

Питер Гейссер, Швейцарія

Безопасность и эффективность полимальтозного комплекса гидроксида железа (III)

Обзор 25-летнего опыта применения

Достаточно давно известно, что железо является эссенциальным микроэлементом для человека. Кроме того, убедительно доказана потребность в приеме препаратов железа в случае недостаточного поступления и/или избыточного выведения железа из организма, особенно у детей и женщин детородного возраста. Среднее содержание железа в крови у взрослого человека составляет 2100 мг у мужчин и 1350 мг – у женщин.

Помимо эритроцитов крови, значительная часть железа находится в депонированном состоянии в тканях (в виде ферритина и гемосидерина). В миоглобине, геме и негемовых ферментах содержится всего 200-400 мг железа.

При обычном рационе питания в организм поступает около 10-15 мг железа в сутки, из которого абсорбируется всего 10%. Приблизительно 1 мг железа в сутки человек теряет в результате слущивания рогового слоя эпидермиса и клеток слизистых оболочек. У женщин большую роль в метаболизме железа играют его потери с менструальной кровью, которые в среднем составляют до 0,7 мг в сутки. Как правило, абсорбция железа и его выведение из организма уравновешены и составляют 1 мг в сутки. Железодефицитная анемия (ЖДА) наблюдается более чем у 750 млн человек во всем мире.

Это заболевание неблагоприятно влияет на психомоторное развитие у детей грудного и младшего возраста и может привести к отдаленным нарушениям когнитивной функции.

В исследовании Агаоглу (Agaoglu et al.) было показано, что у детей в возрасте 6-12 лет, имевших ЖДА, средний коэффициент интеллекта (IQ) был значительно меньше (на 12,9 балла), чем у детей без анемии.

Анемия во время беременности ассоциируется с более частым рождением детей с низкой массой тела и недоношенными детьми, а также с увеличением перинатальной смертности.

Выделяют три группы, в которых риск развития ЖДА наиболее высокий:

- маленькие дети (особенно в развивающихся странах, в которых распространенность ЖДА в этой популяции может достигать 63%);
- молодые женщины в начале детородного периода, среди которых практически у 70% обнаруживается дефицит железа в той или иной степени, даже в популяциях с полноценным питанием;
- беременные женщины, у которых потребность в поступлении железа возрастает с 0,8 до 7,5 мг в сутки.

Как правило, ЖДА достаточно эффективно лечится путем перорального приема препаратов железа. В настоящее время имеется множество различных препаратов солей железа, они эффективны и недороги, их побочные эффекты хорошо известны, но часто неприемлемы для пациентов. Соли железа могут вызывать тошноту, рвоту, кишечные колики, запоры и диарею, что является основной причиной низкой приверженности пациентов к лечению. Хотя прием препаратов во время еды улучшает их переносимость, биодоступность железа при этом снижается.

Другим существенным недостатком солей железа является потенциальная токсичность в случае передозировки. В США ежегодно отмечается несколько летальных исходов на фоне их приема, обычно среди детей.

I Идеальный пероральный препарат железа должен обладать высокой терапевтической эффективностью, не вступать во взаимодействие с пищей или лекарствами, иметь широкий диапазон безопасности с минимальным риском случайной передозировки, обладать хорошей переносимостью со стороны желудочно-кишечного тракта и не приводить к нежелательным эффектам, таким как окрашивание зубов или неприятный вкус во рту.

Железистые соли, в частности сульфат железа, не подходят под эти критерии. Сульфат железа в высокой степени токсичен, взаимодействует с пищей и другими препаратами, а также вызывает побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта практически у 40% пациентов, что часто является причиной прекращения лечения.

Также показано, что сульфат железа значительно увеличивает уровни железа, не связанного с трансферрином, которые ассоциируются с повышенным окислительным стрессом.

Полимальтозный комплекс гидроксида железа (III) (ПКГЖ, Мальтофер[®]) разрабатывался с целью создания перорального препарата железа, обладающего высокой эффективностью в сочетании с хорошей переносимостью. Основанием для его разработки послужило получение вещества с хорошей биодоступностью в широком диапазоне состояний, не вступающего в нежелательные взаимодействия с пищей или другими препаратами и обладающего отличными характеристиками переносимости и долгосрочным профилем безопасности.

Химические свойства ПКГЖ (Мальтофера)

Мальтофер[®] представляет собой макромолекулярный комплекс, в котором полициклический гидроксид трехвалентного железа дополнен полисахаридными группами. Его молекулярная масса составляет 52 300 Дальтон. Вещество хорошо растворяется в воде при широком диапазоне значений pH (от 1 до 14) и, в отличие от простых солей железа, не преципитирует в щелочной среде.

По сравнению с другими полимальтозными комплексами железа препарат Мальтофер[®] растворим в воде при комнатной температуре и не осаждается при добавлении соляной кислоты.

Кроме того, он не вступает во взаимодействие in vitro при pH 3-8 с хелатирующими веществами из пищи (например, фитиновой кислотой) и препаратами, содержащими фенольные группы (например, тетрациклином). Окислительно-восстановительный потенциал ПКГЖ составляет 332 мВ; это означает, что вещество не восстанавливается в биологических жидкостях и, следовательно, не будет провоцировать окислительный стресс.

Токсикология

По сравнению с солями железа ПКГЖ (Мальтофер[®]) не токсичен при значениях половинной летальной дозы (LD50) у мышей и крыс при введении в концентрации, более чем в 10 раз превышающей концентрацию сульфата железа. В долгосрочных исследованиях на собаках введение ПКГЖ в дозах до 270 мг элементарного железа на 1 кг в сутки в течение 52 нед не оказывало какого-либо отрицательного влияния на органы и системы.

Клинические данные

Фармакокинетика и фармакодинамика

По фармакокинетическим характеристикам железо, высвобождающееся из ПКГЖ, достаточно сильно отличается от железа, поступающего в виде препаратов солей. Как у крыс, так и у человека в первые 6 ч после приема ПКГЖ сывороточная концентрация железа либо не меняется, либо увеличивается весьма незначительно. Впоследствии у крыс сывороточные концентрации железа постепенно увеличиваются, достигая максимума через 24 ч. Тем не менее через 2-3 нед после приема препарата включение железа в эритроциты достоверно не отличается от такового при назначении солей железа.

В двух исследованиях, проведенных Потгетером (Potgieter et al.), после применения меченого радиоизотопом оригинального ПКГЖ (Мальтофера) у пациентов не было выявлено корреляции между площадью под кривой (ППК) сывороточной концентрации железа и отношением утилизации железа, однако была обнаружена сильная корреляция между включением железа в эритроциты и содержанием железа во всем организме.

Таким образом, утверждение о том, что низкие значения ППК или максимальной концентрации (Cmax) предопределяют сниженное соотношение абсорбции железа, как предполагалось в работах Диецфельбингера, Хайнриха и Нильсена (Dietzfelbinger, Heinrich, Nielsen et al.), не относится к оригинальному ПКГЖ (Мальтоферу).

Более того, истинная биодоступность определяется скоростью и величиной абсорбции, с которыми активное вещество или активная часть молекулы высвобождается из лекарственной формы и становится доступными в месте приложения действия.

Что касается препаратов железа, таким местом являются эритроциты, а не сыворотка. Поскольку сыворотка не является местом приложения действия, ППК и Cmax просто отражают соотношение всего количества железа, перенесенного к этому месту.

Такие соотношения пропорциональны не значениям ППК, а скорости переноса и/или скорости высвобождения в сыворотку и из сыворотки (Geisser et al.).

В исследовании, проведенном Якобсом и соавт. (Jacobs et al.), измерялось включение железа в гемоглобин из ПКГЖ или сульфата железа с использованием двойного изотопного метода.

Не были обнаружены различия по включению железа между препаратами в дозе, содержащей 50 мг элементарного железа. Назначение этой дозы с пищей было связано с достоверным снижением биодоступности железа в случае применения FeSO₄, но не ПКГЖ (табл. 1).

В другом исследовании Якобса и соавт. (Jacobs et al.) сравнивали биодоступность железа при его назначении в составе ПКГЖ (Мальтофер[®]) по сравнению с сульфатом или фумаратом железа.

Участники были отобраны для исследования с проведением веносекции в связи с идиопатическим гемохроматозом или симптоматическим эритроцитозом. Препарат ПКГЖ метили изотопом ⁵⁵Fe, а препараты солей – изотопом ⁵⁹Fe. Включение радиоизотопа железа в гемоглобин измеряли через 2 нед с помощью двойного изотопного метода. Участники получали железо в дозе 5, 50 и 100 мг (группы 1, 2 и 3 соответственно). В первых двух группах оба вещества (в сравнении с FeSO₄ в качестве эталона) назначали в жидких формах. Испытуемые в группе 3 получали либо жевательную таблетку ПКГЖ (Мальтофер[®]), либо контрольный твердый препарат фумарата железа.

Как и следовало ожидать, увеличение дозы железа сопровождалось снижением его биодоступности, которую оценивали

Таблица 1. Включение железа в гемоглобин через 14 дней применения ПКГЖ (Мальтофера) или сульфата железа во время еды или вне приёмов пищи (адаптировано из работы Jacobs et al., 1979)

Доза	ПКГЖ	%	FeSO ₄		p
			%	p	
50 мг	14,5 ± 4,85	29,0	18,7 ± 3,85	37,4	p > 0,4
50 мг (во время еды)	9,0 ± 2,19	18,1	8,9 ± 2,33	17,7	p > 0,9

Данные представлены в виде среднего значения ± стандартной ошибки среднего.

Таблица 2. Включение железа в гемоглобин через 14 дней перорального приема ПКГЖ (Мальтофера) или соли железа (адаптировано из работы Jacobs et al., 1984)

Доза, форма	Контроль (соль)	Включение железа в гемоглобин (через 14 дней)		
		% ПКГЖ	% соли	p
5 мг Fe, жидкая	FeSO ₄	46,6 ± 17,1	47,8 ± 14,6	p > 0,20
50 мг Fe, жидкая	FeSO ₄	27,1 ± 6,5	32,9 ± 13,4	p > 0,20
100 мг Fe, твердая	Fe, фумарат	10,7 ± 4,7	10,3 ± 6,9	p > 0,20

Данные представлены в виде среднего значения ± стандартного отклонения.

на основании включения железа в гемоглобин (табл. 2). Тем не менее ни в одной из групп не было выявлено статистически значимых различий при назначении ПКГЖ и соответствующих солей железа в одной и той же дозе.

Хотя данные по содержанию ферритина в плазме не приводились, авторы отметили отрицательную корреляцию между биодоступностью железа и уровнями ферритина в плазме.

По сравнению с предыдущим исследованием более высокая биодоступность железа, выявленная для ПКГЖ в низкой дозе, могла быть связана с более выраженным истощением запасов железа. Если это так, то полученные данные свидетельствуют о том, что различие по биодоступности между ПКГЖ и солями железа, вероятно, менее выражено и может фактически отсутствовать в условиях дефицита железа в организме.

В исследовании Кальтвассера и соавт. (Kaltwasser et al.) изучались синтез гемоглобина и утилизация железа после приема ПКГЖ в каплях либо препарата соли железа. Оба препарата привели к статистически значимому увеличению концентрации гемоглобина по сравнению с контрольным периодом. Уровни утилизации железа составили 17% для FeSO₄ и 12% – для ПКГЖ.

Было обнаружено, что ПКГЖ отличается от других препаратов железа тем, что при его приеме во время еды абсорбция железа не уменьшается, а увеличивается.

Клинические исследования

Туомаинен и соавт. (Tuomainen et al.) провели 6-месячное плацебо-контролируемое исследование, которое включило 48 мужчин с уровнем ферритина в сыворотке ≤ 30 мкг/л. Пациенты были случайным образом распределены в три группы: прием ПКГЖ (содержащего 200 мг железа) в комбинации с плацебо, напоминающим FeSO₄; прием микрокапсул FeSO₄ (180 мг железа) в комбинации с плацебо, напоминающим ПКГЖ; прием плацебо для двух препаратов.

Через 6 мес сывороточные концентрации ферритина увеличились по сравнению с плацебо в 2,2 раза в группе FeSO₄ ($p < 0,001$) и в 1,3 раза в группе ПКГЖ ($p < 0,001$). Однако увеличение уровней ферритина эритроцитов, который считается лучшим маркером запасов железа, было одинаковым на фоне приема каждого из активных препаратов. Уровни гемоглобина также достоверно увеличились в обеих группах (+1,0% – в группе FeSO₄ и +2,2% – в группе ПКГЖ; $p < 0,001$ для сравнения с плацебо в обоих случаях). Желудочно-кишечные расстройства были зарегистрированы у 3 человек, получавших 180 мг железа в виде микрокапсул сульфата железа, и у 2 лиц, получавших ПКГЖ. Эти расстройства послужили причиной прекращения лечения у 1 пациента в каждой из групп, тогда как у остальных 3 человек доза была уменьшена наполовину.

Макинтош и Якобс (Mackintosh, Jacobs) провели исследование с участием 46 доноров крови, у 23 из которых уровень железа в организме был снижен

(ферритин < 20 мкг/л), но уровень Hb составлял $\geq 13,5$ г/дл; еще 23 человека (ферритин 50-150 мкг/л) были отобраны для контроля. Все испытуемые были случайным образом распределены в две группы: прием 100 мг ПКГЖ либо плацебо 2 раза в сутки в течение 8 нед.

В группе пациентов с дефицитом железа терапия препаратом железа привела к значительному увеличению уровня гемоглобина (с 14,3 до 15,0 г/дл; $p = 0,03$) и ферритина в сыворотке (с 16,2 до 43,2 мкг/л; $p = 0,002$). В группе плацебо не было значимых изменений уровня гемоглобина, однако отмечалось не большое, но достоверное увеличение уровня ферритина. Это увеличение было достоверно менее выраженным, чем в группе с приемом ПКГЖ. В контрольной группе испытуемых без дефицита железа ни ПКГЖ, ни плацебо не привели к значимому изменению уровней гемоглобина или ферритина.

Исследование Якобса и соавт. (Jacobs et al.) с участием 159 доноров крови показывает, что ПКГЖ (Мальтофер®) эффективно восполнял сниженные запасы железа в организме и одновременно увеличивал уровни гемоглобина у лиц с дефицитом железа в организме и без клинических признаков анемии (Hb < 133 г/л – у мужчин; < 116 г/л – у женщин).

Участники были отобраны случайным образом и принимали 60 мг железа в виде FeSO₄ 2 раза в сутки (группа 1), 100 мг железа в виде ПКГЖ 1 раз в сутки (группа 2), либо 100 мг железа в виде ПКГЖ 2 раза в сутки (группа 3). Пациенты в группах с назначением ПКГЖ принимали таблетки во время еды. Через 12 нед лечения в группах 1 и 3 нормальные уровни были достигнуты у 80% пациентов, а в группе 2 – всего у 50%.

Соотношение пациентов с восстановлением процента насыщения трансферина железом до нормы была также достоверно больше в группах 1 и 3 по сравнению с группой 2 ($p < 0,01$). Нормализация этого показателя была несколько более медленной в группе 3 по сравнению с группой 1, хотя через 12 нед значимых различий между группами не было. Тошнота и рвота возникли во всех трех группах, но с более высокой частотой при назначении сульфата железа. В связи с развитием побочных эффектов лечение было отменено у 11 пациентов (20%) в группе с приемом сульфата железа, тогда как в группе с приемом ПКГЖ необходимость в отмене лечения не возникла. При приеме двух различных доз ПКГЖ частота развития легких нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта была одинаковой.

Лангстафф и соавт. (Langstaff et al.) провели исследование в условиях общей практики у 104 пациентов с ЖДА. Сравнили эффекты приема железа 200 мг/сут в виде ПКГЖ (Мальтофер®, жевательные таблетки, 2 раза в сутки утром и вечером во время еды) и 180 мг/сут в виде FeSO₄ (по 60 мг 3 раза в сутки, прием за 30 мин до еды). Длительность лечения составила 9 нед.

При анализе в зависимости от назначенного лечения в обеих группах было

выявлено высоко достоверное увеличение уровней гемоглобина в течение первых трех недель лечения и в периоде с шестой по девятую неделю. Через 3 и 6 нед уровни гемоглобина были достоверно выше в группе FeSO₄, однако через 9 нед значимых различий между группами не было. Похожая динамика наблюдалась при оценке показателей гематокрита, концентрации эритроцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроцитах, средней концентрации корпускулярного гемоглобина и среднего объема эритроцита.

В данном исследовании пациентов тщательно расспрашивали по поводу возможных нежелательных явлений, в связи с развитием которых в основном со стороны желудочно-кишечного тракта лечение было прекращено у 5 пациентов в группе с приемом FeSO₄ и у 3 – в группе с приемом ПКГЖ. Наиболее частыми нежелательными явлениями были диспепсия, тошнота и диарея, причем первые два вида достоверно чаще возникали в группе с приемом FeSO₄ при оценке на каждом из визитов.

Шмидт и соавт. (Schmidt et al.) провели рандомизированное двойное слепое исследование у 30 детей в возрасте от 24 до 81 мес, имевших дефицит железа в организме как с анемией, так и без нее. Дети получали ПКГЖ (в виде сиропа Мальтофер®) или сульфат железа в дозе 4 мг/кг в перерывах между приемами пищи в течение 2 мес. В конце исследования в обеих группах уровень гемоглобина был достоверно выше (+1,1±1,14 г/дл – при лечении ПКГЖ, +1,8±1,4 г/дл – при лечении FeSO₄, $p < 0,01$). У детей с исходной концентрацией гемоглобина < 11 г/дл прирост этого показателя в группах с приемом ПКГЖ и FeSO₄ составил 2,7 г/дл и 2,5 г/дл соответственно. Уровни ферритина в сыворотке также достоверно увеличились за период лечения с 12±12 до 32±22 нг/мл в группе ПКГЖ и с 12±16 до 65±45 нг/мл – в группе FeSO₄. Несмотря на прием препаратов в перерывах между едой, оба режима позволили достичь удовлетворительного прироста уровня гемоглобина и ферритина в сыворотке.

Клиническая переносимость была хорошей в обеих группах. В группе сульфата железа окрашивание зубов отмечалось у 30% пациентов, тогда как в группе ПКГЖ железо вообще не обнаруживалось. Жидкий стул был более частым (33%) в группе ПКГЖ, чем в группе сульфата железа (10%). Ни один из препаратов не оказывал отрицательного влияния на увеличение массы тела. Частота появления темного стула (хорошо известный и клинически незначимый эффект терапии препаратами железа) была одинаковой в обеих группах.

Агаоглу и соавт. (Agaoglu et al.) провели сравнительное исследование у детей в возрасте 6-12 лет (с ЖДА и без) и показали, что в группе детей с ЖДА средний коэффициент интеллекта (IQ) был достоверно меньше на 12,9 пункта.

Прием поливитаминного комплекса железа (5 мг/кг/сут в составе мультивитаминного препарата) в течение 4-6 мес сопровождался достоверным увеличением среднего IQ на 4,8 пункта, в результате чего различия по IQ между двумя группами детей к концу исследования перестали быть значимыми.

Андрате и соавт. (Andrade et al.) сравнили эффекты назначения ПКГЖ детям грудного и младшего возраста с ЖДА с пищей и в перерывах между едой. При сравнении групп значимые различия не отмечались, это подтверждает тот факт, что прием ПКГЖ с пищей не приводит к снижению его эффективности.

Нежелательные явления отмечались у 3 пациентов (6%) в группе с приемом ПКГЖ во время еды и у 4 (8%) – в группе с приемом ПКГЖ в перерывах между едой. Всего 2 пациента в каждой из групп прекратили лечение в связи с желудочно-кишечными событиями (в основном диареей).

Розенберг и соавт. (Rosenberg et al.) сравнили эффективность ПКГЖ в виде сиропа и fumarата железа в виде капсул у 101 пациентки в отделении гинекологии, имевшей симптомы и/или лабораторные данные, свидетельствующие о дефиците железа в организме. Авторы выявили примерно одинаковое увеличение показателей крови за неделю при использовании этих двух режимов лечения. Концентрация Hb (г/дл) в группах с приемом ПКГЖ и fumarата железа увеличилась на 0,67 и 0,87, концентрация эритроцитов (10⁶/мм³) – на 0,23 и 0,40, а гематокрит (%) – на 1,42 и 1,96 соответственно.

Безопасность

Во всех сравнительных исследованиях ПКГЖ с солями железа частота развития и, как правило, тяжесть нежелательных явлений при приеме ПКГЖ были либо схожими, либо меньше, чем при назначении солей железа (табл. 3).

Эти различия по частоте и тяжести побочных эффектов были особенно выраженными по таким симптомам, как тошнота, рвота и изжога, и менее выраженными по такому симптому, как диарея, хотя она сравнительно редко отмечалась при всех режимах лечения. Более низкая частота нежелательных явлений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которые являются основной причиной низкой приверженности пациентов к приему солей железа, может быть серьезным аргументом в пользу назначения ПКГЖ.

В ряде клинических исследований ранняя отмена лечения в связи с нежелательными явлениями отмечалась реже при лечении ПКГЖ, чем препаратами железа в виде железистых солей. В связи с этим можно сделать вывод, что назначение ПКГЖ (Мальтофера) позволяет достичь более высокой приверженности к лечению, чем назначение препаратов солей железа.

Передозировка и случайная интоксикация при применении препаратов железа – весьма распространенное явление.

В США от случайного приема таблеток железа ежегодно умирают примерно 10-12 детей, как правило, в самом раннем возрасте. Напротив, за все время использования Мальтофера, несмотря на широкое применение, не было зарегистрировано ни одного эпизода случайного отравления с летальным исходом.

За последние годы повышенное внимание уделялось изучению тонких механизмов поддержания окислительно-восстановительного баланса клетки, и постепенно были получены доказательства того, что железо может обладать проокислительным действием.

Утверждалось также, что прием солей железа может служить потенциальным фактором риска развития целого ряда хронических заболеваний.

Туомаинен и соавт. (Tuomainen et al.) продемонстрировали, что при назначении сульфата железа способность липопротеинов очень низкой и низкой плотности к окислению увеличена на 8,8% ($p < 0,05$) по сравнению с плацебо и на 12,8% ($p < 0,05$) – по сравнению с ПКГЖ.

Таблица 3. Изменения показателей крови у детей с дефицитом железа в организме при лечении ПКГЖ или сульфатом железа (из работы Murahovschi et al., 1987)

	ПКГЖ (n = 22)			Сульфат железа (n = 19)		
	День 0	День 30	День 60	День 0	День 30	День 60
Эритроциты, (10 ⁶ /мм ³)	4,81 ± 0,53	4,99 ± 0,85	5,08 ± 0,61	4,72 ± 0,63	4,82 ± 0,39	4,97 ± 0,26
Гемоглобин, (г/дл)	10,3 ± 1,4	10,6 ± 1,5	11,0 ± 1,4	9,6 ± 1,3	10,3 ± 1,4	10,3 ± 1,4
Гематокрит, %	33,7 ± 4,3	34,7 ± 4,5	36,2 ± 4,6	32,0 ± 4,3	33,4 ± 4,2	33,6 ± 4,3

Данные представлены в виде среднего значения ± стандартного отклонения.

Продолжение на стр. 12.

Питер Гейссер, Швейцарія

Безопасность и эффективность полимальтозного комплекса гидроксида железа (III)

Обзор 25-летнего опыта применения

Продолжение на стр. 10.

Якобс и соавт. (Jacobs et al.) сообщили о более выраженном увеличении уровня ферритина сыворотки по сравнению с ферритином эритроцитов при лечении сульфатом железа в сравнении с ПКГЖ.

Как известно, ферритин выступает в роли позитивного реагента острой фазы и таким образом не может служить надежным показателем для оценки запасов железа при заболеваниях, характеризующихся острой реакцией.

Авторы утверждают, что увеличение уровня ферритина в сыворотке, наблюдающееся при лечении различными солями железа, частично связано с влиянием железа на клеточном уровне.

Различные формы полимальтозного комплекса железа

Во всех представленных выше исследованиях в качестве препарата ПКГЖ использовали Мальтофер[®]. Однако в некоторых странах существуют и

другие препараты полимальтозного комплекса железа или углеводных соединений железа. Они отличаются по своим физико-химическим свойствам, что влияет на их биодоступность и переносимость. К примеру, вещества, нерастворимые при значениях рН желудочного сока 1,2, не будут обладать одинаковой эффективностью, поскольку они с большей вероятностью образуют агрегаты или преципитаты, имеющие меньшую площадь поверхности для высвобождения железа по сравнению с раствором того же вещества. Комплексы с более высокой молекулярной массой, как правило, характеризуются замедленным высвобождением железа, что определяет менее приемлемую степень абсорбции и низкую эффективность.

Прямое сравнение Мальтофера с гематином у детей в возрасте от 6 до 24 мес с анемией показало, что в группе Мальтофера процент пациентов с ответом на лечение (то есть достижением уровня гемоглобина не менее

п	Форма препарата, доза	Длительность терапии	Результаты		Сравнение с контролем	
			До лечения	Среднее изменение	До лечения	Среднее изменение
Гемоглобин						
24	Капли, 100 мг 2 р/сут	12 нед	107,8 г/л	+13,5 г/л	FeSO ₄ 107,1 г/л	+16,1 г/л
23			108,9 г/л	+13,7 г/л		
24			107,8 г/л	+9,6 г/л		
93	Капли, 2,5 мг/кг	90 дней	98,4 г/л	+13,5 г/л	Нет контроля	
			98,5 г/л	+12,5 г/л		
50	Капли, 4 мг/кг/сут, max 80 мг/сут	2 мес	107,0 г/л	+14,0 г/л	Протеин – сукциниллат железа 111 г/л	+14,0 г/л
12	Сироп, 2 мг/кг 2 р/сут	60 дней	115,0 г/л	+10,8 г/л	FeSO ₄ 106,0 г/л	+18,5 г/л
22	Сироп, 2 мг/кг 2 р/сут	60 дней	103,2 г/л	+7,0 г/л	FeSO ₄ 96,4 г/л	+6,7 г/л
20	Сироп, 100 мг/сут	12 нед	104,3 г/л	+13,4 г/л	FeSO ₄ 108,3 г/л	+13,0 г/л
					Фумарат 104,2 г/л	+12,5 г/л
49	Сироп, 100 мг/сут	5-24 дня	109,0 г/л	+6,7 г/л	Фумарат 108,0 г/л	+8,7 г/л
15	Таблетки, 100 мг 2 р/сут	6 мес	145 г/л	+3,0 г/л	FeSO ₄ 145,0 г/л	+1,5 г/л
					Плацебо 144,0 г/л	-3,6 г/л
22	Таблетки, 100 мг 2 р/сут	8 нед	143,1 г/л	+7,1 г/л	Плацебо 142,5 г/л	+6,2 г/л
			146,1 г/л	+4,1 г/л	Плацебо 146,0 г/л	+6,0 г/л
53	Таблетки, 100 мг/сут	12 нед	116,3 г/л	+9,6 г/л	FeSO ₄ 114,0 г/л	+18,1 г/л
55	Таблетки, 100 мг 2 р/сут		114,3 г/л	+16,6 г/л		
22	Таблетки, 100 мг 2 р/сут	3 нед	107,4 г/л	+6,0 г/л	109,3 г/л	+8,3 г/л
		6 нед	107,4 г/л	+9,3 г/л		+12,8 г/л
		9 нед	107,4 г/л	+12,9 г/л		+14,6 г/л
15	Таблетки, 100 мг 2 р/сут	12 нед	110,0 г/л	+10,8 г/л	Нет контроля	
13	Таблетки, 200 мг 2 р/сут		107,0 г/л	+10,0 г/л		
17	Таблетки, 200 мг 3 р/сут		100,0 г/л	+22,7 г/л		
15	3 мг/кг 3 р/сут	60 дней	85,0 г/л	+34,0 г/л	86,0 г/л	+35,0 г/л
14	3-6 мг/сут	6 мес	100,0 г/л	+16,0 г/л	96,0 г/л	+29,0 г/л
Средний объем эритроцита						
24	Капли, 100 мг 2 р/сут	12 нед	73,9 мкм ³	+5,7 мкм ³	FeSO ₄ 73,7 мкм ³	+6,9 мкм ³
23			71,6 мкм ³	+6,3 мкм ³		
24			72,8 мкм ³	+5,5 мкм ³		
93	Капли, 2,5 мг/кг	90 дней	76,7 мкм ³	+2,68 мкм ³	Нет контроля	
			76,5 мкм ³	+1,90 мкм ³		
50	Капли, 4 мг/кг/сут, max 80 мг/сут	2 мес	70,5 мкм ³	+4,2 мкм ³	72,9 мкм ³	+4,9 мкм ³

22	Сироп, 2 мг/кг 2 р/сут	60 дней	70,2 мкм ³	+1,2 мкм ³	65,3 мкм ³	+2,4 мкм ³
15	Таблетки, 100 мг 2 р/сут	6 мес	88,0 мкм ³	+3,0 мкм ³	FeSO ₄ 88,0 мкм ³	+3,0 мкм ³
					Плацебо 89,0 мкм ³	+1,0 мкм ³
22	Таблетки, 100 мг 2 р/сут	3 нед	83,6 мкм ³	+2,1 мкм ³	82,2 мкм ³	+3,2 мкм ³
		6 нед		+2,6 мкм ³		+5,0 мкм ³
		9 нед		+3,0 мкм ³		+4,4 мкм ³
15	Таблетки, 100 мг 2 р/сут	12 нед	81,8 мкм ³	+2,8 мкм ³	Нет контроля	
13	Таблетки, 200 мг 2 р/сут		80,5 мкм ³	+3,7 мкм ³		
17	Таблетки, 200 мг 3 р/сут		76,6 мкм ³	+7,0 мкм ³		
Ферритин						
24	Капли, 100 мг 2 р/сут	12 нед	2,94 мкг/л	+2,58 мкг/л	FeSO ₄ 3,50 мкг/л	+8,55 мкг/л
23			3,20 мкг/л	+2,72 мкг/л		
24			3,81 мкг/л	+5,50 мкг/л		
50	Капли, 4 мг/кг/сут, max 80 мг/сут	2 мес	11,1 мкг/л	+20,2 мкг/л	Протеин-сукциниллат железа 12,7 мкг/л	+25,1 мкг/л
12	Сироп, 2 мг/кг 2 р/сут	60 дней	12,3 мкг/л	+20,3 мкг/л	FeSO ₄ 12,3 мкг/л	+53,7 мкг/л
22	Сироп, 2 мг/кг 2 р/сут	60 дней	30,5 мкг/л	-19,2 мкг/л	FeSO ₄ 16,5 мкг/л	-3,2 мкг/л
15	Таблетки, 100 мг 2 р/сут	6 мес	20,5 мкг/л	+27,4 мкг/л	FeSO ₄ 22,0 мкг/л	+47,0 мкг/л
					Плацебо 20,0 мкг/л	+5,0 мкг/л
22	Таблетки, 100 мг 2 р/сут	8 нед	16,2 мкг/л	+27,0 мкг/л	Плацебо 16,7 мкг/л	+10,6 мкг/л
			71,1 мкг/л	+10,7 мкг/л	Плацебо 68,6 мкг/л	-10,8 мкг/л
53	Таблетки, 100 мг/сут	12 нед	13,5 мкг/л	+3,0 мкг/л	FeSO ₄ 18,5 мкг/л	+17,8 мкг/л
55	Таблетки, 100 мг 2 р/сут		14,8 мкг/л	+7,2 мкг/л		
15	Таблетки, 100 мг 2 р/сут	12 нед	6,6 мкг/л	+7,8 мкг/л	Нет контроля	
13	Таблетки, 200 мг 2 р/сут		5,0 мкг/л	+3,2 мкг/л		
17	Таблетки, 200 мг 3 р/сут		5,3 мкг/л	+5,8 мкг/л		
15	3 мг/кг 3 р/сут	60 дней	19,6 мкг/л	+15,7 мкг/л	15,9 мкг/л	+25,7 мкг/л
14	3-6 мг/сут	6 мес	22,6 мкг/л	-10,8 мкг/л	20,2 мкг/л	+36,4 мкг/л
Ферритин эритроцитов						
15	Таблетки, 100 мг 2 р/сут	6 мес	16,9	+4,6	FeSO ₄ 15,9	+5,8
					Плацебо 17,7	-2,9
24	Таблетки, 100 мг 2 р/сут	12 нед	1,3 фг/1000	+0,86 фг/1000	FeSO ₄ 1,40 фг/1000	+0,80 фг/1000
23			1,1 фг/1000	+0,31 фг/1000		
24			0,83 фг/1000	+0,43 фг/1000		

11 г/дл) был выше, к тому же Мальтофер лучше переносился и вызывал меньшее число нежелательных эффектов, чем гематин.

Выводы

В ряде исследований было продемонстрировано, что ПКГЖ достоверно улучшает первичные конечные точки лечения препаратами железа (то есть синтез гемоглобина и/или восстановление запасов железа) как у детей грудного и младшего возраста, так и у взрослых (табл. 4).

Было обнаружено, что для ПКГЖ характерно более медленное развитие терапевтического эффекта, чем при назначении классических солей железа. Однако в дальнейшем в исследовании Якобса и соавт. (Jacobs et al.), проведенном в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (GCP), не были обнаружены какие-либо различия по всем контрольным точкам.

Более того, примерно через 3 мес терапии эффекты были одинаковыми. Исследования с ранжированием доз свидетельствуют о том, что суточная доза 2x100 мг более эффективна, чем 100 мг, и не приводит к увеличению частоты нежелательных явлений. В другом исследовании также были получены обоснования для применения препарата железа в суточной дозе до 600 мг.

Важное различие между ПКГЖ и солями железа заключается в том, что биодоступность первого возрастает, если его принимать во время еды, в связи с чем данный режим приема является рекомендуемым.

Показаниями к назначению ПКГЖ в виде перорального препарата является

лечение любого рода дефицита железа в организме, например ЖДА или латентного дефицита железа (уменьшение запасов железа), а также профилактика возникновения дефицита железа во время беременности и кормления грудью.

Более того, ПКГЖ успешно используются для восстановления запасов железа у регулярных доноров крови и коррекции дефицита железа (как с анемией, так и без нее) у детей грудного и младшего возраста.

Препарат ПКГЖ хорошо переносится и гораздо реже приводит к желудочно-кишечным расстройствам, чем препараты солей железа. Как частота развития, так и тяжесть нежелательных явлений были меньше в группе с приемом ПКГЖ, чем в группе с приемом сульфата железа. Кроме того, препарат ПКГЖ более безопасен в плане возможной случайной передозировки, так как для него не было зарегистрировано ни одного случая летального исхода.

Недавно проведенные исследования свидетельствуют о том, что сульфат железа может повышать активность окислительного стресса, в то время как известны данные о том, что это опасение не имеет оснований в случае использования ПКГЖ.

Принимая во внимание критерии определения терапевтической эффективности, согласно которым две формы эквивалентны и демонстрируют одинаковое влияние, можно сделать вывод о том, что ПКГЖ превосходит соли железа, так как демонстрирует сходную эффективность, но имеет более высокий профиль безопасности.