеноконтрастных препаратов железа – $^{59}\text{Fe}/^{52}\text{Fe}$ [19].

Многочисленными клиническими исследованиями доказано, что препарат для внутривенного введения Венофер® способен более эффективно восстанавливать уровень гематокрита, эритропоэза и сывороточного ферритина, чем другие парентеральные и пероральные препараты железа [22, 29, 30]. А разовое введение было способно достоверно увеличивать уровень общего ферритина и сывороточного железа при лечении ЖДА у беременных [15].

Средняя молекулярная масса комплекса в препарате равна примерно 43 кДа, что является достаточно высоким показателем и препятствует его выделению почками. Этот факт позволил включить данный препарат в Европейские рекомендации по лечению анемии у больных с хроническими заболеваниями почек [27], что подтверждено исследованиями эффективности и безопасности применения препарата Венофер® у больных с данной патологией. Результаты этих исследований показали, что препарат не только проявлял высокую клиническую эффективность, но и не оказывал влияния на прогрессирование сопутствующих патологий даже у пациентов, которые параллельно с лечением ЖДА проходили курс поддерживающего гемодиализа [17, 21, 34].

Еще одним немаловажным фактором, который вызывает манифестный дефицит железа, являются системные воспалительные реакции, индуцированные интерлейкином (ИЛ) 6-го типа, С-реактивным белком и фактором некроза опухоли. Пероральный прием препаратов железа в присутствии нормального содержания железа не в состоянии исправить функциональный железodeficit. Исследования показали, что препарат Венофер® способен купировать латентный недостаток железа на фоне хронических послеоперационных воспалительных осложнений, а также оказывать противовоспалительный эффект у больных ревматоидным артритом. По данным, представленным в международных рекомендациях, это объясняется тем, что внутривенное введение препаратов железа тормозит образование провоспалительных медиаторов и стимулирует образование противовоспалительного цитокина ИЛ-4 [9, 22].

Данные мета-анализа нескольких многоцентровых исследований в США показали, что опасные для жизни пациента аллергические реакции (такие как анафилактический шок и реакция гиперчувствительности) при внутривенном введении сахара железа развиваются достаточно редко – 0,6 случаев на миллион. Для сравнения: у глюконата и низкомолекулярного декстраната железа они составляли соответственно 0,9 и 3,3 случая на миллион. Также в этих исследованиях была использована база Управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) США касательно общего числа сообщений о побочных эффектах и летальных случаях после введения парентеральных препаратов железа (табл.) [26].

Несмотря на безусловно обширную доказательную базу по препаратам сахара железа, о релевантности полученных данных можно говорить исключительно в отношении препарата Венофер®, тест-образцы которого непосредственно использовались в клинических исследованиях. Однако на сегодняшний день во всем мире растет количество генерических препаратов и биосимиляров сахара железа (в том числе и в Украине).

Сахарозный комплекс гидроксида железа (III) представляет собой довольно сложное соединение, в разработке которого немаловажную роль играет технологический процесс. Уникальность препарата Венофер® состоит в том, что данный комплекс стабилен и в физиологических условиях не выделяет ионы железа. Другие биосимиляры железа, которые выведены на фармрынок без должной доказательной базы, могут быть нестабильными, что оказывает решающее влияние на эффективность и безопасность таких препаратов.

Экспериментальные исследования на животных показали, что биосимиляры сахара железа, в отличие от препарата Венофер®, способны индуцировать процессы перекисного окисления (достоверно понижать уровень восстановленного глутатиона и повышать уровень аденозинтрифосфорной кислоты) и повышать уровень провоспалительных медиаторов (ИЛ-6 и фактора некроза опухоли). Эти данные свидетельствуют о разрушении комплекса после введения биосимиляра и о высвобождении в кровяное русло элементарного железа, которое и определяет развитие побочных реакций [33].

Проведенные клинические исследования продемонстрировали, что после замены оригинального препарата на биосимиляр при введении одинаковой дозы у больных с хроническими заболеваниями почек достоверно снижался уровень гемоглобина. Обратный переход пациентов на лечение препаратом Венофер® либо увеличение дозы биосимиляра способствовало восстановлению уровня гемоглобина в крови [29].

ВЫВОД

Таким образом, важное место среди лекарственных средств, применяемых для лечения железодефицитной анемии, занимают оригинальные препараты трехвалентного железа, к числу которых относится внутривенный сахарозный комплекс гидроксида железа – препарат Венофер®, а также пероральный гидроксид полимальтозный комплекс Мальтофер. Высокая эффективность и безопасность, а также благоприятный фармакокинетический профиль определяют выбор врачами и пациентами этого современного препарата, сочетающего в себе фармацевтические и клинические достоинства.

ТАБЛИЦА. ДАННЫЕ ПОСТМАРКЕТИНГОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ БЕЗОПАСНОСТИ НЕКОТОРЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА В США

Парентеральные препараты железа	Число побочных эффектов на 1 млн пациентов, которым вводили препарат	Число летальных исходов на 1 млн пациентов, которым вводили препарат
Сахарат железа (Венофер®)	4,2	0,0
Глюконат железа	10,5	0,6
Декстранат железа	29,2	1,4

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Анастасевич, Л. А. Железодефицитная анемия у детей грудного и младшего возраста / Л. А. Анастасевич, А. В. Малкоч // Лечащий врач. — 2006. — № 7. [http://www.lvrach.ru/2006/07/4534190/], дата последнего обращения 06.09.2015.
- Anastasevich, L.A., Malcoch, A.V. "Iron deficiency anemia in infants and young children." *Attending Physician*, 7(2006): published online. Last accessed Sept 06, 2015.
- Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*, 47 (RR-3) (1998): 1–29.
- Городецкий, В. В. Железодефицитные состояния и железодефицитные анемии: диагностика и лечение (Методические рекомендации) / В. В. Городецкий, О. В. Годулян // — М., Медпрактика-М. — 2006. — 28 с. Gorodetsky, V.V., Godulyan, O.V. Iron deficiency and iron deficiency anemia: diagnostics and treatment (Methodical recommendations). Moscow. Medpractice-M (2006): 28 p.
- Дворецкий, Л. И. Гипохромные анемии. — Гематология. — 2001. — № 9, Т. 3. Dvoretzky, L.I. "Hypochromic anemia." *Gematology*, 9 (Vol. 3) (2001).
- Захарова, И. Н. Синдром анемии в практике педиатра: дифференциальная диагностика и терапия / И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. — 2011. — № 3. — С. 40–47. Zakharova, I.N., Dmitrieva, Y.A. "The syndrome of anemia in pediatric practice: differential diagnosis and therapy." *Effective Pharmacotherapy. Pediatrics*, 3(2011): 40–47.
- Кайе, П., Абдулла, К., Вуд, Дж., Джеймс, П. и др. Железо-индуцированная патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта: характерное наблюдение у пациентов, получающих пероральную терапию препаратами железа / П. Кайе, К. Абдулла, Дж. Вуд, П. Джеймс, С. Фолей, К. Рагунат, Дж. Атертон // Здоровье Украины. — 2014. — № 1 (13). — С. 20–22. Kaye, P., Abdullah, K., Wood, J., James, P., et al. "Iron-induced pathology of upper gastrointestinal tract: characteristic observation in patients receiving oral iron therapy." *Health of Ukraine*, 1(13) (2014): 20–22.
- Колосова, Н. Г. Железодефицитная анемия у детей раннего возраста / Н. Г. Колосова // Педиатрия. — 2013. — 04. [http://www.con-med.ru/magazines/pediatrics/pediatrics-04-2013/zhelezodefitsitnaya_anemiya_u_detey_rannego_vozrasta/], дата последнего обращения 06.09.2015.
- Kolosova, N.G. "Iron deficiency anemia in infants." *Pediatrics*, 04(2013): published online. Last accessed Sept 06, 2015.
- Окорок, А. Н. Диагностика болезней внутренних органов. Том 4. Диагностика болезней системы крови. — М., Медицинская литература. — 2001. — 512 с. Okorokov, A.N. *Diagnostics of internal organs diseases. Vol. 4. Diagnostics of blood system diseases. Moscow. Medical literature (2001): 512 p.*
- Сарсания, С. И. Нюансы диагностики и лечения железодефицитной анемии / С. И. Сарсания, А. Л. Тихомиров, Е. В. Ночевкин, К. С. Тускаев // Трудный пациент. — 2012. — 02. [http://t-patient.ru/articles/461/], дата последнего обращения 06.15.2015. Sarsania, S.I., Tikhomirov, A.L., Nochevkin, E.V., Touskaev, K.S. "Nuances of diagnostics and treatment of iron deficiency anemia." *Difficult Patient*, 02(2012): published online. Last accessed Sept 06, 2015.
- Сокур Т. Н. Принципы профилактики и лечения железодефицитных анемий у беременных / Т. Н. Сокур, Н. В. Дубровина, Ю. В. Федорова // Consilium medicum. — 2007. — № 2, Т. 9.

Венофер®

Заліза (III) гідроксид сахарозний комплекс

Без
декстрану

Коли безпека
має значення

ОРИГІНАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ

- Не містить декстрану¹
- Високий профіль безпеки²⁻⁸
- Швидке поповнення дефіциту заліза^{1,4,9-11}

1. Інструкція для медичного застосування препарату. 2. Geisser, P., Baer, M., and Schaub, E. (1992) Structure/histotoxicity relationship of parenteral iron preparations. Drug research, Vol. 42: 1439–1452. 3. Crichton RB, Danielson BG, Geisser P. Iron therapy with a special emphasis on intravenous administration, 4th Ed. UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2008. 4. Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2004 May;19 Suppl 2:iii–47. 5. Macdougall I.C., Nephrol Dial Transplant (2000) 15: 1743–1745. 6. Macdougall IC, Bailie G, Richardson D, et al.: Worldwide safety profile of iron sucrose injection (Venofer): Analysis of 1,004,477 patients from 1992 to 2001. Presented at: ASN World Congress Nephrology, October 13–17, 2001, San Francisco, CA. 7. Van Wyck, D.B., Am J Kid Dis (2000) 36: 88–97. 8. Richardson, D. et al., Nephrol Dial Transplant (2001) 16: 115–119. 9. Breyman C. Iron deficiency and anaemia in pregnancy — Modern aspects of diagnosis and therapy. Blood Cells Mol Dis 2002; 29(3):506–16. 10. Charytan C, Levin N, Al-Saloum M, Hafeez T, Gagnon S, Van Wyck DB. Efficacy and safety of iron sucrose for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia — North American Clinical Trial. Am J Kidney Dis 2001; 37(2): 300–7. 11. Bodemar G, Kechagias S, Almer S, Danielson BG. Treatment of anaemia in inflammatory bowel disease with iron sucrose. Scand J Gastroenterol 2004; 39: 454–8.

Діюча речовина. 1 мл розчину містить 20 мг заліза (у вигляді заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу – 540 мг). **Лікарська форма.** Розчин для внутрішньовенних ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антианемічні засоби. Препарати заліза. Код АТС В03А С02. **Показання.** Залізодефіцитні стани: при необхідності швидкого поповнення заліза пацієнтам, які не переносять або не дотримуються регулярного прийому пероральних препаратів заліза; при наявності активних запальних захворювань травного тракту, коли пероральні препарати заліза неефективні. **Фармакологічні властивості.** Активний компонент сахарози заліза складається з багатоядерних центрів заліза (III) гідроксиду, оточених зовні великою кількістю нековалентно зв'язаних молекул сахарози. Комплекс був розроблений для забезпечення контрольованим чином засвоєного заліза для транспортування заліза та збереження протеїнів в організмі (трансферин та феритин відповідно). **Побічні реакції.** До найбільш розповсюджених небажаних реакцій на препарат, про які повідомлялося, увійшли дисгезія, гіпотонія, пірексія й озноб, реакції в місці введення препарату та нудота, що спостерігалися у 0,5%–1,5% пацієнтів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.п. МОЗ України:** №UA/8015/01/01 від 05.07.2013. **Виробник.** Віфөр (Інтернаціонал) Інк., Швейцарія/Vifor (International) Inc., Switzerland. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.**



VENO-FPA-082013-1009

ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55Г,
тел.: (044) 390 0909, факс (044) 390 2929; www.takeda.ua



МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

- Sokur, T.N., Dubrovina, N.V., Fedorova, Y.V. "The principles of prevention and treatment of iron deficiency anemia in pregnant women." *Consilium medicum*, 2 (Vol. 9) (2007).
11. Тарасова, И.С. Железодефицитная анемия у детей и подростков / И.С. Тарасова // Вопросы современной педиатрии. — 2011. — № 2 (10). — С. 40–48.
- Tarasova, I.S. "Iron deficiency anemia in children and adolescents." *Current Pediatrics Issues*, 2(10) (2011): 40–48.
12. Татвидзе, М.Л. Влияние алиментарного фактора на развитие железодефицитных состояний / М.Л. Татвидзе, В.А. Хведелидзе // Вестник ГИУА. Серия «Химические и экологические технологии». — 2012. — № 2, Вып. 15. Tatvidze, M.L., Khvedelidze, V.A. "Impact of nutritional factors on the development of iron deficiency." *Herald SEUA*, "Chemical and environmental technology". 2 (Issue 15) (2012).
13. Тихомиров, А.Л. Некоторые аспекты диагностики и лечения железодефицитных состояний в практической деятельности на современном этапе / А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания, Е.В. Ночевкин // Трудный пациент. — 2011. — 11. [http://t-patient.ru/articles/6725/], дата последнего обращения 06.09.2015.
- Tikhomirov, A.L., Sarsania, S.I., Nochevkin, E.V. "Some aspects of diagnostics and treatment of iron deficiency states in practice at the present stage." *Difficult Patient*, 11(2011): published online. Last accessed Sept 06, 2015.
14. Цветкова, О.А. Медико-социальные аспекты железодефицитной анемии / О.А. Цветкова // Русский медицинский журнал. — 2009. — № 5. — С. 387–391.
- Tsvetkova, O.A. "Medical and social aspects of iron deficiency anemia." *Russian Medical Journal*, 5(2009): 387–391.
15. Шалина, Р.И. Оценка эффективности применения препарата Венофер при железодефицитных состояниях после акушерских кровотечений / Р.И. Шалина, Ю.Ю. Кутакова, Л.И. Бреусенко и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2004. — № 1 (3). — С. 37–42.
- Shalina, R.I., Kutakova, Y.Y., Breusenko, L.I., et al. "Assessment of the effectiveness of the drug Venofer in iron deficiency states after obstetric hemorrhage." *Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 1(3) (2004): 37–42.
16. Fisher, A.E.O., Naughton, D.P. "Iron supplements: the quick fix with long-term consequences." *Nutr J*, 3(2) (2004).
17. Aronoff, G.R., Bennett, W.M., Blumenthal, S., Charytan, C., et al. "Iron sucrose in hemodialysis patients: Safety and efficacy of iron replacement and maintenance therapy." *Kidney Int*, 66(2004): 1193–1198.
18. Auerbach, M., Ballard, H., Glaspy, J. et al. "Clinical update: intravenous iron for anaemia." *Lancet*, 369(2007): 1502–1504.
19. Beshara, S., Lundqvist, H., Sundin, J., et al. Pharmacokinetic analysis and red cell utilization of ⁵²Fe/⁵⁹Fe labelled iron (III) hydroxide sucrose complex following intravenous administration using positron emission tomography. Clinical study report (1997). American Regent, Inc. Shirley. New York.
20. Bodnar, L.M., Scanlon, K.S., Freedman, D.S., et al. "High prevalence of postpartum anemia among low income women in the United States." *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 185(2001): 438–443.
21. Charytan, C., Quinibi, W., Bailie, W. "Comparison of Intravenous Iron Sucrose to Oral Iron in the Treatment of Anemic Patients with Chronic Kidney Disease Not on Dialysis." *Nephron Clin Pract*, 100(2005): 55–62.
22. European Parliament. "Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use." *Official Journal L*, 136(47) (2004): 34–57.
23. Heath, A.L., Fairweather-Tait, S.J. "Clinical implications of changes in the modern diet: iron intake, absorption and status." *Best Practical & Research Clin Haem*, 2 (Vol. 15) (2002): 225–241.
24. Инструкция по применению препарата Венофер®. Instructions for use of the drug Venofer®.
25. World Health Organization. Iron deficiency anemia assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva. WHO (2001). [http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf], last accessed Sept 9, 2015.
26. Macdougall, I., Bailie, G., Richardson, D., Tanner, J., Gagnon, S.P. "Worldwide safety profile of iron sucrose injection (Venofer): analysis of 1,044,477 patients from 1992 to 2001." *J Am Soc Nephrol*, 12(2001): 333A.
27. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of anemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant*, 19 (Suppl. 2) (2004): 2–45.
28. Rogler, G., Vavricka, S. "Anemia in inflammatory bowel disease: an under-estimated problem?" *Front Med Lausanne*, 1(2015): 58.
29. Rottembourg, J., Kadri, A., Leonard, E., et al. "Do two intravenous iron sucrose preparations have the same efficacy?" *Nephrol Dial Transplant*, 26(10) (2011): 3262–3267.
30. Schellekens, H., Klinger, E., Mhlebach, S., et al. "The therapeutic equivalence of complex drugs." *Regul Toxicol Pharmacol*, 59(2011): 176–183.
31. World Health Organization. The prevalence of anemia in women: a tabulation of available information. Second edition. Geneva. WHO (1992). [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/58994/1/WHO_MCH_MSM_92.2.pdf], last accessed Sept 9, 2015.
32. World Health Organization. The World Health Report. 22. Screening for Iron Deficiency Anemia – Including Iron Prophylaxis. Recommendation. Geneva. WHO (1998). [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK15471/?report=reader], last accessed Sept 9, 2015.
33. Toblli, J.E., Cao, G., Giani, J., et al. "Different effects of European iron sucrose similar preparations and originator iron sucrose on nitrosative stress, apoptosis, oxidative stress, biochemical and inflammatory markers in rats." *XLVIII ERA EDTA Congress* (2011).
34. Van Wyck, D.B., et al. "A randomized controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with non-dialysis dependent CKD." *Kidney Int*, 68(2005): 2846–2856.
35. Yip, R. "Iron deficiency: contemporary scientific issues and international programmatic approaches." *Journal of Nutrition Bethesda*, 85 (Vol. 124) (1994): 1479–1490. □

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНЫХ И ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

А.В. Зайченко, д. мед. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии ИПКСФ, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков
Д.В. Лыткин, аспирант кафедры клинической фармакологии ИПКСФ, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Лечение железодефицитной анемии включает устранение первопричины потери железа (ликвидация геморагий, лечение основных заболеваний), соблюдение богатой гемом и железом диеты и применение моно- или комбинированных препаратов железа.

Для стартовой терапии используют пероральные препараты, которые содержат железо в двухвалентной (ионной) либо трехвалентной (неионной) форме.

При неотложных состояниях, когда пероральные препараты железа не могут быстро восстановить его дефицит, применяют парентеральные препараты железа, среди которых предпочтение отдается внутривенным лекарственным формам.

Многочисленными клиническими исследованиями доказано, что препарат для внутривенного введения Венофер® (сахарат железа (III)) способен более эффективно восстанавливать уровень гематокрита, эритропоза и сывороточного ферритина, чем другие парентеральные и пероральные препараты железа.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, пероральные препараты железа, парентеральные препараты железа, Венофер®.

ЗАСТОСУВАННЯ ПЕРОРАЛЬНИХ ТА ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ЗІЗЖОЮ ФОРМОЮ ЗІЗДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ

Г.В. Зайченко, д. мед. н., професор, зав. кафедрою клінічної фармакології ИПКСФ, Національний фармацевтичний університет, м. Харків
Д.В. Литкін, аспірант кафедри клінічної фармакології ИПКСФ, Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Лікування залізодефіцитної анемії включає усунення першопричини втрати заліза (ліквідація геморагій, лікування основних захворювань), дотримання багатого на гем і залізо дієти та застосування моно- або комбінованих препаратів заліза.

Для стартової терапії використовують пероральні препарати, що містять залізо в двовалентній (іонній) або тривалентній (неіонній) формі.

За невідкладних станів, коли пероральні препарати заліза не можуть швидко відновити його дефіцит, застосовують парентеральні препарати заліза, серед яких перевага надається внутрішньовенним лікарським формам.

Численними клінічними дослідженнями доведено, що препарат для внутрішньовенного введення Венофер® (сахарат заліза (III)) здатний більш ефективно відновлювати рівень гематокриту, еритропоезу і сироваткового феритину, ніж інші парентеральні та пероральні препарати заліза.

Ключові слова: залізодефіцитна анемія, пероральні препарати заліза, парентеральні препарати заліза, Венофер®.

ORAL AND PARENTERAL IRON DRUGS IN PATIENTS WITH SEVERE IRON DEFICIENCY ANEMIA

Hanna V. Zaichenko, MD, professor, head of the Department of Clinical Pharmacology of the Institute of qualification improvement for NUPh pharmacy specialists, National University of pharmacy, Kharkiv
Dmytro V. Lytkin, post-graduate student of the Department of Clinical Pharmacology of the Institute of qualification improvement for NUPh pharmacy specialists, National University of pharmacy, Kharkiv

Treatment of iron deficiency anemia include the elimination of the root causes of iron loss (liquidation hemorrhage, treatment of major diseases), diet rich in heme and iron, and use of mono- or combination preparations of iron.

For initial treatment of iron deficiency are used oral ferrous drugs, which contain iron in the bivalent (ionic) or trivalent (non-ionic) form.

In emergency conditions where oral iron preparations cannot quickly recover iron deficiency, iron preparations are administered parenteral, and preferred dosage form is intravenous administration.

Numerous clinical studies have shown that the drug Venofer® (iron sucrose (III)) for intravenous administration is more effectively restore hematocrit level, serum ferritin and erythropoiesis than other parenteral and oral iron preparations.

Keywords: iron deficiency anemia, oral iron preparations, parenteral iron preparations, Venofer®.