КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА МАЛЬТОФЕР

Л. Ловцова, доктор медицинских наук,
В. Кузин, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Осипова, кандидат медицинских наук
Нижегородская государственная медицинская академия
E-mail: lovcovalubov@mail.ru

Изучена клиническая эффективность и безопасность препарата железа (III) гидроксид полимальтозат (Мальтофер) при лечении железодефицитной анемии у детей.

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

Дефицит железа (ДЖ) в начале III тысячелетия остается одной из основных проблем здравоохранения во всем мире и отмечается у 30% населения планеты [5]. Проблема ДЖ актуальна в связи с его широкой распространенностью в популяции и вследствие полиорганной патологии, развивающейся на его фоне, поскольку железо, являясь составной частью многих ферментов, участвует в процессах жизнеобеспечения различных тканей [7, 8, 13]. От содержания железа в организме зависят процессы адаптации, биоритмы обменных процессов, состояние иммунной системы [10, 14].

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

Серьезность последствий ДЖ обусловливает длительную терапию. Однако применение препаратов железа сопровождается развитием побочных реакций, возникновение которых зависит как от самого препарата, так и от его дозы. Доказано, что при использовании препаратов двухвалентного железа побочные эффекты (головная боль, головокружение, гиперемия кожи, аллергические реакции, боль в животе, зубная боль, боль в горле, тошнота, рвота, запор или диарея, слабость, ощущение давления за грудиной, раздражительность) наблюдаются чаще, чем при назначении препаратов трехвалентного железа [1, 12]. Нежелательные побочные реакции существенно снижают приверженность пациентов лечению препаратами железа [2]. Все сказанное делает понятным актуальность изучения клинической эффективности и безопасности железосодержащих препаратов.

Нами исследованы клиническая эффективность и безопасность препарата трехвалентного железа – железа (III) гидроксид полимальтозат (Мальтофер) – при лечении ЖДА у детей.

Работа выполнена на кафедре общей и клинической фармакологии Нижегородской государственной медицинской академии Минздрава России в дизайне ретроспективного наблюдения. Для анализа использованы истории болезни детей, проходивших стационарное лечение на базе Республиканской детской клинической больницы Ижевска в 2000–2004 гг. В исследование включены дети с ЖДА алиментарного происхождения, легкой степени (Hb – 109–90 г/л; эр. – <3,66 • 10^{12}/л; цв. пок. – <0,85; гипохромия эритроцитов; уровень сывороточного железа – СЖ – <14 мкмоль/л) без сопутствующей патологии в возрасте от 1 года до 6 лет (56 человек: 30 мальчиков и 26 девочек). Все пациенты получали препарат трехвалентного железа – железа (III) гидроксид полимальтозат (Мальтофер) – в среднем по 30 капель, 1 раз в сутки (суточная доза – 75 мг Fe^{3+}); курс стационарного лечения составил 21 сут.

Количество эритроцитов, ретикулоцитов, среднее содержание Hb в 1 эритроците (MCH) определяли с помощью цитометра Стимул+. Цв. пок., среднюю концентрацию Hb в 1 эритроците (MCHC), гематокрит (Ht), средний объем эритроцитов (MCV) и коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) рассчитывали по соответствующим формулам. Морфологические особенности эритроцитов изучали при микроскопии мазка крови. Hb, общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС) и концентрацию СЖ оценивали колориметрическим методом, содержание ферритина (СФ) в сыворотке крови – методом твердофазного иммуноферментного анализа. Все показатели исследовали до начала (1-е обследование) и через 21 сут терапии (2-е обследование).

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

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием программ Stadia 7.0/prof и Microsoft Excel и оценкой уровня значимости различий между 2 выборками с помощью параметрических (Стьюдента, Фишера) и непараметрических критериев (Вилкоксона, знаков, Ван-дер-Вардена). Результаты представлены в виде M±m, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка средней величины.

В процессе стационарного лечения препаратом Мальтофер отмечалась редукция таких анемических симптомов, как повышенная утомляемость, слабость, снижение аппетита.

Hb увеличивался по сравнению с результатами 1-го обследования на 5,52±0,76 г/л ($p<0,001$) у мальчиков и на 9,28±1,33 г/л ($p<0,001$) – у девочек (табл. 1). Обращало на себя внимание то, что у девочек общий прирост Hb был значительнее, чем у мальчиков ($p<0,01$). При этом тенденция к повышению уровня Hb отмечена у всех девочек и 97% мальчиков.

Количество эритроцитов при применении препарата Мальтофер повысилось на 0,29±0,06 • 10^{12}/л ($p<0,05$) и 0,22±0,03 • 10^{12}/л соответственно у мальчиков и девочек (см. табл. 1). Увеличение их содержания отмечалось у 70% мальчиков и 73% девочек. Содержание ретикулоцитов у мальчиков увеличилось на 10,79±1,12‰ ($p<0,001$), у девочек – на 13,65±1,25% ($p<0,001$; см. табл. 1) и регистрировалось у всех пациентов. Показатель Ht повысился у мальчиков на 1,19±0,40% ($p<0,01$), у девочек – на 1,61±0,43% ($p<0,01$; см. табл. 1). Цв. пок. при назначении препарата Мальтофер увеличивался на 0,02±0,01 ($p<0,01$) и 0,05±0,01 ($p<0,001$) соответственно у мальчиков и девочек (различия между мальчиками и девочками достоверны при $p<0,01$).

Увеличение MCH у мальчиков составило 0,74±0,19 пг, у девочек – 1,69±0,36 пг ($p<0,001$ по сравнению с данными 1-го обследования и мальчиками) – см. табл. 1.

MCHC повысилось статистически значимо только у девочек – на 1,29±0,53 г/л ($p<0,01$). Увеличение MCV у мальчиков составило 2,47±0,51 мкм^3 ($p<0,01$), у девочек – 2,88±0,70 мкм^3 ($p<0,01$).

Таблица 1

Динамика показателей красной крови (M±m)

Показатель	Этап исследования	Пациенты	
		мальчики	девочки
Hb, г/л	1-е обследование	95,28±1,99	94,02±2,15
	2-е обследование	100,80±1,97*	103,30±2,19*, **
Эр., •10^{12}/л	1-е обследование	3,62±0,09	3,64±0,12
	2-е обследование	3,91±0,08*	3,86±0,11
Рц., ‰	1-е обследование	8,83±1,19	7,83±1,04
	2-е обследование	19,62±1,06*	21,48±1,32*
Ht, %	1-е обследование	29,03±0,58	28,75±0,55
	2-е обследование	30,22±0,56*	30,36±0,75*
Цв. пок.	1-е обследование	0,77±0,02	0,76±0,02
	2-е обследование	0,79±0,02*	0,81±0,02*, **
MCH, пг	1-е обследование	20,30±0,65	20,82±0,83
	2-е обследование	21,04±0,66*	22,51±0,72*, **
MCHC, г/л	1-е обследование	32,93±0,49	32,74±0,70
	2-е обследование	33,67±0,55	34,03±0,62*
MCV, мкм^3	1-е обследование	60,70±1,56	61,12±1,58
	2-е обследование	63,17±1,42*	64,00±1,56*

Примечание. *различия с результатами 1-го обследования; **различия с аналогичным показателем у мальчиков; эр. – эритроциты; рц. – ретикулоциты; цв. пок. – цветовой показатель.

Кроме того, после применения препарата Мальтофер отмечены тенденция к уменьшению частоты микроцитоза, а также снижение частоты гипохромии с выраженностью «три плюса», причем у мальчиков – статистически значимое (с 16,67 до 3,33%; $p<0,05$), и тенденция к уменьшению частоты гипохромии с выраженностью «два плюса». Частота анизоцитоза с выраженностью «три плюса» при этом несколько уменьшилась, а с выраженностью «два плюса» – снизилась статистически значимо (у мальчиков – с 46,67 до 23,33%, у девочек – с 34,62 до 11,54%; $p<0,05$).

Снижение ОЖСС сыворотки составило у мальчиков 3,88±0,48 мкмоль/л ($p<0,01$), а у девочек – 3,64±0,36 мкмоль/л ($p<0,01$) – табл. 2. При этом уменьшилось число пациентов, у которых ОЖСС сыворотки превышала нормальные значения (63 мкмоль/л), причем снижение числа таких пациентов среди мальчиков было статистически значимым (со 100 до 86,67%; $p<0,05$).

Уровень СЖ увеличился на 2,92±0,32 мкмоль/л ($p<0,001$) у мальчиков и на 2,71±0,26 мкмоль/л ($p<0,001$) – у девочек (см. табл. 2).

КНТ повысился у мальчиков на 4,53±0,37% ($p<0,001$), а у девочек – на 4,03±0,29% ($p<0,001$) – см. табл. 2. Повышение уровня СФ составило 1,71±0,19 мкг/л у мальчиков и 1,46±0,13 мкг/л – у девочек (см. табл. 2).

При курсовом применении препарата Мальтофер побочных реакций не зарегистрировано.

Таким образом, анализ результатов исследования свидетельствует о том, что на фоне применения препарата Мальтофер все изученные гематологические показатели подверглись положительной динамике. Более существенный прирост Hb, а также более значительное увеличение цв. пок. и среднего

Сироп
для приема внутрь
Рег. П № 011981/04 от 14.08.2008

Таблетки
жевательные
Рег. П № 011981/03 от 14.08.2008

Капли
для приема внутрь
Рег. П № 011981/01 от 14.08.2008

Раствор
для приема внутрь
Рег. П № 011981/05 от 14.08. 2008

Takeda

Vifor International

Оригинальное из Швейцарии железо

Сокращенная информация по назначению:
Показания к применению: лечение латентного и клинически выраженного дефицита железа, профилактика дефицита железа во время беременности, лактации, в детородном периоде у женщин, у детей, в подростковом возрасте, у взрослых. Противопоказания: перегрузка железом, нарушение утилизации железа, нежелезодефицитные анемии. Побочные эффекты: очень редко могут отмечаться признаки раздражения желудочно-кишечного тракта, такие как ощущение переполнения, давления в эпигастральной области, тошнота, запор или диарея; возможно темное окрашивание стула, обусловленное выделением не всосавшегося железа. Способ применения и дозы: препарат предназначен для приема внутрь. Суточную дозу можно принимать всю сразу во время или тотчас после еды. С помощью мерного колпачка, прилагаемого к препарату Мальтофер® сироп, можно рассчитать точную дозу препарата. Капли для приема внутрь, сироп и раствор для приема внутрь можно смешивать с фруктовыми и овощными соками или с безалкогольными напитками. Таблетки жевательные можно разжевывать или глотать целиком. Суточная доза препарата зависит от степени дефицита железа. Особые указания: при назначении препаратов Мальтофер® больным сахарным диабетом следует учитывать, что он может увеличивать уровень глюкозы в крови.
Дата выпуска рекламы: февраль 2013.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения.
Полная информация в инструкции по применению.
ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1.
Тел.: (495) 933 5511, факс.: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru

Таблица 2

Динамика показателей обмена и запасов железа в организме (M±m)

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

Примечание. *Достоверность различий с результатами 1-го обследования.

содержания Hb в 1 эритроците зарегистрировано у девочек. Различия по полу динамики указанных гематологических показателей, по-видимому, связаны с особенностями фармакокинетики препаратов трехвалентного железа, при применении которых прежде всего происходит насыщение депо [11]. При этом запасы железа у мужчин значительно (на 100–200%) превышают таковые у женщин [3], в связи с чем насыщение депо и Hb железом у мужчин, по-видимому, происходит медленнее, чем у женщин.

Положительным является факт отсутствия побочных эффектов применения препарата Мальтофер в течение курса лечения. По-видимому, это связано с тем, что Мальтофер – препарат нового поколения, представляющий собой макромолекулярный комплекс гидроокиси трехвалентного железа, который практически не диссоциирует в просвете желудочно-кишечного тракта и, следовательно, не высвобождает свободного железа и не вызывает раздражения слизистой. Физиологические процессы саморегулирования всасывания при этом полностью исключают возможность передозировки и отравления, прекращая резорбцию препарата по принципу обратной связи [4].

Кроме того, доказано, что препарат Мальтофер является менее токсичным, чем солевые препараты железа. В частности, установлено, что средняя смертельная доза сульфата железа – 230 мг/кг, глюконата – 430 мг/кг, фумарата – 630 мг/кг, а Мальтофера – 2000 мг/кг [15].

Продолжительность лечения препаратом Мальтофер составляет 3–5 мес до насыщения депо и Hb железом.

Таким образом, препарат Мальтофер на протяжении курса стационарного лечения обусловливает положительную динамику показателей не только красной крови, но и обмена, а также запасов железа в организме при отсутствии побочных эффектов, что свидетельствует о его клинической эффективности и безопасности. Выявлены различия динамики гематологических показателей на фоне препарата Мальтофер в зависимости от пола пациентов: более существенное их восстановление у девочек, чем у мальчиков, что необходимо учитывать в процессе лечения детей с ЖДА.

Литература

1. Верткин А.Л., Городецкий О.В., Годулян О.В. Сравнительная эффективность и переносимость различных железосодержащих препаратов у больных железодефицитной анемией // Рус. мед. журн. – 2004; 12 (5): 309–15.
2. Городецкий В.В., Годулян О.В. Железодефицитные состояния и железодефицитные анемии: диагностика и лечение. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2004; 28 с.
3. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Ч. 2. Основы патохимии. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2000; 688 с.
4. Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Малова Н.Е. Выбор препарата железа для ферротерапии железодефицитной анемии у детей // Педиатрия и неонатол. – 2003; 2: 17–21.
5. Лечение железодефицитной анемии. Международные рекомендации // Клин. фармакол. и тер. – 2001; 1: 40–1.
6. Румянцев А.Г. Роль дефицита железа в структуре расстройств здоровья у детей // Дефицит железа и железодефицитная анемия у детей. – М.: Славянский диалог, 2001; с. 25–35.
7. Румянцев А.Г., Чернов В.М. Железодефицитные состояния у детей раннего возраста. Лекции по педиатрии. Патология новорожденных и детей раннего возраста. Под ред. В.Ф. Демина, С.О. Ключникова / М., 2001; с. 54–63.
8. Самсыгина Г.А. Железодефицитная анемия у детей: профилактика и лечение // Леч. врач. – 2001; 5: 18–23.
9. Серов В.Н., Орджоникидзе Н.В. Анемия: акушерские и перинатальные аспекты // Мед. реф. журн. – 2004; 12 (1): 12–5.
10. Devaki P., Chandra R., Geisser P. Effect of oral supplementation with iron(III)-hydroxide polymaltose complex on the immunological profile of adolescents with varying iron status // Arzneimittelforschung. – 2007; 57 (6A): 417–25.
11. Johnson G., Jacobs P. Bioavailability and the mechanisms of intestinal absorption of iron from ferrous ascorbate and ferric polymaltose in experimental animals // Exp. Hematol. – 1990; 18: 1064–9.
12. Jones T., Parma S. Oral mucosal ulceration due to ferrous sulphate tablets: report of a case // Dent Update. – 2006; 33 (10): 632–3.
13. Surico G. et al. Parenteral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in children // Ann. Hematol. – 2002; 81: 154–7.
14. Wang H. et al. Atten nuated inflammatory responses in hemochromatosis reveal a role for iron in the regulation of macrophage cytokine translation // J. Immunol. – 2008; 181 (4): 2723–31.
15. Whittaker P. et al. Acute toxicity of carbonyl iron and sodium iron EDTA compared with ferrous sulfate in young rats // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2002; 36 (3): 280–6.

THE CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF MALTOFER

***L. Lovtsova**, MD; Professor **V. Kuzin**, MD; **E. Osipova**, Candidate of Medical Sciences*
Nizhny Novgorod State Medical Academy

The clinical efficacy and safety of iron (III) hydroxide polymaltose complex (Maltofer) in the treatment of iron-deficiency anemia were investigated in children.

Key words: iron-deficiency anemia, iron preparation, clinical efficacy and safety.