

В.М. Чернов, И.С. Тарасова

## КАКОЙ ПРЕПАРАТ СЛЕДУЕТ ВЫБРАТЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ – СОЛЕВОЙ ИЛИ НА ОСНОВЕ ГИДРОКСИД ПОЛИМАЛЬТОЗНОГО КОМПЛЕКСА ЖЕЛЕЗА?

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева  
Минздравсоцразвития России, Москва

В статье описаны особенности метаболизма солевых препаратов железа и препаратов трехвалентного железа на основе гидроксид полимальтозного комплекса (ГПК). В рандомизированном исследовании доказана высокая эффективность лечения железодефицитной анемии препаратом железа (III) на основе ГПК (Мальтофер®) в 100% дозировке в течение всего курса лечения. Причинами неэффективности лечения пероральными препаратами железа могут быть низкая дозировка, короткий курс лечения или железорефрактерная железодефицитная анемия.

*Ключевые слова:* дети, железодефицитная анемия, соли железа, железо (III) гидроксид полимальтозный комплекс, терапевтический план, железорефрактерная железодефицитная анемия.

---

Metabolism of iron salts and iron (III) hydroxide polymaltose complex was analyzed. It was shown in the randomized trial that iron (III) hydroxide polymaltose complex (Maltofer®) was highly efficient in the treatment of iron deficiency anemia when used in the 100% dose for the entire course of treatment. The reasons for treatment failure with oral iron supplementation may be a low dose, a short course of treatment or iron-refractory iron-deficiency anemia.

*Key words:* children, iron deficiency anemia, iron salts, iron(III) hydroxide polymaltose complex, therapeutic plan, iron-refractory iron-deficiency anemia.

После установления диагноза железодефицитной анемии (ЖДА) и выявления причины ее развития у конкретного ребенка необходимо назначить лечение препаратами железа. Для лечения ЖДА разработано большое количество препаратов железа и даже имеются попытки их классифицировать [1].

Препараты железа в зависимости от пути введения в организм делятся на пероральные и парентеральные. Дальнейшее деление препа-

ратов железа проведено по другому признаку: в зависимости от химического состава препараты железа могут быть простыми (сульфат, глюконат, лактат, фумарат), содержащими чаще всего соли железа, и комбинированными, в состав которых, кроме соединений железа, входят другие вещества (аскорбиновая, фолиевая кислоты, витамин В<sub>12</sub>). Кроме солевых препаратов железа, существует группа препаратов на основе гидроксид полимальтозного комплекса (ГПК) трехвалентного железа,

### **Контактная информация:**

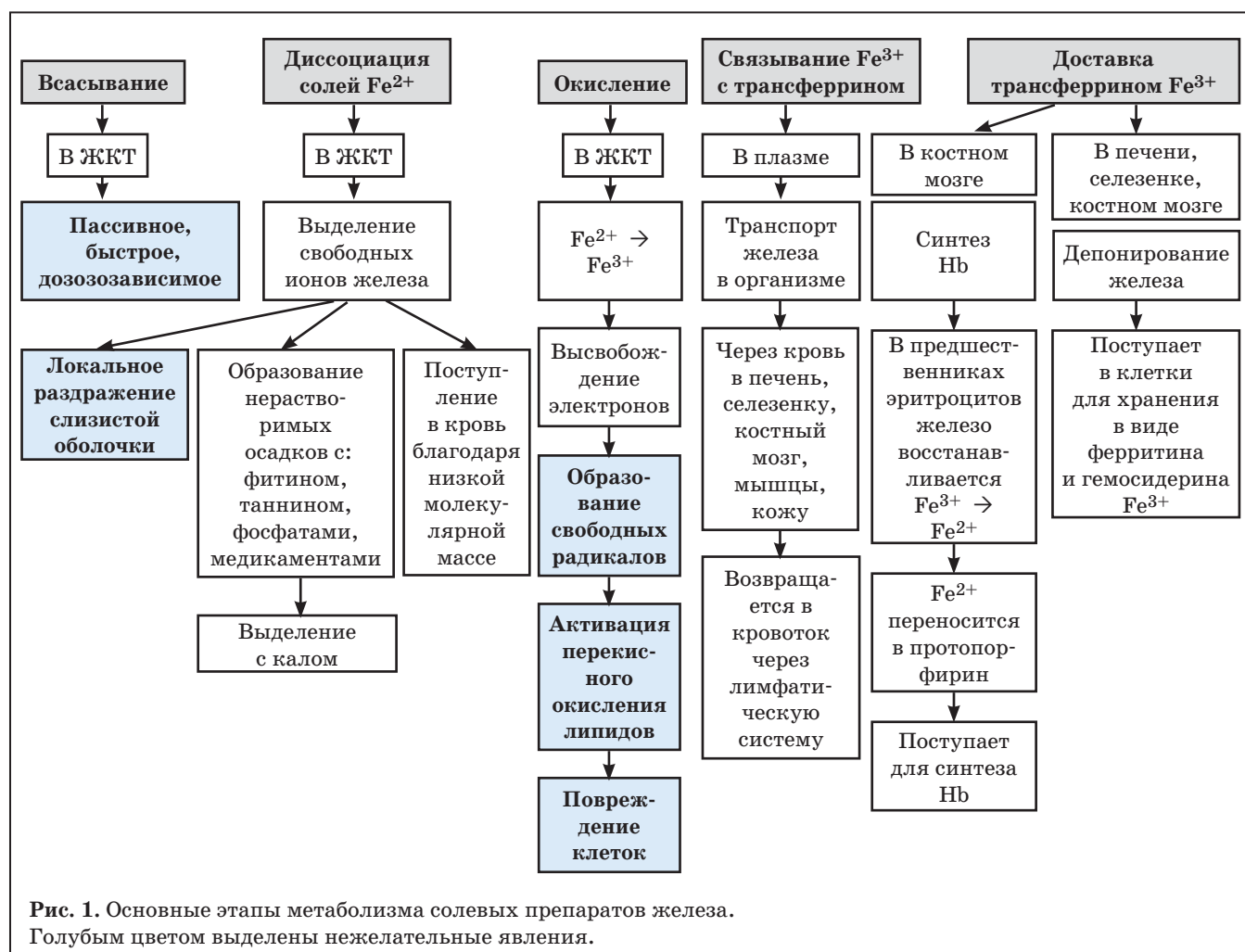
**Чернов Вениамин Михайлович** – д.м.н., проф., зам. директора ФНКЦДГОИ им. Д. Рогачева

Минздравсоцразвития России

Адрес: 117198 г. Москва, ул. Саморы Машела, 1

Тел.: (495) 287-65-91, E-mail: veniamin.chernov@fccho-moscow.ru

Статья поступила 23.07.12, принята к печати 24.08.12.



которые выпускаются как в чистом виде, так и в сочетании с другими веществами (например, фолиевой кислотой) [1].

Если тезис классической гематологии о том, что вылечить ЖДА можно только с помощью назначения препаратов железа [2], уже никем не обсуждается, то выбор препарата железа вызывает определенные трудности. В любом справочнике лекарственных средств можно увидеть большое количество препаратов железа [3, 4], в то же время фармацевтические компании продолжают выпускать все новые и новые препараты железа, как для перорального, так и для парентерального введения. Основными требованиями к препаратам железа являются эффективность в лечении ЖДА, низкая токсичность, безопасность, а в педиатрической практике еще и наличие лекарственных форм для приема детьми различного возраста.

Долгие годы в распоряжении врачей были только солевые препараты железа и «золотым стандартом» считали лечение ЖДА с помощью сульфата железа.

Метаболизм солевых препаратов железа представлен на рис. 1. Всасывание и утилизация железа из солевых препаратов – это сложный биохимический процесс. Всасывание железа из соле-

вых препаратов происходит за счет пассивной диффузии согласно градиенту концентрации и в меньшей степени активно, т.е. является неконтролируемым организмом процессом, для которого характерны большая скорость и дозозависимость. Этим объясняется возможность отравления солевыми препаратами железа при их передозировке. Вторым этапом является диссоциация солей железа, которая также происходит в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). При этом отмечаются как желательные, так и нежелательные явления. К желательным явлениям относят быстрое поступление солей железа в кровь, благодаря их низкой молекулярной массе и выделение с калом невосстановленного железа в виде нерастворимых осадков. К нежелательным явлениям относят локальное раздражение слизистой оболочки ЖКТ, приводящее к появлению жалоб и клинических симптомов токсичности, таких как чувство переполнения желудка, тошнота, рвота, запор или понос. Следующим этапом, также происходящим в ЖКТ, является реакция окисления – переход двухвалентного железа в трехвалентное. Данная реакция сопровождается высвобождением электронов, которые способствуют образованию свободных радикалов (оксидативный стресс), вызы-

вающих перекисное окисление липидов (ПОЛ) и оказывающих прямое повреждающее действие на клетки, прежде всего, печени. Клинические проявления реакции окисления максимально выражены при отравлениях солевыми препаратами железа: после прямого прижигающего слизистую оболочку ЖКТ действия и неконтролируемого всасывания солей железа развиваются поражение внутренних органов и полиорганная недостаточность. В физиологических условиях трехвалентное железо в плазме крови связывается с транспортным белком – трансферрином, доставляющим железо во все органы и ткани, в том числе в костный мозг, в котором в эритроидных клетках-предшественниках происходит синтез гемоглобина (Hb), и в клетки ретикулоэндотелиальной системы (печень, селезенку, костный мозг), в которых железо хранится в виде трехвалентных соединений – ферритина (растворимого) и гемосидерина (нерастворимого).

Основными проблемами и нежелательными явлениями применения солевых препаратов железа являются:

- возможность передозировки и даже отравлений вследствие неконтролируемого организмом всасывания;
- взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищей;
- выраженный металлический привкус;

- окрашивание эмали зубов и десен, иногда стойкое;

- частый отказ пациентов от лечения (до 25–30% от начавших лечение), т.е. низкая комплаентность.

Эти нежелательные явления солевых препаратов железа обусловлены особенностями их химического строения или токсичностью для организма, даже в терапевтических дозах.

Наличие нежелательных явлений и потенциальная опасность применения солевых препаратов железа побудили ученых к разработке препаратов железа с улучшенными свойствами. Это удалось сделать ученым компании «Vifor Int. Incorporation» (Швейцария). За прототип препарата была взята молекула ферритина, которая содержит центральное ядро с атомами трехвалентного гидроксифосфата железа, окруженное порфириновыми кольцами и апоферритином. Был создан препарат трехвалентной гидроокиси железа с полимальтозой, получивший название железо (III) ГПК, который содержит ядро с высоким содержанием железа (260 атомов, содержание железа до 27%), окруженное молекулами полимальтозы.

В дальнейшем была проделана огромная многолетняя работа по изучению свойств и эффективности препарата. Сначала была определена фармакокинетика препаратов железа (III) на основе

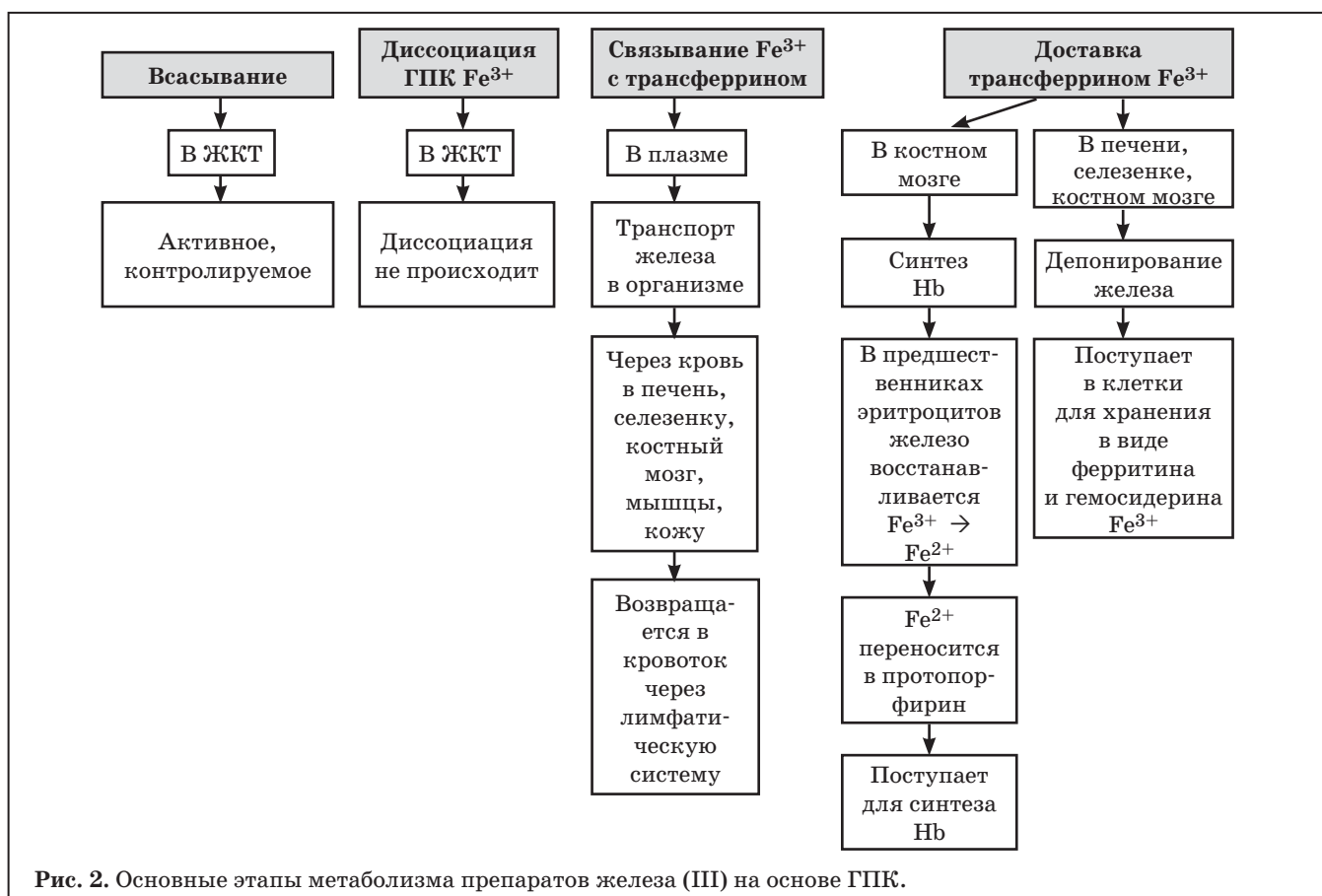


Рис. 2. Основные этапы метаболизма препаратов железа (III) на основе ГПК.

Таблица 1

**Основные характеристики солевых препаратов железа  
и препаратов железа (III) на основе ГПК**

Характеристика	Препараты железа	
	солевые	на основе ГПК
Валентность железа	чаще двухвалентные	трехвалентные
Механизм всасывания	пассивная диффузия	активная абсорбция
Влияние пищи и других лекарственных средств на всасывание	влияет	не влияет
Прокрашивание эмали зубов и десен	присутствует	отсутствует
Скорость всасывания	быстрая	медленная
Окислительный стресс ( $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$ )	присутствует	отсутствует
Переход из сыворотки в депо	медленный	быстрый
Длительность лечения, после которой регистрируется прирост концентрации Hb, нед	4	4
Частота нежелательных явлений со стороны ЖКТ (% больных)	часто (25–30%)	редко (около 5%)

ГПК в сравнении с солевыми препаратами железа у лабораторных животных [5, 6], затем было изучено взаимодействие препаратов железа (III) на основе ГПК и солей железа с продуктами питания и лекарственными средствами *in vitro* [7], после чего последовало широкое использование препаратов железа (III) на основе ГПК в клинической практике. Обзор 25-летнего опыта применения препаратов

железа (III) на основе ГПК, свидетельствующий об их высокой эффективности и безопасности, был опубликован Р. Geisser в 2007 г. [8].

При использовании препаратов железа (III) на основе ГПК всасывание железа является активным и контролируемым организмом процессом, что делает невозможным передозировку этих препаратов. При приеме таких препаратов не возни-

Таблица 2

**Лекарственные формы пероральных препаратов железа, предназначенные для детей различного возраста, и содержание в них элементарного железа**

Препарат	Форма выпуска	Содержание элементарного железа
<b>Новорожденные дети</b>		
Мальтофер	капли	2,5 мг в 1 капле
<b>Дети до 3 лет</b>		
Актиферрин	капли	0,53 мг в 1 капле
Актиферрин	сироп	6,8 мг в 1 мл
Гемофер	капли	1,6 мг в 1 капле
Мальтофер	капли	2,5 мг в 1 капле
Мальтофер	сироп	10 мг в 1 мл
Орофер	сироп	10 мг в 1 мл
Феррум Лек	сироп	10 мг в 1 мл
<b>Дети в возрасте 3–6 лет</b>		
Актиферрин	сироп	6,8 мг в 1 мл
Мальтофер	сироп	10 мг в 1 мл
Тотема	раствор для приема внутрь	5 мг в 1 мл
Ферроплекс	драже	10 мг в 1 драже
Феррум Лек	сироп	10 мг в 1 мл
<b>Дети в возрасте 7–12 лет</b>		
Актиферрин	капсулы	34,5 мг в 1 капсуле
Гемофер пролонгатум	таблетки	105 мг в 1 таблетке
Мальтофер	таблетки	100 мг в 1 таблетке
Мальтофер	сироп	10 мг в 1 мл
Тардиферон	таблетки	80 мг в 1 таблетке
Тотема	раствор для приема внутрь	5 мг в 1 мл
Ферроплекс	драже	10 мг в 1 драже
Феррум Лек	таблетки	100 мг в 1 таблетке
<b>Подростки и взрослые</b>		
Актиферрин	капсулы	34,5 мг в 1 капсуле
Гемофер пролонгатум	таблетки	105 мг в 1 таблетке
Мальтофер	таблетки	100 мг в 1 таблетке
Мальтофер	раствор для приема внутрь	100 мг в 1 флаконе
Тардиферон	таблетки	80 мг в 1 таблетке
Феррум Лек	таблетки	100 мг в 1 таблетке

кает раздражения слизистой оболочки ЖКТ, полностью отсутствует этап окисления с переходом двухвалентного железа в трехвалентное и явлениями, характерными для солевых препаратов железа (высвобождение электронов, образование сво-

бодных радикалов, активация ПОЛ, повреждение клеток). Таким образом, нежелательные явления, описанные при использовании солевых препаратов железа, практически полностью отсутствуют при лечении препаратами железа (III) на основе ГПК (рис. 2).

Основными свойствами и преимуществами препаратов железа (III) на основе ГПК являются:

- высокая эффективность: темпы прироста концентрации Hb при применении солевых препаратов железа и препаратов железа (III) на основе ГПК примерно одинаковые;
- высокая безопасность, отсутствие риска передозировки, интоксикации и отравлений;
- отсутствие потемнения десен и зубов;
- приятный вкус;
- отличная переносимость, определяющая высокую комплаентность;
- отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами и продуктами питания;
- антиоксидантные свойства.

В табл. 1 приводится сравнительный анализ основных характеристик солевых препаратов железа и препаратов железа (III) на основе ГПК.

Одним из важных направлений развития мировой фарминдустрии явилась разработка разнообразных лекарственных форм препаратов железа, что особенно важно в педиатрической практике. В табл. 2 представлены лекарственные формы пероральных препаратов железа, используемые в лечении ЖДА у детей различного возраста. Теперь в арсенале врача имеются препараты, удобные для лечения новорожденных детей (капли), детей раннего (капли, сироп), дошкольного (сироп, раствор для приема внутрь, драже) и школьного (капсулы, таблетки, раствор для приема внутрь, драже) возраста, а также подростков и взрослых (таблетки, капсулы, раствор для приема внутрь).

В мире наметилась явная тенденция смены токсичных солевых препаратов железа на препараты железа (III) на основе ГПК, для которых характерны высокая комплаентность и значительно меньший процент нежелательных явлений. Этот процесс происходит и в России. Об этом свидетельствует рост объема продаж в России препаратов железа (III) на основе ГПК более чем на 200% в период 2000–2009 гг. на фоне снижения на 5% общего рынка продаж препаратов железа, в основном представленного солевыми препаратами железа.

В отечественной педиатрической практике многие годы врачи использовали так называемый трапециевидный терапевтический план лечения ЖДА (рис. 3). Этот план был рассчитан на использование солевых препаратов железа, так как других препаратов для лечения ЖДА тогда не существовало. В соответствии с этим планом в первые 3–5 дней дозу солевых препаратов железа постепенно повышали, чтобы не вызвать у больного раздражения слизистой оболочки ЖКТ. Полную (100%) дозу



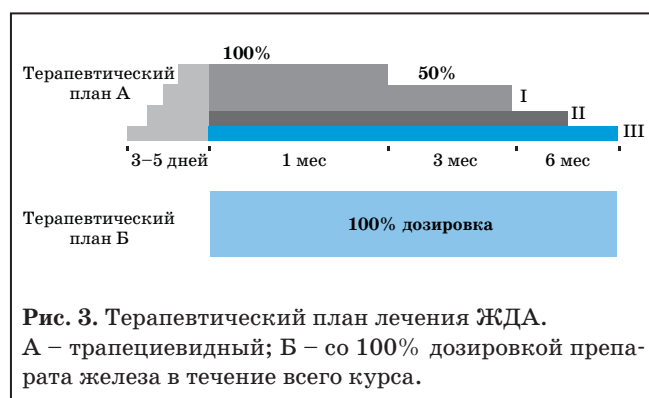


Таблица 3

**Возрастные терапевтические дозы пероральных солевых препаратов железа для лечения ЖДА у детей\***

Возрастная группа	Суточная доза элементарного железа
Дети до 3 лет	3 мг/кг
Дети старше 3 лет	45–60 мг
Подростки	до 120 мг

\*По данным [13].

солевого препарата железа применяли в течение 1,5–3 мес в зависимости от степени тяжести анемии с последующим ее снижением до 50% к окончанию лечения. Несмотря на то, что этот план был создан эмпирическим путем, а его эффективность не была доказана в ходе рандомизированных исследований, он широко применялся в отечественной педиатрической практике [9, 10].

Появление препаратов железа (III) на основе ГПК заставило усомниться в целесообразности использования трапециевидного плана и пересмотреть план лечения ЖДА. Для этого было проведено рандомизированное исследование по сравнению эффективности двух терапевтических планов лечения ЖДА различной степени тяжести у детей и подростков – традиционного трапециевидного (план А) и нового, предусматривающего прием 100% дозы препарата железа (III) на основе ГПК в течение всего периода лечения (план Б) (см. рис. 3). Всем пациентам независимо от терапевтического плана назначали препарат Мальтофер® («Vifor Int. Incorporation», Швейцария). В соответствии с планом А пациенты получали Мальтофер в дозе 3–8 мг/кг элементарного железа в сутки в зависимости от степени тяжести анемии, а в соответствии с планом Б – в дозе 5 мг/кг элементарного железа в сутки вне зависимости от степени тяжести анемии. В каждую группу были включены 32 ребенка и подростка в возрасте от 5 мес до 17 лет.

Исследование показало, что применение препарата железа (III) на основе ГПК в суточной дозе 5 мг/кг в течение всего курса лечения (план Б)

имеет преимущество перед традиционным планом лечения (план А), так как позволяет в стандартные сроки лечения восстановить запасы железа и достигнуть нормализации сыровоточного ферритина у 75% больных детей по сравнению с 46,9% при использовании плана А ( $p < 0,05$ ).

В процессе исследования также оценивали переносимость препарата Мальтофер. Незначительное количество (6,3%) нежелательных явлений (запор в течение 1-го месяца лечения) и 100% приверженность пациентов к лечению позволили заключить, что препарат железа (III) на основе ГПК является оптимальным препаратом для лечения ЖДА у детей и подростков [11, 12].

В настоящее время рекомендуется использовать дозировки солевых препаратов железа, рекомендуемые экспертами ВОЗ (табл. 3) [13], а препараты железа (III) на основе ГПК назначать из расчета 5 мг/кг массы тела ребенка. Подробные рекомендации по лечению ЖДА у детей и подростков с помощью современных препаратов железа приводятся в серии публикаций [1, 14–17].

ЖДА хорошо поддается лечению, выздоровление наступает в большинстве случаев. В случае неэффективности лечения ЖДА препаратами железа необходимо провести тщательный анализ каждого конкретного случая. Неэффективность лечения ЖДА препаратами железа может быть обусловлена применением низких доз препарата и/или неоправданно короткого курса лечения. Возможны также проблемы с всасыванием железа, причем считается, что людей с нарушенным всасыванием не так уж мало.

Крайне редко не удается достичь излечения ЖДА с помощью стандартной терапии пероральными препаратами железа. Такая анемия получила название железорефрактерной ЖДА (iron refractory iron deficiency anemia – IRIDA). Отсутствие ответа на лечение препаратами железа при IRIDA обусловлено наличием различных мутаций в гене Tmprss6 [18]. Для IRIDA характерны отсутствие ответа на терапию пероральными препаратами железа, частичный ответ на лечение парентеральными препаратами железа, хроническое течение заболевания и наличие семейных случаев. Предполагают, что обнаруженные мутации в гене Tmprss6 приводят к избыточному синтезу гепцидина – белка, который регулирует в организме два важных процесса – всасывание железа в двенадцатиперстной кишке и высвобождение его из макрофагов в процессе реутилизации [18–20]. Распространенность IRIDA пока неизвестна. Почти ежегодно описывают новые мутации, характерные для IRIDA [21].

### Заключение

В лечении ЖДА у детей и подростков необходимо применять современные препараты железа. Оригинальный метаболизм и свойства перораль-

ных препаратов железа (III) на основе на ГПК позволяют рекомендовать их широкое применение в педиатрической практике. Разработаны и успешно применяются лекарственные формы препаратов железа для различных возрастных групп. Рекомендуются использовать терапевти-

ческий план лечения ЖДА со 100% дозировкой в течение всего лечения как более эффективный. Причинами неэффективности лечения пероральными препаратами железа могут быть низкая дозировка, короткий курс лечения или железорефрактерная ЖДА.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Тарасова И.С., Чернов В.М. Принципы выбора препарата для лечения железодефицитной анемии у детей. *Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2011; 10 (1): 32–38.
2. Идельсон Л.И. Гипохромные анемии. М.: Медицина, 1981.
3. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Ежегодный сборник: <http://www.rlsnet.ru>.
4. Vidal 2011. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М.: АстраФармСервис, 2011.
5. Geisser P, Muller A. Iron pharmacokinetics after administration of ferric-hydroxide-polymaltose complex in rats. *Arzneimittelforschung*. 1984; 34 (11): 1560–1569.
6. Geisser P, Muller A. Pharmacokinetics of iron salts and ferric hydroxide-carbohydrate complexes. *Arzneimittelforschung*. 1987; 37 (1A): 100–104.
7. Geisser P. In vitro studies on interactions of iron salts and complexes with food-stuffs and medicaments. *Arzneimittelforschung*. 1990; 40 (7): 754–760.
8. Geisser P. Safety and efficacy of iron(III)-hydroxide polymaltose complex/a review of over 25 years experience. *Arzneimittelforschung*. 2007; 57 (6A): 439–452.
9. Румянцев А.Г., Коровина Н.А., Чернов В.М. и др. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей. Методическое пособие для врачей. М., 2004.
10. Финогенова Н.А., Чернов В.М., Морщакова Е.Ф. и др. Анемии у детей: диагностика, дифференциальная диагностика, лечение. Пособие для врачей-педиатров и гематологов. М.: МАКС Пресс, 2004.
11. Ожегов Е.А., Тарасова И.С., Ожегов А.М. и др. Сравнительная эффективность двух терапевтических планов лечения железодефицитной анемии у детей и подростков. *Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2005; 4 (1): 14–19.
12. Ожегов Е.А. Оптимизация лечения железодефицитной анемии у детей и подростков: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005.
13. WHO, UNICEF, UNU. IDA: prevention, assessment and control: report of joint WHO/UNICEF/UNU consultation. Geneva: WHO, 1998.
14. Тарасова И.С., Чернов В.М. Факторы, определяющие эффективность лечения детей с железодефицитной анемией. *Вопр. практ. пед.* 2011; 6 (3): 49–52.
15. Тарасова И.С. Железодефицитная анемия у детей и подростков. *Вопр. совр. пед.* 2011; 10 (2): 40–48.
16. Самсыгина Г.А., Казюкова Т.В., Левина А.А. Дефицит железа у детей и подростков. Уч. пособие для послевузовского профессионального образования врачей педиатров (УМО-581). М.: ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, 2009: 32 с.
17. Казюкова Т.В. Возрастные особенности метаболизма железа у детей и подростков в норме и патологии: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2009: 52 с.
18. Finberg K, Heeney M, Campagna D, et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat. Genet.* 2008; 40 (5): 569–571.
19. Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В. и др. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа. *Педиатрия*. 2008; 87 (1): 67–74.
20. Маянский Н.А., Семикина Е.Л. Гепсидин: основной регулятор обмена железа и новый диагностический маркер. *Вопр. диагностики в педиатрии*. 2009; 1 (1): 18–23.
21. Pellegrino RM, Coutinho M, D'Ascola D, et al. Two novel mutations in the tmprss6 gene associated with iron-refractory iron-deficiency anaemia (irida) and partial expression in the heterozygous form. *Br. J. Haematol.* 2012. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09198.x.