



Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

# Эволюция внутривенных препаратов железа

И.С. Тарасова, В.М. Чернов

Адрес для переписки: Ирина Станиславовна Тарасова, irtarasova@mail.ru

*В статье описаны четыре типа комплексов парентеральных препаратов железа, в том числе внутривенных. Рассмотрены показания к применению внутривенных препаратов железа, особенности строения железа карбоксимальтозата, эффективность и безопасность его использования при различных заболеваниях, доказанные на основании метаанализа рандомизированных клинических исследований.*

**Ключевые слова:** типы комплексов железа, внутривенные препараты железа, железа карбоксимальтозат

В ноябре 2000 г. в США был создан Национальный совет противодействия анемии (National Anemia Action Council – NAAC). В состав совета входят 30 ведущих специалистов-экспертов по диагностике и лечению анемии в области гематологии, нефрологии, онкологии, кардиологии, ревматологии, гастроэнтерологии, инфекционных болезней, хирургии, гериатрии, педиатрии. Эксперты стали инициаторами создания и опубликования в 2004 г. монографии «Анемия – скрытая эпидемия». Эта книга была переведена на русский язык и выпущена в России большим тиражом [1]. В издании авторы отмечают несколько принципиальных позиций относительно анемии. Во-первых, анемия часто не распознается и поэтому не лечится. Во-вторых, анемия сопровождается многие хронические болезни и состояния.

В-третьих, если анемию не лечить, возможны серьезные последствия – более тяжелое течение хронического заболевания, снижение качества и продолжительности жизни пациента. В-четвертых, анемию можно лечить с помощью современных методов. В настоящее время для лечения анемии применяются следующие методы:

- ✓ переливание эритроцитной массы. Плюсы метода: широкое внедрение в клиническую практику, немедленный эффект, относительно невысокая стоимость. Минусы: возможность трансмиссии инфекционных агентов, супрессия гемопоэза реципиента, посттрансфузионные осложнения, необходимость определения группы крови и резус-фактора, дефицит донорских кадров [2, 3];
- ✓ применение гемоглобин-ассоциированного переносчика

кислорода (Гемопюр). Плюсы: дешевое сырье (эритроциты быка) для приготовления препарата, отсутствие необходимости определять группу крови и резус-фактор, быстрый эффект, стимуляция образования собственных эритроцитов, большой срок годности (три года). Минусы: введение ксеногенного материала, небольшой опыт клинического применения, отсутствие данных о применении у детей, подорожков, беременных и кормящих женщин [4];

- ✓ использование эритропоэтина (ЭПО). Плюсы: возможность использования препарата в любой момент (при его наличии) и отсутствие необходимости в переливании эритроцитной массы. Минусы: высокая стоимость препарата и курса лечения, отсроченный эффект (не ранее чем через одну-две недели), необходимость сочетания с препаратами железа, не всегда эффективное применение [5];
- ✓ применение пероральных препаратов железа. Плюсы: самый доступный и дешевый метод. Минусы: не всегда эффективен, медленное наступление эффекта [6];
- ✓ применение внутривенных препаратов железа. Плюсы: доступность препаратов, относительно низкая стоимость лечения, полное отсутствие риска



трансмиссии инфекций и супрессии гемопозеза больного, быстрая доставка железа в костный мозг, возможность применения в сочетании с ЭПО. Минусы: отсроченный эффект [7].

Особенности лечения внутривенными препаратами железа сформулировал I.C. Macdougall [8]:

- ✓ такое лечение наиболее гарантированно доставляет железо в костный мозг;
- ✓ большие, получающие внутривенные препараты железа, нуждаются в тщательном клиническом наблюдении;
- ✓ может индуцироваться кратковременное появление свободного железа;
- ✓ в силу высокой токсичности некоторые препараты применяются только в низких дозах (глюконат железа);
- ✓ возможны осложнения: перегрузка железом, анафилактические реакции (вызываемые декстраном), отдаленная токсичность, повышение риска инфекций и др.

### Свойства и особенности парентеральных препаратов железа

Выделяют четыре группы парентеральных препаратов железа с учетом кинетических (лабильные, стабильные) и термодинамических (слабые, сильные) свойств. Препараты этих групп различаются стабильностью комплекса, молекулярной массой, токсичностью, гистотоксичностью, фармакокинетикой и наличием нежелательных явлений.

*Комплексы 1-го типа:* декстран железа и декстрин железа. Оба комплекса стабильные, с молекулярной массой более 100 кД. Известны также комплексы декстрана железа для внутривенного введения: низкомолекулярные – с молекулярной массой до 200 кД и высокомолекулярные – с молекулярной массой более 200 кД [9]. Эти комплексы отличаются высокой структурной гомогенностью, поэтому содержащееся в них железо выделяется очень медленно. Период полурас-

пада декстрана железа составляет 3–4 дня. Высокая стабильность комплекса и медленное выделение содержащегося в нем железа позволяют относить комплексы декстрана железа к клинически безопасным. Развитие нежелательных явлений вследствие применения таких комплексов маловероятно. Однако из-за высокой молекулярной массы эти комплексы могут в редких случаях вызывать аллергические реакции. Реактогенность комплексов декстрана железа также зависит от способа введения. При внутривенном введении реакции наблюдаются чаще. Следует отметить, что с увеличением молекулярной массы реактогенность комплексов декстрана железа при внутривенном введении возрастает [9]. Декстрины железа лишены этого [10].

*Комплексы 2-го типа:* комплексы железа средней стабильности, такие как железа(III) гидроксид сахарозный комплекс с молекулярной массой от 30 до 100 кД. Время полураспада этих комплексов около шести часов. Железо преимущественно доставляется в ретикулоэндотелиальную систему (РЭС) и печень трансферрином и апоферритином, а также обнаруживается в почках и костном мозге. Железо быстро метаболизируется и становится доступным для эритропоэза. При медленном введении обычной терапевтической дозы железа с помощью инъекции или инфузии транспортная система не перегружается и свободные ионы железа не поступают в кровоток. Стабильность комплекса и распределение железа делают эту группу комплексов железа относительно безопасной. Кроме того, поскольку комплексы не содержат биологических полимеров, анафилактические реакции достаточно редки [9, 11].

*Комплексы 3-го типа:* лабильные и слабые комплексы железа с молекулярной массой менее 50 кД, например, глюконат железа(III), цитрат железа(III) и сорбитол железа(III). Применение глюконата железа в дозах, в которых используются комплексы 1-го и

2-го типов, вызывает тяжелый и обширный некроз печени. Железо обнаруживается не только в РЭС, но и в паренхиме печени, что ведет к индуцируемому свободными радикалами перекисному окислению липидов. Цитрат железа и сорбитол железа имеют очень низкую молекулярную массу (около 8,7 кД) и быстро выводятся почками. Поэтому очень небольшое количество железа может быть захвачено эндогенными железосвязывающими белками.

*Комплексы 4-го типа* совмещают как минимум два комплекса разных типов (например, глюконат железа + сахарат железа или цитрат железа + сорбитол железа + декстрин железа); выделяют железо, которое может быть захвачено всеми типами белков; связь с трансферрином или апоферритином возможна только в случае применения очень малых доз. Лишнее железо захватывается белками, такими как альбумин, и метаболизируется.

При соблюдении рекомендуемой дозы препараты 1-го и особенно 2-го типа оптимальны для внутривенного введения в силу биохимических особенностей. Комплексы 3-го типа должны назначаться преимущественно внутримышечно, поскольку при внутривенном введении они быстро выводятся почками из-за низкой молекулярной массы. Однако и при внутримышечном введении абсорбция комплексов этого типа может существенно различаться. Как следствие, риск возникновения местных и системных нежелательных явлений, таких как боль, некроз, изменение цвета кожи в месте инъекции. Для комплексов 3-го и 4-го типов характерно главным образом токсическое повреждение клеток. Эти комплексы чаще других вызывают токсические побочные эффекты. Высокая почечная экскреция исключает возможность рекомендовать их для клинического использования [10, 12].

В связи с ненадежностью комплексов 3-го и 4-го типов и механизмами распределения желе-

медиа



за при использовании ни один из комплексов не может быть охарактеризован как клинически безопасный. Даже в случае применения очень малых доз возможны токсические реакции. Внутривенное применение этих комплексов не рекомендуется.

Совершенствование препаратов железа, в том числе парентеральных, привело к тому, что острая токсичность препаратов, определяемая по LD<sub>50</sub>, значительно снизилась и выходит за пределы терапевтических доз (табл. 1) [13].

### Анафилактикоидные реакции

При использовании высокомолекулярного декстрана железа анафилактикоидные реакции наблюдались в 0,6–2,3% случаев [14], низкомолекулярного декстрана железа – менее чем в одном случае на 10 000 [15], сахарозного комплекса железа – в 0,0046% случаев (17 случаев на 367 000 больных, или 0,46 случая на 10 000) [7].

### Виды внутривенного введения препаратов железа

Перечислим виды внутривенного введения препаратов железа:

- внутривенная инъекция: 100 мг железа, струйно, медленно, не менее чем за 5 мин;
- внутривенная инфузия: 100–200 мг железа, капельно, в 100–

200 мл физиологического раствора, в течение не менее чем от 15 до 60 мин;

- внутривенная однократная инфузия общей дозы железа с введением 500–1000 мг железа.

### Показания к назначению парентеральных препаратов железа

Показаниями к назначению парентеральных препаратов железа, в том числе внутривенных, являются:

- тяжелые формы железодефицитной анемии (ЖДА) (менее 3% больных);
- неэффективность или переносимость пероральных препаратов железа;
- наличие язвенной болезни и операций на желудочно-кишечном тракте, даже в анамнезе;
- необходимость быстрого насыщения организма железом.

Лечение парентеральными препаратами железа должно быть безопасным. Для этого следует:

- использовать парентеральные препараты только при наличии показаний;
- обязательно применять тест-дозу, если это указано в инструкции по применению препарата;
- использовать современные препараты железа;

- не превышать общий дефицит железа в организме, рассчитанный по формуле;
- не превышать коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ).

Интерес представляет история создания гидроксид сахарозного комплекса. В 1950 г. в лаборатории профессора К. Hausmann (К. Гаусманн) был разработан гидроксид сахарозный комплекс для внутривенного введения. Этот препарат получил название железо Гаусманна (Ferrum Hausmann). Позднее на базе лаборатории профессора К. Hausmann была создана компания «Вифор (Интернэшнл) Инк» (Швейцария).

Гидроксид сахарозный комплекс железа – это высокомолекулярный комплекс (молекулярная масса 45–50 кД), состоящий из центрально расположенного ядра трехвалентной гидроокиси железа, окруженного молекулами сахарозы. По строению комплекс похож на молекулу сывороточного ферритина (СФ) – естественного белка (металлопротеина), ответственного за хранение железа в организме, но вместо белковой оболочки, окружающей ядро, использована оболочка из полисахарида. Считается, что это снизило иммуногенность молекулы [7]. Современные препараты железа для внутривенного введения представлены в табл. 2.

### Новая молекула – железа карбоксимальтозат

После создания гидроксид сахарозного комплекса было показано, что, используя различные полисахариды в качестве оболочки в молекуле препарата железа, можно создавать препараты с различными свойствами. Таким образом были получены гидроксид полимальтозный комплекс для перорального применения и железа карбоксимальтозат для внутривенного введения (см. рисунок). Комплекс состоит из 1000 атомов железа с высоким содержанием железа – около 27%, молекулярная масса комплекса примерно 150 кД. Таким строением молекулы объясняются определенные

Таблица 1. Острая токсичность некоторых препаратов железа

Препарат железа	LD <sub>50</sub> для белой мыши, мг железа на 1 кг массы тела
Соль железа	
Сульфат железа	11
Глюконат железа	13
Моно- и олигонуклеотидные комплексы	
Fe(III) EDTA	40–50
Fe(III) амоний цитрат	16,5
Fe(III) сахарат-глюконат	Более 50
Многоядерные комплексы	
Сахарозный комплекс (Венофер®)	Более 200
Железа карбоксимальтозат (Феринжект®)	Более 1000



Таблица 2. Некоторые современные препараты железа для внутривенного введения

Препарат	Состав	Количество в ампуле
Аргеферр*	Железа(III) гидроксид сахарозный комплекс	100 мг в 5 мл
Венофер**	Железа(III) гидроксид сахарозный комплекс	100 мг в 5 мл 40 мг в 2 мл
КосмоФер*	Железа(III) гидроксид декстран (низкомолекулярный)	100 мг в 2 мл
Ликферр100*	Железа(III) гидроксид сахарозный комплекс	100 мг в 5 мл
Феринжект***	Железа(III) карбоксималтозат	500 мг в 10 мл 100 мг в 2 мл

\* Противопоказан или назначается с осторожностью детям до 18 лет в связи с недостаточностью данных об эффективности и безопасности.

\*\* У детей с трехлетнего возраста не более 3 мг/кг массы тела.

\*\*\* Противопоказан детям до 14 лет.

свойства. При физиологическом значении рН около 7,0 гидроксид железа обычно не растворим. В комбинации с органическими молекулами, такими как карбоксималтоза, он может поступать в раствор в виде коллоидных частиц. Большинство оксидов и гидроксидов железа в организме человека находится в ядре СФ. Матрикс препарата гидроксида железа обеспечивает такую же растворимость, как и у СФ. После поглощения макрофагами железа карбоксималтозат переносится к СФ. Период высвобождения моноядерных гидроксидов железа из карбоксималтозы составляет от 7 до 21 часа [16].

Железа карбоксималтозат зарегистрирован в России, имеет регистрационный номер ЛСР-008848/10-300810 и торговое название Феринжект® (Ferinject). Производитель препарата – компания «Вифор (Интернэшнл) Инк» (Швейцария). Препарат выпускается во флаконах по 2 или 10 мл (100 или 500 мг препарата соответственно). Разрешено внутривенное, медленное, струйное или капельное введение. Показанием к применению препарата Феринжект® является ЖДА в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть использованы [16]. Противопоказаниями к применению препарата Феринжект® являются анемии, не связанные с дефи-

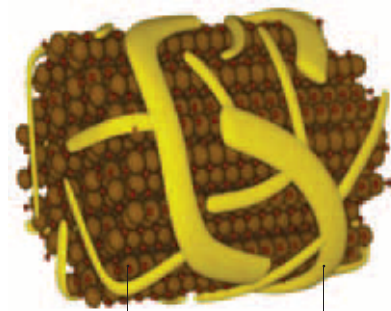
цитом железа, перегрузка железом или нарушения утилизации железа, повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, беременность в первом триместре, возраст до 14 лет [16].

Особенностями препарата Феринжект® являются отсутствие необходимости применения тест-дозы, возможность введения в течение 15 минут, применение до 1000 мг препарата один раз в неделю.

Препарат Феринжект® применяют в лечении ЖДА (любой), анемии при воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), хронической болезни почек, акушерских и гинекологических ситуациях, сердечной недостаточности, анемии, вызванной противоопухолевой терапией.

Изучены эффективность и безопасность внутривенного введения железа карбоксималтозата (Феринжект®). В метаанализ были включены 14 рандомизированных контролируемых исследований [17]. Согласно рандомизации пациенты с анемией, в том числе ЖДА, и различными заболеваниями (хроническая болезнь почек, воспалительные заболевания кишечника, сердечная недостаточность, акушерские и гинекологические ситуации) получали железистый карбоксималтозат (n = 2348), пероральные препараты железа (n = 832), внутривенный препарат сахара железа (n = 384) или

плацебо (n = 762). Феринжект® вводили в дозе, рассчитанной по формуле, но не более 1000 мг в неделю. В конце исследования в группе пациентов, получавших Феринжект®, прирост концентрации гемоглобина, концентрации СФ и НТЖ был больше, чем в группе пациентов, получавших пероральные препараты железа – в среднем на 4,8 г/л (95% доверительный интервал (ДИ) 33–63), 163 мкг/л (95% ДИ 153–173) и 5,3% (95% ДИ 3,7–6,8) соответственно. Количество случаев запора, поноса, тошноты и рвоты при использовании препарата Феринжект® было значительно меньше, чем при пероральном приеме препаратов железа.



Ядро, состоящее из гидроксида железа

Карбоксималтоза в виде лент

Рисунок. Схематическое строение молекулы железа карбоксималтозата

недидиатр





Применение внутривенных препаратов железа полностью соответствует развитию современной трансфузионной медицины, которая за свою богатую историю проделала три этапа: этап 1 – переливание цельной крови, этап 2 – компонентная гемотерапия с применением отдельно эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, плазмы, кровезаменителей, этап 3 – препаратная гемотерапия с отказом (по возможности) от клеточных субстратов и с использованием ЭПО, колониестимулирующих факторов, внутривенных препа-

ратов железа, модифицированного гемоглобина, перфторанов [2, 3].

### Заключение

Эволюция внутривенных препаратов железа способствовала появлению высокоэффективных и безопасных препаратов, а разработки последних лет позволили сделать возможным одномоментное введение всего недостающего количества железа в организм. Получены убедительные доказательства того, что внутривенное введение железа карбоксимальтозата эффективно в лечении анемии при многих заболеваниях. Частота

развития таких нежелательных явлений, как запор, диарея, тошнота, рвота, была значительно меньше при введении железа карбоксимальтозата, чем при пероральном приеме препаратов железа. Преимуществами препарата Феринжект® являются возможность применения высоких доз, быстрое одномоментное введение, отсутствие необходимости применения тест-дозы. В современной сопроводительной терапии появилась возможность коррекции анемии с помощью препарата железа нового поколения – железа карбоксимальтозата. ✪

### Литература

1. Анемия – скрытая эпидемия / пер. с англ. под ред. В.М. Чернова. М.: МераПро, 2004.
2. Румянцев А.Г., Аграненко В.А. Гемотрансфузионная терапия в педиатрии и неонатологии. М.: Макс Пресс, 2002.
3. Бахрамов С.М., Сабиров Д.М., Донсков С.И. Трансфузионная медицина. 3-е изд. Ташкент: Шарк, 2013.
4. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. Гемопюр – кровезаменитель на основе гемоглобина // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2012. Т. 7. № 2. С. 74–81.
5. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
6. Мальтофер. Монография по препарату. 3-е изд. М.: МераПро, 2001.
7. Венофер. Монография по препарату. 2-е изд. М.: МераПро, 2001.
8. Macdougall I.C. Strategies for iron supplementation: oral versus intravenous // *Kidney Int. Suppl.* 1999. Vol. 69. P. S61–66.
9. Danielson B.G. Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. Suppl. 2. P. S93–98.
10. Danielson B.G. Intravenous iron therapy – efficacy and safety of iron sucrose // *Prevention and management of anemia in pregnancy and postpartum hemorrhage.* Zurich: Schellenberg, 1998. P. 93–106.
11. Danielson B.G., Salmonson T., Derendorf H., Geisser P. Pharmacokinetics of iron(III)-hydroxide sucrose complex after a single intravenous dose in healthy volunteers // *Arzneimittelforschung.* 1996. Vol. 46. № 6. P. 615–621.
12. Hoigné R., Breymann C., Künzi U.P., Brunner F. Parenteral iron therapy: problems and possible solutions // *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1998. Vol. 128. № 14. P. 528–535.
13. Крайтон Р., Даниельсон Б.Дж., Гайссер П. Лечение препаратами железа: особый акцент на внутривенной терапии / пер. с англ. Тверь: Триада, 2007.
14. Burns D.L., Mascioli E.A., Bistrian B.R. Parenteral iron dextran therapy: a review // *Nutrition.* 1995. Vol. 11. № 2. P. 163–168.
15. Vaage-Nilsen O. Acute, severe and anaphylactoid reactions are very rare with low-molecular-weight iron dextran, CosmoFer // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. № 10. P. 3372.
16. Монография по препарату Феринжект. М.: Vifor Pharma, Takeda, 2013.
17. Moore R.A., Gaskell H., Rose P., Allan J. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data // *BMC Blood Disord.* 2011. Vol. 11. № 4.

### Evolution of Intravenous Iron Preparations

I.S. Tarasova, V.M. Chernov

Federal Research and Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Contact person: Irina Stanislavovna Tarasova, irtarasova@mail.ru

The article describes four types of iron complexes for parenteral therapy, including intravenous route, indications for the use of intravenous iron preparations, the structure of ferric carboxymaltose, the efficacy and safety of its use in various diseases, proven by meta-analysis of randomized clinical trials.

**Key words:** types of iron complexes, intravenous iron preparations, ferric carboxymaltose