

Клиническая эффективность применения препарата Тотема в лечении железодефицитной анемии у взрослых: гематологический ответ и улучшение качества жизни

С.В. Сёмочкин

Кафедра онкологии и гематологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России
«Земский врач», № 1(11)-2012

Тотема® – современный препарат двухвалентного железа, широко применяемый в нашей стране. Целью настоящей работы явилось изучение клинической его эффективности и переносимости. В статье представлен собственный опыт применения препарата Тотема® в лечении железодефицитной анемии у взрослых, включающий анализ клинической эффективности, оцененный по частоте гематологического ответа, улучшению качества жизни (КЖ) и исследованию частоты и выраженности нежелательных явлений.

Ключевые слова: Тотема, глюконат железа, железодефицитная анемия, качество жизни, опросник SF-36.

Железодефицитная анемия (ЖДА) – одна из важных медико-социальных проблем. По данным ВОЗ, до 1,6 млрд людей во всем мире, включая развитые и развивающиеся страны, страдают этой патологией. ЖДА распространена во всех возрастных группах населения, но максимальный риск ее возникновения имеют дети раннего возраста, подростки, женщины детородного возраста и пожилые люди [1]. Дефицит железа может приводить к снижению работоспособности у взрослых, замедлению физического и умственного развития детей и подростков [2–4]. В ряде исследований было показано, что даже латентный дефицит железа влияет на способность к обучению девушек-подростков, вызывает чувство усталости у взрослых женщин и влияет на зрительные и слуховые функции младенцев [5, 6].

Для лечения ЖДА преимущественно используются оральные препараты двухвалентных солей железа, которые назначаются на срок в среднем от 3 до 6 месяцев, необходимый для полного восполнения физиологических депо железа. Применение препаратов железа может сопровождаться рядом побочных эффектов (аллергические реакции, тошнота, рвота, запоры и диарея), частота и интенсивность которых зависит непосредственно от типа применяемого препарата и кумулятивных доз элементарного железа [7]. В случаях непереносимости солевых препаратов двухвалентного железа, как правило, применяются препараты полимальтозного комплекса гидроксида трехвалентного железа, эффективность которых, однако, не столь высока [8].

Тотема® (Laboratoire Innotech International, Франция) – современный препарат двухвалентного железа, широко применяемый в нашей стране [9] – представляет собой жидкую лекарственную форму глюконата железа. Преимущество питьевого раствора глюконата железа, по сравнению с таблетированными аналогами, заключается в более высокой биодоступности, благодаря чему на курс лечения требуются меньшие кумулятивные дозы элементарного железа. Соответственно, конечный профиль нежелательных явлений более благоприятен [10].

Целью настоящей работы – изучение клинической эффективности и переносимости препарата Тотема. В данной статье представлен собственный опыт применения Тотема

для лечения ЖДА у взрослых, включающий анализ клинической эффективности, оцененный по частоте гематологического ответа, улучшению качества жизни (КЖ) и исследованию частоты и выраженности нежелательных явлений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В представленное проспективное исследование было включено 56 пациентов (52 женщины и 4 мужчины) в возрасте от 18 до 84 лет с подтвержденным диагнозом ЖДА, которым было инициировано лечение препаратом Тотема. В настоящем сообщении представлены данные по лечению 44 (79%) пациентов. Из окончательного анализа исключены 12 (21%) пациентов, что связано либо с неполным набором сведений, полученных в ходе исследования (вследствие несоблюдения графика динамического обследования), либо отказа от продолжения лечения через несколько дней после его начала: 10 (18%) и 2 (3%) пациента соответственно. Исследование проводилось в течение не менее 9 месяцев от начала терапии.

Критерием включения в исследование рассматривался факт наличия анемии, которую диагностировали в соответствии с оценками, принятыми ВОЗ, – снижение уровня гемоглобина ниже 13 г/дл у мужчин и 12 г/дл – у женщин [1]. Помимо непосредственного наличия анемии, дефицит железа подтверждали изменением, по крайней мере, одного из ниже перечисленных биохимических показателей:

- 1) снижение уровня сывороточного железа ниже 6,6 мкмоль/л;
- 2) повышение ненасыщенной железосвязывающей способности (ННЖСС) более 64 мкмоль/л;
- 3) повышение концентрации трансферрина более 3,6 г/л;
- 4) снижение насыщения трансферрина железом (НТЖ) менее 18,4% и/или
- 5) снижение концентрации ферритина сыворотки ниже 5 нг/мл.

В качестве критериев исключения рассматривались следующие события:

- 1) серьезная патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем, печени и почек;
- 2) активные инфекционные и воспалительные заболевания;
- 3) низкий уровень витамина В₁₂ и/или фолатов сыворотки;
- 4) факт лечения анемии в пределах последних 6 мес перед началом данного исследования с помощью любых методов, включая назначение препаратов орального и парентерального железа, трансфузий компонентов крови или применения терапевтических эритропоэтинов.

Препарат Тотема назначали в дозе 100 мг элементарного железа в день (10 мл питьевого раствора 2 раза в сутки). Минимальная продолжительность терапии составила 3 месяца. Клинический и лабораторный контроль проводили до начала терапии (0 мес), через 1, 3, 5 и 9 месяцев после в следующем объеме:

Инициальные характеристики больных

Показатели	Абс. число	%
Число пациентов	44	100
Медиана возраста (разброс), лет	41,7 (19,6-84,0)	
Женский пол	44	100
Тяжесть анемии:		
НЬ 10,1-11,9 г/л	23	52,3
НЬ 9,0-10,0 г/дл	9	20,5
НЬ < 9,0 г/дл	12	27,2
Этиология анемии:		
Гинекологические кровопотери (обильные и затяжные менструации)	18	40,9
Хронические кровопотери из желудочно-кишечного тракта	5	11,4
Беременность и кормление	2	4,5
Алиментарные причины	2	4,5
Донорство крови	1	2,3
Вне явных причин	16	36,4
Предшествующая терапия оральными препаратами железа за последний год	19	43,2

1) общий осмотр, оценка жалоб и возможных побочных эффектов лечения;

2) общий анализ крови;

3) биохимический анализ крови с определением сывороточного железа, ННЖСС, трансферрина, НТЖ, ферритина, витамина В₁₂ и фолатов;

4) исследование уровня эритропоэтина сыворотки.

Оценку КЖ проводили перед началом терапии (0 мес), через 1 и 3,5 месяца с помощью опросника общего профиля SF-36 (версия 2.0). Особенностью данной модификации опросника является усовершенствованная система представления конечных данных, где за среднюю величину для каждой шкалы или индекса принимается 50 баллов [14]. Соответственно, значения от 0 до 49 баллов рассматриваются как результаты ниже среднего, а от 51 до 100 как выше среднего.

Анализ КЖ жизни проведен для 43 (98%) пациентов, исключена одна (2%) женщина с диагностированным в последующем раком толстого кишечника. Математическая обработка данных проводилась в соответствии с оригинальным руководством пользователя [15].

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью программного пакета SPSS 18.0. Для полученных переменных были рассчитаны среднее и стандартная ошибка среднего. Принимая во внимание значительный разброс показателей КЖ, зависящих от пола и возраста пациентов, сравнение данных проводилось с помощью двухвыборочного t-критерия Стьюдента для анализа зависимых выборок, учитывающего значимость изменений показателей

для каждого конкретного пациента [16]. Различия считались значимыми в случае $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Инициальная характеристика больных

Инициальные характеристики больных представлены в табл. 1. Медиана возраста на момент начала терапии составила 42 года (разброс 20–84). Все пациенты были женского пола – 44 (100%). Хронический характер анемии (диагноз установлен более 12 месяцев назад, применение препаратов железа в прошлом) имел место в 38 (86%) случаях. Из них 19 (43%) получали оральные препараты железа в пределах от 6 до 12 месяцев от начала исследования. Наиболее частыми причинами возникновения ЖДА были гинекологические кровопотери – 18 (41%) и патология желудочно-кишечного тракта – 5 (11%). Злокачественная опухоль (рак толстого кишечника) была диагностирована в 1 (2%) случае у пожилой женщины 84 лет. В 19 (43%) случаях явная причина возникновения анемии обнаружена не была.

Гематологический ответ на лечение

Динамика показателей «красной» крови представлена в табл. 2. Через 1 месяц терапии у всех пациентов отмечена нормализация уровней гематокрита ($35,7 \pm 0,9\%$ против исходных $32,2 \pm 0,8\%$, $p < 0,05$) и гемоглобина ($15,0 \pm 3,4$ г/дл против $10,2 \pm 0,3$ г/дл, $p < 0,05$). Восстановление нормальной морфологии эритроцитов было документировано через 3 месяца лечения: средний объем эритроцита (MCV – $85,0 \pm 1,6$ мкм³

Таблица 2

Динамика показателей «красной» крови в процессе лечения

Параметры	Временные точки (n=44)			
	Исходная (0 мес)	1 мес	3,5 мес	9 мес
Эритроциты (4,10-5,10), $\times 10^{12}/л$	4,28 \pm 0,08	4,36 \pm 0,11	4,44 \pm 0,09	4,47 \pm 0,11
Гематокрит (35,0-47,0), %	32,2 \pm 0,8	35,7 \pm 0,9*	37,5 \pm 0,7*	37,6 \pm 1,0*
Гемоглобин (12,3-15,3), г/дл	10,2 \pm 0,3	15,0 \pm 3,4*	12,4 \pm 0,3*	12,7 \pm 0,4*
MCV (80,0-96,0) мкм ³	75,0 \pm 1,5	82,0 \pm 1,6	85,0 \pm 1,6*	84,6 \pm 2,2*
MCH (28,0-33,0), пг	24,3 \pm 0,6	26,6 \pm 0,7	28,1 \pm 0,7*	28,5 \pm 0,8*
MCHC (33,0-36,0), г/дл	32,1 \pm 0,2	32,4 \pm 0,2	32,9 \pm 0,3	33,7 \pm 0,3*
RDW (11,5-14,5), %	17,2 \pm 0,6	19,6 \pm 1,2	15,5 \pm 0,9	13,8 \pm 0,7*

Примечания: MCV (mean corpuscular volume) – средний размер эритроцита; MCH (mean corpuscular hemoglobin) – среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците; MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration) – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; RDW (red cell distribution width) – показатель гетерогенности (анизоцитоза) среднего объема эритроцитов; результаты представлены как среднее \pm стандартная ошибка среднего; * – $p < 0,05$ по сравнению с инициальными показателями.

Динамика показателей обмена железа в процессе лечения

Параметры	Временные точки (n = 44)			
	Исходная (0 мес)	1 мес	3,5 мес	9 мес
Сыв. железо (6,6-26,0), мкмоль/л	6,9±0,8	10,3±1,2*	15,8±1,6*	11,8±1,4*
ННЖСС (20,0-64,0), мкмоль/л	64,6±5,0	52,4±3,7*	47,1±2,6*	50,0±2,8*
Трансферрин (2,0-3,6), г/л	3,8±0,1	3,2±0,1	2,8±0,1*	2,7±0,1*
НТЖ (18,4-40,3),%	7,6±1,4	19,8±4,4*	32,6±3,7*	29,8±3,4*
Ферритин (5-148), нг/мл	6,0±0,7	13,5±1,5*	14,3±1,6*	16,9±3,7*
Витамин В ₁₂ (≥ 170), пмоль/л	865±443	268±80	157±15*	190±42*
Фолаты (6,0-39,4), нмоль/л	12,3±1,3	15,3±2,0	18,7±2,2	14,4±1,9
Эритропоэтин (3,7-19,4), МЕ/мл	72,7±22,8	13,6±3,2*	12,5±1,7*	12,7±2,2*

Примечания: ННЖСС – ненасыщенная железосвязывающая способность; НТЖ – насыщение трансферрина железом; результаты представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего; * – p<0,05 по сравнению с начальными показателями.

против 75,0±1,5 мкм³, p<0,05) и средняя концентрация гемоглобина (МСН – 28,1±0,7 пг против 24,3±0,6 пг, p<0,05). Показатель гетерогенности (анизоцитоза) среднего размера эритроцитов нормализовался через 9 месяцев наблюдения (RDW 13,8±0,7% против 17,2±0,6%, p<0,05).

Изменение показателей, характеризующих обмен железа, представлено в табл. 3. Уже через месяц лечения у подавляющего числа пациентов было зарегистрировано восстановление концентрации сывороточного железа (10,3±1,2 мкмоль/л против исходных 6,9±0,8 мкмоль/л, p<0,05); ННЖСС (47,1±2,6 мкмоль/л против 64,6±5,0 мкмоль/л, p<0,05); НТЖ (19,8±4,4% против 7,6±1,4%, p<0,05); ферритина (13,5±1,5 нг/мл против 6,0±0,7 нг/мл, p<0,05) и эритропоэтина (13,6±3,2 МЕ/мл против 72,7±22,8 МЕ/мл, p<0,05).

К 3 месяцам терапии снизился до нормальных значений уровень трансферрина сыворотки крови (2,8±0,1 г/л против 3,8±0,1 г/л, p<0,05).

Относительный дефицит витамина В₁₂ (157±15 пмоль/л против исходных 865±443 пмоль/л, p<0,05), развившийся у большинства пациентов с ЖДА к концу 3-го месяца лечения, не имел клинического значения.

По результатам обследования, после 3 месяцев лечения 7 (16%) пациентам с пограничными значениями ферритина сыворотки терапия в прежнем объеме была продлена до 6 месяцев.

В связи с не устраненной причиной анемии после основных 3–6 месяцев 17 (39%) женщинам железо было назначено в качестве поддерживающего лечения по 100 мг на протяжении 5–7 дней после окончания каждого менструального цикла. К 9 месяцам наблюдения в исследуемой когорте больных сохранялся нормальный уровень гемоглобина 12,7±0,4 г/дл (норма 12,3–15,3) и ферритина сыворотки крови – 16,9±3,7 нг/мл (5–148).

Улучшение качества жизни больных в процессе терапии

Изменения показателей КЖ, оцененные с помощью опросника SF-36v2, представлены на рис. 1. Как видно из данных, проиллюстрированных на графике, в процессе терапии (через 1 и 3,5 мес) по всем шкалам и интегративным показателям физического и психологического компонентов здоровья отмечено улучшение КЖ жизни пациентов по сравнению с начальными величинами (0 мес). Наиболее значимые изменения показателей получены при оценке КЖ через 3,5 месяца от начала лечения по сравнению с исходными цифрами по шкалам «Социальное функционирование» (48±2 против исходных 40±2 баллов, p<0,05) и «Психическое здоровье» (43±2 против исходных 37±2 баллов, p<0,05). Существенных различий между показателями КЖ, оцененными в динамике лечения (1 мес против 3,5 мес), получено не было (p>0,05).

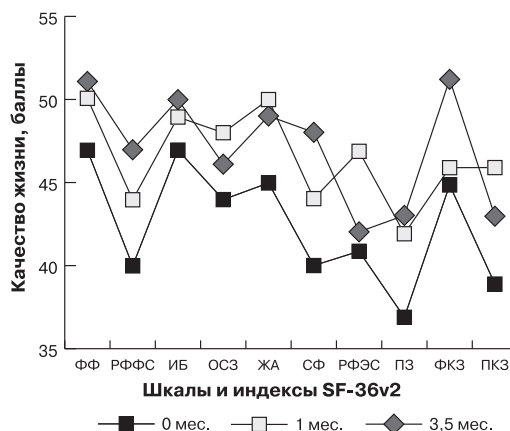


Рис. 1. Улучшение показателей качества жизни пациентов с ЖДА в процессе терапии

Примечание: ФФ – физическое функционирование; РФФС – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; ИБ – интенсивность боли; ОСЗ – общее состояние здоровья; ЖА – жизненная активность; СФ – социальное функционирование; РФЭС – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; ПЗ – психическое здоровье; ФКЗ – физический компонент здоровья (объединяет шкалы ФФ, РФФС, ИБ и ОСЗ); ПКЗ – психологический компонент здоровья (объединяет шкалы ЖА, СФ, РФЭС и ПЗ). Результаты представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего. * – p < 0,05.

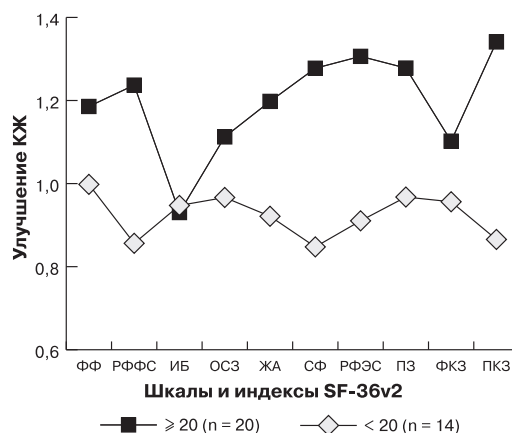


Рис. 2. Улучшение показателей качества жизни коррелирует с повышением уровня гемоглобина

Примечание: показатели КЖ представлены как соотношение между величиной показателя полученной по окончании терапии (3,5 мес.) к исходным величинам (0 мес.)

Таблица 4

Анализ побочных эффектов терапии (за 3 мес)

Побочные эффекты (n=44)	Абс. число	%
Аллергические реакции	1	2,3
Потемнение эмали зубов	4	9,1
Тошнота, рвота	2	4,5
Запоры	1	2,3
Диарея	1	2,3
Неприятный вкус при длительном применении	5	11,4
≥ 2 нежелательных явлений	3	6,8

Единственным достоверным фактором, влияющим на улучшение показателей КЖ в процессе лечения ЖДА, оказался прирост уровня гемоглобина (рис. 2). На графике демонстрируется соотношение между средними показателями КЖ через 3,5 месяца по сравнению с исходными средними значениями (0 мес) в двух клинических подгруппах больных – с конечным повышением уровня гемоглобина < 20% (n=14) и ? 20% (n=30). В подгруппе с повышением гемоглобина ? 20% от исходных значений отмечено достоверное улучшение показателей КЖ по следующим шкалам SF-36v2: «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» (1,24±0,09 против 0,86±0,08, p<0,05); «Жизненная активность» (1,20±0,09 против 0,92±0,07, p<0,05); «Социальное функционирование» (1,28±0,13 против 0,85±0,13, p<0,05) и «Психическое здоровье» (1,28±0,13 против 0,97±0,09, p<0,05). Повышение уровня гемоглобина сопровождалось значимым улучшением интегративного показателя «Психологический компонент здоровья» (1,34±0,17 против 0,87±0,14, p<0,05) и, в меньшей степени, – показателя «Физический компонент здоровья» (1,10±0,08 против 0,96±0,07, p>0,05).

На улучшение показателей КЖ не влияли степень повышения уровня сывороточного железа или ферритина, отсутствие или наличие нежелательных явлений, связанных с терапией (p>0,05).

Нежелательные явления

Анализ побочных эффектов, связанных с применением препарата Тотема, представлен в табл. 4. Наиболее часто больные жаловались на неприятный вкус препарата при его длительном применении – 5 (11%) и потемнение эмали зубов – 4 (9%) случая. Гастроинтестинальные жалобы имели место в 4 (9%) случаях: тошнота, рвота – 2 (5%), диарея – 1 (2%) и запоры – 1 (2%). Два (4%) из 56 пациентов, включенных в исследование и отказавшихся от лечения, также мотивировали свое решение гастроинтестинальными проблемами: тошнота – 1 (2%) и диарея – 1 (2%). Аллергическая реакция (кожная сыпь по типу крапивницы) возникла в 1 (2%) случае, но не имела очевидной связи с применением препарата железа.

Обсуждение полученных результатов

Данные представленного исследования во многом подтверждают ранее опубликованные сообщения, демонстрирующие высокую эффективность препарата Тотема в лечении ЖДА [9, 17]. Через месяц лечения по всей группе пациентов верифицировано восстановление базовых гематологических и биохимических показателей: гематокрит – 35,7±0,9% (норма 35,0–47,0); уровень гемоглобина – 15,0±3,4 г/дл (норма 12,3–15,3); сывороточное железо – 10,3±1,2 мкмоль/л (норма 6,6–26,0); ННЖСС – 52,4±3,7 мкмоль/л (норма 20,0–64,0) и ферритин 13,5±1,5 нг/мл (норма 5–148).

Нормализация гематологических показателей, характеризующих морфологические особенности эритроцитов (MCV, MCH, MCHC и RDW), отмечена в более поздние

сроки, что связано с естественной продолжительностью жизни эритроидных клеток в периферическом русле и постепенным их замещением новыми клетками.

Спектр побочных эффектов, выявленных в данном исследовании, соответствовал таковому, указанному в инструкции к препарату.

Наиболее значимые изменения показателей КЖ больных касались преимущественно социальной и психологической сферы. Показатель «Социальное функционирование», определяющий уровень ограничения социальной активности физическим и эмоциональным состояниями, повысился до 48±2 балла против исходных 40±2 (p<0,05). «Психическое здоровье», описывающее наличие депрессивных и тревожных переживаний и оценивающее психическое благополучие в целом, также увеличилось до 43±2 балла против 37±2 балла до начала терапии (p < 0,05). В меньшей степени лечение сказывалось на показателях физического благополучия, что, по всей видимости, связано с хроническим характером анемии у большинства пациентов (86%) и естественной адаптацией к низкому уровню гемоглобина. На улучшение показателей КЖ непосредственное влияние оказывала величина повышения гемоглобина, но не изменение других показателей, в частности, повышение уровня сывороточного железа или ферритина.

ВЫВОДЫ

1. Тотема в дозе 100 мг элементарного железа в сутки является высокоэффективным и хорошо переносимым препаратом для лечения ЖДА у взрослых: нормализация основных гематологических (гематокрит, уровень гемоглобина) и биохимических (сывороточное железо, ННЖСС, ферритин) показателей происходит уже через 1 месяц лечения.

2. Полное восстановление физиологических депо железа требует проведения терапии в среднем на протяжении 3–6 месяцев. Части больных (39%) с сохраняющейся причиной развития анемии требуется длительная поддерживающая терапия.

3. Улучшение КЖ коррелирует со степенью повышения уровня гемоглобина. Заместительная терапия железом оказывает наибольшее влияние на показатели КЖ, оценивающие социальную и психическую сферы жизни пациентов, нежели на физическую составляющую здоровья.

4. Из нежелательных побочных эффектов в ходе терапии препаратом Тотема у части пациентов в исследуемой группе были отмечены: нетерпимость к вкусу препарата при длительном его применении – 11%, потемнение эмали зубов – 9% и гастроинтестинальные жалобы – 9%. Спектр побочных эффектов в целом соответствовал таковому, изложенному в инструкции к препарату.

5. Для профилактики потемнения эмали зубов можно предложить пациенту способ приема, позволяющий избежать продолжительного контакта препарата с эмалью (например, употребление раствора через трубочку, полоскание полости рта или чистку зубов после приема препарата).

**AClinical efficacy of Tot'hema in the treatment of iron deficiency anemia in adults: hematologic response and improvement in quality of life
S.V. Semochkin**

Tot'hema® is the modern drug of ferrous iron is widely used in Russia. The purpose of this study was to investigate the clinical efficacy and tolerability of this drug. Own experience of using Tot'hema® in the treatment of iron deficiency anemia in adults is presented in this article. The analysis includes an assessment of the frequency of hematologic response and frequency and severity of adverse events and improves quality of life parameters.

Key words: Tot'hema, ferric gluconate, iron deficiency anemia, quality of life, SF-36 questionnaire.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benoist B., McLean E., Cogswell M., et al. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO Global Database on Anaemia. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008.
2. Haas J.D., Brownlie T. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr.* 2001. 131 (2 suppl): 676–688.
3. Тарасова И.С. Железодефицитная анемия у детей и подростков. Вопросы современной педиатрии. – 2011. – 10 (2). – С. 40–48.
4. Halterman J.S., Kaczorowski J.M., Aligne C.A., et al. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. *Pediatrics.* 2001. 107: 1381–1386.
5. Verdon F., Burnand B., Stubi C.L., et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2003. 326: 1124.
6. Algarin C., Peirano P., Garrido M., et al. Iron deficiency anemia in infancy: long-lasting effects on auditory and visual system functioning. *Pediatr Res.* 2003. 53: 217–23.
7. Тарасова И.С., Чернов В.М. Новые направления в диагностике, лечении и профилактике железодефицитных состояний // Педиатрия. – 2006. – № 38 (1). – С. 51–56.
8. Jaber L., Rigler S., Taya A., et al. Iron polymaltose versus ferrous gluconate in the prevention of iron deficiency anemia of infancy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010. 32 (8): 585–588.
9. Зароченцева Н.В., Кашина Е.А., Меньшикова Н.С., Рижинашвили И.Д. Клиническая эффективность препарата тотема в комплексной терапии гинекологических пациенток с постгеморрагической анемией в предоперационном периоде // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 10 (4) – С. 58–61.
10. Casparis D., Del Carlo P., Branconi F., et al. Effectiveness and tolerability of oral liquid ferrous gluconate in iron-deficiency anemia in pregnancy and in the immediate postpartum period: comparison with other liquid or solid formulations containing bivalent or trivalent iron. *Minerva Ginecol.* 1996. 48 (11): 511–518.
11. Karageuzyan K.G. Oxidative stress in the molecular mechanism of pathogenesis at different diseased states of organism in clinics and experiment. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2005. 4 (1): 85–98.
12. Kurtoglu E., Ugur A., Baltaci A.K., Undar L. Effect of iron supplementation on oxidative stress and antioxidant status in iron-deficiency anemia. *Biol Trace Elem Res.* 2003. 96 (1–3): 117–123.
13. Jomova K, Valko M. Importance of iron chelation in free radical-induced oxidative stress and human disease. *Curr Pharm Des.* 2011. 17 (31): 3460–3473.
14. Семочкин С.В., Лория С.С., Курова Е.С. и др. Анализ качества жизни больных хроническим миелодиспластическим синдромом в фазе акселерации на фоне терапии гливектом // Современная онкология. – 2002. 4 (2). – С. 67–70.
15. Ware J.E. User's manual for the SF-36v2 health survey second edition 2007 Ware JE Jr., Kosinski M, Bjorner JB, Turner-Bowker DM, Gandek B, Maruish ME. User's Manual for the SF-36v2™ Health Survey (2nd ed.), Second Edition. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated. 2007.
16. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М.: Гэотар-мед., 2001. – С. 256.
17. Milchev N., Batashki I., Apiojan Zh. Assessment of the efficacy of the Tot'hema at anaemic status with different severity in the obstetric and gynecologic practice. *Akush Ginekol (Sofia).* 2010. 49 (3): 11–15.