

Актуальные представления о фармакологической коррекции железодефицитных состояний в гинекологической практике

А.С. Духанин[✉]

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Рассматриваются особенности фармакокинетики железа и фолиевой кислоты (ФК), которые влияют на проведение эффективной микронутритивной поддержки: молекулярные механизмы абсорбции и распределения, гомеостатические процессы сохранения плазменного уровня витаминов и минералов по механизму обратной связи, в том числе за счет регуляции депонирования. Важной характеристикой феррокинетики является наличие единственного экспортера железа – ферропортина, активность которого контролируется семейством железорегуляторных белков. Различают системную ферротерапию и пероральный способ доставки железа. В общем виде комплексы парентерального препарата железа состоят из ядра, представленного оксидом/гидроксидом Fe(III), которое стабилизируется углеводной полимерной оболочкой. После поступления в кровоток комплексы железа поглощаются резидентными макрофагами ретикулоэндотелиальной системы печени, селезенки и костного мозга. Системные формы препаратов Fe(III) представляют собой пролекарства, из которых активный фрагмент, т.е. железо, высвобождается в лизосомальном матриксе фагоцитов. Пероральные формы железа делятся на содержащие двух- и трехвалентное железо. Обсуждается влияние факторов, определяющих отличия в усвоении пероральных форм двухвалентного и трехвалентного железа, спектр нежелательных побочных эффектов, а также ключевые фармацевтические подходы для повышения переносимости и приверженности ферротерапии. К ним относятся применение препаратов на основе органических соединений Fe(II), имеющих более низкую скорость диссоциации, чем неорганические соли железа, замедление высвобождения активной фармацевтической субстанции Fe(II) из лекарственной формы. В обзоре особое внимание уделяется фолатам как синергистам железа, разбираются особенности фармакокинетики ФК, молекулярные основы синергизма, обосновывается применение комбинированных препаратов железа и ФК.

Ключевые слова: микронутриенты, феррокинетика, системная ферротерапия, пероральные формы железа, фолиевая кислота, синергизм, комбинированные препараты

Для цитирования: Духанин А.С. Актуальные представления о фармакологической коррекции железодефицитных состояний в гинекологической практике. Гинекология. 2021; 23 (4): 300–306. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201064

REVIEW

Current views on the pharmacological correction of iron deficiency conditions in gynecological practice

Aleksandr S. Dukhanin[✉]

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The review considers features of iron and folic acid (FA) pharmacokinetics, which affect the effective micronutrient support: molecular mechanisms of absorption and distribution, homeostatic processes of maintaining plasma vitamin and mineral levels by the feedback mechanism, including by regulating the deposition. An important characteristic of ferrokinetics is the presence of unique iron exporter ferroportin which is controlled by a family of iron regulatory proteins. Systemic ferrotherapy and oral route of iron delivery are distinguished. In general, parenteral iron preparation complexes consist of Fe(III) oxide/hydroxide core stabilized by a carbohydrate polymer shell. Once entering the bloodstream, iron complexes are absorbed by resident macrophages of the reticuloendothelial system of the liver, spleen and bone marrow. Systemic Fe(III) preparations are prodrugs, the active part of which, i.e. iron is released in the lysosomal matrix of phagocytes. Oral iron preparations are divided into those containing bivalent (ferrous) and trivalent (ferric) iron. The article discusses factors determining the differences in the absorption of oral ferrous and ferric iron preparation, the spectrum of side effects, as well as key pharmaceutical approaches to increase the tolerance and adherence of ferrotherapy. These include using preparations containing Fe(II) organic compounds that have a lower dissociation rate than inorganic iron salts as well as slowing down the release of the active Fe(II) pharmaceutical substance from the drug. The review pays special attention to folates as iron synergists and examines the features of FA pharmacokinetics, the molecular basis of synergism, and substantiates the use of combined iron and FA preparations.

Key words: micronutrients, ferrokinetics, systemic ferrotherapy, oral iron preparations, folic acid, synergism, combined preparations

For citation: Dukhanin AS. Current views on the pharmacological correction of iron deficiency conditions in gynecological practice. Gynecology. 2021; 23 (4): 300–306. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201064

Одной из наиболее актуальных проблем, обусловленных дефицитом железа, является анемия. Несмотря на большое внимание, которое Всемирная организация здравоохранения и региональные медицинские сообщества уделяют проблеме железодефицитной анемии, ежегодно она является причиной более 100 тыс. материнских

смертей и еще большего числа случаев ассоциированной заболеваемости. Профилактика и лечение железодефицитных состояний, а также ассоциированных с ними осложнений беременности более эффективны при начале проведения на латентной стадии, чем на манифестной. Для профилактики развития железодефицитных состояний всем женщинам

Информация об авторе / Information about the author

[✉] Духанин Александр Сергеевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. молекулярной фармакологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: das03@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-2433-7727

[✉] Aleksandr S. Dukhanin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: das03@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-2433-7727

группы риска показан прием комбинированных препаратов, содержащих железо и фолиевую кислоту (ФК), начиная со II триместра беременности.

Особенности фармакокинетики микронутриентов

Для проведения эффективной микронутритивной поддержки необходимо учитывать ключевые особенности фармакокинетики микронутриентов (биометаллов и витаминов).

Каждый фармакокинетический этап (абсорбция, распределение, метаболизм и выделение) включает эндогенные регуляторные механизмы [1]:

- 1) механизмы *абсорбции* – транспортные белки, встроенные в апикальную мембрану кишечного эпителия;
- 2) механизмы *распределения* – образование комплексов со специфическими переносчиками в плазме крови (трансферрин – TF – для железа, церулоплазмин для меди, RBP4-TTR для ретинола, витамин D-связывающий белок);
- 3) механизмы *депонирования*: например, печенью – для фолатов и ретинола, костной тканью – для кальция, ферритином (FTN) – для трехвалентного железа – Fe(III);
- 4) механизмы поддержания плазменного уровня витаминов и минералов по механизму обратной связи за счет изменений активности абсорбции в кишечнике, выделения путем почечной экскреции или выведения с желчью (например, для кальция, витамина D).

Физиологический уровень витаминов и минералов в организме поддерживается в узком интервале значений за счет гомеостатических регуляторных механизмов.

Биодоступность витаминов и минералов зависит от состояния организма и его обеспеченности конкретными микронутриентами, т.е. является *регулируемой*.

Феррокинетика

В геноме человека представлены по крайней мере 27 генов, отвечающих за транспорт и гомеостаз железа [2]. Схематично обмен железа в организме представлен на рис. 1.

Основные источники железа плазмы крови – энтероциты (абсорбция экзогенного Fe) и макрофаги (железо эндогенного происхождения).

Цитохром двенадцатиперстной кишки (DcytB) конвертирует ионы Fe(III) в ионы Fe(II), которые с помощью транспортера дивалентных металлов 1-го типа (DMT1 или SLC11A2) поступают внутрь энтероцитов.

DMT1, по-видимому, является единственным белком, который выполняет эту важную функцию, поскольку нокаут кодирующего гена приводит к потере способности усваивать достаточное количество железа, получаемого с пищей, и становится причиной прогрессирующей тяжелой анемии [4].

Экспорт железа в плазму опосредуется через единственный экспортер железа, ферропортин, и контролируется его лигандом гепсидином – пептидом, состоящим из 25 аминокислот, который выделяется в плазму крови главным образом гепатоцитами [4]. Гепсидин связывается с ферропортином и контролирует концентрацию ферропортина, способствуя его эндоцитозу. Стимулируя деградацию ферропортина, гепсидин уменьшает количество железа в плазме, связанного с TF.

Активность железорегуляторных белков напрямую зависит от цитоплазматического уровня железа; они управляют экспрессией генов, кодирующих основные белки гомеостаза железа: FTN, ферропортина, DMT1 и др. [5].

Еще один участник феррокинетики – гепестин – участвует в окислении Fe(II) в Fe(III), поскольку TF способен соединяться лишь с Fe(III), является ферментом ферроксидазой и содержит 6 ионов меди. Два иона Fe(III) связываются с одной молекулой апотрансферрина, образуя комплекс 2Fe(III)-TF. Последующее узнавание и внутриклеточная транслокация опосредованы TF-рецептором на поверхности предшественников эритроцитов, в гепатоцитах, эпителии почечных канальцев. Последующая диссоциация комплекса происходит в кислой среде эндосом.

Общее содержание железа составляет 4–5 г. В крови нет железа в свободном виде, сывороточное Fe(III) циркулирует в комплексе с TF. Fe(III) также входит в состав FTN (депонированная форма железа). Fe(III) в депо составляет более 30% общего количества железа, включая FTN ретикулоэндотелиальной системы – РЭС (макрофаги печени, селезенки, костного мозга), сыворотки крови, слизистой оболочки тонкой кишки. Уровень FTN в крови отражает количество депонированного железа, что используется в клинико-лабораторной диагностике форм железодефицитных состояний. Примерно 50% общего содержания железа находится в эритроцитах и эритроблестах, оставшаяся часть приходится на железо в комплексе с цитохромами/гемопротеинами (P450, гемы c, b митохондрий), миоглобином.

В эритроцитах Fe(II) связано с гемоглобином. На поверхности зрелых эритроцитов отсутствуют рецепторы к комплексу

Рис. 1. Обмен железа в организме. Адаптировано из [3].

Fig. 1. Iron metabolism in the body. Adapted from [3].

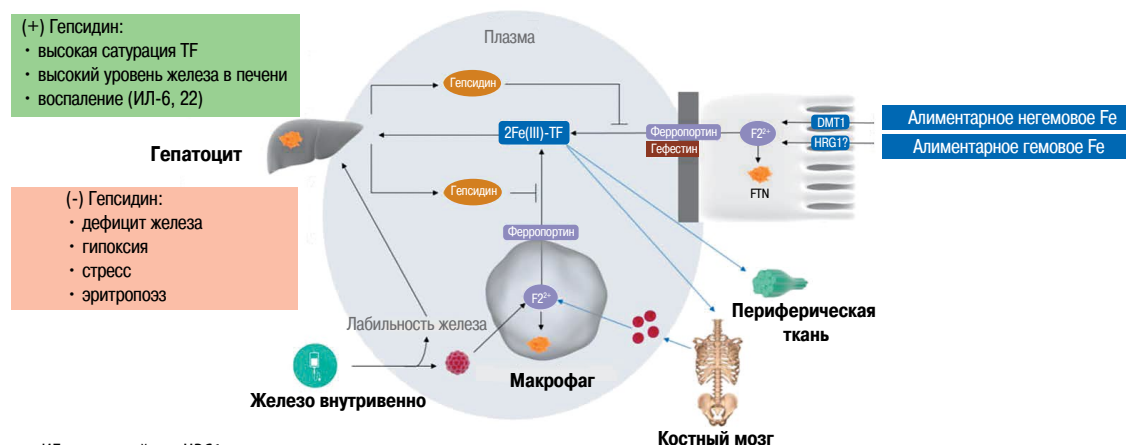
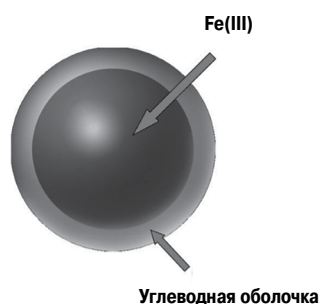


Рис. 2. Принципиальное строение препаратов железа (III) [10].
Fig. 2. The fundamental structure of iron (III) preparations [10].



Fe(III)-ТФ, поэтому содержание железа в эритроцитах не может быть восполнено.

Железо как переходный биометалл существует в 2 формах: Fe(III) – окисленная форма и Fe(II) – восстановленная форма. Fe(II) – растворимая, свободная, активная форма железа. Fe(III) – связанная, нерастворимая, неактивная депонированная форма железа. Мобилизация железа из запасов – это переход Fe(III) → Fe(II). Противоположный процесс, секвестрация железа Fe(II) → Fe(III), характерна для анемии хронических заболеваний. Во время инфекции и воспаления провоспалительные макрофаги секвестрируют железо в FTN, чтобы снизить доступность железа для патогенов как на системном, так и местном уровнях [6].

Организм человека не может активно выводить лишнее железо. Как следствие, его абсорбция должна строго регулироваться, чтобы обеспечить адекватное усвоение железа и предотвратить накопление токсичного железа – перегрузку (overload) [7]. Железо, не связанное с ТФ, стимулирует оксидативный стресс, приводя к накоплению свободных радикалов и последующим необратимым деструктивным процессам в плазме крови, в печени, других органах и тканях.

Системная ферротерапия – фармакотерапия парентеральными препаратами железа [8]. Парентеральные препараты Fe(III) – макромолекулярные комплексы, относятся к классу non-biological complex drugs (NBCDs). Высокомолекулярные комплексы, препараты Fe(III), состоят из полимерной оболочки и Fe(III), молекулярной массой от 40 до 500 кДа. Они не метаболизируются в печени, захватываются и разрушаются в клетках РЭС и поэтому характеризуются длительным периодом полувыведения [9].

В общем виде комплексы парентерального препарата железа состоят из ядра, представленного оксидом/гидроксидом Fe(III), которое стабилизируется углеводной полимерной оболочкой (рис. 2).

После поступления в кровоток комплексы железа поглощаются резидентными макрофагами РЭС печени, селезенки и костного мозга. Системные формы препаратов Fe(III) представляют собой пролекарства, из которых активный фрагмент, т.е. железо, высвобождается в лизосомальном матриксе фагоцитов [9]. Если деградация исходного комплекса происходит внеклеточно, например в плазме крови, растет риск токсичности, связанный с перегрузкой железа ТФ и образованием железа, не связанного с ТФ. Поэтому все Fe(III), входящее в состав «идеального» парентерального препарата, должно быть «утилизировано» макрофагами.

Побочные эффекты системной ферротерапии включают: токсичность, связанную с перегрузкой железа (гемосидероз, ферроптоз), аллергические реакции (реакции гиперчувствительности 1-го типа).

Таблица 1. Влияние факторов, определяющих отличия в усвоении пероральных форм Fe(II) и Fe(III).

Table 1. Influence of factors determining differences in the absorption of Fe(II) and Fe(III) oral forms.

Факторы	Fe(II)	Fe(III)
Прием пищи	Снижает усвоение	Существенно повышает усвоение
Низкое значение pH	+	+++
Аскорбиновая кислота	+	+++
Полифенолы, фитаты, кальций, оксалаты, танины	Снижают растворимость	Нерастворимая форма

Снижение риска токсических реакций напрямую зависит от стабильности комплекса Fe(III) [11, 12]. Высокая стабильность комплекса обеспечивает очень низкое количество лабильного, или свободного, железа. Для недекстрановых комплексов стабильность Fe(III) коррелирует с молекулярной массой, т.е. комплексы с более высокой молекулярной массой более стабильны и содержат менее лабильное железо, чем комплексы с более низкой молекулярной массой. В то же время комплексы Fe(III) на основе декстрана сравнительно стабильны независимо от их молекулярной массы [9]. Однако анафилактические реакции более характерны для высокомолекулярных комплексов декстрана железа с молекулярной массой более 200 кД [13].

Ферротерапия на основе пероральных лекарственных форм

Пероральный способ доставки железа – естественный путь поступления железа, который позволяет максимально задействовать природные эндогенные механизмы его всасывания, транспорта, депонирования.

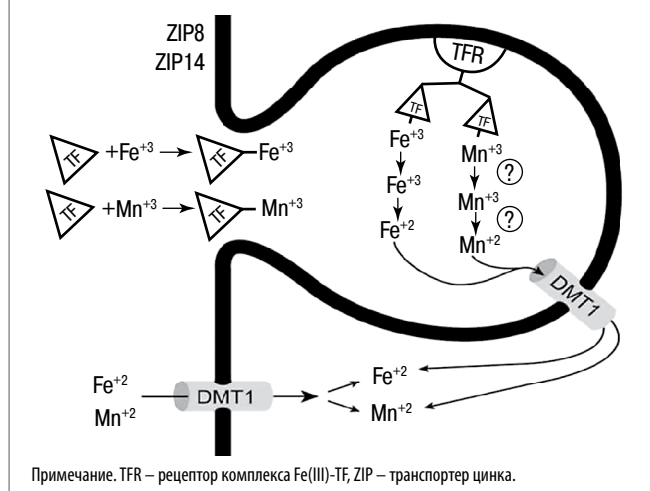
Пероральные формы железа делятся на содержащие Fe(II) и Fe(III) [14–16]. Пероральные формы на основе Fe(II) применяются строго натощак, в противоположность препаратам Fe(III), которые должны быть приняты во время или сразу же после еды (табл. 1).

Для большинства пациентов достаточно 1 таблетки в день, чтобы увеличить запасы железа; после начальной дозы перорального железа уровни гепсидина в сыворотке повышаются, а затем блокируют дальнейшее всасывание железа в течение 24 ч [15]. Следовательно, биодоступность перорального железа регулируема, усвоение железа колеблется от 5 до 35%. Отражением этого является указание в инструкциях по медицинскому применению препаратов железа: «Чем больше дефицит железа, тем лучше относительное всасывание железа».

В процессе лечения солевыми препаратами железа могут возникать следующие нежелательные явления:

- передозировка и даже отравление вследствие неконтролируемого организмом всасывания;
- взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищей;
- выраженный металлический привкус;
- окрашивание эмали зубов и десен, иногда стойкое;
- частый отказ пациентов от лечения (до 30–35% приступивших к лечению), т.е. низкая комплаентность.

К трем доказанным гастроинтестинальным симптомам, ассоциированным с приемом препарата сульфата железа, относятся [17]: изжога, абдоминальная боль, изменение цвета кала (все $p \leq 0,03$ vs плацебо). К симптомам острого отравления (в первые 6 ч) отнесены тошнота и диарея. В общем виде различия между пероральными препаратами Fe(II) и Fe(III) суммированы в табл. 2.

Рис. 3. Механизмы абсорбции Fe(III), опосредованные TF [21].**Fig. 3. TF-mediated mechanisms of Fe(III) absorption [21].****Таблица 2. Различия между пероральными препаратами Fe(II) и Fe(III) [18]****Table 2. Differences between Fe(II) and Fe(III) oral preparations [18]**

Fe(II)	Комментарий
Железа фумарат Глюконат железа Сульфат железа Сульфат железа глицинат	Больше побочных эффектов, если не использовать препарат с пролонгированным высвобождением
Fe(III)	Комментарий
Железа протеин сукцилат Железа гидроксид полимальтозат	Низкая степень (poorer) всасывания, большее количество приемов/суммарной дозы (a greater number of intakes)

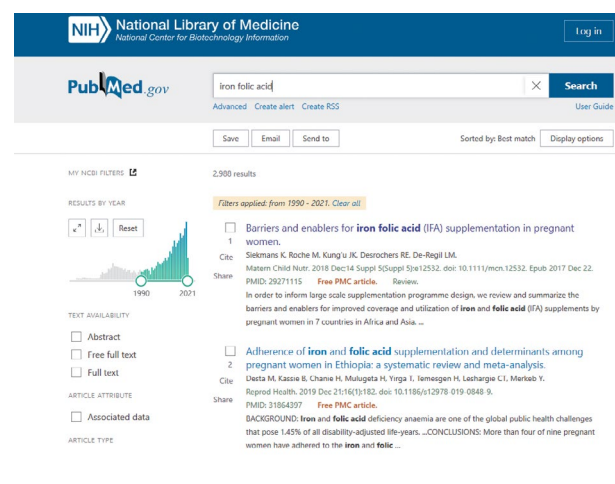
Рассмотрим причины отмеченной сравнительно низкой абсорбции Fe(III) (см. табл. 2). В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) восстановление Fe(III) в Fe(II) с помощью DcytB ограничено областью двенадцатиперстной кишки [19]. Вследствие этого всасывание железа происходит в основном в двенадцатиперстной кишке (и верхних отделах тощей кишки). Fe(III), не успевшее конвертироваться в Fe(II), в дальнейшем может усваиваться только в комплексе с TF (рис. 3) [20].

В то же время экспозиция транспортера Fe(II) DMT1 не ограничивается двенадцатиперстной кишкой; DMT1 опосредует транспорт Fe(II) через мембрану щеточной каймы эпителиальных клеток тонкого кишечника и функционирует как главный белок захвата железа [22]. Таким образом, для эффективного всасывания негемовое железо должно быть в форме Fe(II) [23].

Как улучшить переносимость и комплаентность к препаратам Fe(II)? Для этого следует минимизировать его присутствие в просвете ЖКТ, так как именно свободный пул Fe(II) играет триггерную роль в развитии гастроинтестинальных побочных эффектов. С точки зрения фармакокинетики необходимо решить задачу выравнивания скорости высвобождения Fe(II) из лекарственной формы (ЛФ) и скорости всасывания (поступление в энтероцит через апикальную мембрану с помощью переносчика DMT1).

Для решения этой задачи используется 2 фармацевтических подхода:

- 1) применение препаратов на основе органических соединений Fe(II), имеющих более низкую скорость диссоциации, чем неорганические соли железа;

Рис. 4. Скриншот страницы Pubmed с поисковым запросом «iron folic acid» (IFA).**Fig. 4. Screenshot of the Pubmed page with the search term "iron folic acid" (IFA).**

- 2) замедление высвобождения активной фармацевтической субстанции Fe(II) из ЛФ.

Фолаты как один из важнейших синергистов железа

Отмечена корреляция между метаболизмом железа и ФК. Дефицит железа, по-видимому, способствует вторичному дефициту ФК, особенно во время беременности [24]. И наоборот, при дефиците ФК может наблюдаться ложно высокий уровень железа в крови, потому что во время фолат-дефицитного эритропоэза усиление апоптоза препятствует физиологическому использованию доступного железа [25]. Соответственно, сочетанное применение железа и ФК увеличивает использование железа, нормализуя уровень гемоглобина.

Синергия железа и ФК: IFA-терапия. В англоязычной медицинской литературе присутствует устойчивый термин "iron folic acid" (IFA) – комбинация железа и ФК. Анализ публикационной активности в базе PubMed по термину «IFA» свидетельствует об увеличивающемся росте публикаций по оценке эффективности и безопасности проведения IFA-терапии (рис. 4).

Прием железа и ФК (IFA-терапия) для профилактики анемии у беременных приводил к снижению распространенности анемии [26], улучшению показателей материнской смертности [27] и выживаемости новорожденных и детей [28]. Совместное использование фумарата железа с ФК у пациенток с железодефицитной анемией (особенно у беременных, нуждающихся в дополнительных дотациях фолатов) повышает эффективность терапии [29].

Молекулярные основы синергизма железа и ФК получили экспериментальное подтверждение [30]. Дефицит железа и ФК и последующее назначение этих микроэлементов повышали транскрипцию транспортеров ФК и железа в двенадцатиперстной кишке и печени. Одновременное добавление ФК и железа приводило к значительно более высоким уровням гемоглобина, чем их применение по отдельности.

Комбинированные препараты Fe(II) и ФК. Создание железосодержащих лекарственных препаратов, дополнительно имеющих в составе ФК, обязательно должно учитывать особенности фармакокинетики этого витамина.

Водорастворимые витамины транспортируются с участием семейства молекулярных переносчиков – транспортеров

растворимых веществ – SLC (Solute carrier) transporters [31]. Только 1% водорастворимых витаминов проходит через кишечную стенку с помощью механизмов пассивной диффузии. Абсорбция ФК зависит от протон-связанного переносчика ФК, который кодируется геном *SLC46A1*. Протон-связанный переносчик ФК имеет высокое сродство к ФК и требует кислотной среды для оптимального функционирования, поэтому ФК в основном абсорбируется в проксимальном сегменте тонкого кишечника. В то же время трансмембранный перенос восстановленных форм ФК, дигидро- и тетрагидрофолата осуществляется отдельным переносчиком (SLC19A1) [32].

Комбинированные препараты, содержащие несколько активных веществ, например необходимую для беременной женщины комбинацию Fe(II) и ФК, ставят перед разработчиками особые технологические проблемы, так как активные компоненты требуют для оптимального всасывания различных условий. При создании комбинированного препарата Ферретаб Комп., содержащего 50 мг фумарата Fe(II) и 500 мкг ФК, применены следующие рациональные подходы:

1. Использование преимуществ капсулированных ЛФ. Форма выпуска – капсула, содержащая мини-таблетки. Капсулы характеризуются высокой биодоступностью: распадаются быстрее, чем таблетки или драже, а их жидкое или неспрессованное твердое содержимое быстрее и легче абсорбируется. Оболочка капсул обеспечивает высокую герметичность и изоляцию лабильных лекарственных веществ от различных неблагоприятных факторов внешней среды (кислород воздуха, прямой солнечный свет, перепады влажности и др.), позволяет избежать необходимости применения антиоксидантов или стабилизаторов. Корректирующая способность оболочки капсул помогает скрыть неприятный вкус и запах лекарственных веществ. Железосодержащие препараты в виде сиропов или капель имеют неприятный вкус, могут окрашивать зубы и вызывать желудочно-кишечные расстройства, которые снижают приверженность вмешательству и, таким образом, ограничивают его эффективность [33].
2. Использование преимуществ раздельной фармацевтической композиции: комбинация железа (50 мг) и ФК (0,5 мг) в форме капсул, содержащих мини-таблетки. ФК и фумарат железа входят в состав различных мини-таблеток (разнесены), что позволяет минимизировать риск нежелательного фармацевтического взаимодействия, используя набор проверенных практикой эксципиентов.
3. Использование преимуществ оптимальной pH-среды для абсорбции активных компонентов. ФК помещена в мини-таблетку с кинетикой немедленного высвобождения для максимальной абсорбции в «окне всасывания» с низким уровнем pH (в двенадцатиперстной кишке).
4. Использование преимуществ ЛФ пролонгированного высвобождения в виде 3 мини-таблеток, включающих железа фумарат. Мини-таблетки пролонгированного действия получают распределением микрогранул железа фумарата в биополимерной матрице. После растворения внешнего слоя внутри мини-таблетки начинает поступать жидкость, и по мере растворения матричной основы монолитного типа происходят постепенное высвобождение и диффузия железа фумарата.
5. Суточная доза Fe(II) содержится в 3 мини-таблетках, принимается однократно, минимизируя гепсидин-зависимую реакцию подавления экспорта железа из эритроцита в плазму крови.
6. Органическая «физиологическая» форма Fe(II) в виде железа фумарата дополнительно способствует управляемому высвобождению Fe(II). Фумарат железа, наи-

более безопасное соединение Fe(II), вызывает меньше нежелательных явлений из-за его низкой растворимости и низкой скорости растворения после перорального приема [34]. Неорганические соли Fe(II) легко гидролизуются, приводя к быстрому нарастанию свободных ионов железа в люмене, которое сопровождается повышенным риском побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Рассмотрим, как реализуются особенности фармакокинетики Fe(II) и ФК в капсуле Ферретаб Комп.: «дорожная карта» [35].

Активные компоненты препарата Ферретаб Комп. (мини-таблетки железа фумарата и ФК) находятся внутри капсулы, что исключает контакт компонентов с полостью рта [36]. Соответственно, отсутствует необходимость покрывать оболочкой мини-таблетки, что способствует реализации индивидуального подхода для управляемой фармакокинетики ФК и железа фумарата.

Оболочка капсулы позволяет доставлять активные вещества к месту всасывания [37]. При приеме внутрь твердая желатиновая капсула контактирует с жидкостью и начинает быстро растворяться в желудке. Мини-таблетка немедленного высвобождения, содержащая ФК, распадается в течение нескольких минут, и свободная форма витамина быстро покидает матрицу таблетки, всасывается преимущественно в двенадцатиперстной кишке и верхней части тощей кишки, используя специфический переносчик [38]. Одновременно достигается снижение времени нахождения ФК в ЖКТ с минимизацией риска нежелательных межлекарственных взаимодействий.

С другой стороны, мини-таблетки фумарата железа не распадаются в желудочном содержимом. Даже если небольшое количество фумарата железа выделяется в результате поверхностной эрозии таблетки, оно нейтрализуется связыванием с муцинами желудка. Поэтому высокие локальные концентрации Fe(II) в желудке не создаются, что позволяет избежать раздражения слизистой.

По мере пассажа мини-таблетки железа в тонком кишечнике наблюдаются контролируемые непрерывные диффузия и всасывание железа. По данным теста «растворение» [39]: высвобождение через 1 ч – 20–40%, высвобождение через 2 ч – 40–60%, высвобождение через 10 ч – около 80%.

Медленное высвобождение действующего вещества предотвращает появление свободных форм железа в люмене ЖКТ, благодаря чему снижен риск раздражения кишечного эпителия и других побочных гастроинтестинальных эффектов.

Инновационная ЛФ Ферретаб Комп. в виде сочетания Fe(II) и ФК 50 мг/500 мкг является современным стандартом терапии в профилактике и лечении железодефицитных состояний у беременных и женщин репродуктивного возраста, готовящихся к беременности.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Литература/References

1. Borel P, Desmarchelier C. Bioavailability of Fat-Soluble Vitamins and Phytochemicals in Humans: Effects of Genetic Variation. *Annu Rev Nutr.* 2018;38:69–96. DOI:10.1146/annurev-nutr-082117-051628
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Гоголева И.В. Систематический анализ фармакологических свойств протеин сукцинилата железа. *Эффективная фармакотерапия.* 2018;13:20–9 [Gromova OA, Torshin Iu, Tetruashvili NK, Gogoleva IV. Sistematicheskii analiz farmakologicheskikh svoystv protein suksinilata zheleza. *Effektivnaia farmakoterapiia.* 2018;13:20–9 (in Russian)].

3. Bhandari S, Pereira DIA, Chappell HF, Drakesmith H. Intravenous Irons: From Basic Science to Clinical Practice. *Pharmaceuticals*. 2018;11(82):2-20.
4. Knutson MD. Iron-sensing proteins that regulate hepcidin and enteric iron absorption. *Annu Rev Nutr*. 2010;30:149-71. DOI:10.1146/annurev.nutr.012809.104801
5. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med*. 2015;372:1832-43.
6. Gammella E, Buratti P, Cairo G, Recalcati S. Macrophages: central regulators of iron balance. *Metallomics*. 2014;6(8):1336-45. DOI:10.1039/c4mt00104d
7. Koskenkorva-Frank TS, Weiss G, Koppenol WH, Burckhardt S. The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:1174-94.
8. Anderson GJ, Wang F. Essential but toxic: controlling the flux of iron in the body. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012;39:719-24.
9. Martin-Malo A, Borchard G, Flühmann B, et al. Differences between intravenous iron products: focus on treatment of iron deficiency in chronic heart failure patients. *ESC Heart Failure*. 2019;6:241-53. DOI:10.1002/ehf2.12400
10. Auerbach M, Macdougall I. The available intravenous iron formulations: History, efficacy, and toxicology. *Hemodial Int*. 2017;21(Suppl. 1):S83-92. DOI:10.1111/hdi.12560
11. Geisser P, Burckhardt S. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations. *Pharmaceutics*. 2011;3(1):12-33. DOI:10.3390/pharmaceutics3010012
12. Neiser S, Rentsch D, Dippon U, et al. Physico-chemical properties of the new generation IV iron preparations ferumoxytol, iron isomaltoside 1000 and ferric carboxymaltose. *Biometals*. 2015;28(4):615-35. DOI:10.1007/s10534-015-9845-9
13. Danielson BG. Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15 (Suppl. 2):S93-8. DOI:10.1097/01.ASN.0000143814.49713.C5
14. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*. 2010;142(1):24-38.
15. DeLoughery TG. Safety of Oral and Intravenous Iron. *Acta Haematol*. 2019;142(1):8-12.
16. Nielsen P, Gabbe EE, Fischer R, Heinrich HC. Bioavailability of iron from oral ferric polymaltose in humans. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(6):743-8.
17. Pereira DI, Irving CSS, Lomer MC, Powell JJ. A rapid, simple questionnaire to assess gastrointestinal symptoms after oral ferrous sulphate supplementation. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:103.
18. Santiago P. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. *Scientific World Journal*. 2012;2012:846824.
19. Lane DJ, Bae DH, Merlot AM, et al. Duodenal cytochrome b (DCYTB) in iron metabolism: an update on function and regulation. *Nutrients*. 2015;7(4):2274-96.
20. Maret W. The metals in the biological periodic system of the elements: concepts and conjectures. *Int J Mol Sci*. 2016;17:66.
21. Chen P, Chakraborty S, Mukhopadhyay S, et al. Manganese homeostasis in the nervous system. *J Neurochem*. 2015;134(4):601-10. DOI:10.1111/jnc.13170
22. Binding, Transport and Storage of Metal Ions in Biological Cells. Ed. W Maret, AG Wedd. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2014.
23. Wu W, Song Y, He C, et al. Divalent metal-ion transporter 1 is decreased in intestinal epithelial cells and contributes to the anemia in inflammatory bowel disease. *Sci Rep*. 2015;5:16344. DOI:10.1038/srep16344
24. Juarez-Vazquez J, Bonizzoni E, Scotti A. Iron plus folate is more effective than iron alone in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy: a randomised, double blind clinical trial. *BJOG*. 2002;109(9):1009-14. DOI:10.1111/j.1471-0528.2002.01378.x
25. Koury MJ. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron. *Annu Rev Nutr*. 2004;24:105-31. DOI:10.1146/annurev.nutr.24.012003.132306
26. Siekmans K, Roche M, Kung'u JK, et al. Barriers and enablers for iron folic acid (IFA) supplementation in pregnant women. *Matern Child Nutr*. 2018;14(S5):e12532.
27. Suliburska J, Chmurzynska A, Kocylowski R, et al. Effect of Iron and Folic Acid Supplementation on the Level of Essential and Toxic Elements in Young Women. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(3):1360. DOI:10.3390/ijerph18031360
28. Keats EC, Haider BA, Tam E, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3:CD004905.
29. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А., и др. Метаанализ клинических исследований по применению fumarate железа с целью профилактики и терапии железодефицитной анемии у беременных. *Гинекология*. 2015;17(5):24-31 [Torshin Iu, Gromova OA, Limanova OA, et al. A meta-analysis of clinical studies on the use of iron fumarate for the prevention and treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *Gynecology*. 2015;17(5):24-31 (in Russian)].
30. Radziejewska A, Suliburska J, Kołodziejki P, Chmurzynska A. Simultaneous supplementation with iron and folic acid can affect Slc11a2 and Slc46a1 transcription and metabolite concentrations in rats. *Br J Nutr*. 2020;123(3):264-72. DOI:10.1017/S0007114519002721
31. Gyimesi G, Pujol-Giménez J, Kanai Y, Hediger MA. Sodium-coupled glucose transport, the SLC5 family, and therapeutically relevant inhibitors: from molecular discovery to clinical application. *Pflugers Arch*. 2020;472(9):1177-206. DOI:10.1007/s00424-020-02433-x
32. Said HM, Nexø E. Gastrointestinal Handling of Water-Soluble Vitamins. *Compr Physiol*. 2018;8(4):1291-311. DOI:10.1002/cphy.c170054
33. Zeckanovic A, Kavcic M, Prelog T, et al. Micronized, Microencapsulated Ferric Iron Supplementation in the Form of >Your< Iron Syrup Improves Hemoglobin and Ferritin Levels in Iron-Deficient Children: Double-Blind, Randomized Clinical Study of Efficacy and Safety. *Nutrients*. 2021;13(4):108.
34. Geisser P, Burckhardt S. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Iron Preparations. *Pharmaceutics*. 2011;3(1):12-33.
35. Духанин А.С. Критерии ответственного выбора витаминно-минерального комплекса для прегравидарной подготовки, ведения беременности и в период лактации: клинико-фармакологические и фармацевтические аспекты. *Рус. мед. журн*. 2017;2:109-15 [Dukhanin AS. Criteria for the responsible selection of vitamin and mineral complex for pregravid preparation, pregnancy and lactation: clinical pharmacological and pharmaceutical aspects. *Rus. med. zhurn*. 2017;2:109-15 (in Russian)].
36. Алексеев К.В., Блынская Е.В., Сизиков С., и др. Вспомогательные вещества в технологии твердых капсул. *Фармация*. 2009;5:31-6 [Alekseev KV, Blynskaia EV, Siziakov C, et al. Vspomogatel'nye veshchestva v tekhnologii tverdykh kapsul. *Farmatsiya*. 2009;5:31-6 (in Russian)].
37. Ших Е.В. Биодоступность пероральных препаратов. *Рус. мед. журн*. 2007;15(2):95-9 [Shikh EV. Biodostupnost' peroral'nykh preparatov. *Rus. med. zhurn*. 2007;15(2):95-9 (in Russian)].
38. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2019 [Gromova OA, Torshin IYu. Micronutrients and Reproductive Health. Management. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
39. Markl D, Zeitler JA. A Review of Disintegration Mechanisms and Measurement Techniques. *Pharm Res*. 2017;34(5):890-917. DOI:10.1007/s11095-017-2129-z

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.08.2021



OMNIDOCOR.RU