

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ЖЕЛЕЗА (III) ГИДРОКСИД ПОЛИМАЛЬТОЗАТ

ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ

Цель исследования. Изучение клинической эффективности и безопасности препарата железа (III) гидроксид полимальтозат (мальтофер) при лечении железодефицитной анемии у детей.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ историй болезни пациентов-детей с железодефицитной анемией, которым назначали препарат железа (III) гидроксид полимальтозат в стандартных дозах в течение курса стационарного лечения.

Результаты. При применении препарата железа (III) гидроксид полимальтозат отмечается положительная динамика всех исследованных гематологических показателей. Побочных реакций не зарегистрировано. Более существенный прирост уровня гемоглобина, а также более значительное увеличение цветового показателя и среднего содержания гемоглобина в эритроците регистрируется у пациентов-девочек по сравнению с мальчиками.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, препарат железа, клиническая эффективность и безопасность.

L.V. LOVTSOVA, MD

NIZHNY NOVGOROD STATE MEDICAL ACADEMY, RUSSIA'S MINISTRY OF HEALTH

Administration of iron(III)-hydroxide polymaltose in the treatment of iron deficiency anemia in children

Purpose of the study. To study the clinical efficacy and safety of iron(III)-hydroxide polymaltose (Maltofer) in the treatment of iron deficiency anemia in children.

Material and methods. A retrospective study of medical records of pediatric patients with iron deficiency anemia who received iron(III)-hydroxide polymaltose in standard doses during the course of inpatient treatment.

Results. Administration of iron(III)-hydroxide polymaltose was associated with a positive dynamics of the studied hematological parameters. No adverse reactions were reported. Girls demonstrated a more significant increase in hemoglobin levels and a more significant increase in the color index and mean cell hemoglobin compared to boys.

Keywords: iron deficiency anemia, iron preparation, clinical efficacy and safety.

ВВЕДЕНИЕ

Дефицит железа остается одной из основных проблем здравоохранения во всем мире и отмечается у 30% населения планеты [5].

Проблема дефицита железа актуальна в связи с его широким распространением в популяции и вследствие полиорганной патологии, развивающейся на его фоне, поскольку железо, являясь составной частью многих ферментов, участвует в процессах жизнеобеспечения различных тканей [7, 8, 13]. От содержания железа в организме зависят процессы адаптации, биоритмы обменных процессов, состояние иммунной системы [10, 14].

Доказана связь дефицита железа и его клинически выраженной формы – железодефицитной анемии – в раннем детском возрасте с замедлением психомоторного развития, необратимыми изменениями когнитивных функций [6, 9].

Серьезность последствий дефицита железа требует проведения длительной терапии. Однако применение препаратов железа сопровождается развитием побочных реакций, возникновение которых зависит как от самого препарата, так и от его дозы. Доказано, что при применении препаратов двухвалентного железа побочные эффекты (головная боль, головокружение, гиперемия кожи, аллергические реакции, боль в животе, зубная боль, боль

в горле, тошнота, рвота, запор или диарея, слабость, ощущение давления за грудиной, раздражительность) наблюдаются чаще, чем при назначении препаратов трехвалентного железа [1, 12]. Нежелательные побочные реакции существенно снижают приверженность пациентов к лечению препаратами железа [2].

В связи с вышеуказанным исследованием клинической эффективности и безопасности различных железосодержащих препаратов являются актуальной задачей клинической фармакологии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинической эффективности и безопасности препарата железа (III) гидроксид полимальтозат (мальтофер) при лечении железодефицитной анемии у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа выполнена на кафедре общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России, в дизайне ретроспективного наблюдения. Для анализа использованы истории болезни детей, проходивших стационарное лечение в 2000–2004 гг. В исследование включены дети с железодефицитной анемией алиментарного происхождения, легкой степени (уровень гемоглобина

109–90 г/л; количество эритроцитов менее $3,66 \times 10^{12}$ /л; цветовой показатель ниже 0,85; гипохромия эритроцитов; уровень сывороточного железа ниже 14 мкмоль/л, без сопутствующей патологии, в возрасте от 1 года до 6 лет (56 человек, в т. ч. 30 мальчиков и 26 девочек). Все пациенты получали препарат железа (III) гидроксид полимальтозат (мальтофер) в среднем по 30 капель, 1 раз в сутки (суточная доза – 75 мг Fe^{3+}) в течение курса стационарного лечения, который составил 21 сутки.

Исследования количества эритроцитов (Er), ретикулоцитов (Re), среднего содержания гемоглобина в эритроците (МСН) проводили с помощью цитометра «Стимул+». Цветовой показатель (ЦП), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (МСНС), гематокрит (Ht), средний объем эритроцитов (MCV) и коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) рассчитывали по соответствующим формулам. Морфологические особенности эритроцитов изучали при микроскопии мазка крови. Уровень гемоглобина (Hb), общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС) и концентрацию сывороточного железа (СЖ) определяли колориметрическим методом, содержание ферритина сыворотки (СФ) – методом твердофазного иммуноферментного анализа. Все показатели исследовали до начала (I обследование) и через 21 сутки терапии (II обследование).

Кроме того, оценивали сроки редукции основных клинических симптомов в процессе лечения, а также побочные эффекты на изучаемый препарат железа.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием программ «Stadia 7.0/prof» и Microsoft Excel и оценкой уровня значимости различий между двумя выборками с помощью параметрических (Стьюдента, Фишера) и непараметрических критериев (Вилкоксона, знаков, Ван-дер-Вардена). Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая, m – стандартная ошибка средней величины.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В течение курса стационарного лечения препаратом железа (III) гидроксид полимальтозат отмечается редукция таких анемических симптомов, как повышенная утомляемость, слабость и снижение аппетита.

Уровень Hb увеличивается по сравнению с результатами первого обследования на $5,52 \pm 0,76$ г/л, $P < 0,001$ у мальчиков и на $9,28 \pm 1,33$ г/л, $P < 0,001$ у девочек (табл. 1). Обращает на себя внимание, что у девочек общий прирост Hb является более значительным, чем у мальчиков ($P < 0,01$). При этом тенденция к повышению уровня Hb отмечается у 100% пациентов-девочек и 97% мальчиков.

Количество Er при применении препарата железа (III) гидроксид полимальтозат повышается на $0,29 \pm 0,06 \times 10^{12}$ /л, $P < 0,05$ и на $0,22 \pm 0,03 \times 10^{12}$ /л соответственно у мальчиков и девочек (табл. 1). Повышение содержания Er отмечается у 70% мальчиков и 73% девочек.

Содержание Re у пациентов-мальчиков увеличивается на $10,79 \pm 1,12\%$, $P < 0,001$, у девочек – на $13,65 \pm 1,25\%$, $P < 0,001$ (табл. 1) и регистрируется у 100% пациентов.

Показатель Ht повышается у мальчиков на $1,19 \pm 0,40\%$, $P < 0,01$, у девочек – на $1,61 \pm 0,43\%$, $P < 0,01$ (табл. 1).

ЦП при назначении препарата железа (III) гидроксид полимальтозат увеличивается на $0,02 \pm 0,01$, $P < 0,01$ и $0,05 \pm 0,01$, $P < 0,001$ соответственно у мальчиков и девочек ($P < 0,01$ между мальчиками и девочками) (табл. 1).

Увеличение МСН у мальчиков составляет $0,74 \pm 0,19$ пг, у девочек – $1,69 \pm 0,36$ пг ($P < 0,001$ по сравнению с данными первого обследования и мальчиками) (табл. 1).

МСНС повышается статистически значимо только у девочек – на $1,29 \pm 0,53$ г/л, $P < 0,01$ (табл. 1).

Увеличение МCV у мальчиков составляет $2,47 \pm 0,51$ мкм³, $P < 0,01$ и $2,88 \pm 0,70$ мкм³, $P < 0,01$ у девочек (табл. 1).

Кроме того, после применения препарата железа (III) гидроксид полимальтозат отмечается тенденция к уменьшению частоты микроцитоза, а также снижение частоты гипохромии выраженностью «три плюса», причем среди мальчиков – статистически значимое (с 16,67 до 3,33%, $P < 0,05$), и тенденция к уменьшению частоты гипохромии выраженностью «два плюса». Частота анизоцитоза выраженностью «три плюса» при этом несколько уменьшается, а выраженностью «два плюса» снижается статистически значимо (у мальчиков с 46,67 до 23,33%, у девочек – с 34,62 до 11,54%, $P < 0,05$).

Снижение ОЖСС сыворотки составляет у мальчиков $3,88 \pm 0,48$ мкмоль/л ($P < 0,01$), а у девочек $3,64 \pm 0,36$ мкмоль/л ($P < 0,01$) (табл. 2). При этом отмечается уменьшение числа пациентов, у которых ОЖСС сыворотки превышает нормальные значения (63 мкмоль/л), причем

Таблица 1. Динамика показателей «красной крови» ($M \pm m$)

| Показатель | Этап исследования | Группы пациентов | |
|--------------------------|-------------------|------------------|------------------|
| | | мальчики | девочки |
| Hb, г/л | I обследование | 95,28 ± 1,99 | 94,02 ± 2,15 |
| | II обследование | 100,80 ± 1,97* | 103,30 ± 2,19**; |
| Er, ×10 ¹² /л | I обследование | 3,62 ± 0,09 | 3,64 ± 0,12 |
| | II обследование | 3,91 ± 0,08* | 3,86 ± 0,11 |
| Re, % | I обследование | 8,83 ± 1,19 | 7,83 ± 1,04 |
| | II обследование | 19,62 ± 1,06* | 21,48 ± 1,32* |
| Ht, % | I обследование | 29,03 ± 0,58 | 28,75 ± 0,55 |
| | II обследование | 30,22 ± 0,56* | 30,36 ± 0,75* |
| ЦП | I обследование | 0,77 ± 0,02 | 0,76 ± 0,02 |
| | II обследование | 0,79 ± 0,02* | 0,81 ± 0,02**; |
| МСН, пг | I обследование | 20,30 ± 0,65 | 20,82 ± 0,83 |
| | II обследование | 21,04 ± 0,66* | 22,51 ± 0,72**; |
| МСНС, г/л | I обследование | 32,93 ± 0,49 | 32,74 ± 0,70 |
| | II обследование | 33,67 ± 0,55 | 34,03 ± 0,62* |
| MCV, мкм ³ | I обследование | 60,70 ± 1,56 | 61,12 ± 1,58 |
| | II обследование | 63,17 ± 1,42* | 64,00 ± 1,56* |

Примечания: * – уровень значимости различий по сравнению с результатами I обследования; ** – с аналогичным показателем у мальчиков.

Таблица 2. Динамика показателей обмена и запасов железа в организме ($M \pm m$)

| Показатель | Этап исследования | Группы пациентов | |
|----------------|-------------------|------------------|---------------|
| | | мальчики | девочки |
| ОЖСС, мкмоль/л | I обследование | 81,18 ± 2,28 | 79,35 ± 3,18 |
| | II обследование | 77,30 ± 2,21* | 75,71 ± 2,97* |
| СЖ, мкмоль/л | I обследование | 6,59 ± 0,42 | 6,50 ± 0,39 |
| | II обследование | 9,51 ± 0,38* | 9,21 ± 0,35* |
| КНТ, % | I обследование | 8,68 ± 0,62 | 9,32 ± 0,72 |
| | II обследование | 13,21 ± 0,51* | 13,35 ± 0,69* |
| СФ, мкг/л | I обследование | 7,01 ± 1,89 | 8,97 ± 2,24 |
| | II обследование | 8,72 ± 1,12* | 10,43 ± 3,49 |

Примечание: * – уровень значимости различий по сравнению с результатами I обследования.

среди мальчиков – статистически значимое (со 100 до 86,67%, $P < 0,05$).

Уровень СЖ увеличивается на $2,92 \pm 0,32$ мкмоль/л, $P < 0,001$ у мальчиков и $2,71 \pm 0,26$ мкмоль/л, $P < 0,001$ у девочек (табл. 2).

КНТ повышается у мальчиков на $4,53 \pm 0,37\%$, $P < 0,001$, а у девочек – на $4,03 \pm 0,29\%$, $P < 0,001$ (табл. 2).

Повышение уровня СФ составляет $1,71 \pm 0,19$ мкг/л у мальчиков и $1,46 \pm 0,13$ мкг/л у девочек (табл. 2).

При применении препарата железа (III) гидроксид полимальтозат в течение курса стационарного лечения побочных реакций не зарегистрировано.

Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует о том, что на фоне препарата железа (III) гидроксид полимальтозат отмечается положительная динамика всех изученных гематологических показателей. Более существенный прирост уровня гемоглобина, а также более значительное увеличение цветового показателя и среднего содержания гемоглобина в эритроците регистрируется у пациентов-девочек по сравнению с мальчиками. Половые различия в динамике указанных гематологических показателей, по-видимому, связаны с особенностями фармакокинетики препаратов трехвалентного железа, при примене-

нии которых, прежде всего, происходит насыщение депо [11]. При этом запасы железа у мужчин значительно (на 100–200%) превышают таковые у женщин [3], в связи с чем насыщение депо и гемоглобина железом у мужчин, по-видимому, происходит медленнее, чем у женщин.

Положительным является тот факт, что при применении препарата железа (III) гидроксид полимальтозат в течение курса лечения побочные эффекты не зарегистрированы. Это, по-видимому, связано с тем, что препарат железа (III) гидроксид полимальтозат представляет собой макромолекулярный комплекс гидроокиси трехвалентного железа, который практически не диссоциирует в просвете желудочно-кишечного тракта, следовательно, не высвобождает свободного железа и не вызывает раздражения слизистой. Физиологические процессы саморегулирования всасывания при этом полностью исключают возможности передозировки и отравления, прекращая резорбцию препарата по принципу обратной связи [4].

Следует учитывать также данные литературы, свидетельствующие о том, что препарат железа (III) гидроксид полимальтозат является менее токсичным по сравнению с солевыми препаратами железа. В частности, установлено, что средняя смертельная доза (DL_{50}) сульфата железа составляет 230 мг/кг, глюконата – 430 мг/кг, fumarата – 630 мг/кг, а мальтофера – 2000 мг/кг [15].

ВЫВОДЫ

1. Препарат железа (III) гидроксид полимальтозат в течение курса стационарного лечения обуславливает положительную динамику показателей не только «красной крови», но и обмена, а также запасов железа в организме при отсутствии побочных эффектов на препарат, что свидетельствует о его клинической эффективности и безопасности.
2. Существуют половые различия в динамике гематологических показателей на фоне препарата железа (III) гидроксид полимальтозат – более существенное их восстановление у девочек по сравнению с мальчиками, что необходимо учитывать в процессе лечения детей с железodefицитной анемией.



ЛИТЕРАТУРА

1. Верткин А.Л., Городецкий О.В., Годулян О.В. Сравнительная эффективность и переносимость различных железосодержащих препаратов у больных железodefицитной анемией. *РМЖ*, 2004, 12(5): 309-315.
2. Городецкий В.В., Годулян О.В. Железodefицитные состояния и железodefицитные анемии: диагностика и лечение. М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2004. 28 с.
3. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 2. Основы патохимии. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2000. 688 с.
4. Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Малова Н.Е. Выбор препарата железа для ферротерапии железodefицитной анемии у детей. *Педиатрия и неонатология*, 2003, 2: 17-21.
5. Лечение железodefицитной анемии. Международные рекомендации. *Клиническая фармакология и терапия*, 2001, 1: 40-41.
6. Румянцев А.Г. Роль дефицита железа в структуре расстройств здоровья у детей. Дефицит железа и железodefицитная анемия у детей. М.: Славянский диалог, 2001: 25-35.
7. Румянцев А.Г., Черно В.М. Железodefицитные состояния у детей раннего возраста. Лекции по педиатрии. Патология новорожденных и детей раннего возраста. Под ред. В.Ф. Демина, С.О. Ключикова. М., 2001: 54-63.
8. Самсыгина Г.А. Железodefицитная анемия у детей: профилактика и лечение. *Лечащий врач*, 2001, 5: 18-23.
9. Серов В.Н., Орджоникидзе Н.В. Анемия: акушерские и перинатальные аспекты. *Медицинский реферативный журнал*, 2004, 12(1): 12-15.
10. Devaki PB, Chandra RK, Geisser P. Effect of oral supplementation with iron(III)-hydroxide polymaltose complex on the immunological profile of adolescents with varying iron status. *Arzneimittelforschung*, 2007, 57(6A): 417-425.
11. Johnson G, Jacobs P. Bioavailability and the mechanisms of intestinal absorption of iron from ferrous ascorbate and ferric polymaltose in experimental animals. *Exp. Hematol.*, 1990, 18: 1064-1069.
12. Jones TA, Parma SC. Oral mucosal ulceration due to ferrous sulphate tablets: report of a case. *Dent Update*, 2006, 33(10): 632-633.
13. Surico G et al. Parenteral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in children. *Ann. Hematol.*, 2002, 81: 154-157.
14. Wang HL et al. Attenuated inflammatory responses in hemochromatosis reveal a role for iron in the regulation of macrophage cytokine translation. *J. Immunol.*, 2008, 15, 181(4): 2723-2731.
15. Whittaker P et al. Acute toxicity of carbonyl iron and sodium iron EDTA compared with ferrous sulfate in young rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2002, 36(3): 280-286.