

УДК 615.273:615.03

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА (ОБЗОР)****С.В. Кононова, В.Б. Кузин, Л.В. Ловцова, И.А. Зуева, А.А. Ганенков,**
ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития»**Ловцова Любовь Валерьевна** – e-mail: farmnnov@mail.ru

В обзоре рассматриваются принципы фармакотерапии железодефицитной анемии, приводятся современная классификация железосодержащих препаратов, особенности фармакокинетики препаратов различных фармакологических групп (двух- и трехвалентного железа), а также возможные побочные эффекты ферропрепаратов и механизмы их развития. Освещаются вопросы клинико-экономического анализа применения лекарственных препаратов железа.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, препараты железа, клинико-экономический анализ.

The article deals with the principles of pharmacotherapy of iron deficiency anemia, there are given the modern classification of iron-containing preparations, peculiarities of pharmacokinetics of preparations of different pharmacological groups (ferrous iron and ferric iron) and also the possible side effects of ferropreparations and mechanisms of their development. The issues of clinicoeconomic analysis of the use of medicaments of iron are also covered in the article.

Key words: iron deficiency anemia, medicaments of iron, clinicoeconomic analysis

Железодефицит – состояние, при котором наблюдается уменьшение содержания железа в организме по сравнению с нормой. У взрослого здорового человека в организме в среднем содержится около 3–5 г железа (40–50 мг Fe/кг массы тела). Около 75% составляет так называемое «функциональное» железо (в составе гемоглобина, миоглобина, гемовых и негемовых энзимов), менее 1% – «транспортное» железо (трансферрин) и 25% – запасы железа (ферритин, гемосидерин) [1].

Патогенез железодефицита отражает прогрессирующее истощение запасов железа и связанные с этим нарушения функций железо-зависимых ферментов, рецепторов и других белков. Клинически это проявляется развитием железодефицитной анемии (ЖДА), при которой происходит снижение наполнения гемоглобина железом с последующим уменьшением содержания гемоглобина в эритроците, а также угнетение эритропоэза из-за дефицита железа, развивающегося вследствие несоответствия между поступлением и расходом железа [2].

Принципы лекарственной терапии ЖДА были сформулированы Л.И. Идельсоном (1981) [3] и являются основой действующего в настоящее время стандарта лечения железодефицитной анемии [4]. Основными их постулатами являются:

- невозможно купировать ЖДА только диетой, без назначения препаратов железа. Максимальное количество железа, которое может всосаться из пищи, – 2,5 мг/сут. В то же время из современных лекарственных препаратов, содержащих двухвалентные соли железа, оно усваивается в 15–20 раз больше;
- при ЖДА не следует прибегать к гемотрансфузиям без жизненных показаний. Показания для гемотрансфузии могут возникнуть при уровне гемоглобина 40–50 г/л;
- патогенетически обоснованным является применение только препаратов железа;
- предпочтителен прием препаратов железа внутрь;
- парентеральное введение препаратов железа ограничивается специальными показаниями, в частности, при нарушениях всасывания железа;

- назначать достаточные дозы препаратов железа на длительный срок и устранять не только анемию, но и дефицит железа;

- не следует прекращать лечение препаратами железа после нормализации содержания гемоглобина и эритроцитов, поскольку установлено, что нормализация уровня гемоглобина еще не означает восстановления запасов железа в организме.

Для этой цели эксперты ВОЗ рекомендуют после 2–3-месячного лечения и ликвидации гематологической картины анемии продолжать терапию еще в течение 2–3 месяцев уменьшенными вдвое дозами того препарата, который принимал пациент. Восстановив запасы железа, целесообразно еще 6 месяцев принимать небольшие дозы железосодержащих препаратов [5].

При недостаточной эффективности препаратов железа целесообразно включать в комплексную терапию антиоксиданты (токоферол, унитиол), мембраностабилизаторы и липотропные средства (эссенциале, липостабил), гипербарическую оксигенацию [6].

Терапия проводится преимущественно пероральными препаратами железа. В настоящее время на рынке имеется более 30 наименований пероральных препаратов железа и около 70 поливитаминных комплексов, содержащих в составе железо [7].

Препараты железа классифицируют в зависимости от способа введения: препараты железа для приема внутрь (содержащие двух- или трехвалентное железо, которые могут быть монокомпонентными или комбинированными), а также препараты железа для парентерального введения, содержащие трехвалентное железо в виде комплекса с дестраном, сахарозой или глюконатом натрия [8].

Существует также классификация железосодержащих препаратов, основанная на различии механизмов всасывания железа из препаратов, содержащих двухвалентное железо (ионные, солевые соединения железа), а также из препаратов, содержащих трехвалентное железо (неионные соединения железа).

Препараты двухвалентного железа, такие как железа сульфат, железа хлорид, железа fumarat, обладают хорошей растворимостью, высокой диссоциационной способностью. Железа сульфат является основным соединением, входящим в состав монокомпонентных и комбинированных ферропрепаратов, поскольку характеризуется высокой степенью всасывания железа (10%) и наименьшей токсичностью. Хуже всего всасывается железо при приеме хлоридных соединений (менее 4%), они же чаще всего вызывают побочные реакции [9].

Попадая в желудочно-кишечный тракт, соединения двухвалентного железа проникают в мукозные клетки слизистой оболочки кишечника, а затем в кровяное русло преимущественно посредством механизма пассивной диффузии. В мукозных клетках желудочно-кишечного тракта соедине-

ния двухвалентного железа окисляются феррооксидазой-1, происходит процесс окисления Fe (II) в Fe (III) и связывание последнего с трансферрином и ферритином с образованием пула депонированного железа, которое по мере необходимости используется в железозависимых реакциях (металлоферменты, продукция ИЛ-2) или синтезе железосодержащих молекул (гемоглобин, миоглобин) [10].

Терапия железодефицитных состояний – процесс очень длительный. При этом суточная доза препарата определяется этапом терапии. Количество таблеток, капсул, капель подбирается с учетом содержания двухвалентного железа в одной таблетке или капсуле. При выборе конкретного препарата и оптимального режима дозирования необходимо иметь в виду, что при развитии ЖДА всасывание железа увеличивается по сравнению с нормой и составляет 25–30% (при нормальных запасах железа – всего 3–7%), поэтому необходимо назначать от 100 до 300 мг двухвалентного железа в сутки. Применение более высоких доз нецелесообразно, поскольку всасывание железа при этом не увеличивается. Субъективное улучшение состояния больного обычно наблюдается через 48 часов после начала лечения. Максимальный ретикулоцитоз (ретикулоцитарный криз) регистрируется на 8–12-е сутки. Полная нормализация уровня гемоглобина обычно происходит на 6–8-й неделе (иногда отмечается скачкообразное повышение уровня гемоглобина).

В связи с необходимостью длительного применения железосодержащих препаратов актуальным является вопрос об их нежелательных реакциях. Частота и выраженность последних зависят как от самого препарата, так и его дозировки. Наиболее часто осложнения наблюдаются при применении ионных ферропрепаратов, это – покраснение кожи, металлический привкус во рту, снижение аппетита, потемнение зубов и десен, диспептические явления (тошнота, чувство переполнения желудка, рвота, запор, диарея), боли в эпигастриальной области, некроз слизистой кишечника [11].

На опасность возникновения гемосидероза и гепатотоксического действия двухвалентного железа при истощении транспортной способности сыворотки крови указывает в своих исследованиях Sas G. [12]. Высокий уровень сывороточного железа способствует изменению иммунного статуса и обострению хронических инфекций [13]. Препараты сульфата железа способны вызывать изъязвления слизистой полости рта [14].

Возникновение побочных реакций, в значительной степени, связано с тем, что железо относится к металлам-переносчикам и является мощным катализатором образования свободных радикалов и активных форм кислорода [15, 16]. Так, добавление *in vitro* к сыворотке крови солей двухвалентного железа сопровождается повышением хемилюминесценции плазмы крови, что вызвано, главным образом, перекисным окислением суммарной фракции липопротеинов низкой и очень низкой плотности, накоплением продуктов перекисного окисления липидов, в частности, диеновых

конъюгатов, малонового диальдегида, играющих существенную роль в повреждении различных биомембран и эндотелия сосудистой стенки [17].

Поскольку в состав ферритина и трансферрина включается трехвалентное железо, то в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта препараты, содержащие соли двухвалентного железа, подвергаются окислению с образованием свободных радикалов, которые вызывают развитие оксидативного стресса со стороны органов пищеварения более чем у 20% больных [18].

Вместе с тем, в ряде исследований показано, что не все препараты, содержащие железо, обладают способностью к активации свободно-радикальных процессов. Так, применение препаратов солей железа, таких как «Железа сульфат / кислота фолиевая / цианокобаламин / кислота аскорбиновая», а также «Железа сульфат / кислота аскорбиновая» у больных ЖДА сопровождалось уменьшением содержания малонового диальдегида в плазме крови, что свидетельствовало о снижении интенсивности процесса перекисного окисления липидов. При этом генерация активных форм кислорода, а также активность антиоксидантных ферментов плазмы существенно не менялась [19, 20].

Для снижения вероятности развития побочных эффектов были разработаны препараты нового поколения, представляющие собой многомолекулярные комплексы трехвалентного железа, в том числе железа (III) гидроксид полимальтозат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, утвержденный Распоряжением Правительства РФ от 30.12.2009 № 2135-р. Биодоступность этих препаратов сопоставима с препаратами солей двухвалентного железа [21].

Исследование острой токсичности соединений двух- и трехвалентного железа показало, что средняя летальная доза (DL₅₀) сульфата железа составила 230 мг/кг, глюконата – 430 мг/кг, фумарата – 630 мг/кг, а гидроксид полимальтозного комплекса – 2000 мг/кг, что свидетельствует о низкой токсичности последнего [22].

Изучение распределения в организме экспериментальных животных гидроксид полимальтозного комплекса железа выявило, что данное соединение обнаруживается, в основном, в ретикулоэндотелиальной системе, где происходит постепенная утилизация препарата и инкорпорация железа эритроцитами [22].

Изучение хронической токсичности при пероральном применении гидроксид полимальтозного комплекса показало отсутствие у него мутагенной активности [23].

Сравнение влияния сульфата железа и гидроксид полимальтозного комплекса железа на процесс окрашивания пластика, фарфора, зубов у детей показало, что железа сульфат в 30% случаев приводил к появлению темных пятен, в то время как гидроксид-полимальтозный комплекс не оказывал подобных эффектов [24].

Следует отметить и особенности фармакокинетики препаратов двух- и трехвалентного железа. Солевые препараты железа в просвете кишечника взаимодействуют с компонентами пищи и лекарственными препаратами (оксалатами, танинами, антацидами, тетрациклинами, левомицетином, пенициллинами), что затрудняет абсорбцию железа [25]. Применение препаратов трехвалентного железа одновременно с тетрациклинами, антацидами и компонентами пищи не влияет на процессы абсорбции препарата [26, 27].

Абсорбция железа в виде многомолекулярного комплекса происходит путем активного всасывания, через щеточную каемку мембраны, на белке-переносчике. В последующем железо высвобождается для связывания с трансферрином и ферритином и депонируется, расходуясь по мере необходимости. Физиологические процессы саморегулирования при этом полностью исключают возможность передозировки и отравления. При этом возможно прекращение резорбции по принципу обратной связи [28].

Однако следует учитывать, что хотя скорость всасывания гидроксид полимальтозного комплекса железа за сутки составляет 30%, а двухвалентного железа сульфата с кислотой аскорбиновой – 25%, все же прирост гемоглобина в более ранние сроки и наиболее выраженный наблюдается при применении именно препарата двухвалентного железа [29]. На более высокие темпы прироста гемоглобина при применении препаратов солей железа по сравнению с препаратами железосодержащих комплексов указывают в своих исследованиях Л.И. Дворецкий и Е.А. Заспа [30].

При этом результаты исследований последних лет свидетельствуют, что при применении препаратов трехвалентного железа также возможно повреждение структурных элементов желудочно-кишечного тракта, а также различных органов и систем. Это связано с тем, что при аноксии восстановление ионов трехвалентного железа до двухвалентного с последующим переносом электронов с двухвалентного железа на перекись водорода приводит к появлению гидроксил-радикала, вызывающего апоптоз [31, 32].

Это оказывает токсическое действие на функцию печени, сердечно-сосудистой системы, нарушает гормональный статус, вызывает дисфункцию иммунной системы [33].

В связи с вышеизложенным выбор препаратов железа для ферротерапии является весьма сложной задачей. С одной стороны, нивелировать симптомы железодефицитного состояния можно, используя большой ассортимент препаратов железа, представленных сегодня на фармацевтическом рынке. Для этого необходимо подобрать адекватно ситуации оптимальное содержание железа, применяемого перорально. С другой стороны, пациенты, как правило, относятся к различным возрастным группам и имеют сопутствующие заболевания, различные ситуации железодефицитного состояния. Поэтому актуальной является проблема дифференцированного выбора препарата железа с учетом не только эффективности, но и переносимости, а также приверженности

к проводимой терапии. Целью такого выбора является использование препарата, обладающего наибольшей эффективностью в расчете на единицу стоимости [34]. Решение поставленной задачи представляется возможным с использованием методов фармакоэкономического анализа.

Фармакоэкономические исследования представляют собой комплексную оценку медицинской, социальной и экономической эффективности лечения. При этом оцениваются как экономические преимущества клинического применения лекарственных препаратов, так и затраты, и результаты лечения.

Что касается проведения клинико-экономического анализа в гематологии, то большинство работ из базы данных Университета Йорка по экономическим исследованиям в гематологии представляют результаты анализа методом «затраты-эффективность» (CEA – cost-effectiveness analysis). В России сравнительный экономический анализ используемых медицинских вмешательств начал проводиться сравнительно недавно – с 1998 года [35].

В работе П.А. Воробьева [29] указывается, что цены на железосодержащие препараты могут отличаться в 10–15 раз, в связи с чем больных и врачей волнует соотношение стоимости и получаемого положительного эффекта от проведенной терапии. При этом известно, что эффективность препаратов железа прямо пропорциональна содержанию в них двухвалентного железа, поэтому для оценки показателя «стоимость-эффективность» цена должна быть приведена к количеству железа, содержащемуся в 1 таблетке. В качестве примера проводится анализ нескольких железосодержащих препаратов, на основании которого автор делает вывод, что наименьшая стоимость 100 мг двухвалентного железа отмечается у препарата «Железа сульфат /кислота аскорбиновая» (Сорбифер Дурулес) (таблица), следовательно, указанный препарат является наиболее экономически обоснованным по показателю «стоимость-эффективность» [29].

В последующем П.А. Воробьев с соавт. [34] обосновали необходимость проведения фармакоэкономического анализа не только с учетом затрат на «определенную дневную дозу» (ОДД) лекарственного средства, при котором стоимость курса лечения ферропрепаратами оценивается не только с учетом содержания в них двухвалентного железа, но и сравнительной проверки клинической эффективности этих препаратов.

Как отмечают авторы [34], хотя концепция ОДД была разработана Всемирной организацией здравоохранения и применима в ситуациях, когда имеется прямой дозозависимый эффект (например, когда известно, что эффективность железосодержащих препаратов прямо пропорциональна содержанию в них двухвалентного железа), все же считается, что этот метод может использоваться при проведении клинических исследований и не должен учитываться при экономических расчетах, поскольку такой расчет является ориентировочным.

ТАБЛИЦА.

Стоимостные характеристики железосодержащих препаратов, руб.

Наименование препарата	Количество двухвалентного железа в 1 таблетке	Средняя цена 1 таблетки	Стоимость 100 мг двухвалентного железа
Актиферрин-20	34,5	3,4	9,86
Актиферрин-50	34,5	3,29	9,53
Гемофер пролонгатум	105	1,58	1,505
Гино-тардиферон	80	5,03	6,29
Сорбифер Дурулес	100	1,36	1,36
Тардиферон 80	80	4,22	5,275
Фенюльс	45	2,27	5,044
Ферроградумет	105	2,06	1,962
Ферроплекс	10	0,63	6,3

В связи с вышеизложенным, как указывают авторы, целесообразно проведение фармакоэкономического анализа с помощью метода «затраты-эффективность» и определением реальной клинической эффективности препаратов. В качестве примера авторы приводят расчет затрат на ОДД, а также показателя «затраты-эффективность» для двух препаратов – «Железа сульфат /кислота аскорбиновая» и «Железа сульфат /тиамина моноклорид /рибофлавин /кислота аскорбиновая /никотинамид /кислота пантотеновая /пиридоксина гидрохлорид». Анализ, выполненный на основании расчета затрат на ОДД, показал, что стоимость курса лечения препаратом «Железа сульфат /кислота аскорбиновая» составила от 84 до 168 рублей, а препаратом «Железа сульфат /тиамина моноклорид /рибофлавин /кислота аскорбиновая /никотинамид /кислота пантотеновая /пиридоксина гидрохлорид» – от 151 до 361 рубля (в зависимости от цен на препараты по прайс-листам различных фирм), то есть соотношение по ОДД было примерно в 2 раза в пользу первого из указанных препаратов. При проведении фармакоэкономического анализа методом «затраты-эффективность» была определена клиническая эффективность исследуемых препаратов железа, в частности, прирост уровня гемоглобина при лечении первым из указанных препаратов составил 25,42 г/л, а вторым – 15 г/л. Рассчитанный с учетом полученных данных показатель «затраты-эффективность» для препарата «Железа сульфат /кислота аскорбиновая» равнялся 3,305–6,609 руб./г(л Hb), а для препарата «Железа сульфат /тиамина моноклорид /рибофлавин /кислота аскорбиновая /никотинамид /кислота пантотеновая /пиридоксина гидрохлорид» – 10,07–24,07 руб./г(л Hb), то есть соотношение затрат и эффективности в этом случае уже в 3–4 раза было в пользу препарата «Железа сульфат /кислота аскорбиновая».

Таким образом, в настоящее время весьма актуальной является проблема сравнения не только клинической, но и экономической эффективности различных препаратов двухвалентного железа (моноклоридных и комбинированных),

а также препаратов трехвалентного железа, в том числе входящих в стандарт лечения железодефицитной анемии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Carley A. Anemia: when is it iron deficiency? *Pediatric Nursing*. 2003. № 29 (2). P. 127–134.
2. Баев О.Р. Диагностика и лечение железодефицитной анемии беременных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005. № 2. С. 14–19.
3. Идельсон Л.И. Гипохромные анемии. М.: Медицина. 1981. 190 с.
4. Протокол ведения больных. Железодефицитная анемия. М.: Ньюдиамед. 2005. 76 с.
5. Лечение железодефицитной анемии. Международные рекомендации. Клиническая фармакология и терапия. 2001. № 1. С. 40–41.
6. Шехтман М.М. Железодефицитная анемия и беременность. *Гинекология*. 2004. № 6 (4). С. 204–210.
7. Тихомиров А.Л. Современные принципы диагностики и лечения железодефицитных состояний в практике акушера-гинеколога. *Фарматека*. 2004. № 15. С. 41–44.
8. Клиническая фармакология: Национальное руководство. /Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 976 с.
9. Jacobs P. Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulphate in the treatment of anaemia. *Hematology*. 2000. № 5. P. 77–83.
10. Halterman J.S., Kaczorowski J.M., Aligne C.A. et al. Iron Deficiency and Cognitive Achievement Among School-Aged Children and Adolescents in the United States. *Pediatrics*. 2001. № 107 (6). 1381 p.
11. Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии. М.: «Ньюдиамед». 1998. С. 37.
12. Sas G., Nemensanszky E., Brauer H., Scheffer K. On the therapeutic effects of trivalent and divalent iron in iron deficiency anemia. *Drug Research*. 1994. № 34. P. 1575–1579.
13. Швецов Н.В. Влияние препаратов железа на развитие гестационного пиелонефрита. *Казанский медицинский журнал*. 2002. № 83 (2). С. 102–104.
14. Jones T.A., Parma S.C. Oral mucosal ulceration due to ferrous sulphate tablets: report of a case. *Dent Update*. 2006. № 33 (10). P. 632–633.
15. Defrere S., Lousse J.C., Gonzalez-Ramos R. et al. Potential involvement of iron in the pathogenesis of peritoneal endometriosis. *Mol. Hum. Reprod*. 2008. № 14 (7). P. 377–385.
16. Mozuraitte R., Rustad T., Storro I. The role of iron in peroxidation of polyunsaturated fatty acids in liposomes. *J. Agric Food Chem*. 2008. № 23 (56). P. 537–543.
17. Roy C.N., Enns C.A. Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood*. 2000. № 96 (13). P. 4020–4027.
18. Блошанский Ю.М., Geisser P., Хасабов Н.Н. Анемия беременных. *Гинекология*. 2006. № 8 (2). С. 47–50.
19. Заспа Е.А. Свободнорадикальные процессы у больных железодефицитной анемией на фоне лечения препаратами железа: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.25; 14.00.16. М. 2006. 14 с.
20. Литвицкий П.Ф., Дворецкий А.И., Заспа Е.А., Болевич С.Б. Свободнорадикальные процессы у больных железодефицитной анемией. *Клиническая патофизиология*. 2006. № 1. С. 10–14.
21. Latour I., Pregaldien L., Buc-Calderon P. Cell death and lipid peroxidation in isolated hepatocytes incubated in the presence of hydrogen peroxide and iron salts. *Arch. Toxicology*. 1992. № 66. P. 743–749.
22. Granger S. Have liposomes, will travel. *Dairy Industries International*. 1999. № 64 (10). P. 29.
23. Idjradinata P., Pollitt E. Reversal of developmental delays in iron-deficient anaemic infants treated with iron. *The Lancet*. 1993. № 341 (8836). P. 1–5.
24. Zeigler E.E., Fomon S.J., Nelson S.E. et al. Cow milk feeding in infancy: further observations on blood loss from the gastrointestinal tract. *J Pediatr*. 1990. № 116. P. 11–18.
25. Grantham-McGregor S. Does iron deficiency anemia affect child development? *Pediatrics*. 2003. № 112 (4). 978 p.
26. Кабаева Е.В. Особенности терапии препаратами железа. *Фармацевтический вестник*. 2005. № 9. С. 24–25.
27. Potgieter M.A., Pretorius S.G., Jacobs Y.L. et al. Effect of an oral iron(III)-hydroxide polymaltose complex on tetracycline pharmacokinetics in patients with iron deficiency anemia. *Arzneimittelforschung*. 2007. № 57 (6A). P. 385–391.
28. Карпов О.И. Безопасность препаратов железа в зеркале клинической фармакологии. *Фарматека*. 2006. № 10. С. 32–36.
29. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. М.: Ньюдиамед. 2001. 168 с.
30. Дворецкий Л.И., Заспа Е.А. Сравнительная эффективность железосодержащих препаратов у больных железодефицитной анемией. *Клиницист*. 2007. № 1. С. 1–8.
31. Ganz T., Nemeth E. Iron imports. IV. Hcpidin and regulation of body iron metabolism. *Amer. J. Physiol*. 2006. № 290. P. 199–203.
32. Pak M., Lopez M.A., Gabayan V. et al. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity. *Blood*. 2006. № 108. P. 3730–3735.
33. Weinberg E.D. Iron out of balance: a risk factor for acute and chronic diseases. *Hemoglobin*. 2008. № 32 (1–2). P. 117–122.
34. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). М.: Ньюдиамед. 2004. 404 с.
35. Герасимов В.Б. Современное состояние клинико-экономического анализа в гематологии. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2001. № 2. 36 с.