

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

Л.И. Дворецкий,
Е.А. Заспа
ММА им. И.М. Сеченова

Контакты: Леонид Иванович Дворецкий dvoretski@mail.ru

Цель. Оценить эффективность различных препаратов солей железа и железосодержащих комплексов для приема внутрь у больных железodefицитной анемией (ЖДА).

Материалы и методы. В исследование включены 75 пациентов с ЖДА различной этиологии, которым назначали один из трех препаратов железа (ПЖ): Сорбифер Дурулес, Ферро-Фольгамма или Феррум Лек в виде жевательных таблеток. Уровень гемоглобина определяли каждые 7–10 дней. Все пациенты получали ПЖ в вышеуказанной дозировке до нормализации уровня гемоглобина, после чего им назначали поддерживающую терапию ПЖ в течение 4 нед в уменьшенной суточной дозе, а женщинам, страдающим меноррагиями, — на более длительный срок.

Результаты. Темпы суточного прироста показателей гемоглобина у больных, получавших Сорбифер Дурулес, Ферро-Фольгамму и Феррум Лек, составили $1,8 \pm 0,6$, $1,4 \pm 0,6$ и $0,9 \pm 0,7$ г/л соответственно (различия между группами $p < 0,05$). Выявлена обратная корреляция между тяжестью анемии и темпами прироста гемоглобина ($r = -0,41$; $p = 0,0003$; $n = 75$). До лечения уровень гемоглобина в среднем составлял $79,4 \pm 14,9$ г/л, через 4–6 нед от начала лечения — $113,5 \pm 12,4$ г/л, через 4–6 мес — $125,2 \pm 11,5$ г/л ($p < 0,001$).

Заключение. Эффективность ферротерапии существенно зависит от трех факторов: формы железа (соли железа или железосодержащие комплексы), суточной дозировки элементарного железа и содержания элементарного железа в одной таблетке. При тяжелой форме анемии таблетированные ПЖ с хорошей биодоступностью обеспечивают высокий темп прироста уровня гемоглобина.

Ключевые слова: железodefицитная анемия, лечение, препараты железа

COMPARATIVE EFFICACY OF IRON-CONTAINING PREPARATIONS IN PATIENTS WITH IRON-DEFICIENCY ANEMIA

L.I. Dvoretzky, Ye.A. Zaspа
I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Objective: to evaluate various oral ferric drugs and iron-containing complexes in patients with iron-deficiency anemia (IDA).

Subjects and methods: The study covered 75 patients with IDA of various etiology, who were given one of three iron preparations (IPs): Sorbifer Durules, Ferro-Folgamma, or Ferum-Lek as chewable tablets. Hemoglobin levels were measured every 7-10 days. All the patients received IPs in the above-mentioned dose until hemoglobin levels became normal, thereafter they were given maintenance therapy with IPs in lower daily doses for 4 weeks; females with menorrhagia received it longer.

Results: In patients receiving Sorbifer Durules, Ferro-Folgamma, and Ferum-Lek, the increase in daily hemoglobin levels were $18 \pm 0,6$, $14 \pm 0,6$, and $0,9 \pm 0,7$ g/l, respectively ($p < 0,05$). There was an inverse correlation between the severity of anemia and the increase in hemoglobin levels ($r = -0,41$; $p = 0,0003$; $n = 75$). Before therapy, hemoglobin values averaged $79,4 \pm 14,9$ g/l; 4-6 weeks and 4-6 months after the initiation of therapy, they were $113,5 \pm 12,4$ and $125,2 \pm 11,5$ g/l, respectively ($p < 0,001$).

Conclusion: The efficiency of iron therapy substantially depends on three factors: the formulation of iron drugs (iron salt or iron-containing complexes), the daily dose of elementary dose, and the content of elementary iron in a tablet.

In severe anemia, iron tablets with a good bioavailability ensure a high increase in hemoglobin levels.

Key words: iron-deficiency anemia, treatment, iron preparations

Введение

В настоящее время имеется большой выбор ферросодержащих препаратов для лечения больных железodefицитными анемиями (ЖДА). Для повыше-

ния биодоступности и улучшения переносимости железа используются различные методологические подходы. Среди них — поддержание железа в двухвалентном состоянии, использование «носителей»,

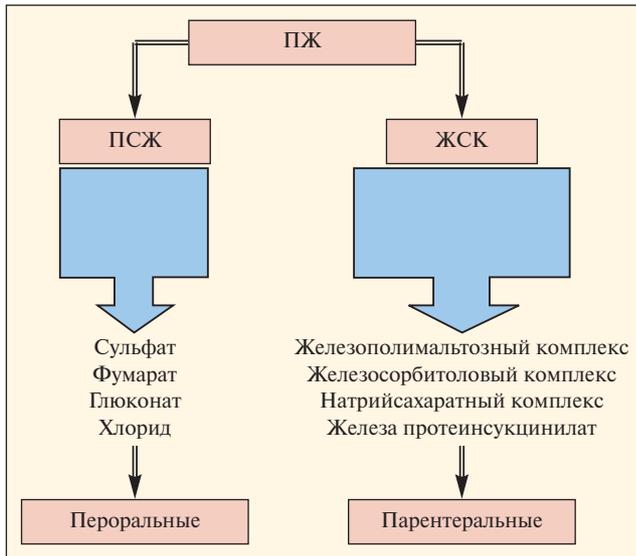


Рис. 1. Лекарственные ПЖ для лечения ЖДА

усиление гемопоэза, утилизации и абсорбции железа, замедление всасывания и обеспечение независимости от рН среды и активности ферментов, задействование специальных рецепторов для абсорбции Fe^{3+} в виде комплексов. В клинических исследованиях неоднократно изучались эффективность и переносимость каждого препарата [1–4].

В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется две группы препаратов железа (ПЖ) — препараты солей железа (ПСЖ) и препараты железосодержащих комплексов (ЖСК), содержащие различные формы железа и различающиеся биодоступностью, переносимостью и т.д. (рис. 1).

Согласно современным рекомендациям, с целью лечения дефицита железа следует применять ПЖ для приема внутрь и только в определенных клинических ситуациях — парентерально. Как правило, парентеральные ПЖ назначают больным с нарушением всасывания в кишечнике, при непереносимости ПЖ для приема внутрь. Традиционно ПЖ применяют парентерально при выраженных анемиях в расчете на более быстрый прирост содержания гемоглобина. Действительно, в одном из клинических исследований показана более высокая эффективность внутривенного назначения железа в виде полимальтозного комплекса по сравнению с фумаратом железа у беременных с ЖДА [5]. Внутривенное введение сахара железа оказалось гораздо эффективнее полимальтозного комплекса для приема внутрь у беременных женщин с ЖДА [6]. Однако при сравнительном исследовании эффективности сульфата железа и сахара железа у пациенток с ЖДА, развившейся после родов, было установлено, что внутривенное введение сахара железа давало более быстрый прирост уровня гемоглобина только в первые недели лечения, а к 40-му дню терапии разница

с группой больных, получавших сульфат железа внутрь, становилась статистически незначимой [7]. В то же время известно, что парентеральное применение ПЖ сопряжено с более частым развитием аллергических, токсических и других нежелательных реакций [8–10], поэтому предпочтительно назначение ПЖ для приема внутрь. В связи с этим представляет интерес сравнительная оценка эффективности пероральных ПСЖ и ЖСК для приема внутрь, что и явилось целью настоящего исследования.

Материалы и методы

Критериями включения больных в исследование являлись концентрация гемоглобина в крови менее 110 г/л, снижение среднего содержания гемоглобина в эритроците ($MCH < 27,0$ пг), уровень сывороточного железа менее нижней границы нормы (6,6 мкмоль/л для женщин и 10 мкмоль/л для мужчин). В исследование не включали онкологических больных или пациентов с подозрением на опухолевый процесс, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, нарушения мозгового кровообращения, хроническая обструктивная болезнь легких), признаками системных заболеваний, хронической почечной недостаточностью, острой кровопотерей, а также с анемиями, вызванными дефицитом витамина B_{12} и гемолизом. Также не включали больных с обострением сопутствующего заболевания, признаками воспалительного процесса, беременных.

Под наблюдением находились 75 больных ЖДА, из них 70 женщин и 5 мужчин. Перед началом лечения у пациентов собирали анамнез, проводили физикальное обследование, клинический анализ крови, определяли уровень сывороточного железа. По показаниям проводили эзофагогастродуоденоскопию, колоноскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза. Всем женщинам выполнялось гинекологическое обследование и, по показаниям, — раздельное диагностическое выскабливание матки.

Причинами ЖДА у 52 больных являлись мено- и метроррагии на фоне миомы матки ($n=37$), гиперплазии эндометрия ($n=4$), полипов эндометрия ($n=4$), эндометриоза ($n=5$), дисфункциональных маточных кровотечений ($n=2$). У трех пациенток причина гипер/полименорреи осталась неизвестной. У двух пациенток ЖДА развилась после беременности и кормления грудью. У двух больных причиной ЖДА был кровоточащий геморрой, у двух — повторные кровотечения из язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. В одном случае причиной ЖДА являлась резекция тонкого кишечника в анамнезе.

У 13 пациентов причину ЖДА выявить не удалось. Большую часть из них составляли женщины

Таблица 1. Характеристики пациентов с неизвестной причиной ЖДА

Показатель	Группы больных			
	до 20 лет (n=3)	20—29 лет (n=4)	30—39 лет (n=3)	старше 40 лет (n=3)
Возраст, годы	17,7±1,5	24,3±2,6	34,3±3,8	45,2±6,0
Гемоглобин, г/л	70,5±15,2	81,7±21,2	79,4±14,9	85,8±16,0
Длительность заболевания, годы	1,2±0,6	4,5±3,0	7,4±5,1	3,9±4,6
Сопутствующее заболевание (число больных)	МКБ (1), хронический гастрит (1), хронический сальпингоофорит (1)	МКБ (1), хронический гастрит (1), хронический сальпингоофорит (1)	ЖКБ (1), хронический гастродуоденит (1)	ГБ (1), остеохондроз (1)
Лечение в прошлом	Нет	В двух случаях	В трех случаях	Нет
Эффект от лечения в прошлом	—	В одном случае не оценивался, в одном был хороший	В одном случае был хороший эффект, в двух был, но недостаточный из-за короткого курса	—

Примечание. МКБ — мочекаменная болезнь, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, ГБ — гипертоническая болезнь.

(n=11) в возрасте до 20 лет — 3 человека, 20—29 лет — 4 человека, 30—39 лет — 3 человека, старше 40 лет — 1 человек. У двоих мужчин также выявить причину ЖДА не удалось. Основные характеристики этих пациентов приведены в табл. 1.

Как правило, большинство пациенток с неустановленной причиной ЖДА ранее к врачу не обращались, а в случаях лечения в прошлом эффект ферротерапии либо не оценивался, либо курс лечения был неполным. По-видимому, развитие ЖДА у большинства этих пациенток связано с недостаточным запасом железа, полученным ими от матери, который во время роста приводит к развитию латентного дефицита железа, а после менархе проявляется ЖДА. С увеличением возраста пациентов увеличивается длительность заболевания (см. табл. 1), за исключением группы старше 40 лет, где причина ЖДА осталась невыявленной, поскольку длительность заболевания у этих пациентов относительно небольшая.

Среди сопутствующих заболеваний у больных ЖДА были выявлены: гипертоническая болезнь (n=10), хронический бронхит (n=1), бронхиальная астма (n=2), хронический пиелонефрит (n=3), мочекаменная болезнь (n=2), желчнокаменная болезнь (n=2), варикозное расширение вен нижних конечностей (n=1), дегенеративное заболевание межпозвоночных дисков (n=3), хронический гастрит (n=1), хронический сальпингоофорит (n=4), эутиреоидный зоб (n=2). У всех пациентов сопутствующие заболевания находились в фазе ремиссии.

В среднем уровень гемоглобина составил 79,7±15,3 г/л, эритроцитов — 3,7±0,6 × 10¹²/л, среднее содержание гемоглобина в эритроците — 21,3±2,9 пг, уровень сывороточного железа — 4,0±2,0 мкмоль/л.

38 больных с ЖДА поступили в стационар во время очередного кровотечения, что усугубляло анемию за счет уменьшения объема циркулирующих эритроцитов.

Наряду с лечением основного заболевания с целью патогенетической терапии больным ЖДА назначали внутрь ПСЖ или ЖСК.

Из ПСЖ назначали сульфат железа (Сорбифер Дурулес, Ферро-Фольгамма). В качестве ЖСК для лечения использовали железополимальтозный комплекс (Феррум Лек в виде жевательных таблеток).

После получения согласия пациента на участие в исследовании проводили рандомизацию (методом конвертов) для включения его в одну из трех групп терапии.

27 человек (1-я группа) получали Сорбифер Дурулес («Эгис», Венгрия) по 1 таблетке 2 раза в день. Препарат выпускается в таблетках и содержит сульфат железа (100 мг элементарного железа) и аскорбиновую кислоту (60 мг). 26 пациентом (2-я группа) назначали Ферро-Фольгамму (Wörwag Pharma, Германия) по 1 капсуле 3 раза в день. Этот препарат выпускается в капсулах, содержащих сульфат железа (37 мг элементарного железа), фолиевую кислоту (5 мг), цианокобаламин (10 мкг) и аскорбиновую кислоту (100 мг). 22 больным (3-я группа) назначали Феррум Лек (ЛЕК, Словения) в виде жевательных таблеток по 1 таблетке 2 раза в день. В одной таблетке содержится 100 мг железополимальтозного комплекса (80 мг элементарного железа).

Основные характеристики больных, получавших разные препараты железа, представлены в табл. 2. Группы были сопоставимы по возрасту, тяжести анемии, наличию сопутствующих заболеваний.

Таблица 2. Характеристики пациентов с ЖДА, получавших различные ПЖ

Показатель	Сорбифер Дурулес (1-я группа; n=27)	Ферро-Фольгамма (2-я группа; n=26)	Феррум Лек (3-я группа; n=22)
Возраст, годы	39,2±12,8	40,4±9,4	35,8±11,4
Гемоглобин, г/л	78,4±15,9	78,1±15,1	83,6±9,9
Эритроциты, × 10 ¹² /л	3,6±0,6	3,6±0,6	4,0±0,4*,**
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	22,0±3,3	21,3±3,8	20,3±1,2*
Сывороточное железо, мкмоль/л	4,6±1,9	3,1±1,8*	3,7±1,4
Длительность заболевания, годы	3,8±6,1	5,9±7,0	5,0±5,3*
Частота сопутствующих заболеваний, %	26	40	33

Примечание. p<0,05: * — по сравнению с 1-й группой, ** — со 2-й.

Ф а р м а к о т е р а п и я

Все пациенты получали ПЖ в вышеуказанной дозировке до нормализации уровня гемоглобина, после чего им назначали поддерживающую терапию ПЖ в течение 4 нед в уменьшенной суточной дозе (Сорбифер Дурулес по 1 таблетке в день, Ферро-Фольгамма по 1 капсуле 2 раза в день, Феррум Лек по 1 таблетке в день). Женщинам, страдающим меноррагиями, поддерживающую терапию ПЖ назначали на более длительный срок (несколько месяцев); она включала прием ПЖ в течение 5–7 дней после окончания менструации.

Для оценки темпов прироста уровня гемоглобина на фоне лечения ПЖ содержание гемоглобина определяли каждые 7–10 дней после начала лечения.

Данные представлены в виде средних величин и стандартного отклонения. Статистическую обработку проводили с помощью программ Excel 2003 и Statistica 6.0. Различия считали значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов на фоне терапии отмечен благоприятный клинический эффект (значительное уменьшение или исчезновение признаков анемии и сидеропении и повышение или нормализация уровня гемоглобина). Различия между группой, получавшей Сорбифер Дурулес, и группой больных, леченных препаратом Феррум Лек, были статистически значимыми на 2-й неделе лечения (p<0,05; рис. 2); между группой, получавшей Феррум Лек, и двумя другими группами — на 3-й неделе (p<0,05).

В среднем суточные темпы прироста уровня гемоглобина в 1, 2 и 3-й группах составили 1,8±0,6, 1,4±0,6 и 0,9±0,7 г/л соответственно (рис. 3). Средние показатели статистически достоверно различались между всеми тремя группами: 1-й и 2-й (p<0,005), 1-й и 3-й (p<0,001), 2-й и 3-й (p<0,05).

Таким образом, выявлены существенные различия в темпах прироста уровня гемоглобина в зависимости от ПЖ, используемого для лечения ЖДА: ПСЖ давали более быстрый эффект, чем ЖСК. Поскольку исходный уровень гемоглобина в группах не различался, то высокая статистическая значимость различий по темпам прироста уровня гемоглобина между группами пациентов, получавших ПСЖ, и группой больных, леченных ЖСК, отражает различную эффективность указанных препаратов. Эффективность ПСЖ, по-видимому, зависит от суточной дозы элементарного железа, которая для Сорбифера Дурулес

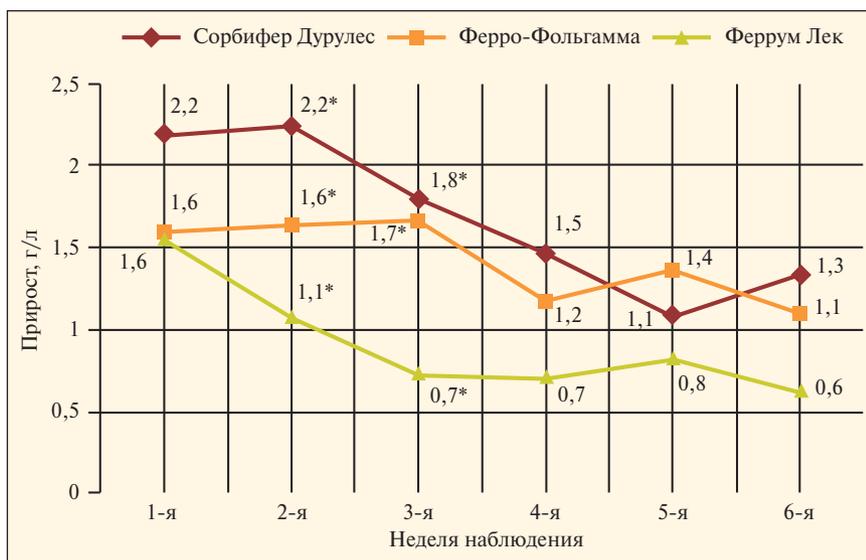


Рис. 2. Темпы суточного прироста уровня гемоглобина в зависимости от получаемого препарата.

* Статистически значимые различия

составляла 200 мг/сут, а для Ферро-Фольгаммы 111 мг/сут.

Таким образом, эффективность ферротерапии существенно зависит от трех факторов: формы железа (соли железа или железосодержащие комплексы), суточной дозировки элементарного железа и содержания элементарного железа в одной таблетке.

Для исключения влияния на темпы прироста уровня гемоглобина других факторов был проведен корреляционный анализ с тяжестью анемии, длительностью заболевания и исходным уровнем сывороточного железа. Выявлена отрицательная взаимосвязь между тяжестью анемии и темпами прироста гемоглобина (рис. 4).

У 38 пациентов, включенных в исследование, были острая кровопотеря и соответственно сниженное количество циркулирующих эритроцитов перед началом лечения. Поэтому более высокие темпы прироста гемоглобина в случае более тяжелой анемии и в первые недели лечения обусловлены тем, что острая кровопотеря активирует гемопоэз, а в условиях возмещения дефицита железа происходит большее усиление кроветворения. Быстрый прирост уровня гемоглобина может быть также обусловлен принципом обратной связи, т.е. чем тяжелее анемия, тем быстрее идет прирост.

При длительном мониторинге больных динамика уровня гемоглобина носила следующий характер (рис. 5): до лечения он составлял в среднем $79,4 \pm 14,9$ г/л, через 4–6 нед от начала лечения — $113,5 \pm 12,4$ г/л и через 4–6 мес — $125,2 \pm 11,5$ г/л ($p < 0,001$).

У 55 пациентов оценивали эффективность выбранной тактики лечения в зависимости от клинической ситуации (лечение основного заболевания, приверженность больных лечению). У 42% больных причина анемии была устранена благодаря выполнению гистерэктомии, миомэктомии, удалению полипа эндометрия, проведению консервативного лечения

гиперплазии эндометрия. Этим пациентам поддерживающее лечение ПЖ не проводилось. Остальным пациентам после нормализации показателей гемоглобина рекомендовались поддерживающие курсы лечения ПЖ в течение 7–10 дней после менструации или кровотечения.

У 30% больных причину анемии не удалось установить или радикальное лечение не проводилось, но они не придерживались данной рекомендации. У 18% пациентов этой группы через 2–4 мес после окончания лечения было отмечено снижение уровня

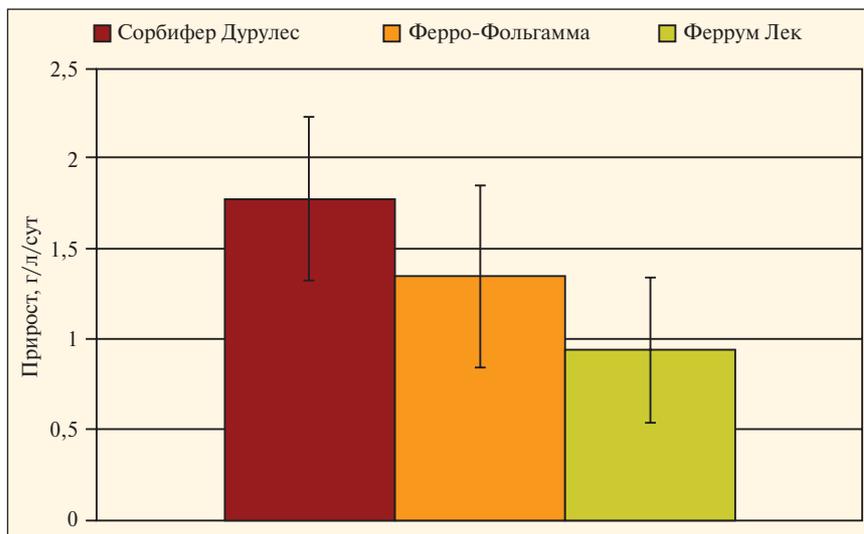


Рис. 3. Средние темпы суточного прироста уровня гемоглобина в группах пациентов, получавших различные ПЖ. Все различия достоверны

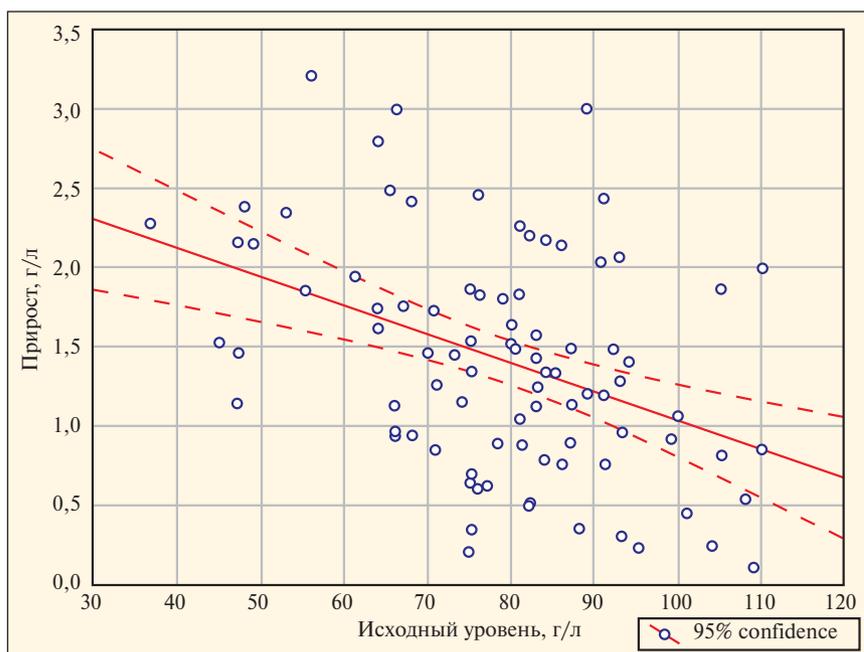


Рис. 4. Зависимость суточных темпов прироста уровня гемоглобина на фоне лечения ПЖ от исходного уровня гемоглобина. $r = -0,41$ (метод Пирсона); $p = 0,0003$ ($n=75$)

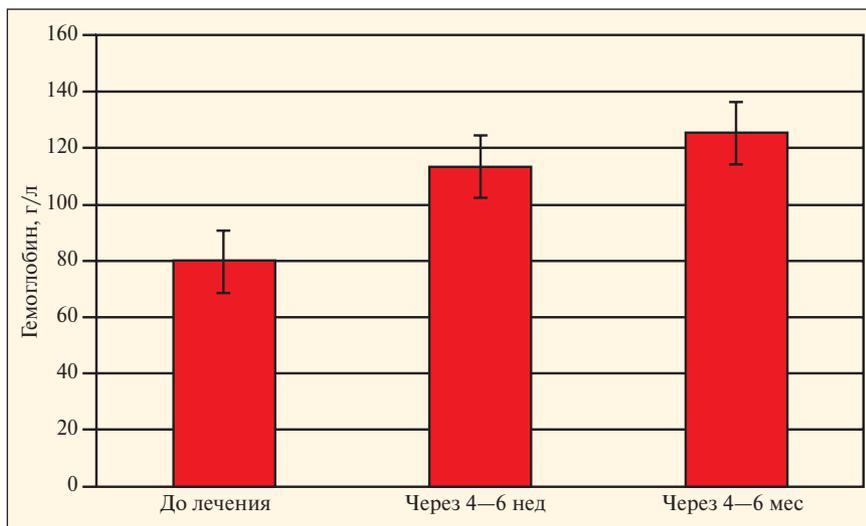


Рис. 5. Динамика уровня гемоглобина при длительном мониторинге. Все различия достоверны

гемоглобина ниже 120 г/л (98–119 г/л). У 12% больных через 2–4 мес после окончания лечения уровень гемоглобина сохранялся в пределах нормы. Все эти пациентки были в возрасте 15–25 лет, и точная причина анемии у них осталась неизвестной. 28% больных соблюдали полученные рекомендации, и снижения уровня гемоглобина у них отмечено не было (рис. 6).

Полученные результаты могут свидетельствовать в пользу гипотезы, что у ряда больных, в ча-

стности у молодых женщин, одной из причин развития ЖДА может быть врожденная недостаточность депонированного железа (вследствие некорригированного дефицита железа у матери во время беременности), которая после менархе переходит из состояния латентного дефицита железа в манифестную ЖДА. Курс насыщающей терапии ПЖ восполняет его недостаток в депо, поэтому после завершения курса лечения рецидива ЖДА не развивается.

Переносимость различных ПЖ в исследованных группах больных была хорошей. Две пациентки прекратили прием препаратов железа самостоятельно из-за минимально выраженных побочных эффектов (тошнота) и были исключены из исследования.

Таким образом, выбранная и опробованная нами тактика лечения обеспечивает эффективную профилактику развития рецидива ЖДА у данной категории пациентов.

Выводы

1. Эффективность лечения больных ЖДА определяется суточной дозой, а также формой элементарного железа, входящего в состав лекарственного препарата. Наибольшие темпы суточного прироста уровня гемоглобина у пациентов наблюдаются при лечении ПСЖ Сорбифером Дурулес и Ферро-Фольгаммой.

2. Выявлена обратная корреляция между темпами прироста уровня гемоглобина и тяжестью анемии, что позволяет считать адекватным назначение пероральных ПЖ с хорошей биодоступностью даже при выраженных ЖДА.

3. Назначение пациентам поддерживающих курсов лечения ПЖ позволяет предотвратить рецидивы ЖДА у больных с факторами риска при невозможности устранения основной причины заболевания.

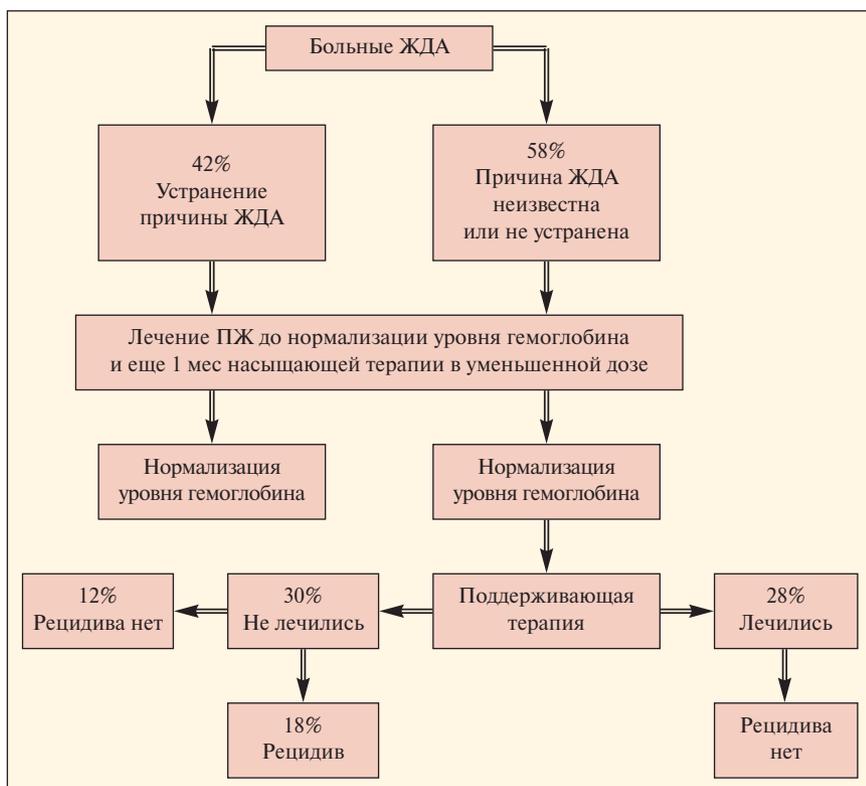


Рис. 6. Результаты лечения больных ЖДА

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. Современные возможности патогенетического лечения железодефицитной анемии у больных с миомой матки. РМЖ 2004;12(1):20—3.
 2. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Малова Н.Е. Профилактика и лечение железодефицитных состояний у детей. Лечащий врач 2004;(1):24—9.
 3. Коноводова Е.Н. Железодефицитные состояния: когда и кому назначать Тотему? Фарматека 2005;(6):34—40.
 4. Верткин А.Л., Годулян О.В., Городецкий В.В. Лечение железодефицитной анемии

и сидеропении комбинированным ферропрепаратом, содержащим фолиевую кислоту и цианокобаламин. Фарматека 2005;(6):59—64.
 5. Singh K., Fong Y.F., Kuperan P. A comparison between intravenous iron polymaltose complex (Ferrum Hausmann) and oral ferrous fumarate in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy. Eur J Haematol 1998;60(2):119—24.
 6. Al R.A., Unlubilgin E., Kandemir O. et al. Intravenous versus oral iron for treatment of anemia in pregnancy: a randomized trial. Obstet Gynecol 2005;106(6):1335—40.
 7. Bhandal N., Russell R. Intravenous ver-

sus oral iron therapy for postpartum anaemia. BJOG 2006;113(11):1248—52.
 8. Sengolge G., Horl W.H., Sunder-Plassmann G. Intravenous iron therapy: well-tolerated, yet not harmless. Eur J Clin Invest 2005;35 (Suppl 3):46—51.
 9. Bailie G.R., Clark J.A., Lane C.E., Lane P.L. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. Nephrol Dial Transplant 2005;20(7):1443—9.
 10. Chertow G.M., Mason P.D., Vaage-Nilsen O., Ahlmen J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. Nephrol Dial Transplant 2006;21(2):378—82.

Сорбифер® Дурулес®

Оптимальный препарат железа

Для лечения и профилактики железодефицитной анемии



- * Приказ Минздравасоцразвития России №665 от 18.09.2006
- ** Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств. Утвержден распоряжением Правительства РФ № 2343-р от 29.12.2005



Регистрационное удостоверение П № 011414/01 - от 29.07.2005

Представительство ОАО "Фармацевтический завод ЗГИС" (Венгрия) г. Москва 122042 Москва, Красная Пресня, 1-7. Тел: (495) 363-39-60 Факс: (495) 656-22-29 E-mail: moscow@egis.ru WEB: www.egis.ru

Региональные представительства: Санкт-Петербург: (812) 444-13-01, Ростов-на-Дону: (800)63-86-87

