

© А.М. Тайпурова

Государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ

■ В работе приводятся результаты сравнительного анализа эффективности лечения и переносимости препаратов железа у женщин, страдавших в период беременности железodefицитной анемией, с применением неионного соединения Fe (III) – Ферлатум (1-я группа) и ионного соединения Fe (II) – Сорбифер Дурулес (2-я группа). Более высокая переносимость и комплаентность трехвалентного железа в лечении анемии беременных, делает Ферлатум препаратом выбора для лечения этой категории женщин.

■ **Ключевые слова:** анемия беременных, лечение, протеин сукцинилатный комплекс трехвалентного железа

Введение

Железodefицитная анемия (ЖДА) — широко распространенное заболевание, встречающееся у 20–25 % населения. По данным Минздрава России, ежегодно регистрируют более 1 млн случаев анемии, 80 % из которых обусловлены дефицитом железа [1, 3].

Беременность и пуэрперальный период относятся в группу высокого риска по развитию ЖДА [4]. Вероятность перехода латентного дефицита железа при беременности и лактации в манифестную форму дефицита железа — ЖДА — очень велика. При этом вследствие обменных, волевических и гормональных нарушений повышен риск возникновения ряда акушерских осложнений, в частности гестоза, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, гипотонических кровотечений и т.д. [7, 8]. Резкое снижение иммунологической компетенции и угнетение иммунитета, а также нарушение тканевого метаболизма создают высокий риск развития гнойно-воспалительных осложнений и гипогалактии в послеродовом периоде у данной категории больных [2, 7].

При лечении ЖДА существуют три способа восстановления положительного баланса железа в организме:

1. Повышение содержания пищевого железа. Эта возможность устранения дефицита железа не рассматривается даже как альтернатива, так как поступление железа с пищей способно восполнить лишь суточную нормальную его потерю.

2. Парентеральное введение железа. Несмотря на явное преимущество в биодоступности и скорости устранения дефицита железа, парентеральный способ имеет много побочных проявлений (флебиты, венозный спазм, стенокардия, гипотония, аллергические реакции, постинъекционные абсцессы, развитие гемосидероза и т.д.).

3. Оральный ввод железа. Является наиболее физиологическим и, в определенной степени, традиционным методом устранения дефицита железа. Вместе с тем оно также не лишено ряда недостатков.

При оценке терапевтического эффекта орального введения ферропрепаратов (ФП) необходимо учитывать как факторы, влияющие на всасывание железа, так и факторы, являющиеся причиной побочных проявлений. Различия в химической структуре ионных (солевых) и неионных ФП обуславливают не только принципиальные отличия процессов абсорбции железа, но и связанные с этим побочные эффекты.

Резорбция железа из ионных (солевых) соединений происходит в двухвалентной форме, поскольку трехвалентное железо в верхних отделах тонкой кишки образует труднорастворимые гидроксиды. В связи с этим современные солевые ФП представлены двухвалентными соединениями металла, основным из которых является железа сульфат [6].

Биохимические свойства солей железа (хорошая растворимость и высокая диссоциация в растворах) больные быстро ощу-

щают в виде металлического привкуса, отмечают темное окрашивание зубов и десен, в ряде случаев — запор, диарея, боли в животе и тошнота. Кроме того, в просвете кишечника соли железа могут взаимодействовать с компонентами пищи и лекарственными препаратами, что резко снижает абсорбцию железа. Для исключения подобного взаимодействия солевые ФП назначают натощак, но при этом повреждающее действие солей железа на слизистую оболочку кишечника усиливается. Даже такие неопасные последствия терапии соевыми ФП, как металлический привкус, окрашивание зубов и десен, диспепсические расстройства, резко снижают комплаентность (приверженность) к лечению беременных.

Таким образом, абсорбция железа организмом представляет собой один из важнейших факторов для определения ценности ФП для орального введения. Низкая абсорбция железа из-за взаимодействия с пищей, диетические ограничения (иногда почти невыполнимые у беременных), высокий процент побочных явлений и осложнений, а также недостаточная комплаентность к терапии соевыми ФП — все это потребовало пересмотра подходов к лечению ЖДА у беременных, разработки безопасных и эффективных средств коррекции дефицита железа.

Побочные явления при пероральном способе введения ФП, несмотря на их значительную терапевтическую эффективность в лечении ЖДА, заставляют исследователей продолжить поиски новых схем, комбинаций и режимов дозирования этой группы ФП.

Результатом подобных исследований явилось создание принципиально нового поколения ФП, химической основой которых является протеин-сукциниллатный комплекс трехвалентного железа (ПСК-Fe⁺⁺⁺) — стабильный комплексон, предотвращающий высвобождение свободных ионов железа [5, 6, 9, 10]. Одним из препаратов данной группы является Ферлатум («Italfarmaco», Италия).

Неионная химическая структура ПСК-Fe⁺⁺⁺ и активный транспортный механизм всасывания предохраняют организм от избытка свободных ионов металла (поскольку железо не подвергается окислению) и сохраняют физиологические процессы саморегуляции. При восстановлении положительного баланса железа его резорбция прекращается, подчиняясь принципу «обратной связи», что полностью исключает возможность передозировки и отравления.

В данном исследовании впервые проведен комплексный анализ эффективности и переносимости современного неионного препарата Ферлатум (железо-протеиновый комплекс) в сравнении с ионным ФП Сорбифер Дурулес (сульфат желе-

за) в лечении железодефицитной анемии у беременных женщин.

Материалы и методы

Клинико-биохимическое исследование эффективности препаратов железа проведено у 49 беременных женщин со сроком гестации от 12 недель с ЖДА легкой и средней степени, нуждающихся в лечении железосодержащими препаратами и не имеющих к ним противопоказаний.

Проводился специальный подбор наблюдаемых согласно протоколу исследования. Критериями включения являлись: гипохромная ЖДА легкой и умеренной степени (Hb < 109 г/л, но не < 80 г/л; ЦП < 0,85; сывороточное железо < 12 мкм/л; трансферрин — снижение ниже, чем на 15 %), возраст от 16 до 45 лет и согласие больных на включение в группу исследования. Критерии исключения: острые и хронические инфекционные заболевания, заболевания ЖКТ, почечная недостаточность, гипотиреоз, а также прием других препаратов железа, антацидов, аскорбиновой кислоты, H₂ ГБ. После рандомизации все женщины были разделены на 2 группы.

Пациенты I группы (30 женщин) получали Ферлатум, выпускаемый в виде питьевого раствора во флаконах по 15 мл, содержащего железо-протеин сукциниллат (800 мг, что эквивалентно 40 мг трехвалентного железа). Суточная доза составляла 2 флакона, которые назначали утром и вечером до еды.

Больные II группы получали Сорбифер Дурулес (19 женщин). Препарат выпускают в таблетках, покрытых оболочкой, которые содержат железа сульфат (100 мг элементарного железа) и кислоту аскорбиновую (60 мг). Сорбифер дурулес назначали в дозе 1 таблетка в день за 30–40 минут до еды.

Длительность лечения составила 56 дней.

Обследование, проведенное до начала исследования, включало сбор анамнеза и общеклиническое исследование. Клинический анализ крови с измерением уровня гемоглобина, подсчетом количества эритроцитов, определением цветового показателя, а также морфологическим исследованием эритроцитов выполняли в клинической лаборатории акушерско-гинекологической клиники Государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Уровень гемоглобина (Hb) капиллярной крови определяли унифицированным гемиглобинцианидным методом, а подсчет количества эритроцитов проводили в счетной камере Горяева под микроскопом.

Все показатели обмена железа определяли в клинической лаборатории медицинского центра

Таблица 1

Характеристика исходных нарушений обмена железа по группам

Показатели	I (Ферлатум)	II (Сорбифер)
n (человек)	30	19
Hb (г/л)	93,1 ± 2,4	95,1 ± 3,8
Эритроциты (10 ¹² /л)	3,20 ± 0,08	3,2 ± 0,1
Цветовой показатель	0,75 ± 0,02	0,76 ± 0,02
Сывороточное железо (мкмоль/л)	7,4 ± 0,9	7,6 ± 0,5
Трансферрин (г/л)	2,70 ± 0,06	2,80 ± 0,02
НТЖ (%)	12,2 ± 1,3	13,1 ± 0,4
Ферритин сыворотки (мкг/л)	10,6 ± 4,5	10,3 ± 2,5
ОЖСС	87,3 ± 4,7	85,1 ± 6,2

«ОЛМЕД». Концентрацию железа в сыворотке крови (**СЖ**) определяли колориметрическим методом без депротеинизации — набором реагентов IRON «E-FL» серии «Витал-Европа». Общую железосвязывающую способность сыворотки крови (**ОЖСС**) определяли методом с карбонатом магния набором реагентов IRON TIBC «E» серии «Витал-Е»; наборы данной серии скомпонованы в соответствии с международными требованиями. Ферритин сыворотки (**ФС**) определяли с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа «ECLIA» на автоматическом анализаторе фирмы «Хоффманн-Ла Рош» — Элексис®1010. Насыщение трансферрина железом (**НТЖ**) является произвольной величиной и рассчитывается по формуле: $\text{НТЖ} = 100 \% (\text{СЖ}/\text{ОЖСС})$. Трансферрин определяли иммунодиффузным методом с моноспецифичной антисывороткой против трансферрина.

Статистическая обработка полученных результатов производилась в соответствии с общепринятыми методами медицинской статистики.

Результаты исследования

Из данных, приведенных в табл. 1, видно, что сформированные группы были однородными по тяжести анемии и выраженности нарушений обмена железа.

Перед назначением препаратов всем пациентам подробно объясняли схему их назначения. Наблюдение за пациентками осуществляли с интервалом 2 недели на протяжении 2 месяцев. Оценивали жалобы, общее состояние, лабораторные данные, наличие побочных эффектов.

Статистическая обработка полученного материала проводилась на ЭВМ IBM типа PC в программе Microsoft Excel (версия для Microsoft Windows-98). Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента для независимых и попарно связанных величин. Различия или динамика считались достоверными при $p < 0,05$.

У всех 49 наблюдавшихся пациенток на фоне терапии был получен благоприятный клинический эффект (табл. 2) и положительные сдвиги лабораторных показателей.

Из субъективных признаков в каждой из групп быстрее всего регрессировала одышка при физической нагрузке.

Среди объективных признаков быстрее всего регрессировала бледность слизистых оболочек, а дольше всего сохранялась бледность кожи. В целом у них имелась следующая последовательность регресса субъективных и объективных признаков анемии: одышка при физической нагрузке, бледность слизистых оболочек, тахикардия, головокружение, общая слабость и бледность кожи.

Таблица 2

Влияние исследуемых ферропрепаратов на клинические симптомы железодефицитной анемии

Симптомы	Частота выявления		Длительность сохранения симптомов (дни)	
	Ферлатум	Сорбифер	Ферлатум	Сорбифер
А. Субъективные				
Общая слабость	30 (100 %)	19 (100 %)	18,2 ± 1,2	17,5 ± 1,1
Головокружение	25 (83,3 %)	17 (89,5 %)	14,7 ± 0,7	15,1 ± 1,0
Б. Объективные				
Бледность кожи	30 (100 %)	19 (100 %)	21,7 ± 0,9	21,5 ± 0,8
Тахикардия	15 (50 %)	9 (47,4 %)	13,0 ± 0,7	13,7 ± 0,5
Бледность слизистых оболочек	30 (100 %)	19 (100 %)	9,3 ± 0,5	9,0 ± 0,6
Одышка при нагрузке	17 (56,7 %)	11 (57,9 %)	4,5 ± 0,9	7,9 ± 1,0 *

* $p < 0,05$

Таблица 3

Динамика уровня Hb (г/л) на фоне терапии ферропрепаратами

Группы	До лечения	Через 2 недели	Через 4 недели	Через 6 недель	Через 8 недель	Р за весь период лечения
I (Ферлатум)	93,1 ± 2,4	97,1 ± 2,9	102,2 ± 1,5	116,3 ± 3,1	119,8 ± 1,6	< 0,001
II (Сорбифер)	95,1 ± 3,8	98,3 ± 2,1	104,8 ± 1,2	111,3 ± 1,4	117,2 ± 1,2	< 0,001

Таблица 4

Динамика количества эритроцитов ($10^{12}/л$) на фоне терапии ферропрепаратами

Группы	До лечения	Через 2 недели	Через 4 недели	Через 6 недель	Через 8 недель	Р за весь период лечения
I (Ферлатум)	3,20 ± 0,08	3,40 ± 0,03	3,70 ± 0,07	3,80 ± 0,08	4,10 ± 0,06	< 0,001
II (Сорбифер)	3,2 ± 0,1	3,3 ± 0,03	3,50 ± 0,08	3,70 ± 0,06	3,80 ± 0,08	< 0,001

На фоне лечения оба препарата обеспечивали достоверное ($p < 0,001$) увеличение уровня гемоглобина и эритроцитов (табл. 3 и 4).

Скорость прироста гемоглобина была одинакова (от $0,47 \pm 0,29$ г/л/сут. для Ферлатума до $0,39 \pm 0,21$ г/л/сут. для Сорбифер Дурулес; $p > 0,1$). Несмотря на некоторые различия между группами по динамике уровня гемоглобина, этот прирост достоверно не различался на фоне приема ферропрепаратов ($p > 0,1$). Более существенные различия выявлены по приросту количества эритроцитов, который был наибольшим на фоне Ферлатума ($p < 0,05$), где он превышал динамику во второй группе (через 8 недель лечения). Динамика цветового показателя была значимой в обеих группах и заключалась в возрастании этого показателя на $0,06-0,10$.

Терапия препаратами железа в исследуемых группах беременных заметно улучшала феррокинетические показатели периферической крови (табл. 5).

В период приема любого препарата отмечалось достоверное и практически одинаковое ($p > 0,1$) увеличение уровня сывороточного железа в каждой группе, а также снижение уровня ОЖСС.

Изменения уровня трансферрина в группах были незначительны и достоверно не различались ($p > 0,1$). Прием Ферлатума сопровождался меньшей скоростью нарастания НТЖ, но при этом достигнута большая скорость прироста гемоглобина, что связано с быстрой утилизацией

железа в результате активного синтеза гемоглобина и быстрым освобождением трансферрина (апоферрина) несмотря на высокую скорость абсорбции железа в кишечнике.

Близкое рассуждение можно применить и к объяснению динамики ферритина.

Исследуемые железосодержащие препараты по-разному переносились больными. Хуже пациенты переносили терапию Сорбифер Дурулес. Так, на фоне его приема у 5 (26,3 %) человек отмечался металлический привкус во рту, у 6 (31,6 %) – боли в животе. Еще у одной пациентки отмечалась тяжесть в эпигастрии и тошнота, купировавшаяся перенесением приема препарата после еды.

Лучше переносился Ферлатум. В группе пациенток, принимавших этот препарат, у одной (3,3 %) в конце лечения отмечалось темное окрашивание стула, что совпало с планировавшейся отменой терапии.

Все сказанное можно схематично суммировать следующим образом (табл. 6).

Из табл. 6 наглядно видно, что наибольшим числом достоинств обладает Ферлатум. Правда, все, что касается обеспечения депо и состояния транспорта железа к тканям, то динамика (или ее отсутствие) этих показателей может рассматриваться как положительная лишь при сопоставлении со скоростью нарастания гемоглобина. Можно предположить, что быстрая утилизация железа в качестве субстрата гемопоза сопряжена с замед-

Таблица 5

Динамика показателей феррокинетики за время лечения железодефицитной анемии различными ферропрепаратами

Показатель	Исходное		Через 4 недели		Через 8 недель	
	Ферлатум	Сорбифер	Ферлатум	Сорбифер	Ферлатум	Сорбифер
СЖ (мкмоль/л)	7,4 ± 0,9	7,6 ± 0,5	15,6 ± 0,6	12,3 ± 0,9	16,9 ± 0,5	14,6 ± 1,2
Т (г/л)	2,70 ± 0,06	2,80 ± 0,04	2,70 ± 0,08	2,80 ± 0,02	2,80 ± 0,03	2,80 ± 0,02
НТЖ (%)	12,2 ± 1,3	13,1 ± 0,4	18,0 ± 1,2	21,0 ± 1,4	28,0 ± 1,7	32,0 ± 0,7
Фс (мкг/л)	10,6 ± 4,5	10,3 ± 2,5	19,6 ± 4,2	17,8 ± 2,2	25,7 ± 3,1	28,3 ± 5,2
ОЖСС (мкмоль/л)	87,3 ± 4,7	85,1 ± 6,2	81,7 ± 4,8	79,1 ± 4,9	72,2 ± 5,1	74,2 ± 4,5

Таблица 6

Преимущества каждого из изученных препаратов

Показатель	Ферлатум	Сорбифер Дурулес
Переносимость	++	±
Клиническая эффективность	+	+
Скорость нарастания Hb	++	++
Прирост количества эритроцитов	+	±
Прирост сывороточного железа	++	++
Прирост НТЖ	+	+
Прирост Фс	+	+
Снижение ОЖСС	++	++
+ — некоторое преимущество; ++ — наличие преимущества по данному показателю; ± — можно рассматривать как преимущество при использовании определенных рассуждений		

ленной положительной динамикой показателей его транспорта и накопления.

Выводы

1. Исследуемые ферропрепараты Ферлатум и Сорбифер Дурулес обеспечивают регресс клинических симптомов железодефицитной анемии и быстрое нарастание уровня гемоглобина.

2. Среди больных, принимавших Ферлатум, практически не было отмечено побочных эффектов, что позволяет говорить о его хорошей переносимости; Сорбифер Дурулес переносится несколько хуже, что, однако, при использованной схеме терапии, не потребовало отмены препарата.

3. При интегральной оценке эффективности в процессе лечения, стойкости достигнутого эффекта и переносимости преимуществами обладает неионный препарат Ферлатум (железо-протеиновый комплекс).

Литература

- Бурлев В.А., Павлович С.В. Железодефицит у беременных (обзор литературы). // Пробл. репрод. 2002; 4: 29–33.
- Казюкова Т.В., Самсыгина В.А., Калашникова Г.В. и др. Новые возможности ферротерапии железодефицитной анемии. // Клин. фармакол. и тер. 2000; 2: 88–91.
- Шехтман М.М. Железодефицитная анемия и беременность. // Гинекология 2000; 6: 164–172.
- Джаманова К.Б. Патогенетические механизмы развития анемии беременных. // Акуш. гин. перинат. 2000; 2: 24–28.
- Cremonesi R, Caramazza I. Chemical and biological characterization of iron-protein succinylate (ITF 282). // Int. Journ. Of Clin. Pharmacol. Ther and Toxicol. 1993; 31(1): 40–51.
- Caramazza I., Anndrioli G., Scagnoli I., Del Soldato P. Comparison of anti-anaemic effects of iron-protein succinylate (ITF 282) and Ferrous Sulphate in the rat. // Drugs Expt Clin res., 1990, XVI (7): 333–42.
- Haram K. Iron supplementation in pregnancy — evidence and controversies. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2001; 80: 683–88.
- Kartikasari A.E., Georgiou N.A., Visseren F.L. et al. Intracellular labile iron modulates adhesion of human monocytes to human endothelial cells. // Arterioscler Tromb Vasc Biol. 2004; 24(12): 2257–62.
- Pagella P.G., Bellavite O., Agazzino S., Doni G.C. Pharmacological and toxicological studies on an iron succinyl-protein complex (ITF 282) for oral treatment of iron deficiency anemia. // Arzneim-Forsch/Drug Res. 1994; 43(II): 952–8.
- Forster R. Iron-protein succinylate: preclinical safety assessment. // Int. Journ. Of Clin. Pharmacol. Ther and Toxicol. 1993; 31(2): 53–60.

THE COMPLEX ANALYSIS OF EFFICIENCY AND COMPLIANCE OF MODERN FERRUM MEDICATION FOR TREATMENT OF ANEMIA IN PREGNANT WOMEN

Tayurova A.M.

■ **Summary:** There were analysed the results of treatment efficiency and compliance of Ferrum medication in pregnant women with anemia using non-ionic compounds Fe (III) — Ferlatum (1st group) and ionic compounds Fe (II) — Sorbifer-durules (2nd group). Compounds of Fe (III) were more compliant in treatment of anemia making Ferlatum the medication of choice in treatment of anemia during pregnancy.

■ **Key words:** anemia in pregnancy, treatment, protein succinylate, Fe (III)