

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В ПЕДИАТРИИ

© Соболева М. К., 2004

М. К. Соболева

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЕРРОПРЕПАРАТОВ И ИХ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Новосибирская государственная медицинская академия, РФ

Железодефицитная анемия (ЖДА) продолжает оставаться важной медико-социальной проблемой не только из-за широкого ее распространения, но и в связи с развивающимися при ней довольно существенными нарушениями на клеточном, органном и тканевом уровнях, итогом которых является снижение интеллекта, дисгармония физического развития, дистрофия внутренних органов, эндокринных желез и достоверно частая заболеваемость вирусными инфекциями [1, 3, 10].

Вопросы безопасности и эффективности ферротерапии являются до сих пор весьма актуальными, так как препараты железа известны своими часто возникающими побочными эффектами, не всегда удовлетворительной переносимостью, в результате чего сроки лечения ЖДА, а тем более латентного дефицита железа (ЛДЖ), не всегда соответствуют стандарту. Весьма обескураживающие сведения о чрезвычайно низкой приверженности, или «комплаентности», при лечении ЖДА были недавно приведены Т. В. Казюковой и соавт. [3], согласно которым только 50—60% пациентов с ЖДА могут следовать рекомендациям врача и «выдерживать стандарт лечения».

Среди побочных эффектов препаратов, основу которых составляют соли двухвалентного железа, весьма часты следующие: прокрашивание эмали зубов и даже слизистой оболочки десен, тошнота, запоры, рвота, диарея [3, 5]. Все это, безусловно, побуждает к созданию новых, легко дозируемых, эффективных и безопасных препаратов железа и внедрению их в практику лечения ЖДА.

В последние годы появляются все новые и новые формы самых различных препаратов железа, переносимость и эффективность которых (в сравнении) изучены мало.

Цель настоящего исследования — сравнить эффективность и частоту побочных эффектов при использовании различных препаратов железа у де-

тей раннего возраста. В круг задач, которые стояли перед исследованием, входила оценка таких параметров, как переносимость препарата и приверженность лечению.

Исследование включало оценку эффективности и побочных эффектов при лечении ЖДА следующими препаратами железа: Актиферрин, Тотема, Гемофер, Мальтофер, Феррум-лек. Применяли только растворимые формы перечисленных препаратов (сироп, капли). Характеристика медикаментов, использованных для лечения ЖДА, представлена в табл. 1. В исследование, которое было открытым и клинически контролируемым, было включено 509 детей в возрасте от 6,5 до 24 месяцев. Исследование проводили в течение 1991—2002 гг. в г. Новосибирск.

Для лечения ЖДА были использованы лечебные (3—5 мг элементарного железа на кг массы в сутки) дозы элементарного железа [2], при достижении гемоглобина 110 г/л доза элементарного железа уменьшалась вдвое и терапия дефицита железа продолжалась еще 1—2,5 месяца в зависимости от выраженности исходной ЖДА [3].

Помимо рутинного клинического, обследование большинства пациентов включало общий клинический анализ крови, оценку среднего корпускулярного объема эритроцитов (MCV), среднего содержания гемоглобина в эритроцитах (MCH), которые проводили на гематологическом анализаторе «Cobas micro», определение концентрации сывороточного железа (СЖ), общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС) феррозиновым методом с использованием коммерческих наборов «Віокон», концентрацию ферритина в сыворотке крови (СФ) — радиоиммунохимическим методом с помощью коммерческих наборов «ИРМО»-ферритин.

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью пакета прикладных программ Excell, с использованием критерия Стьюдента. Достоверными считали отличия при $p < 0,05$.

Клиническая картина ЖДА, причины ее развития у всех включенных в исследование пациентов

Таблица 1

**Характеристика препаратов железа, использованных для лечения
ЖДА у детей раннего возраста**

Препарат	Соединение железа в препарате	Фирма-производитель	Кол-во элементарного Fe, мг
Актиферрин, капли	Сульфат Fe (II) в комплексе с D, L-серинном	«Ratiofarm» Германия	9,8 в 1 мл
Актиферрин, сироп	То же	То же	34,5 в 5 мл
Гемофер	Хлорид Fe (II)	«Pofa» Польша	1,5 в 1 капле
Тотема	Глюконат Fe (II)	«Innotec» Франция	50 в 10 мл
Мальтофер, капли	Fe (III) в комплексе с полимальтозой	«Vifog» Швейцария	50 в 1 мл
Мальтофер, сироп	Fe (III) в комплексе с полимальтозой	«Vifog» Швейцария	50 в 5 мл
Феррум-лек, сироп	Fe (III) в комплексе с полимальтозой	«Lek» Словения	50 в 5 мл

были классическими и полностью соответствовали подобным описаниям этого заболевания у детей раннего возраста, приведенным ранее [1, 6, 7]. Значительную часть (55%) составили дети с бурным ростом (ежемесячные прибавки массы тела более 900—1000 г) на первом году жизни, а также дети из двоен и недоношенные во 2-м полугодии жизни (20%). Практически у всех обследованных выявлены дефекты вскармливания (чаще избыток в рационе манной каши, приготовленной на нативном коровьем молоке; ранее — до 8 мес жизни — введение в рацион нативного коровьего молока, кефира, позднее введение или недостаточное количество мясного фарша в рационе), в перинатальном анамнезе у 18% обследованных фигурировала преждевременная отслойка плаценты, у 26% отмечался неустойчивый стул и склонность к его учащению, объясняемые дисбиозом кишечника и интестинальным синдромом, сопровождающим атопический дерматит.

Таким образом, в качестве основных причин дефицита железа у детей, включенных в данное исследование, фигурировали все, удовлетворяющие традиционным представлениям об этиологии ЖДА в этом возрасте, — повышенные потребности организма в железе, алиментарный дефицит элемента и его повышенные потери, а также дефицит железа при рождении. Следует отметить, что длившаяся несколько десятилетий дискуссия о возможной роли дефицита железа, возникающего

анте- и интранатально, в генезе ЖДА у детей, особенно в раннем возрасте, завершилась, наконец, подтверждением [8, 9] концепции отечественных классиков ЖДА [1], всегда отводивших этому фактору важную роль в генезе ЖДА.

Все больные, включенные в исследование, были рандомизированы по тяжести ЖДА, основным ориентиром была концентрация гемоглобина (табл. 2, 3).

Таблица 2

Гематологическая характеристика обследованных детей раннего возраста с ЖДА до начала ферротерапии

Показатели	Легкая ЖДА	Среднетяжелая ЖДА	Тяжелая ЖДА
Hb, г/л	100,5 ± 2,6	78,1 ± 1,9	64,8 ± 1,9
MCH, пг	28,4 ± 0,7	25,7 ± 0,4	21,4 ± 0,5
MCV, фл	76,1 ± 0,9	72,1 ± 1,7	64,7 ± 1,5
СЖ, мкм/л	8,8 ± 1,9	7,6 ± 0,8	5,4 ± 1,2
ОЖСС, мкм/л	76,9 ± 3,1	83,7 ± 1,7	92,1 ± 2,4
ПНЖ, %	13,5 ± 1,4	9,4 ± 1,3	5,2 ± 2,7
СФ, нг/мл	8,3 (7,2—11,4)	4,9 (3,0—9,6)	3,2 (0—9,8)

Таблица 3

Распределение больных ЖДА в зависимости от ферропрепаратов, использованных для лечения

Препарат	n	Легкая ЖДА	Средне-тяжелая ЖДА	Тяжелая ЖДА
Актиферрин	155	47	59	49
Гемофер	82	29	36	17
Мальтофер	91	39	31	21
Тотема	102	42	32	28
Феррум-лек	79	22	30	27

При оценке эффективности терапии оценивали выраженность нарастания числа ретикулоцитов и сроки наступления «ретикулоцитарного криза», темпы прироста гемоглобина, время достижения субоптимальных концентраций гемоглобина и его нормализацию.

Терапию Актиферрином полностью завершили 132 пациента из 155 (85%), Гемофером — 40 из 79

(50,6%), Мальтофером — 76 из 82 пациентов (93%), Тотемой — 72 из 102 (70,5%), Феррум-леком — 73 из 79 пациентов (92%). Основными причинами прекращения терапии ЖДА указанными препаратами были побочные эффекты препаратов, и, по-видимому, не всегда удовлетворяющие ребенка органолептические свойства препаратов. Наиболее высокая приверженность лечению отмечалась при приеме Феррум-лека и Мальтофера (92% и 93% соответственно), уступали этим двум препаратам по показателю приверженности Актиферрин (85%) и Тотема (70,5%), и, наконец, наиболее низкая приверженность (50,6%) была выявлена при использовании в лечении ЖДА Гемофера. Наши данные о развитии побочных эффектов в связи с приемом ферропрепаратов свидетельствуют о том, что чаще эти эффекты развиваются при среднетяжелой и тяжелой ЖДА, что связано, по-видимому, с наличием сидеропенической гастроэнтеропатии. Последняя, как известно, является важнейшим звеном порочного круга при ЖДА [3, 6]. С одной стороны, дистрофия слизис-

Таблица 4

Эффективность препаратов железа в лечении легкой ЖДА у детей раннего возраста

Препарат	Гемоглобин, г/л							
	Сроки обследования, дни							
	до терапии P ₁	14—16 P ₂	28—30 P ₃	36—37 P ₄	48—49 P ₅	60—62 P ₆	75—76 P ₇	86—90 P ₈
Актиферрин (0,58 ± 0,02 г/л) ¹⁾ а-г* а-м* а-ф*	98,1 ± 1,9	101,9 ± 2,4	108,1 ± 2,9 P ₁₋₃ *	119,1 ± 1,7 а-г* а-ф* P ₃₋₄ *	126,1 ± 2,1 а-г* а-г* а-м* а-ф* P ₄₋₅ *	н.д.	н.д.	н.д.
Гемофер (0,25 ± 0,01 г/л) ¹⁾ а-г* г-г* г-м* г-ф*	102,2 ± 1,1	104,7 ± 1,9	106,0 ± 0,9 P _{1,2-3} *	109,1 ± 2,1 P ₁₋₄ *	114,1 ± 1,9 P ₄₋₅ *	118,0 ± 1,7 P ₄₋₆ *	121,4 ± 2,1 P ₄₋₇ *	126,0 ± 1,9 P ₇₋₈ *
Тотема (0,39 ± 0,04 г/л) ¹⁾	100,2 ± 1,4	101,1 ± 1,7	105,2 ± 0,8 P _{1,2-3} *	115,3 ± 1,6 г-г* P ₃₋₄ * P ₂₋₄ *	120,7 ± 2,4 г-г*	124,1 ± 1,1 г-г* P ₄₋₆ *	н.д.	н.д.
Мальтофер (0,42 ± 0,03 г/л) ¹⁾ т-м*	101,3 ± 2,4	103,8 ± 1,9	106,2 ± 0,8 P _{1,2-3} *	115,2 ± 1,6 P ₃₋₄ * P ₂₋₄ *	120,7 ± 2,4 P _{2-3,5} * P ₄₋₅ *	127,1 ± 1,4 м-г* м-г* P ₅₋₆ *	н.д.	н.д.
Феррум-лек (0,42 ± 0,04 г/л) ¹⁾ т-ф*	100,8 ± 2,7	102,1 ± 1,7	107,0 ± 2,1 P _{1,2-3} *	114,1 ± 2,0 P ₃₋₄ *	121,4 ± 1,9 P ₄₋₅ *	126,3 ± 1,9	н.д.	н.д.

Здесь и в табл 5 и 6: а-г — сравнение Актиферрина с Гемофером, г-г — Гемофера с Тотемой, м-г — Мальтофера с Гемофером, м-т — Мальтофера с Тотемой, м-ф — Мальтофера с Феррум-леком, а-ф — Актиферрина с Феррум-леком; ¹⁾ прирост гемоглобина в сутки; *p < 0,05; н.д. — нет данных.

Таблица 5

Эффективность препаратов железа в лечении среднетяжелой ЖДА у детей раннего возраста

Препарат	Гемоглобин, г/л							
	Сроки обследования, дни							
	до терапии P ₁	14—16 P ₂	28—30 P ₃	36—37 P ₄	48—49 P ₅	60—62 P ₆	75—76 P ₇	86—90 P ₈
Активферрин (0,85 ± 0,06 г/л) ¹⁾ а-г* а-г*	75,6 ± 2,1	79,1 ± 1,4	89,4 ± 1,9 а-г* а-г* а-м, ф* P _{1,2-3} *	97,0 ± 1,1 а-г* а-г* P _{1,2,3-4} *	112,5 ± 1,4 а-г* а-г* а-м, ф*	121,0 ± 2,3 P ₅₋₆ *	128,1 ± 1,9 P ₆₋₇ *	н.д.
Гемофер (0,40 ± 0,02 г/л) ¹⁾ г-м* г-ф*	77,0 ± 0,9	78,8 ± 1,1	82,1 ± 1,4 P _{1,2-3} *	86,3 ± 0,9 P _{1,2,3-4} *	90,8 ± 1,5 P _{1,2,3,4} *	98,8 ± 1,7 P ₄₋₅ *	106,8 ± 2,4 P ₆₋₇ *	112,0 ± 1,0 P ₇₋₈ *
Тотема (0,43 ± 0,01 г/л) ¹⁾ т-ф* т-ф*	76,4 ± 1,1	78,0 ± 2,1	83,4 ± 1,7 P _{1,2-3} *	89,9 ± 1,9 P ₃₋₄ *	92,5 ± 0,9	97,7 ± 2,1 P ₅₋₆ *	108,9 ± 1,1 P _{1,2,3,4,5,6-7} *	115,5 ± 0,8 P ₇₋₈ *
Мальтофер (0,56 ± 0,03 г/л) ¹⁾	75,0 ± 0,9	78,1 ± 1,1 P ₁₋₂ *	81,6 ± 0,8 P _{1,2-3} *	98,0 ± 1,2 P ₃₋₄ *	103,2 ± 2,1	114,1 ± 1,5 P _{3,4,5-6} *	120,3 ± 0,8 P ₆₋₇ *	124,1 ± 1,1
Феррум-лек (0,52 ± 0,02 г/л) ¹⁾	77,4 ± 1,6	79,6 ± 1,9	83,7 ± 1,2 P _{1,2-3} *	100,2 ± 1,1 P ₃₋₄ *	102,9 ± 1,5	112,1 ± 1,9 P _{3,4,5-6} *	121,0 ± 1,4 P ₆₋₇ *	123,9 ± 1,7

Таблица 6

Эффективность препаратов железа в лечении тяжелой ЖДА у детей раннего возраста

Препарат	Гемоглобин, г/л							
	Сроки обследования, дни							
	до терапии P ₁	14—16 P ₂	28—30 P ₃	36—37 P ₄	48—49 P ₅	60—62 P ₆	75—76 P ₇	86—90 P ₈
Активферрин (0,70 ± 0,04 г/л) ¹⁾ а-г* а-г*	66,4 ± 1,0	70,8 ± 2,1	78,7 ± 0,6 P _{1,2-3} *	89,7 ± 1,7 а-г* P _{1,2,3-4} *	96,8 ± 1,5 P _{1,2,3,4-5} *	114,8 ± 2,0 P ₅₋₆ *	119,9 ± 0,8	127,5 ± 1,5 P _{6,7-8} *
Гемофер (0,55 ± 0,03 г/л) ¹⁾	68,0 ± 0,7	72,6 ± 1,4	77,9 ± 1,8 P _{1,2-3} *	83,5 ± 1,9 P ₃₋₄ *	92,7 ± 2,5 P ₄₋₅ *	104,6 ± 1,0 P ₅₋₆ *	109,3 ± 1,4	116,2 ± 2,1 P _{6,7-8} *
Тотема (0,54 ± 0,03 г/л) ¹⁾ т-м, ф*	69,0 ± 0,8	71,9 ± 1,8	76,6 ± 2,2 P _{1,2-3} *	85,9 ± 1,7 P _{1,2,3-4} *	93,2 ± 1,8 P ₄₋₅ *	106,6 ± 1,4 P ₅₋₆ *	111,8 ± 1,9 P _{5,6-7} *	116,9 ± 1,4 P _{6,7-8} *
Мальтофер (0,67 ± 0,04 г/л) ¹⁾	65,8 ± 2,1	74,4 ± 0,8 P ₁₋₂ *	80,5 ± 1,3 P _{1,2-3} *	90,2 ± 1,5 м-г* P ₃₋₄ *	101,2 ± 0,9 P _{1,2,3,4-5} *	111,4 ± 0,6 P ₅₋₆ *	117,9 ± 1,3 P ₆₋₇ *	125,1 ± 0,9 P ₇₋₈ *
Феррум-лек (0,66 ± 0,03 г/л) ¹⁾	66,9 ± 1,8	73,8 ± 1,1 P ₁₋₂ *	78,9 ± 2,3 P _{1,2-3} *	90,6 ± 1,8 ф-г* P ₃₋₄ *	100,1 ± 1,2 P ₄₋₅ *	112,6 ± 0,7	116,9 ± 1,7 P ₆₋₇ *	125,4 ± 1,1 P ₇₋₈ *

той оболочки ЖКТ является следствием сидеропении, приводящей к снижению в клетках эпителия ЖКТ железозависимых и железосодержащих ферментов, а с другой стороны, она, усугубляя дефицит элемента в связи с ограничением возможности его всасывания, создает особые проблемы при лече-

Таблица 7

Частота побочных эффектов при использовании различных препаратов железа

Побочные эффекты	Частота, %				
	Актиферрин	Гемофер	Тотема	Мальтофер	Феррум-лек
Тошнота	3	12	6	—	—
Рвота	—	2	4	—	—
Запоры	—	—	—	6	8
Срыгивание	12	12	10	—	2
Учащение стула	15	20	10	—	—
Коллаптоидное состояние	—	—	2	—	—
Прокрашивание эмали зубов	10	10	12	—	—
Прокрашивание десен	8	4	8	—	—
Принимали препарат с удовольствием	50	30	65	100	100
Приверженность лечению	85	51	71	93	92

нии среднетяжелой и тяжелой ЖДА у детей грудного возраста, во многом определяя переносимость лечения и, следовательно, приверженность ему.

Результаты изучения эффективности ферротерапии свидетельствуют о том, что у всех включенных в исследование пациентов «ретикулоцитарный криз» наступал в сроки 14—18 дней, в это же время наблюдался незначительный рост концентрации гемоглобина (более заметный при среднетяжелой и тяжелой ЖДА).

Прирост концентрации гемоглобина под влиянием препаратов железа был самым медленным при легкой ЖДА (табл. 4) и более быстрым при тяжелой ЖДА (табл. 5, 6). На это обстоятельство — более быстрые темпы прироста гемоглобина при тяжелой ЖДА — давно обратили внимание В. П. Билярина и Л. М. Казакова [1]. Независимо от тяжести ЖДА, более быстрый прирост концентрации гемоглобина наблюдался под влиянием терапии Актиферрином. Особенно отчетливо эта тенденция прослеживалась при лечении легкой и среднетяжелой ЖДА. В то же время при тяжелой ЖДА эти параметры прироста гемоглобина оказались практически одинаковыми для пациентов, получающих Актиферрин, Мальтофер и Феррум-лек. Независимо от тяжести ЖДА, темпы прироста гемоглобина были самыми низкими при использо-

вании Гемофера. Терапия последним, кроме того, характеризовалась самой низкой приверженностью и высокой частотой побочных эффектов (табл. 7). Тотема при легкой ЖДА превосходит Гемофер по темпам прироста гемоглобина, при среднетяжелой и тяжелой ЖДА эффективность этих двух препаратов сопоставима, но терапия Тотемой сопровождается меньшим, чем терапия Гемофером, количеством побочных эффектов.

Проведенные исследования выявили высокую эффективность Актиферрина, Мальтофера и Феррум-лека при ЖДА независимо от степени ее выраженности. При среднетяжелой и особенно отчетливо при тяжелой ЖДА Мальтофер, Феррум-лек и Актиферрин сопоставимы по эффективности, но по параметрам приверженности и отсутствию побочных эффектов значительно превосходят Актиферрин, Тотему и Гемофер. Таким образом, Мальтофер и Феррум-лек являются препаратами выбора при лечении ЖДА различной степени тяжести, им должно отдаваться предпочтение при лечении ЖДА у детей, имеющих диспептический синдром до начала терапии.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала
<http://www.pediatrics-journal.ru> № 1/2004, приложение № 2.