

УДК 612.392.45:616.155.194.8

А.Н. БЕЛОВОЛ, академик НАМН Украины, д. мед. н., профессор; И.И. КНЯЗЬКОВА, д. мед. н., профессор
/Харьковский национальный медицинский университет/

От метаболизма железа – к вопросам фармакологической коррекции его дефицита

Часть 2*

Резюме

Железо является важнейшим регулирующим фактором жизнедеятельности организма человека. Биологическая ценность железа определяется многогранностью его функций и незаменимостью другими металлами в сложных биохимических процессах. В обзоре рассмотрены вопросы обмена железа в организме, распределение этого элемента в организме взрослого человека, содержание железа в продуктах питания, представлена характеристика железодефицитных состояний. Целью терапии железодефицитных состояний является не только устранение дефицита железа, но и восстановление его запасов в организме. К требованиям, предъявляемым к пероральным препаратам железа, относится содержание оптимального количества элементарного железа в единице лекарственной формы, которое может обеспечить как хорошую эффективность терапии, так и удовлетворительную переносимость лекарственного средства пациентом. Представлена фармакологическая характеристика препаратов двухвалентного и трехвалентного железа, особенности фармакокинетики и фармакодинамики, а также вопросы переносимости ферротерапии.

Ключевые слова: гомеостаз железа, дефицит железа, ферротерапия, препараты железа, фармакокинетика, фармакодинамика

Препараты железа

В зависимости от пути введения в организм выделяют:

- препараты железа для перорального применения;
- препараты железа для парентерального применения (внутривенно и внутримышечно).

В большинстве случаев для коррекции дефицита железа при отсутствии специальных показаний препараты железа следует назначать внутрь. В то же время, путь введения при железодефицитной анемии (ЖДА) определяется конкретной клинической ситуацией, в частности, состоянием кишечного всасывания и переносимостью пероральных препаратов железа.

Пероральные препараты железа принципиально разделяют на:

- препараты двухвалентного железа (органические и неорганические соли железа);
- трехвалентного железа (железосодержащие комплексы – хелаты).

Фармакокинетика пероральных препаратов железа

Основной целью фармакокинетического анализа является определение биодоступности – скорости и степени, с которыми

действующее вещество или его активный компонент абсорбируется (всасывается) из лекарственной формы и становится доступ-

Таблица 6. Сравнительная характеристика препаратов двухвалентного и трехвалентного железа [33]

Характеристика	Соли железа (II)	Железо (III) – ГПК
Эффективность	Высокая	Высокая
Безопасность	Низкая	Очень высокая
Всасывание	Пассивная (диффузия)	Активное, контролируемое
Острая токсичность	Высокая	Очень низкая
Хроническая токсичность	Высокий риск перегрузки железом	Очень низкая
Окислительное повреждение	Индукция окислительного стресса	Нет окислительного стресса
Соблюдение схемы приема препарата	Частый отказ	Отличное
Вкус	Металлический привкус	Приятный
Окрашивание зубов	Есть	Практически отсутствует
Переносимость со стороны ЖКТ	Частые побочные эффекты	Отличное
Взаимодействие с пищей	Снижение биодоступности	Нет взаимодействия

Примечание: ГПК – гидроксид-полимальтозный комплекс, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

* Окончание. Начало статьи – в журнале «Ліки України» №3 (189)/2015

ным в месте действия [29]. Как правило, оценка биодоступности проводится по данным концентрации вводимого вещества в сыворотке крови. В отношении железа по значимости основным местом действия являются эритроциты и дополнительным – насыщение депо железа. Для определения биодоступности железа предложено несколько способов [30]. Однако в соответствии с консенсусом оптимальный метод должен количественно отражать ту часть общего железа, которая абсорбируется и метаболизируется, т.е. включается в синтез гемоглобина. Поэтому сывороточная концентрация не имеет особого значения. Примечательно, что процесс эритропоэза занимает 3–4 недели, а с момента введения до максимального использования железа проходит примерно 2–3 недели [31]. Так что площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) железа в сыворотке крови (например через 8 часов) имеет меньшее значение, чем такой показатель, как поглощение железа эритроцитами (например через 3 месяца). Количество железа в сыворотке крови представляет собой лишь небольшую часть железа, которое доставляется к основному месту действия и не пропорционально максимальной концентрации в сыворотке крови ($C_{\text{макс}}$) или величине AUC, или скорости перемещения и элиминации из крови. Таким образом, для оценки фармакокинетики железа требуются другие подходы [32].

Важно подчеркнуть, что химическая структура определяет биодоступность препаратов железа и, соответственно, скорость восстановления гемоглобина, эритроцитарных индексов и депо железа, а также переносимость терапии (табл. 6).

Двухвалентное железо поступает в кровь быстрее трехвалентного, причем с увеличением дозы эта разница возрастает [34]. Предполагается, что вследствие неконтролируемого организмом поступления препарата в кровь в большом количестве перегружается транспортная система железа и в сыворотке образуется большое количество несвязанного железа, что, в свою очередь, ведет к возникновению оксидативного стресса и увеличению количества побочных эффектов.

Подтверждение этому можно найти в инструкциях к солевым препаратам железа и ГПК: побочные эффекты у ГПК – 1/10 000, у сульфата железа – 1/100.

Неионные соединения железа (ГПК) всасываются путем активной контролируемой абсорбции. Благодаря этому железо (III) переносится на трансферрин и ферритин непосредственно из препарата и далее депонируется. Этим объясняется отсутствие избыточного железа в сыворотке крови и невозможность передозировки препаратов, в отличие от солевых соединений железа, всасывание которых происходит по градиенту концентрации [26]. При этом необходимо учитывать, что железо относится к металлам-переносчикам и является мощным катализатором образования свободных радикалов и активных форм кислорода. При окислении в трехвалентное состояние в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта соли железа (II) образуют свободные радикалы, обладающие повреждающим эффектом [35]. В отличие от солей двухвалентного железа, препараты трехвалентного железа не имеют прооксидантных свойств и лучше переносятся [36].

Основные препараты солей железа представлены сульфатом железа, глюконатом, хлоридом, фумаратом, глицинсульфатом

[37]. Наибольшей степенью абсорбции обладают препараты сульфата железа, наименьшей – глицинсульфата. Железосодержащие препараты различаются по количеству элементарного железа в единице лекарственной формы (жевательные таблетки, драже, капсулы, сиропы для приема внутрь и др.), химической структуре железа, а также галеновой форме (быстрого и пролонгированного высвобождения). Примечательно, что на упаковке препарата обычно указывается не количество элементарного железа, а содержание соли железа, тогда как необходимая доза препарата рассчитывается именно на элементарное железо. Так, в сульфате железа – 19,2% элементарного железа, следовательно, чтобы получить 60 мг элементарного железа – надо принять 300 мг сульфата железа. В глюконате железа – 11,7%, а в фумарате – 32,7% элементарного железа [29]. С учетом этого, при выборе препарата железа следует ориентироваться не на содержание в нем общего количества соединений железа, а на количество элементарного железа (табл. 7).

Следует подчеркнуть то обстоятельство, что адекватный прирост показателей гемоглобина при ЖДА может быть обеспечен поступлением в организм от 30 до 100 мг элементарного железа. Учитывая, что при ЖДА абсорбция железа возрастает по сравнению с нормой и составляет 25–30% (при нормальных запасах железа – всего 3–7%), необходимо назначать от 100 до 300 мг элементарного железа в сутки. Применение более высоких доз не имеет смысла, поскольку всасывание железа при этом не увеличивается.

Для повышения биодоступности железа в препараты добавляют стимуляторы всасывания железа – аскорбиновую кислоту, которая препятствует окислению железа и поддерживает его в двухвалентной форме, а также витамины (фолиевую кислоту, цианокобаламин и др.), «носители» железа (серин, лизин, глицин, мукопротеазу) и микроэлементы (марганец, кобальт, никель, медь, цинк), стимулирующие синтез гемоглобина и эритропоэз [38]. Однако даже современные препараты двухвалентного железа в виде сульфата, фумарата и сукцината часто вызывают побочные эффекты (раздражение желудка, тошноту и др.) [39]. В обзоре A. Fisher и D. Naughton [40] приведены убедительные аргументы, указывающие на то, что комбинированные добавки, содержащие соли железа и витамин С, усиливают оксидативный стресс в ЖКТ, что приводит к образованию язвы, воспалительных заболеваний, обострению хронических нарушений и может стать причиной возникновения рака. Причем, аскорбиновая кислота в зависимости от дозы обладает как антиоксидантным, так и прооксидантным действием. Установлено, что при лечении ЖДА у беременных препаратом, содержащим железо сульфат + кислота аскорбиновая, через 30 суток терапии наблюдалось снижение концентрацию оксида азота, увеличение уровня эндотелина-1 и активности фактора Виллебранда, уменьшение содержания диеновых конъюгатов и активности антиоксидантной системы в сыворотке крови [39]. Таким образом, в процессе применения препаратов железа, особенно у пациенток с ЖДА и сопутствующими заболеваниями, в частности сердечно-сосудистой системы, при которых отмечается дисфункция эндотелия, необходимо мониторинг показателей состояния эндотелия и перекисного окисления липидов. Кроме того, аскорбиновая

кислота улучшает всасывание железа в ЖКТ только в том случае, когда ее содержание в препарате в 2–3 раза превышает содержание элементарного железа. В то же время, добавки аскорбиновой кислоты в малых дозах менее эффективны [41].

С целью улучшения переносимости были созданы модифицированные формы таблеток («градумет», «дурулес») с замедленным высвобождением из них железа и защитой слизистой оболочки ЖКТ от раздражающего действия солей железа. Благодаря специальной структуре препарата концентрация железа в сыворотке крови увеличивается постепенно и длительно сохраняется. Однако высвобождение таких лекарственных форм происходит в нижних отделах кишечника, где железо практически не всасывается. Соответственно, это приводит к снижению биодоступности по сравнению с обычными таблетками и жидкими формами. Кроме того, вопрос о переносимости остается актуальным при приеме препаратов с контролируемым высвобождением – количество побочных реакций со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, запоры, боль в эпигастрии) не уменьшается [42].

Препараты нового поколения представляют собой комплексы полимальтозы с гидроксидом железа (мальтофер, мальтофер фол) или железо-протеиновый комплекс (ферлатум) (см. табл. 7). Состав препаратов наиболее близок по структуре к естественному соединению железа – ферритину [43]. Продемонстрировано, что эти препараты по эффективности эквивалентны препаратам железа сульфата, но отличаются от них значительно лучшей переносимостью и высокой безопасностью [44]. По характеристикам всасываемости они приближаются к гемовому железу: не взаимодействуют с компонентами пищи, поэтому их можно принимать, не опасаясь снижения эффективности [45]. Практическое отсутствие раздражающего действия на ЖКТ [46] позволяет назначать суточную дозу в один прием.

Нежелательные явления

Возникновение побочных реакций на фоне ферротерапии зависит не только от химической формулы соединения железа, но и от его дозировки [47]. На протяжении многих лет основной проблемой при лечении пероральными препаратами железа были развивающиеся у пациентов побочные эффекты. В клинических исследованиях [48–51] отмечено, что к наиболее частым нежелательным эффектам при лечении пероральными препаратами железа являются тошнота, метеоризм, боль в животе, диарея, запор, черный или дегтеобразный стул.

Таблица 7. Некоторые современные пероральные препараты железа

Соль/соединение железа	Препарат	Форма выпуска	Доза элементарного железа, мг
Препараты двухвалентного железа			
Железа сульфат*	Актиферрин	Капли, 30 мл	В 1 мл – 9,8 мг
Железа сульфат + D,L-серин*	Актиферрин	Капсулы	34,5 мг
Железа сульфат + D,L-серин*	Актиферрин	Сироп	В 1 мл – 6,8 мг
Железа сульфат	Гемофер пролонгатум		
Железа сульфат + аскорбиновая кислота	Сорбифер Дурулес	Таблетки	100 мг
Железа сульфат + мукопротеоза + кислота аскорбиновая	Тардиферон	Таблетки	80 мг
Железа сульфат + кислота фолиевая + мукопротеоза + кислота аскорбиновая	Гино-Тардиферон	Драже	
Железа сульфат гептагидрат + аскорбиновая кислота	Ферроплект	Таблетки	50 мг
Железа глюконат	Апо-Ферроглюконат Ферронал		
Железа глюконат + марганца глюконат + меди глюконат	Тотема	Ампулы для приготовления раствора	В ампуле – 50 мг
Железа хлорид	Гемофер	Капли (флаконы) 10 и 30 мл	В 1 мл – 44 мг
Железа фуемарат + фолиевая кислота + цианокобаламин	Гемсинерал-ТД	Капсулы	200 мг
Железа фуемарат + фолиевая кислота	Ферретаб комп.	Капсулы	50 мг
Железа фуемарат + цианокобаламин + кислота фолиевая + пиридоксина гидрохлорид + натрия докузата	Гемсинерал	Капсулы железа фуемарат 200 мг	66,6 мг
Препараты трехвалентного железа			
Железо-гидроксид-полимальтозный комплекс (полимальтозат железа)	Мальтофер	Таблетки Капли по 10 мл Сироп 150 мл	100 мг В 1 мл – 50 мг В 1 мл – 10 мг
Железо-гидроксид-полимальтозный комплекс (полимальтозат железа) + фолиевая кислота	Мальтофер фол	Таблетки жевательные	100 мг
Железо-гидроксид-полимальтозный комплекс (полимальтозат железа)	Феррум Лек	Сироп по 100 мл Жевательные таблетки	В 5 мл – 50 мг 100 мг
Железо-гидроксид-полимальтозный комплекс (полимальтозат железа)	Глобиген	Сироп по 200 мл	В 5 мл – 50 мг
Железо-гидроксид-полимальтозный комплекс (полимальтозат железа) + фолиевая кислота	Орофер	Капсулы	100 мг
Железа протеин сукциниллат	Ферлатум	Флаконы с 15 мл раствора для приема внутрь	40 мг
Железа протеин сукциниллат + фолиевая кислота	Ферлатум фол	Флаконы с 15 мл раствора для приема внутрь	

Примечание: * – в данный момент препарат не зарегистрирован в Украине.

В недавно опубликованном мета-анализе [52] 43 исследований, включавших 6831 взрослого пациента, установлено, что лечение препаратами, содержащими сульфат железа, повышает риск гастроинтестинальных нежелательных явлений

по сравнению с плацебо (отношение шансов (ОШ) – 2,32 [от 1,74 до 3,08 при 95% ДИ; $p < 0,0001$]) и внутривенным введением препаратов железа (ОШ – 3,05 [от 2,07 до 4,48 при 95% ДИ; $p < 0,0001$]). При анализе подгрупп пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника наблюдался аналогичный эффект по сравнению с внутривенным введением железа (ОШ – 3,14 [от 1,34 до 7,36 при 95% ДИ, $p = 0,008$]). Кроме того, проведен анализ подгруппы 7 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 1028 беременных женщин. Отмечено статистически значимое повышение риска гастроинтестинальных побочных эффектов препаратов сульфата железа, несмотря на отмеченную гетерогенность данных (ОШ – 3,33 [от 1,19 до 9,28 при 95% ДИ; $p = 0,02$]).

Следует отметить, что препараты железа на основе ГПК очень редко вызывают нежелательные явления. Так, в проспективном открытом 4-месячном исследовании [44] 103 ребенка в возрасте старше 6 месяцев с ЖДА были рандомизированы на прием препарата железа на основе ГПК однократно в день или сульфата железа дважды в день (в обоих группах – в дозе 5 мг/кг в сутки). Прирост гемоглобина на фоне терапии препаратом железа на основе ГПК к концу 1-го и 4-го месяца составил в среднем $1,2 \pm 9$ и $2,3 \pm 13$ г/дл соответственно (в обоих случаях $p = 0,001$ в сравнении с исходными данными), а в группе сравнения – $1,8 \pm 17$ и $3,0 \pm 23$ г/дл соответственно (в обоих случаях $p = 0,001$ в сравнении с исходными значениями). При этом статистически значимых различий между группами не наблюдалось. Переносимость препаратов оценивали с помощью регистрации нежелательных явлений (боль в животе, тошнота, запоры или сочетание этих симптомов). Нежелательные явления были зарегистрированы у 26,8% пациентов, получавших лечение препаратом железа на основе ГПК, и у 50,8% – на фоне приема сульфата железа ($p = 0,012$).

Имеются сообщения о том, что водорастворимые пероральные препараты железа также негативно воздействуют на состав кишечной микробиоты, увеличивая присутствие потенциально патогенных бактерий [53–55]. Совсем недавно появились опасения по поводу «доступности» железа в толстой кишке как фактора риска колоректального канцерогенеза [54, 56]. Кроме того, частота гастроинтестинальных побочных эффектов на фоне перорального приема препаратов железа во многом зависит от приверженности пациентов к лечению.

В процессе лечения солевыми препаратами железа отмечается потемнение эмали зубов и десен, иногда стойкое (см. табл. 6). Потемнение эмали зубов обусловлено взаимодействием (особенно при длительном приеме) железа с сероводородом, содержащегося в полости рта, в частности, при кариесе зубов. В связи с этим, после приема препаратов железа рекомендуется тщательно полоскать рот, а жидкие препараты – принимать через трубочку. Следует отметить, что лечение препаратами железа на основе ГПК не вызывает окрашивания эмали зубов и десен.

Нежелательные побочные реакции существенно снижают приверженность пациентов к лечению препаратами железа [57].

Для солевых препаратов железа характерны следующие лекарственные взаимодействия.

Всасывание железа из препаратов солей железа ухудшается при одновременном приеме с антацидами, а также с такими продуктами, как кофе, чай, яйца и молоко.

Антибиотики. Хинолоны. При одновременном применении с препаратами железа может снижаться биодоступность хинолонов (офлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин, спарфлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин) вследствие образования невсасывающихся хелатных комплексов. Поэтому хинолоны следует принимать не менее чем за 2 часа до или через 6 часов после приема препаратов железа.

Антибиотики тетрациклинового ряда. Предполагается, что железо может связываться с антибиотиками тетрациклинового ряда (демеклоциклин, миноциклин, окситетрациклин, тетрациклин и доксициклин) в ЖКТ и снижать их абсорбцию. Для предотвращения лекарственного взаимодействия не рекомендуется принимать препараты железа в течение 1–3 часов до и после приема тетрациклинов внутрь.

Хлорамфеникол может ослаблять эффективность препаратов железа за счет снижения их стимулирующего действия на гемопоэз.

Бисфосфонаты. При приеме с пероральными препаратами железа возможно снижение абсорбции бисфосфонатов (алендронат, этидронат, ризедронат и др.), что сопровождается уменьшением эффективности бисфосфонатов. С целью избежать такого взаимодействия бисфосфонаты рекомендуют принимать за 2 часа до или после приема препаратов железа.

Леводопа. Железо может снижать абсорбцию леводопы. При совместном приеме с препаратами железа снижается эффективность леводопы.

Левотироксин. При приеме с препаратами железа уменьшается всасывание левотироксина, что следует учитывать при формировании лечебной стратегии.

Метилдопа. Препараты железа снижают абсорбцию метилдопы и могут уменьшать эффективность метилдопы. Поэтому препараты железа рекомендуется принимать, по крайней мере, за 2 часа до или после приема метилдопы.

Пеницилламин применяется при болезни Вильсона и ревматоидном артрите. Одновременный прием препаратов железа с пеницилламином уменьшает абсорбцию и снижает эффективность последнего. Поэтому препараты железа принимают за 2 часа до или через 2 часа после приема пеницилламина.

Холестирамин, ингибиторы протонной помпы и колестипол могут снижать всасывание железа в ЖКТ.

С осторожностью следует применять препараты железа с **аллопуринолом** в связи с возможностью накопления железа в печени.

Аскорбиновая кислота улучшает всасывание в кишечнике препаратов железа (переводит трехвалентное железо в двухвалентное), независимо от того, поступает ли витамин С с пищей или назначается дополнительно.

Витамин А. Отмечено, что у здоровых добровольцев одновременное применение препарата железа с витамином А в низких дозах 450 и 900 мкг оказывало стимулирующий эффект, существенно не отличающийся от введения одного железа, тогда как прием витамина А в дозе 1800 мкг снижал абсорбцию железа [58].

Цинк. Данные клинико-фармакологических исследований фармацевтических форм, содержащих одновременно железо и цинк, свидетельствуют о существовании как несомненного

физиологического и фармакодинамического синергизма, так и определенного антагонизма. В клинической практике часто выявляется сочетанный дефицит железа и цинка, требующий назначения их препаратов. При одновременном поступлении в организм в жидкой среде цинк и железо конкурируют за транспортные белки через конкурентное замещение [59]. Для предупреждения конкуренции между цинком и железом следует соблюдать следующие важные правила [60]:

- 1) одновременный прием приведет к минимальному антагонизму, если соотношение Fe и Zn не превышает 1:1;
- 2) при раздельном приеме конкуренция между цинком и железом за транспортные белки исключается, биодоступность элементов повышается;
- 3) при совместном приеме минералов следует избегать приема с жидкостью, а принимать препарат – во время еды.

Всасывание железа из препаратов железа в виде солей ухудшается при одновременном приеме с **солями кальция и магния**.

Взаимодействие препаратов железа на основе ГПК трехвалентного железа с другими лекарственными средствами и пищевыми продуктами не выявлено.

Препараты железа для парентерального введения

Препараты железа для парентерального введения представлены следующими формами железа: сахарат железа, глюконат железа, декстран железа, карбоксимальтозат железа. Они различаются стабильностью комплекса, молекулярной массой, токсичностью, гистотоксичностью, фармакокинетикой и наличием нежелательных явлений.

Распространенным предубеждением в отношении применения внутривенных препаратов железа являются реакции гиперчувствительности. Однако данные по оценке нежелательных явлений за период 1997–2009 гг. показали, что аллергические и анафилактические реакции, даже если изредка и встречались, в основном были связаны с использованием декстран-содержащих препаратов [61–63]. Даже при использовании низкомолекулярных декстранов (европейские данные) частота анафилактических реакций значительно выше по сравнению с сахарозой железа или железом-натрия глюконатом (15,6, 0,9, и 0,4 сообщений на миллион при дозировке, эквивалентной 100 мг железа, соответственно).

Фармакокинетика

Препараты железа представляют собой сферические железисто-углеводные коллоидные комплексы, включающие ядро, сходное по структуре с физиологическим

ферритином и покрытое углеводной оболочкой, благодаря которой комплекс устойчив и медленно высвобождает железо, препятствуя появлению свободного железа в сыворотке крови [64]. Карбогидратные комплексы препаратов железа для внутривенного введения ведут себя как пролекарства. После парентерального введения макромолекулярный комплекс, в частности карбоксимальтозат железа и декстран железа, захватываются макрофагами ретикулоэндотелиальной системы [18], где расщепляется на составляющие – многоядерный железа гидроксид и полимальтозу (метаболизируется путем окисления). Медленное высвобождение железа является причиной его хорошей переносимости. В кровотоке железо связывается с трансферрином, в тканях – хранится в составе ферритина, в костном мозге – включается в гемоглобин и участвует в процессе эритропоэза [65]. Выводятся из организма лишь небольшие количества железа.

Препарат нового поколения железа карбоксимальтозат (Феринжект) – это внутривенный препарат железа, представляющий собой высокомолекулярный и стабильный железисто-углеводный комплекс. Стабильность комплекса является исключительно важной характеристикой, поскольку слабоудерживаемое железо может слишком быстро отщепляться и катализировать образование свободных радикалов кислорода. Чем стабильнее комплекс железа – тем выше максимальная разрешающая доза препарата. В исследовании [66] для оценки распределения железа после введения препарата в дозе 100 мг с применением позитронной эмиссионной томографии показано, что после парентерального введения макромолекулярный комплекс быстро распределяется в печень и селезенку и депонируется в ретикулоэндотелиальной системе. Далее распадается на железо и карбоксимальтозу. Железо попадает в кровоток, где оно связывается с транспортным белком трансферрином. Железо в комплексе с трансферрином переносится к клеткам организма, где используется для синтеза гемоглобина, миоглобина и большого количества ферментов или накапливается в виде ферритина [67]. У всех пациентов уровень утилизации железа эритроцитами быстро увеличился в течение 6–9 дней, а затем продолжал нарастать более медленно. Через 2–3 недели у пациентов с ЖДА утилизируется 91–99% железа, у пациентов с функ-

Таблица 8. Препараты железа для парентерального введения [68]

Препараты железа	Концентрация железа (мг/мл)	Содержание ампулы (мл)	Максимальная доза (мг)	Время введения максимальной дозы (час)	Тестовая доза
Железо (III) гидроксид сахарозный комплекс Венофер*	20	5	500	4	-
Железа (III) карбоксид полимальтозный комплекс Феринжект*	50	2–10	1000 (15 мг/кг)	0,25 (15 мин)	-
Низкомолекулярный декстран железа Космофер*	50	2	>1000/до 3 г (20 мг/кг)	4–6	+
Комплекс железо-изомальтозид Монофер*	100	1–10	>1000 (20 мг/кг)	1	-

Примечание: * – торговое название.

циональным дефицитом железа – 61–84% [68]. Отличительной особенностью карбоксимальтозата железа является большая безопасность (не содержит декстранов и, соответственно, не обладает иммуногенностью, отсутствует риск анафилаксии) и возможность парентерального введения высоких доз за короткое время, что добавляет новый штрих в клиническое применение внутривенного железа.

Препараты железа для парентерального введения представлены в таблице 8.

Показания к парентеральному введению препаратов железа:

- нарушение всасывания при патологии кишечника (энтерит, синдром недостаточности всасывания, резекция тонкого кишечника);
- обострение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки;
- у пациентов, находящихся на гемодиализе;
- неэффективность или непереносимость пероральных препаратов железа;
- необходимость быстрого насыщения организма железом (например, при планировании оперативного вмешательства).

Общую дозу препарата для парентерального введения рассчитывают по специальным номограммам и формулам, учитывающим массу тела больного, уровень гемоглобина, представленным в аннотациях к лекарственным средствам. Так, для препарата Венофер для внутривенного введения может быть использована таблица (табл. 9).

Для недавно зарегистрированного в Украине инновационного препарата железа карбоксимальтозат с торговым названием Феринжент (Ferinject) кумулятивную дозу, необходимую для восстановления уровня гемоглобина в крови и восполнения запасов железа в организме, рассчитывают индивидуально в соответствии с таблицей 10.

Препарат Феринжент вводят внутривенно в виде болюса (максимальная доза – 4 мл, или 200 мг железа, не более трех раз в неделю) или капельно (максимальная доза – 20 мл, или 1000 мг железа, не чаще одного раза в неделю). Особо следует подчеркнуть, что у препарата Феринжент отсутствует необходимость применения тест-дозы [69]. Кроме того, применение карбоксимальтозата железа позволяет вводить за одну инфузию до 1000 мг железа (внутривенно капельно в течение 15 минут), что позволяет более быстро восполнить дефицит железа (2–3 инфузии) и избежать длительного приема пероральных препаратов, часто вызывающих побочные реакции со стороны ЖКТ [70].

Продемонстрировано, что для достижения целевой расчетной дозы обычно требуется более одного введения карбоксимальтозата железа. Так, при воспалительных заболеваниях кишечника препарат вводили с 1-недельными интервалами до восполнения рассчитанного для пациента общего дефицита железа [71]. Данные исследований по безопасности и переносимости

Таблица 9. Расчет общего количества препарата для одного пациента в зависимости от массы тела и уровня гемоглобина

Масса тела, кг	Кумулятивная терапевтическая доза препарата Венофер для введения							
	Hb=60 г/л		Hb=75 г/л		Hb=90 г/л		Hb=105 г/л	
	мг Fe	мл	мг Fe	мл	мг Fe	мл	мг Fe	мл
5	160	8	140	7	120	6	100	5
10	320	16	280	14	240	12	220	11
15	480	24	420	21	380	19	320	16
20	640	32	560	28	500	25	420	21
25	800	40	700	35	620	31	520	26
30	960	48	840	42	740	37	640	32
35	1260	63	1140	57	1000	50	880	44
40	1360	68	1220	61	1080	54	940	47
45	1480	74	1320	66	1140	57	980	49
50	1580	79	1400	70	1220	61	1040	52
55	1680	84	1500	75	1300	65	1100	55
60	1800	90	1580	79	1360	68	1140	57
65	1900	95	1680	84	1440	72	1200	60
70	2020	101	1760	88	1500	75	1260	63
75	2120	106	1860	93	1580	79	1320	66
80	2220	111	1940	97	1660	83	1360	68
85	2340	117	2040	102	1720	86	1420	71
90	2440	122	2120	106	1800	90	1480	74

Таблица 10. Расчет общего количества препарата для одного пациента в зависимости от массы тела и уровня гемоглобина [67]

Уровень гемоглобина в крови, г/дл	Пациенты с массой тела от 35 до 70 кг	Пациенты с массой тела ≥70 кг
<10	1500 мг	2000 мг
≥10	1000 мг	1500 мг

Примечания: кумулятивная доза препарата 500 мг не должна быть превышена у пациентов с массой тела <35 кг. Для перевода уровня гемоглобина из ммоль/л в г/дл показатель следует умножить на 1,61145.

карбоксимальтозата железа позволили установить, что 94% пациентов получили в общей сложности полную расчетную дозу 1000 мг и выше [72].

Внутривенный путь введения железа во многих случаях оказывается гораздо более эффективным, чем пероральный прием, поскольку обеспечивает возможность более быстрого насыщения организма железом. Установлено, что карбоксимальтозат железа является наиболее клинически и экономически целесообразной стратегией, в случаях необходимости быстрого устранения железодефицитного состояния и коррекции ЖДА у пациентов в периоперационный период [73], а также при нарушениях всасывания железа в кишечнике или плохой переносимости пероральных железосодержащих препаратов [74]. Особенно это необходимо при лечении анемии хронических заболеваний, поскольку внутривенный путь введения железа позволяет преодолеть блокировку всасывания железа из ЖКТ и создать в организме запасы железа. Препарат Феринжент применяют в лечении анемии при воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь

Крона, неспецифический язвенный колит), хронической болезни почек, акушерских и гинекологических ситуациях, сердечной недостаточности, анемии, вызванной противоопухолевой терапией. Следует отметить, что в новом внутривенном препарате железа значительно улучшены профили безопасности и снижены побочные эффекты. Результаты рандомизированных клинических исследований [71, 75] продемонстрировали, что его применение позволяет быстро восполнить дефицит железа, избежать развития реакций гиперчувствительности, характерных для декстран-содержащих препаратов, и обеспечить медленное высвобождение железа, что снижает риск токсического воздействия.

В недавно проведенном мета-анализе [76], включавшем 72 исследования с участием 10 605 пациентов онкологического профиля, установлено, что внутривенное введение препаратов железа для коррекции анемии приводит к росту концентрации гемоглобина (стандартизированное среднее различие – 6,5 г/л; 95% ДИ от 5,1 до 7,9 г/л) и снижению необходимости трансфузий эритроцитарной массы (отношение рисков 0,74; 95% ДИ от 0,62 до 0,88), особенно в тех случаях, когда препараты железа назначаются одновременно со стимуляторами эритропоэза или пациентам с более низкой исходной концентрацией ферритина в плазме крови. При этом значимых различий между эффективностью используемого препарата железа и назначенной дозой не отмечено. Таким образом, внутривенное введение препаратов железа эффективно относительно повышения концентрации гемоглобина и снижения необходимости гемотрансфузий.

Следует отметить, что исследований по оценке ассоциации между инфекцией и ферротерапией в настоящее время недостаточно, и большинство из них проводились только с пероральными железосодержащими препаратами [76, 77]. До настоящего времени отсутствуют данные проспективных клинических исследований по оценке клинического эффекта ферротерапии у пациентов с активной фазой инфекционного процесса, и требуется больше данных с целью уточнения комплекса взаимосвязей между железом, иммунитетом и инфекцией. В соответствии с этим, назначение препаратов железа у пациентов в фазе обострения воспалительного процесса принимается индивидуально в каждой клинической ситуации с учетом соотношения польза–риск [78]. В ряде случаев ферротерапия может быть отсрочена, пока обострение не будет купировано. Однако при некоторых хронических инфекциях лечение препаратами железа может быть необходимо при истинном дефиците железа (в частности, при хроническом желудочно-кишечном или урогенитальном кровотечении) для поддержания адекватного депо железа [79].

Результаты клинических исследований, проведенных в США, позволили установить, что серьезные побочные эффекты, связанные с терапией препаратами внутривенного железа, наблюдаются достаточно редко [80, 81].

Заключение

Железо является жизненно необходимым микронутриентом. Обеспеченность железом, равно как и другими жизненно необходимыми микронутриентами, является основой здорового рациона питания в любом возрасте – и у детей, и у взрослых, и у пожи-

лых людей. Своевременная диагностика и правильно назначенное лечение позволяют эффективно и быстро ликвидировать железодефицитные состояния, избежав их нежелательных последствий. Достаточно популярным заблуждением в отношении препаратов железа является утверждение о том, что препарат для лечения железодефицитных состояний просто должен содержать железо, не важно в какой форме. В то же время, выбор препарата железа для коррекции железодефицитных состояний с учетом индивидуальных особенностей пациента – задача непростая. В конечном итоге, эффективность лечения зависит не только от биодоступности применяемого препарата, но и его безопасности и приверженности к проводимой терапии. Поэтому при выборе препарата железа необходимо учитывать абсолютно все вышеуказанные факторы.

Список использованной литературы

29. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. О.Я. Бабака, О.М. Біловола, І.С. Чекмана. – К.: Медицина, 2008. – 768 с.
30. Wienk K.J., Marx J.J., Beynen A.C. The concept of iron and its bioavailability // *Eur. J. Nutr.* – 1999. – Vol. 38. – P. 51–75.
31. Geisser P., Burckhardt S. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Iron Preparations // *Pharmaceutics.* – 2011. – Vol. 3 (1). – P. 12–33.
32. Geisser P., Philipp E. True iron bioavailability, iron pharmacokinetics and clinically silent side effects // *Nutr. Immun. Health.* – 2009. – Vol. 1. – P. 3–11.
33. Малкоч А.В., Анастасевич Л.А., Филатова Н.Н. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия у женщин детородного возраста // *Лечащий врач.* – 2013. – №4.
34. Энциклопедия железа (издание на компакт-дисках). – Vifor International, 2008.
35. Mozurkaitis R., Rustad T., Storro I. The role of iron in peroxidation of polyunsaturated fatty acids in liposomes // *J. Agric. Food Chem.* – 2008. – Vol. 23, № 56 (2). – P. 537–543.
36. Князков І.І. Сучасні підходи до діагностики анемії // *Ліки України.* – 2010. – №7 (143). – С. 52–57.
37. Taylor S., Rampton D. Treatment of iron deficiency anemia: practical considerations // *Polish Archives of Internal Medicine.* – 2015.
38. Стулков Н.И., Кунина М.Ю., Семенова Е.Н. Эффективность и переносимость препаратов железа. Что важнее? Существует ли оптимальное решение? // *Поликлиника.* – 2014. – №2.
39. Кузин В.Б., Ганенков А.А., Ловцова Л.В. Влияние препарата «железа сульфат + кислота аскорбиновая» на эндотелий и перекисное окисление липидов при железодефицитной анемии у беременных // *Казанский мед. журн.* – 2010. – №6.
40. Fisher A.E., Naughton D.P. Iron supplements: the quick fix with long-term consequences // *Nutrition J.* – 2004. – Vol. 3.
41. Naito Y., Yoshikawa T., Yoneta T. et al. A new gastric-ulcer model in rats produced by ferrous iron and ascorbic-acid injection // *Digestion.* – 1995. – Vol. 56. – P. 472–478.
42. Symonds E., Radden H., Cellier K. Controlled-release iron therapy in pregnancy // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 1969. – Vol. 9. – P. 21–25.
43. Jacobs P., Fransman D., Coghlan P. Comparative bioavailability of ferric polymaltose and ferrous sulphate in iron-deficient blood donors // *J. Clin. Apher.* – 1993. – Vol. 8 (2). – P. 89–95.
44. Yasa B., Agaoglu L., Unuvar E. Efficacy, Tolerability, and Acceptability of Iron Hydroxide Polymaltose Complex versus Ferrous Sulfate: A Randomized Trial in Pediatric Patients with Iron Deficiency Anemia // *Int. J. Pediatr.* – 2011. – doi: 10.1155/2011/524520.
45. Cook J.D., Skikne B.S., Baynes R.D. Iron deficiency: the global perspective // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1994. – Vol. 356. – P. 219–228.
46. Murahovschi J., Stein M.L., Caraffa R.C. et al. Treatment of iron deficiency and iron deficiency anaemia with an iron hydroxide polymaltose complex given orally in children recovering from respiratory infections. Double blind trial, compared with ferrous sulphate // *Revista Paulista de Pediatria.* – 1987. – Vol. 5. – P. 97–104.
47. Potgieter M.A. et al. Effect of oral aluminium hydroxide on iron absorption from iron(III)-hydroxide polymaltose complex in patients with iron deficiency anemia // *Arzneimittelforschung.* – 2007. – Vol. 57 (6A). – P. 392–400.
48. Cancelo-Hidalgo M.J., Castelo-Branco C., Palacios S. et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2013. – Vol. 29 (4). – P. 291–303.
49. Ojukwu J.U., Okebe J.U., Yahav D., Paul M. Oral iron supplementation for preventing or treating anaemia among children in malaria-endemic areas // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009 Jul 8. – (3):CD006589.
50. Okebe J.U., Yahav D., Shbita R., Paul M. Oral iron supplements for children in malaria-endemic areas // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011 Oct 5. – (10):CD006589.

Мальтофер®

Железа (III) гидроксида полимальтозат



Идеальный партнер в лечении железodefицитной анемии¹

Доказанная эффективность²⁻⁵

Безопасность

- Токсичность в 10 раз ниже, чем у сульфата железа^{2,4}
- Минимальная частота побочных реакций, меньше отказов от терапии⁶

Удобство применения

- С пищей и лекарственными препаратами взаимодействие не наблюдалось⁷⁻⁹



Литература: 1. Карпенко Н. «Лечение железodefицитной анемии при беременности», «Здоровье Украины», Тематический номер: гинекология, акушерство, репродуктология, №4, 2012 г. 2. Tobli J.E., Brignoli R. Iron(III)-hydroxide Polymaltose Complex in Iron Deficiency Anemia. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 431-438. 3. Hajraczyk K., Denetcs J., Szekely P., Udvardi E. Our Experiences Gained in the Tolerability Study of Maltofer® Chewing Tablet in the Prevention and Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. Magyar Orvosok Lapja 65, 1, 2002. 4. Gesser and Muller Drug Research 1987; 37:100-104. 5. Ortiz R., Tobli J.E., Romero JJ et al. J Matern Fetal Neonatal Med 2011 Epub ahead of print. 6. Jacobs P., Wood I., and Bird A.R. (2000) Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulfate in the treatment of anemia. Hematology, Vol. 5: 77-83. 7. Burckhardt-Horold S., Klotz J., Funk F., Buchli R., Petig-Schaffland J., Gesser P. Interactions between Iron(III)-hydroxide Polymaltose complex and Commonly Used Drugs. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 360-369. 8. Funk F., Canciani C., Gesser P. Interactions between Iron(III)-hydroxide Polymaltose Complex and Commonly Used Medications. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 370-373. 9. Gesser P. In vitro Studies on Interactions of Iron Salts and Complexes with Food Stuffs and Medicaments. Drug Research 1990; Vol. 57(6A): 439-452. 10. Инструкция по медицинскому применению препаратов Мальтофер® и Мальтофер® Фол.

Действующее вещество: 1 таблетка содержит: 357 мг железа (III) гидроксида полимальтозат, что эквивалентно 100 мг железа. **Лекарственная форма.** Таблетки жевательные. **Фармакотерапевтическая группа.** Ангианимические средства. Препараты железа (III) для перорального применения. Код АТС В03А В05. **Показания.** Лечение латентного дефицита железа (ЛДЖ) и клинически выраженного дефицита железа (железodefицитной анемии — ЖДА). Профилактика дефицита железа во время беременности, в период кормления грудью, у женщин в репродуктивном периоде, у детей, подростков, взрослых (например, вегетарианцев и людей пожилого возраста). **Фармакологические свойства.** Фармакодинамика. Препарат содержит железо в виде полимальтозного комплекса гидроксида железа (III). Этот макромолекулярный комплекс стабилен и не выделяет железо в виде свободных ионов в желудочно-кишечный тракт. Структура препарата сходна с природным соединением железа — ферритином. Благодаря такому соуду железо (III) попадает из кишечника в кровь путем активного всасывания. Железо, которое всосалось, связывается с ферритином и сохраняется в организме, преимущественно в печени. Позднее в костном мозге оно включается в состав гемоглобина. Железо, входящее в состав полимальтозного комплекса гидроксида железа (III), не обладает проокислительными свойствами, присущими простым солям железа. Препарат железа имеет вид полимальтозного комплекса гидроксида Fe³⁺. Ионы многоатомные центры гидроксида Fe³⁺ окружаются множеством неэквивалентно связанных молекул полимальтозы, образуя комплекс с общей молекулярной массой 50 тысяч Дальтон, который является настолько большим, что его диффузия через мембрану слизистой оболочки кишечника приблизительно в 40 раз ниже, чем у гексацидрата Fe³⁺. Восприимчивость к окислительно-аллопротенинов очень низкой плотности и липопротенинов низкой плотности снижается. **Побочные реакции.** Со стороны пищеварительного тракта: Очень редко (с 1/10000): боль в животе, тошнота, запор, метеоризм, диарея, боль в эпигастриальной области, диспепсия, рвота. Со стороны иммунной системы: Очень редко (с 1/10000): анафилактика, крапивница, сыпь, экзантема, зуд. **Другие.** На фоне лечения препаратом Мальтофер® возможен темный цвет испражнений, обусловленный выделением железа, которое не всосалось. Это не имеет клинического значения. **Категория отпуска.** По рецепту. Р.С. МЗ Украины № UA/5869/02/01 от 13.04.12, UA/5870/01/01 от 11.05.12. **Информация для медицинских и фармацевтических работников,** для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

ООО «Такеда Украина»: 03150, г. Киев, ул. Красноармейская, 55-Г. Тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua



51. Pena-Rosas J.P., De-Regil L.M., Dowswell T., Viteri F.E. Daily oral iron supplementation during pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012 Dec 12. – (12):CD004736.
52. Talkien Z., Stecher L., Mander A.P. et al. Ferrous Sulfate Supplementation Causes Significant Gastrointestinal Side-Effects in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10 (2). – e0117383. doi: 10.1371/journal.pone.0117383.
53. Kortman G.A., Boleij A., Swinkels D.W., Tjalsma H. Iron availability increases the pathogenic potential of *Salmonella typhimurium* and other enteric pathogens at the intestinal epithelial interface // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7 (1). – e29968.
54. Werner T., Wagner S.J., Martinez I. et al. Depletion of luminal iron alters the gut microbiota and prevents Crohn's disease-like ileitis // *Gut.* – 2011. – Vol. 60 (3). – P. 325–333.
55. Zimmermann M.B., Chassard C., Rohner F. et al. The effects of iron fortification on the gut microbiota in African children: a randomized controlled trial in Cote d'Ivoire // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 92 (6). – P. 1406–1415.
56. Radulescu S., Brookes M.J., Salgueiro P. et al. Luminal iron levels govern intestinal tumorigenesis after *Apc* loss in vivo // *Cell Rep.* – 2012. – Vol. 2 (2). – P. 270–282.
57. Ганенков А.А. Влияние препаратов двух- и трехвалентного железа на состояние эндотелия и качество жизни при лечении железодефицитной анемии у беременных. – Автореф. дис. ... канд. мед. н. – Саранск, 2011. – 23 с.
58. Gabriel F.R., Suen V.M., Marchini J.S., Dutra de Oliveira J.E. High doses of vitamin A impair iron absorption // *Nutrition and Dietary Supplements.* – 2012. – Vol. 4. – P. 61–65.
59. Kordas K., Stoltzfus R.J. New evidence of iron and zinc interplay at the enterocyte and neural tissues // *J. Nutr.* – 2004. – Vol. 134 (6). – P. 1295–1298.
60. Громова О.А., Торшин И.Ю., Томилова И.К., Федотова Л.Э. Клиническая фармакология взаимодействий цинка и железа // *Лечебное дело.* – 2010. – №1. – С. 31–42.
61. Bailie G.R., Horl W.H., Verhof J.J. Differences in spontaneously reported hypersensitivity and serious adverse events for intravenous iron preparations: comparison of Europe and North America // *Drug Res.* – 2011. – Vol. 61. – P. 267–275.
62. Bailie G.R., Clark J.A., Lane C.E. et al. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations // *Nephrol Dial Transplant.* – 2005. – Vol. 20. – P. 1443–1449.
63. Chertow G.M., Mason P.D., Vaage-Nilsen O. et al. Update on adverse drug events associated with parenteral iron // *Nephrol. Dial Transplant.* – 2006. – Vol. 21. – P. 378–382.
64. Danielson J. Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents // *Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15. – S93–S98.
65. Kulnigg S., Stoinov S., Simanekov V. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: The ferric carboxymaltose (Ferinject) randomized controlled trial // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 1–11.
66. Beshara S., Sorensen J., Lubberink M. et al. Pharmacokinetics and red cell utilization of ⁵²Fe/⁵⁹Fe-labelled iron polymaltose in anaemic patients using positron emission tomography // *Br. J. Haematol.* – 2003. – Vol. 120. – P. 853–859.
67. Ferinject® [Package insert]. – Surrey, UK: Syner-med Pharmaceutical Products Ltd, 2010.
68. Шило В.Ю., Добронравов В.А., Ермоленко В.М. и др. Обновленные российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек в редакции 2014 года.
69. Geisser P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (Ferinject®): structure/reactivity relationships of iron preparations // *Port. J. Nephrol. Hypert.* – 2009. – Vol. 23 (1). – P. 11–16.
70. Моисеев С.В. Железа карбоксимальтозат (Феринжент) – новый внутривенный препарат для лечения железодефицитной анемии // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2012. – №21 (2). – С. 2–7.
71. Kulnigg S. et al. Anjel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT®). Randomized controlled trial // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 103 (5). – P. 1182–1192.
72. Qunibi W., Dinh Q., Benjamin J. Safety and tolerability profile of ferric carboxymaltose (FCM) a new high dose intravenous iron, across ten multi-center trials // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – SU-PO1029.
73. Ряженов В.В., Горохова С.Г., Емченко И.В. Фармакоэкономическая оценка эффективности препаратов железа при коррекции анемии в ходе подготовки пациентов к обширным плановым оперативным вмешательствам // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2013. – №3.
74. Management of anaemia in the pre-operative period. Oxford Regional Transfusion Committee. Draft Guidelines and protocols. – 2005. – 10 p. – Available at: http://www.transfusionguidelines.org.uk/docs/pdfs/rtc-scent_pre_op_guidelines.pdf.
75. Breymann C. Iron supplementation during pregnancy // *Fetal and maternal medicine review.* – 2002. – Vol. 13 (1). – P. 1–29.
76. Litton E., Xiao J., Ho K.M. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials // *BMJ.* – 2013. – Vol. 347: f4822.
77. Cassat J.E., Skaar E.P. Iron in infection and immunity // *Cell Host. Microbe.* – 2013. – Vol. 13. – P. 509–519. – doi:10.1016/j.chom.2013.04.010.
78. Schaible U.E., Kaufmann S.H. Iron and microbial infection // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2004. – Vol. 2. – P. 946–953. – doi:10.1038/nrmicro1046.
79. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1011–1023. – doi:10.1056/NEJMra041809.
80. Wysowski D.K., Swartz L., Borders-Hemphill B.V. et al. Use of parenteral iron products and serious anaphylactic-type reactions // *Am. J. Hematol.* – 2010. – Vol. 85 (9). – P. 650–654.
81. Chertow G.M., Winkelmayer W.C. On the relative safety of intravenous iron formulations: New answers, new questions // *Am. J. Hematol.* – 2010. – Vol. 85 (9). – P. 643–644.

Резюме

Від метаболізму заліза – до питань фармакологічної корекції його дефіциту

О.М. Біловола, І.І. Князькова

Харківський національний медичний університет

Залізо є найважливішим регулюючим фактором життєдіяльності організму людини. Біологічна цінність заліза визначається багатогранністю його функцій і неможливістю замінити його іншими металами у складних біохімічних процесах. В огляді розглянуто питання обміну заліза в організмі, його розподіл в організмі дорослої людини, вміст заліза в продуктах харчування; представлено характеристику залізодефіцитних станів. Метою терапії залізодефіцитних станів є не тільки усунення дефіциту заліза, але й відновлення його запасів в організмі. До вимог, що висуваються до пероральних препаратів заліза, відносяться утримання оптимальної кількості елементарного заліза в одиниці лікарської форми, яка може забезпечити як гарну ефективність терапії, так і здовільну переносимість лікарського засобу пацієнтом. Представлено фармакологічну характеристику препаратів двовалентного та тривалентного заліза, особливості фармакокінетики і фармакодинаміки, а також питання переносимості феротерапії.

Ключові слова: гомеостаз заліза, дефіцит заліза, феротерапія, препарати заліза, фармакокінетика, фармакодинаміка

Summary

From Iron Metabolism to the Issues of Pharmacological Correction of Iron Deficiency

A.N. Bilovol, I.I. Knyazkova

Kharkiv National Medical University

Iron is a critical regulatory factor in the human body functioning. The biological value of iron is determined by the diversity of his functions and the indispensability of other metals in complex biochemical processes. The author discuss the main questions of the functional iron role in the human body, considered iron body metabolism, iron distribution, iron content in foods, main characteristics of iron-deficiency states and there peculiarities. The goal of therapy of iron-deficiency states is not only the elimination of iron deficiency, but also the restoration of its reserves in the body. To the requirements applicable to oral iron preparations, the content of optimum amount of elemental iron in a unit dosage form that can provide as good therapy efficacy and acceptable tolerability of the iron medications by the patient. Pharmacological characteristics of iron medications such as concentration of divalent and trivalent iron, pharmacokinetics and pharmacodynamics profile, ferrotherapy tolerability are the important components of iron-deficiency states effective therapy.

Key words: homeostasis of iron, iron deficiency, ferrotherapy, iron preparations, pharmacokinetics, pharmacodynamics