

Сульфат железа в лечении железодефицитной анемии: позиции сохраняются

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

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

Клинический опыт использования ПЖ, результаты исследований их сравнительной эффективности и переносимости, данные метаанализов явились базой для создания национальных практических рекомендаций, а также руководства Всемирной организации здравоохранения по ведению больных железодефицитной анемией (ЖДА). Богатый арсенал пероральных ПЖ, выпускаемых различными фармацевтическими компаниями, ставит перед врачом проблему выбора оптимального ПЖ в конкретной клинической ситуации.

Сравнительная эффективность пероральных ПЖ

В настоящее время препаратами первого ряда для лечения ЖДА являются ПЖ для приема внутрь, среди которых основное место продолжает занимать сульфат железа (СЖ). Более 10 лет назад нами проведено исследование по сравнительной оценке эффективности препаратов СЖ (Сорбифер Дурулес, ферро-фольгамма) и комплекса железа с полимальтозой в виде жевательных таблеток. У всех пациентов на фоне приема ПЖ получен благоприятный клинический эффект (значительное уменьшение или исчезновение признаков анемии и сидеропении) и отмечено повышение или нормализация уровня гемоглобина. Однако наиболее важными в данном исследовании оказались величина и темпы прироста уровня гемоглобина при применении указанных ПЖ.

Со 2-й недели лечения отмечено статистически значимое различие по увеличению уровня гемоглобина между группой больных, получавших Сорбифер Дурулес и полимальтозат железа (2,2 г и 1,1 г/л соответственно; $p < 0,05$), а на 3-й неделе – между группой приема полимальтозата железа и участниками, использовавшими 2 других препарата СЖ ($p < 0,05$). В среднем суточный прирост уровня гемоглобина у больных, получавших препараты Сорбифер Дурулес, ферро-фольгамма или полимальтозат железа, составил $1,8 \pm 0,6$; $1,4 \pm 0,6$ и $0,9 \pm 0,7$ г/л соответственно. Различия по среднему показателю было статистически значимым во всех 3 группах: Сорбифер Дурулес – ферро-фольгамма ($p < 0,005$), Сорбифер Дурулес – полимальтозат железа ($p < 0,001$) и ферро-фольгамма – полимальтозат железа ($p < 0,05$). Более выраженная эффективность препаратов солей железа по сравнению с железосодержащими комплексами, по-видимому, обусловлена различной биодоступностью указанных ПЖ.

Таким образом, прирост уровня гемоглобина оказался наиболее выраженным у препарата Сорбифер Дурулес. Следует отметить, что эти данные фактически подтвердили наши прежние результаты по оценке величины и темпов прироста уровня гемоглобина на фоне лечения больных ЖДА препаратом Сорбифер Дурулес.

О клиническом значении высокой биодоступности СЖ может свидетельствовать эффективность одного из препаратов СЖ – Сорбифер Дурулес – при назначении его больным после бариатрических операций (билиопанкреатическое шунтирование) по поводу патологического ожирения. По данным длительного мониторинга (5 лет), у пациентов, получавших Сорбифер Дурулес, через 3-4 года после операции фиксировались достоверно более высокие уровни гемоглобина и ЖСК по сравнению с таковыми у больных, которым препарат не назначался. Примечательно, что этот результат достигался при приеме перорального ПЖ в условиях значительного уменьшения кишечной площади абсорбции железа, то есть в ситуациях, являющихся, казалось бы, показанием к применению ПЖ парентерально. Однако высокая биодоступность препарата Сорбифер Дурулес позволяет в случае значительного сокращения площади всасывания железа достигать абсорбции, адекватной для поддержания его гомеостаза у пациентов данной категории. Улучшению биодоступности препарата Сорбифер Дурулес может способствовать наличие в его составе аскорбиновой кислоты.

Окислительный стресс и ПЖ

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

В проведенном нами исследовании активности СРП у больных ЖДА на фоне лечения препаратами солей железа (Сорбифер Дурулес) и железосодержащими комплексами не удалось выявить различия по динамике показателей СРП (базальная и стимулированная хемолюминесценция, малоновый диальдегид – МДА) и антиперекисной активности плазмы в зависимости от принимаемого ПЖ. Более того, при лечении препаратом Сорбифер Дурулес отмечалось

статистически значимое снижение содержания МДА в плазме по сравнению с исходным показателем, причем выявлена положительная корреляция между уровнями МДА и ЖСК. Полученные результаты свидетельствуют, что вопреки существующему мнению на фоне лечения СЖ не только не развивается ОС, но и происходит снижение активности СРП. Возможно, это является результатом уменьшения выраженности анемии на фоне лечения препаратом Сорбифер Дурулес, а также связано с наличием в его составе аскорбиновой кислоты, обладающей антиоксидантными свойствами. В более поздних работах получены неоднозначные результаты в отношении развития ОС при лечении препаратами солей железа. Так, при изучении влияния СЖ и железополимальтозного комплекса на процессы перекисного окисления у беременных с ЖДА наблюдались снижение уровня МДА – основного показателя активности перекисного окисления – и увеличение общей антиперекисной активности плазмы. Указанные изменения были выражены в одинаковой степени при применении препаратов двух- и трехвалентного железа. Во всяком случае клиническое значение такого лабораторного феномена, как изменения показателей СРП на фоне применения СЖ, нуждается в дальнейшем изучении.

Переносимость СЖ

Результаты метаанализа плацебо-контролируемых исследований по оценке переносимости пероральных и парентеральных ПЖ с включением 6831 больного показали, что ПЭ в виде нарушения функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при лечении пероральными препаратами СЖ возникали чаще, чем на фоне плацебо (относительный риск – ОР – 2,32; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,74-3,08) и ПЖ для внутривенного введения (ОР 3,05; 95% ДИ 2,07-4,48). Частота и выраженность ПЭ в группах больных с воспалительными заболеваниями кишечника и у беременных были одинаковыми. Связи между ПЭ и суточной дозой ПЖ в диапазоне 100-400 мг элементарного железа не отмечено. В ряде публикаций особое внимание обращается на ПЭ при применении СЖ и игнорируются очевидный клинический эффект, величина и темпы прироста уровней гемоглобина, доступность и экономические преимущества СЖ.

Описание отдельных случаев эрозивных процессов в верхних отделах ЖКТ при применении СЖ не выходит за рамки спонтанных сообщений в отношении как количества, так и характера ПЭ, которые ранее не указывались в характеристике препарата. Эти сообщения о ПЭ иллюстрируют лишь специфические для данного класса препаратов проявления, присущие как ПЖ, так и другим фармакологическим средствам, и не могут быть основанием для исключения или ограничения использования препаратов СЖ в клинической практике. Ведь такие хорошо известные специфические для класса проявления, как эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, даже с кровотечениями, у нестероидных противовоспалительных препаратов и кортикостероидов, геморрагии у антикоагулянтов, аллергические реакции, в том числе анафилактический шок, у антибиотиков, никогда не служили поводом для отзыва препаратов перечисленных групп с фармацевтического рынка.

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

Уже в ранних попытках оценки переносимости ПЖ в проведенном рандомизированном двойном слепом исследовании, которое предваряло современные оживленные дискуссии о переносимости различных пероральных ПЖ, показано, что побочные реакции со стороны ЖКТ наблюдались одинаково часто при применении в эквивалентных дозах препаратов солей железа 3 групп – сульфата, fumarата,

глюконата. Более чем через полвека эти результаты подтвердились на большом клиническом материале. В обстоятельном системном обзоре, включавшем электронные базы данных, Кокрановские обзоры, а также результаты клинических исследований и спонтанные сообщения о ПЭ, был проведен анализ переносимости различных пероральных ПЖ у больных ЖДА. При этом проанализировано 111 исследований, включавших в общей сложности 10695 пациентов. Наименьшая частота ПЭ наблюдалась при применении СЖ с замедленным высвобождением (общие ПЭ – 4,1%, нарушения функции ЖКТ – 3,7%). При дальнейшем анализе ПЭ данный ПЖ использован как референсный в регрессионной модели. Частота ПЭ при применении других ПЖ оказалась следующей: протеинсукциниллат железа – 7,3% (ЖКТ-ПЭ – 7%; отношение шансов – ОШ – по сравнению с референсным препаратом 1,96), глицинсульфат железа – 23,5% (ЖКТ-ПЭ – 18,5%; ОШ 5,90), глюконат железа – 30,9% (ЖКТ-ПЭ – 29,9%; ОШ 11,06), СЖ в обычной лекарственной форме – 32,3% (ЖКТ-ПЭ – 30,2%; ОШ 11,21), фумарат железа – 47% (ЖКТ-ПЭ – 43,4%; ОШ 19,87).

Различие по частоте развития ПЭ при применении СЖ с замедленным высвобождением и других ПЖ статистически значимо ($p < 0,001$). Приведенные данные не только подтверждают хорошо известный факт наличия ПЭ при применении пероральных ПЖ, но и уточняют частоту развития этих ПЭ при приеме различных ПЖ. Наиболее важной в отношении переносимости пероральных ПЖ следует считать не столько принадлежность препарата к конкретной соли железа (глюконат, сульфат, фумарат и т. д.), сколько лекарственную форму ПЖ с замедленным высвобождением железа. Достоверное различие по частоте развития ПЭ при использовании различных лекарственных форм СЖ позволяет критически оценивать результаты исследований переносимости препарата, в том числе сообщения о различных ПЭ в виде нарушения функции ЖКТ без учета применяемой лекарственной формы (обычной или с замедленным высвобождением).

В связи с этим уместно указать на особенность одного из препаратов на основе СЖ с замедленным высвобождением железа – Сорбифер Дурулес. Технология производства препарата Сорбифер Дурулес основана на наличии действующего вещества

в биологически инертной пластиковой субстанции. Высвобождение этого действующего вещества происходит постепенно – вначале из поверхностных, а затем из более глубоких слоев. После полного высвобождения опустевший носитель разрушается и выводится из кишечника. Равномерное и постепенное высвобождение железа в малых количествах способствует меньшему раздражению слизистой оболочки кишечника и лучшей переносимости препарата, что немаловажно при длительной терапии ПЖ. Имеющиеся данные о переносимости и тем более опасности обычных лекарственных форм СЖ не могут автоматически переноситься на формы с замедленным высвобождением железа, которые в целом переносятся лучше. Еще в 1970-х годах в 3 рандомизированных исследованиях показана лучшая переносимость препаратов с замедленным высвобождением железа по сравнению с таковой обычных лекарственных форм ПЖ. В системном обзоре 106 исследований, включавших более 10 тыс. больных, леченных различными пероральными ПЖ, показана статистически значимо более низкая частота нарушения функции ЖКТ при приеме ПЖ с замедленным высвобождением железа (3,7%) по сравнению с другими лекарственными формами СЖ (31,6%), в том числе с фумаратом железа (44,8%).

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

Пути предупреждения и снижения частоты развития ПЭ при применении препаратов СЖ

Для снижения частоты развития ПЭ на фоне лечения пероральными ПЖ рекомендуется:

- снижение суточной дозы;
- увеличения интервалов между приемом препарата;
- применение ПЖ с замедленным высвобождением железа (например, Сорбифер Дурулес);
- прием ПЖ с пищей или молоком (при этом возможно снижение абсорбции железа);

- переход на ПЖ с более низким содержанием элементарного железа (имеется риск применения недостаточной дозировки железа);

- при подборе дозы возможно постепенное увеличение дозы до переносимой.

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

Одним из путей предупреждения ПЭ и снижения частоты их развития является применение ПЖ с замедленным высвобождением железа (например, Сорбифер Дурулес), что обеспечивает поэтапное и длительное высвобождение активного ингредиента (ионов железа).

Использование препаратов СЖ с замедленным высвобождением железа позиционируется как клинический стандарт лечения ЖДА независимо от показаний.

Выводы

СЖ сохраняет свои позиции и продолжает оставаться оптимальным пероральным ПЖ с точки зрения эффективности, переносимости, доступности, экономичности и востребованности пациентами. Имеющиеся единичные публикации о поражениях верхних и нижних отделов ЖКТ, не достигающих опасного уровня спонтанных сообщений, не могут служить основанием для отказа от использования или ограничения применения препарата в клинической практике. Основные пути снижения частоты развития ПЭ включают предпочтение лекарственных форм с замедленным высвобождением железа (Сорбифер Дурулес), использование меньших доз препарата, альтернирующий прием ПЖ (назначение через день), контроль сопутствующей лекарственной терапии.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Терапевтический архив, 2017; 10: 108-112.



Сорбіфер Дурулес



ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2015

Препарат заліза №1 в Україні*

- Рекомендований для лікування та профілактики залізодефіцитних станів, у тому числі у вагітних та жінок, що годують^{1, 2, 4, 5}
- Краще переноситься завдяки технології повільного вивільнення^{2, 3, 5}



Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Виробник: ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Р.П. UA/0498/01/01. Умови відпуску. За рецептом. Лікарська форма: таблетки, вкриті оболонкою, з модифікованим вивільненням. 1 таблетка містить: 320 мг заліза сульфату безводного (еквівалент 100 мг Fe(II)), 60 мг аскорбінової кислоти. Фармакотерапевтична група: антианемічні засоби, препарати заліза, різні комбінації. B03A E10. Показання: профілактика і лікування залізодефіцитної анемії. Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату, стеноз стравоходу, дивертикул кишечника, кишкова непрохідність та інші. Побічні реакції. Можуть виникати порушення з боку травного тракту: нудота, діарея, запор, біль у шлунку. Можливі алергічні реакції. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.
* За даними Моріон — лідер в упаковках та грошовому вимірі в АТС B03A у 2010–2016 рр. 1. С. В. Хаскіна, І. Г. Юрдінова. Залізодефіцитні анемії та вагітність // Здоров'я жінки. — № 4. — 2010. 2. Ю. В. Марушко. Залізодефіцитні стани у дітей на сучасному етапі // Здоров'я України. — 2010. — № 1 (Педіатрія, Акушерство, Гінекологія). 3. Ю. В. Давидова. Профілактика і лікування залізодефіцитної анемії препаратом Сорбифер Дурулес у вагітних жінок з порушеннями тиреоїдного гомеостазу // Здоров'я жінки. — 2009. — № 6. 4. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Залізодефіцитна анемія. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 709 від 02.11.2015. 5. Інструкція для медичного застосування препарату Сорбифер Дурулес. Представництво в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

