

СУФЕР®

Sufer®

**ЗАЛІЗА (III)-ГІДРОКСИД
САХАРОЗНИЙ КОМПЛЕКС**
без декстрану¹

Fe

ВНУТРІШНЬОВЕННИЙ ПРЕПАРАТ ЗАЛІЗА
*для **швидкої** клінічної
і гематологічної корекції дефіциту гемоглобіну*

В 2 рази швидше

у порівнянні з іншими формами препаратів заліза²

ЮРІЯ·ФАРМ

www.uf.ua



*Лідер ринку
інфузійних препаратів
України*



ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ СУФЕР®. СКЛАД. Діюча речовина: 1 мл розчину містить 20 мг заліза у вигляді заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу. ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Розчин для внутрішньовенних ін'єкцій. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА. Антианемічні засоби для парентерального введення. Препарати заліза. Код АТС. B03A C02. ПОКАЗАННЯ. Залізодефіцитні стани: у разі необхідності швидкого поповнення заліза (тяжка постгеморагічна анемія, терапія еритропоєтином); за неефективності терапії пероральними препаратами заліза (синдром порушеного кишкового всмоктування, хронічний ентероколіт, неспецифічний виразковий коліт, після резекції шлунка, тонкого кишечника). СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Суфер® вводиться тільки внутрішньовенно, шляхом довготривалої ін'єкції чи крапельно, а також у венозну ділянку діалізної системи. Засіб не призначений для внутрішньом'язового введення. Внутрішньовенне крапельне введення. Суфер® бажано вводити шляхом крапельної інфузії, щоб зменшити ризик розвитку артеріальної гіпотензії та небезпеку потрапляння розчину в навколочеревний простір. Внутрішньовенне струминне введення. Суфер® можна також вводити внутрішньовенно повільно у вигляді нерозведеного розчину зі швидкістю 1 мл за хвилину (5 мл (100 мг заліза) вводиться за 5 хв), але максимальний об'єм розчину не повинен перевищувати 10 мл (не більше 200 мг заліза) за одну ін'єкцію. Суфер® можна вводити безпосередньо у венозну ділянку діалізної системи, суворо дотримуючись правил проведення для внутрішньовенної ін'єкції. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчутливість до компонентів препарату. Анемія, не пов'язана з дефіцитом заліза. Наявність ознак перенасичення організму залізом (гемосидероз, гемохроматоз) або порушення процесу його виведення. ПОБІЧНА ДІЯ. Усі симптоми спостерігалися дуже рідко (частота виникнення <0,001% і >0,001%) і були тимчасовими; з боку нервової системи: запаморочення, головний біль, втрата свідомості, парестезії; з боку серцево-судинної системи: серцебиття, тахікардія, артеріальна гіпотензія, колаптоїдний стан, відчуття жару, приливи крові, периферійні набряки; з боку дихальної системи: бронхоспазм, задишка; з боку травної системи: біль у животі, біль в епігастрії, діарея, втрата смаку, нудота, блювання; з боку шкірних покривів: еритема, свербіж, висип, порушення пігментації, підвищення пітливості; з боку опорно-рухового апарату: артралгія, біль у спині, набряк суглобів, м'язовий біль, біль у кінцівках; з боку імунної системи: анафілактоїдні (псевдоалергічні) реакції, набряк гортані, обличчя; порушення загального характеру: астенія, біль у грудях, відчуття тягаря в грудях, слабкість, нездужання, бідність, підвищення температури тіла, озноб; реакції в місці ін'єкції: біль і набряк. КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ. За рецептом. ЛІТЕРАТУРА: 1. Інструкція з медичного застосування препарату Суфер®. 2. Al-Momen A.K., Al-Meshari A., Al-Nuaim L., Saddique A., Abotabib Z., Khashoggi T., Abbas M. Intravenous iron sacrose complex in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy // Eur. J. of Obstetr and Gynecol. and Repr. Biol. – 1996. – Vol. 69. – P. 121-124. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. РП МОЗ України № UA/3269/01/01 від 04.10.2013 №860. Перед використанням слід обов'язково ознайомитися з повною інструкцією з медичного застосування і загальними застереженнями. Розробка макету: ТОВ «Бі-Брайт Медія».

К вопросу о выборе препарата железа: фокус на безопасность

Исторически парентеральные препараты железа назначались нечасто из-за опасений тяжелых побочных эффектов, таких как анафилактический шок и летальный исход, ассоциированных с ранними внутривенными препаратами, прежде всего с высокомолекулярным декстраном железа. Однако с появлением препаратов с улучшенным профилем безопасности парентеральная терапия железом в настоящее время применяется все чаще, что обусловлено рядом ее преимуществ. В целом, учитывая безопасность и эффективность внутривенного железа, давно существовавшая концепция применения пероральных препаратов как средств первой линии сегодня активно пересматривается.

В настоящее время на рынке доступны несколько препаратов железа, предназначенных для парентерального введения.

Препараты декстрана железа содержат 50 мг элементарного Fe. Их использование ассоциируется как с локальными, так и с системными побочными эффектами. Перед первым назначением необходима тестовая доза 25 мг, вводимая внутривенно на протяжении 5 мин. После 15-минутного периода наблюдения при отсутствии аллергических реакций можно ввести оставшуюся дозу. У пациентов с бронхиальной астмой или наличием в анамнезе аллергии более чем на 1 лекарственный препарат необходима премедикация кортикостероидами (125 мг метилпреднизолона внутривенно).

По сравнению с декстраном железа глюконатный комплекс железа реже вызывает побочные эффекты. Препарат вводится только внутривенно, у пациентов с аллергией на декстран железа требуется тестовая доза. В Украине глюконат железа представлен только в формах для перорального приема.

Сахарат железа, применяемый внутривенно, характеризуется высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности в широкой популяции больных, в том числе при хронической болезни почек, в околородовом периоде, при желудочном шунте, воспалительных заболеваниях кишечника, химиотерапевтически-индуцированной анемии, тяжелых маточных кровотечениях и других состояниях, связанных с дефицитом железа.

Ферумокситол состоит из супермагнитных наночастиц оксида железа, покрытых низкомолекулярным полусинтетическим углеводом. Значимыми побочными эффектами ферумокситола являются гипотензия и реакции гиперчувствительности. В Украине препарат пока не доступен.

Железа карбоксимальтозат — новый стабильный комплекс железа для внутривенного применения. Управление по контролю за безопасностью продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) отсрочило одобрение этого препарата вследствие гипопосфатемии, наблюдавшейся в пределах 2 нед после введения, и повышения частоты кардиоваскулярных событий и смерти по сравнению с контролем.

Изомальтозид железа применяется только в некоторых странах Европы; в Украине препарат не зарегистрирован.

Внутримышечный или внутривенный путь введения?

Большинство препаратов железа предназначены только для внутривенного введения. Тем не менее в инструкциях по медицинскому применению препаратов декстрана железа, зарегистрированных в Украине, содержится указание «вводить только внутримышечно».

Необходимо подчеркнуть, что предпочтительным является именно внутривенный путь введения (Schriber S.L., Auerbach M., 2015), что объясняется рядом причин. Прежде всего, мобилизация Fe из внутримышечного депо существенно замедлена, в результате скорость повышения гемоглобина лишь незначительно превышает таковую при использовании пероральных препаратов. Парентеральное железо в виде внутримышечных инъекций ассоциируется с выраженной локальной болью, окрашиванием ягодиц и развитием ягодичных сарком (Grasso P., 1973; Greenberg G., 1976). Пациенты с высоким риском продолжающихся кровотечений (например, при гастроинтестинальной ангиодисплазии) не являются кандидатами для внутримышечной терапии железом вследствие необходимости частых инъекций и вариабельной усвояемости Fe из места введения. Наконец, внутримышечная терапия железом неэффективна у пациентов с тяжелой мальабсорбцией и/или недостаточностью питания из-за значительно сниженной мышечной массы, в которую можно вводить препарат. Учитывая вышеприведенные данные, а также то, что внутримышечное назначение декстрана железа не является более безопасным или менее токсичным по сравнению с внутривенными инфузиями, наиболее приемлемым парентеральным путем введения препаратов железа следует считать внутривенный (Auerbach M. et al., 2007).

Препараты железа и окислительный стресс

Известно, что железо принимает участие в продукции и элиминации кислородных и азотных свободных радикалов. Следовательно, этот элемент может как индуцировать, так и ингибировать окислительный и нитрозативный стресс. Кроме того, железо играет ключевую роль в апоптозе, опосредуемом свободными радикалами.

В экспериментальном исследовании J.E. Toblli и соавт. (2015) оценивали различия в экспрессии нитротирозина и каспазы-3 в печени, сердце и почках крыс, еженедельно получавших ферумокситол, изомальтозид железа 1000, декстран железа, сахарат железа или карбоксимальтозат железа (40 мг железа на кг массы тела) в течение 5 нед. После назначения карбоксимальтозата и сахарата железа уровни нитротирозина и каспазы-3 существенно не изменились по сравнению с контролем (физиологический раствор). В то же время эти уровни значительно ($p < 0,01$) повысились под влиянием декстрана железа и изомальтозида железа 1000 во всех оцениваемых органах, а также в печени и почках при введении ферумокситола. Таким образом, в исследовании было продемонстрировано, что в отличие от сахарата и карбоксимальтозата железа декстран железа, изомальтозид железа 1000 и ферум-окситол индуцируют нитрозативный и окислительный стресс в различных органах.

Безопасность парентеральных препаратов железа

Faich и Strobos (1999) проанализировали 74 случая аллергических реакций, связанных с введением глюконата железа. Частота этого побочного эффекта составила 3,3 эпизода на 1 млн доз в год за период 1976-1996 гг. по сравнению с 8,7 эпизода на 1 млн доз в год для декстрана железа в 1996 г. Фатальных случаев при назначении глюконата железа за весь период не наблюдалось; аллергические/анафилактикоидные реакции на декстран железа за тот же период ассоциировались с летальностью 15,8%.

Noigne и соавт. (1998) изучили опыт применения сахарата железа, назначаемого внутривенно, — в целом 8100 пациентолет (около 160 тыс. ампул по 100 мг железа). Ни одного случая жизнеугрожающих побочных реакций не наблюдалось. Другие отчеты также подтверждают безопасность сахарата железа: van Wyck и соавт. (2000): «серьезные побочные реакции не отмечаются»; Charytan и соавт. (2004): «сахарат железа является безопасным и хорошо переносится пациентами, intolerантными к декстрану или глюконату железа».

В 2010 г. в Мюнхене (Германия) на 47-м конгрессе Европейской почечной ассоциации (ERA) и Европейской ассоциации диализа и трансплантации (EDTA) были представлены результаты исследования, посвященного оценке частоты применения и безопасности внутривенных форм железа (Baillie G. et al.). Авторы проанализировали данные по продажам и побочным эффектам парентеральных препаратов железа в 16 странах Европы, Канаде и США за период 2003-2009 гг. В результате было установлено, что среди всех внутривенных форм декстрана железа ассоциируется с самой высокой частотой побочных реакций. В частности, в Европе и США частота анафилаксии, анафилактоидных реакций и суммарная частота всех побочных эффектов для декстрана железа была в 7 раз выше по сравнению с другими внутривенными формами железа. При этом самая низкая частота побочных реакций в 2008-2009 гг. была характерна для сахарата железа.

Важным свидетельством хорошей переносимости сахарата железа можно считать результаты исследования S.S. Siddiqui и соавт. (2015). Авторы наблюдали детей в возрасте от 1 года до 17 лет с железодефицитной анемией, которым был назначен сахарат железа внутривенно в дозе 5 мг Fe^{3+} /кг/сут. Препарат железа разводили изотоническим раствором NaCl до концентрации 1 мг Fe^{3+} в 1 мл и вводили со скоростью 1-1,3 мл/мин 3 раза в неделю. В результате проведенного лечения значительно улучшились эритроцитарные показатели (MCV и MCH), а также гематокрит и уровень гемоглобина (во всех случаях $p < 0,001$). Серьезные побочные реакции не регистрировались; только в 2% случаев отмечались жалобы на умеренную боль в животе и изменение цвета кожных

покровов. Следует отметить, что у многих детей, включенных в исследование, поводом для назначения сахарата железа были низкая приверженность к приему оральных препаратов железа (железа полимальтозного комплекса, глюконата, лактата или сульфата железа), их плохая переносимость или недостаточная эффективность.

Различаются ли парентеральные препараты железа по эффективности?

В исследовании Dillon и соавт. (2012) сравнили эффективность трех парентеральных препаратов железа. Пациенты с железодефицитной анемией ($n=208$) получали сахарат железа, декстран железа или карбоксимальтозат железа. По исходным клинико-демографическим характеристикам группы терапии не различались.

Через 6 нед после лечения средний уровень гемоглобина значительно повысился во всех трех группах. По сравнению с исходным показателем это увеличение составило 14 г/л для декстрана, 24 г/л — для сахарата и 27 г/л — для карбоксимальтозата. Сахарат и карбоксимальтозат железа повышали уровень гемоглобина значительно эффективнее, чем декстран железа, но между собой статистически не различались.

В группе сахарата железа побочные реакции не наблюдались. У одного больного группы декстрана железа во время введения отмечались гипотензия и сыпь, и у одного пациента группы карбоксимальтозата железа уртикарная сыпь появилась через некоторое время после инфузии.

В каких ситуациях внутривенная терапия препаратами железа является предпочтительной?

- При необходимости быстрого восполнения железа.
- Гастроинтестинальные побочные эффекты при пероральной терапии наблюдаются очень часто и могут приводить к низкому комплаенсу. По разным данным, от 50 до 70% пациентов, которым была назначена пероральная терапия препаратами железа, отказываются их принимать вследствие побочных эффектов.
- Различные состояния мальабсорбции (целиакия, болезнь Уиппла, синдром избыточного бактериального роста и др.) могут быть связаны с неспособностью организма оптимально всасывать железо.
- Чтобы полностью устранить анемию, пероральные препараты железа необходимо принимать от 6 до 8 нед, а для восполнения запасов железа требуется до 6 мес.
- У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника применение пероральных препаратов железа ассоциируется с усугублением симптомов, может плохо переноситься и быть неэффективным.
- При маточных кровотечениях, наследственной геморрагической телеангиэктазии, желудочном шунте и других причинах массивной кровопотери абсорбция перорального железа, даже назначаемого в максимальных дозах, не может компенсировать кровопотерю.
- Пациенты с хронической болезнью почек, не получающие диализ, не могут абсорбировать пероральное железо вследствие нарушенного транспорта Fe, сопутствующего применения кальцийсодержащих солей, H_2 -блокаторов, фосфатных биндеров и генерализованной мальабсорбции.
- У онкологических больных, как получающих, так и не получающих химиотерапию, пероральное железо в отличие от внутривенных препаратов не проявляет достаточного синергизма с эритропоэзстимулирующими агентами (эритропоэтином, дарбепоэтином).

Таким образом, парентеральные препараты железа обладают важными преимуществами перед пероральными, и в настоящее время их роль в лечении железодефицитных состояний пересматривается в пользу применения в качестве средств первой линии.

Среди препаратов Fe, предназначенных для парентерального введения, имеются доказательства и большой опыт применения позволяющих выделить сахарат железа, отличающийся высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности. Препарат может применяться в широкой популяции больных, в том числе у беременных (категория безопасности В по классификации FDA). По сравнению с декстраном железа сахарат железа характеризуется лучшим профилем безопасности и, вероятно, более высокой эффективностью в нормализации уровней гемоглобина.

Подготовил **Алексей Терещенко**

3