

# ОБЗОРЫ

УДК 615.2:546.72]:615.03:614.27

А. А. Кирилюк

## ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА: ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ДО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ (СООБЩЕНИЕ 1)

РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ», г. Минск, Республика Беларусь

*Статья посвящена фармакологической группе лекарственных средств, назначаемых при железодефицитных состояниях, в т.ч. железодефицитной анемии. В большинстве случаев железосодержащие лекарственные средства назначаются врачами с учетом клинических и лабораторно-диагностических показателей пациентов. В то же время только за последний год на фармацевтическом рынке Республики Беларусь появилось несколько новых воспроизведенных отечественных железосодержащих лекарственных средств, которые значительно расширили ассортимент. В первой части работы приведена современная классификация железосодержащих лекарственных средств, в зависимости от входящих в состав солей железа (двух-, трехвалентные, комбинированные). Систематизирована информация по показаниям к применению и противопоказаниям, нежелательным реакциям и лекарственным взаимодействиям с позиции причинно-следственных связей, опирающихся на биохимические, фармакодинамические и фармакокинетические особенности солей железа. Отдельная роль отведена различным путям всасывания железа и механизму токсического действия на организм человека. Установлено, что соли двухвалентного железа обладают лучшей всасываемостью, но хуже переносятся, по сравнению с солями трехвалентного железа, а также обладают более высоким риском развития нежелательных реакций и проявлением токсического действия. Проанализирован ассортимент железосодержащих лекарственных средств на белорусском фармацевтическом рынке (в Республике Беларусь зарегистрировано 18 лекарственных средств).*

**Ключевые слова:** железо, железосодержащие лекарственные средства, железодефицитная анемия.

### ВВЕДЕНИЕ

Применение соединений железа с лечебной целью уходит вглубь истории медицины и фармации, когда еще эти соединения не вошли в самостоятельную группу железосодержащих лекарственных средств (далее – ЛС) и не имели четкого обоснования к назначению [1]. Первые сведения о целительных свойствах железа обнаружены у персидского врача Мелампуса (4000 до н.э.), который давал соединения железа морякам, потерявшим много крови от ранений во время сражений. Терапевтическое применение железа описывается и родоначальником медицины Гиппократом (460–377 до н.э.). Он первый, кто использовал соли железа как кровоостанавливающее средство. Он писал, что «те болезни, при которых лекарства не помогают, лечит железо, те, которые железо не

может вылечить, лечит огонь, а те, которые огонь не может вылечить, могут считаться неизлечимыми». В Аюрведе железо рекомендуется для лечения 55 хронических заболеваний, включая анемию [2].

Соединения железа стали прописывать больным с малокровием около 1660 г. с целью «укрепления сил». В XVIII веке граф А. П. Бестужев-Рюмин (1693–1766 гг.) предложил в качестве укрепляющего и возбуждающего средства капли, содержащие железо хлорид в смеси этанола и этилового эфира. Эти капли получили название «Бестужевские» [1]. Французский химик, аптекарь и врач Никола Лемери (1645–1715 гг.) в 1713 г. представил прямые доказательства того, что железо присутствует в крови человека, а итальянский химик Винченцо Менгини (1704–1759 гг.) показал, что можно увеличить содержание железа в организме, употребляя железосодержащую пищу [3].

Доктор Стивен Карри в 1840 г. доказал наличие железа в молекуле гемоглобина (далее – Hgb) [2]. В 1832 г. французский врач Пьер Блауд (1773–1859 гг.) предложил использовать для лечения «малокровия» железа сульфат, впоследствии названный его именем («таблетки Бло»). Гемоглобин и его функции активно изучались учеными почти два столетия (1825–1962 гг.), а за исследования структуры и роли гемоглобина М. Перуц в 1962 году получил Нобелевскую премию по химии. С этого времени началось активное открытие новых соединений железа и их применение в терапевтической практике. В настоящее время интерес исследователей и ученых к соединениям железа и лечению железодефицитных состояний является актуальным [4]. Поскольку по оценкам Всемирной организации здравоохранения (далее – ВОЗ) анемия затрагивает почти 30% населения Земли, из них более 42% детей в возрасте до 5 лет и около 40% беременных женщин. Дефицит железа является наиболее распространенной причиной анемий, и на его долю приходится примерно 50% всех случаев анемий. Анемия имеет серьезные последствия для здоровья людей, а также негативно влияет на социально-экономическое развитие в странах с низким, средним и высоким уровнями дохода [5].

Целью данного сообщения было систематизировать информацию о показаниях к применению и противопоказаниях, нежелательных реакциях и лекарственных взаимодействиях железосодержащих лекарственных средств для последующей разработки алгоритма фармацевтического консультирования посетителей в аптеке.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Материалами исследования являлись инструкции по медицинскому применению ЛС для медицинских и фармацевтических специалистов (Айрон-Ф, Мальтофер, Ферролэнд, Феррум Лек, Феррум ФТ, Ферроксид, Декстрафер, Мальтофер Фол, Ферролэнд Фол, Гино-тардиферон, Феррофол, Сорбифер Дурулес, Тардиферон, Ферронал-Белмед, Джеферол-В, Диаферрум, Ферретаб Комп, Тотема), научные публикации в научно-практических журналах и интернет-источниках за период с 2000 по 2020 год, информационные базы данных (sceth.by, PubMed, drugs.com) [6–8]. В ра-

боте использовали методы исследования: контент-анализ, сравнения, группировки данных.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

#### **Типы анемий. Клиническая картина железодефицитной анемии**

Анемия – это заболевание крови, сопровождающееся снижением количества Hgb в единице объема крови (< 110 г/л), чаще с одновременным уменьшением числа эритроцитов [4, 5].

Классификационным признаком анемий согласно определению ВОЗ является этиологический фактор. В соответствии с ним выделяют:

1. Анемии, возникающие вследствие острой или хронической кровопотери.

2. Анемии, в основе развития которых лежит нарушение эритропоэза. Эту многочисленную группу подразделяют на микроцитарную, нормохромно-нормоцитарную и макроцитарную анемии:

а) микроцитарная анемия развивается вследствие дефицита железа (Fe), нарушения его транспорта, всасывания и утилизации (собственно железодефицитная анемия (далее – ЖДА), талассемия, сидеробластная анемия);

б) нормохромно-нормоцитарная анемия наблюдается при гипопролиферативных процессах: заболеваниях почек, эндокринной системы, при нарушениях белкового обмена, лейкемии, инфекции (апластическая анемия – происходит угнетение образования эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в костном мозге; миелодисплазия – дисплазия костного мозга; миелофтиз – при нарушении миелопоэза);

в) макроцитарная анемия развивается вследствие дефицита витамина B<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, меди и витамина C; также она может проявляться вследствие заболеваний печени (сюда относится и гемолитическая анемия, в основе развития которой лежит избыточный гемолиз эритроцитов).

3. Анемии, причинами которых являются генетические мутации и нарушения [4, 5, 9–12].

В развитии недостатка железа в организме можно выделить две стадии:

1. латентный дефицит железа: уровень железа ферритина и насыщение трансферрина, уровень Hgb – снижены, а клинические признаки дефицита железа отсутствуют;

2. железodefицитная анемия (клинически выраженный дефицит железа): заболевание, при котором снижается содержание железа в сыворотке крови, костном мозге и депо; в результате нарушается образование гемоглобина, возникают гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях [13].

Скрытый недостаток железа встречается чаще всего в детском возрасте, а также у подростков и молодых женщин. Женщины теряют 12–79 мг железа за 1 менструальное кровотечение (в среднем 15 мг), потери при каждой беременности, в родах и за время лактации – 700–800 мг (до 1 г) [2, 4, 13].

Ранними признаками развивающегося дефицита железа являются:

- слабость, повышенная утомляемость;
- беспокойство, недостаточная концентрация внимания;
- снижение трудоспособности;
- психологическая лабильность;
- головные боли по утрам;
- пониженный аппетит;
- повышенная предрасположенность к инфекциям [9, 13].

В клинической картине ЖДА можно выделить несколько специфических симптомов и синдромов. К ним относятся:

- извращение вкуса (употребление мела, глины, яичной скорлупы, зубной пасты, сырых круп, сырого мяса, льда);
- извращение обоняния (привлекают запахи сырости, извести, керосина, вы-

хлопных газов, ацетона, гуталина и др.);

- гипоксический синдром (бледность кожи, синюшность губ, одышка, тахикардия, боли в сердце, слабость, чувство усталости, снижение эмоционального тонуса);

- синдром поражения эпителиальных тканей (сухость кожи, ломкость ногтей и волос, выпадение волос, трещины кожи ног и рук, стоматит, мышечная слабость, позывы на мочеиспускание, недержание мочи, неустойчивый стул);

- гематологический синдром (снижение количества эритроцитов до  $(1,5–2,0) \cdot 10^{12}/л$ , снижение Hgb у детей первых 5 лет жизни ниже 110 г/л, у детей старше 5 лет и взрослых – ниже 120 г/л, снижение цветового показателя меньше 0,85 [5, 13, 14].

Таким образом, фармацевтическим работникам следует рекомендовать посетителям аптек с указанными симптомами (особенно из группы риска) обратиться к лечащему врачу.

К группам населения, наиболее подверженным ЖДА, относятся дети в возрасте до 5 лет, особенно младенцы и дети до 2 лет, подростки, женщины репродуктивного возраста (15–49 лет) и беременные женщины, а также пожилые люди (хотя распространенность анемий среди пожилых людей не так хорошо охарактеризована) [5]. В таблице 1 указаны степени развития анемий у различных популяционных групп.

Таблица 1. – Уровень гемоглобина (г/л) в различных популяционных группах [5]

Популяция, возраст	Норма	Степень развития анемии		
		Слабая	Умеренная	Тяжелая
Детский возраст:				
6–59 месяцев	$\geq 110$	100–109	70–99	$< 70$
5–11 лет	$\geq 115$	110–114	80–109	$< 80$
12–14 лет	$\geq 120$	110–119	80–109	$< 80$
Женщины 15 лет и старше, небеременные женщины	$\geq 120$	110–119	80–109	$< 80$
Беременные женщины	$\geq 110$	100–109	70–99	$< 70$
Мужчины 15 лет и старше	$\geq 130$	110–129	80–109	$< 80$

Как отмечалось выше, у значительной части беременных женщин могут развиваться железodefицитные состояния, в частности ЖДА. Установлена достоверная взаимосвязь между уровнем Hgb и рисками смертности: повышение уровня Hgb на 10 г/л снижает риск материнской смертно-

сти на 29% и риск перинатальной смертности на 28%. Анемия в I или II триместре значительно увеличивает риск низкого веса ребенка при рождении и преждевременных родах. В то же время добавка железа в пренатальном периоде повышает вес ребенка при рождении, но не влияет

на риск преждевременных родов. Анемия, развивающаяся в послеродовом периоде, ассоциируется с более высокой предрасположенностью к послеродовой депрессии и стрессу [5, 15].

ВОЗ также отмечает взаимосвязь между дефицитом железа и ЖДА и плохими результатами когнитивного и моторного развития у детей. Недостаток железа вызывает изменения в структуре и функции мозга, которые могут быть необратимыми даже при приеме железосодержащих ЛС, особенно, если дефицит возникает в младенчестве, когда происходит нейрогенез и дифференцировка различных областей мозга. У детей с анемией в возрасте 5–12 лет прием железосодержащих ЛС улучшает общие когнитивные показатели и коэффициент интеллекта, а также внимание и концентрацию. По данным ВОЗ, концентрация Hgb ниже 50 г/л коррелирует с повышенной детской смертностью и риском смерти у детей в возрасте от 1 месяца до 12 лет. В то же время нет никаких достоверных данных касательно того, что прием детьми железосо-

держащих ЛС не влияет на их рост и вес, а также на приверженность к инфекционным заболеваниям [5, 15].

Железодефицитная анемия влияет на физическую работоспособность (ухудшение происходит из-за снижения способности переносить кислород к органам и тканям). Среди пожилых людей анемия связана с более высоким риском смерти, увеличением числа госпитализаций и инвалидностью, высоким риском падений и нарушением мышечных сокращений, и слабоумием [5,15].

### **Содержание железа в организме и его роль**

Общее содержание железа в организме человека составляет 3–6 г (40–50 мг железа на кг массы тела), при этом 75% составляет «функциональное» железо (в составе гемоглобина, миоглобина, гемовых и негемовых энзимов), менее 1% – «транспортное» железо (трансферрин) и около 25% – запасы железа (ферритин, гемосидерин) [9, 10, 13] (таблица 2).

Таблица 2. – Содержание железа в организме у мужчин и женщин [10]

	Содержание железа, мг	
	Мужчины	Женщины
Гемоглобин	3050	1700
Миоглобин	430	300
Ферменты	10	8
Транспорт (трансферрин)	8	6
Депо (ферритин и др.)	750	300
Всего	4248	2314

*Примечание:* данные скорректированы на вес мужчины 80 кг с уровнем гемоглобина 16 г/дл и вес женщины 55 кг с уровнем гемоглобина 14 г/дл.

Суточная потребность в железе для мужчин составляет 10 мг, для женщин – 20 мг, в период беременности, родов и лактации суточная потребность возрастает до 30 мг. Из пищи всасывается примерно 1–2 мг железа. Физиологические потери железа с мочой составляют 1–2 мг/сут [9–11, 16–18].

В организм человека железо поступает алиментарным путем. Пищевые продукты животного происхождения содержат железо в легко усваиваемой форме. Некоторые растительные продукты также богаты железом, однако его усвоение организмом происходит труднее. Считается, что организм усваивает до 35 % «животного» железа. Больше всего его в говядине, говяжьей печени, рыбе (тунец), тыкве, устрицах, ов-

сяной крупе, какао, горохе, листовой зелени, пивных дрожжах, инжире, черносливе и изюме [14, 19].

Железо в организме человека входит в состав геминовых (гемоглобин, миоглобин, каталаза, пероксидаза, цитохромы, в т.ч. цитохром CYP450) и негеминовых ферментов (НАДН-дегидрогеназа, ацетил-КоА-дегидрогеназа и др.). Важная роль железа состоит в функционировании иммунной системы и неспецифической защите организма, кроме того, оно необходимо для синтеза андрогенов, глюкокортикостероидов и йодсодержащих тиреоидных гормонов [19–21].

В высоких дозах железо оказывает токсическое действие на капилляры [16]. Свободное железо повреждает эндотелий

сосудов, вызывает гемолиз эритроцитов, расширяет артериолы и венулы, повышает их проницаемость и способствует преципитации белка. После введения возникает покраснение лица и шеи, приливы крови к голове, резко снижается артериальное давление, развивается гипоксия и тахикардия. Кроме того, возможны некроз и нарушение кровотока слизистой оболочки желудка и кишечника, шок и даже летальный исход [10, 16].

Значительное наличие железа в организме приводит к активации окислительно-восстановительных процессов, в частности образования свободных радикалов и пероксидов. Так, реакция образования свободных радикалов при участии железа и водорода пероксида используется фагоцитами (макрофаги, нейтрофилы, моноциты) для повреждения чужеродных клеток. В нормальных условиях свободно-радикальные процессы нейтрализуются системой антиоксидантов, наиболее важными составляющими которой являются Cu-Zn-супероксиддисмутаза, Mn-супероксиддисмутаза (в митохондриях), каталаза, глутатионпероксидаза, глутатион, токоферолы и каротин. Церрулоплазмин (содержит 6–8 ионов меди) и трансферрин образуют антиоксидантную систему сыворотки крови, действие которой основано на окислении ионов  $Fe^{2+}$  и связывании  $Fe^{3+}$  (при этом образуются свободные радикалы), а также на взаимодействии этих белков с кислородными радикалами.

Существует три типа свободно-радикальных реакций с участием железа:

- взаимодействие  $Fe^{2+}$  с водорода пероксидом (присутствует во всех клетках и средах, особенно в очагах воспаления);
- взаимодействие  $Fe^{2+}$  с кислородом (в норме один эритроцит производит в среднем 107 суперокисленных анионов в день);
- взаимодействие железа с органическими гидроперекисями (гидродиоксидами), в частности с гидроксидами липидов мембран с образованием гидроксида и липоксид-радикала [21].

Несмотря на то, что процесс активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) запускается ионами  $Fe^{2+}$ , присутствие ионов  $Fe^{3+}$  ускоряет реакции ПОЛ, причем максимальная скорость реакции наблюдалась при соотношении  $Fe^{2+}/Fe^{3+} = 1$ . При снижении антиоксидантной защиты происходит сдвиг в сторону избыточного накопления

свободных радикалов и их повреждающего действия на клетки.

Так, при дефиците железа происходит снижение активности гемсодержащего фермента каталазы, а при снижении Hgb также страдает обеспечение тканей кислородом. В условиях гипоксии все элементы электрон-транспортной цепи находятся в восстановленном состоянии из-за отсутствия терминального акцептора электронов – кислорода. В этих условиях активируется восстановление  $Fe^{3+}$  и ПОЛ.

При поступлении большого количества железа снижается синтез антиоксидантного фермента Mn-супероксиддисмутаза, т.к. железо конкурирует с марганцем за участок связывания на уровне транскрипции этого фермента. Учитывая, что на фоне предшествующего дефицита железа уже снижена активность каталазы, а при гипоксии повышено ПОЛ, то дополнительное снижение антиоксидантной защиты приводит к активному повреждению тканей, а это в первую очередь слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта (далее – ЖКТ), печень и молодые эритроциты.

Снижение тонуса сосудов в кишечнике и других тканях приводит к увеличению выделения ферритина, что вызывает существенное снижение артериального давления, т.к. белок ослабляет сосудосуживающее действие ангиотензина, норадреналина и адреналина [21].

Если в крови создаются высокие концентрации ионов железа, то они в значительном количестве поступают в паренхиматозные органы (печень, почки, селезенка, поджелудочная железа), нарушая их функции. Высокий уровень сывороточного железа способствует изменению иммунного статуса и обострению хронических инфекций [21, 22].

При длительном применении железосодержащих ЛС развивается гемосидероз – состояние, при котором откладываются микрокристаллы нерастворимых солей железа в эндокринных железах, печени, миокарде, почках и селезенке [14, 20].

В случае передозировки железосодержащими ЛС следует незамедлительно обратиться к врачу. Самостоятельное применение активированного угля не принесет положительного исхода (т.к. уголь не адсорбирует железо, а значит, не является эффективным средством). Необходимо использовать хелатирующие антидоты (на-

пример, дефероксамин), которые связывают свободные ионы железа и выводят их из организма. Гемодиализ также является не эффективным способом терапии [8, 16, 1717].

Таким образом, высокий уровень железа в крови связан с нежелательными реакциями в организме. Необходим строгий контроль поступления железа в организм; особенно это необходимо учитывать лицам, принимающим железосодержащие ЛС, чтобы контролировать риск передозировки.

### **Классификация железосодержащих ЛС**

Согласно АТХ-классификации ВОЗ к железосодержащим ЛС (код В03А) относятся все железосодержащие ЛС и комбинированные продукты, содержащие более 30 мг  $Fe^{2+}$  (или соответствующие количества солей  $Fe^{3+}$ ) на суточную дозу, независимо от терапевтического применения. Комбинированные средства с 30 мг или менее  $Fe^{2+}$  на суточную дозу следует классифицировать как витаминные средства или тонизирующие средства. При этом если в инструкции по медицинскому применению будет указано специфическое показание к применению («недостаточность железа»), такие средства также относятся к железосодержащим ЛС [23].

Все железосодержащие ЛС можно классифицировать на:

- ЛС двухвалентного железа для перорального применения (железа глюконат, железа хлорид, железа сульфат, железа глицина сульфат, железа фумарат, железа карбонат, железа сукцинат, железа тартрат, железа аспарат, железа аскорбат, железа иодид, железа цитрат),

- ЛС трехвалентного железа для перорального применения (комплекс железа с полимальтозой, комплекс железа с карбоксиметилцеллюлозой, железа натрия цитрат, натрия ферредат, железа гидроксид, железа сульфат-хондроитина комплекс, железа ацетил трансферрин, железа протейн сукцилат, железа мальтол),

- ЛС трехвалентного железа для парентерального применения (комплекс железа с полимальтозой, комплекс железа с декстраном),

- Комбинированные железосодержащие ЛС с фолиевой кислотой (железа сульфат, железа фумарат, комплекс железа

с полимальтозой, железа аминокислотный комплекс),

- Другие комбинированные ЛС (с витамином В<sub>12</sub>, аскорбиновой кислотой, различные мультивитаминные комплексы с минералами, комбинации витаминов с минералами) [13–18, 23].

### **Фармакокинетика и фармакодинамика железосодержащих ЛС**

Определение биодоступности железосодержащих ЛС является сложной задачей, поскольку железо естественным образом присутствует в крови и некоторых тканях организма. Поэтому на оценку содержания железа может влиять его эндогенное присутствие в организме [24]. Всасывание железа в ЖКТ осуществляется медленно. Например, железа декстран всасывается в течение 72 часов, а большая часть оставшегося железа адсорбируется в течение 3–4 недель [8, 16, 25].

Как правило, всасывается незначительное количество поступающего железа. Так, всасывание железа (III) гидроксида полимальтозного комплекса составляет 10%, железа (II) фумарата – от 5 до 35%, железа (II) сульфата – от 3–10% до 12–16%, железа (II) лактата – от 7–9 %, железа (II) глюконата – от 20 до 22% [8, 13].

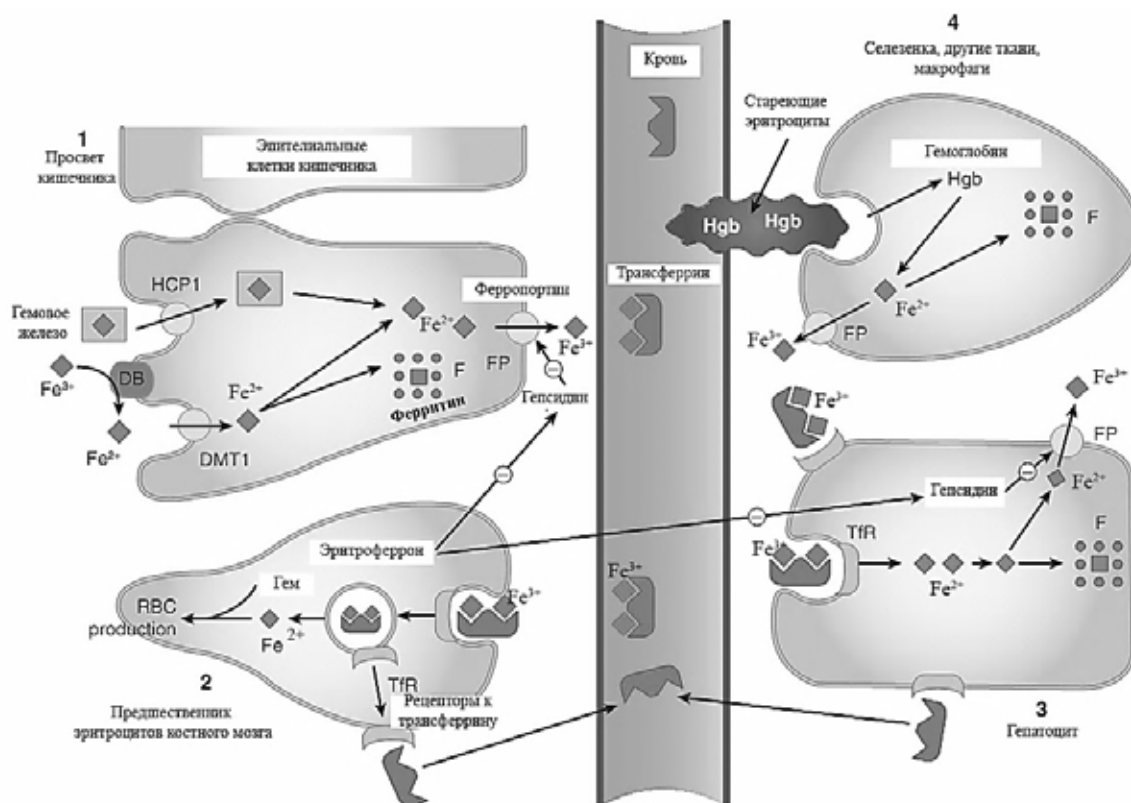
Интенсивность всасывания будет определять количество белковых переносчиков и степень их насыщения, которые зависят от функционального состояния слизистой оболочки ЖКТ и применяемой лекарственной формы. В норме трансферрин (переносчик железа) насыщен железом на 20–45% [13, 16, 20]. Кроме того, могут наблюдаться различия во всасывании солей железа у взрослых и детей, что может быть связано с более низким статусом железа у детей и более низким значением кислотности желудочного сока у детей [26].

Жидкие лекарственные формы имеют лучшую всасываемость благодаря равномерному распределению по слизистой оболочке, большей поверхности всасывания и меньшим локальным концентрациям железа [13, 18]. Поэтому они переносятся лучше, чем таблетированные формы. Исключением, однако, можно считать ЛС «Ферретаб Комп», которое содержит железа (II) фумарат в виде мини-таблеток с замедленным высвобождением, что снижает раздражающее действие на слизистую оболочку [8].

Для железосодержащих ЛС характерен «дозозависимый парадокс»: с увеличением дозы от 40 до 400 мг количество всасываемого железа уменьшается с 30–35% до 5–7%. Кроме того, всасывание железосодержащих

ЛС сохраняется в течение 4–6 ч после приема предшествующей дозы ЛС [18].

Существует два варианта поступления железа в организм – в форме двухвалентного и трехвалентного железа (рисунок 1).



HCP1 – гемовый белок носитель 1 типа, DMT1 – белок-транспортер двухвалентных металлов, F – ферритин, FP – ферропортин, DB – дуоденальный цитохром В, RBC production – выработка красных кровяных телец, TfR – рецепторы к трансферрину, Hgb – гемоглобин.

Репродукция в модификации: TrevorA. et al. Pharmacology Examination & Board Review, 9<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, 2010.

Рисунок 1. – Схема всасывания и депонирования железа [10]

### Всасывание Fe<sup>2+</sup>

Всасывание Fe<sup>2+</sup> (пассивным транспортом) происходит в двенадцатиперстной кишке и в проксимальном отделе тонкого кишечника, а при ЖДА – и в дистальном отделе. Для нормальной адсорбции необходима кислота хлористоводородная в желудке. В двенадцатиперстной кишке Fe<sup>2+</sup> реагирует с гидрокарбонатом натрия и превращается в Fe(OH)<sub>2</sub>, который затем взаимодействует с белком-переносчиком апоферритином с образованием ферритина. Апоферритин может транспортировать железо только один раз. Для транспорта новой порции необходимо синтезировать новый белок-носитель, время данного процесса составляет 4–5 часов. Данный комплекс выполняет депонирующую

функцию в слизистой оболочке и передает железо переносчику трансферрину (под действием гепестина образуется ферротрансферрин, несущий окисленное железо – Fe<sup>3+</sup>). Ферротрансферрин связывается со специальными рецепторами и путем эндцитоза поступает по системе воротной вены в костный мозг, селезенку, печень и далее в другие органы для синтеза железосодержащих белков (гемоглобина, миоглобина, цитохромов, железосодержащих ферментов и др.).

Невостребованное железо (Fe<sup>3+</sup>) депонируется в молекулы ферритина и гемосидерина, которые обеспечивают защиту клеток от агрессивного и токсического действия ионов железа. При необходимости из молекул ферритина железо может

транспортироваться к различным клеткам организма [11, 16].

#### Всасывание Fe<sup>3+</sup>

При поступлении Fe<sup>3+</sup> с пищей оно с помощью медьзависимой ферроредуктазы на апикальной мембране энтероцитов или под действием аскорбиновой кислоты восстанавливается до Fe<sup>2+</sup> и через Mn-зависимые белки-транспортеры двухвалентных металлов (далее – DMT1-белки) поступает в энтероцит. Данный механизм является превалирующим. Собственно Fe<sup>3+</sup> всасывается (активным транспортом) хуже в несколько раз по сравнению с восстановленным железом (Fe<sup>2+</sup>), т.к. его всасывание не требует дополнительных стадий биопревращений (уровень доказательности 1A) и свободно диффундируется через каналы DMT1-белков и ферропортин. Концентрация ферропортина внутри клетки увеличивается при повышении уровня железа в энтероците, а также при гипохромной анемии [11, 17, 27].

Также Fe<sup>3+</sup> может всасываться в кислой среде желудка с образованием комплексных соединений Fe<sup>3+</sup>-муцина. Комплекс Fe<sup>3+</sup>-муцин делает железо доступным для поглощения в щелочной среде двенадцатиперстной кишки и облегчает транзит через апикальную мембрану энтероцита. Транспорт железа через апикальную мембрану облегчает интегрин, а мобилферрин принимает Fe<sup>3+</sup> от интегрина и переносит его в цитоплазму энтероцита [16, 28].

Одним из факторов, влияющих на всасывание железа, как отмечалось выше, является количество белковых переносчиков и степень их насыщения. Это означает, что чем больше дефицит железа, тем лучше происходит его всасывание.

Растворению в желудке железосодержащих веществ способствуют хлористоводородная, аскорбиновая (более 500 мг/сут), янтарная и пировиноградная кислоты, аминокислоты (лучше – серин), соли меди и марганца (улучшают переносимость), фруктоза. Данные вещества повышают всасывание и противоанемическую активность железосодержащих ЛС [16].

Медь увеличивает всасывание и утилизацию железа, обладает антиоксидантным действием. Марганец инициирует созревание транспортных белков, участвует в трансферрин опосредованном транспорте железа внутрь клеток, а также улучшает

синтез Hgb (т.к. защищает митохондрии и регулирует уровень железа в них). В случае дефицита меди в организме ЛС, содержащие трехвалентное железо, будут неэффективны [8, 18].

Фолиевая кислота является предшественником тетрагидрофолата – кофактора, участвующего в различных метаболических процессах, в т.ч. биосинтезе пуринов и тимидилатов нуклеиновых кислот, нуклеопротеидов. Они нужны для поддержания нормального уровня эритропоэза. Кроме того, фолиевая кислота необходима для нормального созревания мегалобластов и образования нормобластов [16, 17].

Комбинированные железосодержащие ЛС содержат витамин B<sub>12</sub>, фолиевую кислоту и другие витамины группы В, что позволяет комплексно воздействовать на причины, приводящие к анемии [13].

Состояние микробиоты кишечника также является одним из факторов, влияющих на всасывание железа. Исследования на животных показывают, что пребиотики могут повысить абсорбцию железа, но исследования у людей не однозначны [29]. Каротиноиды могут значительно увеличивать поглощение фумарата железа, при этом дубильные кислоты, наоборот, ингибируют всасывание железа [30].

Антагонистической активностью обладают соли кальция, фосфата, оксалата и танина, которые ухудшают всасывание железа в организме. Излишне поступающий в организм кальций (более 2000 мг/сутки) конкурирует с железом в кишечнике. Железо уменьшает способность усваивать цинк в ионной форме, а он в ответ конкурирует с железом. Кофе и чай (содержат танин), шпинат и ревень (содержат оксалаты) снижают усвоение железа [12, 13, 16].

Печень принимает активное участие в обмене железа, и при ее поражении, особенно при циррозах, происходят различные нарушения обмена железа. Одним из наиболее частых осложнений болезней печени является развитие железозедефицитных состояний.

Соли железа, вводимые инъекционно и имеющие большую молекулярную массу, не выделяются почками (железо-глюконовый комплекс – 37500 дальтон (далее – Да), железа карбоксимальтозат – 150000 Да, железа изомальтозид – 150000 Да, железа декстран – 165000–265000 Да, железа полиглюкозы сорбитола карбоксиметилэ-



фир – 750000 Да). Молекулярные комплексы должны назначаться преимущественно внутримышечно. При внутримышечном введении абсорбция комплексов может существенно различаться, отсюда риск возникновения местных и системных реакций (боль, некроз, изменение цвета кожи в месте инъекции) [25, 31, 32].

Период полувыведения инъекционных ЛС варьирует от 1 до 20 ч (зависит от молекулярной массы, содержания железа, сопутствующих заболеваний и др.) [31, 32].

Невосаившееся железо, вводимое перорально и парентерально, выводится с калом, мочой и потом.

### **Нежелательные реакции железосодержащих ЛС**

Нежелательные реакции после применения железосодержащих ЛС встречаются в 25 % случаев. Наиболее частые – это боль в животе, тошнота, рвота и диарея (из-за раздражающего действия солей железа на слизистую оболочку), запор (железо взаимодействует с физиологическим стимулятором перистальтики кишечника – сероводородом, образующийся при этом сульфид железа, оседая на слизистой, препятствует перистальтике кишечника). Проявление запоров может стать серьезным препятствием при лечении анемии у беременных, поскольку они и без того часто страдают запорами, особенно в III триместре. Еще одной распространенной реакцией (в 23% случаев) является окрашивание кала в черный цвет. Реже может наблюдаться тромбоз: высвобождающиеся свободные радикалы кислорода повреждают эндотелий сосудов и вызывают гемолиз эритроцитов. Артериальная гипотензия развивается вследствие высвобождения ферритина (мощного гипотензивного фактора), который подавляет реакцию сосудов на норадреналин и ангиотензин [1, 13–18, 22].

Характерной реакцией для жидких лекарственных форм является окрашивание зубов за счет образования сульфида железа при кариесе. В качестве профилактики такого явления рекомендуется полоскать рот водой после каждого применения ЛС или употреблять растворы через трубочку [8]. При массивном поступлении железа в органы кроветворения возможны боли за грудиной. В случае длительного применения железосодержащих ЛС может наблю-

даться депигментация кожи [22]. После внутримышечного введения могут образовываться болезненные и медленно рассасывающиеся инфильтраты [8].

Степень доступности железа отражается и на частоте нежелательных реакций. Частота таких реакций зависит не только от степени абсорбции, но и от характеристик самой соли. Так, органические соли (глюконат, фумарат) обладают лучшей переносимостью, чем неорганические (сульфат, хлорид) [8, 18]. Сравнительная характеристика нежелательных реакций приведена в таблице 3.

Лекарственные формы могут содержать такие компоненты, как натрия метил-п-гидроксibenзоат, натрия пропил-п-гидроксibenзоат, краситель Е-129, Е-122, Е-104, которые могут провоцировать аллергические реакции. Входящий в некоторые ЛС сорбитол может оказывать легкий слабительный эффект [8].

### **Показания и противопоказания к применению железосодержащих ЛС**

Как отмечалось ранее, железосодержащие ЛС применяются при лечении и профилактике железодефицитной анемии (ЖДА), а также повышенной потребности железа в периоды беременности и лактации, после перенесения операций. Они показаны лицам, являющимся донорами крови.

Соединения железа всасываются и распределяются различными механизмами, с вовлечением сложных транспортных систем и рецепторов, а в зависимости от концентрации оказывают опасное токсическое действие на организм. Поэтому железосодержащие ЛС обладают большим количеством противопоказаний к применению. К ним относятся:

- Гиперчувствительность к действующему веществу и вспомогательным компонентам.
- Беременность (как правило, I триместр) и период лактации.
- Анемии, не связанные с дефицитом железа: гемолитическая и мегалобластная анемии (при которых наблюдается повышение концентрации сывороточного железа, что может усилить его токсическое действие на организм в случае применения железосодержащих ЛС при данных состояниях).

Таблица 3. – Нежелательные реакции железосодержащих ЛС [8]

	Железа (III) гидроксид поли- мальтозный комплекс	Железа (III) декстран	Железа (II) сульфат	Железа (III) карбокси- мальтозат	Железа (II) фума- рат
<i>Со стороны опорно-двигательной системы</i>					
Артралгия	Р	Р	-	-	-
Мышечные судороги	-	Н	-	-	-
Миалгия	-	Н	-	Н	-
Артрит	-	Н	-	-	-
Боль в спине	-	ОР	-	Н	-
<i>Со стороны нервной системы</i>					
Головокружение	Р	Н	-	Ч	-
Головная боль	Н	Н	-	Ч	-
Дезориентация	-	Р	-	-	-
Парестезия	-	Р	-	Н	-
Обморок	-	Р	-	Р	-
Судороги	-	ОР	-	-	-
Возбуждение	-	ОР	-	-	-
Тремор	-	ОР	-	-	-
Повышенная утомляемость	-	Р	-	-	-
Астения, недомогание	-	Р	-	-	-
Тревога	-	-	-	Р	-
<i>Со стороны ЖКТ</i>					
Диспепсия	Р	Н	Н	Ч	?
Диарея	Ч	Н	Ч	Н	?
Боль в животе	Н	Н	Ч	Н	?
Изменения цвета кала	ОЧ	-	Ч	-	-
Окрашивание зубов	Н	-	?	-	-
Аномальный стул	-	-	Н	-	-
Рвота	-	-	Н	Н	-
Гастрит	-	-	Н	-	-
Язвенный стоматит	-	-	?	-	-
Меланоз ЖКТ	-	-	?	-	-
Снижение уровня сывороточных фосфатов	-	-	-	Ч	-
Повышение печеночных ферментов	-	-	-	Ч	-
<i>Со стороны дыхательной системы</i>					
Боли в груди	-	Н	-	-	-
Бронхоспазм	-	Н	?	Р	-
Диспноэ	-	Н	-	-	-
Остановка дыхания	-	Н	-	-	-
Отек гортани	-	-	Н	-	-
<i>Со стороны сердечно-сосудистой системы</i>					
Увеличение лимфатических узлов (лимфаденопатия)	Р	Р	-	-	-
Гемолиз	-	Р	-	-	-
Лейкоцитоз	-	Р	-	-	-
Аритмия	-	Н	-	-	-
Тахикардия	-	Н	-	Н	-
Ощущение сердцебиения	-	Н	-	-	-
Фетальная брадикардия	-	?	-	-	-
Ощущение приливов	-	Н	-	-	-
Артериальная гипотензия	-	Н	-	Н	-
Коллапс	-	Н	-	-	-
Артериальная гипертензия	-	Р	-	Ч	-
Порфирия	-	-	-	-	ОР

Продолжение таблицы 3.

Пурпура	-	Р	-	-	-
<i>Со стороны органов чувств</i>					
Временное нарушение вкуса	-	Ч	-	-	-
Затуманивание зрения	-	ОР	-	-	-
Онемение	-	ОР	-	-	-
Кратковременная глухота	-	ОР	-	-	-
Дисгевзия	-	-	-	Н	-
Со стороны кожи и кожных покровов	-	-	-	-	-
Местные реакции	?	Н	-	Н	Р
Эритема	-	Н	Н	-	-
Цианоз	-	Р	-	-	-
Бледность кожи	-	Р	-	-	-
Периферический отек	-	Р	-	-	-
<i>Прочие</i>					
Лихорадка	Р	Н	-	-	-
Озноб	-	Н	-	-	-
Аллергия или анафилаксия	ОР	ОР	?	Н	?
Ангioneвротический отек	-	Р	-	-	-
Повышенное потоотделение	-	Р	-	-	-
Прилив крови к лицу	-	-	-	Ч	-
Ощущение жара	-	Н	-	-	-

*Примечание:* Частота развития нежелательных реакций: ОЧ – очень часто, более 10%; Ч – часто, от 1 до 10%; Н – нечасто, от 0,1 до 1%; Р – редко, от 0,01 до 0,1%; ОР – очень редко, менее 0,01%; ? – частота неизвестна; «-» – отсутствует нежелательная реакция.

- Нарушения эритропоэза, гипоплазия костного мозга (при которых также может наблюдаться повышенное содержание сывороточного железа в крови).

- Гемохроматоз и гемосидероз (наблюдается усиление риска развития нежелательных реакций и высокой токсичности из-за избыточного содержания железа в крови).

- Сидероахрестическая анемия, талассемия, поздняя порфирия кожи (при заболеваниях нарушается образование цепей гемоглобина или включение железа в кольцо протопорфирина для получения гема, содержание сывороточного железа при этом в норме или повышено, что может увеличивать риск развития нежелательных реакций и передозировки ЛС, проявления синдрома перегрузки железом, а также повреждения свободными радикалами [33]).

- Свинцовая анемия (при которой характерно повышение сывороточного железа в крови, что также усиливает риск развития нежелательных реакций и передозировки).

- Синдром Ослера-Рандю-Вебера; в то же время характерные для заболевания кровотечения могут приводить к развитию ЖДА, при котором показаны железосодержащие ЛС.

- Хронический полиартрит (усиление проявления нежелательных реакций со стороны опорно-двигательной системы).

- Бронхиальная астма (повышенный риск гиперчувствительности, в т.ч. повышение риска развития нежелательных реакций).

- Инфекционные болезни почек в острой стадии (в случае лечения необходим строгий контроль за функцией почек, возможность применения определяется врачом).

- Неконтролируемый гиперпаратиреоз (высокий уровень кальция приводит к деформации и повреждению мембран эритроцитов, с повышением концентрации железа в крови, что может увеличивать риск развития нежелательных реакций и передозировки ЛС).

- Декомпенсированный цирроз печени, инфекционный гепатит (возможно повышение риска развития нежелательных реакций, нарушение метаболизма печени, затрудняется всасывание железа и его обмен).

- Острые или хронические инфекции (железо аккумулируется в очаге воспаления и не используется по целевому назначению).

- Стеноз пищевода и (или) обструктив-

ные изменения пищеварительного тракта (нарушение всасывания и абсорбции железа).

- Повторные переливания крови.
- С осторожностью: нарушения функций почек и/или печени (связано с развитием синдрома перегрузки железом, при котором ухудшается способность организма адсорбировать железо, что может повышать риск развития нежелательных

реакций и передозировки ЛС) [8, 14–18, 21, 34].

В то же время для комбинированных ЛС помимо гиперчувствительности характерны противопоказания для других действующих веществ (таблица 4).

Фармацевтический специалист должен знать основные противопоказания и информировать покупателей о них перед реализацией железосодержащих ЛС.

Таблица 4. – Противопоказания к применению железосодержащих ЛС [8]

Противопоказания	Применять с осторожностью
<i>Фолиевая кислота</i>	
1) Анемия, связанная с недостаточностью витамина В <sub>12</sub> (ускорение подострых дегенеративных изменений спинного мозга, возможно развитие кобаламиновой нейропатии, которая не устраняется монотерапией фолиевой кислоты, т.к. имеется определенная схожесть в клинической картине мегалобластной и макроцитарной анемии). 2) Фолатзависимые новообразования (рост и развитие которых зависит от уровня фолиевой кислоты).	
<i>Аскорбиновая кислота</i>	
1) Тромбофлебиты, склонность к тромбозам (аскорбиновая кислота повышает синтез протромбина, необходимого для образования тромба). 2) Сахарный диабет (при длительном применении больших доз аскорбиновой кислоты возможно угнетение функции инсулярного аппарата поджелудочной железы). 3) Гипероксалурия. 4) Нефролитиаз (аскорбиновая кислота метаболизируется в печени в дезоксиаскорбиновую и далее в щавелевоуксусную кислоту и аскорбат-2-сульфат, что способствует гипероксалурии и образованию мочевого камня из кальция оксалата). 5) Гемохроматоз. 6) Талассемия (повышение содержания железа в организме, что может усугубить течение заболевания). 7) Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.	1) Повышенная свертываемость крови (аскорбиновая кислота повышает синтез протромбина, необходимого для свертывания крови и образования тромба). 2) Лейкемия (назначение аскорбиновой кислоты пациентам с быстро пролиферирующими и интенсивно метастазирующимися опухолями может усугубить течение данного процесса. Наблюдается повышение концентрации аскорбиновой кислоты в эритроцитах более чем в 2 раза). 3) Заболевания почек (в связи со стимулирующим действием аскорбиновой кислоты на синтез кортикостероидных гормонов необходимо следить за функцией почек и АД). 4) Полицитемия (при заболевании наблюдается повышенная продукция эритроцитов, что способствует всасыванию железа, которое необходимо для синтеза гема в эритроцитах. Таким образом, уровень гемоглобина будет значительно повышен, что усугубит состояние пациента).
<i>Никотинамид</i>	
1) Тяжелые формы артериальной гипертензии, стенокардия (возможно, из-за незначительного сосудорасширяющего действия) [35]. Однако в инструкциях по медицинскому применению указывается только гиперчувствительность.	
<i>Цианокобаламин</i>	
1) Пациенты с высоким риском развития оптической атрофии Лебера (риск развития слепоты), табачной и алкогольной зависимости (усиление риска нейродегенеративного поражения зрительного нерва).	1) Гематологические и/или неврологические нарушения (необходимо наблюдение за терапией, контроль уровня ретикулоцитов, гемоглобина и гематокрита).

**Лекарственные взаимодействия**

Для железосодержащих ЛС характерно наличие множественных лекарственных взаимодействий. Так, инъекционные ЛС не следует применять одновременно с пероральными, т.к. происходит снижение всасывания железа из пероральных лекарственных форм [18]. Также возможна

липотимия или даже развитие шока из-за быстрого высвобождения железа и насыщения трансферина. Рекомендуется переходить на пероральные формы не ранее, чем через 1 неделю после инъекций [8, 17, 18]. Остальные лекарственные взаимодействия, характерные для железосодержащих ЛС, приведены в таблице 5.

Таблица 5. – Лекарственные взаимодействия железосодержащих ЛС [8, 35]

ЛС	Эффект взаимодействия
<i>Железа (III) гидроксид полимальтозат</i>	
Ацетилсалицилаты, сульфасалазин, кальция карбонат, кальция ацетат, кальция фосфат + витамин D <sub>3</sub> , бромазепам, магния аспартат, D-пеницилламин, метилдопа, парацетамол, ауранофин, компоненты пищи (кислота фитиновая, кислота щавелевая, танин, натрия альгинат, соевое масло и мука), витамин А, витамин D <sub>3</sub> , витамин Е, тетрациклин, алюминия гидроксид.	Взаимодействия не обнаружено. Допустимо совместное назначение.
<i>Железа (II) сульфат</i>	
Кислота ацетогидроксамовая.	Снижение всасывания железа.
Энтакопон.	Снижение всасывания энтакопона из-за образования хелатов.
Соединения цинка, стронция; соли магния, алюминия и кальция, оксиды и гидроксиды, метилдопа, леводопа + карбидопа, гормоны щитовидной железы, холестирамин, фторхинолоны, бисфосфонаты.	Снижение всасывания указанных ЛС в ЖКТ. Необходимо разграничивать их совместное применение, по крайней мере, на 2–3 часа.
<i>Железа (II) глюконат дигидрат</i>	
Тетрациклины, пеницилламины, кислота налидиксовая, карбидопа, метилдопа, леводопа, производные хинолона, бисфосфонаты, энтакопон, микофенолат, тироксин, соли алюминия и цинка.	Снижение всасывания указанных ЛС в ЖКТ. Необходимо разграничивать их совместное применение, по крайней мере, на 2–3 часа.
Колестирамин, антациды, карбонаты, гидрокарбонаты, кислота ацетогидроксамовая, триентин, ингибиторы протонной помпы, тетрациклин, энтакопон, ЛС кальция и магния, цинка, неомицин, ферменты поджелудочной железы.	Снижение всасывания железа. Необходимо разграничивать их совместное применение, по крайней мере, на 2–3 часа.
Витамин С (в дозе выше 400 мг).	Повышение абсорбции железа.
Нестероидные противовоспалительные средства.	Усиление раздражающего действия солей железа на слизистую оболочку ЖКТ. Возможны реакции комплексообразования с ацетилсалициловой кислотой [36]. По возможности, следует избегать данной комбинации.
Фосфаты, оксалаты, фитаты, молоко, кофе, чай.	Препятствие к усвоению солей железа. Необходимо разграничивать их совместное применение, по крайней мере, на 2–3 часа.
Витамин Е.	Ухудшение гематологического ответа у пациентов с ЖДА.
Хлорамфеникол.	Задержка клиренса железа из плазмы крови и включения железа в красные клетки крови, препятствие эритропоэзу, повышение периода полувыведения. Совместного применения следует избегать.
Димеркапрол.	Образование токсических соединений. Совместного применения следует избегать.

## Продолжение таблицы 5.

Элтромбопаг.	Уменьшение поглощения элтромбопага. Соблюдение интервала 4 часа между приемами.
Пиридоксин.	Усиление периферического метаболизма леводопы, снижение терапевтической эффективности у пациентов с болезнью Паркинсона. Совместного применения следует избегать.
<i>Железа (II) фумарат</i>	
Антациды, ЛС кальция и магния, колистирамин, колестипол, кальция бромид лактобионат, кофеин, молоко, натрия гидрокарбонат, фосфаты, фитаты, оксалаты, хинолоновые антибиотики.	Снижение всасывания железа. Необходимо разграничивать их совместное применение, по крайней мере, на 2–3 часа.
Витамин С.	Повышение абсорбции железа.
Хлорамфеникол.	Усиленное расщепление хлорамфеникола, снижение терапевтического действия железа. Совместного применения следует избегать.
Леводопа, метилдопа, пеницилламин, тироксин, тетрациклин, соли цинка.	Снижение всасывания указанных ЛС в ЖКТ. Необходимо разграничивать их совместное применение, по крайней мере, на 2–3 часа.
Апельсиновый сок.	Усиление поглощения железа у детей старше 6 лет [37].

Как видно из таблицы 5, большая часть лекарственных взаимодействий с солями железа связана с их способностью к комплексообразованию и формированию хелатов. Так, для железа (III) гидроксид полимальтозата не обнаружены значимые взаимодействия с ЛС и компонентами продуктов питания (кислота фитиновая, оксалаты, танин), которые наблюдаются у ЛС двухвалентного железа. Однако происходит снижение всасывания солей двухвалентного железа с различными лекарственными средствами и компонентами продуктов питания, что потребует разграничения их совместного применения, по крайней мере, на 2–3 часа. Поэтому фармацевтический работник должен обращать внимание посетителя на разделение по времени приема солей железа и антацидов, хинолонов, ЛС кальция и магния, бисфосфонатов, карбидопы, метилдопы, леводопы, нестероидных противовоспалительных средств (их совместный прием возможен только после консультации врача).

Информация о фармакокинетике и фармакодинамике, нежелательных реакциях и лекарственных взаимодействиях, противопоказаниях железосодержащих ЛС является важной составляющей для разработки алгоритма оказания фармацевтической помощи в условиях аптеки.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

По оценкам ВОЗ, анемия затрагивает почти 30% населения земли. Недостаток железа в организме человека может проявляться в форме латентного дефицита железа или железодефицитной анемии. При этом часто наблюдается нарушение обоняния и вкуса, гипоксический и гематологический синдромы. К группам населения, наиболее подверженным анемии, относятся дети в возрасте до 5 лет, особенно младенцы и дети до 2 лет, подростки, женщины репродуктивного возраста и беременные женщины, а также пожилые люди. Фармакокинетика и фармакодинамика, нежелательные реакции и лекарственные взаимодействия, противопоказания двух- и трехвалентных железосодержащих ЛС различаются. Катионы железа играют ведущую роль в свободно-радикальных реакциях, защищая организм от опасного влияния продуктов перекисного окисления липидов. Избыток железа в организме повреждает слизистые оболочки ЖКТ, печень и молодые эритроциты, нарушая их функции. Всасывание соединений железа различается: у детей оно ниже; определяется степенью насыщения и количеством транспортеров железа; жидкие лекарственные формы всасываются лучше; с увеличением дозы всасывание снижается; для всасывания необходима кислая среда

желудка. Чем больше дефицит железа, тем лучше происходит его всасывание. На всасывание железа влияет много факторов: от химической природы соединений до состояния микробиоты кишечника. Органические соединения железа обладают лучшей переносимостью и меньшим риском развития нежелательных реакций, чем неорганические. Основными противопоказаниями к применению железосодержащих ЛС являются заболевания, при которых происходит повышение уровня железа в крови, что может приводить к передозировке и развитию нежелательных реакций (например, гемохроматоз, гемосидероз, талассемия и др.). Соли железа способны к комплексообразованию и формированию хелатов. Такая реакция лежит во множественных лекарственных взаимодействиях, в т.ч. с компонентами пищи (например, фитиновой кислотой, танинами и др.), что больше характерно для двухвалентных железосодержащих лекарственных средств. Анализ биохимических, фармакодинамических и фармакокинетических особенностей железосодержащих ЛС необходим для разработки алгоритма фармацевтического консультирования населения в условиях аптеки, в рамках комплексной рациональной фармацевтической помощи.

### SUMMARY

A. A. Kirilyuk

#### IRON-CONTAINING MEDICINES: FROM CLINICAL PHARMACOLOGY TO PHARMACEUTICAL ASSISTANCE (REPORT 1)

The article is devoted to the pharmacological group of medicines prescribed in iron deficiency conditions including iron deficiency anemia. In the majority of cases iron-containing medicines are prescribed by physicians taking into account clinical and laboratory diagnostic parameters of patients. At the same time, over the past year, several new domestic generic iron-containing medicines which significantly expanded the range appeared on the pharmaceutical market of the Republic of Belarus. Modern classification of iron-containing medicines depending on the constituent iron salts (bivalent, trivalent, combined) is given in the first part of the article. Information about indications and contraindications, adverse reactions and drug interactions is systematized concerning

cause-and-effect relations based on biochemical, pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of iron salts. A separate role is assigned to various ways of iron absorption and the mechanism of toxic effects on the human body. It is stated that ferrous (II) salts have better absorption but are less tolerated than ferric(III) salts and also have a higher risk of adverse reactions and toxic effects development. The assortment of iron-containing medicines on the Belarusian pharmaceutical market is analyzed (18 medicines are registered in the Republic of Belarus).

Keywords: iron, iron-containing medicines, iron deficiency anemia.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дворецкий, Л. И. Сульфат железа в лечении железодефицитной анемии: позиции сохраняются / Л. И. Дворецкий // Терапевтический архив. – 2017. – № 10. – С. 108–112.
2. Захарова, И. Н. Коррекция дефицита железа: исторические и современные аспекты / И. Н. Захарова, Е. Б. Мачнева // Современная педиатрия. – 2014. – № 8(64). – С. 44–48.
3. Christian, H. A. A Sketch of the History of the Treatment of Chlorosis with Iron / H. A. Christian // Medical library and historical journal. – 1903. – № 1(3). – P. 176–180.
4. Чушков, Ю. В. Современные возможности терапии железодефицитной анемии у беременных [Электронный ресурс] / Ю. В. Чушков. – Режим доступа: <https://medi.ru/info/7708/>. – Дата доступа: 26.05.2020.
5. The global prevalence of anaemia in 2011 // WHO. – Geneva: World Health Organization, 2015. – 48 p.
6. National Library of Medicine // National Center for Biotechnology Information [Electronic resource]. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>. – Data of access: 15.05.2020.
7. Find Drugs & Conditions // Drugs.com [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.drugs.com>. – Data of access: 15.05.2020.
8. Реестры УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rceth.by/Refbank>. – Дата доступа: 15.05.2020.

9. Pharmacotherapy Handbook / B. G. Wells [et al.]. – 9th ed. – USA: McGraw-Hill Education, 2015. – 976p.
10. Basic & Clinical Pharmacology / M. J. Aminoff [et al.]; ed.: Bertram G. Katzung. – 14th ed. – USA: McGraw-Hill Education, 2018. – 1264 p.
11. Clinical pharmacy and therapeutics / D. Webb [et al.]; ed.: C. Whittlesea, K. Hodson. – 7th ed. – UK: Elsevier, 2019. – 1112 p.
12. Clinical Pharmacology / M. Abrahams [et al.]; ed.: P.N. Bennett, M.J. Brown, P. Sharma. – 11th ed. – UK: Elsevier, 2012. – 622 p.
13. Зупанец И. А. Фармацевтическая опека: лечение железодефицитной анемии [Электронный ресурс] / И. А. Зупанец, Н. В. Бездетко. – Режим доступа: [http://provisor.com.ua/archive/2003/N3/art\\_07.php](http://provisor.com.ua/archive/2003/N3/art_07.php). – Дата доступа: 26.05.2020.
14. Лекции по фармакотерапии / В. А. Самура [и др.]. – Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2004. – 544 с.
15. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control // WHO. – Geneva: World Health Organization, 2017. – 96 p.
16. Крыжановский, С. А. Фармакология. В 2 т.: учеб. для студ. сред. проф. учебн. заведений / С. А. Крыжановский. – Т. 2. – Москва: Издательский центр «Академия», 2007. – 352 с.
17. Лекции по фармакологии для высшего медицинского и фармацевтического образования / В. М. Брюханов [и др.]. – Барнаул: Спектр, 2014. – 560 с.
18. Терапевтическая фармакология / Ф.М. Абдуева [и др.]; под ред. Н. И. Яблчанского и В. Н. Савченко. – Харьков: ХНУ имени В. Н. Каразина, 2011. – 483 с.
19. Физиологическая роль железа // ООО «Электронная Медицина» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.elm.su/articles/micro/Fe.html>. – Дата доступа: 26.05.2020.
20. Фармакология: клинический подход / К. Пейдж [и др.]. – Москва: Логосфера, 2012. – 744 с.
21. Стуклов, Н. И. Лечение железодефицитной анемии. Что важнее, эффективность или переносимость? Существует ли оптимальное решение? / Н. И. Стуклов, Е. Н. Семенова // Журнал международной медицины. – 2013. – № 1 (2). – С. 47–55.
22. Побочное действие лекарств: учебник-справочник / С. М. Дроговоз [и др.]. – Харьков: «СИМ», 2010. – 480 с.
23. ATC/DDD Index 2020 // WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [Electronic resource]. – Mode of access: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](https://www.whocc.no/atc_ddd_index). – Data of access: 27.05.2020.
24. Comparative bioavailability of ferrous succinate tablet formulations without correction for baseline circadian changes in iron concentration in healthy Chinese male subjects: a single-dose, randomized, 2-period crossover study / G.Y. Cao [et al.] // Clin. Ther. – 2011. – № 33 (12). – P. 2054–2059.
25. Тарасова, И. С. Эволюция внутривенных препаратов железа / И.С. Тарасова, В. М. Чернов // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 58. – С. 22–26.
26. Hurrell, R. Use of ferrous fumarate to fortify foods for infants and young children / R. Hurrell // Nutr. Rev. – 2010. – № 68 (9). – P. 522–530.
27. Эритроферрон: современные представления о значении в регуляции обмена железа / В. Т. Сахин [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2017. – №10 (1). – С. 25–28.
28. Беловол, А. Н. От метаболизма железа – к вопросам фармакологической коррекции его дефицита / А. Н. Беловол, И. И. Князькова // Лікар України. – 2015. – № 4. – С. 46–51.
29. Consumption of galacto-oligosaccharides increases iron absorption from ferrous fumarate: a stable iron isotope study in iron-depleted young women / F.M.D. Jeroense [et al.] // J. Nutr. 2019. – №149 (5). – P. 738–746.
30. García-Casal, M. N. Carotenoids, but not vitamin A, improve iron uptake and ferritin synthesis by Caco-2 cells from ferrous fumarate and NaFe-EDTA / M. N. García-Casal, I. Leets // J. Food Sci. – 2014. – № 79 (4). – P. H706–H712.
31. Чернов, В. М. Современные возможности лечения анемии у беременных женщин / В. М. Чернов, И. С. Тарасова // Медицинский совет. – 2017. – № 2. – С. 26–30.
32. Toblli, J. E. Optimizing iron delivery in the management of anemia: patient considerations and the role of ferric carboxymaltose / J. E. Toblli, M. Angerosa // Drug Design, Development and Therapy. – 2014. – № 8. – P. 2475–2491.
33. Effects of iron salts and haemosiderin from a thalassaemia patient on oxygen radical damage as measured in the comet assay / D. Anderson [et al.] // Teratog. Carcinog. Mu-



tagen. – 2000. – № 20 (1). – P. 11–26.

34. Полунина, Т. Е. Синдром перегрузки железа / Т. Е. Полунина, И. В. Маев // Медицинский совет. – 2008. – № 9–10. – С. 41–52.

35. Регистр лекарственных средств России // РЛС [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/>. – Дата доступа: 15.05.2020.

36. Zhang, J. A reaction of aspirin with ferrous gluconate / J. Zhang // AAPS Pharm-

SciTech. – 2015. – № 16 (6). – P. 1495–1499.

37. Orange but not apple juice enhances ferrous fumarate absorption in small children / K. S. Balay [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2010. – № 50 (5). – P. 545–550.

*Адрес для корреспонденции:*  
220005, Республика Беларусь,  
г. Минск, ул. В. Хоружей, 11,  
РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ»,  
e-mail: [ya.ceny2012@yandex.by](mailto:ya.ceny2012@yandex.by),  
Кирилюк А. А.

Поступила 24.06.2020 г.