

# Опыт применения препарата с пролонгированным высвобождением железа у пациентов с дефицитом железа

**В.Н. Дроздов**, <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>, [vndrozdov@yandex.ru](mailto:vndrozdov@yandex.ru)

**Е.В. Ших**✉, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, [chih@mail.ru](mailto:chih@mail.ru)

**А.А. Астаповский**, <https://orcid.org/0000-0002-7430-3341>, [a.astapovskii@gmail.com](mailto:a.astapovskii@gmail.com)

**Д.Н. Цветков**, <https://orcid.org/0000-0002-9460-7289>, [cvetkovdima282@mail.ru](mailto:cvetkovdima282@mail.ru)

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

## Резюме

Дефицит железа является одним из ведущих факторов глобального бремени болезней, затрагивающих преимущественно детей, женщин в пременопаузе и людей с низким и средним уровнем дохода. При длительном железодефиците развивается железодефицитная анемия (ЖДА), которая, по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), остается самым распространенным типом анемии во всем мире. К наиболее частым причинам ЖДА относятся желудочно-кишечные кровотечения, менструальная кровопотеря и беременность у женщин. В настоящее время золотым стандартом терапии ЖДА считаются препараты двухвалентного железа. На сегодняшний день существуют препараты двухвалентного железа с замедленным высвобождением. Преимущество данной формы состоит в том, что такие препараты лучше переносятся, у них ниже частота развития побочных эффектов при сопоставимой биодоступности и эффективности по сравнению с обычными формами. К таким препаратам относится Тардиферон®. В проведенном нами исследовании было отмечено, что на фоне приема препарата Тардиферон® уровень ферритина к концу 1-го месяца терапии у больных с ЖДА вырос с  $9,7 \pm 1,3$  до  $25,4 \pm 5,1$  мкг/л, а к концу 3-го месяца до  $246,7$  мкг/л ( $p \leq 0,05$ ). Похожую динамику мы отметили в уровне гемоглобина: у больных с ЖДА он вырос с  $97,4 \pm 9,3$  до  $125,8 \pm 10,2$  г/л ( $p \leq 0,05$ ) и у 21 (75%) из 28 больных достиг нормальных значений (более 120 г/л) уже к концу 1-го месяца терапии. К 3-му месяцу терапии уже все пациенты с ЖДА достигли целевого уровня, а среднее значение гемоглобина в группе составило  $142,1 \pm 5,6$  г/л ( $p \leq 0,05$ ). Таким образом, у пациентов с ЖДА на фоне терапии препаратом Тардиферон® нормализуются показатели гемограммы, увеличивается концентрация гемоглобина и ферритина уже к концу 1-го месяца терапии.

**Ключевые слова:** дефицит железа, железодефицитная анемия, Тардиферон, двухвалентное железо, пролонгированное высвобождение

**Для цитирования:** Дроздов В.Н., Ших Е.В., Астаповский А.А., Цветков Д.Н. Опыт применения препарата с пролонгированным высвобождением железа у пациентов с дефицитом железа. *Медицинский совет*. 2023;17(6):135–143. <https://doi.org/10.21518/ms2023-105>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Experience with the prolonged release of iron in iron deficiency patients

**Vladimir N. Drozdov**, <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>, [vndrozdov@yandex.ru](mailto:vndrozdov@yandex.ru)

**Evgenia V. Shikh**✉, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, [chih@mail.ru](mailto:chih@mail.ru)

**Alexandr A. Astapovskii**, <https://orcid.org/0000-0002-7430-3341>, [a.astapovskii@gmail.com](mailto:a.astapovskii@gmail.com)

**Dmitry N. Tsvetkov**, <https://orcid.org/0000-0002-9460-7289>, [cvetkovdima282@mail.ru](mailto:cvetkovdima282@mail.ru)

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

## Abstract

Iron deficiency is one of the leading factors in the global burden of disease, affecting mainly children, premenopausal women and low- and middle-income people. With prolonged iron deficiency, iron deficiency anemia (IDA) develops, which, according to the World Health Organization (WHO), remains the most common type of anemia worldwide. The most common causes of IDA include gastrointestinal bleeding, menstrual blood loss and pregnancy in women. Currently, divalent iron preparations are considered the “gold standard” of IDA therapy. To date, there are preparations of divalent iron with delayed release. The advantage of this form is that such drugs are better tolerated, they have a lower incidence of side effects with comparable bioavailability and efficacy compared to conventional forms. Such drugs include Tardyferon®. In our study, it was noted that against the background of taking Tardyferon®, the level of ferritin by the end of the 1<sup>st</sup> month of therapy in patients with latent iron deficiency increased from  $12.4 \pm 0.93$  to  $278 \pm 4.1$  µg/L ( $p \leq 0.05$ ). In patients with IDA, it increased from  $9.7 \pm 1.3$  to  $25.4 \pm 5.1$  µg/L. By the end of the 3<sup>rd</sup> month of treatment, the ferritin level in patients with latent iron deficiency was  $200.1 \pm 30.8$  ( $p < 0.05$ ), and in patients with IDA –  $246.7$  µg/L ( $p < 0.05$ ). We noted a similar dynamic in the hemoglobin level: in patients with IDA, it increased from  $97.4 \pm 9.3$  g/L to  $125.8 \pm 10.2$  g/L ( $p < 0.05$ ).

and in 21 (75%) of 28 patients it reached normal values (more than 120 g/L) by the end of the 1st months of therapy. By the 3<sup>rd</sup> month of therapy, all patients with IDA had already reached the target level, and the average hemoglobin value in the group was  $142.1 \pm 5.6$  g/L ( $p = 0.05$ ). Thus, in patients with IDA, against the background of therapy with Tardyferon®, hemogram indicators normalize, the concentration of hemoglobin and ferritin increases by the end of the 1<sup>st</sup> month of therapy.

**Keywords:** latent iron deficiency, iron deficiency anemia, Tardyferon, ferrous iron, prolonged release

**For citation:** Drozdov V.N., Shikh E.V., Astapovskii A.A., Tsvetkov D.N. Experience with the prolonged release of iron in iron deficiency patients. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):135–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-105>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Латентный дефицит железа (ЛДЖ) и железодефицитная анемия (ЖДА) являются глобальными и распространенными проблемами здравоохранения, встречающимися в клинической практике любого врача. Хотя распространенность ЖДА в последнее время несколько снизилась, дефицит железа по-прежнему остается главной причиной анемии во всем мире [1]. ЖДА входит в пятерку основных причин лет, прожитых с инвалидностью во всем мире, является ведущей причиной лет, прожитых с инвалидностью в странах с низким и средним уровнем дохода, и является ведущей причиной лет, прожитых с инвалидностью среди женщин в 35 странах [2]. Борьба с ЖДА является глобальным приоритетом здравоохранения: ВОЗ стремится сократить на 50% распространенность ЖДА среди женщин к 2025 г.<sup>1</sup>

Запасы железа в организме начинают истощаться, когда для компенсации физиологических или патологических потерь его количества, потребляемого с пищей, недостаточно. Когда запасов железа в организме не остается, возникает абсолютный дефицит железа, который чаще всего встречается у детей младше 5 лет, беременных и находящихся в менопаузе женщин. Железо необходимо для различных клеточных функций, среди которых различные ферментативные процессы, синтез ДНК, транспортировка кислорода и выработка митохондриальной энергии [3]. Хорошо известно, что ЖДА значительно влияет на так называемое качество жизни (Quality of Life – QoL), при этом последние данные демонстрируют, что лечение ЖДА улучшает данный показатель независимо от причин анемии [4].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Дефицитом железа страдают более 2 млрд человек во всем мире, а ЖДА остается основным видом анемии, что подтверждается анализом большого количества отчетов о бремени болезни в 187 странах в период с 1990 по 2010 г. [5]. На 2016 г. 41,7% детей младше 5 лет, 40% беременных и 32,5% небеременных женщин во всем мире страдали анемией<sup>2</sup>. Распространенность ЖДА в зависимости от социально-экономических условий представлена в *табл. 1*.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> WHO. Global nutrition targets 2025: policy brief series. 2014. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-14.4>.

<sup>2</sup> WHO. Anaemia in children <5 years. 2017. Available at: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.ANEMIACHILDRENREGv?lang=en>; WHO. Prevalence of anaemia in women. 2017. Available at: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.ANAEMIAWOMEN?lang=en>.

<sup>3</sup> Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. 2011. Available at: [http://s2.medicina.uady.mx/observatorio/docs/an/li/AN2001\\_Li\\_WHO.pdf](http://s2.medicina.uady.mx/observatorio/docs/an/li/AN2001_Li_WHO.pdf).

● **Таблица 1.** Распространенность ЖДА в мире в зависимости от возраста, пола и социально-экономических условий

● **Table 1.** Global prevalence of IDA by age, sex and socio-economic settings

Группа населения	Распространенность анемии, %		
	Развитые страны	Развивающиеся страны	Весь мир
Дети в возрасте 0–4 года	12	51	43
Дети в возрасте 5–12 лет	7	46	37
Мужчины	2	26	18
Беременные женщины	14	59	51
Все женщины	11	47	35

Экономические затраты на лечение других заболеваний у пациентов с ЖДА значительно выше, чем у пациентов без ЖДА. У онкологических пациентов с сопутствующей ЖДА прямые и непрямые затраты составляли 60,447 долл. США в год на 1 пациента, что на 35% (21,807 долл. США) больше, чем на 1 пациента в год без ЖДА. Аналогичная ситуация и у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Прямые и непрямые затраты на таких пациентов с сопутствующей ЖДА составляют 72,078 долл. США в год на 1 пациента, что на 41% больше (30,938 долл. США), чем на больных ХСН без ЖДА [6]. При этом медианные значения ежегодных потерь физической производительности в развивающихся странах из-за дефицита железа составляют около 2,32 долл. США на душу населения, или 0,57% ВВП. Средние общие потери (физические и когнитивные вместе взятые) составляют 16,78 долл. США на душу населения, что составляет примерно 4% ВВП [7]. Согласно проведенным расчетам, Е.О. Курилович и соавт. пришли к выводу, что своевременная и ранняя адекватная коррекция дефицита железа у беременных женщин, как у одной из наиболее подверженных развитию ЛДЖ и ЖДА групп пациентов, позволяет сэкономить более 2,5 млрд руб. бюджета здравоохранения вследствие сокращения избыточных дней пребывания родильниц в стационаре и исключения трансфузий 72 473 л компонентов крови [8].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА

Основные клинические проявления ЛДЖ и ЖДА делятся на 2 группы: гипоксические и сидеропенические синдромы. Гипоксический синдром включает в себя общие симптомы, такие как усталость и вялость, снижение концентрации и внимания, головокружение, шум в ушах,

бледность и головная боль. Сидеропенический синдром включает в себя извращение вкуса, сухость кожи и волос, атрофический глоссит [9]. При этом дефицит железа и ЖДА могут ухудшать симптомы и течение таких заболеваний, как ХСН и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [10]. При ЖДА наблюдается поражение желудочно-кишечного тракта, которое проявляется в виде хронических гастритов и синдромов нарушения всасывания в кишечнике [11].

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА

В организме человека содержится около 4–5 г железа, которое поддерживается на постоянном уровне и не синтезируется. Большая часть железа (2500 мг) присутствует в гемоглобине, содержащимся в эритроцитах, который обеспечивает транспорт кислорода к тканям, 600 мг содержится в макрофагах, около 2000 мг – в гепатоцитах в составе ферритина. Ежедневно тратится не более 0,05% (менее 2,5 мг) железа [12]. Менее 0,1% общего железа в организме, содержащегося в плазме, связано с трансферрином, и именно в этой форме железо может поступать в ткани. На клеточном уровне железо имеет решающее значение для многочисленных функций, включая синтез и репарацию ДНК, ферментативную активность, а также участие в производстве и функционировании нейротрансмиттеров [13]. Железо адсорбируется в проксимальной части тонкого кишечника в виде нерастворимых солей с помощью транспортера DMT-1. Поступающее с пищей  $Fe^{3+}$  имеет очень низкую растворимость, и восстановление его до  $Fe^{2+}$  ферроредуктазой (реакция Haber–Weiss) необходимо для его лучшей абсорбции [14]. Избыток железа, который не связывается с ферритином в гепатоцитах, секретруется обратно в кровоток с помощью ферропортина. Затем  $Fe^{2+}$  окисляется до  $Fe^{3+}$  и с помощью белка трансферрина разносится по всему организму [14]. Важным гормоном, регулирующим метаболизм железа, является гепсидин, который синтезируется в печени. Он связывается с ферропортином, в результате чего комплекс гепсидин–ферропортин поступает внутрь клетки и разрушается с помощью лизосом [15]. Ингибирование опосредованного ферропортином оттока железа ограничивает его экспорт в плазму, особенно из макрофагов и дуоденальных энтероцитов, а также из гепатоцитов. В физиологических условиях продукция гепсидина регулируется уровнем железа по принципу положительной обратной связи. При воспалении повышение уровня гепсидина, вызванное провоспалительными цитокинами, особенно интерлейкином-6, приводит к развитию гипоферремии и железодефицитному эритропоэзу, а при длительном воздействии повреждающих факторов развивается анемия хронических заболеваний [16].

## ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА

Основными причинами абсолютного дефицита железа и развития ЖДА являются чрезмерная кровопотеря, недостаточное потребление железа с пищей, нарушенное его всасывание в ЖКТ и беременность. Запасы железа

у женщин в большей степени зависят от объема менструальной кровопотери, чем от потребления железа с пищей [17]. Обильные менструальные кровотечения возникают примерно у 20% женщин, а железодефицит развивается у 50% из них [18]. Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) являются наиболее важной причиной ЖДА у мужчин и женщин в постменопаузе. При этом ЖКК может клинически себя никак не проявлять, и в этом случае дефицит железа и ЖДА могут быть единственными симптомами. К наиболее распространенным причинам кровотечений из верхних отделов ЖКТ относятся эрозии и язвы, связанные с приемом ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных препаратов, а также язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *H.pylori* [19]. Также к одной из причин железодефицита относится донорство крови ввиду того, что каждая сдача цельной крови обходится донору потерей примерно 250 мг железа [20].

К другим причинам дефицита железа относится недостаточное его поступление с пищей и нарушение его всасывания. Рекомендуемая суточная доза железа наиболее высока у младенцев в возрасте 7–12 месяцев (11 мг), женщин в пременопаузе (18 мг) и во время беременности (27 мг), а самая низкая – у взрослых мужчин (8 мг)<sup>4</sup>. Лучше всего усваивается гемовое железо, находящееся в мясных продуктах, т. к. в отличие от негемового железа оно меньше подвержено влиянию других компонентов рациона питания [21]. Так, систематический обзор продемонстрировал, что у взрослых вегетарианцев уровень ферритина в сыворотке крови был снижен по сравнению с невегетарианцами [22]. Кислотность желудка имеет решающее значение для поддержания растворимости железа для всасывания его в двенадцатиперстной кишке. Достоверно установлено, что пациенты, принимающие ингибиторы протонной помпы (ИПП) или антагонисты гистаминовых H-2 рецепторов, подвергаются повышенному риску развития железодефицита [23]. Другие возможные причины железодефицита представлены в *табл. 2* [24].

## КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА И ЖДА

Для постановки диагноза ЖДА следует учитывать характерную клинико-гематологическую картину заболевания. Во время физикального обследования у пациентов можно выявить характерные признаки сидеропенического и анемического синдромов, которые были описаны выше. Однако несмотря на четко очерченную клиническую картину ЖДА, ее симптомы неспецифичны и обладают низкой диагностической ценностью, не позволяющей уверенно диагностировать ЖДА [25].

Согласно действующим на настоящий момент клиническим рекомендациям, всем пациентам с подозрением на дефицит железа рекомендуется выполнение [26]:

- клинического анализа крови, оценки гематокрита, исследования уровня эритроцитов и ретикулоцитов

<sup>4</sup> Iron. Fact Sheet for Consumers. NIH Office of Dietary Supplements. Available at: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/iron-healthprofessional/>.

● **Таблица 2.** Причины дефицита железа  
● **Table 2.** Causes of iron deficiency

Причины	Примеры
<b>Физиологические</b>	
Повышенная потребность	Младенчество, быстрый рост, менструальная кровопотеря, беременность, донорство крови
Экологические	Недостаточное потребление (бедность, недоедание, вегетарианство и т. д.)
<b>Патологические</b>	
Снижение абсорбции	Гастрэктомия, бариатрические операции, <i>H. pylori</i> , атрофический гастрит, воспалительные заболевания кишечника
Хроническая кровопотеря	ЖКТ (язва желудка и двенадцатиперстной кишки, опухоли ЖКТ, геморрой и т. д.); обильные менструации, внутрисосудистый гемолиз, геморрагическая телеангиэктазия и т. д.
Прием лекарственных препаратов	Глюкокортикостероиды, НПВП, ИПП
Генетические	Железорефрактерная железодефицитная анемия

с определением среднего содержания и средней концентрации Hb в эритроцитах, определения размеров эритроцитов у пациентов с анемическим синдромом с целью диагностики ЖДА;

- исследования сывороточных показателей обмена железа: уровня ферритина, трансферрина, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), железа сыворотки крови и коэффициента насыщения трансферрина железом.

- Критериями дефицита железа по данным биохимического анализа крови являются [26]:

- снижение концентрации сывороточного железа менее 12,5 мкмоль/л;

- повышение ОЖСС более 69 мкмоль/л;

- снижение коэффициента насыщения трансферрина железом менее 17%;

- снижение концентрации сывороточного ферритина менее 30 нг/мл или мкг/л;

В настоящий момент считается, что для диагностики железодефицита в большинстве случаев достаточно определять уровень ферритина [27]. Однако ферритин является белком острой фазы воспаления, в результате чего диагностика дефицита железа может быть затруднена. При наличии воспаления, которое подтверждается дополнительными маркерами, ВОЗ определяет дефицит железа при концентрации ферритина менее 30 мкг/л у детей младше 5 лет и менее 70 мкг/л у детей старшего возраста и взрослых [28].

При ЖДА отмечается снижение уровня гемоглобина, гематокрита, среднего содержания (МСН) и средней концентрации (МСНС) гемоглобина в эритроцитах, среднего объема эритроцитов (MCV). Таким образом, ЖДА морфо-

логически представляет собой гипохромную, микроцитарную анемию [26]. Критерии для установления диагноза ЖДА: уровень гемоглобина <110 мг/л у беременных, <120 мг/л у небеременных женщин и <130 мг/л у мужчин, а также сопутствующее выявление микроцитоза<sup>5</sup>.

## ПРИНЦИПЫ КОМПЕНСАЦИИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА И ЛЕЧЕНИЕ ЖДА

Целью терапии железодефицита является восполнение запасов железа и нормализация концентрации гемоглобина при наличии анемии. Это возможно только при устранении причины, лежащей в основе ЖДА, и одновременном возмещении дефицита железа в организме.

Для лечения и профилактики используются препараты двухвалентного или трехвалентного железа. Согласно рекомендациям ВОЗ, оптимальная суточная доза железа для лечения ЖДА составляет 120 мг, а для профилактики – 60 мг. Длительность терапии индивидуальна и определяется тяжестью исходного железодефицита и может варьироваться от 1 до 3 месяцев и более [26]. На фоне терапии препаратами двухвалентного железа примерно у 20% пациентов проявляются такие побочные эффекты со стороны ЖКТ, как тошнота, рвота, запор или диарея. Связано это с тем, что неабсорбированное железо оказывает окислительные цитотоксические эффекты на слизистую оболочку кишечника. Также неабсорбированное железо нарушает состав микробиоты кишечника, уменьшая количество лакто- и бифидобактерий, на этом фоне происходит увеличение числа потенциальных патогенов (*Enterobacteriaceae*), что в конечном итоге приводит к развитию воспаления и диареи [29]. В настоящий момент накапливаются доказательства того, что применение препаратов двухвалентного железа в низких дозах короткими курсами (2 недели в месяц) или в альтернирующем режиме (через день в течение месяца) имеет сопоставимую эффективность со стандартными курсами в виде повторных (2–3 раза в день) приемов и меньшую частоту развития побочных эффектов [23]. Эффективность терапии препаратами железа оценивается по наличию ретикулоцитарной реакции, которая появляется на 7–10-й день терапии, повышению концентрации гемоглобина более чем на 10 г/л через 1 месяц от начала терапии, а также по нормализации ферритина сыворотки крови через 3–6 месяцев лечения [30].

## ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРЕПАРАТОВ ДВУХВАЛЕНТНОГО ЖЕЛЕЗА

После приема препарата внутрь 10–15% входящего в его состав двухвалентного железа быстро всасывается в двенадцатиперстной и тощей кишках за счет пассивной диффузии. При этом интенсивность абсорбции может возрастать у пациентов с дефицитом железа до 50–60% [31]. Максимальная концентрация двухвалентного железа в сыворотке крови достигается через 2–4 часа после его

<sup>5</sup> WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>.

приема. Как было сказано выше, в крови железо связывается со своим переносчиком – трансферрином и транспортируется к местам гемопоэза и в специфические депо. Депонируется железо в связанном состоянии с ферритином в печени, селезенке и костном мозге. Выводится преимущественно с калом, мочой и потом [30].

Поскольку в кишечнике железо всасывается только в двухвалентном состоянии, то биодоступность препаратов, содержащих  $Fe^{2+}$ , на 10–15% выше, чем препаратов, содержащих железо  $Fe^{3+}$  [32]. К основным недостаткам препаратов двухвалентного железа можно отнести более частое (примерно 25–30%) развитие побочных эффектов со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, запор и т. д.), чем у препаратов трехвалентного железа (около 5%). Данные нежелательные эффекты приводят к отказу пациентов от продолжения терапии в 25–30% случаев, т. е. нарушается комплаентность и, как следствие, эффективность терапии. Однако несмотря на более частые побочные эффекты, именно препараты двухвалентного железа остаются золотым стандартом терапии ЖДА [33]. К их неоспоримому преимуществу можно отнести величину и темпы прироста уровня гемоглобина. Л.И. Дворецкий и др. в своем исследовании продемонстрировали, что уже начиная со 2-й недели терапии отмечалось статистически значимое различие по уровню гемоглобина между группами, получавшими двух- и трехвалентные препараты железа (2,2 и 1,1 г/л соответственно,  $p < 0,05$ ) [34]. Ранее считалось, что препараты двухвалентного железа активируют свободнорадикальные процессы окисления, которые теоретически могли бы негативно влиять на органы и ткани. Однако проведенные исследования продемонстрировали, что в этом случае различий между двух- и трехвалентными препаратами нет, а в некоторых исследованиях даже продемонстрировано уменьшение окислительного стресса на фоне применения двухвалентного железа [35].

На сегодняшний день существуют препараты двухвалентного железа с замедленным высвобождением. Преимущество данной формы состоит в ее лучшей переносимости: отмечается меньшая частота развития побочных эффектов при сопоставимой биодоступности и эффективности по сравнению с обычными формами [36]. Именно к таким препаратам относится Тардиферон®.

## РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ТАРДИФЕРОН®

В состав препарата входит сульфат железа и различные вспомогательные вещества<sup>6</sup>. На сегодняшний день в составе метакрилатные и этакрилатные сополимеры Eudragit®. Данные полимеры способны доставить лекарственное вещество в требуемую область ЖКТ, обладают высокой эффективностью, безопасностью и с успехом используются в качестве матрицы для формирования ретардных форм [37].

В одном исследовании сравнивали влияние препарата Тардиферон® на показатели крови у женщин после

родов, у которых развивался дефицит железа без анемии. В рандомизированное плацебоконтролируемое исследование было включено 52 беременных женщины с дефицитом железа без анемии, которых разделили на 2 группы (28 и 24 человека соответственно). 1-я группа получала по 1 таблетке препарата Тардиферон® (80 мг) в сутки, 2-я группа – плацебо начиная с 24–48 часов после родов. Оценку уровня ферритина, трансферрина, среднеклеточную концентрацию гемоглобина и объем эритроцитов проводили на 1, 4, 6 и 12-й неделях. Общая продолжительность исследования составила 12 недель. Результаты продемонстрировали, что на 12-й неделе в обеих группах уровень гемоглобина увеличился, однако в группе, принимавшей Тардиферон®, темпы его прироста были значительно быстрее ( $p = 0,02$ ). Ферритин одинаково повышался в обеих группах до конца 2-й недели исследования, однако начиная с 3-й недели он продолжал увеличиваться в 1-й группе и стал снижаться во 2-й. При этом к концу 12-й недели в группе, получавшей препарат, уровень ферритина был заметно выше и составлял 47,6 мкг/л против 24,0 мкг/л в группе плацебо ( $p = 0,0004$ ). Такая же ситуация наблюдалась и с трансферрином, который начиная со 2-й и до конца 12-й недели исследования был выше в группе, получавшей Тардиферон®, по сравнению с группой плацебо ( $p = 0,03$ ) [38].

Отечественные исследователи также оценивали эффективность препарата Тардиферон®. Л.В. Тютюнник и др. исследовали эффективность препарата у беременных с ЖДА. Всего в исследование было включено 108 беременных, которые были разделены на 2 группы. 1-я группа (55 беременных) получала Тардиферон®, 2-я группа сравнения получала терапию препаратом трехвалентного железа гидроксид полимальтозата. Продолжительность терапии составила 28 дней. У каждой беременной до начала исследования и через 4 недели после определяли основные гематологические показатели: уровень гемоглобина, концентрацию сывороточного железа, ферритин, трансферрин. По окончании исследования было выявлено, что основные показатели гемогаммы у пациенток, получавших Тардиферон®, были выше, чем в группе сравнения. Кроме того, частота побочных эффектов в 1-й группе была ниже, чем в группе сравнения (9,1 и 39,6% соответственно) [39].

Была проведена работа по исследованию фармакокинетики препарата Тардиферон® у небеременных женщин в возрасте 23–45 лет с ЖДА. У 29 пациенток были взяты образцы крови до приема и через 24 часа после приема 160 мг препарата. После проведенных исследований было установлено, что медиана времени достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) составила 4 часа. Уровень железа в сыворотке был повышен в течение 12 часов, а его сывороточные профили соответствовали пролонгированному высвобождению. Кроме того, авторы отметили, что препарат хорошо переносился всеми пациентками, серьезных нежелательных явлений отмечено не было. Лишь у 4 пациенток (13,8%) была отмечена тошнота, у 3 пациенток (10,3%) – головная боль, у 2 пациенток (6,9%) – рвота [40].

<sup>6</sup> Официальная инструкция по медицинскому применению препарата Тардиферон ЛП-№(000332)-(РГ-РУ) от 02.08.21. Режим доступа: [https://www.vidal.ru/drugs/tardyferon\\_808](https://www.vidal.ru/drugs/tardyferon_808).

## СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ТАРДИФЕРОН®

**Цель исследования:** установить эффективность лечения дефицита железа у больных с ЖДА препаратом Тардиферон®.

**Материалы и методы:** проанализирована эффективность терапии у 28 больных (10 мужчин и 18 женщин) с ЖДА в возрасте от 39 до 55 лет. Клиническая характеристика больных представлена в *табл. 3*. Наличие дефицита железа диагностировали согласно рекомендациям ВОЗ (Who guideline 1: use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations). Наличие и тяжесть анемии устанавливали согласно классификации ВОЗ при снижении уровня гемоглобина ниже 120 г/л у женщин и 130 г/л у мужчин.

У больных определяли сывороточное железо (СЖ), общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС), ферритин в сыворотке крови, клинический анализ крови (гемоглобин, количество эритроцитов, средний объем эритроцитов (MCV), содержание гемоглобина в эритроците (MCH)), рассчитывали насыщение трансферина железом (НТЖ). Общий анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе Pentra 80 XL (производитель ХориваАВХ, Франция). Показатели обмена железа определяли на автоматическом биохимическом анализаторе BeckmanCoulter AU680 (производитель Beckman-Coulter, США). Показатели клинического анализа крови и обмена железа представлены в *табл. 4*.

Всем больным после установления диагноза ЖДА при отсутствии противопоказаний к назначению препаратов железа был назначен препарат Тардиферон® по 2 таблетки в сутки в течение 3 месяцев. Эффективность лечения оценивали по результатам клинического анализа крови и уровню ферритина через 1, 2 и 3 месяца лечения. Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи программы MedCalc версия 18.11, для WindowsXPVista. За статистическую значимость полученных результатов принимали значения  $p \leq 0,05$ . Исследование было одобрено ЛЭК ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол №08-21 от 19.05.21 г.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 28 больных ЖДА у большинства (26 больных) анемия была легкой степени и только у 2 больных – средней степени тяжести.

Среди больных с ЖДА основными причинами анемии было наличие неосложненных форм язвенной болезни – 64% больных, а также НР-ассоциированного гастрита – 25%, алиментарный дефицит железа встречался только у 3 больных (*табл. 3*).

Изменения со стороны показателей обмена железа и клинического анализа крови отражали тяжесть и, вероятно, длительность его дефицита. У больных развившийся дефицит железа приводил к снижению нормальных значений уровня гемоглобина, диаметра эритроцитов и их насыщения гемоглобином (*табл. 4*).

На фоне приема препарата Тардиферон® (2 таблетки в сутки) у больных с ЖДА уже через 1 месяц отмечалась положительная динамика изучаемых показателей. Статистически значимо увеличилось сывороточное железо, НТЖ и ферритин, повысился уровень гемоглобина и количество эритроцитов (*табл. 4*).

Для оценки дальнейшей эффективности терапии у больных контролировали уровень гемоглобина и ферритина. Динамика изменения уровня этих показателей отслеживалась через 1–3 месяца терапии и представлена на *рис. 1* и *2*.

К концу 1-го месяца терапии уровень ферритина у больных с ЖДА вырос с  $9,7 \pm 1,3$  до  $25,4 \pm 9,1$  мкг/л, но статистически не отличался от значений до лечения ( $p > 0,05$ ). К концу 2-го месяца терапии уровень ферритина вырос до  $88,6 \pm 10,1$  мкг/л ( $p \leq 0,05$ ). К 3-му месяцу лечения уровень ферритина возрос до  $246,7$  мкг/л ( $p \leq 0,05$ ).

Похожую динамику мы отметили в уровне гемоглобина. У больных с ЖДА он вырос с  $97,4 \pm 9,3$  до  $125,8 \pm 10,2$  г/л ( $p \leq 0,05$ ) и у 21 (75%) из 28 больных достиг нормальных значений (более 120 г/л). Ко 2-му месяцу терапии

● **Таблица 3.** Клиническая характеристика больных с дефицитом железа, включенных в исследование

● **Table 3.** Clinical characteristics of patients with iron deficiency included in the study

Показатель	Железодефицитная анемия (n = 28)
Возраст (M ± σ)	46,5 ± 6,1
Пол м/ж	10 (36%) / 18 (64%)
Этиология дефицита железа:	
● алиментарный дефицит железа	3 (11%)
● язвенная болезнь желудка, неосложненная	8 (28%)
● язвенная болезнь 12 ПК, неосложненная	10 (36%)
● гастрит, ассоциированный с НР	7 (25%)

● **Таблица 4.** Изменение показателей обмена железа, гемоглобина и эритроцитов у больных ЖДА через 1 месяц лечения препаратом Тардиферон®

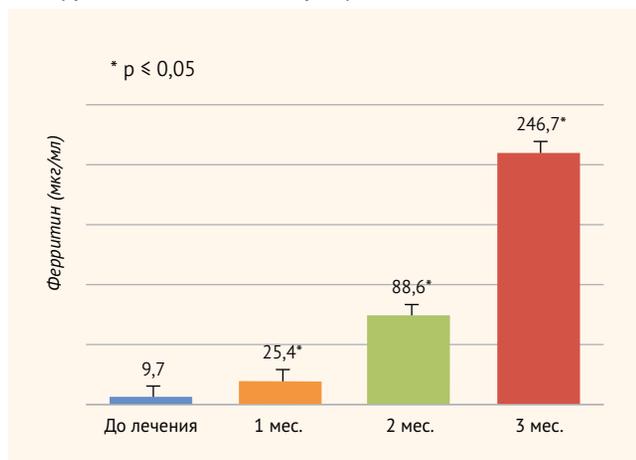
● **Table 4.** Changes in levels of iron metabolism, haemoglobin and RBC count in patients with IDA one month after Tardyferon® therapy

Показатели	До лечения (n = 47)	После лечения (n = 47)
Сывороточное железо (мкмоль/л)	7,1 ± 0,4	15,3 ± 3,8*
ОЖСС (мкмоль/л)	68,2 ± 1,3	66,5 ± 5,8
Насыщение трансферина железом (%)	11,8 ± 0,9	22,1 ± 2,4*
Ферритин (мкг/л)	9,7 ± 1,3	40,1 ± 10,2*
Гемоглобин (г/л)	97,4 ± 9,3	128,1 ± 4,5*
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	4,4 ± 0,3	4,6 ± 0,4*

Примечание. \* Достоверность до и после лечения препаратом Тардиферон® по парному критерию Стьюдента (Т) при  $p \leq 0,05$ .

● **Рисунок 1.** Изменение уровня ферритина на фоне применения препарата Тардиферон® для лечения дефицита железа у больных с ЖДА

● **Figure 1.** Changes in ferritin levels during Tardyferon® therapy to treat iron deficiency in patients with IDA



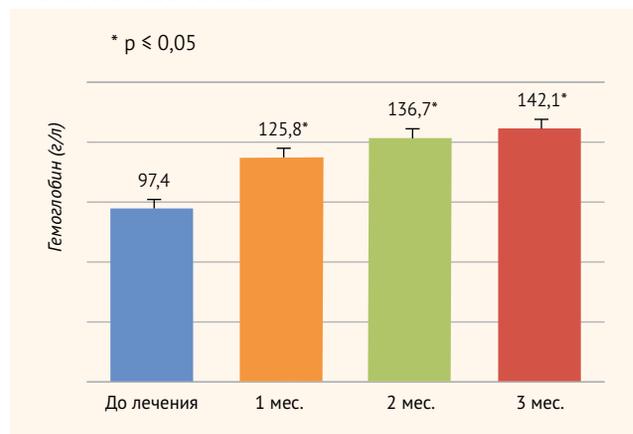
у больных ЖДА уровень гемоглобина уже составил  $136,7 \pm 11,2$  г/л ( $p \leq 0,05$ ) и у всех больных был в пределах нормы. К 3-му месяцу терапии он уже составлял  $142,1 \pm 5,6$  г/л ( $p \leq 0,05$ ).

В ходе наблюдения за больными мы отметили тошноту без рвоты у 2 больных с ЖДА, принимавших 2 таблетки препарата Тардиферон® одновременно, что не соответствовало рекомендациям врача по режиму дозирования препарата. Данное нежелательное явление не потребовало отмены препарата, и при раздельном приеме – 1 таблетка утром и 1 таблетка вечером – тошнота больных не беспокоила.

Анализируя полученные результаты, мы делаем вывод, что исследованные нами лабораторные показатели, в частности ферритин и гемоглобин, статистически значимо отличаются от показателей до лечения. Темпы прироста гемоглобина оставались постоянными на всем протяжении терапии и соответствовали современным клиническим рекомендациям [27]. Также нами было отмечено, что у пациентов с ЖДА уровень гемоглобина в первые 2 месяца нарастал с большей интенсивностью. Это согласуется с данными некоторых исследований, в которых было продемонстрировано, что абсорбция двухвалентного железа увеличивается пропорционально степени железodefицита [30].

● **Рисунок 2.** Изменение уровня гемоглобина на фоне применения препарата Тардиферон® для лечения дефицита железа у больных с ЖДА в течение 3 месяцев

● **Figure 2.** Changes in haemoglobin levels during Tardyferon® therapy to treat iron deficiency in patients with IDA for three months



На фоне проводимой терапии все пациенты отметили значительное улучшение общего состояния, включая увеличение концентрации и внимания, отсутствие головокружения, шума в ушах, головной боли и других проявлений ЖДА.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат двухвалентного железа с пролонгированным высвобождением Тардиферон® является эффективным лекарственным средством, которое может применяться для коррекции дефицита железа при железodefицитной анемии. Он обладает высокой эффективностью, успешно восполняет запасы железа и восстанавливает уровень гемоглобина, особенно в течение длительного приема (не менее 3 месяцев), характеризуется хорошей переносимостью со стороны ЖКТ. С целью профилактики возможных диспепсических явлений больным, принимающим более 1 таблетки в сутки, целесообразно разделять прием препарата на утро и вечер, таким образом достигается высокая приверженность к терапии и, как следствие, ее более высокая эффективность.



Поступила / Received 07.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 13.03.2023

Принята в печать / Accepted 13.03.2023

## Список литературы / References

- McLean E., Cogswell M., Egli I., Wojdyla D., de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr.* 2009;12(4):444–454. <https://doi.org/10.1017/S1368980008002401>.
- Vos T., Abajobir A.A., Abate K.H., Abbafati C., Abbas K.M., Abd-Allah F. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390(10100):1211–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2).
- Crielaard B.J., Lammers T., Rivella S. Targeting iron metabolism in drug discovery and delivery. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(6):400–423. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.248>.
- Gisbert J.P., Bermejo F., Pajares R., Pérez-Calle J.L., Rodríguez M., Algaba A. et al. Oral and intravenous iron treatment in inflammatory bowel disease: hematological response and quality of life improvement. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(10):1485–1491. <https://doi.org/10.1002/ibd.20925>.
- McLean E., Cogswell M., Egli I., Wojdyla D., de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr.* 2009;12(4):444–454. <https://doi.org/10.1017/S1368980008002401>.
- Ershler W.B., Chen K., Reyes E.B., Dubois R. Economic burden of patients with anemia in selected diseases. *Value Health.* 2005;8(6):629–638. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2005.00058.x>.
- Horton S., Ross J. The economics of iron deficiency. *Food Policy.* 2003;28(1):51–75. [https://doi.org/10.1016/S0306-9192\(02\)00070-2](https://doi.org/10.1016/S0306-9192(02)00070-2).

8. Курилович Е.О., Волкова О.И., Федорова Т.А., Голубцов В.В., Попович Л.Д., Андреева М.Д. и др. Социально-экономические выгоды адекватной коррекции дефицита железа у беременных. *Акушерство и гинекология*. 2021;(9):212–220. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.9.212-220>.
- Kurilovich E.O., Volkova O.I., Fedorova T.A., Golubtsov V.V., Popovich L.D., Andreeva M.D. et al. Socioeconomic benefits from adequate correction of iron deficiency in pregnant women. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;(9):212–220. (In Russ.) [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32594-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32594-0).
9. Pasricha S.-R., Tye-Din J., Muckenthaler M.U., Swinkels D.W. Iron deficiency. *Lancet*. 2021;397(10270):233–248. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32594-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32594-0).
10. Grote Beverborg N., van der Wal H.H., Klip I.T., Anker S.D., Cleland J., Dickstein K. et al. Differences in Clinical Profile and Outcomes of Low Iron Storage vs Defective Iron Utilization in Patients With Heart Failure: Results From the DEFINE-HF and BIOSTAT-CHF Studies. *JAMA Cardiol*. 2019;4(7):696–701. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1739>.
11. Cappellini M.D., Musallam K.M., Taher A.T. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med*. 2020;287(2):153–170. <https://doi.org/10.1111/joim.13004>.
12. Kiss J.E., Birch R.J., Steele W.R., Wright D.J., Cable R.G. Quantification of body iron and iron absorption in the REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study. *Transfusion*. 2017;57(7):1656–1664. <https://doi.org/10.1111/trf.14133>.
13. Muckenthaler M.U., Rivella S., Hentze M.W., Galy B. A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell*. 2017;168(3):344–361. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.034>.
14. Вартанян А.А. Метаболизм железа, ферроптоз, рак. *Российский биотерапевтический журнал*. 2017;16(3):14–20. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2017-16-3-14-20>.
- Vartanian A.A. Iron metabolism, ferroptosis and cancer. *Russian Journal of Biotherapy*. 2017;16(3):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2017-16-3-14-20>.
15. Aschemeyer S., Qiao B., Stefanova D., Valore E.V., Sek A.C., Ruwe T.A. et al. Structure-function analysis of ferroportin defines the binding site and an alternative mechanism of action of hepcidin. *Blood*. 2018;131(8):899–910. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-786590>.
16. Guida C., Altamura S., Klein F.A., Galy B., Boutros M., Ulmer A.J. et al. A novel inflammatory pathway mediating rapid hepcidin-independent hypoferrremia. *Blood*. 2015;125(14):2265–2275. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-595256>.
17. Harvey L.J., Armah C.N., Dainty J.R., Foxall R.J., John Lewis D., Langford N.J., Fairweather-Tait S.J. Impact of menstrual blood loss and diet on iron deficiency among women in the UK. *Br J Nutr*. 2005;94(4):557–564. <https://doi.org/10.1079/bjn20051493>.
18. O'Brien B., Mason J., Kimble R. Bleeding Disorders in Adolescents with Heavy Menstrual Bleeding: The Queensland Statewide Paediatric and Adolescent Gynaecology Service. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019;32(2):122–127. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2018.11.005>.
19. Goddard A.F., James M.W., McIntyre A.S., Scott B.B. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011;60(10):1309–1316. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.228874>.
20. Kiss J.E., Vassallo R.R. How do we manage iron deficiency after blood donation? *Br J Haematol*. 2018;181(5):590–603. <https://doi.org/10.1111/bjh.15136>.
21. Ahmad Fuzi S.F., Koller D., Bruggaber S., Pereira D.I., Dainty J.R., Mushtaq S. A 1-h time interval between a meal containing iron and consumption of tea attenuates the inhibitory effects on iron absorption: a controlled trial in a cohort of healthy UK women using a stable iron isotope. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(6):1413–1421. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.161364>.
22. Haider L.M., Schwingshackl L., Hoffmann G., Ekmekcioglu C. The effect of vegetarian diets on iron status in adults: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;58(8):1359–1374. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1259210>.
23. Lam J.R., Schneider J.L., Quesenberry C.P., Corley D.A. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. *Gastroenterology*. 2017;152(4):821–829.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.11.023>.
24. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1832–1843. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1401038>.
25. Elstrott B., Khan L., Olson S., Raghunathan V., DeLoughery T., Shatzel J.J. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases. *Eur J Haematol*. 2020;104(3):153–161. <https://doi.org/10.1111/ejh.13345>.
26. Луккина Е.А., Цветаева Н.В., Двирный В.Н., Румянцев А.Г., Масчан А.А., Чернов В.М. и др. Железодefицинтная анемия – 2021–2022–2023: клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: <http://gbpokachi.ru/upload/medialibrary/81b/hmct9ew0cod31zwyg2y2skydhvgn4gk.pdf>.
- Lukina E.A., Tsvetaeva N.V., Dvirnyk V.N., Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Chernov V.M. et al. *Iron deficiency anaemia: clinical guidelines 2021/2022/2023*. 2021. (In Russ.) Available at: <http://gbpokachi.ru/upload/medialibrary/81b/hmct9ew0cod31zwyg2y2skydhvgn4gk.pdf>.
27. Peyrin-Biroulet L., Williet N., Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(6):1585–1594. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.103366>.
28. Резолюция совета экспертов по железодefицинтной анемии у женщин. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2020;8(4):28–36. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-14004>.
- Expert council resolution on iron-deficiency anemia in women. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2020;8(4):28–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-14004>.
29. Jaeggi T., Kortman G.A., Moretti D., Chassard C., Holding P., Dostal A. et al. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut*. 2015;64(5):731–742. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307720>.
30. Лебедев В.В., Демихов В.Г., Дмитриев А.В., Аиари М., Фомина М.А. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов двух- и трехвалентного железа для лечения железодefицинтной анемии (обзор литературы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии*. 2016;15(4):5–12. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/en/catalog/magazines/pediatric-hematology-oncology-and-immunopathology/2016/volume-15-issue-4/29682>.
- Lebedev V.V., Demikhov V.G., Dmitriev A.V., Aiari M., Fomina M.A. A comparative efficacy and safety of using ferrous and ferric iron preparations for management of iron-deficiency anaemia. *Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology*. 2016;15(4):5–12. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/en/catalog/magazines/pediatric-hematology-oncology-and-immunopathology/2016/volume-15-issue-4/29682>.
31. 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>.
32. Cappellini M.D., Santini V., Braxs C., Shander A. Iron metabolism and iron deficiency anemia in women. *Fertil Steril*. 2022;118(4):607–614. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.08.014>.
33. Auerbach M., Adamson J.W. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2016;91(1):31–38. <https://doi.org/10.1002/ajh.24201>.
34. Дворецкий Л.И., Заспа Е.А. Алгоритмы диагностики и лечения железодefицинтных анемий. *Фарматека*. 2006;(5):117–120. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6487?ysclid=lg-26p6z9vz358434247>.
- Dvoreckii L.I., Zaspа E.A. Algorithms for diagnostic testing and treatment of iron-deficiency anaemia. *Farmateka*. 2006;(5):117–120. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6487?ysclid=lg-26p6z9vz358434247>.
35. Fayed H.M., Aly S.S., Ahmed S.S., Abdella A.H., Tamam A.-A.E., Mohammed N.A. 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. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/305346661\\_Effects\\_of\\_oral\\_iron\\_ferrous\\_versus\\_ferric\\_supplementation\\_on\\_oxidative\\_stress\\_and\\_antioxidant\\_status\\_in\\_pregnant\\_women\\_with\\_iron\\_deficiency\\_controlled\\_trial](https://www.researchgate.net/publication/305346661_Effects_of_oral_iron_ferrous_versus_ferric_supplementation_on_oxidative_stress_and_antioxidant_status_in_pregnant_women_with_iron_deficiency_controlled_trial).
36. Cancelo-Hidalgo M.J., 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>.
37. Patra C.N., Priya R., Swain S., Jena G.K., Panigrahi K.C., Ghose D. Pharmaceutical significance of eudragit: A Review. *Fut J Pharm Sci*. 2017;3(1):33–45. <https://doi.org/10.1016/j.fjps.2017.02.001>.
38. Krafft A., Perewusnyk G., Hänseler E., Quack K., Huch R., Breyman C. Effect of postpartum iron supplementation on red cell and iron parameters in non-anaemic iron-deficient women: a randomised placebo-controlled study. *BJOG*. 2005;112(4):445–450. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00301.x>.
39. Тютюник В.Л., Кан Н.Е., Михайлова О.И. Коррекция железодefицинтной анемии у беременных. *Акушерство и гинекология*. 2018;(8):106–110. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.106-110>.
- Tyutyunik V.L., Kan N.E., Mikhailova O.I. Correction of iron-deficiency anemia in pregnant women. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(8):106–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.106-110>.
40. Leary A., Barthe L., Clavel T., Sanchez C., Issiakhem Z., Paillard B., Edmond J.M. Iron Pharmacokinetics in Women with Iron Deficiency Anaemia Following A Single Oral Dose of a Novel Formulation of Tardyferon (Prolonged Release Ferrous Sulphate). *Drug Res (Stuttg)*. 2017;67(11):647–652. <https://doi.org/10.1055/s-0043-113636>.

---

**Информация об авторах:**

**Дроздов Владимир Николаевич**, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; vndrozdov@yandex.ru

**Ших Евгения Валерьевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; chih@mail.ru

**Астаповский Александр Алексеевич**, к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; a.astapovskii@gmail.com

**Цветков Дмитрий Николаевич**, ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; cvetkovdima282@mail.ru

**Information about the authors:**

**Vladimir N. Drozdov**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; vndrozdov@yandex.ru

**Evgenia V. Shikh**, Dr. Sci. (Med.), Chair of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; chih@mail.ru

**Alexandr A. Astapovskii**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; a.astapovskii@gmail.com

**Dmitry N. Tsvetkov**, Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; cvetkovdima282@mail.ru