

Сульфат железа в лечении железодефицитной анемии: позиции сохраняются

А.И. ДВОРЕЦКИЙ

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обсуждаются вопросы стратегии и тактики лечения больных с железодефицитной анемией. Приводятся данные о сравнительной эффективности различных препаратов сульфата железа, их биодоступности, влиянии на процессы перекисного окисления, побочных эффектах. Рассматриваются клиническое значение лекарственной формы железосодержащих препаратов с замедленным высвобождением железа, а также пути снижения частоты и выраженности побочных эффектов на фоне применения препаратов сульфата железа.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, препараты железа, сульфат железа, окислительный стресс

Ferrous sulfate in the treatment of iron deficiency anemia: The positions continue

L.I. DVORETSKY

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The paper discusses treatment strategy and tactics for iron deficiency anemia. It gives data on the comparative efficacy of different iron sulfate drugs, their bioavailability, effects on peroxidation processes, and side effects. The paper also considers the clinical significance of a dosage form of iron-containing drugs with a sustained iron release, as well as ways to reduce the frequency and magnitude of side effects when ferrous sulfate is used.

Keywords: iron deficiency anemia, iron preparations, iron sulfate, oxidative stress.

ДИ — доверительный интервал
ДПК — двенадцатиперстная кишка
ЖДА — железодефицитная анемия
ЖСК — железо в сыворотке крови
МДА — малоновый диальдегид
ОР — относительный риск
ОС — окислительный стресс

ОШ — отношение шансов
ПЖ — препараты железа
ПЭ — побочные эффекты
СЖ — сульфат железа
СОЖ — слизистая оболочка желудка
СРП — свободнорадикальные процессы

Применение соединений железа с лечебной целью уходит вглубь истории медицины, когда эти соединения еще не позиционировались как фармакологический класс под рубрикой «препараты железа» (ПЖ) и не имели четкого обоснования к назначению. Соединения железа стали прописывать больным с малокровием около 1660 г. с целью «укрепления сил», еще даже не подозревая, что железо входит в состав гемоглобина — переносчика кислорода. С этой целью применяли даже обычные железные опилки. В XVIII веке граф А.П. Бестужев-Рюмин (1693—1766) предложил в качестве укрепляющего и возбуждающего средства капли, содержащие железо. Эти капли, получившие название «Бестужевские», представляли раствор хлорида железа в смеси этанола и этилового эфира. Со временем арсенал ПЖ постепенно пополнялся, а врачи вместе со своими пациентами проделали непростой и долгий путь оценки клинической эффективности и переносимости различных ПЖ, заполнявших фармацевтический рынок и конкурирующих между собой благодаря своим химико-фармакологическим инновациям.

В настоящее время в клинической практике существуют 2 группы ПЖ, которые различаются в зависимости от валентности железа (двух- или трехвалентное), входящего в препарат. Степень абсорбции солей двухвалентного железа в несколько раз выше, чем солей трехвалентного железа, так как они пассивно диффундируют через белковые каналы, что обеспечивает более быстрый прирост уровня железа в сыворотке крови (ЖСК) и гемоглобина. Препараты, содержащие железо в трехвалентном состоянии, должны применяться более длительно, а в случае дефицита меди в организме могут оказаться неэффективными. Степень абсорбции отражается и на частоте развития побочных эффектов (ПЭ).

Клинический опыт использования ПЖ, результаты исследования их сравнительной эффективности и переносимости, данные метаанализов явились базой для создания национальных практических рекомендаций, а также рекомендации ВОЗ по ведению больных железодефицитной анемией (ЖДА) [1, 2]. Богатый арсенал пероральных ПЖ, выпускаемых различными фармацевтическими компаниями, ставит перед врачом проблему выбора оптимального ПЖ в конкретной клинической ситуации. При этом наряду с ориентировкой на свойства ПЖ (количество элементарного железа, наличие дополнительных веществ, улучшающих абсорбцию железа, валентность, лекарственная форма и др.) врач находится под постоянным прессингом публикаций об эффективности и безопасности различных ПЖ. Эти публикации не всегда отвечают требованиям доказательной медицины и порой не лишены некоторой тенденциозности. Основной мишенью «атак» среди пероральных ПЖ оказался сульфат железа (СЖ) — наиболее распространенная лекарственная форма ПЖ, назначаемая лицам с наличием ЖДА (дети, взрослые, пожилые, беременные). В качестве основных негативных свойств препаратов двухвалентного железа, в частности СЖ, дискредитирующих якобы данную лекарственную форму приводятся следующие:

- недостаточная биодоступность и эффективность,
- наличие ПЭ, возводимых в ранг токсического действия,
- окислительный стресс (ОС).

Контактная информация:

Дворецкий Леонид Иванович — д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова; e-mail: dvoretski@mail.ru

Сравнительная эффективность пероральных ПЖ. В настоящее время препаратами первого ряда для лечения ЖДА являются ПЖ для приема внутрь, среди которых основное место продолжает занимать СЖ [3]. Более 10 лет назад нами проведено исследование по сравнительной оценке эффективности препаратов СЖ (сорбифер дурулес, ферро-фольгамма) и препарата железополимальтозного комплекса феррум лек в виде жевательных таблеток [4]. У всех пациентов на фоне приема ПЖ получен благоприятный клинический эффект (значительное уменьшение или исчезновение признаков анемии и сидеропении) и повышение или нормализация уровня гемоглобина. Однако наиболее важными в данном исследовании оказались величина и темпы прироста уровня гемоглобина при применении указанных ПЖ.

Со 2-й недели лечения отмечено статистически значимое различие по увеличению уровня гемоглобина между группой больных, получавших сорбифер дурулес и феррум лек (2,2 г и 1,1 г/л соответственно; $p < 0,05$), а на 3-й неделе — между группой, получавшей феррум лек и два других препарата СЖ ($p < 0,05$). В среднем суточный прирост уровня гемоглобина в группах больных, леченных препаратами сорбифер дурулес, ферро-фольгамма и феррум лек, составил $1,8 \pm 0,6$, $1,4 \pm 0,6$ и $0,9 \pm 0,7$ г/л соответственно. Различия по среднему показателю статистически значимо во всех 3 группах: сорбифер дурулес — ферро-фольгамма ($p < 0,005$), сорбифер дурулес — феррум лек ($p < 0,001$) и ферро-фольгамма — феррум лек ($p < 0,05$). Более выраженная эффективность препаратов солей железа по сравнению с препаратами железосодержащих комплексов, по-видимому, обусловлена различной биодоступностью указанных ПЖ.

Таким образом, прирост уровня гемоглобина оказался наиболее выраженным у препарата сорбифер дурулес. Следует отметить, что эти данные фактически подтвердили наши прежние результаты по оценке величины и темпов прироста уровня гемоглобина на фоне лечения больных ЖДА препаратом сорбифер дурулес [5]. В более позднем исследовании при сравнении эффективности 5 различных препаратов СЖ в суточной дозе 70–200 мг элементарного железа величина и скорость прироста уровня гемоглобина были почти одинаковыми и составляли для группы больных, получавшей ферро-фольгамму и сорбифер дурулес, 2,5 и 2,2 г/л/сут соответственно [6], что практически соответствовало полученным нами результатам. По данным другого исследования по оценке эффективности препаратов СЖ, при лечении препаратом сорбифер дурулес женщин с онкогинекологической патологией и заболеваниями желудочно-кишечного тракта прирост уровня гемоглобина в течение 1-го месяца колебался от 10 до 50 г/л с медианой прироста 30 г/л, т.е. около 1 г/л/сут [7]. Более низкий показатель суточного прироста уровня гемоглобина в данном исследовании мог быть обусловлен гетерогенным контингентом пациентов (больные ЖДА и анемией хронических заболеваний), имевших различную феррокинетическую и чувствительность к ПЖ.

О клиническом значении высокой биодоступности СЖ может свидетельствовать эффективность одного из препаратов СЖ — сорбифер дурулес при назначении его больным после бариатрических операций (билиопанкреатическое шунтирование) по поводу патологического ожирения. По данным длительного мониторинга (5 лет), у пациентов, не принимавших ПЖ, фиксировались достоверно более низкие уровни гемоглобина и железа в сыворотке крови (ЖСК), начиная с 4 и 3 лет после операции соответственно [8]. Примечательно, что подобные результаты достигались при приеме перорального ПЖ в условиях значительного уменьшения «кишечной площади» абсорбции железа, т.е. в ситуациях, являющихся, казалось бы, показанием к применению ПЖ парентерально. Однако высокая биодоступность препарата сорбифер дурулес позволяет в условиях значительного сокращения площади всасывания железа достигнуть абсорбции, адекватной для поддержания его гомеостаза у пациентов данной категории. Улучшению биодоступности препарата сорбифер дурулес может способствовать наличие в его составе аскорбиновой кислоты.

Выявленная закономерность прироста уровня гемоглобина, который регистрировался уже к концу 1-й недели, позволяла расценивать эту тенденцию как предиктор эффективности и ориен-

тировку к продолжению лечения ПЖ. Значительно позже удалось подтвердить прогностическое значение темпов и величины прироста уровня гемоглобина для прогнозирования эффекта ПЖ. Получены важные результаты метаанализа 5 клинических рандомизированных исследований по оценке эффективности препаратов СЖ у больных ЖДА вследствие различных причин (меноррагии, послеродовой период, воспалительные заболевания кишечника и др.). В 73% случаев отмечался прирост к 14-му дню на 1 мг/дл уровня гемоглобина (1-я группа — ответившие на лечение), в то время как у 27% уровень гемоглобина к этому сроку повышался менее чем на 1 г/дл (2-я группа — не ответившие на лечение). В последующем больные 1-й группы продолжали получать длительную терапию пероральными ПЖ с эффектом, а пациентам 2-й группы назначались ПЖ внутривенно (железопалимальтозные комплексы). Полученные результаты позволили авторам расценить величину прироста гемоглобина после двухнедельного лечения как предиктор эффективности лечения в дальнейшем, а в зависимости от динамики уровня гемоглобина принимать решение о дальнейшей тактике — продолжении приема пероральных ПЖ или назначении ПЖ внутривенно [9]. Специальные расчеты показали, что чувствительность и специфичность «теста двухнедельного прироста гемоглобина» составили 90,1 и 79,3%, а прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов теста — 92,9 и 72,7% соответственно.

ОС и ПЖ. Как известно, препараты солей железа содержат двухвалентное железо, которое после поступления в кровь превращается в трехвалентное для последующего его включения в молекулу гемоглобина. Превращение двухвалентного в трехвалентное железо благодаря потере одного электрона может сопровождаться образованием свободных радикалов и активацией свободнорадикальных процессов (СРП) — ОС, теоретически способным негативно влиять на физиологические процессы в различных органах и тканях. В то же время существует мнение, что препараты железосодержащих комплексов, в состав которых входит трехвалентное железо, лишены прооксидантного действия. Это различие между двумя группами железосодержащих препаратов постулируется как недостаток препаратов солей железа и преимущество железосодержащих комплексов. Между тем способность препаратов солей железа вызывать ОС показана лишь в эксперименте и в условиях *in vitro*. Реальность ОС при лечении препаратами солей железа в клинических условиях оставалась недоказанной [10, 11].

В проведенном нами исследовании активности СРП у больных ЖДА на фоне лечения препаратами солей железа (сорбифер дурулес, ферро-фольгамма) и железосодержащих комплексов (феррум лек) не удалось выявить различия по динамике показателей СРП (базальная и стимулированная хемолюминесценция, малоновый диальдегид — МДА) и антиперекисной активности плазмы в зависимости от принимаемого ПЖ [12]. Более того, при лечении препаратом сорбифер дурулес отмечалось статистически значимое снижение уровня МДА в плазме по сравнению с исходным уровнем, причем выявлена положительная корреляция между уровнями МДА и ЖСК. Полученные результаты свидетельствуют, что вопреки существующему мнению на фоне лечения СЖ не только не развивается ОС, но происходит снижение активности СРП. Возможно, это является результатом уменьшения выраженности анемии на фоне лечения препаратом сорбифер дурулес, а также наличием в его составе аскорбиновой кислоты, обладающей антиоксидантными свойствами. В более поздних работах получены неоднозначные результаты в отношении развития ОС при лечении препаратами солей железа. Так, при изучении влияния СЖ и железополимальтозного комплекса на процессы перекисного окисления у беременных с ЖДА наблюдалось снижение уровня МДА — основного показателя активности перекисного окисления и увеличение общей антиперекисной активности плазмы. Указанные изменения были выражены в одинаковой степени при применении препаратов двух- и трехвалентного железа [13]. В другом исследовании выявлены увеличение показателей перекисного окисления липидов [14] и снижение антиоксидантной активности у женщин с ЖДА, получавших СЖ. Во всяком случае, клиническое значение такого «лабораторного феномена», как изменения показателей СРП на фоне при-

менения СЖ, остается неясным и нуждается в дальнейшем изучении.

Переносимость СЖ. Результаты метаанализа плацебо-контролируемых исследований по оценке переносимости пероральных и парентеральных ПЖ с включением 6831 больного [15] показали, что ПЭ в виде нарушения функций ЖКТ при лечении пероральными препаратами СЖ возникали чаще, чем на фоне плацебо (относительный риск — ОР 2,32 при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,74 до 3,08) и ПЖ для внутривенного введения (ОР 3,05 при 95% ДИ от 2,07 до 4,48). Частота и выраженность ПЭ в группах больных с воспалительными заболеваниями кишечника и у беременных была одинаковой. Связи между ПЭ и суточной дозой ПЖ в диапазоне 100—400 мг элементарного железа не отмечено. В ряде публикаций особое внимание обращено на ПЭ при применении СЖ и игнорируется очевидный клинический эффект, величина и темпы прироста уровня гемоглобина, доступность и экономические преимущества СЖ. В отсутствие исследований высокого методологического уровня по безопасности СЖ для убедительности приводятся единичные сообщения о токсических эффектах СЖ (поражение пищевода, желудка, кишечника и др.) [16] у пациентов различного возраста, без анализа конкретной ситуации, сопутствующей патологии, приема других лекарственных препаратов и т.д. Более того, в попытках убедить в токсичности СЖ в указанной работе приводится даже ссылка на случай отравления ребенка, принявшего 30 (!) таблеток данного препарата [17]. Нелепость данного случая в качестве иллюстрации токсичности лекарственных препаратов СЖ очевидна, поскольку в подобных ситуациях в отсутствие контроля родителей любой фармакологический препарат может быть дискредитирован. В качестве дополнительного аргумента против СЖ приводятся результаты экспериментального исследования по оценке влияния двух- и трехвалентных ПЖ на функцию печени и почек у крыс [18]. Результаты, подкрепленные фотографиями с отложением железа в органах, свидетельствуют, по мнению авторов, о токсическом влиянии препаратов двухвалентного железа по сравнению с трехвалентным. Правда, не учитывалось, что исследование проводилось на крысах без признаков дефицита железа, а это могло определять особенности феррокинетики. Поэтому эти данные экспериментальных исследований не могут безоговорочно переноситься в клиническую практику. Кроме того, токсические дозы (LD_{50}) сульфата и глюконата железа для белых мышей практически одинаковы (11 и 13 мг/кг соответственно), что не дает оснований говорить о большей «токсичности» СЖ [19]. В последние несколько лет стали публиковаться описания случаев отложения железа в слизистой оболочке желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК) у больных ЖДА на фоне лечения ПЖ. По мнению исследователей [20], случаи отложения железа в СОЖ и ДПК не являются редкостью при лечении препаратами солей железа и обычно исчезают после отмены ПЖ. Кроме того, отложение железа в СОЖ может встречаться при различных патологических состояниях (гемохроматоз, алкоголизм, варикозное расширение вен пищевода при портальной гипертензии, трансфузиях эритроцитов, при эрозивно-язвенных желудочных кровотечениях). Наличие локального воспалительного процесса, кровотечений, сочетанной патологии, сопутствующая лекарственная терапия способствуют отложению железа в слизистой оболочке у больных, леченных пероральными ПЖ [21]. Описание отдельных случаев эрозивных процессов в верхних отделах ЖКТ при применении СЖ не выходит за рамки спонтанных сообщений в отношении как количества, так и характера ПЭ, которые ранее не указывались в характеристике препарата. Эти сообщения о ПЭ иллюстрируют лишь специфические для данного класса препаратов проявления, присущие как ПЖ, так и другим фармакологическим препаратам и не могут быть основанием для исключения или ограничения использования препаратов СЖ в клинической практике. Ведь такие хорошо известные специфические для класса проявления, как эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, даже с кровотечениями у нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикостероидов, геморрагии у антикоагулянтов, аллергические реакции, в том числе анафилактический шок у антибиотиков, никогда не служили поводом для отзыва этих групп препаратов с фармацевтического рынка.

При упоминании о ПЭ любого фармакологического препарата, в том числе СЖ, всегда вспоминается высказывание известного отечественного интерниста Б.Е. Вотчала: «Если препарат лишен побочных эффектов, стоит задуматься, есть ли у него какие-либо эффекты вообще».

Уже в ранних попытках оценки переносимости ПЖ в проведенном рандомизированном двойном слепом исследовании, которое, казалось, предваряло современные оживленные дискуссии о переносимости различных пероральных ПЖ, показано, что побочные реакции ЖКТ наблюдались одинаково часто при применении в эквивалентных дозах препаратов солей железа трех групп — сульфата, fumarата, глюконата [22]. Более чем через полвека эти результаты подтвердились на большом клиническом материале. В обстоятельном системном обзоре, включавшем электронные базы данных, кохрановские обзоры, а также результаты клинических исследований и спонтанные сообщения о ПЭ, проведен анализ переносимости различных пероральных ПЖ у больных ЖДА. При этом проанализировано 111 исследований, включавших 10 695 пациентов [23]. Наименьшая частота ПЭ наблюдалась при применении СЖ, содержащего мукопротеазу (общие 4,1%, нарушения функции ЖКТ 3,7%). При дальнейшем анализе ПЭ данный ПЖ использован как референсный в регрессионной модели. Частота ПЭ при применении других ПЖ оказалась следующей: протеинсульфинилат железа — 7,3% (ЖКТ-ПЭ — 7%; отношение шансов — ОШ по сравнению с референсным препаратом 1,96), глицинусульфат железа — 23,5% (ЖКТ-ПЭ — 18,5%; ОШ 5,90), глюконат железа — 30,9% (ЖКТ-ПЭ — 29,9%; ОШ 11,06), СЖ без мукопротеазы — 32,3% (ЖКТ-ПЭ — 30,2%; ОШ 11,21), fumarат железа — 47% (ЖКТ-ПЭ — 43,4%; ОШ 19,87).

Различия по частоте развития ПЭ при применении СЖ с мукопротеазой (препарат с замедленной формой высвобождения железа) и других ПЖ статистически значимо ($p < 0,001$). Приведенные данные не только подтверждают хорошо известный факт ПЭ при применении пероральных ПЖ, но и уточняют частоту развития этих ПЭ при различных ПЖ. При этом частота развития ПЭ при использовании СЖ незначительно превышает таковую для глюконата железа и уступает fumarату железа. Наиболее важной в переносимости пероральных ПЖ следует считать не столько принадлежность препарата к конкретной соли железа (глюконат, сульфат, fumarат и т.д.), сколько лекарственную форму ПЖ, содержащую продукты, обеспечивающие замедленное высвобождение железа (СЖ с мукопротеазой). Достоверное различие по частоте развития ПЭ при использовании различных лекарственных форм СЖ позволяет критически оценивать результаты исследований о переносимости препарата, в том числе сообщения о различных ПЭ в виде нарушения функции ЖКТ без учета применяемой лекарственной формы (обычной или с замедленным высвобождением). В связи с этим уместно указать на особенность одного из препаратов на основе СЖ с замедленным высвобождением железа — сорбифер дурулес. Технология «дурулес» основана на наличии действующего вещества в биологически инертной пластиковой субстанции. Высвобождение этого действующего вещества происходит постепенно — вначале из поверхностных, а затем из более глубоких слоев. После полного высвобождения опустевший носитель разрушается и выводится из кишечника. Равномерное и постепенное высвобождение железа в малых количествах способствует меньшему раздражению слизистой оболочки кишечника и лучшей переносимости препарата, что немаловажно при длительной терапии ПЖ. Имеющиеся данные о переносимости и тем более опасности обычных лекарственных форм СЖ не могут автоматически переноситься на формы с замедленным высвобождением железа, которые в целом переносятся лучше [24]. Еще в 70-х годах прошлого столетия в трех рандомизированных исследованиях показана лучшая переносимость препаратов с замедленным высвобождением железа по сравнению обычными лекарственными формами ПЖ [25—27]. В системном обзоре 106 исследований, включавших более 10 тыс. больных, леченных различными пероральными ПЖ [28], показана статистически значимо более низкая частота нарушения функции ЖКТ при приеме ПЖ с замедленным высвобождением железа (3,7%) по сравнению с другими лекарственными формами СЖ (31,6%), в том числе fumarатом железа (44,8%).

При принятии решения о назначении ПЖ требуется учитывать соотношение пользы и риска, т.е. неизбежно возникает вопрос, озвученный в названии одной из статей о лечении ЖДА, — «Что важнее, эффективность или переносимость?» [29]. Так, польза препаратов СЖ в обеспечении качества жизни у менструирующих женщин с ЖДА может оправдывать назначение ПЖ данной группы, несмотря на реальность возникающих ПЭ [30].

Пути предупреждения и снижения частоты развития ПЭ при применении препаратов СЖ. Для снижения частоты развития ПЭ на фоне лечения пероральными ПЖ рекомендуется следующее [31]:

- снижения суточной дозы,
- увеличения интервалов между приемом препарата,
- применение ПЖ с замедленным высвобождением железа (например, технология «дурулес»),
- прием ПЖ с пищей или молоком (при этом возможно снижение абсорбции железа),
- переход на ПЖ с более низким содержанием элементарного железа (имеется риск применения недостаточной дозировки железа),
- переход на жидкие лекарственные формы (более легкий подбор дозы),
- при подборе дозы возможно постепенное увеличение дозы до переносимой.

Проведенные в последнее время исследования абсорбции железа и влияющих на нее факторов при железодефиците могут служить поводом для пересмотра традиционных схем назначения ПЖ. Как известно, абсорбция железа регулируется белком гепсидином, продуцирующимся в печени. В одном исследовании [32] проводилась оценка абсорбции железа, меченного радиоактивным изотопом, у женщин с железодефицитом (ферритин <20 нг/мл) без анемии на фоне приема пероральных ПЖ в разной дозировке (от 40 до 80 мг элементарного железа). Показано, что при более высокой дозе и частом приеме ПЖ повышается уровень гепсидина, а это ведет к торможению абсорбции железа. Повышенный уровень гепсидина сохраняется около 48 ч после однократного приема ПЖ, в связи с чем абсорбция железа после приема очередной дозы препарата через сутки снижается под влиянием еще сохраняющегося повышенного уровня гепсидина.

Полученные данные требуют подтверждения и уточнения, поскольку исследование проводилось у женщин с железодефицитом без анемии, которые могут отвечать на ПЖ иначе, чем больные с клинически проявляющейся ЖДА. Тем не менее эти результаты являются принципиально важными, поскольку могут менять парадигму режима дозирования ПЖ (суточная доза и кратность приема) у больных ЖДА, что позволит предупреждать ПЭ или снижать частоту их развития.

Есть основания считать, что назначение ПЖ с меньшим содержанием элементарного железа может обеспечить оптималь-

ную биодоступность препарата и меньший риск развития ПЭ [33]. Подтверждением такого предположения могут служить результаты рандомизированного исследования с участием 90 больных ЖДА старше 80 лет. После приема в течение 2 мес пероральных ПЖ, содержащих 15, 50 и 150 мг элементарного железа в препарате, темпы повышения уровня гемоглобина и ферритина были примерно одинаковыми и не зависели от дозы [34]. При этом частота развития ПЭ была значительно меньше при назначении ПЖ с более низким содержанием элементарного железа.

Уменьшить нежелательное влияние на ЖКТ препаратов солей железа можно, принимая их во время еды или с молоком, хотя при этом возможно снижение абсорбции железа [35]. Назначение жидких форм ПЖ позволяет менять дозировку, но оказывается менее комфортным для больных, как и прием других препаратов в виде жидких лекарственных форм, что может стать одним из факторов снижения точности соблюдения больными схемы назначенного лечения. Кроме того, прием жидких лекарственных форм ПЖ может вызывать окрашивание зубов.

Одним из путей предупреждения ПЭ и снижения частоты их развития является применение ПЖ с замедленным высвобождением железа (например, технология «дурулес»), что обеспечивает поэтапное и длительное высвобождение активного ингредиента (ионов железа). Примечательно, что объем продаж одного из препаратов СЖ с замедленным высвобождением железа (сорбифер дурулес) превышает таковой всех других пероральных ПЖ и сохраняется стабильностью на протяжении нескольких лет [36].

Использование препаратов СЖ с замедленным высвобождением железа позиционируется как клинический стандарт лечения ЖДА, независимо от показаний [37, 38].

Заключение

СЖ сохраняет свои позиции и продолжает оставаться оптимальным пероральным ПЖ с точки зрения эффективности, переносимости, доступности, экономичности и востребованности пациентами. Имеющиеся единичные публикации о поражениях верхних и нижних отделов ЖКТ, не достигающих опасного уровня спонтанных сообщений, не могут служить основанием для отказа или ограничения применения препарата в клинической практике. Основные пути снижения частоты развития ПЭ включают предпочтение лекарственных форм с замедленным высвобождением железа, использование меньших доз препарата, альтернирующий прием ПЖ (назначение через день), контроль за использованием сопутствующей лекарственной терапии. Сохраняющаяся плохая переносимость СЖ, а также отсутствие эффекта могут служить показанием к назначению препаратов железосодержащих комплексов внутрь или ПЖ парентерально.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO. Iron deficiency anemia; assesment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization, 2001:1-114
2. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. М., 2014. [Rumyantsev AG, Maschan AA. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu zhelezodefitsimoi anemii*. М., 2014 (In Russ.).]
3. Auerbach M, Adamson J. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2016;91(1):31-38. <https://doi.org/10.1002/ajh.24201>
4. Дворецкий Л. И., Заспа Е. А. Алгоритмы диагностики и лечения железодефицитных анемий. *Фарматека* 2006;5(120): 117-120. [Dvoretzky L, Zaspа E. Algorithms of diagnostic and treatment of iron deficiency anemia. *Pharmateca*. 2006;5(120):117-120 (In Russ.).]
5. Дворецкий Л.И., Колендо С.Е. Сорбифер Дурулес в лечении железодефицитных анемий. *Международный медицинский журнал* 1999;3-4. [Dvoretzky L, Kolendo S. Sorbifer-Durules in treatment of iron deficiency anemia. *International medical journal*. 1999;3-4. (In Russ.).]
6. Городецкий В.В., Годулян О.В., Верткин А.Л. Сравнительная эффективность и переносимость различных железосодержащих препаратов у больных железодефицитной анемией. *Русский медицинский журнал*, 2004;5:309-315. [Gorodetski V, Goduljan O, Vertkin A. Comparative efficacy of iron-containing preparations in patients with iron-deficiency anemia. *Русский медицинский журнал* 2004;5:309-315. (In Russ.).]
7. Стуклов Н.И. Железодефицитная анемия в практике гинеколога. Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения. *Акушерство и гинекология*. 2016;7:99-104. <https://doi.org/10.18565/aig>

8. Дворецкий Л.И., Ивлева О.В. Ключевые вопросы лечения железодефицитной анемии. *Врач*. 2017;2:68-73. [Dvoretzky L, Ivleva O. Key issues in the treatment of iron deficiency anemia *Vrach*. 2017;2:68-73. (In Russ.)].
9. Okam M, Koch A, Tran M. Iron deficiency anemia treatment response to oral iron therapy: a pooled analysis of five randomized controlled trials. *Haematologica*. 2015;100:xxx. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.129114>
10. Isler M, Delibas N, Guclu M, Gultekin F, Sutcu R, Bahceci M, Kosar A. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase in erythrocytes of patient with iron deficiency anemia: effects of different treatment modalities. *Croatian medical journal*. 2002;43(1):16-19.
11. Kurtoglu E, Ugor A, Baltaci A, Undar L. Effect of iron supplementation on oxidative stress and antioxidant status in iron deficiency anemia. *Biol Trace Elem Res*. 2003;96(1-3):117-124. <https://doi.org/10.1385/bter>
12. Дворецкий Л.И., Заспа Е.А., Литвицкий П.Ф., Бoleвич С.Б., Меньшова Н.И. Свободнорадикальные процессы у больных железодефицитной анемией на фоне лечения препаратами железа. *Терапевтический архив*. 2006;78(1):52-57. [Dvoretzky L, Zaspа E, Litvitsky P, Bolevich S, Menshova N. Free radical processes in patients with iron deficiency anemia on iron medication. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2006;78(1):52-57. (In Russ.)].
13. Aly S, Fayed M, Ahmed S, Abdella A, Tamam A, Mohammed N. Effects of oral iron (ferrous versus ferric) supplementation on oxidative stress and antioxidant status in pregnant women with iron deficiency: controlled trial. *Egypt J Haematol*. 2016;41(2):31-41. <https://doi.org/10.4103/1110-1067.186392>
14. Tiwari A, Mahdi A, Chandyan S, Zahra F, Godbole M, Jaiswar S, Srivastava V, Negi M. Oral iron supplementation leads to oxidative imbalance in anemic women: a prospective study. *Clin Nutr*. 2011;30(2):188-193. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.08.001>
15. Tolkien Z, Stecher L, Mander A, Pereira D, Powell J. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117383. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117383>
16. Громова О.А. Нежелательные эффекты сульфата железа в акушерской, педиатрической и терапевтической практике. *Земский врач*. 2010;2:1-8. [Gromova O, Torshin Yu, Hadzhidis A. Adverse effects of iron sulfate in obstetrics, pediatrics and therapeutics. *Zemskij vrach*. 2010;2:1-8. (In Russ.)].
17. Cheney K, Gumbiner C, Benson B, Tenenbein M. Survival after a severe iron poisoning treated with intermittent infusions of deferoxamine. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1995;33(1):61-66. <https://doi.org/10.3109/15563659509020217>
18. Назаренко О.А., Громова О.А., Демидов В.И., Торшин И.Ю., Томилова И. К., Алексахина Е.Л. Сравнительная оценка хронической перегрузки железом при применении препаратов железа в субтоксических дозах. *Фарматека*. 2016;18:40-44. [Nazarenko O, Gromova O, Demidov V, Torshin I, Tomilova I, Aleksakhina Y. Comparative evaluation of chronic iron overload in the application of iron preparations in the sub-toxic doses. *Pharmateka*. 2016;18:40-44. (In Russ.)].
19. Geisser P, Burckhardt S. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Iron Preparations. *Pharmaceutics*. 2011;3(1):12-33. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics3010012>
20. Kaye P, Abdulla K, Wood J, James P, Foley S, Ragnath K, Atherton J. Iron-induced mucosal pathology of the upper gastrointestinal tract: a common finding in patients on oral iron therapy. *Histopathology*. 2008;53(3):311-317. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.03081.x>
21. Marginean E, Bennick M, Cyczk J, Robert M, Jain D. Gastric siderosis: patterns and significance. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(4):514-520. <https://doi.org/10.1097/00000478-200604000-00013>
22. Hallberg L, Ryttinger L, Sölvell L. Side-effects of oral iron therapy. A double-blind study of different iron compounds in tablet form. *Acta Med Scand Suppl*. 1966;180(S459):3-10. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1966.tb19403.x>
23. Cancelo-Hidalgo M, Castelo-Branco C, Palacios S, Haya-Palazuelos J, Ciria-Recasens M, Manasanch J, Pérez-Edo L. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(4):291-303. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.761599>
24. McDiarmid T, Johnson Diane E. Are any oral iron formulations better tolerated than ferrous sulfate? *J Fam Pract*. 2002;51(6):575-577.
25. Rybo G, Sölvell L. Side-effect studies on a new sustained release iron preparation. *Scandinavian Journal of Haematology*. 1971;8(4):257-264. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1971.tb00873.x>
26. Elwood P, Williams G. Comparative trial of slow-release and conventional iron preparations. *Practitioner*. 1970;204(224):812-815.
27. Brock C, Curry H, Hanna C. Adverse effects of iron supplementation: a comparative trial of a wax-matrix iron preparation and conventional ferrous sulfate tablets. *Clinical Therapeutics*. 1985;7(5):568-573.
28. Manasanch J, Castelo-Branco C, Cancelo-Hidalgo M. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. In: Proceedings of the 16th Wonca European Conference; 2010.
29. Стуклов Н.И., Семенова Е.Н. Лечение железодефицитной анемии. Что важнее, эффективность или переносимость? Существует ли оптимальное решение? *Журнал международной медицины*. 2013;1(2):47-55. [Stuklov N, Semenova Y. Treatment of iron deficiency anemia. Which is more important: efficiency or tolerance? Is there an optimal decision? *Journal of international medicine*. 2013;1(2):47-55. (In Russ.)].
30. Low M, Speedy J, Styles C, De-Regil L, Pasricha S. Daily iron supplementation for improving anaemia, iron status and health in menstruating women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;18;4:CD009747. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009747.pub2>
31. Schrier S. So you know how to treat iron deficiency anemia. *Blood*. 2015;126(17):1971-1971. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-666511>
32. Moretti D, Goede J, Zeder C. et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women *Blood*. 2015;126(17):1981-1989. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-642223>
33. Rüegg P. When less is really more ETH Zurich 2015; <https://www.ethz.ch/en/news.../iron-supplementation.htm>.
34. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, Mechnick L, Mashiah T, Namir M, Levy S. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med*. 2005;118(10):1142-1147. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.01.065>
35. Brise H. Influence of meals on iron absorption in oral iron therapy. *Acta Med Scand Suppl*. 1962;171(S376):39-45. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1962.tb18681.x>
36. Российский фармацевтический рынок: итоги и прогнозы. Ремедиум. Итоги 2016 года. 2017:145.
37. Santiago P. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. *Scientific World Journal*. 2012;2012:846824. <https://doi.org/10.1100/2012/846824>
38. Стуклов Н.И., Семенова Е.Н. Железодефицитная анемия. Современная тактика диагностики и лечения, критерии эффективности терапии. *Клиническая медицина*. 2013;12(61-67). [Stuklov N, Semenova E. Iron Deficiency Anemia. Modern Diagnostic And Treatment Strategy. Criteria For Therapeutic Efficacy *Klinicheskaja medicina* 2013;12:61-67. (In Russ.)].

Поступила 28.07.17