

УДК 612.392.45:616.155.194.8

А.Н. БЕЛОВОЛ, академик НАМН Украины, д. мед. н., профессор; И.И. КНЯЗЬКОВА, д. мед. н., профессор
/Харьковский национальный медицинский университет/

От метаболизма железа – к вопросам фармакологической коррекции его дефицита*

Частина 2

Резюме

Железо является важнейшим регулирующим фактором жизнедеятельности организма человека. Биологическая ценность железа определяется многогранностью его функций и незаменимостью другими металлами в сложных биохимических процессах. В обзоре рассмотрены вопросы обмена железа в организме, распределение этого элемента в организме взрослого человека, содержание железа в продуктах питания, представлена характеристика железодефицитных состояний. Целью терапии железодефицитных состояний является не только устранение дефицита железа, но и восстановление его запасов в организме. К требованиям, предъявляемым к пероральным препаратам железа, относится содержание оптимального количества элементарного железа в единице лекарственной формы, которое может обеспечить как хорошую эффективность терапии, так и удовлетворительную переносимость лекарственного средства пациентом. Представлена фармакологическая характеристика препаратов двухвалентного и трехвалентного железа, особенности фармакокинетики и фармакодинамики, а также вопросы переносимости ферротерапии.

Ключевые слова: гомеостаз железа, дефицит железа, ферротерапия, препараты железа, фармакокинетика, фармакодинамика

Препараты железа

В зависимости от пути введения в организм выделяют:

- препараты железа для перорального применения;
- препараты железа для парентерального применения (внутривенно и внутримышечно).

В большинстве случаев для коррекции дефицита железа при отсутствии специальных показаний препараты железа следует назначать внутрь. В то же время, путь введения при железодефицитной анемии (ЖДА) определяется конкретной клинической ситуацией, в частности, состоянием кишечного всасывания и переносимостью пероральных препаратов железа.

Пероральные препараты железа принципиально разделяют на:

- препараты двухвалентного железа (органические и неорганические соли железа);
- трехвалентного железа (железосодержащие комплексы – хелаты).

Фармакокинетика пероральных препаратов железа

Основной целью фармакокинетического анализа является определение биодоступности – скорости и степени, с которыми

действующее вещество или его активный компонент абсорбируется (всасывается) из лекарственной формы и становится доступ-

Таблица 6. Сравнительная характеристика препаратов двухвалентного и трехвалентного железа [33]

| Характеристика | Соли железа (II) | Железо (III) – ГПК |
|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| Эффективность | Высокая | Высокая |
| Безопасность | Низкая | Очень высокая |
| Всасывание | Пассивная (диффузия) | Активное, контролируемое |
| Острая токсичность | Высокая | Очень низкая |
| Хроническая токсичность | Высокий риск перегрузки железом | Очень низкая |
| Окислительное повреждение | Индукция окислительного стресса | Нет окислительного стресса |
| Соблюдение схемы приема препарата | Частый отказ | Отличное |
| Вкус | Металлический привкус | Приятный |
| Окрашивание зубов | Есть | Практически отсутствует |
| Переносимость со стороны ЖКТ | Частые побочные эффекты | Отличное |
| Взаимодействие с пищей | Снижение биодоступности | Нет взаимодействия |

Примечание: ГПК – гидроксид-полимальтозный комплекс, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

*Окончание. Начало статьи – в журнале «Ліки України» №3 (189)/2015

ным в месте действия [29]. Как правило, оценка биодоступности проводится по данным концентрации вводимого вещества в сыворотке крови. В отношении железа по значимости основным местом действия являются эритроциты и дополнительным – насыщение депо железа. Для определения биодоступности железа предложено несколько способов [30]. Однако в соответствии с консенсусом оптимальный метод должен количественно отражать ту часть общего железа, которая абсорбируется и метаболизируется, т.е. включается в синтез гемоглобина. Поэтому сывороточная концентрация не имеет особого значения. Примечательно, что процесс эритропоэза занимает 3–4 недели, а с момента введения до максимального использования железа проходит примерно 2–3 недели [31]. Так что площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) железа в сыворотке крови (например через 8 часов) имеет меньшее значение, чем такой показатель, как поглощение железа эритроцитами (например через 3 месяца). Количество железа в сыворотке крови представляет собой лишь небольшую часть железа, которое доставляется к основному месту действия и не пропорционально максимальной концентрации в сыворотке крови ($C_{\text{макс}}$) или величине AUC, или скорости перемещения и элиминации из крови. Таким образом, для оценки фармакокинетики железа требуются другие подходы [32].

Важно подчеркнуть, что химическая структура определяет биодоступность препаратов железа и, соответственно, скорость восстановления гемоглобина, эритроцитарных индексов и депо железа, а также переносимость терапии (табл. 6).

Двухвалентное железо всасывается примерно втрое лучше трехвалентного, причем с увеличением дозы эта разница возрастает [34]. Неионные соединения железа всасываются путем активной абсорбции. Железо (III) переносится на трансферрин и ферритин непосредственно из препарата, затем депонируется. Этим объясняется невозможность передозировки препаратов в отличие от солевых соединений железа, всасывание которых происходит по градиенту концентрации [26]. При этом необходимо учитывать, что железо относится к металлам-переносчикам и является мощным катализатором образования свободных радикалов и активных форм кислорода. При окислении в трехвалентное состояние в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) соли железа (II) образуют свободные радикалы, обладающие повреждающим эффектом [35]. В отличие от солей двухвалентного железа, препараты трехвалентного железа не имеют прооксидантных свойств и обладают лучшей переносимостью [36].

Таблица 7. Некоторые современные пероральные препараты железа

| Соль/соединение железа | Препарат | Форма выпуска | Доза элементарного железа, мг |
|---|--|--|--|
| Препараты двухвалентного железа | | | |
| Железа сульфат* | Активферрин | Капли, 30 мл | В 1 мл – 9,8 мг |
| Железа сульфат + D, L-серин* | Активферрин | Капсулы | 34,5 мг |
| Железа сульфат + D, L-серин* | Активферрин | Сироп | В 1 мл – 6,8 мг |
| Железа сульфат | Гемофер пролонгатум | | |
| Железа сульфат + аскорбиновая кислота | Сорбифер Дурулес | Таблетки | 100 мг |
| Железа сульфат + мукопротеоза + кислота аскорбиновая | Тардиферон | Таблетки | 80 мг |
| Железа сульфат + кислота фолиевая + мукопротеоза + кислота аскорбиновая | Гино-Тардиферон | Драже | |
| Железа сульфат гептагидрат + аскорбиновая кислота | Фероплект | Таблетки | 50 мг |
| Железа глюконат | Апо-Ферроглюконат Ферронал | | |
| Железа глюконат + марганца глюконат + меди глюконат | Тотема | Ампулы для приготовления раствора | В ампуле – 50 мг |
| Железа хлорид | Гемофер | Капли (флаконы) 10 и 30 мл | В 1 мл – 44 мг |
| Железа фумарат + фолиевая кислота + цианкобаламин | Гемсинерал-ТД | Капсулы | 200 мг |
| Железа фумарат + фолиевая кислота | Ферретаб комп. | Капсулы | 50 мг |
| Железа фумарат + цианкобаламин + кислота фолиевая + пиридоксина гидрохлорид + натрия докузата | Гемсинерал | Капсулы железа фумарат 200 мг | 66,6 мг |
| Препараты трехвалентного железа | | | |
| Железо-гидроксид-полимальтозный комплекс (полимальтозат железа) | Мальтофер | Таблетки Капли по 10 мл Сироп 150 мл | 100 мг В 1 мл – 50 мг В 1 мл – 10 мг |
| Железо-гидроксид-полимальтозный комплекс (полимальтозат железа) + фолиевая кислота | Мальтофер фол | Таблетки жевательные | 100 мг |
| Железо-гидроксид-полимальтозный комплекс (полимальтозат железа) | Феррум Лек | Сироп по 100 мл Жевательные таблетки | В 5 мл – 50 мг 100 мг |
| Железо-гидроксид-полимальтозный комплекс (полимальтозат железа) | Глобиген | Сироп по 200 мл | В 5 мл – 50 мг |
| Железо-гидроксид-полимальтозный комплекс (полимальтозат железа) + фолиевая кислота | Орофер | Капсулы | 100 мг |
| Гидроксид-сахарозный комплекс | Венофер (раствор для внутривенного введения) | | |
| Железа протеин сукциниллат | Ферлатум | Флаконы с 15 мл раствора для приема внутрь | 40 мг |
| Железа протеин сукциниллат + фолиевая кислота | Ферлатум фол | Флаконы с 15 мл раствора для приема внутрь | |

Примечание: * – в данный момент препарат не зарегистрирован в Украине.

Основные препараты солей железа представлены сульфатом железа, глюконатом, хлоридом, фумаратом, глицинсульфа-

том [37]. Наибольшей степенью абсорбции обладают препараты сульфата железа, наименьшей – глицинсульфата. Железосодержащие препараты различаются по количеству элементарного железа в единице лекарственной формы (жевательные таблетки, драже, капсулы, сиропы для приема внутрь и др.), химической структуре железа, а также галеновой форме (быстрого и пролонгированного высвобождения). Примечательно, что на упаковке препарата обычно указывается не количество элементарного железа, а содержание соли железа, тогда как необходимая доза препарата рассчитывается именно на элементарное железо. Так, в сульфате железа – 19,2% элементарного железа, следовательно, чтобы получить 60 мг элементарного железа, надо принять 300 мг сульфата железа. В глюконате железа – 11,7%, а в fumarate – 32,7% элементарного железа [29]. С учетом этого при выборе препарата железа следует ориентироваться не на содержание в нем общего количества соединенный железа, а на количество элементарного железа (табл. 7).

Следует подчеркнуть то обстоятельство, что адекватный прирост показателей гемоглобина при ЖДА может быть обеспечен поступлением в организм от 30 до 100 мг элементарного железа. Учитывая, что при ЖДА абсорбция железа возрастает по сравнению с нормой и составляет 25–30% (при нормальных запасах железа – всего 3–7%), необходимо назначать от 100 до 300 мг элементарного железа в сутки. Применение более высоких доз не имеет смысла, поскольку всасывание железа при этом не увеличивается.

Для повышения биодоступности железа в препараты добавляют стимуляторы всасывания железа – аскорбиновую кислоту, которая препятствует окислению железа и поддерживает его в двухвалентной форме, а также витамины (фолиевую кислоту, цианокобаламин и др.), «носители» железа (серин, лизин, глицин, мукопротеазу) и микроэлементы (марганец, кобальт, никель, медь, цинк), стимулирующие синтез гемоглобина и эритропоэз [38]. Так, аскорбиновая кислота улучшает всасывание железа в ЖКТ, если ее содержание в препарате в 2–3 раза превышает содержание элементарного железа. В то же время, добавки аскорбиновой кислоты в малых дозах неэффективны.

С целью улучшения переносимости используют модифицированные формы таблеток («градумет», «дурулес») с замедленным высвобождением из них железа и защитой слизистой оболочки ЖКТ от раздражающего действия солей железа. Благодаря специальной структуре препарата концентрация железа в сыворотке крови увеличивается постепенно и длительно сохраняется.

Препараты нового поколения представляют собой комплексы полимальтозы с гидроксидом железа (мальтофер, феррум лек) или железо-протеиновый комплекс (ферлатум) (см. табл. 7). Состав препаратов наиболее близок по структуре к естественному соединению железа – ферритину [39]. Продемонстрировано, что эти препараты по эффективности эквивалентны препаратам железа сульфата, но отличаются от них значительно лучшей переносимостью и высокой безопасностью [40]. По характеристикам всасываемости они приближаются к гемовому железу: не взаимодействуют с компонентами пищи, поэтому их можно принимать,

не опасаясь снижения эффективности [41]. Практическое отсутствие раздражающего действия на ЖКТ [42] позволяет назначать суточную дозу в один прием.

Препараты железа для парентерального введения

Препараты железа для парентерального введения представлены следующими формами железа: сахарат железа, глюконат железа, декстран железа, карбоксимальтозат железа. Они различаются стабильностью комплекса, молекулярной массой, токсичностью, гистотоксичностью, фармакокинетикой и наличием нежелательных явлений.

Фармакокинетика

Препараты железа представляют собой сферические железо-углеводные коллоидные комплексы, включающие ядро, сходное по структуре с физиологическим ферритином и покрытое углеводной оболочкой, благодаря которой комплекс устойчив и медленно высвобождает железо, препятствуя появлению свободного железа в сыворотке крови [43]. Карбогидратные комплексы препаратов железа для внутривенного введения ведут себя как пролекарства. После парентерального введения макромолекулярный комплекс, в частности карбоксимальтоза железа и декстран железа, захватываются макрофагами ретикулоэндотелиальной системы [18], где расщепляется на составляющие – многоядерный железа гидроксид и полимальтозу (метаболизируется путем окисления). Медленное высвобождение железа является причиной его хорошей переносимости. В кровотоке железо связывается с трансферрином, в тканях – хранится в составе ферритина, в костном мозге – включается в гемоглобин и участвует в процессе эритропоэза [44]. Выводятся из организма лишь небольшие количества железа.

Препараты железа для парентерального введения представлены в таблице 8.

Таблица 8. Препараты железа для парентерального введения

| Непатентованное название, состав | Торговое название препарата | Форма выпуска | Доза железа, мг |
|--|-----------------------------|--|-----------------|
| Железа (III) гидроксид полимальтозат | Феррум-лек | Раствор для в/м инъекций, ампулы 2 мл | 100 мг |
| Железа (III) гидроксид полимальтозат | Мальтофер | Раствор для в/м инъекций, ампулы 2 мл | 100 мг |
| Железа (III) оксид декстриновый комплекс | Ферролек-Здоров'я | Раствор для инъекций, ампулы 2 мл | 100 мг |
| Железо (III) гидроксид сахарозный комплекс | Венофер | Раствор для инъекций, ампулы по 2 и 5 мл | В 1 мл – 20 мг |
| Железа (III) карбоксимальтозат | Феринжент | Раствор для в/в введения, флаконы по 2 и 10 мл | В 1 мл – 50 мг |

Примечание: в/м – внутримышечные, в/в – внутривенные.

Показания к парентеральному введению препаратов железа:

- нарушение всасывания при патологии кишечника (энтерит, синдром недостаточности всасывания, резекция тонкого кишечника);
- обострение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки;
- у пациентов, находящихся на гемодиализе;
- неэффективность или непереносимость пероральных препаратов железа;
- необходимость быстрого насыщения организма железом (например, при планировании оперативного вмешательства).

Общую дозу препарата для парентерального введения рассчитывают по специальным номограммам и формулам, учитывающим массу тела больного, степень дефицита Fe²⁺ (в зависимости от концентрации гемоглобина), представленным в аннотациях к лекарственным средствам. Так, для препарата Феррум Лек для внутривенного введения может быть использована таблица (табл. 9).

В недавно проведенном мета-анализе [45], включавшем 72 исследования с участием 10 605 пациентов, установлено, что внутривенное введение препаратов железа приводит к росту концентрации гемоглобина (стандартизированное среднее различие – 6,5 г/л; 95% ДИ от 5,1 до 7,9 г/л) и снижению необходимости трансфузий эритроцитарной массы (отношение рисков 0,74; 95% ДИ от 0,62 до 0,88), особенно в тех случаях, когда препараты железа назначаются одновременно со стимуляторами эритропоэза или пациентам с более низкой исходной концентрацией ферритина в плазме крови. При этом значимых различий между

Таблица 9. Расчет общего количества ампул препарата для одного пациента в зависимости от массы тела и уровня гемоглобина

| Масса тела, кг | Общее количество ампул Феррум Лек на курс лечение | | | |
|----------------|---|-----------|-----------|------------|
| | Hb=60 г/л | Hb=75 г/л | Hb=90 г/л | Hb=150 г/л |
| 5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,0 |
| 10 | 3,0 | 3,0 | 2,5 | 2,0 |
| 15 | 5,0 | 4,5 | 3,5 | 3,0 |
| 20 | 6,5 | 5,5 | 5,0 | 4,0 |
| 25 | 8,0 | 7,0 | 6,0 | 5,5 |
| 30 | 9,5 | 8,5 | 7,5 | 6,5 |
| 35 | 12,5 | 11,5 | 10,5 | 9,0 |
| 40 | 13,5 | 12,0 | 11,0 | 9,5 |
| 45 | 15,0 | 13,0 | 11,5 | 10,0 |
| 50 | 16,0 | 14,0 | 12,0 | 10,5 |
| 55 | 17,0 | 15,0 | 13,0 | 11,0 |
| 60 | 18,0 | 16,0 | 13,5 | 11,5 |
| 65 | 19,0 | 16,5 | 14,5 | 12,0 |
| 70 | 20,0 | 17,5 | 15,0 | 12,5 |
| 75 | 21,0 | 18,5 | 16,0 | 13,0 |
| 80 | 22,5 | 19,5 | 16,5 | 13,5 |
| 85 | 23,5 | 20,0 | 17,0 | 14,0 |
| 90 | 24,5 | 21,5 | 18,0 | 14,5 |

эффективностью используемого препарата железа и назначенной дозой не отмечено. В то же время, внутривенное введение препаратов железа приводит к статистически достоверному повышению риска развития инфекций (относительный риск 1,33; 95% ДИ от 1,1 до 1,64) по сравнению с назначением железа внутрь или отсутствием лечения. Таким образом, внутривенное введение препаратов железа эффективно относительно повышения концентрации гемоглобина и снижения необходимости гемотрансфузий, однако все же следует учитывать потенциальный повышенный риск развития инфекций на фоне такого лечения.

Нежелательные явления

Побочные эффекты при приеме препаратов железа представлены в таблице 10.

Возникновение побочных реакций на фоне ферротерапии зависит не только от химической формулы соединения железа, но и от его дозировки [47]. На протяжении многих лет основной проблемой при лечении пероральными препаратами железа были побочные эффекты, развивающиеся у пациентов. В клинических исследованиях [48–51] отмечено, что наиболее частыми нежелательными явлениями при лечении пероральными препаратами железа являются тошнота, метеоризм, боль в животе, диарея, запор, черный или дегтеобразный стул (табл. 11).

Таблица 10. Побочные эффекты препаратов железа [46]

| Препараты железа | Побочные эффекты | Противопоказания |
|------------------------------|---|---|
| Для перорального приема | Диспепсия: тошнота, рвота, анорексия, потемнение эмали зубов, запоры | Гемохроматоз, апластическая и гемолитическая анемия, хронические заболевания печени и почек, осторожно – при язвенной болезни, неспецифическом язвенном колите |
| Для парентерального введения | Общие (резорбтивные): гипотезия, загрудинная боль, миалгия, артралгия, лихорадка, гемосидероз. Местные: локальная болезненность, флебиты, инфильтраты | Гемохроматоз, тяжелая коронарная недостаточность, артериальная гипертензия, острый гломерулонефрит, активный пиелонефрит и гепатит, выраженные нарушения функции печени и почек |

Таблица 11. Нежелательные явления, ассоциированные с приемом препаратов железа (≥1% пациентов) [52]

| Побочный эффект | Гидроксид-полимальтозный комплекс (n=1775) | Препарат железа для перорального или в/в введения (группа сравнения, n=1783) |
|---------------------------------|--|--|
| Тошнота | 7,2% | 1,8% |
| Артериальная гипертензия | 3,8% | 1,9% |
| Ощущения прилива крови, жара | 3,6% | 0,2% |
| Снижение уровня фосфора в крови | 2,1% | 0,1% |
| Головокружение | 2% | 1,2% |
| Рвота | 1,7% | 0,5% |

Однако недавно проведенные исследования показали, что водорастворимые пероральные препараты железа также негативно воздействуют на состав кишечной микробиоты, увеличивая присутствие потенциально патогенных бактерий [53–55]. Совсем недавно появились опасения по поводу «доступности» железа в толстой кишке как фактора риска колоректального канцерогенеза [54, 56]. Кроме того, частота гастроинтестинальных побочных эффектов на фоне перорального приема препаратов железа во многом зависит от приверженности пациентов к лечению.

В недавно опубликованном мета-анализе [57] 43 исследований, включавших 6831 взрослого пациента, установлено, что лечение препаратами, содержащими сульфат железа, повышает риск гастроинтестинальных нежелательных явлений по сравнению с плацебо (отношение шансов (ОШ) – 2,32 [от 1,74 до 3,08 при 95% ДИ; $p < 0,0001$]) и внутривенным введением препаратов железа (ОШ – 3,05 [от 2,07 до 4,48 при 95% ДИ; $p < 0,0001$]). При анализе подгрупп пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника наблюдался аналогичный эффект по сравнению с внутривенным введением железа (ОШ – 3,14 [от 1,34 до 7,36 при 95% ДИ, $p = 0,008$]). Кроме того, проведен анализ подгруппы 7 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 1028 беременных женщин. Отмечено статистически значимое повышение риска гастроинтестинальных побочных эффектов препаратов сульфата железа, несмотря на отмеченную гетерогенность данных (ОШ – 3,33 [от 1,19 до 9,28 при 95% ДИ; $p = 0,02$]). В то же время, мета-регрессионный анализ не выявил значительного влияния дозировки железа на переносимость терапии.

Потемнение эмали зубов обусловлено взаимодействием (особенно при длительном приеме) железа с сероводородом, содержащегося в полости рта, в частности, при кариесе зубов. В связи с этим, после приема препаратов железа рекомендуется тщательно полоскать рот, а жидкие препараты – принимать через трубочку.

Нежелательные побочные реакции существенно снижают приверженность пациентов к лечению препаратами железа [58].

Распространенным предубеждением в отношении применения внутривенных препаратов железа являются реакции гиперчувствительности. Однако данные по оценке нежелательных явлений за период 1997–2009 гг. показали, что аллергические и анафилактические реакции, даже если изредка и встречались, в основном были связаны с использованием декстран-содержащих препаратов [59–61]. Даже при использовании низкомолекулярных декстранов (европейские данные) частота анафилактических реакций значительно выше по сравнению с сахарозой железа или железо-натрия глюконатом (15,6, 0,9, и 0,4 сообщений на миллион при дозировке, эквивалентной 100 мг железа, соответственно).

Лекарственные взаимодействия

Всасывание железа из препаратов солей железа ухудшается при одновременном приеме с антацидами, а также с такими продуктами, как кофе, чай, яйца и молоко (табл. 4)

Антибиотики. Хинолоны. При одновременном применении с препаратами железа может снижаться биодоступность хинолонов (офлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин, спарфлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин)

вследствие образования невсасывающихся хелатных комплексов. Поэтому хинолоны следует принимать не менее чем за 2 часа до или через 6 часов после приема препаратов железа.

Антибиотики тетрациклинового ряда. Предполагается, что железо может связываться с антибиотиками тетрациклинового ряда (демеклоциклин, миноциклин, окситетрациклин, тетрациклин и доксициклин) в ЖКТ и снижать их абсорбцию. Для предотвращения лекарственного взаимодействия не рекомендуется принимать препараты железа в течение 1–3 часов до и после приема тетрациклинов внутрь.

Хлорамфеникол может ослаблять эффективность препаратов железа за счет снижения их стимулирующего действия на гемопоэз.

Бисфосфонаты. При приеме с пероральными препаратами железа возможно снижение абсорбции бисфосфонатов (алендронат, этидронат, ризедронат и др.), что сопровождается уменьшением эффективности бисфосфонатов. С целью избежать такого взаимодействия бисфосфонаты рекомендуются принимать за 2 часа до или после приема препаратов железа.

Леводопа. Железо может снижать абсорбцию леводопы. При совместном приеме с препаратами железа снижается эффективность леводопы.

Левотироксин. При приеме с препаратами железа уменьшается всасывание левотироксина, что следует учитывать при формировании лечебной стратегии.

Метилдопа. Препараты железа снижают абсорбцию метилдопы и могут уменьшать эффективность метилдопы. Поэтому препараты железа рекомендуется принимать, по крайней мере, за 2 часа до или после приема метилдопы.

Пеницилламин применяется при болезни Вильсона и ревматоидном артрите. Одновременный прием препаратов железа с пеницилламином уменьшает абсорбцию и снижает эффективность последнего. Поэтому препараты железа принимают за 2 часа до или через 2 часа после приема пеницилламина.

Холестирамин, ингибиторы протонной помпы и колестипол могут снижать всасывание железа в ЖКТ.

С осторожностью следует применять препараты железа с аллопуринолом в связи с возможностью накопления железа в печени.

Аскорбиновая кислота улучшает всасывание в кишечнике препаратов железа (переводит трехвалентное железо в двухвалентное), независимо от того, поступает ли витамин С с пищей или назначается дополнительно.

Витамин А. Отмечено, что у здоровых добровольцев одновременное применение препарата железа с витамином А в низких дозах 450 и 900 мкг оказывало стимулирующий эффект, существенно не отличающийся от введения одного железа, тогда как прием витамина А в дозе 1800 мкг снижал абсорбцию железа [62].

Цинк. Данные клинико-фармакологических исследований фармацевтических форм, содержащих одновременно железо и цинк, свидетельствуют о существовании как несомненного физиологического и фармакодинамического синергизма, так и определенного антагонизма. В клинической практике часто

выявляется сочетанный дефицит железа и цинка, требующий назначения препаратов железа и цинка. При одновременном поступлении в организм в жидкой среде цинк и железо конкурируют за транспортные белки через конкурентное замещение [63]. Для предупреждения конкуренции между цинком и железом следует соблюдать следующие важные правила [64]:

- 1) одновременный прием приведет к минимальному антагонизму, если соотношение Fe и Zn не превышает 1:1;
- 2) при раздельном приеме конкуренция между цинком и железом за транспортные белки исключается, биодоступность элементов повышается;
- 3) при совместном приеме минералов следует избегать приема с жидкостью, а принимать препарат во время еды.

Всасывание железа из препаратов железа в виде солей ухудшается при одновременном приеме с солями кальция и магния.

Заключение

Железо является жизненно необходимым микронутриентом. Обеспеченность железом, равно как и другими жизненно необходимыми микронутриентами, является основой здорового рациона питания в любом возрасте – и у детей, и у взрослых, и у пожилых. Своевременная диагностика и правильно назначенное лечение позволяют эффективно и быстро ликвидировать железодефицитные состояния, избежав их нежелательных последствий. Достаточно популярным заблуждением в отношении препаратов железа является утверждение о том, что препарат для лечения железодефицитных состояний просто должен содержать железо, не важно в какой форме. В то же время, выбор препарата железа для коррекции железодефицитных состояний с учетом индивидуальных особенностей пациента – задача непростая. В конечном итоге, эффективность лечения зависит не только от биодоступности применяемого препарата, но и от приверженности пациента к лечению.

Список использованной литературы

29. Клінічна фармакологія: підручник / За ред. О.Я. Бабака, О.М. Біловола, І.С. Чекаман. – К.: Медицина, 2008. – 768 с.
30. Wienk K.J., Marx J.J., Weunen A.C. The concept of iron and its bioavailability // *Eur. J. Nutr.* – 1999. – Vol. 38. – P. 51–75.
31. Geisser P., Burckhardt S. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Iron Preparations // *Pharmaceutics*. – 2011. – Vol. 3 (1). – P. 12–33.
32. Geisser P., Philipp E. True iron bioavailability, iron pharmacokinetics and clinically silent side effects // *Nutr. Immun. Health*. – 2009. – Vol. 1. – P. 3–11.
33. Малоч А.В., Анастасевич Л.А., Филатова Н.Н. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия у женщин детородного возраста // *Лечащий врач*. – 2013. – №4.
34. Энциклопедия железа (издание на компакт-дисках). – Vifor International, 2008.
35. Mozuraityte R., Rustad T., Storro I. The role of iron in peroxidation of polyunsaturated fatty acids in liposomes // *J. Agric. Food Chem.* – 2008. – Vol. 23, № 56 (2). – P. 537–543.
36. Князькова И.И. Сучасні підходи до діагностики анемії // *Ліки України*. – 2010. – №7 (143). – С. 52–57.
37. Taylor S., Rampton D. Treatment of iron deficiency anemia: practical considerations // *Polish Archives of Internal Medicine*. – 2015.
38. Стулков Н.И., Кунина М.Ю., Семенова Е.Н. Эффективность и переносимость препаратов железа. Что важнее? Существует ли оптимальное решение? // *Поликлиника*. – 2014. – №2.
39. Jacobs P., Fransman D., Coghlan P. Comparative bioavailability of ferric polymaltose and ferrous sulphate in iron-deficient blood donors // *J. Clin. Apher.* – 1993. – Vol. 8 (2). – P. 89–95.
40. Yasa B., Agaoglu L., Unuvar E. Efficacy, Tolerability, and Acceptability of Iron Hydroxide Polymaltose Complex versus Ferrous Sulfate: A Randomized Trial in Pediatric Patients with Iron Deficiency Anemia // *Int. J. Pediatr.* – 2011. – doi: 10.1155/2011/524520.
41. Cook J.D., Skikne B.S., Baynes R.D. Iron deficiency: the global perspective // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1994. – Vol. 356. – P. 219–228.
42. Murahovschi J., Stein M.L., Caraffa R.C. et al. Treatment of iron deficiency and iron deficiency anaemia with an iron hydroxide polymaltose complex given orally in children recovering from respiratory infections. Double blind trial, compared with ferrous sulphate // *Revista Paulista de Pediatria*. – 1987. – Vol. 5. – P. 97–104.
43. Danielson J. Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents // *Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15. – S93–S98.
44. Kulnigg S., Stoinov S., Simanenkov V. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: The ferric carboxymaltose (Ferinject) randomized controlled trial // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 1–11.
45. Litton E., Xiao J., Ho K.M. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials // *BMJ*. – 2013. – Vol. 347: i4822.
46. Евтушенко Г.Н., Арамисова П.М. Методические указания по гематологии. – 2011. – 65 с.
47. Potgieter M.A. et al. Effect of oral aluminium hydroxide on iron absorption from iron(III)-hydroxide polymaltose complex in patients with iron deficiency anemia // *Arzneimittelforschung*. – 2007. – Vol. 57 (6A). – P. 392–400.
48. Cancelo-Hidalgo M.J., Castelo-Branco C., Palacios S. et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2013. – Vol. 29 (4). – P. 291–303.
49. Ojukwu J.U., Okebe J.U., Yahav D., Paul M. Oral iron supplementation for preventing or treating anaemia among children in malaria-endemic areas // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009 Jul 8. – (3):CD006589.
50. Okebe J.U., Yahav D., Shbita R., Paul M. Oral iron supplements for children in malaria-endemic areas // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011 Oct 5. – (10):CD006589.
51. Pena-Rosas J.P., De-Regil L.M., Dowswell T., Viteri F.E. Daily oral iron supplementation during pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012 Dec 12. – (12):CD004736.
52. Injectafer [package insert]. – Shirley, NJ: American Regent Inc; July 2013.
53. Kortman G.A., Boleij A., Swinkels D.W., Tjalsma H. Iron availability increases the pathogenic potential of Salmonella typhimurium and other enteric pathogens at the intestinal epithelial interface // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7 (1). – e29968.
54. Werner T., Wagner S.J., Martinez I. et al. Depletion of luminal iron alters the gut microbiota and prevents Crohn's disease-like ileitis // *Gut*. – 2011. – Vol. 60 (3). – P. 325–333.
55. Zimmermann M.B., Chassard C., Rohner F. et al. The effects of iron fortification on the gut microbiota in African children: a randomized controlled trial in Cote d'Ivoire // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 92 (6). – P. 1406–1415.
56. Radulescu S., Brookes M.J., Salgueiro P. et al. Luminal iron levels govern intestinal tumorigenesis after Apc loss in vivo // *Cell Rep.* – 2012. – Vol. 2 (2). – P. 270–282.
57. Tolkien Z., Stecher L., Mander A.P. et al. Ferrous Sulfate Supplementation Causes Significant Gastrointestinal Side-Effects in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10 (2). – e0117383. doi: 10.1371/journal.pone.0117383.
58. Ганенков А.А. Влияние препаратов двух- и трехвалентного железа на состояние эндотелия и качество жизни при лечении железодефицитной анемии у беременных. – Автореф. дис. ... канд. мед. н. – Саранск, 2011. – 23 с.
59. Baile G.R., Horl W.H., Verhof J.J. Differences in spontaneously reported hypersensitivity and serious adverse events for intravenous iron preparations: comparison of Europe and North America // *Drug Res.* – 2011. – Vol. 61. – P. 267–275.
60. Baile G.R., Clark J.A., Lane C.E. et al. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations // *Nephrol Dial Transplant.* – 2005. – Vol. 20. – P. 1443–1449.
61. Chertow G.M., Mason P.D., Vaage-Nilsen O. et al. Update on adverse drug events associated with parenteral iron // *Nephrol. Dial Transplant.* – 2006. – Vol. 21. – P. 378–382.
62. Gabriel F.R., Suen V.M., Marchini J.S., Dutra de Oliveira J.E. High doses of vitamin A impair iron absorption // *Nutrition and Dietary Supplements*. – 2012. – Vol. 4. – P. 61–65.
63. Kordas K., Stoltzfus R.J. New evidence of iron and zinc interplay at the enterocyte and neural tissues // *J. Nutr.* – 2004. – Vol. 134 (6). – P. 1295–1298.
64. Громова О.А., Торшин И.Ю., Томилова И.К., Федотова Л.Э. Клиническая фармакология взаимодействия цинка и железа // *Лечебное дело*. – 2010. – №1. – С. 31–42.

Резюме

Від метаболізму заліза – до питань фармакологічної корекції його дефіциту

О.М. Біловол, І.І. Князькова

Харківський національний медичний університет

Залізо є найважливішим регулюючим фактором життєдіяльності організму людини. Біологічна цінність заліза визначається багатогранністю його функцій і неможливістю замінити його іншими металами у складних біохімічних процесах. В огляді розглянуто питання обміну заліза в організмі, його розподіл в організмі дорослої людини, вміст заліза в продуктах харчування; представлено характеристику залізодефіцитних станів. Метою терапії залізодефіцитних станів є не тільки усунення дефіциту заліза, але й відновлення його запасів в організмі. До вимог, що висуваються до пероральних препаратів заліза, відноситься утримання оптимальної кількості елементарного заліза в одиниці лікарської форми, яка може забезпечити як гарну ефективність терапії, так і задовільну переносимість лікарського засобу пацієнтом. Представлено фармакологічну характеристику препаратів двовалентного та тривалентного заліза, особливості фармакокінетики і фармакодинаміки, а також питання переносимості феротерапії.

Ключові слова: гомеостаз заліза, дефіцит заліза, феротерапія, препарати заліза, фармакокінетика, фармакодинаміка

Summary

From Iron Metabolism to the Issues of Pharmacological Correction of Iron Deficiency

A.N. Bilovol, I.I. Knyazkova

Kharkiv National Medical University

Iron is a critical regulatory factor in the human body functioning. The biological value of iron is determined by the diversity of his functions and the indispensability of other metals in complex biochemical processes. The author discuss the main questions of the functional iron role in the human body, considered iron body metabolism, iron distribution, iron content in foods, main characteristics of iron-deficiency states and there peculiarities. The goal of therapy of iron-deficiency states is not only the elimination of iron deficiency, but also the restoration of its reserves in the body. To the requirements applicable to oral iron preparations, the content of optimum amount of elemental iron in a unit dosage form that can provide as good therapy efficacy and acceptable tolerability of the iron medications by the patient. Pharmacological characteristics of iron medications such as concentration of divalent and trivalent iron, pharmacokinetics and pharmacodynamics profile, ferrotherapy tolerability are the important components of iron-deficiency states effective therapy.

Key words: homeostasis of iron, iron deficiency, ferrotherapy, iron preparations, pharmacokinetics, pharmacodynamics

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.