

Лекция № 5

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

План

1. Железодефицитная анемия. Распространенность анемии. Симптомы анемии.
2. Препараты железа. Классификация. Сравнительная характеристика.
3. Фармакокинетика.
4. Показания к применению.
5. Противопоказания.
6. Побочные эффекты.
7. Лекарственное взаимодействие.

Железодефицитная анемия. Распространенность анемии. Симптомы анемии

Анемия (греч. *αναμία* — малокровие) — это группа синдромов и патологических состояний, общим и обязательным критерием для которых является снижение концентрации **гемоглобина** в крови, чаще всего (но не всегда) со снижением общего количества эритроцитов. Таким образом, анемия не определяет какое-то заболевание без детализации, а является **симптомом**.

Самым распространенным заболеванием крови является железодефицитная анемия. Она охватывает все возрастные группы населения, но чаще всего встречается у детей, подростков и беременных женщин.

Распространенность анемии в России, по данным Минздрава РФ, страдают анемией 15% населения. Исследования ВОЗ и Мирового банка свидетельствуют о том, что ЖДА является третьей по распространенности причиной временной потери трудоспособности у женщин в возрасте 15–44 года.

ПОРАЖЕННОСТЬ АНЕМИЕЙ В ГРУППАХ РИСКА:

Беременные	~ 40%
Женщины детородного возраста	18–25%
Дети до 2-х лет	18–25%
Девушки 14–18 лет	10–20%

Во многих странах вопрос о предупреждении и лечении анемии становится социальной проблемой. Наличие железодефицитного состояния снижает качество жизни пациентов, нарушает их трудоспособность, вызывает функциональные расстройства со стороны многих органов и систем.

Большое внимание уделяется личности самого больного, его платежеспособности и дисциплинированности, а также его пониманию роли и влияния болезни на качество жизни. Зачастую неустойчивый эффект от проводимого лечения складывается из боязни принимать какие-либо препараты во время беременности, плохой переносимости назначенного препарата или нехватки денег на лечение. Также возможно из-за несерьезного отношения пациента к своему здоровью, непонимания последствий железодефицита.

Для профилактики и устранения железодефицитных состояний успешно применяется целая группа железосодержащих препаратов, ассортимент которых не-

прерывно пополняется и обновляется. Рекомендации провизора по выбору оптимального препарата, условиям его рационального применения помогут значительно улучшить самочувствие и качество жизни пациентов с железодефицитными состояниями, а также способствовать проведению своевременной профилактики развития дефицита железа в «группах риска». Важно не только информировать пациента о последствиях железодефицитного состояния, но и от чего зависит эффективность и переносимость препаратов железа, сколько будет стоить выбранное лечение.

Железо — жизненно важный для человека элемент, представлен в различных молекулярных системах: от маленьких комплексов в растворе до макромолекулярных белков в мембране клеток и органелл.

Железосодержащие биомолекулы выполняют следующие основные функции:

1. Транспорт электролитов (цитохромы, железосеропротеиды).
2. Транспорт и депонирование кислорода (миоглобин, гемоглобин и др. В комплексе с порфирином, будучи включенным в структуру соответствующего белка, железо обеспечивает связывание и высвобождение кислорода).
3. Участие в формировании активных центров **окислительно-восстановительных ферментов** (оксидазы, гидроксилазы и др.). Участвует в активности оксидоредукции многочисленных митохондриальных энзимов
4. Участие в росте клеток и пролиферации (синтез ДНК в составе коэнзима редуктазы рибонуклеотидов).
5. Обеспечение функций иммунокомпетентных клеток.

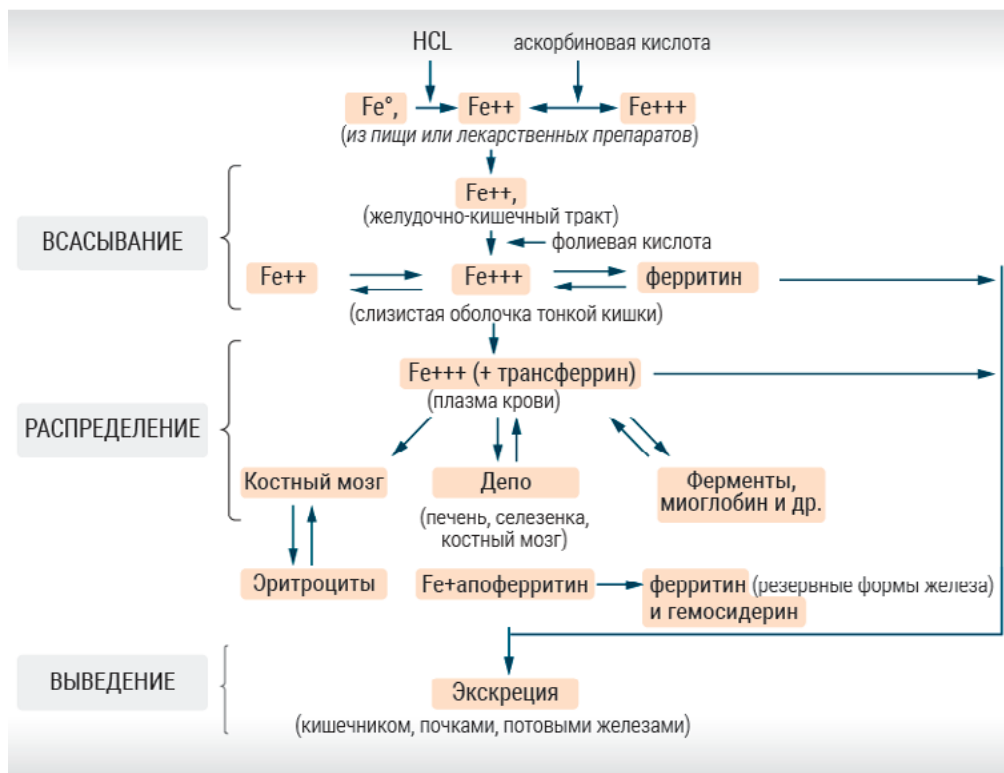
ОБМЕН ЖЕЛЕЗА

УСВОЕНИЕ ЖЕЛЕЗА – СЛОЖНЫЙ ПРОЦЕСС

1. Всасывание железа и транспорт через клетки слизистой кишечника (простая диффузия и при участии специального белка-носителя).
Трехвалентное железо пищи с помощью медь-зависимой ферроредуктазы на апикальной мембране энтероцитов или под действием витамина С, восстанавливается до двухвалентного и через марганец-зависимые белки-транспортеры двухвалентных металлов (ДМТ1–белки) поступает в энтероцит.
Затем, через белок ферропортин на базальной мембране поступает в кровь, где с помощью медь-зависимых феррооксидаз (гефестин — на базальной мембране, связан с ферропортином; церулоплазмин — в плазме) окисляется до трехвалентного состояния чтобы связаться с транспортным белком — трансферрином.
2. Плазматический транспорт (трансферрин, трансферритиновое железо составляет приблизительно 1% железа от общего объема организма).
3. Депонирование железа в форме ферритина (легко мобилизуемая форма резерва) или в форме гемосидерина (трудно мобилизуемая форма резерва).

4. Основные регуляторы гомеостаза железа — протеин HFE и гепцидин.
5. Вывод железа.

Всасывание, распределение и выведение железа



Наиболее распространенные причины железодефицитной анемии у взрослых:

- ▶ Кровопотери — повторные и длительные кровотечения маточные, желудочно-кишечные (язвенная болезнь, геморрой, язвенный колит), легочные (рак, бронхоэктазы).
- ▶ Повышенный расход железа — беременность, лактация, интенсивный рост, половое созревание, хронические инфекционные заболевания, воспалительные процессы и новообразования.
- ▶ Нарушение всасывания железа — резекция желудка, энтерит; прием лекарственных препаратов, снижающих всасывание железа.
- ▶ Снижение количества железа, поступающего с пищей.

У детей потребность в железе на 1 кг массы тела значительно больше, чем у взрослых, так как детскому организму железо требуется не только для процессов кроветворения, но и для интенсивного роста тканей. Так, ребенок первого полугодия жизни должен получать в сутки не менее 6 мг железа (60% от суточной потребности взрослого), второго полугодия – 10 мг (как взрослый человек), в подростковом возрасте (11–18 лет) – 12 мг в сутки.

Основными причинами дефицита железа у детей всех возрастных групп являются:

- ▶ недостаточное поступление железа в организм плода (недоношенная беременность, анемия у матери, поздний токсикоз беременности);
- ▶ искусственное вскармливание (у детей до 1 года);
- ▶ острые и/или хронические инфекционные заболевания;
- ▶ несбалансированное питание — преобладание в пищевом рационе мучных и молочных блюд, в которых содержание железа относительно невелико;
- ▶ недостаточное употребление мясных продуктов;
- ▶ интенсивный рост.

КЛАССИФИКАЦИЯ И СТАДИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ ПО СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ (ТЯЖЕСТИ)

Выраженность	Уровень гемоглобина, г/л	Уровень эритроцитов $\times 10^{12}/л$
Легкие	до 110–90	3,5–3,0
Средней	до 90 (89–70)	3,0–2,5
Тяжелые	ниже 70 г/л	менее 2,5

Недостаток железа возникает в результате несоответствия между потребностями организма в железе и его поступлением (или потерями). В соответствии с предложенной В.А. Бурлевым и соавт. (2006 г.) классификацией различают три стадии дефицита железа: предлатентный, латентный и манифестный.

- ▶ Предлатентный дефицит железа характеризуется снижением запасов микроэлемента, но без уменьшения расходования железа на эритропоэз.
- ▶ Латентный дефицит железа — полное истощение запасов микроэлемента в депо, однако признаков развития анемии еще нет.
- ▶ Манифестный дефицит железа, или железодефицитная анемия возникает при снижении гемоглобинового фонда железа и проявляется симптомами анемии и гипосидероза.

СИМПТОМЫ АНЕМИИ

Следует отметить, что легкие формы анемии могут протекать бессимптомно, т.е. пациент, может даже не догадываться о том, что у него понижено содержание гемоглобина в крови. Однако всегда наступает момент, когда симптомы начинают проявляться.

Симптомы астенической анемии	Симптомы дистрофической анемии
возникает в результате кислородного голодания тканей	в результате снижения синтеза железосодержащих ферментов и нарушения процессов тканевого обмена
1. Бледность кожи и слизистых оболочек. 2. Общая слабость. 3. Утомляемость. 4. Сонливость. 5. Головокружение. 6. Головные боли. 7. Учащенное сердцебиение, колющие боли в сердце. 8. Сердечная недостаточность, одышка. 9. Пониженное артериальное давление. 10. Иногда в тяжелых случаях обмороки. 11. Анорексия (патологическая потеря аппетита или отвращение к пище)	1. Изменения ногтевых пластинок, они становятся ломкими, истонченными, расслаивающимися, исчерченными. 2. Сухость кожи, болезненные трещины в уголках рта. 3. Выпадение волос или медленный их рост 4. Нарушения менструального цикла вплоть до полного прекращения менструаций (аменореи) 5. Импотенция. 6. Нарушения вкуса и обоняния, вплоть до употребления в пищу несъедобных веществ (мел, зубной порошок, уголь, земля, глина, песок, спичечные головки) и продуктов в сыром виде. 7. Больные отмечают запах ацетона, лака для ногтей, красок, гуталина, нафталина, выхлопных газов машин. 8. Беспричинный субфебрилитет (незначительное повышение температуры тела в пределах 37–37,5°C)

Препараты железа. Классификация. Сравнительная характеристика

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

- ▶ Необходимой составляющей профилактики дефицита железа является во всех возрастных группах полноценное питание с достаточным содержанием мясных продуктов.
- ▶ Профилактику железодефицитных состояний у детей следует начинать еще до рождения, для чего рекомендуется прием препаратов железа женщинам на протяжении всего периода беременности, особенно в последнем триместре.

- ▶ Предупреждение железодефицитных состояний, особенно у детей, позволяет снизить у них риск инфекционных заболеваний, способствует более полноценному психическому и физическому развитию ребенка.
- ▶ Принимать препараты железа рекомендуется женщинам во время беременности и в течение всего периода лактации. В этом случае предпочтительными являются специально разработанные поливитаминные комплексы с железом.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЖДА

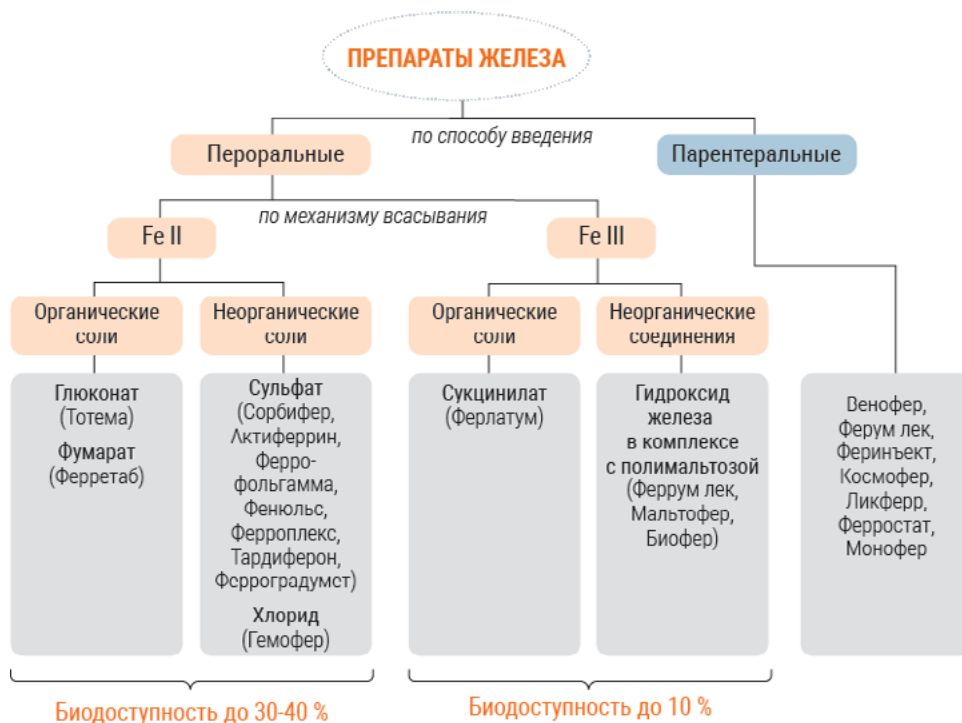
- ▶ Невозможно ликвидировать дефицит железа, и тем более железодефицитную анемию, без препаратов железа — лишь диетой, состоящей из богатых железом продуктов. Железа из лекарственных препаратов может всосаться в 15–20 раз больше, чем из пищи.
- ▶ Дефицит железа устраняют препаратами железа (не витаминами B12, B6, препаратами меди при отсутствии их дефицита).
- ▶ При лечении железодефицитных состояний предпочтение отдается пероральным препаратам железа. Лечение препаратами железа следует начинать с малых доз, повышая их через несколько дней во избежание передозировки и токсических реакций.
- ▶ Для коррекции железодефицитных состояний в организм должно поступать ежедневно около 0,5 мг железа/кг массы тела. Так как в норме из желудочно-кишечного тракта всасывается только 10%, а при анемиях — до 25% железа, то следует назначать около 2 мг/кг массы тела, что составляет у взрослых 100–200 мг Fe (II) в сутки. Более высокие дозы бессмысленны (так как всасывание железа ограничено физиологическими механизмами) и только усиливают побочные эффекты.
- ▶ Не следует прекращать лечение препаратами железа после нормализации содержания гемоглобина и эритроцитов, уровня железа, т.к. геминный фонд восстанавливается первым, только затем тканевый и резервный. С целью создания в организме «депо» следует продолжать прием препаратов еще в течение 1–2 месяцев.
- ▶ Гемотрансфузии проводят по жизненным показаниям, руководствуясь не уровнем гемоглобина, а состоянием ребенка

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА

Об эффективности препаратов железа судят по лабораторным критериям — результатам анализа крови в динамике:

- ▶ К 5–7 дню лечения должно увеличиться количество ретикулоцитов (молодых эритроцитов) в 1,5–2 раза по сравнению с исходными данными.
- ▶ Начиная с 7–10 дня терапии, повышается содержание гемоглобина, через 2–4 недели отмечается положительная динамика цветового показателя.

- Клинические признаки улучшения появляются значительно раньше (уже через 2–3 дня) по сравнению с нормализацией уровня гемоглобина. Это связано с поступлением железа в ферменты, дефицит которых обуславливает мышечную слабость.



КЛАССИФИКАЦИЯ

ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

	МНН	Торговое наименование
в/м:	Железо (III) гидроксид полимальтозат	феррум лек®, Мальтофер®, Фер-Ромфарм
в/в:	Железа гидроксид сахарозный комплекс Монофер	Венофер®, Ликферр100®, Аргеферр, Железа (III) гидроксид олигоизомальтозат
в/м и в/в	Железа (III) гидроксид декстран	КосмоФер, Феррум Лек®

ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ РАЗДЕЛЯЮТ НА ДВЕ ГРУППЫ

Неионные соединения (препараты трехвалентного железа):		
МНН		Торговое наименование
Железа (III) протеин сукцинилат		Ферлатум
Железо (Ш) гидроксид-полимальтозат		Мальтофер, Феррум Лек
Ионные препараты двухвалентного железа:		
Органические соли:	МНН (способность железа к усвоению из соли)	Торговое наименование
	Железа (II) хлорид (5–6%)	Гемофер
	Железа (II) сульфат (12–16%)	Гемофер® пролонгатум, Тардиферон®, Ферроградумет®
	Железа (II) сульфат	
	+ аскорбиновая кислота	Ферроплекс, Сорбифер Дурулес
	+фолиевая кислота + мукопротеоза	Гино-Тардиферон®
	+ фолиевая кислота + цианокобаламин	Ферро-Фольгамма
	+ D, L – серин	Актиферрин
	+ витаминный комплекс	Фенюльс и др.
	Железа (II) глюконат (20–22%) <i>(Всасывается и усваивается лучше, чем другие формы железа (низкая константа ионизации))</i>	Ферронал
Неорганические соли (полисахаридные):	железа (II) глюконат + марганца глюконат + меди глюконат	Тотема
	железа (II) фумарат (14–16%)	Хеферол
	Железа фумарат + Фолиевая кислота	Ферретаб® комп.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Все пероральные препараты железа принципиально можно разделить на препараты двухвалентного и трехвалентного железа, так как именно это в первую очередь определяет их биодоступность и соответственно скорость восстановления гемоглобина, эритроцитарных индексов и депо железа, а также переносимость терапии.

Эффективность препаратов, содержащих двухвалентное железо, доказана в многочисленных исследованиях (степень доказательности 1А). Препараты на

основе трехвалентного железа лучше переносятся, но не всегда эффективны и требуют более длительных курсов лечения.

	Полимальтозный комплекс	Соли двухвалентного железа
Металлический привкус	Нет	Есть
Частота нежелательных явлений	Низкая	Высокая
Эмаль зубов	Не окрашивают	Окрашивают
Вероятность передозировки и отравления	Сходен по структуре с ферритином → исключает	Высокая
Прооксидантное действие	Не стимулируют свободнорадикальные р-ии	Образуют свободные радикалы, обладающие повреждающим эффектом
Взаимодействия с пищей	Улучшает биодоступность до 8–10 %	Снижает биодоступность
Степени абсорбции	Низкая, активным транспортом	Высокая, пассивной диффузией
Скорость всасывания через слизистую ЖКТ	В 40 медленнее, чем двухвалентного железа	Высокая
Биодоступностью	Низкая	Высокая
Эффективность	Неэффективность у некоторых пациентов	Высокая

Соли двухвалентного железа показывают лишь незначительные различия между собой по **эффективности всасывания железа**. **Соли трехвалентного железа** всасываются хуже (уровень доказательности 1А). Это связано с различиями в механизме всасывания. В кишечнике железо всасывается в двухвалентном состоянии.

Несмотря на рекомендации ВОЗ по применению для лечения ЖДА препаратов двухвалентного железа, как более эффективных, препараты с низкой биодоступностью на основе трехвалентного железа, активно применяются благодаря их лучшей переносимости. Однако это не всегда оправдано, поскольку есть данные о неэффективности (из-за дефицита медь-зависимых феррооксидаз — восстановление до двухвалентного железа и поступление в энтероцит) применения полимальтозного комплекса гидроксида железа III, даже при длительном лечении (от 4 до 14 месяцев) у значительного количества пациентов (31%). Последующий перевод этих пациентов на препараты двухвалентного железа приводил к быстрой нормализации гемоглобина.

Частота нежелательных явлений зависит не только от степени абсорбции, но и от характеристик самой соли. Так органические соли (глюконат, фумарат) обладают лучшей переносимостью, чем неорганические (сульфат).

Форма выпуска солевых препаратов тоже играет важную роль в переносимости.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ВЫПУСКА ПРЕПАРАТОВ ДВУХВАЛЕНТНОГО ЖЕЛЕЗА

Форма выпуска железосодержащего препарата		Преимущества	Недостатки
твердые формы	Таблетки, капсулы (Фенюльс, Актиферрин, Гемофер, Хеферол, Ферро-Фольгамма)	- удобно применять у взрослых; - оболочка маскирует неприятный вкус соли железа; - биодоступность выше, чем при замедленном высвобождении	- нельзя делить дозу; - нельзя применять у детей; - биодоступность ниже, чем у жидких форм, и хуже переносимость, так как локальное высвобождение большого количества железа негативно влияет на слизистую
	Таблетки с замедленным высвобождением (Сорбифер дурулес, Тардиферон, Ферретаб® комп., Ферроградумет)	- биодоступность меньше зависит от приема пищи, по сравнению с обычными таблетками или жидкостями; - удобно применять у взрослых; - лучше переносимость по сравнению с обычными таблетками	- часть препарата высвобождается в нижних отделах кишечника, где железо не всасывается, поэтому меньшая биодоступность, по сравнению с обычными таблетками (при приеме натощак) и жидкими формами; - нельзя делить дозу; - нельзя применять у детей
жидкие формы	Питьевой раствор, сироп, капли (Тотема, Актиферрин, Гемофер, Фенюльс)	- лучшая всасываемость (до 40%); - равномерно распределяется по слизистой, обеспечивая большую поверхность всасывания и меньшие локальные концентрации, поэтому лучше всасывается и более безопасна; - дозу можно делить; - удобно применять и у детей, и у взрослых; - можно развести в любимом соке	- больше требований к вкусу препарата; - Выше вероятность окрашивания эмали зубов (лучше принимать через трубочку); - с осторожностью применять у диабетиков, из-за наличия в составе сахаров.

Уменьшить побочные действия пероральных таблетированных препаратов железа (II) на желудочно-кишечный тракт можно:

- ▶ принимая железо с едой, но за счет уменьшения всасывания;
- ▶ можно использовать формы с замедленным высвобождением, так же с потерей эффективности, так как часть препарата будет высвобождаться в нижних отделах кишечника, где железо практически не всасывается.

Для препаратов гидроксида железа в комплексе с полимальтозой форма выпуска не имеет значения, так как гидроксид железа — это нерастворимое соединение (основной компонент «ржавчины»). Полимальтоза образует многоядерные комплексы с гидроксидным осадком, поддерживая размер частиц порядка 55 кДа и предотвращая дальнейшее наращивание ядер. По этой причине, препараты на основе гидроксида железа в комплексе с полимальтозой (ГПК) рекомендуется принимать с пищей, что улучшает их биодоступность до 8–10%.

Дополнительные компоненты также влияют на эффективность и переносимость препаратов железа. Некоторые комбинации способствуют лучшему всасыванию (витамин С, D,L-серин, медь, марганец) и улучшают переносимость (медь, марганец), другие решают проблемы сочетанного дефицита (витамин В12, фолиевая кислота, медь), приводящего к анемии. Мукопротеоза комплексных препаратов Fe(II) предотвращает раздражение слизистой ЖКТ ионами железа, способствует медленному высвобождению ионов железа, повышает его биодоступность и улучшает переносимость.

Фармакологические свойства и потенциальная токсичность **гидроксид полимальтозный комплекса** отличаются от таковых широко используемого железосодержащего соединения сульфата железа (II).

Железа (III) гидроксид полимальтозат — это водорастворимый, макромолекулярный комплекс многоядерной гидроокиси железа (III) и частично гидролизованного декстрина (полимальтозы). Ядро этого комплекса гидроокиси железа (III) окружено нековалентно связанными молекулами полимальтозы. Данная молекула велика, диффузия ее через мембрану слизистой оболочки кишечника в 40 раз меньше, чем у гексамерного соединения железа (II). Этот комплекс стабилен, не высвобождает ионов железа в физиологических условиях. Железо в полинуклеарном «ядре» связано со структурой, подобной сывороточному ферритину.

При своем окислении в трехвалентное состояние в слизистой оболочке ЖКТ **двухвалентные соли железа** образуют свободные радикалы, обладающие повреждающим эффектом. Именно с этим связывают побочные проявления, наблюдающиеся при ферротерапии солями двухвалентного железа (гастроинтестинальные расстройства: боль, тошнота, рвота, диарея). В отличие от солей двухвалентного железа препараты трехвалентного железа не обладают прооксидантными свойствами и лучше переносятся.

Причиной повреждающего действия является также способность солей двухвалентного железа диссоциировать в водных растворах на двух- и трехвалентные ионы, которые взаимодействуя с различными молекулами, образуют растворимые и нерастворимые соединения.

Практическое отсутствие токсичности у **железа (III) гидроксид полимальтозата** объясняется тем, что вместо пассивной диффузии, происходит активный транспорт ионов железа и конкурентный обмен лигандами, уровень которых определяет скорость процесса абсорбции железа, при отсутствии в любой момент свободных ионов железа.

В противоположность этому, у лиц с нормальным содержанием железа или даже при его избытке в организме происходит всасывание железа из его простых солей. Пассивная диффузия свободных ионов железа может вызывать побочные реакции или интоксикацию, особенно в тех случаях, когда препарат принимается несколько раз в день. Это происходит оттого, что транспортная система активного насыщения может оказаться переполненной и свободные ионы железа получают возможность проникать в кровоток.

Отмечено также, что отложения железа, происходящего из **железа (III) гидроксид полимальтозата**, обнаруживалась, в основном, в ретикуло-эндотелиальной системе (РЭС), а не в паренхиме печени. Этот факт отражает несомненное преимущество данного соединения, т.к. индуцируемое железом перекисное окисление липидов, происходящее только в паренхиме, не может быть вызвано данным препаратом.

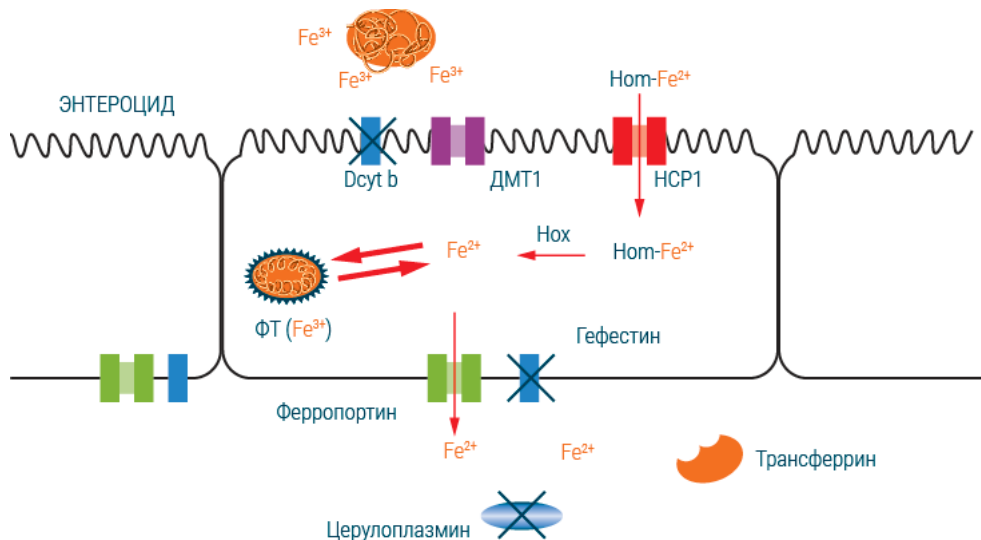
Рекомендуемая **доза элементарного железа** для лечения железодефицита составляет 100–200 мг в день. Более высокие дозы не должны назначаться, так как всасывание достигает предела, а побочные эффекты усиливаются (1А).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Соли двухвалентного железа показывают лишь незначительные различия между собой по эффективности всасывания железа. Соли трехвалентного железа всасываются хуже (уровень доказательности 1А).

Всасывание железа из препаратов трехвалентного железа более медленное, так как необходим активный (энергозависимый) транспорт с участием феррооксидаз. Поэтому препараты, содержащие железо в трехвалентном состоянии требуют более длительного применения, а в случае дефицита меди в организме, будут неэффективны вовсе. Нормализация гемоглобина при лечении препаратами трехвалентного железа наступит только спустя 2–4 месяца, а нормализация показателей депо железа через 5–7 месяцев от начала терапии.

Fe (III) переносится на трансферрин и ферритин непосредственно из препарата, затем депонируется. Это объясняет невозможность передозировки препаратов в отличие от солевых соединений железа, всасывание которых происходит по градиенту концентрации.

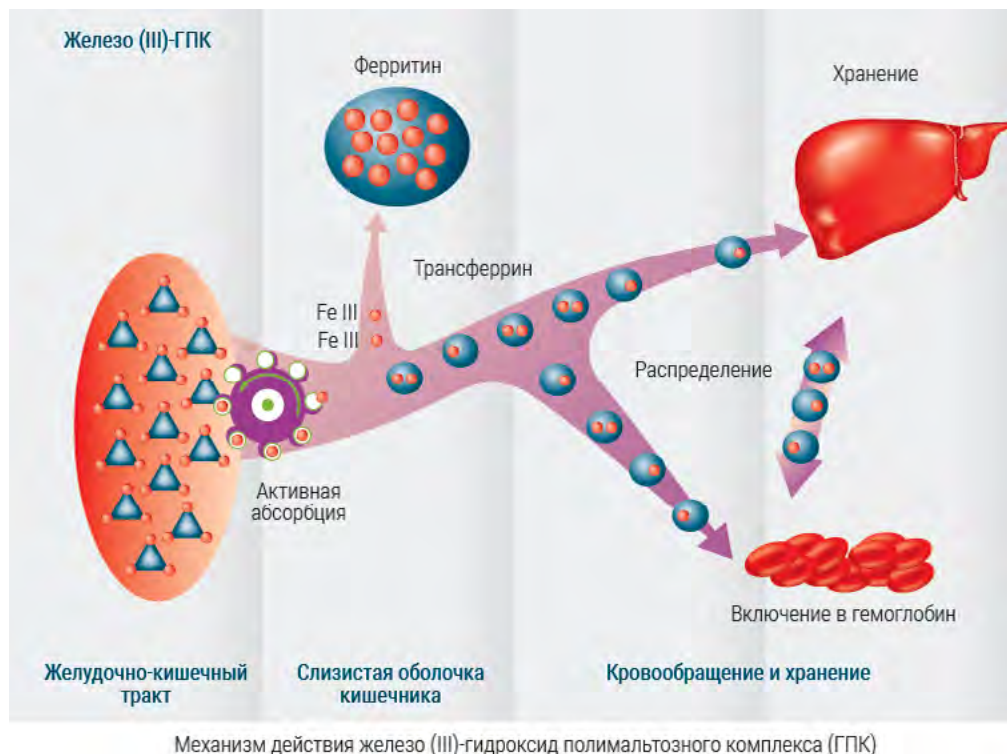


При дефиците меди нарушается механизм активного транспорта железа, поэтому применение препаратов трехвалентного железа может привести к рефрактерности терапии

Биодоступность двухвалентных солей железа в несколько раз выше, чем трехвалентных, так как они свободно диффундируют через каналы DMT1 – белков и ферропортин. Поэтому препараты содержащие в составе двухвалентное железо, оказывают быстрый эффект и нормализуют уровень гемоглобина в среднем через 2 недели – 2 месяца, а нормализация депо железа происходит уже через 3–4 месяца от начала лечения, в зависимости от тяжести анемии и дозировки препарата.

Степень абсорбции после перорального приема зависит от степени дефицита Fe (чем больше дефицит, тем выше абсорбция) и от величины дозы препарата (чем выше доза, тем хуже абсорбция). Всасывается преимущественно в 12–перстной и тонкой кишке. Невсосавшаяся часть Fe³⁺ выводится с каловыми массами.

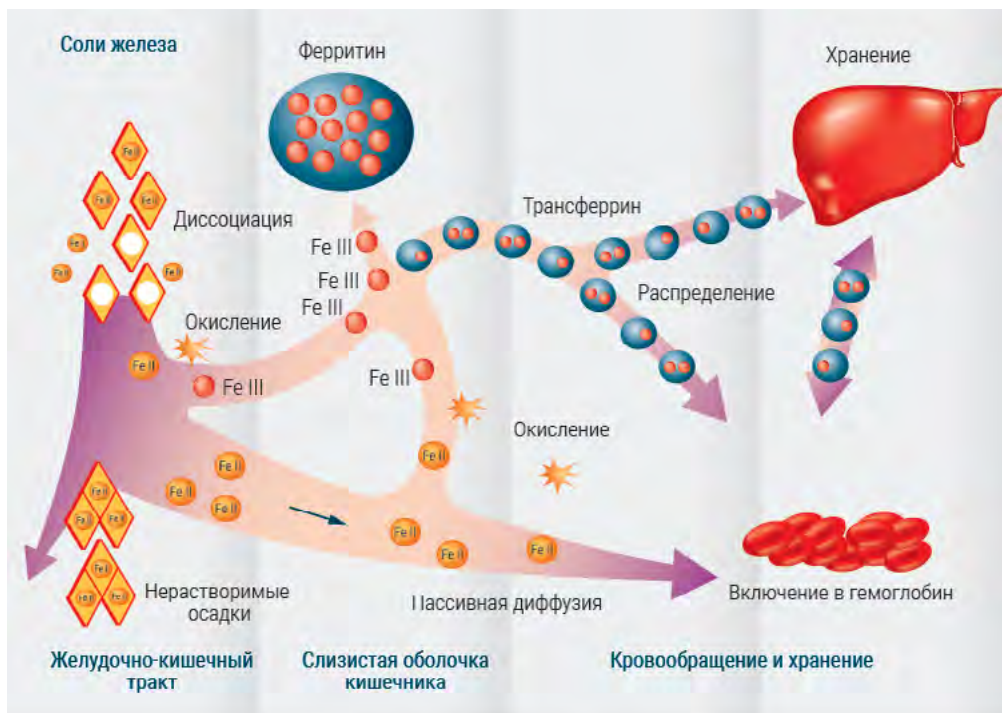
Препараты Fe²⁺ назначают внутрь натощак (за 1,5 ч до еды или не ранее чем через 2 ч после еды). При возникновении легких диспепсических расстройств следует перейти на прием препаратов железа во время или сразу после еды, хотя усвоение его в этом случае ухудшается. Препараты железа следует принимать не чаще чем через 6 ч (т. е. 3–4 раза в сутки), иначе в кишечнике останется не-всосавшееся железо, которое может вызвать раздражение слизистой оболочки кишечника.



После в/м введения **железа (III) гидроксид полимальтозат** попадает в кровоток через лимфатическую систему. При в/м введении железо быстро абсорбируется; за первые 12 ч всасывается около 85% препарата. Максимум концентрации железа с почти полным насыщением плазменного трансферрина определяется через 2–8 ч, а через 12–24 ч первые порции железа уже обнаруживаются в эритроцитах.

РЭС комплекс расщепляется на гидроксид Fe^{3+} и полимальтозу (метаболизируется путем окисления). В кровотоке Fe связывается с трансферрином, в тканях депонируется в составе ферритина, в костном мозге включается в Hb и используется в процессе эритропоэза.

Внутривенно препараты надо вводить медленно в течение 3–5 мин, а лучше 8–10 мин. Парентерально препараты железа вводят 1 раз в сутки или реже. Инъекции должны выполняться только в стационаре. Из крови железо поступает в



Механизм действия солей железа

органы кроветворения (костный мозг), в органы депонирования (печень, селезенку), и в другие органы и ткани.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Пероральные формы:

- ▶ лечение железодефицитной анемии различного генеза и латентного дефицита Fe у младенцев и детей младшего возраста;
- ▶ повышенная потребность в Fe (беременность, период лактации, донорство, период интенсивного роста, вегетарианство, пожилой возраст).

Внутримышечное или внутривенное введение препаратов железа при железодефицитной анемии показаны:

- ▶ При лечении железодефицитной анемии при неэффективности или невозможности приема пероральных Fe-содержащих ЛС.

- ▶ При операциях на ЖКТ.
- ▶ Удалении части желудка или обширной резекции кишечника.
- ▶ Во время обострения язвенной болезни желудка.
- ▶ При энтеритах, хроническом панкреатите, неспецифическом язвенном колите.
- ▶ При тяжелых формах железодефицитной анемии.
- ▶ При потребности в срочном насыщении организма железом — перед операциями по поводу геморроя, фибромиомы и прочих патологиях.
- ▶ При возникновении непереносимости этих препаратов при приеме внутрь.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ▶ Гиперчувствительность к препаратам железа.
- ▶ Гемохроматоз — это наследственное, генетически обусловленное заболевание, которое характеризуется нарушением обмена железосодержащих пигментов в организме, повышенным всасыванием железа в кишечнике и накоплением его в органах и тканях.
- ▶ Гемосидероз — это избыточное отложение гемосидерина (белка, содержащего железо) в тканях организма.
- ▶ Апластическая и гемолитическая анемии.
- ▶ Лейкозы.
- ▶ Коронарная недостаточность, АГ II — III стадий.
- ▶ Болезни печени.
- ▶ Острый нефрит.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Прием внутрь:

Соли железа (2) очень часто дают побочные эффекты:

- ▶ Со стороны ЖКТ (у 50% пациентов), особенно если суточная доза превышает 4 мг/кг. Связанны с раздражающим действием ионов железа на слизистую желудочно-кишечного тракта. Выраженность побочного действия со стороны ЖКТ связана с количеством невсосавшегося препарата: чем лучше препарат всасывается, тем лучше он переносится и дает меньше побочных эффектов:
 - » металлический привкус во рту;
 - » тошнота; рвота; эти явления наиболее выражены в первые дни лечения препаратами и после адаптации организма к поступлению большого количества железа могут уменьшиться или исчезнуть вовсе;
 - » снижение аппетита;
 - » запоры; механизм возникновения запора связан с тем, что железо связывает в кишечнике сероводород, являющийся физиологическим стимулятором перистальтики. Кроме того, при взаимодействии сульфата железа с сероводородом образуется нерастворимый сульфид железа, оседающий на слизистой

оболочке кишечника и препятствующий её раздражению, способствующему перистальтике. Это может стать серьезным препятствием при лечении анемии у беременных, поскольку они и без того часто страдают запорами, особенно в III триместре;

- ▶ окрашивание кала в черный цвет (не несет клинического значения, поскольку таким образом выводится не усвоившееся железо);
- ▶ иногда потемнение эмали зубов. также связывают с взаимодействием (особенно при длительном приеме) железа с сероводородом, который может содержаться в полости рта (при кариесе зубов и др.). Поэтому, после приема препаратов железа следует тщательно полоскать рот, а жидкие препараты принимать через трубочку.
- ▶ Аллергические реакции в виде зуда кожи, сыпи.
- ▶ Снижение АД.
- ▶ Тахикардия.

ВО МНОГИХ СЛУЧАЯХ ЭТИ ЭФФЕКТЫ ТРЕБУЮТ СНИЖЕНИЯ ДОЗЫ ИЛИ ОТМЕНЫ ПРЕПАРАТА

При внутривенном или внутримышечном введении:

- ▶ флебиты ;
- ▶ болезненность и окрашивание кожи на месте введения (до 2х лет);
- ▶ боли в пояснице и за грудиной;
- ▶ артралгии;
- ▶ гиперемия лица, шеи;
- ▶ головная боль, головокружение;
- ▶ лихорадка;
- ▶ крапивница;
- ▶ бронхоспазм;
- ▶ анафилактический шок (редко);
- ▶ перегрузка железом различных органов и тканей (печень, поджелудочная железа и др.) с развитием гемосидероза.

СИМПТОМЫ ПЕРЕДОЗИРОВКИ

В случае передозировки у пациента могут проявляться большинство побочных эффектов :

- ▶ головокружение;
- ▶ тошнота, понос;
- ▶ бледность, спутанность сознания;
- ▶ снижение артериального давления;
- ▶ боли и животе, слабость, рвота;
- ▶ симптомы гипервентиляции.

ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКЕ ПРЕПАРАТОВ ВОЗМОЖНЫ СЛУЧАИ ТЯЖЕЛОГО ОТРАВЛЕНИЯ ЖЕЛЕЗОМ

Острые отравления пероральными препаратами железа (II) у взрослых наблюдаются крайне редко. Многие препараты железа имеют привлекательную форму, возможно развитие тяжелых отравлений у детей при случайном приеме большого количества препарата.

При приеме меньше 1 г (сульфат железа) в течение от одного до нескольких часов развивается геморрагический гастроэнтерит, некроз с тошнотой, кровавой рвотой, кровавым поносом и сосудистым шоком. После отравления часто остаются острые рубцы в области желудка (пилоростеноз) и значительные повреждения печени.

Прием более чем 2 г смертелен, Смерть может наступить через 8–12 часов после приема.

Клиника отравления препаратами железа → ↓ окислительного фосфорилирования и митохондриальной дисфункции → гибель клеток:

- ▶ I стадия — через 30–60 мин. после приема появляются боль в животе, рвота и диарея с кровью (диапедез эритроцитов), бледность, цианоз, вялость, сонливость, ацидоз;
- ▶ II стадия — в течение 8–16 ч наступает период улучшения у 80% пострадавших;
- ▶ III стадия — спустя 24 ч возникают сердечно-сосудистый коллапс, судороги, кома, возможен летальный исход;
- ▶ IV стадия — через 1–2 мес. → непроходимость ЖКТ вследствие рубцевания.

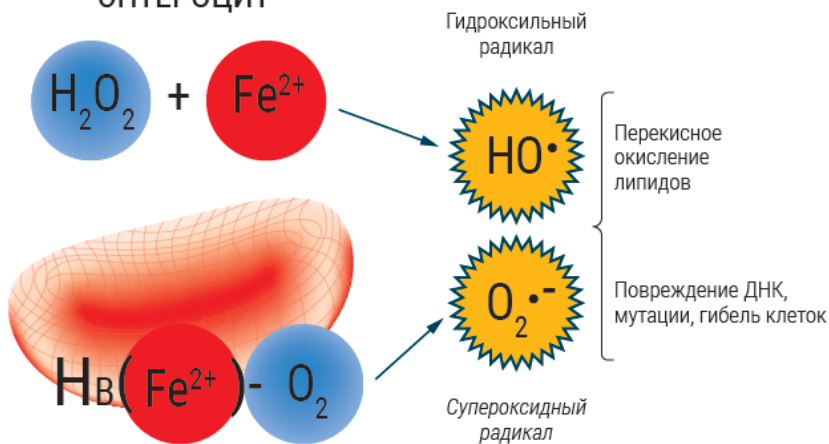
Связано с активацией процессов свободно-радикального окисления и гиперпродукцией активных радикалов. Это приводит к метаболическим и функциональным нарушениям в организме, в первую очередь сердечно-сосудистой системы.

При поступлении большого количества железа из препаратов, снижается синтез антиоксидантного фермента Mn-супероксиддисмутазы, так как железо конкурирует с марганцем за участок связывания на уровне транскрипции этого фермента. Учитывая, что на фоне предшествующего дефицита железа, уже снижена активность каталазы, а на фоне гипоксии повышено ПОЛ, то дополнительное снижение антиоксидантной защиты приводит к активному повреждению тканей, контактирующих с ионами железа, а это в первую очередь слизистые ЖКТ, печень и молодые эритроциты.

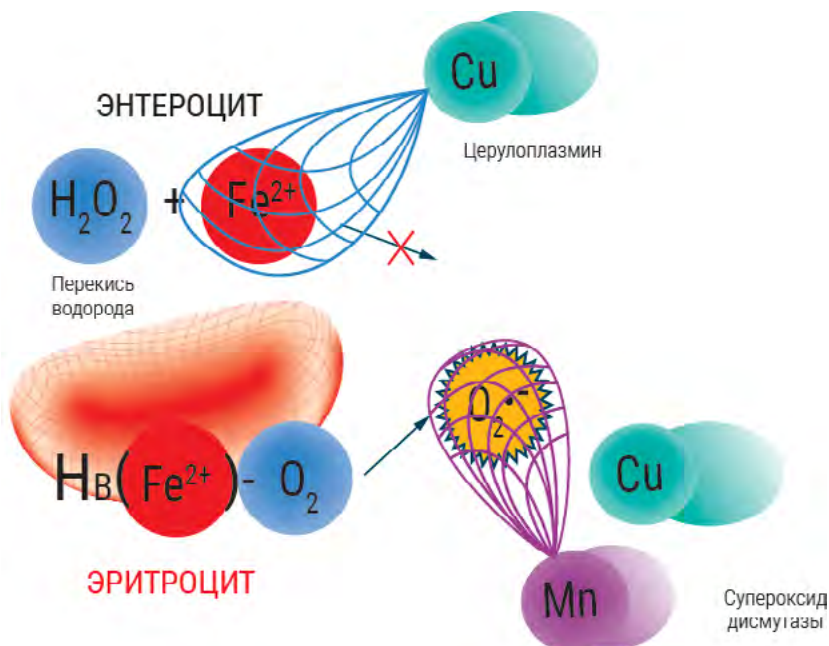
ПРОБЛЕМЫ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЖДА ПРЕПАРАТАМИ, СОДЕРЖАЩИМИ ТОЛЬКО ЖЕЛЕЗО

Единственным антианемическим препаратом, содержащим сразу три синергидных элемента (Fe, Cu, Mn) является Тотема (производитель «Лаборатория Иннотек Интернациональ» Франция) способный не только восполнить недостающее при анемии железо, но и усилить антиоксидантную защиту.

ЭНТЕРОЦИТ



ЭРИТРОЦИТ



ЭРИТРОЦИТ

Блокирует образование свободных радикалов, как за счет быстрой элиминации 2-х валентных ионов железа с помощью церулоплазмينا (медь-зависимая феррооксидаса), так и за счет активации антиоксидантной защиты (в составе супероксиддисмутаза).

РОЛЬ МЕДИ И МАРГАНЦА В АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЕ

Оптимальный выбор складывается из совокупности критериев: эффективности (как быстро нормализуются показатели гемоглобина и депо железа), переносимости (влияет на приверженность к лечению) и стоимости всего курса терапии.

Лечение включает:

- ▶ Вызывание рвоты.
- ▶ Прием молока и яиц для образования железобелкового комплекса.
- ▶ Промывание желудка 1% раствором NaHCO_3 для образования труднорастворимого карбоната железа.
- ▶ В дальнейшем дают дефероксамин:
 - » 5–10 г в 100 мл физиологического раствора через желудочный зонд;
 - » 0,5–1 г внутримышечно;
 - » если пациент вшоке, 15 мг/кг/ч в виде длительной инфузии в течение 3 дней.

Дефероксамин — слабое основание, обладающее высокой избирательностью к железу и образующее с ним хелатные соединения, которые не всасываются в кишечнике и легко удаляются из крови через почки: образуют комплексные соединения с Fe^{3+} и удаляют его из Fe -содержащих белков (ферритина, гемосидерина), но не из гемоглобина и Fe^{2+} -содержащих ферментов

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Рекомендуется	
Янтарная, лимонная кислота, D,L – серин, сорбит;	увеличение всасывания препаратов железа
Аскорбиновая кислота, витамин С	переводит железо (3) в железо (2), благодаря своим восстанавливающим свойствам, тем самым улучшается всасывание железа в кишечнике
Витамины С, А, Е, В1, В6, кобальт и медь	ускорение синтеза гемоглобина.
Медь	увеличение всасывания и утилизации железа; лечение рефрактерных железодефицитных анемий, связанных с дефицитом меди антиоксидантное действие

Рекомендуется	
Марганец	инициирует созревание транспортных белков железа; участие в трансферрин-опосредованном транспорте железа внутрь клеток; улучшение синтеза гемоглобина (регуляция уровня железа в митохондриях); антиоксидантная защита митохондрий
Ферментных препаратов – Фестал, Панкреатин	профилактики диспепсических побочных действий по показаниям возможно применение.
Не употребляют	
Левомецетин, тетрациклины	снижают всасывание
С карбонатами, фосфатами, солями цинка, антацидными средствами	снижают всасывание
С осторожностью	
С нестероидными противовоспалительными средствами	усиливает раздражение слизистых оболочек ЖКТ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОПЕКА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПЕРОРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

- ▶ При беременности профилактически показан прием поливитаминных препаратов, содержащих железо (глютамеvit, комплевит, олиговит и др.)
- ▶ Лечение препаратами железа рекомендуется проводить под наблюдением врача.
- ▶ Лечение препаратами железа должно сопровождаться периодическими анализами крови.
- ▶ Прием комбинированных препаратов, которые наряду с железом содержат медь, кобальт, фолиевую кислоту, витамин B12 или экстракт печени, чрезвычайно затрудняет контроль эффективности железотерапии (за счет гемопоэтической активности этих веществ).
- ▶ Детям препараты железа рекомендуется назначать после консультации педиатра.
- ▶ Не следует назначать препараты железа детям на фоне воспалительных процессов (ОРВИ, ангина, пневмония и др.), так как в этом случае железо аккумулируется в очаге инфекции и не используется по назначению.
- ▶ Лечить железодефицитную анемию следует в основном препаратами для внутреннего применения (Fe II).
- ▶ Включение в комплексные препараты железа аскорбиновой кислоты улучшает усвоение железа (в качестве антиоксиданта аскорбиновая кислота препятствует

превращению ионов Fe-II в Fe-III, не всасывающихся в ЖКТ) и позволяет уменьшить назначаемую дозу. Всасывание железа также увеличивается в присутствии фруктозы, янтарной кислоты.

- ▶ Не следует одновременно назначать лекарственные препараты, образующие невсасывающиеся комплексы с железом (тетрациклины, левомицетин, препараты кальция, антацидные препараты).
- ▶ Для профилактики диспепсических побочных действий по показаниям возможно применение ферментных препаратов — Фестал, Панкреатин. Применение препаратов железа следует сочетать с оптимизацией пищевого рациона, с обязательным введением в меню мясных блюд.
- ▶ Ионы железа образуют нерастворимые соли, которые не всасываются, а затем выводятся с калом, с такими компонентами пищи, как фитин (рис, соевая мука), таннин (чай, кофе), фосфаты (рыба, морепродукты).
- ▶ Поскольку железо образует комплексы с фосфатами, то при чрезмерно высоких дозах у детей всасывание фосфатов может снизиться так сильно, что это приведет к возникновению рахита.
- ▶ Препараты железа рационально принимать за 30–40 мин. до еды, что способствует лучшему всасыванию. В то же время при таком режиме более вероятно возникновение симптомов раздражающего действия на слизистую желудка.
- ▶ Пероральные препараты железа следует принимать с интервалом не менее 4 часов.
- ▶ Таблетки и драже, содержащие железо, не разжевывать!
- ▶ После приема препаратов железа следует полоскать рот, а жидкие препараты (сиропы, растворы для внутреннего применения) лучше применять через трубочку.
- ▶ Прием препаратов железа внутрь приводит к потемнению кала и может дать ложноположительные результаты проб на скрытую кровь.
- ▶ Одновременное назначение препаратов железа внутрь и парентерально (внутримышечно и/или внутривенно) должно быть полностью исключено!
- ▶ Парентеральное введение препаратов железа следует производить только в стационаре!
- ▶ Препараты железа следует хранить в месте, не доступном для детей.