

Метаанализ клинических исследований по применению fumarата железа с целью профилактики и терапии железодефицитной анемии у беременных

И.Ю.Торшин^{1,3}, О.А.Громова^{2,3}, О.А.Лиманова², Т.Р.Гришина², Н.В.Башмакова⁴, Н.В.Керимкулова², О.Ф.Серова⁵, Т.П.Крапошина⁶, И.М.Косенко⁷

¹ФГАОУ ВПО Московский физико-технический институт (государственный университет). 141700, Россия, Долгопрудный, Институтский пер., д. 9; ²ГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России. 153012, Россия, Иваново, Шереметевский пр-т., д. 8; ³Российский сотрудничающий центр Института микроэлементов под эгидой ЮНЕСКО при ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ⁴ФГБУ Уральский НИИ охраны материнства и младенчества Минздрава России. 520028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1; ⁵ГБУЗ Московский областной перинатальный центр. 143900, Россия, Балашиха, ш. Энтузиастов, д. 12; ⁶ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ⁷ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России. 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Фумарат железа, особенно в сочетании с витаминами, – важная форма железа для использования в терапии и профилактике железодефицитной анемии (ЖДА) у женщин репродуктивного возраста. Представлены результаты метаанализа 11 клинических исследований препаратов fumarата железа, суммарно включившие 473 пациентки в группе «Случай» (прием fumarата железа) и 470 – в группе «Контроль». Средний возраст участников исследования – 30±5 лет; пациентки принимали препараты на основе fumarата железа в дозе от 20 до 150 мг/сут в расчете на элементарное железо: в среднем по 58±21 мг/сут, где 58 мг/сут – среднее значение (M), а 21 мг/сут – стандартное отклонение (m). Препараты принимались в течение 41±25 сут. В 10 из 11 исследований использовался препарат на основе fumarата железа – Ферретаб. Метаанализ ассоциаций между приемом препарата Ферретаб и риском разных патологических состояний позволил установить достоверное снижение риска ЖДА на 71% (относительный риск – ОР 0,29, 95% доверительный интервал – ДИ 0,21–0,42; $p=6,9 \times 10^{-11}$), риска микроцитоза – на 68% (ОР 0,32, 95% ДИ 0,20–0,50; $p=1,2 \times 10^{-5}$), риска сниженного (менее 110 г/л) уровня гемоглобина – на 62% (ОР 0,38, 95% ДИ 0,20–0,50; $p=1,1 \times 10^{-3}$), риска сниженных (менее 20 мкг/л) уровней ферритина – на 63% (ОР 0,37, 95% ДИ 0,24–0,56; $p=7,1 \times 10^{-5}$) и риска сниженных (менее 20 мкмоль/л) уровней железа сыворотки – на 71% (ОР 0,29, 95% ДИ 0,19–0,45; $p=5,3 \times 10^{-7}$). Уровни ферритина и сывороточного железа – общепринятые критерии оценки эффективности лечения ЖДА. Не было установлено побочных явлений, ассоциированных с приемом препарата Ферретаб, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта. Таким образом, настоящий метаанализ позволяет сделать вывод о том, что препарат Ферретаб является эффективным и безопасным средством для терапии железодефицитных состояний.

Ключевые слова: доказательная медицина, железодефицитная анемия, беременность, Ферретаб.

²⁵unesco.gromova@gmail.com

Для цитирования: Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. и др. Метаанализ клинических исследований по применению fumarата железа с целью профилактики и терапии железодефицитной анемии у беременных. Гинекология. 2015; 17 (5): 24–31.

A meta-analysis of clinical studies on the use of iron fumarate for the prevention and treatment of iron deficiency anemia in pregnant women

I.Yu.Torshin¹⁻³, O.A.Gromova^{2,3}, O.A.Limanova², T.R.Grishina², N.V.Bashmakova⁴, N.V.Kerimkulova², O.F.Serova⁵, T.P.Kraposhina⁶, I.M.Kosenko⁷

¹Moscow Institute of Physics and Technology. 1141700, Russian Federation, Dolgoprudnyi, Institutskii per., d. 9; ²Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 153000, Russian Federation, Ivanovo, Sheremetevskii pr-t, d. 8; ³Moscow branch of Trace Element Institute for UNESCO at Pirogov Russian National Research Medical University. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1; ⁴Ural Research Institute of Maternity and Childhood. 620028, Russian Federation, Ekaterinburg, ul. Repina, d. 1; ⁵Moscow Regional Perinatal Center. 143900, Russian Federation, Balashikha, sh. Entuziastov, d. 12; ⁶A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1; ⁷Saint Petersburg state pediatric medical University. 194100, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Litovskaia, d. 2

Iron fumarate, especially in combination with vitamins is an important form of iron for use in the therapy and prophylaxis of iron deficiency anemia (IDA) in women of reproductive age. The results of a meta-analysis of 11 clinical trials of drugs iron fumarate, have incorporated in a total of 473 patients in the "Case" (receiving iron fumarate) and 470 in the group "Control". The average age of study participants was 30±5 years; patients took drugs based on iron fumarate at a dose of 20 to 150 mg/day, based on elemental iron: an average of 58±21 mg/day, where 58 mg/day – average value (M), and 21 mg/day – the standard deviation (m). Preparations were made for 41±25 days. In 10 of the 11 studies used the drug on the basis of iron fumarate – Ferretab. Meta-analysis of the association between the drug intake and the risk of Ferretab various pathological states allowed to establish a significant decrease in the risk of iron deficiency anemia by 71% (RR 0.29, 95% CI 0.21–0.42, $p=6.9 \times 10^{-11}$), the risk microcytosis – by 68% (RR 0.32, 95% CI 0.20–0.50, $p=1.2 \times 10^{-5}$), the risk of reduced (less than 110 g/L) hemoglobin levels – by 62% (RR 0.38, 95% CI 0.20–0.50; $p=1.1 \times 10^{-3}$) reduced the risk (less than 20 g/L) ferritin levels – by 63% (RR 0.37, 95% CI 0.24–0.56; $p=7.1 \times 10^{-5}$) and reduced the risk (less than 20 mmol/liter) levels of serum iron – by 71% (RR 0.29, 95% CI 0.19–0.45; $p=5.3 \times 10^{-7}$). Levels of serum iron and ferritin – the generally accepted criteria for evaluating the effectiveness of treatment of IDA. The side effects associated with Ferretab intake were not ascertained, including those of the gastrointestinal tract.

Thus, this meta-analysis suggests that the drug Ferretab is effective and safe for the treatment of iron deficiency states.

Key words: evidence-based medicine, iron deficiency anemia, pregnancy, Ferretab.

²⁵unesco.gromova@gmail.com

For citation: Torshin I.Yu., Gromova O.A., Limanova O.A. 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.

Железодефицитная анемия (ЖДА) составляет 75–95% от всех анемий беременных. В современном понимании анемия подразумевает снижение концентрации гемоглобина в крови, часто на фоне уменьшения числа и размера эритроцитов. Помимо характерных

понижений уровней гемоглобина и эритроцитов, анемии характеризуются широким спектром клинических проявлений [1].

Наиболее важным биохимическим показателем дефицита железа является уровень гемоглобина. Легкая степень

ЖДА беременных характеризуется снижением гемоглобина до 110–90 г/л, средняя – от 89 до 70 г/л, тяжелая – 69 г/л и менее.

Для терапии ЖДА необходимо использовать эффективные и безопасные препараты железа. В России наиболее часто используются препараты на основе сульфата железа, одной из наиболее устаревших и наиболее токсичных форм. Например, еще в 1991 г. Академия токсикологии США сообщила о 3578 случаях отравления сульфатом железа у детей до 6 лет. При этом летальность составила 25% [2].

В базе данных MEDLINE за период с 1983 по 2015 г. указывается более чем 250 исследований, сообщающих о нежелательных побочных эффектах и осложнениях при приеме сульфата железа, включая повреждения пищевода, ulcerацию ротовой полости, провокацию инфекционных заболеваний, сыпь и такие широко распространенные побочные эффекты, как диарея и тошнота [3]. Тем не менее, препараты на основе сульфата, давно ушедшие с рынка в западных странах, до сих пор агрессивно импортируются в Россию.

В то же время давно известны и другие, гораздо более безопасные и эффективные формы железа для компенсации ЖДА у беременных – прежде всего, fumarат железа. Так, первые упоминания fumarата железа для лечения ЖДА относятся к началу XX в. [4]. Тем не менее до начала 1960-х годов эта органическая форма железа все еще почему-то считалась «новой» солью для терапии ЖДА [5].

Уже к началу 1960-х годов было установлено, что fumarат железа хорошо переносится [6]. Сравнение токсичности LD50 (половиной величины минимальной смертельной дозы) разных солей железа при пероральном введении белым мышам показало, что fumarат железа характеризуется наиболее низкой токсичностью (LD50 сульфата железа – 230 мг железа на 1 кг массы тела, глюконат железа – 430 мг/кг, fumarат железа – 630 мг/кг) [7].

Опрос женщин, проведенный в послеродовом периоде по вопросам использования препаратов железа во II и III триместрах беременности (n=453, Израиль), показал, что наиболее распространенной формой железа был fumarат (47% участниц, $p < 0,01$). Неорганические и ксенобиотические формы железа были менее популярны – препараты с сульфатом железа принимали 32% участниц, а так называемые полимальтозные комплексы – только 12%. О наличии хотя бы одного побочного эффекта от приема препарата (прежде всего, запоры и тошнота) сообщили почти 1/2 (45%) участников. При этом поливитаминные препараты с fumarатом железа были ассоциированы с наименьшим количеством побочных эффектов ($p < 0,01$) [8].

Таким образом, fumarат железа, особенно в сочетании с витаминами (в частности, с фолиевой кислотой), является весьма важной формой железа для использования в терапии и профилактике ЖДА. В настоящей работе приведены результаты метаанализа по использованию препаратов на основе fumarата железа в лечении ЖДА у беременных и женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы

Виды исследований: все опубликованные, неопубликованные и продолжающиеся клинические исследования эффективности и безопасности использования препаратов на основе fumarата железа.

Участники: женщины репродуктивного возраста с ЖДА.

Исследования по изучению эффектов fumarата железа у детей 1–14 лет (например, G.Akenzou и соавт., 1985 [9]; A.Christofides и соавт., 2006 [10] и др.) не вошли в метаанализ.

Терапевтическое вмешательство: прием fumarата железа в дозах от 20 до 150 мг/сут (в расчете на элементарное железо).

Критерии оценки эффективности терапии

Регистрировалось наличие у пациентов клинических проявлений ЖДА, как субъективных (снижение работоспособности, утомляемость, плохой сон, слабость, головокружения, изменение вкуса/обоняния, снижение аппетита, парестезии, дисфагия, чувство нехватки воздуха), так и объективных (сухость и выпадение волос, ломкость/исчерченность ногтей, бледность кожных покровов и слизистых, ангулярный стоматит, тахикардия, гипотензия). Из текстов статей была собрана информация о клинико-лабораторных проявлениях ЖДА в исследуемых группах пациентов, включая микроцитоз, уровни ферритина, гемоглобина, сывороточного железа – Fe (сыв.), трансферринового рецептора. Также была собрана информация об осложнениях беременности (токсикоз, угроза прерывания, урогенитальная инфекция, отек, преждевременные роды, дискоординация родовой деятельности, плацентарная недостаточность) и патологиях развития плода (синдром задержки развития плода, гипоксия плода, перинатальная энцефалопатия, внежелудочковое кровоизлияние, гипертензивный синдром, внутриутробная инфекция и врожденная пневмония). В целом для каждой группы в каждом из включенных исследований была собрана информация по значениям 34 показателей состояния пациенток.

Поиск исследований: базы данных публикаций по биомедицине MEDLINE (более 23 млн публикаций), EMBASE (более 27 млн публикаций), российский портал Elibrary (15 млн публикаций), базы данных Российской государственной библиотеки (для нахождения авторефератов и полных текстов соответствующих диссертационных работ). Данные оригинальных, но неопубликованных клинических наблюдений были предоставлены врачами-исследователями.

Поиск исследований: базы данных публикаций по биомедицине MEDLINE (более 23 млн публикаций), EMBASE (более 27 млн публикаций), российский портал Elibrary (15 млн публикаций), базы данных Российской государственной библиотеки (для нахождения авторефератов и полных текстов соответствующих диссертационных работ). Данные оригинальных, но неопубликованных клинических наблюдений были предоставлены врачами-исследователями.

Сбор и анализ данных

В ходе сбора и систематизации данных анализируемых исследований из работ извлекалась информация о числе, возрасте, поле, диагнозах пациентов в соответствующих группах, режиме приема препаратов на основе fumarата железа и информация о перечисленных критериях оценки эффективности терапии; произведена предобработка собираемых данных [11, 12]. Оценка каждого исследования проводилась двумя экспертами, расхождения в оценке разрешались в ходе дискуссии. В случаях, когда это было возможно, – запрошены исходные таблицы данных, использованные для подготовки оригинальных публикаций, вошедших в метаанализ. Все исследования, удовлетворяющие критериям включения, были включены в первоначальный анализ.

Основными критериями включения исследования в метаанализ являлись:

1. Участники исследования – женщины репродуктивного возраста (18–45 лет).
2. Использование fumarата железа для терапии ЖДА.
3. Доза fumarата железа не менее 20 мг/сут, продолжительность курса не менее 3 нед.
4. Различие между группами «Случай» и «Контроль» заключалось только в использовании/неиспользовании препаратов с fumarатом железа, а не каких-либо других видов терапии и т.п.

Критериями исключения исследования из метаанализа являлись: возраст беременных женщин младше 18 и старше 45 лет; отсутствие контрольной группы; доза fumarата железа менее 20 мг/сут; продолжительность курса менее 3 нед.

Метаанализ был проведен с использованием модели фиксированных эффектов. Сводные статистические данные о дихотомических переменных представлены в виде относительного риска (ОР) с 95% доверительными интервалами (ДИ); статистические данные для непрерывных переменных представлены в виде взвешенной разности средних с 95% ДИ. Расчеты производились с использованием авторского пакета программ MEDSTUDY, предназначенного для интеллектуального анализа биомедицинских данных [13]. Визуализация результатов метаанализа проводилась с использованием специального апплета для электронных таблиц MS Excel.

Результаты

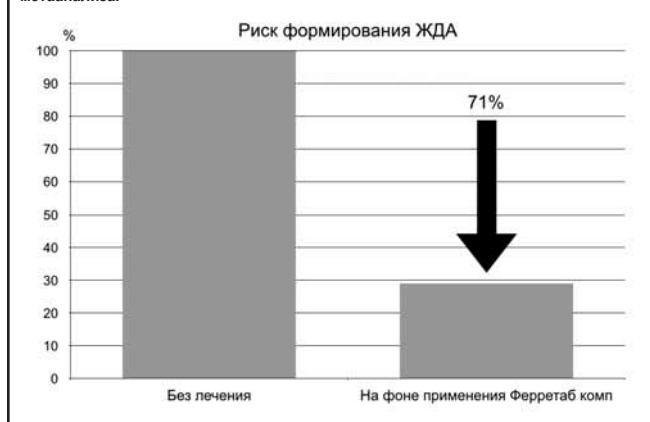
В базе данных MEDLINE по запросу «iron fumarate AND (anemia OR iron deficiency)» было найдено 213 ссылок, на ресурсе Elibrary.ru по запросу «fumarат железа» – 37 ссылок. Неопубликованные работы российских врачей-исследова-

Таблица 1. Клинические исследования по применению fumarата железа, вошедшие в метаанализ

Исследование	Примечание	Страна	Возраст, лет	Fe ²⁺ , мг/сут	Курс, сут	Сумм. доза, г	N _с	N _к
N.Milman и соавт., 2005 [14]	Беременность с 18 нед	Дания	29±7	40	105	4,20	108	105
О.Р.Баев и соавт., 2011 [15]	Беременность 14–18 нед	Россия	29±6	50	60	3,00	19	19
Е.А.Рокотьянская и соавт., 2009 [16]	Беременность 13–26 нед	Россия	27±7	50	30	1,50	37	37
С.В.Супрун и соавт., 2006 [17]	Беременность 12–18 нед	Россия	26±7	50	60	3,00	40	40
Т.П.Кралошина и соавт., 2003 [18]	Метроррагия и миома матки	Россия	42±5	100	21	2,10	48	48
О.Ф.Серова и соавт., 2004 [19]	Беременность 12–24 нед	Россия	31±3	50	30	1,50	19	19
В.И.Коновалова и соавт., 2004 [20]	Беременность 14–30 нед	Россия	25±5	50	30	1,50	38	38
Н.В.Башмакова и соавт., 2004 [21]	Беременность 14–30 нед	Россия	22±2	50	30	1,50	40	40
Г.Ф.Сумская и соавт., 2004 [22]	Беременность 14–30 нед	Россия	31±5	100	30	3,00	39	39
И.Б.Манухин и соавт., 2004 [23]	Дисфункциональные маточные кровотечения	Россия	35±7	50	30	1,50	65	65
Н.М.Подзолкова и соавт., 2005 [24]	Беременность 24–38 нед	Россия	29±3	50	30	1,50	20	20
Итого	–	–	30±5	58±21	41±25	2.21±0,94	473	470

Примечание. Fe²⁺, мг/сут – количество принимаемого fumarата железа (в пересчете на элементное железо), Сумм. доза, г – суммарное количество за весь курс лечения. N_с – число пациентов в группе «Случай»; N_к – пациентов в группе «Контроль».

Рис. 1. Снижение риска ЖДА на фоне профилактического приема препаратов fumarата железа у беременных высокого риска формирования ЖДА по данным метаанализа.



телей составили 7 ссылок. Исключая статьи обзорного характера и разные публикации результатов одного и того же исследования, было найдено 27 публикаций, представляющих результаты оригинальных клинических исследований.

Сформулированным критериям отбора исследований удовлетворяли 11 публикаций, которые вошли в проводимый метаанализ [14–24]. Суммарно данные исследования включили 473 пациента в группе «Случай» (прием fumarата железа) и 470 – в группе «Контроль». Суммарные данные по каждому из исследований, включая информацию по дозировкам, приведены в табл. 1.

В исследованиях, вошедших в метаанализ, средний возраст пациенток составил 30±5 лет (среднее значение ± стандартное отклонение*). Пациентки принимали препараты на основе fumarата железа, в среднем по 58±21 мг/сут элементного железа в течение 41±25 сут. Важно отметить, что в 10 из 11 исследований использовался единственный зарегистрированный в настоящее время в России рецептурный лекарственный препарат на основе fumarата железа – Ферретаб («Валеант», Австрия).

Проведен метаанализ ассоциаций между приемом fumarата железа и риском разных патологических состояний. В результате были установлены достоверные ассоциации между приемом препаратов fumarата железа и снижением встречаемости у пациенток проявлений ЖДА ($p=6,9 \times 10^{-11}$), микроцитоза ($p=1,2 \times 10^{-5}$), уровней ферритина менее 20 мкг/л ($p=7,1 \times 10^{-5}$) и уровней менее 20 мкмоль/л ($p=5,3 \times 10^{-7}$); табл. 2, рис. 1.

Напоминаем, что в статистике под «риском» или «шансом» понимается численный параметр, который вычис-

ляется как отношение вероятности того, что событие произойдет, к вероятности того, что событие не произойдет. ОР, соответственно, – это отношение значений численного параметра «риск» для интересующего исследователя события в одной группе пациентов к риску события в другой группе пациентов. Значения ОР от 0 до 1 соответствуют снижению риска, более 1 – его увеличению. Для характеристики того, насколько широки пределы, в которых могут изменяться значения переменных (в данном случае, значения ОР), в статистике используются ДИ – т.е. диапазоны колебаний истинных значений переменных. 95% ДИ означает, что истинное значение величины с вероятностью 0,95 лежит в пределах рассчитанного ДИ. ДИ помогают врачу ответить на вопрос о диапазоне клинической значимости защитного эффекта fumarата железа и прогнозировать, насколько может быть эффективна данная профилактика ЖДА в сходной группе пациенток.

Усредненные показатели курсового приема препаратов fumarата железа в эффективной и безопасной терапии ЖДА приведены в табл. 3. Интересно отметить, что средние суммарные дозы железа в составе fumarата железа, необходимые для достижения достоверных клинических результатов, отличались для достижения разных эффектов. Так, средняя доза для достижения Fe (сыв.) > 20 мкмоль/л и частичной компенсации ЖДА (гемоглобин более 110 г/л) составила 1,90±0,65 г железа в составе fumarата железа. В то же время средняя доза для достижения уровней ферритина более 20 мкг/л и для снижения проявлений микроцитоза эритроцитов составила 2,60±1,42 г железа в составе fumarата железа (рис. 2).

Метаанализ показал, что прием fumarата железа (60±22 мг/сут в расчете на Fe²⁺ в течение 30±1 сут) снижает риск того, что уровни железа в сыворотке будут менее 20 мкмоль/л на 71% (ОР 0,29, 95% ДИ 0,19–0,45; $p=5,3 \times 10^{-7}$); рис. 3. Известно, что уровни Fe (сыв.) отражают насыщенность депо железа в организме. Чрезмерное обеднение депо железа соответствует неблагоприятной динамике развития ЖДА.

Метаанализ ассоциации между приемом fumarата железа (61±22 мг/сут в расчете на Fe²⁺ в течение 32±11 сут) и снижением встречаемости проявлений ЖДА у пациенток репродуктивного возраста и беременных показал, что прием fumarата железа соответствует снижению риска ЖДА на 71% (ОР 0,29, 95% ДИ 0,21–0,42; $p=6,9 \times 10^{-11}$); рис. 4. Таким образом, компенсация ЖДА возможна уже при достаточном коротком курсе лечения (3–6 нед), но не менее 21 сут, при условии, что курсовая доза железа в составе Ферретаб составляет 1900±650 мг. Минимально короткий интервал, необходимый для поднятия уровня ферритина более 20 мкг/л, – 23 сут, показателей Fe (сыв.) > 20 мкмоль/л –

*В математической статистике под стандартным отклонением переменной понимается показатель «m», описывающий разброс значений исследуемой переменной. Стандартное отклонение вычисляется по формуле: $m = \sqrt{\frac{1}{n} \sum (M - x)^2}$, где n – число точек, M – среднее значение переменной, x – отдельные значения переменной.

Таблица 2. Достоверные результаты проведенных метаанализов курсового применения препаратов fumarата железа в терапии ЖДА у женщин репродуктивного возраста

Патологическое состояние	Снижение риска, %	ОР	95% ДИ	p
ЖДА	71	0,29	0,21–0,42	$6,9 \times 10^{-11}$
Микроцитоз	68	0,32	0,20–0,50	$1,2 \times 10^{-6}$
Гемоглобин <110 г/л	62	0,38	0,20–0,50	$1,11 \times 10^{-3}$
Ферритин <20 мкг/л	63	0,37	0,24–0,56	$7,1 \times 10^{-6}$
Fe (сыв.) <20 мкмоль/л	71	0,29	0,19–0,45	$5,3 \times 10^{-7}$

Статистически достоверным называется неслучайный результат биомедицинского исследования. С математической точки зрения статистическая значимость того или иного вывода оценивается численным параметром *p* – т.е. вероятностью того, что полученный результат случаен (литера *p* происходит от англ. probability – вероятность). Чем ниже значение *p*, тем выше статистическая значимость исследования. В математической статистике предложено большое количество способов расчета значения *p*; конкретный способ расчета (например, тест Стьюдента, тест χ^2 -квадрат и т.д.) обычно указывается при описании результатов конкретного медицинского исследования. «Стандартным» порогом значения *p*, указывающим на статистическую достоверность, является $p < 0,05$, соответствующее 5% вероятности того, что полученный результат является «игрой случая». Вывод исследования, для которого значение *p* находится в интервале 0,06–0,09, обычно называют не «статистически значимым результатом», а «тенденцией».

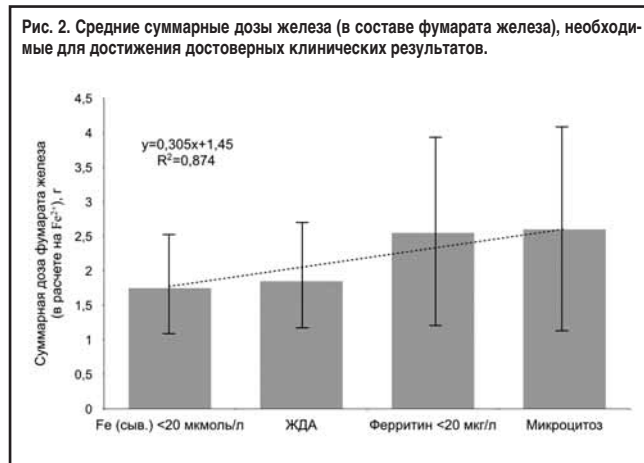
Таблица 3. Усредненные показатели курсового приема препаратов fumarата железа в эффективной и безопасной терапии железодефицитных состояний

Патологическое состояние	Fe ²⁺ , мг/сут	Минимальное время для достижения эффекта, сут	Средняя длительность курса, сут	Сумм. курсовая доза, мг
Гемоглобин <110 г/л	61±22	12	52±46	2430±1210
Fe (сыв.)<20 мкмоль/л	60±22	27	30±1	1800±670
ЖДА	61±22	21	32±11	1900±650
Ферритин <20 мкг/л	48±5	23	56±35	2550±1310
Микроцитоз	63±32	12	52±46	2600±1420

27 дней, уровня гемоглобина более 110 г/л – от 10 дней, а для отсутствия в крови микроцитов – от 12 сут; табл. 4.

Адекватная обеспеченность женщины железом в период беременности имеет непреходящее значение для становления метаболизма железа у будущего ребенка. В работе M.Zimmermann и соавт. [25] установлены достоверные корреляции между показателями всасывания железа из fumarата железа у матери и аналогичными показателями у ребенка. Fumarат железа добавлялся к порошку из кукурузной муки и сухого молока с изотопной меткой ⁵⁷Fe и давался здоровым дошкольникам (n=18; средний возраст 3,6±1,0 года) и их матерям (n=18; средний возраст 28±5 лет). Всасывание железа было рассчитано на основании подсчета включения изотопных меток ⁵⁷Fe в состав эритроцитов после 14 сут приема fumarата железа. Биодоступность fumarата железа составила 22,6% (диапазон 1,7–54,8%) у матерей и 5,5% у детей (диапазон 2,23–17,20%). Установлены сильная корреляция между всасыванием железа у матерей и их детей (коэффициент корреляции 0,78, $p < 0,0001$). Более того, уровни всасывания железа у матери являлись единственным значимым предиктором аналогичных уровней у ребенка ($p < 0,001$) [25].

Метаанализ ассоциации между приемом fumarата железа (63±32 мг/сут в расчете на Fe²⁺ в течение 52±46 сут) и снижением встречаемости микроцитоза эритроцитов указал на 68% снижение риска (ОР 0,32, 95% ДИ 0,20–0,50; $p = 1,2 \times 10^{-5}$); рис. 5. Микроцитоз (уменьшенный размер клеток) эритроцитов является характерной морфологической характеристикой ЖДА. В мазке крови такие эритроциты имеют бледно-розовую окраску с резким просветлением в центре, поэтому микроцитоз часто сопровождается ухудшением в значении цветового показателя крови. Микроцитоз диагностируется, прежде всего, на основании значения эритроцитарного индекса MCV (англ. Mean Cell volume – средний



объем эритроцитов). В норме у женщин 18–45 лет значения MCV составляют 81–100 фл. Значения MCV < 80 фл указывают на формирование микроцитоза и развитие ЖДА.

Эритроцитарный индекс MCV является наиболее чувствительным и хорошо воспроизводимым биомаркером микроцитоза и ЖДА. Микроцитоз развивается уже через 1–2 мес при дефиците железа в питании и является наиболее ранним признаком, указывающим на развитие ЖДА. И наоборот, при лечении ЖДА восстановление нормального значения индекса MCV до уровней более 80 фл происходит, когда нормализация значений других признаков ЖДА [уровни гемоглобина и Fe (сыв.)] уже наступила.

Действительно, настоящий метаанализ показал, что средняя суммарная доза fumarата железа, необходимая для

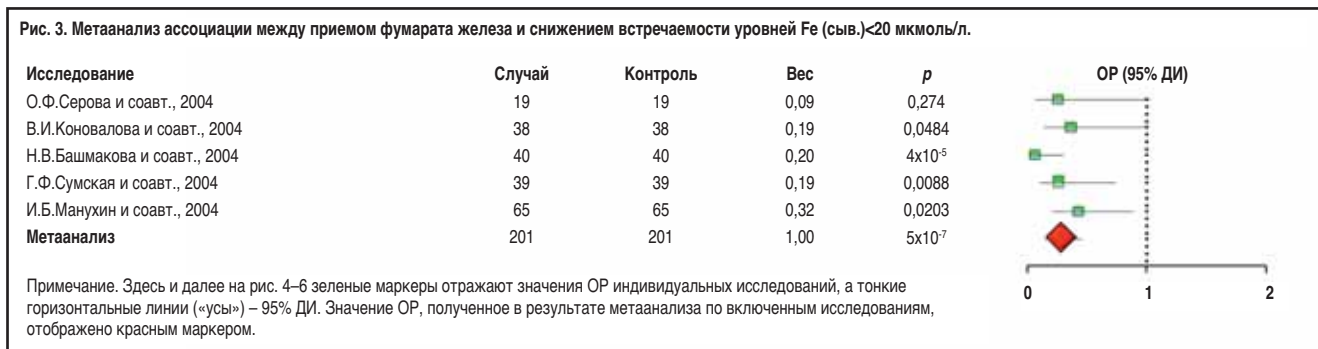


Таблица 4. Показатели гемоглобина, сывороточного железа, ферритина, микроцитоза при использовании препаратов fumarата железа

Патологическое состояние	Fe ²⁺ , мг/сут	Минимальное время для достижения эффекта, сут	Средняя длительность курса, сут	Сумм. курсовая доза, мг
Гемоглобин <110 г/л	61±22	10	52±46	2430±1210
Fe (сыв.)<20 мкмоль/л	60±22	27	30±1	1800±670
ЖДА	61±22	21	32±11	1900±650
Ферритин <20 мкг/л	48±5	23	56±35	2550±1310
Микроцитоз	63±32	12	52±46	2600±1420

Рис. 4. Метаанализ ассоциации между приемом fumarата железа и снижением встречаемости проявлений ЖДА у пациенток репродуктивного возраста.



Рис. 5. Метаанализ ассоциации между приемом fumarата железа и снижением встречаемости микроцитоза.

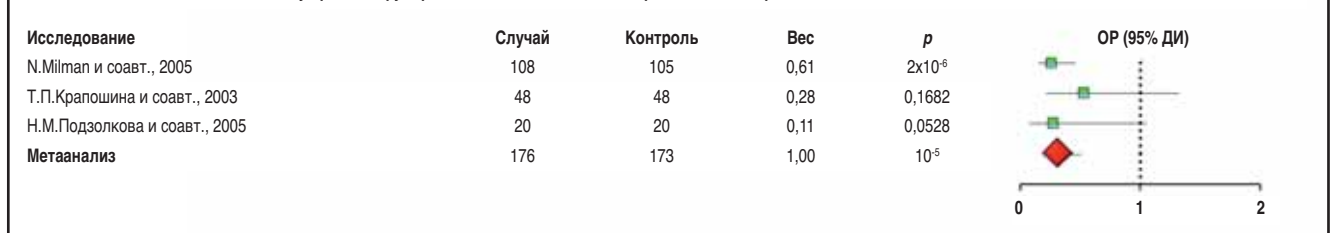
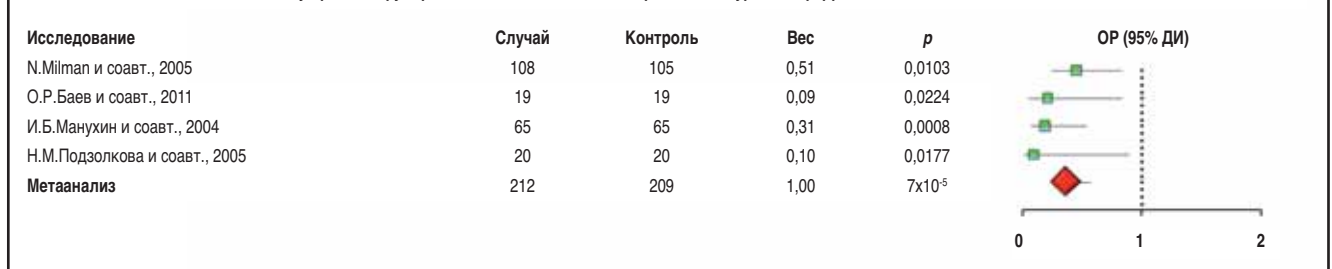


Рис. 6. Метаанализ ассоциации между приемом fumarата железа и снижением встречаемости уровней ферритина менее 20 мкг/л.

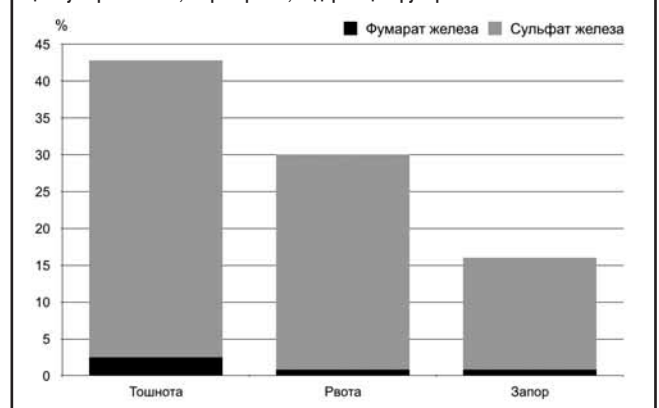


устранения микроцитоза и полученная пациентками за весь курс лечения, составила 2,60±1,42 г элементного железа в составе fumarата. В то же время для достоверного повышения уровней Fe (сыв.)>20 мкмоль/л средняя суммарная доза железа была несколько ниже и составила 1,90±0,65 г элементного железа в составе fumarата железа (см. рис. 2).

Метаанализ ассоциации между приемом fumarата железа (48±5 мг/сут в расчете на Fe²⁺ в течение 56±35 сут) и встречаемостью сниженных уровней ферритина (менее 20 мкг/л) указал на 63% уменьшение риска нахождения у пациентки сниженных уровней ферритина (OR 0,37, 95% ДИ 0,24–0,56; p=7,1x10⁻⁵); рис. 6.

Ферритин – транспортный белок железа, который содержится во всех клетках тела и жидкостях организма. Данный белок образует сферические белковые частицы, каждая из которых вмещает до 4000 атомов железа. В физиологических условиях метаболизма железа ферритин играет важную роль в поддержании железа в растворимой, нетоксичной и биологически полезной форме.

Рис. 7. Нежелательные и побочные эффекты при приеме препаратов, содержащих сульфат железа, и препаратов, содержащих fumarат железа.



Уровень ферритина сыворотки является показателем состояния депо железа при ЖДА, не осложненной другими патологиями. Например, повышенный уровень сывороточного ферритина встречается в условиях острого воспаления (так как ферритин является одним из так называемых белков острой фазы). Если у пациента действительно имеется дефицит железа, ферритин, как правило, понижается. В норме у женщин репродуктивного возраста уровень ферритина составляет 20–120 мкг/л; уровень менее 20 мкг/л является одним из биомаркеров ЖДА. Тем не менее даже уровень ферритина более 100 мкг/мл не исключает наличия у пациентки диагноза ЖДА [26]. Как показал настоящий метаанализ, при приеме fumarата железа уровни ферритина достоверно повышаются в сторону середины диапазона нормы ($p=7,1 \times 10^{-5}$).

Проведенный метаанализ также указывает на необходимость сбора более детализированного клинического материала, причем желательным по единому протоколу. Позитивным примером качественного и весьма детального сбора клинического материала является работа Н.М.Подзолковой и М.Ю.Скворцовой [24], в которой для каждой пациентки регистрировались 10 субъективных проявлений ЖДА (утомляемость, головокружения и др.), 8 объективных наблюдений (сухость и выпадение волос, бледность кожных покровов, извращение вкуса и др.), наряду с клинико-лабораторными данными (5 показателей) и информацией об осложнениях беременности и состоянии плода (7 показателей).

Все включенные в метаанализ 11 исследований учитывали нежелательные эффекты терапии. Fumarат железа (Ферретаб) крайне редко вызывал нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и тошноту в силу хорошей переносимости беременными. Из 473 беременных, вошедших в метаанализ, отмечено всего 16 (3,38%) эпизодов побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта – 6 (1,2%) случаев тошноты, которая прошла самостоятельно, без отмены препарата, 4 (0,84%) случая однократной рвоты при приеме натощак, 2 (0,42%) случая диареи, 4 (0,84%) случая запора, не потребовавшие отмены препарата. Из 473 обследованных 242 женщины в анамнезе уже использовали препараты на основе сульфата железа для лечения ЖДА (в интервале 3 года – 6 мес до начала лечения fumarатом железа). Следует особо отметить, что при анализе побочных эффектов у 242 женщин, принимавших препараты сульфата железа, постоянная тошнота отмечалась у 102 (41,2%) обследованных, из них у 73 (30,1%) женщин отмечалась рвота, вследствие чего была проведена замена на другие препараты железа. Запоры в анамнезе при приеме препаратов сульфата железа отмечались у 39 (16%) женщин (рис. 7).

Важно отметить, что в 10 из 11 исследований (за исключением исследования N.Milman, 2005) использовался один препарат на основе fumarата железа – Ферретаб («Валеант», Австрия). В 1 капсуле препарата содержится 3 мини-таблетки fumarата железа и 1 мини-таблетка фолиевой кислоты, суммарно включающие 50 мг элементного железа (152 мг fumarата железа) и 500 мкг фолиевой кислоты. Высвобождение фолиевой кислоты из мини-таблетки в составе капсулы Ферретаба происходит в течение 1–2 ч, а высвобождение fumarата железа из таблеток пролонгированного высвобождения происходит в течение нескольких часов, по мере прохождения

мини-таблеток с кишечным транзитом [27]. Совместное использование fumarата железа с фолиевой кислотой у пациенток с ЖДА (особенно у беременных, нуждающихся в дополнительных дотациях фолатов) повышает эффективность терапии.

Закключение

К настоящему времени для компенсации ЖДА во всех возрастных группах по-прежнему достаточно часто используется сульфат железа. Он, вследствие дешевизны и инерции мышления, повсеместно используется в составе препаратов для терапии ЖДА и витаминно-минеральных комплексах. Однако накопленные данные о нежелательных эффектах приема препаратов на основе сульфата железа приводят к тому, что мировое медицинское сообщество отходит от его назначения беременным. Поэтому препараты на основе устаревшего сульфата железа наполняют российский рынок.

Fumarат железа представляет собой гораздо более безопасную и эффективную форму железа для терапии ЖДА. Представленные в работе результаты метаанализа 11 клинических исследований препаратов fumarата железа указывают на достоверные ассоциации между приемом препарата Ферретаб и снижением встречаемости у пациенток проявлений ЖДА ($p=6,9 \times 10^{-11}$), гемоглобина менее 110 г/л ($p=1,1 \times 10^{-3}$), микроцитоза ($p=1,2 \times 10^{-5}$), уровней ферритина менее 20 мкг/л



Ферретаб комп.

капсулы, содержащие
минитаблетки железа
и фолиевой кислоты



- Быстрое восполнение дефицита железа при беременности и других железодефицитных состояниях^{1,2}**
- Содержит двухвалентное железо и фолиевую кислоту²**
- Пролонгированное действие и однократный прием¹**
- Хорошая переносимость²**

1. А.П. Тихомиров, С.И. Сарсаня, Е.В. Ночевкин. Лечение, диагностика и адекватная профилактика железодефицитных состояний в практике акушера-гинеколога, Акушерство и гинекология № 4 /2015, стр. 70-71

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Ферретаб комп.

ООО «Валеант», 115162, Россия, Москва, ул. Шабловка, д.31, стр.5

VALEANT

($p=7,1 \times 10^{-5}$) и уровней Fe (сыв.) < 20 мкмоль/л ($p=5,3 \times 10^{-7}$). Запомним, что в 10 из 11 исследований использовался один и тот же препарат на основе fumarата железа, Ферретаб. Поэтому настоящий метаанализ показал, что Ферретаб является эффективным для терапии железодефицитных состояний и более безопасным средством по сравнению с препаратами, содержащими сульфат железа. Метаанализ позволил оценить средние эффективные дозировки fumarата железа в составе препарата Ферретаб. Средняя суммарная доза для достижения Fe (сыв.) > 20 мкмоль/л и компенсации ЖДА (гемоглобин

более 110 г/л) составила $1,90 \pm 0,65$ г железа в составе fumarата железа. Средняя суммарная доза для снижения проявлений микроцитоза эритроцитов и достижения уровней ферритина более 20 мкг/л была несколько выше и составила $2,60 \pm 1,42$ г железа в составе fumarата железа. Подчеркнем, что адекватная обеспеченность беременной препаратами железа и фолатами – соответствующими по эффективности и безопасности в период беременности – имеет непреходящее значение для оптимального развития плода и состояния метаболизма железа у матери и будущего ребенка.

Краткие описания исследований по использованию fumarата железа при анемии

G.Akenzou и соавт., 1985. 112 детей 1–14 лет были рандомизированы на 7 групп для изучения влияния разных видов терапии (в том числе комбинаций fumarата железа и фолиевой кислоты) на проявления анемии у детей.

A.Christofides и соавт., 2006. Проведено сравнение влияния разных доз fumarата железа (12, 20 или 30 мг/сут) и методов лечения (поливитаминные препараты с fumarатом железа или с сульфатом железа) на уровни гемоглобина у детей 6–18 мес с анемией ($n=133$).

N.Milman и соавт., 2005. Рандомизированное исследование, включившее 427 здоровых беременных, которые принимали fumarат железа в дозах 20 ($n=105$), 40 ($n=108$), 60 ($n=106$) и 80 мг/сут ($n=108$), начиная с 18-й недели беременности в течение 190 сут. Собрана информация об уровнях гемоглобина, сывороточного ферритина и растворимого рецептора трансферрина.

O.Р.Баев и соавт., 2011. Исследование включило 86 женщин со сроком беременности 14–18 нед. Пациентки с ЖДА и женщины из группы риска со снижением уровня сывороточного ферритина получали комбинированный содержащий железо и фолиевую кислоту препарат Ферретаб комп. При исходно нормальном уровне сывороточного ферритина к III триместру беременности в группе риска ЖДА в 48,6% случаев развивался дефицит железа, в том числе в 28,6% – ЖДА.

Е.А.Рокотянская и соавт., 2009. Обследованы 37 беременных на сроке 13–26 нед с ЖДА легкой степени тяжести (гемоглобин от 90 до 110 г/л) до и на фоне лечения железосодержащим препаратом Ферретаб (железа fumarат 154 мг, фолиевая кислота 500 мкг, содержание элементного железа 50 мг; по 1 драже в день) в течение 2–3 нед.

С.В.Супрун и соавт., 2006. Проведено комплексное обследование 187 беременных женщин, установлен высокий процент (39%) развития анемических состояний. Беременные были разделены на 3 группы: 1-я – с нормальными показателями периферической крови и ферродинамики, 2-я – с дефицитом железа, 3-я – анемические состояния с нормальными показателями железа. Показано, что применение препарата Ферретаб благоприятно сказалось на общем состоянии здоровья новорожденных.

Т.П.Крапошина и соавт., 2003. Обследованы 48 женщин с ЖДА, обусловленной менометроррагиями вследствие аденомиоза, миомы матки и т.д., возраст 36–57 лет. Принимался Ферретаб (2 капсулы в сутки, 21 сут); изучены биохимические показатели анемии (уровни гемоглобина, ферритина).

О.Ф.Серова и соавт., 2004. Обследованы 19 женщин с анемией в возрасте от 26 до 37 лет, имевших в анамнезе 2 спонтанных аборта и более. У 14 из 19 пациенток имелись экстрагенитальные заболевания. Все пациентки имели нарушения менструальной функции, постгеморрагическую анемию. Проводили коррекцию дефицита железа препаратом Ферретаб (1 капсула в сутки, 30 сут).

В.И.Коновалова и соавт., 2004. Обследованы 38 беременных с анемией, из них 25 пациенток с угрозой прерывания беременности, возраст 18–37 лет, сроки гестации 14–30 нед. Изучены осложнения беременности (токсикоз в 1-й половине беременности, перманентная угроза прерывания, урогенитальная инфекция, отек) и показатели ЖДА [снижение гемоглобина, цветной показатель крови, уровень Fe (сыв.)].

Н.В.Башмакова и соавт., 2004. Изучено состояние пациенток в группе 40 беременных с ЖДА, возраст 18–35 лет, на сроке беременности 14–30 нед. Назначен Ферретаб (1 капсула в сутки, 30 сут).

Г.Ф.Сумская и соавт., 2004. Обследованы 39 беременных во II, III триместрах с анемией, возраст 21–42 года. Назначен Ферретаб (2 капсулы в сутки, 30 сут).

И.Б.Манухин и соавт., 2004. Обследованы 186 пациенток репродуктивного возраста с дисфункциональными маточными кровотечениями, у 21 пациентки – манифестирующая форма анемии; у 44 пациенток – лабораторные признаки латентного дефицита железа (анемия легкой степени). Назначен Ферретаб (1 капсула в сутки, 30 сут).

Н.М.Подзолкова и соавт., 2005. Обследованы 20 женщин (возраст 25–37 лет) на III триместре беременности. Назначен Ферретаб (1 капсула в сутки, 21 сут). Изучены структура осложнений беременности у пациенток с разной степенью тяжести ЖДА, измерены уровни ферритина, гемоглобина, Fe (сыв.).

Литература/References

- Christian P, Mullany LC, Hurley KM et al. Nutrition and maternal, neonatal, and child health. *Semin Perinatol* 2015 Jul 9. pii: S0146-0005(15)00056-7. doi: 10.1053/j.semperi.2015.06.009.
- Маркова ИВ, Афанасьев ВВ, Цыбулькин ЭК. Клиническая токсикология детей и подростков. СПб: Интермедика, 1999. / Markova IV, Afanas'ev VV, Tsybul'kin EK. *Klinicheskaja toksikologija detei i podrostkov*. SPb: Intermedika, 1999. [in Russian]
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Хаджидис АК. Нежелательные эффекты сульфата железа в акушерской, педиатрической и терапевтической практике. *Земский Врач*. 2010; 2: 1–8. / Gromova OA, Torsbin IYu, Khadzbidis AK. *Nezheleatel'nye efekty sulfata zheleza v akusberskoi, pediatricheskoi i terapeuticheskoj praktike*. *Zemskii Vrach*. 2010; 2: 1–8. [in Russian]
- Feldman HS. Ferrous fumarate in the treatment of iron deficiency anemia. *Va Med Mon* (1918). 1960; 87: 177–80.
- Pagani G. A new salt for iron therapy: ferrous fumarate. *Farmaco Prat* 1959; 14: 697–8.
- Giblin TJ Jr, Lee JF, Rattigan JP. Ferrous fumarate: a well tolerated oral iron preparation. *Clin Med (Northfield)* 1962; 69: 2258–60.
- Geisser P, Baer M, Schaub E. Structure/histotoxicity relationship of parenteral iron preparations. *Arzneimittelforschung*; 42 (12): 1439–52.
- Melamed N, Ben-Haroush A, Kaplan B, Yögev Y. Iron supplementation in pregnancy—does the preparation matter? *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276 (6): 601–4.
- Akenzua GI, Ibongbe JC, Imasuen IW. Haemopoietic response of Nigerian village children to iron, folate supplementation and malaria prophylaxis. *J Trop Pediatr* 1985; 31 (1): 59–62.
- Christofides A, Asante KP, Schauer C et al. Multi-micronutrient Sprinkles including a low dose of iron provided as microencapsulated ferrous fumarate improves haematologic indices in anaemic children: a randomized clinical trial. *Matern Child Nutr* 2006; 2 (3): 169–80.
- Clarke M (ed). *Cochrane Reviewers' Handbook 5.3*. In: *Review Manager (Rev Man) [Computer program]*. Version 5.3, The Cochrane Collaboration, 2014.
- Torsbin IYu. *Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine*. USA, NY: Nova Biomedical Books, 2007.
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Калачева АГ, Громов АН. Клинико-эпидемиологические исследования ишемической болезни сердца: роль недостаточности магния. *Фарматека*. 2014; 18

- (291): 48–59. / Gromova OA, Torsbin Iu, Kalacheva AG, Gromov AN. *Kliniko-epidemiologicheskie issledovaniia ishemicheskoi bolezni serdtsa: rol' nedostatocnosti magniia*. Farmateka. 2014; 18 (291): 48–59. [in Russian]
14. Milman N, Bergbom T, Eriksen L et al. Iron prophylaxis during pregnancy – how much iron is needed? A randomized dose · 10- response study of 20–80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84 (3): 238–47.
 15. Баев О.Р. Профилактика и лечение железодефицитных состояний во время беременности: применение комбинации железа и фолиевой кислоты. *Фарматека*. 2011; 13: 47–52. / Baev O.R. *Profilaktika i lechenie zbelezodefitsitnykh sostoianii vo vremia beremennosti: primenenie kombinatsii zbeleza i folievoi kisloty*. Farmateka. 2011; 13: 47–52. [in Russian]
 16. Рокотьянская Е.А., Мясоедова С.Е., Назаров С.Б., Посисеева Л.В. Особенности показателей оксида азота и других эндотелиальных факторов гемостаза у беременных с анемией во втором триместре гестации. *Вестн. новых медицинских технологий*. 2009; 16 (1): 92–3. / Rokotianskaia EA, Miasoedova SE, Nazarov SB, Posiseeva LV. *Osobennosti pokazatelei oksida azota i drugikh endotelial'nykh faktorov gemostaza u beremennykh s anemieii vo vtorom trimestre gestatsii*. *Vestn. novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2009; 16 (1): 92–3. [in Russian]
 17. Супрун С.В., Козлов В.К. Анемические состояния у беременных женщин как фактор проявления гипоксического синдрома. *Бюл. физиологии и патологии дыхания*. 2007; 24: 34–7. / Suprun SV, Kozlov VK. *Anemicheskie sostoiانيا u beremennykh zhenshchbin kak faktor proiavlениia gipoksicheskogo sindroma*. *Biul. fiziologii i patologii dykhanii*. 2007; 24: 34–7. [in Russian]
 18. Крапошина Т.П., Минкина Г.Н., Левченко Р.Г. Оценка эффективности Ферретаба у больных с железодефицитной анемией. М.: Московский государственный медико-стоматологический университет. / Krashobina TP, Minkina GN, Levchenko RG. *Otsenka effektivnosti Ferretaba u bol'nykh s zbelezodefitsitnoi anemieii*. M.: *Moskovskii gosudarstvennyi mediko-stomatologicheskii universitet*. [in Russian]
 19. Серова О.Ф. Применение антианемического препарата Ферретаб в комплексной терапии женщин, страдающих невынашиванием беременности. М.: Вест. РАМН. 2000; 2: 95–6. / Serova O.F. *Primenenie antianemicheskogo preparata Ferretab v kompleksnoi terapii zhenshchbin, stradiatushchikh nevynashivaniem beremennosti*. M.: *Vestn. RAMN*. 2000; 2: 95–6. [in Russian]
 20. Коновалова В.И., Киселева М.К., Брагина Г.В. и др. Применение антианемического препарата Ферретаб в комплексной терапии при осложненной беременности. Новые лекарственные препараты. 2004; 4. / Konovalova VI, Kiseleva MK, Bragina GV i dr. *Primenenie antianemicheskogo preparata Ferretab v kompleksnoi terapii pri oslozhnennoi beremennosti*. *Novye lekarstvennye preparaty*. 2004; 4. [in Russian]
 21. Башмакова Н.В., Пунгина М.Ю., Крысова Л.А. Применение препарата Ферретаб в лечении железодефицитной анемии у беременных. Новые лекарственные препараты, 2004; 8. / Bashmakova NV, Pungina MI, Krysova LA. *Primenenie preparata Ferretab v lechenii zbelezodefitsitnoi anemii u beremennykh*. *Novye lekarstvennye preparaty*, 2004; 8. [in Russian]
 22. Сумская Г.Ф. Лечение железодефицитных состояний беременных. Новые лекарственные препараты. 2004; 4. / Sumskaya GF. *Lechenie zbelezodefitsitnykh sostoianii beremennykh*. *Novye lekarstvennye preparaty*. 2004; 4. [in Russian]
 23. Манухин И.Б., Колесов А.А. Антианемическая терапия у больных с дисфункциональными маточными кровотечениями. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2004; 3. / Manukhin IB, Kolesov AA. *Antianemicheskaya terapiia u bol'nykh s disfunktsional'nymi matochnymi krvotoccheniiami*. *Vopr. ginekologii, akusberstva i perinatologii*. 2004; 3. [in Russian]
 24. Подзолкова Н.М., Скворцова М.Ю. Клиническая эффективность препарата ферретаб при лечении железодефицитной анемии у беременных в третьем триместре. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2005; 4 (1): 25–30. / Podzolkova NM, Skvortsova MI. *Klinicheskaiia effektivnost' preparata ferretab pri lechenii zbelezodefitsitnoi anemii u beremennykh v tret'em trimestre*. *Vopr. ginekologii, akusberstva i perinatologii*. 2005; 4 (1): 25–30. [in Russian]
 25. Zimmermann MB, Harrington M, Villalpando S, Hurrell RF. Nonhem 10-iron absorption in first-degree relatives is highly correlated: a stable 10-isotope study in mother-child pairs. *Am J Clin Nutr* 2010; 91 (3): 802–7. doi: 10.3945/ajcn.2009.28800.
 26. Oo TH. Serum ferritin level greater than 100 ng/ml does not virtually exclude iron deficiency anemia (IDA). *J R Coll Physicians Edinb* 2014; 44 (2): 187.
 27. Регистр лекарственных средств, код EAN: 9088881253150, № П N013723/01, 2015-11-22, http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_609.htm. / Registr lekarstvennykh sredstv, kod EAN: 9088881253150, № P N013723/01, 2015-11-22, http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_609.htm. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Торшин Иван Юрьевич – канд. физ.-мат. наук, доц. каф. интеллектуальных систем ФГАОУ ВПО МФТИ, ст. науч. сотр. РСЦ ИМ ЮНЕСКО
Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА, зам. дир. по научной работе РСЦ ИМ ЮНЕСКО.
 E-mail: unesco.gromova@gmail.com
Лиманова Ольга Адольфовна – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА
Гришина Татьяна Романовна – д-р мед. наук, зав. каф. фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА
Башмакова Надежда Васильевна – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ Уральский НИИ ОММ
Керимкулова Надежда Вячеславовна – канд. мед. наук, доц., зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии педиатрического фак-та ГБОУ ВПО ИвГМА
Серова Ольга Федоровна – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ МО МОИПЦ
Крапошина Татьяна Павловна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова
Косенко Ирина Максимовна – канд. мед. наук, доц. курса клинической фармакологии ГБОУ ВПО СПбПМУ

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.