

# ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ЖЕЛЕЗА (III) ГИДРОКСИД ПОЛИМАЛЬТОЗАТ

## ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ

**Цель исследования.** Изучение клинической эффективности и безопасности препарата железа (III) гидроксид полимальтозат (мальтофер) при лечении железодефицитной анемии у детей.

**Материалы и методы.** Ретроспективный анализ историй болезни пациентов-детей с железодефицитной анемией, которым назначали препарат железа (III) гидроксид полимальтозат в стандартных дозах в течение курса стационарного лечения.

**Результаты.** При применении препарата железа (III) гидроксид полимальтозат отмечается положительная динамика всех исследованных гематологических показателей. Побочных реакций не зарегистрировано. Более существенный прирост уровня гемоглобина, а также более значительное увеличение цветового показателя и среднего содержания гемоглобина в эритроците регистрируется у пациентов-девочек по сравнению с мальчиками.

**Ключевые слова:** железодефицитная анемия, препарат железа, клиническая эффективность и безопасность.

L.V. LOVTSOVA, MD

NIZHNY NOVGOROD STATE MEDICAL ACADEMY, RUSSIA'S MINISTRY OF HEALTH

Administration of iron(III)-hydroxide polymaltose in the treatment of iron deficiency anemia in children

**Purpose of the study.** To study the clinical efficacy and safety of iron(III)-hydroxide polymaltose (Maltofer) in the treatment of iron deficiency anemia in children.

**Material and methods.** A retrospective study of medical records of pediatric patients with iron deficiency anemia who received iron(III)-hydroxide polymaltose in standard doses during the course of inpatient treatment.

**Results.** Administration of iron(III)-hydroxide polymaltose was associated with a positive dynamics of the studied hematological parameters. No adverse reactions were reported. Girls demonstrated a more significant increase in hemoglobin levels and a more significant increase in the color index and mean cell hemoglobin compared to boys.

**Keywords:** iron deficiency anemia, iron preparation, clinical efficacy and safety.

### ВВЕДЕНИЕ

Дефицит железа остается одной из основных проблем здравоохранения во всем мире и отмечается у 30% населения планеты [5].

Проблема дефицита железа актуальна в связи с его широким распространением в популяции и вследствие полиорганной патологии, развивающейся на его фоне, поскольку железо, являясь составной частью многих ферментов, участвует в процессах жизнеобеспечения различных тканей [7, 8, 13]. От содержания железа в организме зависят процессы адаптации, биоритмы обменных процессов, состояние иммунной системы [10, 14].

Доказана связь дефицита железа и его клинически выраженной формы – железодефицитной анемии – в раннем детском возрасте с замедлением психомоторного развития, необратимыми изменениями когнитивных функций [6, 9].

Серьезность последствий дефицита железа требует проведения длительной терапии. Однако применение препаратов железа сопровождается развитием побочных реакций, возникновение которых зависит как от самого препарата, так и от его дозы. Доказано, что при применении препаратов двухвалентного железа побочные эффекты (головная боль, головокружение, гиперемия кожи, аллергические реакции, боль в животе, зубная боль, боль

в горле, тошнота, рвота, запор или диарея, слабость, ощущение давления за грудиной, раздражительность) наблюдаются чаще, чем при назначении препаратов трехвалентного железа [1, 12]. Нежелательные побочные реакции существенно снижают приверженность пациентов к лечению препаратами железа [2].

В связи с вышеуказанным исследованием клинической эффективности и безопасности различных железосодержащих препаратов являются актуальной задачей клинической фармакологии.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинической эффективности и безопасности препарата железа (III) гидроксид полимальтозат (мальтофер) при лечении железодефицитной анемии у детей.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа выполнена на кафедре общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России, в дизайне ретроспективного наблюдения. Для анализа использованы истории болезни детей, проходивших стационарное лечение в 2000–2004 гг. В исследование включены дети с железодефицитной анемией алиментарного происхождения, легкой степени (уровень гемоглобина

109–90 г/л; количество эритроцитов менее  $3,66 \times 10^{12}/л$ ; цветовой показатель ниже 0,85; гипохромия эритроцитов; уровень сывороточного железа ниже 14 мкмоль/л, без сопутствующей патологии, в возрасте от 1 года до 6 лет (56 человек, в т. ч. 30 мальчиков и 26 девочек). Все пациенты получали препарат железа (III) гидроксид полимальтозат (мальтофер) в среднем по 30 капель, 1 раз в сутки (суточная доза – 75 мг  $Fe^{3+}$ ) в течение курса стационарного лечения, который составил 21 сутки.

Исследования количества эритроцитов (Er), ретикулоцитов (Re), среднего содержания гемоглобина в эритроците (МСН) проводили с помощью цитометра «Стимул+». Цветовой показатель (ЦП), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (МСНС), гематокрит (Ht), средний объем эритроцитов (MCV) и коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) рассчитывали по соответствующим формулам. Морфологические особенности эритроцитов изучали при микроскопии мазка крови. Уровень гемоглобина (Hb), общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС) и концентрацию сывороточного железа (СЖ) определяли колориметрическим методом, содержание ферритина сыворотки (СФ) – методом твердофазного иммуноферментного анализа. Все показатели исследовали до начала (I обследование) и через 21 сутки терапии (II обследование).

Кроме того, оценивали сроки редукции основных клинических симптомов в процессе лечения, а также побочные эффекты на изучаемый препарат железа.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием программ «Stadia 7.0/prof» и Microsoft Excel и оценкой уровня значимости различий между двумя выборками с помощью параметрических (Стьюдента, Фишера) и непараметрических критериев (Вилкоксона, знаков, Ван-дер-Вардена). Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – средняя арифметическая,  $m$  – стандартная ошибка средней величины.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В течение курса стационарного лечения препаратом железа (III) гидроксид полимальтозат отмечается редукция таких анемических симптомов, как повышенная утомляемость, слабость и снижение аппетита.

Уровень Hb увеличивается по сравнению с результатами первого обследования на  $5,52 \pm 0,76$  г/л,  $P < 0,001$  у мальчиков и на  $9,28 \pm 1,33$  г/л,  $P < 0,001$  у девочек (табл. 1). Обращает на себя внимание, что у девочек общий прирост Hb является более значительным, чем у мальчиков ( $P < 0,01$ ). При этом тенденция к повышению уровня Hb отмечается у 100% пациентов-девочек и 97% мальчиков.

Количество Er при применении препарата железа (III) гидроксид полимальтозат повышается на  $0,29 \pm 0,06 \times 10^{12}/л$ ,  $P < 0,05$  и на  $0,22 \pm 0,03 \times 10^{12}/л$  соответственно у мальчиков и девочек (табл. 1). Повышение содержания Er отмечается у 70% мальчиков и 73% девочек.

Содержание Re у пациентов-мальчиков увеличивается на  $10,79 \pm 1,12\%$ ,  $P < 0,001$ , у девочек – на  $13,65 \pm 1,25\%$ ,  $P < 0,001$  (табл. 1) и регистрируется у 100% пациентов.

Показатель Ht повышается у мальчиков на  $1,19 \pm 0,40\%$ ,  $P < 0,01$ , у девочек – на  $1,61 \pm 0,43\%$ ,  $P < 0,01$  (табл. 1).

ЦП при назначении препарата железа (III) гидроксид полимальтозат увеличивается на  $0,02 \pm 0,01$ ,  $P < 0,01$  и  $0,05 \pm 0,01$ ,  $P < 0,001$  соответственно у мальчиков и девочек ( $P < 0,01$  между мальчиками и девочками) (табл. 1).

Увеличение МСН у мальчиков составляет  $0,74 \pm 0,19$  пг, у девочек –  $1,69 \pm 0,36$  пг ( $P < 0,001$  по сравнению с данными первого обследования и мальчиками) (табл. 1).

МСНС повышается статистически значимо только у девочек – на  $1,29 \pm 0,53$  г/л,  $P < 0,01$  (табл. 1).

Увеличение МCV у мальчиков составляет  $2,47 \pm 0,51$  мкм<sup>3</sup>,  $P < 0,01$  и  $2,88 \pm 0,70$  мкм<sup>3</sup>,  $P < 0,01$  у девочек (табл. 1).

Кроме того, после применения препарата железа (III) гидроксид полимальтозат отмечается тенденция к уменьшению частоты микроцитоза, а также снижение частоты гипохромии выраженностью «три плюса», причем среди мальчиков – статистически значимое (с 16,67 до 3,33%,  $P < 0,05$ ), и тенденция к уменьшению частоты гипохромии выраженностью «два плюса». Частота анизоцитоза выраженностью «три плюса» при этом несколько уменьшается, а выраженностью «два плюса» снижается статистически значимо (у мальчиков с 46,67 до 23,33%, у девочек – с 34,62 до 11,54%,  $P < 0,05$ ).

Снижение ОЖСС сыворотки составляет у мальчиков  $3,88 \pm 0,48$  мкмоль/л ( $P < 0,01$ ), а у девочек  $3,64 \pm 0,36$  мкмоль/л ( $P < 0,01$ ) (табл. 2). При этом отмечается уменьшение числа пациентов, у которых ОЖСС сыворотки превышает нормальные значения (63 мкмоль/л), причем

**Таблица 1.** Динамика показателей «красной крови» ( $M \pm m$ )

Показатель	Этап исследования	Группы пациентов	
		мальчики	девочки
Hb, г/л	I обследование	95,28 ± 1,99	94,02 ± 2,15
	II обследование	100,80 ± 1,97*	103,30 ± 2,19**
Er, ×10 <sup>12</sup> /л	I обследование	3,62 ± 0,09	3,64 ± 0,12
	II обследование	3,91 ± 0,08*	3,86 ± 0,11
Re, %	I обследование	8,83 ± 1,19	7,83 ± 1,04
	II обследование	19,62 ± 1,06*	21,48 ± 1,32*
Ht, %	I обследование	29,03 ± 0,58	28,75 ± 0,55
	II обследование	30,22 ± 0,56*	30,36 ± 0,75*
ЦП	I обследование	0,77 ± 0,02	0,76 ± 0,02
	II обследование	0,79 ± 0,02*	0,81 ± 0,02**
МСН, пг	I обследование	20,30 ± 0,65	20,82 ± 0,83
	II обследование	21,04 ± 0,66*	22,51 ± 0,72**
МСНС, г/л	I обследование	32,93 ± 0,49	32,74 ± 0,70
	II обследование	33,67 ± 0,55	34,03 ± 0,62*
MCV, мкм <sup>3</sup>	I обследование	60,70 ± 1,56	61,12 ± 1,58
	II обследование	63,17 ± 1,42*	64,00 ± 1,56*

Примечания: \* – уровень значимости различий по сравнению с результатами I обследования; \*\* – с аналогичным показателем у мальчиков.

**Таблица 2. Динамика показателей обмена и запасов железа в организме (M ± m)**

Показатель	Этап исследования	Группы пациентов	
		мальчики	девочки
ОЖСС, мкмоль/л	I обследование	81,18 ± 2,28	79,35 ± 3,18
	II обследование	77,30 ± 2,21*	75,71 ± 2,97*
СЖ, мкмоль/л	I обследование	6,59 ± 0,42	6,50 ± 0,39
	II обследование	9,51 ± 0,38*	9,21 ± 0,35*
КНТ, %	I обследование	8,68 ± 0,62	9,32 ± 0,72
	II обследование	13,21 ± 0,51*	13,35 ± 0,69*
СФ, мкг/л	I обследование	7,01 ± 1,89	8,97 ± 2,24
	II обследование	8,72 ± 1,12*	10,43 ± 3,49

Примечание: \* – уровень значимости различий по сравнению с результатами I обследования.

среди мальчиков – статистически значимое (со 100 до 86,67%,  $P < 0,05$ ).

Уровень СЖ увеличивается на  $2,92 \pm 0,32$  мкмоль/л,  $P < 0,001$  у мальчиков и  $2,71 \pm 0,26$  мкмоль/л,  $P < 0,001$  у девочек (табл. 2).

КНТ повышается у мальчиков на  $4,53 \pm 0,37\%$ ,  $P < 0,001$ , а у девочек – на  $4,03 \pm 0,29\%$ ,  $P < 0,001$  (табл. 2).

Повышение уровня СФ составляет  $1,71 \pm 0,19$  мкг/л у мальчиков и  $1,46 \pm 0,13$  мкг/л у девочек (табл. 2).

При применении препарата железа (III) гидроксид полимальтозат в течение курса стационарного лечения побочных реакций не зарегистрировано.

Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует о том, что на фоне препарата железа (III) гидроксид полимальтозат отмечается положительная динамика всех изученных гематологических показателей. Более существенный прирост уровня гемоглобина, а также более значительное увеличение цветового показателя и среднего содержания гемоглобина в эритроците регистрируется у пациентов-девочек по сравнению с мальчиками. Половые различия в динамике указанных гематологических показателей, по-видимому, связаны с особенностями фармакокинетики препаратов трехвалентного железа, при примене-

нии которых, прежде всего, происходит насыщение депо [11]. При этом запасы железа у мужчин значительно (на 100–200%) превышают таковые у женщин [3], в связи с чем насыщение депо и гемоглобина железом у мужчин, по-видимому, происходит медленнее, чем у женщин.

Положительным является тот факт, что при применении препарата железа (III) гидроксид полимальтозат в течение курса лечения побочные эффекты не зарегистрированы. Это, по-видимому, связано с тем, что препарат железа (III) гидроксид полимальтозат представляет собой макромолекулярный комплекс гидроокиси трехвалентного железа, который практически не диссоциирует в просвете желудочно-кишечного тракта, следовательно, не высвобождает свободного железа и не вызывает раздражения слизистой. Физиологические процессы саморегулирования всасывания при этом полностью исключают возможности передозировки и отравления, прекращая резорбцию препарата по принципу обратной связи [4].

Следует учитывать также данные литературы, свидетельствующие о том, что препарат железа (III) гидроксид полимальтозат является менее токсичным по сравнению с солевыми препаратами железа. В частности, установлено, что средняя смертельная доза ( $DL_{50}$ ) сульфата железа составляет 230 мг/кг, глюконата – 430 мг/кг, fumarата – 630 мг/кг, а мальтофера – 2000 мг/кг [15].

## ВЫВОДЫ

1. Препарат железа (III) гидроксид полимальтозат в течение курса стационарного лечения обуславливает положительную динамику показателей не только «красной крови», но и обмена, а также запасов железа в организме при отсутствии побочных эффектов на препарат, что свидетельствует о его клинической эффективности и безопасности.
2. Существуют половые различия в динамике гематологических показателей на фоне препарата железа (III) гидроксид полимальтозат – более существенное их восстановление у девочек по сравнению с мальчиками, что необходимо учитывать в процессе лечения детей с железodefицитной анемией.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Верткин А.Л., Городецкий О.В., Годулян О.В. Сравнительная эффективность и переносимость различных железосодержащих препаратов у больных железodefицитной анемией. *РМЖ*, 2004, 12(5): 309–315.
2. Городецкий В.В., Годулян О.В. Железodefицитные состояния и железodefицитные анемии: диагностика и лечение. М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2004. 28 с.
3. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 2. Основы патохимии. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2000. 688 с.
4. Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Малова Н.Е. Выбор препарата железа для ферротерапии железodefицитной анемии у детей. *Педиатрия и неонатология*, 2003, 2: 17–21.
5. Лечение железodefицитной анемии. Международные рекомендации. *Клиническая фармакология и терапия*, 2001, 1: 40–41.
6. Румянцев А.Г. Роль дефицита железа в структуре расстройств здоровья у детей. Дефицит железа и железodefицитная анемия у детей. М.: Славянский диалог, 2001: 25–35.
7. Румянцев А.Г., Черно В.М. Железodefицитные состояния у детей раннего возраста. Лекции по педиатрии. Патология новорожденных и детей раннего возраста. Под ред. В.Ф. Демина, С.О. Ключикова. М., 2001: 54–63.
8. Самсыгина Г.А. Железodefицитная анемия у детей: профилактика и лечение. *Лечащий врач*, 2001, 5: 18–23.
9. Серов В.Н., Орджоникидзе Н.В. Анемия: акушерские и перинатальные аспекты. *Медицинский реферативный журнал*, 2004, 12(1): 12–15.
10. Devaki PB, Chandra RK, Geisser P. Effect of oral supplementation with iron(III)-hydroxide polymaltose complex on the immunological profile of adolescents with varying iron status. *Arzneimittelforschung*, 2007, 57(6A): 417–425.
11. Johnson G, Jacobs P. Bioavailability and the mechanisms of intestinal absorption of iron from ferrous ascorbate and ferric polymaltose in experimental animals. *Exp. Hematol.*, 1990, 18: 1064–1069.
12. Jones TA, Parma SC. Oral mucosal ulceration due to ferrous sulphate tablets: report of a case. *Dent Update*, 2006, 33(10): 632–633.
13. Surico G et al. Parenteral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in children. *Ann. Hematol.*, 2002, 81: 154–157.
14. Wang HL et al. Attenuated inflammatory responses in hemochromatosis reveal a role for iron in the regulation of macrophage cytokine translation. *J. Immunol.*, 2008, 15, 181(4): 2723–2731.
15. Whittaker P et al. Acute toxicity of carbonyl iron and sodium iron EDTA compared with ferrous sulfate in young rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2002, 36(3): 280–286.