

Н.И. Стуклов, Е.Н. Семенова

ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ. ЧТО ВАЖНЕЕ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИЛИ ПЕРЕНОСИМОСТЬ? СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ОПТИМАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ?*

Российский университет дружбы народов (РУДН), г. Москва

Эффективность терапии железодефицитной анемии определяется не только биодоступностью железа из препарата, но также зависит от приверженности к лечению самого больного, на что существенным образом влияет переносимость препарата и стоимость лечения. Эффективность препаратов, содержащих двухвалентное железо, доказана в многочисленных исследованиях (степень доказательности 1А) и не вызывает сомнения. Препараты на основе трехвалентного железа лучше переносятся, но не всегда эффективны и требуют более длительных курсов лечения. Благодаря уникальному составу (глюконат железа II + глюконат меди + глюконат марганца), препарат «Тотема» (производство французской компании Innotech International Laboratory) позволяет быстро восстанавливать концентрацию гемоглобина и депо железа и при этом обладает хорошей переносимостью. Медь и марганец входят в активные центры белков, обеспечивающих зависящее всасывание железа в кишечнике, быструю утилизацию, поступившего в кровь железа тканями, участвующих в синтезе гемоглобина, регулируют поступление железа в митохондрии, обеспечивают антиоксидантную защиту. Сравнение результатов трех метаанализов показало, что Тотема обладает лучшей переносимостью, чем сульфат железа II (34,1% и 20,4%; $p < 0,005$) и сравнимой переносимостью по отношению к препаратам трехвалентного железа (полимальтозный комплекс гидроксида железа III (14,9%; $0,1 < p < 0,25$), протеин сукциниллат железа III (9,4%; $0,75 < p < 0,9$). Более того, при приеме Тотемы в 19 раз реже возникают запоры, чем при приеме сульфата железа II и в 10 раз реже, чем при приеме полимальтозного комплекса гидроксида железа III., что очень важно для беременных женщин, часто страдающих запорами, особенно в III триместре беременности. При этом Тотема относится к средней ценовой категории, что делает его оптимальным для терапии большого количества пациентов.

Ключевые слова: лечение анемии, железа глюконат, железа сульфат, полимальтозный комплекс гидроксида железа, протеинсукциниллат железа, дефицит железа, глюконат меди, глюконат марганца, Тотема.

Введение

Актуальность проблемы ранней диагностики и адекватного лечения железодефицитной анемии (ЖДА) у любого человека и тем более у беременной женщины переоценить невозможно. Биологическая роль железа велика: оно участвует в окислительно-восстановительных процессах, росте и старении тканей, механизмах иммунитета, кроветворении, снабжении органов и тканей кислородом, функционировании множества ферментов. Дефицит железа и тем более последняя его стадия — ЖДА — является причиной снижения работоспособности и повышения эмоциональной лабильности, раздражительности у взрослых, увеличения частоты острых респираторных заболеваний, вызывает задержку роста и развития детей [1]. ЖДА у беременных может приводить к повышению частоты гестозов, преждевременных родов, пиелонефрита, плацентарной недостаточности, отставания роста и развития, внутриутробной гибели плода; инфекционным осложнениям, повышенной кровопотери в родах и послеродовой период, слабости родовой деятельности [1]. Недостаточное депонирование железа в антенатальном периоде является одной из причин развития железодефицитных состояний у грудных детей, что в дальнейшем приводит к снижению у этих детей интеллектуального развития, работоспособности и нарушениям поведения [1]. Важнейшими задачами научной медицины и практического здравоохранения сегодня являются ранняя диагностика, лечение и профилактика ЖДА, особенно у женщин репродуктивного возраста и беременных, с целью получения здорового поколения в будущем.

В современной медицине большое внимание уделяется личности самого больного, его платежеспособности и дисциплинированности, а также его пониманию роли и влияния болезни на жизненное функционирование и качество жизни. Зачастую неустойчивый эффект от

проводимого лечения складывается из-за несерьезного отношения пациента к своему здоровью, непонимания последствий железодефицита как для себя, так и для здоровья новорожденного, боязни принимать какие-либо препараты во время беременности, плохой переносимости назначенного препарата или нехватки денег на лечение. Поэтому важно не только информировать пациента о последствиях железодефицитного состояния, но и подобрать оптимальный для каждого конкретного больного препарат, а для этого необходимо понимать, от чего зависит эффективность и переносимость препаратов железа и сколько будет стоить выбранное лечение.

Все пероральные препараты железа (ПЖ) принципиально можно разделить на препараты двухвалентного и трехвалентного железа, так как именно это в первую очередь определяет эффективность и безопасность терапии (рис. 1). Соли двухвалентного железа показывают лишь незначительные различия между собой по эффективности всасывания железа. Соли трехвалентного железа всасываются гораздо хуже (уровень доказательности 1А) [4]. Это связано с различиями в механизме всасывания. Доказано, что в кишечнике железо всасывается в двухвалентном состоянии. Для этого трехвалентное железо пищи с помощью медь-зависимой ферроредуктазы на апикальной мембране энтероцитов или под действием витамина С, восстанавливается до двухвалентного и через марганец-зависимые белки-транспортеры двухвалентных металлов (DMT1-белки) поступает в энтероцит. Затем через белок ферропортин на базальной мембране поступает в кровь, где с помощью медь-зависимых феррооксидаз (гефестин — на базальной мембране, связан с ферропортином; церулоплазмин — в плазме) окисляется до трехвалентного состояния, чтобы связаться с транспортным белком — трансферрином [2]. Только очень незначительная часть железа, образуя комплекс с муцином, может посту-

*Опубликовано: Журнал международной медицины. — 2013. — №1(2). — С. 47–55; <http://medi.ru/doc/a240522.htm>

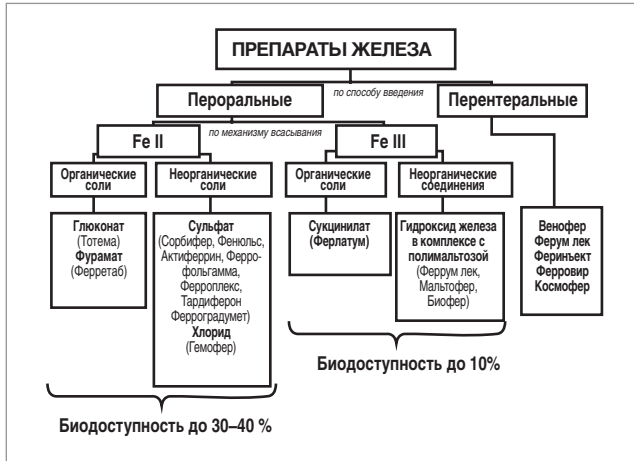


Рис. 1.

пить в энтероциты путем пиноцитоза. Биодоступность двухвалентных солей железа в несколько раз выше, чем трехвалентных [4–6], так как они свободно диффундируют через каналы ДМТ1-белков и ферропортин. Поэтому препараты содержащие в составе двухвалентное железо, оказывают быстрый эффект и нормализуют уровень гемоглобина в среднем через 2 недели – 2 месяца, а нормализация депо железа происходит уже через 3–4 месяца от начала лечения, в зависимости от тяжести анемии и дозировки препарата. Всасывание железа из препаратов трехвалентного железа более медленное, так как необходим активный (энергозависимый) транспорт с участием феррооксидаз. Поэтому препараты, содержащие железо в трехвалентном состоянии, требуют более длительного

применения, а в случае дефицита меди в организме будут неэффективны вовсе [2]. Нормализация гемоглобина при лечении препаратами трехвалентного железа наступит только спустя 2–4 месяца, а нормализация показателей депо железа – через 5–7 месяцев от начала терапии. Степень доступности железа отражается и на частоте побочных эффектов. Уменьшить побочные действия пероральных таблетированных ПЖ на желудочно-кишечный тракт можно, принимая железо с едой, но за счет уменьшения всасывания, или можно использовать формы с замедленным высвобождением [5], также с потерей эффективности, так как часть препарата будет высвобождаться в нижних отделах кишечника, где железо практически не всасывается. Несмотря на рекомендации ВОЗ по применению для лечения ЖДА препаратов двухвалентного железа как более эффективных, препараты с низкой биодоступностью на основе трехвалентного железа активно применяются благодаря их лучшей переносимости [8, 9].

Однако это не всегда оправдано, поскольку есть данные о неэффективности применения полимальтозного комплекса гидроксида железа III (ПКГЖ), даже при длительном лечении (от 4 до 14 месяцев), у значительного количества пациентов (75 (31%) из 241) [10], время и деньги были потрачены впустую. Последующий перевод этих пациентов на препараты двухвалентного железа приводил к быстрой нормализации гемоглобина [10,11].

Частота нежелательных явлений зависит не только от степени абсорбции, но и от характеристик самой соли. Так, органические соли (глюконат, фурамат) обладают лучшей переносимостью, чем неорганические (сульфат) [2,3,13]. Форма выпуска препарата тоже играет важную роль в переносимости (табл. 1). Жидкие формы имеют лучшую всасываемость благодаря равномерному распре-

Таблица 1

Сравнительная характеристика различных форм выпуска препаратов двухвалентного железа

| Форма выпуска железосодержащего препарата | | Преимущества | Недостатки |
|---|---|--|--|
| Твердые формы | таблетки, капсулы (Фенюльс, Активферрин, Гемофер, Хеферол, Ферро-фольгамма) | удобно применять у взрослых | нельзя делить дозу |
| | | оболочка маскирует неприятный вкус соли железа | нельзя применять у детей |
| | | биодоступность выше, чем при замедленном высвобождении | биодоступность ниже, чем у жидких форм, и хуже переносимость, так как локальное высвобождение большого количества железа негативно влияет на слизистую |
| | таблетки с замедленным высвобождением (Сорбифер дурулес, Тардиферон, Ферретаб, Ферроградумет) | биодоступность меньше зависит от приема пищи по сравнению с обычными таблетками или жидкостями | часть препарата высвобождается в нижних отделах кишечника, где железо не всасывается, поэтому меньшая биодоступность по сравнению с обычными таблетками (при приеме натошак) и жидкими формами |
| Жидкие формы | питьевой раствор, сироп, капли (Тотема, Активферрин, Гемофер, Фенюльс) | удобно применять у взрослых | нельзя делить дозу |
| | | лучше переносимость по сравнению с обычными таблетками | нельзя применять у детей |
| | | равномерно распределяется по слизистой, обеспечивая большую поверхность всасывания и меньшие локальные концентрации, поэтому лучше всасывается и более безопасна | больше требований к вкусу препарата |
| | | дозу можно делить | выше вероятность окрашивания эмали зубов (лучше принимать через трубочку) |
| | удобно применять и у детей, и у взрослых | с осторожностью применять у диабетиков из-за наличия в составе сахаров | |
| | можно развести в любимом соке | | |

Наиболее часто встречающиеся комбинации в составе антианемических препаратов

| Состав препарата | | Дополнительные функции | Торговое наименование |
|----------------------------------|--------------------|---|--|
| монопрепараты железа | | - | Хеферол, Ферроградумет, Мальтофер, Ферум лек, Биофер, Гемофер |
| комбинированные препараты железа | + витамин С | увеличение всасывания железа | Сорбифер дурулис, Тардиферон, Фенюльс 100, Ферроплекс, Фенюльс, Ферро-фольгамма |
| | + D, L-серин | увеличение всасывания железа | Актиферрин |
| | + фолиевая кислота | лечение фолиеводефицитных анемий | Ферретаб, Ферро-фольгамма, Актиферрин композитум, Гино-Тардиферон, Мальтофер Фол, Ферлатум Фол |
| | + витамин В12 | лечение В12-дефицитных анемий | Ферро-фольгамма, Ферровит, Фенюльс-цинк |
| | + медь | увеличение всасывания и утилизации железа лечение рефрактерных железodefицитных анемий, связанных с дефицитом меди антиоксидантное действие | Тотема |
| | + марганец | инициирует созревание транспортных белков железа участие в трансферрин-опосредованном транспорте железа внутрь клеток улучшение синтеза гемоглобина (регуляция уровня железа в митохондриях) антиоксидантная защита митохондрий | Тотема |

делению по слизистой и большей поверхности всасывания, при этом создаются меньшие локальные концентрации железа, поэтому жидкие препараты железа лучше переносятся, чем таблетированные формы [3].

Переносимость и эффективность препаратов также зависит от используемой дозировки. Чем выше доза, тем сильнее эффект и хуже переносимость. Рекомендуемая доза элементарного железа для лечения железodefицита составляет 100–200 мг в день. Более высокие дозы не должны назначаться, так как всасывание достигает предела, а побочные эффекты усиливаются (1А). [4] Дополнительные компоненты также влияют на эффективность и переносимость ПЖ. Некоторые комбинации способствуют лучшему всасыванию (витамин С, D, L-серин, медь, марганец) и улучшают переносимость (медь, марганец), другие решают проблемы сочетанного дефицита (витамин В12, фолиевая кислота, медь), приводящего к анемии (табл. 2).

Наиболее частыми нежелательными явлениями при приеме железосодержащих препаратов являются диспепсии (запоры, тошнота, рвота, диарея, боль в животе). Механизм возникновения запора связан с тем, что железо связывает в кишечнике сероводород, являющийся физиологическим стимулятором перистальтики. Кроме того, при взаимодействии сульфата железа с сероводородом образуется нерастворимый сульфид железа, оседающий на слизистой оболочке кишечника и препятствующий ее раздражению, способствующему перистальтике [12]. Это может стать серьезным препятствием при лечении анемии у беременных, поскольку они и без того часто страдают запорами, особенно в III триместре. Потемнение эмали зубов также связывают с взаимодействием (особенно при длительном приеме) железа с сероводородом, который может содержаться в полости рта (при кариесе зубов и др.). Поэтому после приема препаратов железа следует тщательно полоскать рот, а жидкие препараты принимать через трубочку. Что касается тошноты и рвоты, то, как правило, эти явления наиболее выражены в первые дни лечения препаратами и после адаптации организма к

поступлению большого количества железа могут уменьшиться или исчезнуть вовсе.

Отдельно необходимо рассмотреть механизмы повреждающего действия железа на слизистую ЖКТ и другие ткани. Известно, что ионы Fe^{2+} способны активировать реакции образования свободных радикалов в биологических системах. Эти процессы присутствуют в норме и играют важную роль в ряде жизненно важных процессов, например, в механизме иммунной защиты. Так, реакция образования свободных радикалов при участии железа и перекиси водорода, используется фагоцитирующими клетками (макрофаги, нейтрофилы, моноциты) для повреждения чужеродных клеток. В нормальных условиях свободнорадикальные процессы нейтрализуются системой антиоксидантов, наиболее важными составляющими которой являются $Cu-Zn$ -супероксиддисмутаза, Mn -супероксиддисмутаза (в митохондриях), каталаза, глутатионпероксидаза, глутатион, токоферолы и β -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+} , а также на взаимодействии этих белков с кислородными радикалами. Существует три типа свободнорадикальных реакций с участием железа: при взаимодействии 2-валентного иона железа с перекисью водорода (присутствует во всех клетках и средах, особенно в очагах воспаления); при взаимодействии Fe^{2+} с кислородом (в норме один эритроцит производит в среднем 107 суперокисленных анионов в день), а также при контакте с органическими гидроперекисями (гидродиоксидами), в частности с гидроксидами липидов мембран с образованием гидроксида и липоксид-радикала [15,16]. Интересным фактом, обнаруженным в последнее время, является то, что хотя процесс активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) запускается ионами Fe^{2+} , присутствие ионов Fe^{3+} ускоряет реакции ПОЛ, причем максимальная скорость реакции наблюдалась при соотношении $Fe^{2+}/Fe^{3+}=1$ [15]. При снижении антиоксидантной защиты происходит сдвиг в сторону избыточного накопления свободных радикалов и их пов-

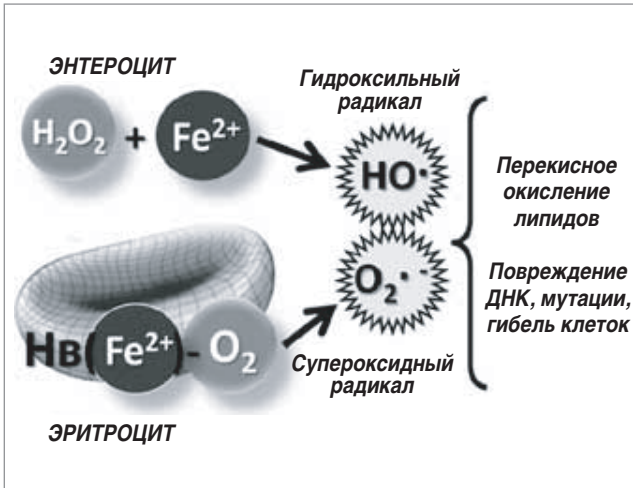


Рис. 2. Проблемы, возникающие при лечении ЖДА препаратами, содержащими только железо

реждающее действие на клетки. Так, при дефиците железа происходит снижение активности гем-содержащего фермента каталазы, а при снижении гемоглобина 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 активизация ПОЛ [15].

Что же происходит при лечении анемии препаратами, содержащими только железо (рис. 2)? При поступлении большого количества железа из препаратов снижается синтез антиоксидантного фермента Mn-супероксиддисмутазы, так как железо конкурирует с марганцем за участок связывания на уровне транскрипции этого фермента [16]. Учитывая, что на фоне предшествующего дефицита железа уже снижена активность каталазы, а на фоне гипоксии повышено ПОЛ, дополнительное снижение антиоксидантной защиты приводит к активному повреждению тканей, контактирующих с ионами железа, а это в первую очередь слизистые ЖКТ, печень и молодые эритроциты.

Единственным антианемическим препаратом, содержащим сразу три синергидных элемента (Fe, Cu, Mn), является препарат «Тотема» (производитель «Лаборатория Иннотек Интернациональ», Франция), способный не только восполнить недостающее при анемии железо, но и усилить антиоксидантную защиту. В состав Тотемы входит более доступное для организма двухвалентное железо в дозе 50 мг, а также медь (0,7 мг) и марганец (1,33 мг) в форме глюконата. Высокий лечебный эффект Тотемы связан с несколькими особенностями препарата — это жидкая форма, улучшающая распределение препарата по слизистой кишечника, и наличие металлов меди и марганца, которые играют важную роль в метаболизме железа и входят в активные центры супероксиддисмутаз. Наличие меди и марганца в препарате «Тотема» не только увеличивает биодоступность железа, что позволяет снизить эффективную профилактическую дозу до 50 мг, а лечебную дозу до 100–200 мг (соответственно, 100 мг и 100–300 мг для других железосодержащих препаратов), но также нормализует усвоение железа тканями и блокирует образование свободных радикалов, как за счет быстрой элиминации 2-валентных ионов железа с помощью церулоплазмينا (медь-зависимая феррооксидаза), так и за счет активации антиоксидантной защиты (в составе супероксиддисмутаз) (рис. 3).

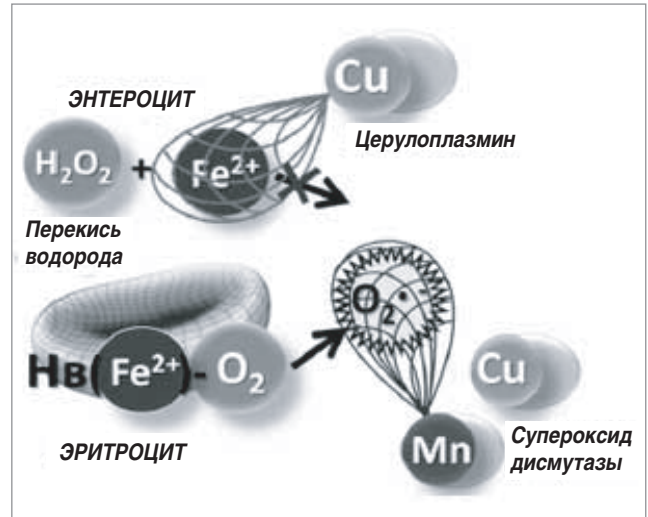


Рис. 3. Роль меди и марганца в антиоксидантной защите

Результаты сравнения переносимости препаратов железа по данным трех метаанализов

Проведенный нами метаанализ 30 исследований (1077 пациентов) показал хорошую переносимость Тотемы [12]. Полученная средняя частота нежелательных явлений составила 10,4% (112 пациентов). Побочные явления в основном были представлены легкими непродолжительными диспепсическими реакциями (8,5%), не требующими отмены препарата. Реже встречались аллергические реакции в виде не обильной сыпи — 0,7%, и потемнение эмали зубов — 1,0%. Только 1,1% пациентов были вынуждены отказаться от дальнейшего приема Тотемы.

Сравнение данных безопасности применения препарата «Тотема» с величинами, полученными в метаанализе пяти сравнительных исследований полимальтозного комплекса гидроксида железа III (289 пациентов) и сульфата железа II (208 пациентов) [8], и в метаанализе трех сравнительных исследований протеин-сукцинилата железа III (890 пациентов) и сульфата железа II (634 пациента) [9] показало, что Тотема обладает лучшей переносимостью, чем сульфат железа II (34,1 и 20%; $p < 0,005$) и сравни-

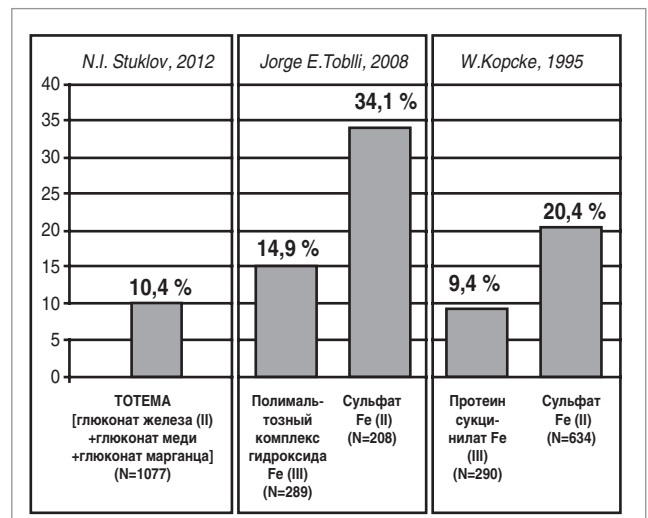


Рис. 4. Сравнение результатов исследований безопасности применения различных железосодержащих препаратов: Различие в переносимости Тотемы и ПМКЖ и ПСЖ — недостоверно ($0,1 < p < 0,25$ и $0,75 < p < 0,9$ соответственно), а в сравнении с сульфатом железа достоверно ($p < 0,005$)

**Сравнение стоимости курсов лечения наиболее часто используемых препаратов.
По данным сайта www.medlux.ru по состоянию на 1 августа 2012 г.**

| Торговое наименование препарата/ страна производитель | форма выпуска | Рекомендуемая лечебная доза в сутки, согласно инструкции | Средняя длительность курса до нормализации ДЕПО железа | Средняя цена упаковки ((min+max)/2) | Среднее количество упаковок на курс лечения анемии | Средняя стоимость курса лечения |
|---|--|--|--|-------------------------------------|--|---------------------------------|
| Фенюльс, Индия | капсулы № 30 | 2 капсулы | 3 месяца | 125 р. | 6 | 750 р. |
| | капсулы № 10 | | | 63 р. | 18 | 1134 р. |
| Сорбифер Дурулес, Венгрия | таблетки с замедленным высвобождением № 50 | 2 таблетки | | 325 р. | 4 | 1300 р. |
| | таблетки с замедленным высвобождением № 30 | | | 264 р. | 6 | 1584 р. |
| ТОТЕМА, Франция | питьевой раствор в ампулах № 20 | 2-4 ампулы | | 278 р. | 9 | 2502 р. |
| Феррум лек, Словения | таблетки жевательные № 30 | 2-3 таблетки | | 6 месяцев | 365 р. | 12 |
| | сироп, фл. 100 мл № 1 | 20-30 мл | 133 р. | | 36 | 4788 р. |
| Мальтофер, Швейцария | таблетки жевательные № 30 | 2-3 таблетки | 374 р. | | 12 | 4488 р. |
| | р-р для приема внутрь во флаконах № 10 | 2-3 флакона | 323 р. | | 36 | 11 628 р. |
| Ферлатум, Испания | р-р для приема внутрь во флаконах № 20 | 2 флакона | 673 р. | | 18 | 12 114 р. |
| | р-р для приема внутрь во флаконах № 10 | | 460 р. | | 36 | 16 560 р. |

мой переносимостью по отношению к препаратам трехвалентного железа (полимальтозный комплекс гидроксида железа III (14,9%; 0,1<p<0,25), протеин сукциниллат железа III (9,4%; 0,75<p<0,9) (рис. 4).

Отдельно сравнивали частоту запоров, поскольку это очень важно для беременных, которые довольно часто страдают запорами (особенно в III триместре), и данный побочный эффект может значительно снизить комплаентность, а также провоцировать обострение геморроя. Частота запоров при применении Тотемы (24 исследования, 841 пациент) достоверно отличалась и составила всего 0,83% (p<0,005), что в 10 раз меньше, чем при применении ПКГЖ (8,7%) и в 19 раз меньше, чем при применении сульфата железа (15,9%) [12].

Препарат «Тотема» выпускается в жидкой форме (питьевой раствор в ампулах). Для жидких форм очень важны вкусовые качества лекарства, так как это может существенно сказаться на приверженности пациентов к лечению, учитывая необходимость длительного (три и более месяцев) приема. Поэтому дополнительно было проведено исследование органолептических свойств Тотемы. При опросе 131 взрослого больного неприятный вкус выявлен только у 11 (8,4%) больных, причем при сравнении с аналогичным исследованием у 35 беременных не получено статистических отличий, только 4 (11,4%) отметили неприятный вкус препарата. Что касается детской аудитории, то выявлено только 3 ребенка и

подростка с задокументированным отрицательным отзывом на вкусовые качества препарата «Тотема», что составило 2,4% из 104 пациентов.

Выбирая препарат, немаловажно учитывать стоимость лечения. Необходимо, чтобы пациент смог провести лечение до конца, поэтому и расчеты стоимости надо проводить с учетом длительности курса, а также рекомендованных производителем дозировок. Если сравнить средний курс лечения наиболее часто применяемых препаратов в минимальной лечебной дозировке (в соответствии с инструкцией к конкретному препарату), то получается, что лечение сульфатом железа II в разы дешевле, чем лечение препаратами железа III, а препарат «Тотема» имеет среднюю ценовую категорию (табл. 3). Сопоставление эффективности и переносимости, а также стоимости лечения данными препаратами приводит к закономерному решению в поиске того самого оптимального выбора.

Заключение

Выбор ПЖ для лечения ЖДА с учетом индивидуальных особенностей пациента — задача непростая. В конечном итоге эффективность лечения ЖДА зависит не только от биодоступности применяемого препарата, но и от приверженности пациента к лечению. В свою очередь, приверженность снижается при плохой переносимости препарата. Так, широко применяемые сульфаты часто вызывают запоры, что может послужить отказом от назначенной терапии,

Флюдитек®

**улучшает выведение мокроты
облегчает состояние пациента**



- Облегчает выведение мокроты^{1,2,6}
- Снижает частоту и интенсивность кашля^{2,3,6,7}
- Сокращает сроки выздоровления^{6,7}
- Восстанавливает местный иммунитет (slg A)⁸
- Препятствует развитию осложнений⁷



Дозировочный
стаканчик
для удобного
приёма

Эргономичная
пластиковая
крышечка,
препятствующая
кристаллизации

р.с. № UA/8082/01/01, № UA/8082/01/02

1 – Summary of product characteristics (SPC) Fluditec®. 2 – Braga PC, Allegra L, Rampoldi C, et al. Long-lasting effects on rheology and clearance of bronchial mucus after short term administration of high doses of carbocysteine lysine to patients with chronic bronchitis. Respiration. 1990;57:353–8. 3 – Edwards GF, Steel AE, Scott JK, et al. S-carboxymethyl-cysteine in the humidification of sputum and treatment of chronic airways disease. Chest. 1976;70:505–13. 4 – Brandolini L, Allegretti M, Berdini V, et al. Carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMC-Lys) is a selective scavenger of reactive oxygen intermediates (ROIs) Eur Cytokine Netw. 2003;14:20–6. 5 – Carpagno GE, Resta O, Foschino-Barbaro MP, et al. Exhaled Interleukine-6 and 8-isoprostane in chronic obstructive pulmonary disease: effect of carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMC-Lys) Eur J Pharmacol 2004; 505: 169–75. 6 – Марушко Ю.В. «Применение карбоцистеина в терапии респираторной патологии у детей». Современная педиатрия 4(44)/2012. 7 – Свистушкин В.М. д.м.н. Никифорова Г.Н. «Возможности мукоактивной терапии в лечении больных ОРЗ». Эффективная фармакотерапия, Пульмонология и оториноларингология, август, 2010. 8 – Ермакова И.Н., Мизерницкий Ю.Л. «Карбоцистеин (Флюдитек) в комплексной терапии рецидивирующих респираторных инфекций нижних дыхательных путей у детей». Земский Врач, №5(16), 2012.

Склад лікарського засобу: діюча речовина: карбоцистеїн (carbocisteine); Флюдітек 2 %: 1 мл сиропу містить 20 мг карбоцистеїну; Флюдітек 5 %: 1 мл сиропу містить 50 мг карбоцистеїну; **Фармакогруппа:** засоби, які застосовують при кашлі та застудних захворюваннях. Муколітичні засоби. Карбоцистеїн. Код АТС R05C B03. **Показання для застосування.** Лікування симптомів порушень бронхіальної секреції та виведення мокротиння, особливо при гострих бронхолегеневих захворюваннях, наприклад, при гострому бронхіті; при загостренні хронічних захворювань дихальної системи. **Протипоказання.** Алергічна реакція до будь-якого з компонентів препарату в анамнезі (особливо до метилпарагідроксибензоату або інших солей парагідроксибензоату); пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у період загострення; перший тримістр вагітності, у зв'язку з недостатньою кількістю даних щодо тератогенної та ембріотоксичної дії. **Побічні ефекти.** Дуже рідко можливі розлади травлення, нудота, блювання, біль у шлунку. Через наявність у складі Флюдітеку парагідроксибензоату в поодиноких випадках можуть виникнути алергічні реакції, в тому числі ангіоневротичний набряк, свербіж та шкірне висипання (можливо, віддалені у часі). У разі виникнення побічних ефектів рекомендується зменшити дозу або відмінити прийом препарату. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Тотема

Железа глюконат, марганец, медь

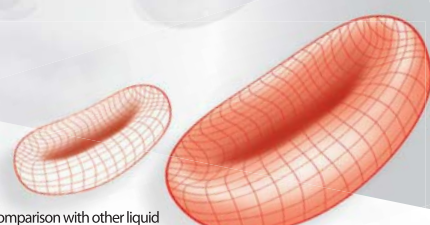
**эффективное и удобное лечение
для пациентов всех возрастов**



- Уникальный состав
- Доказанная клиническая эффективность^{3,4,5,6}
- Быстрая абсорбция⁶ (Fe²⁺ + Cu)
- Хорошая переносимость^{3,7}
- Соответствует требованиям ВОЗ⁸ к препаратам железа для лечения железодефицитных состояний
- Удобное дозирование
- Приятный вкус тутти фрутти



Fe²⁺ + Cu + Mn
50 mg 0.70 mg 1.33 mg



3 - Casparis D. et al. Effectiveness and tolerability of oral liquid ferrous gluconate in iron-deficiency anemia in pregnancy and in the immediate post-partum period: comparison with other liquid or solid formulations containing bivalent or trivalent iron. Minerva Ginecol. 1996 Nov;48(11):511-8.
4 - Kovrigina ES, et al. Modern methods of diagnostics of iron deficiency anemia in pregnant women and evaluation criteria of ferrotherapy efficacy. Gynecology - 2005 Vol. 7/2.
5 - Mvarelidze Z. et al. Efficacy of tot'hema" in the treatment of iron deficiency anemia in early childhood with concomitant copper deficiency. Georgian Med News 2005; (121):68-71.
6 - Milchev N. et al. Treatment of iron deficiency anemia with ferrous gluconate Akush Ginekol (Sofia). 2004;43 Suppl 3:45-8.
7 - BSG. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. BSG Guidelines in Gastroenterology. May 2005.
8 - WHO Model Lists of Essential Medicines. 17th list, march 2011.

Склад лікарського засобу: діючі речовини: 1 ампула містить заліза глюконату у кількості, яка відповідає 50 мг елементарного заліза; марганцю глюконату у кількості, яка відповідає 1,33 мг елементарного марганцю; міді глюконату у кількості, яка відповідає елементарній міді 0,7 мг. **Фармакогруппа:** Протіанемічні засоби. Препарати заліза у комбінації з різними засобами. Код АТС B03A E10. **Фармакологічні властивості.** Комбінований препарат, який містить основні мікроелементи, необхідні для підтримання процесу кровотворення. **Показання для застосування.** Залізодефіцитна анемія будь-якого походження; залізодефіцитний стан чи ризик його виникнення (вагітність, годування груддю, хронічні кровотечі, період активного росту, постійні фізичні навантаження, неповноцінне харчування). **Протипоказання.** Анемія, не пов'язана з дефіцитом заліза; підвищена чутливість до компонентів препарату. **Побічні ефекти.** Можливі алергічні реакції (свербіж, висипання, кропив'янка, дуже рідко анафілактична реакція). Можливе тимчасове забарвлення випорожнень в чорний колір, що не має ніяких наслідків для здоров'я; шлунково-кишкові розлади (печія, нудота, запор, пронос), які інколи потребують зниження разової дози препарату або його відміни. Можлива тимчасова зміна кольору зубної емалі, яка не має ніяких наслідків для здоров'я. Для запобігання такому явищу достатньо розвести розчин препарату у відповідному напої та під час застосування не тримати його довшо у ротівій порожнині. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № UA/7854/01/01



**Представительство «Лаборатория Иннотек Интернасьйональ»
Киев 01001, ул. М. Житомирская, 6, тел.: (044) 278-06-38**

Материал является специализированным и адресован специалистам здравоохранения. Предназначен для использования в профессиональной деятельности медицинских или фармацевтических работников. Правовой режим информации, изложенной в этом издании или при распространении материала на специализированных мероприятиях, в первую очередь определяется Законом Украины «О научно-технической информации» №3322-ХІІ от 25.06.1993 г.

особенно у беременных. Стоимость препаратов трехвалентного железа значительно выше, но из-за низкой эффективности лечение должно продолжаться не менее полугода, а иногда и год, что делает лечение еще более дорогим, и также может послужить причиной отказа от терапии. Уникальный состав препарата «Тотема» (глюконат железа II, меди и марганца) обеспечивает высокую эффективность лечения, как у сульфата железа II; хорошую переносимость, как у полимальтозного комплекса гидроксида железа III и сукцинилата железа III, и при этом Тотема имеет оптимальную стоимость. Все это может обеспечить хорошую комплаентность пациентов. Более того, мультиэлементный препарат «Тотема» в 10 раз реже вызывает запоры, чем полимальтозный комплекс железа, и в 19 раз реже, чем сульфаты. Это может быть очень важным фактором при выборе железосодержащего препарата для лечения ЖДА у большинства пациентов, особенно беременных женщин, которые довольно часто страдают запорами.

Рекомендации производителя по использованию жидкой формы глюконата железа II, меди и марганца (Тотема)

Для минимизации вероятности появления нежелательных явлений при приеме препарата «Тотема» желательно выполнять следующие рекомендации:

- принимать препарат за 30 минут до начала приема пищи или спустя 2 часа после еды;
- для лучшего всасывания и снижения возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта рекомендуется разбавлять содержимое ампулы в минимум 100 мл воды или сока;
- начинать прием препарата (первые 2–3 дня) с минимальных доз 50 мг (1 ампула), затем постепенно увеличивать дозу до необходимой лечебной 100–200 мг (зависит от тяжести дефицитного состояния) и принимать в лечебной дозе до нормализации уровня гемоглобина. Далее перейти на профилактическую дозировку до нормализации показателей депо железа. Для пациентов с воспалительными заболеваниями ЖКТ разовую дозу можно делить на 2–3 приема для лучшей переносимости. Полный курс лечения, как правило, составляет 2–4 месяца, в зависимости от первоначальной тяжести железодефицита;
- по возможности принимать препарат через трубочку или споласкивать ротовую полость сразу после приема препарата, чтобы снизить вероятность окрашивания эмали зубов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коноводова Е.Н. Железодефицитные состояния: когда и кому назначать Тотему? // Поликлиника. — 2012; 5: 1–5.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Хаджидис А.К. Анализ молекулярных механизмов воздействия железа (II), меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии // Клиническая фармакология и фармаэкономика. — 2010; 1: 1–9.
3. Goddard A.F., James M.W., McIntyre A.S., Scott B.B. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia // British Society of Gastroenterology, 2011.
4. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy British Committee for Standards in Haematology. — July 2011.
5. Harju E. Clinical Pharmacokinetics of Iron Preparations // Clin.Pharmacokinet. 1989; 17(2): 69–89.
6. Palacios Santiago. Ferrous versus Ferric Oral Iron Formulations for the Treatment of Iron Deficiency: A Clinical Overview // The Scientific World Journal. 2012; Vol. 2012, Article ID 846824.
7. Nielsen P., Gabbe E.E., Ficher R., Heinrich H.C. Bioavailability of iron from oral ferric polymaltose in humans // Arzneimittel-Forschung/Drug Research. 1994; 44(6): 743–8.
8. Jorge E.Toblli, Reto Brignoli Полимальтозный комплекс гидроксида железа (III) при железодефицитной анемии. Обзор и метаанализ // Анемия. Журнал рабочей группы по анемии. 2008; Приложение к № 1: 95–104.
9. Корске W., Sauerland M.C. Метаанализ данных эффективности и переносимости железа протеинсукцинилата при лечении пациентов с железодефицитной анемией разной степени тяжести // Arzneimittel — Forschung/Drug Research. 1995; 45(II), 11: 1211–6.
10. Guillermo J. Ruiz-Arguelles, Angeles Diaz-Hernandez, Carlos Manzano, Guillermo J. Ruiz-Delgado. Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia // Hematology. June 2007; 12(3): 255–256.
11. Mehta B.C. Iron (III) hydroxide polymaltose is ineffective iv treatment of iron deficiency anemia // Medical Image. 2001; 25: 36–7.
12. Стуклов Н.И. Метаанализ данных переносимости питьевой формы глюконата железа (II), меди и марганца (препарат «Тотема») при лечении железодефицитной анемии у детей и взрослых // Земский врач, 2012; 4(15): 11–20.
13. Casparis D., Del Carlo P., Braconi F., Grossi A., Merante D., Gafforio L. Effectiveness and tolerability of oral liquid ferrous gluconate in iron-deficiency anemia in pregnancy and in the immediate poste-partum period: comparison with other liquid or solid formulations containing bivalent or trivalent iron // Minerva Ginecol. 1996; Nov, 48(11): 511–8.
14. Машковский М.Д. Пособие для врачей. Лекарственные средства // Харьков «Торсинг» 1997; Т. 2: 156–161.
15. Владимиров Ю.А. и соавт. Свободные радикалы в живых системах // ВИНТИ Итоги науки и техники. Москва, 1991; Биофизика, Т. 29: 1–250.
16. Davis C., Greger J.L. Longitudinal changes of manganese-dependant superoxide dismutase and other indexes of manganese and iron in women // Am. J. Clin. Nutr. 1992; 55: 747–752.

TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA. WHICH IS MORE IMPORTANT: EFFICIENCY OR TOLERANCE? IS THERE AN OPTIMAL DECISION?

N.I. Stuklov, Y.N. Semenova

Abstract: Efficiency of iron deficiency therapy is determined not only by bioavailability of iron, it also depends on commitment of the patient to treatment which is greatly influenced by the drug tolerance and cost of treatment. Efficiency of drugs containing ferrous iron is proved in many researches (level of evidence 1A) and doesn't cause doubts. Drugs on the base of ferric iron are better tolerated, but they are not always efficient and require long-term treatment. Due to its unique composition (iron gluconate II +copper gluconate+ manganese gluconate) the Tot'hema drug (manufactured by the French company Laboratory Innotech International) quickly restores the hemoglobin concentration and reserves of iron and has a good tolerance features. Copper and manganese are a part of active centers of proteins which facilitate absorption of iron in intestine, quick utilization of iron by tissues which take part in hemoglobin synthesis, regulate iron supply into mitochondrions, ensure antioxidant protection. Comparison of three meta-analyses showed that Tot'hema is tolerated better than iron sulphate II (34,1% and 20,4%; p<0,005) and to some degree in comparison with ferric iron drugs (iron-hydroxide polymaltose complex III (14,9%; 0,1 < p < 0,25), iron protein succinylate III (9,4%; 0,75 < p < 0,9). Moreover, when taking Tot'hema constipations occur 19 times less in comparison with taking iron sulphate II and 10 times less when taking iron-hydroxide polymaltose complex III, which is very important for pregnant women especially in the III semester. At the same time Tot'hema is a drug of average price category, and this makes it an optimal drug for treatment of most patients.

Keywords: treatment of anemia, iron gluconate, iron sulphate, iron-hydroxide polymaltose complex, iron protein succinylate, iron deficiency, copper gluconate, manganese gluconate, Tot'hema.