

ПРИМЕНЕНИЕ ВНУТРИМЫШЕЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В. М. Чернов, И. С. Тарасова, А. Г. Румянцев

НИИ детской гематологии Министерства здравоохранения РФ, Москва

Резюме. Обзор посвящен анализу данных литературы по клиническому применению внутримышечных препаратов железа. Описываются механизм действия внутримышечных препаратов железа, показания к применению, возможные побочные действия, дозы и режимы введения препаратов, эффективность терапии у детей, взрослых и беременных женщин. Приводится опыт применения внутримышечных препаратов железа в лечении железодефицитной анемии различной этиологии.

Ключевые слова: препараты железа, внутримышечное введение, показания, эффективность, побочные действия, обзор литературы

Summary. **Clinical use of intramuscular preparations of iron.** V. M. Chernov, I. S. Tarasova, A. G. Rumyantsev. Research Institute of Pediatric Hematology, Moscow. Literature data on clinical application of intramuscular iron preparations (IP) were reviewed. Mechanism of action of intramuscular iron preparations, indications for IP administration, IP side effects, doses and regimens, efficacy in children, adults and pregnant women, experience with intramuscular IP treatment of iron deficiency anemia of different etiology are described.

Key words: iron preparations, intramuscular administration, indications, efficacy, side effects, literature review

Существует три возможности лечения препаратами железа: перорально, внутримышечно и внутривенно. Лечение пероральными препаратами железа, чаще всего солевыми и двухвалентными, эффективно, просто, дешево, но ограничено побочными эффектами, низкой комплаентностью, плохой всасываемостью солевых препаратов железа. Одним из достижений следует считать разработку и успешное применение в практике препаратов на основе гидроксид полимальтозного комплекса трехвалентного железа, свободных от указанных недостатков (Мальтофер®) [1]. Внутримышечный путь введения используется относительно часто, при этом железо быстро проникает в кровоток и включается в обмен. Он имеет некоторые недостатки, такие как местные и общие реакции и необходимость точного расчета количества железа, которое следует назначить, во избежание повреждающего действия его повышенной концентрации в циркулирующей крови. Лечение внутривенными препаратами железа эффективно и наиболее гарантированно доставляет железо в костный мозг. Внутривенный путь введения может рекомендоваться только для парентеральных препаратов железа на основе стабильных комплексов, не деградирующих в физиологических условиях [2]. Некоторые препараты для внутривенного введения, например глюконат железа, настолько токсичны, что могут применяться только в режиме низких доз. Также необходимо иметь в виду возможность побочных эффектов, обусловленных гиперчувствительностью пациента к препаратам железа, вводимым даже в очень низких дозах. Декстран железа имеет невысокий, но значимый риск анафилаксии [3]. Внутривенные препараты железа могут индуцировать появление свободного железа, обладающего повреждающим действием на клетки, возможны отдаленная токсичность, перегрузка железом, повышение риска инфекций. Имеется сооб-

щение о том, что лечение внутривенными препаратами железа ассоциировано с риском венозного тромбоза [4]. В процессе лечения больные требуют тщательного клинического наблюдения. Не обладающим указанными выше недостатками является препарат железа для внутривенного введения на основе сахарозного комплекса гидроокиси трехвалентного железа (Венофер®) [5].

Благодаря разработке новых эффективных и нетоксичных препаратов в последние годы значительно повысился интерес к внутримышечным препаратам железа.

Кинетика внутримышечных препаратов железа и их токсичность

Существует 4 группы парентеральных препаратов железа, классифицируемых согласно кинетическим (лабильные, стабильные) и термодинамическим (слабые, сильные) критериям. Они различаются по стабильности комплекса, молекулярной массе, токсичности, гистотоксичности, фармакокинетике и наличию побочных эффектов.

Комплексы типа I включают декстран железа и декстрин железа. Оба комплекса стабильные, с молекулярной массой более 100 кДа. Комплексы типа I отличаются высокой структурной гомогенностью и, таким образом, очень медленно выделяют железо, которое захватывается эндогенными железосвязывающими белками. Железо попадает в ретикуло-эндотелиальную систему (РЭС). Полураспад декстрана железа, выделяемого из плазмы, составляет 3–4 дня. Железо связывается с трансферрином и некоторые частицы снова попадают в плазму, откуда они транспортируются в костный мозг и утилизируются для синтеза гемоглобина. Высокая комплексная стабильность и медленное выделение железа позволяют классифицировать данные комплексы как клинически безопасные. Побочные эф-

фекты вследствие применения таких комплексов железа очень маловероятны. Однако, по причине высокой молекулярной массы этих комплексов, в очень редких случаях они могут вызывать аллергические реакции. Даже декстраны с низкой молекулярной массой могут взаимодействовать со специфическими антителами и провоцировать анафилактические реакции. Применение декстрина позволяет эту опасность избежать [6].

Тип II включает в себя комплексы железа средней стабильности, такие как железо (III)-гидроксид сахарозный комплекс (Венофер®), с молекулярной массой от 30 до 100 кДа, выделяющие железо в эндогенные железосвязывающие белки с продолжительностью полураспада около 6 ч. Железо преимущественно доставляется в РЭС и печень трансферрином и апоферритином, а также обнаруживается в почках и костном мозге. Оно быстро метаболизируется и становится доступным для эритропоэза. При введении рекомендованной терапевтической дозы железа 1–4 мг/кг массы тела или 100–200 мг/день, медленно введенного с помощью инъекции или путем инфузии с изотоническим раствором NaCl, транспортная система не перегружается и ионы железа не образуются. Стабильность комплекса и распределение железа делают эту группу клинически безопасной. Более того, поскольку комплексы не содержат биологических полимеров, анафилактические реакции очень редки [6–9].

Тип III содержит лабильные и слабые комплексы железа с молекулярной массой ниже 50 кДа. Примеры: железо (III)-глюконат, железо (III)-цитрат и железо (III)-сорбитол. Применение глюконата железа дозами, используемыми для препаратов типов I и II, вызывает тяжелый и обширный некроз печени. Железо обнаруживается не только в РЭС, но также и в паренхиме печени, что ведет к радикал-индуцируемому липидному окислению. Цитрат железа и сорбитол железа имеют очень низкую молекулярную массу (около 8,7 кДа) и быстро выводятся почками. Таким образом, только очень маленькое количество железа может быть захвачено эндогенными железосвязывающими белками.

Тип IV совмещает в себе, как минимум, 2 комплекса разных классов и выделяет железо, которое может быть захвачено всеми типами белков таким образом, что количественная связь с трансферрином или апоферритином возможна только в случае применения очень малых доз. Лишнее железо захватывается белками, таким как альбумин и в последствии метаболизируется.

Исходя из ненадежности комплексов типов III и IV и модели распределения железа при их использовании, ни один из них не может быть охарактеризован как клинически безопасный. Даже при очень малых терапевтических дозах возможны токсические реакции, внутривенное употребление их также не рекомендуется [6–9].

Одним из распространенных препаратов железа для парентерального введения является декстран железа, появившийся в клинической практике более 40 лет назад и разработанный для лечения железодефицитных анемий (ЖДА), рефрактерных к пероральным препаратам железа [10].

Полиизомальтоза железа фактически является декстраном железа, но изготовленным другим методом. Это соединение состоит из гидроксида железа и полимеризованной изомальтозы, являющейся поздним продуктом гидролиза декстрана. Всасывание полиизомальтозного соединения железа происходит подобно всасыванию декстрана: после внутримышечной инъекции вызывается локальная воспалительная реакция и вещество транспортируется через лимфатические сосуды к лимфатическим узлам без нарушения их целостности — путем реактивной абсорбции. Максимальная концентрация препарата в крови достигается через 24 ч. Так как трансферрин не насыщается железом, не наблюдаются и токсические эффекты. На этой стадии декстран железа захватывается РЭС. Здесь ионизированное железо расщепляется и переносится в кровь, насыщает трансферрин и направляется к костному мозгу. По истечении 5 дней после инъекции декстрана железа с изотопной меткой радиоактивность определяется в эритроцитах. Олигосахаридные остатки без разрушения быстро выводятся с мочой [11].

Механизм действия внутримышечных препаратов железа изучен прежде всего в эксперименте на лабораторных животных. Наиболее полно исследована кинетика на примере сорбитола железа, вводимого внутримышечно. Отмечена быстрая абсорбция железа после внутримышечной инъекции — у кроликов через 24–48 ч всасывается 70% железа. В дальнейшем процесс всасывания идет медленно, и через 32 дня после инъекции на стороне введения всасывается 94% железа. У кроликов максимальный уровень железа в сыворотке крови отмечен через 12–24 ч, у собак через 1–3 ч после введения. После внутримышечной инъекции около 9–10% введенной дозы железа экскретируется почками в течение 72 ч у крыс и в течение 24 ч у кроликов. Эти данные в сочетании с контролем Nb позволяют считать внутримышечно вводимый сорбитол железа эффективным и быстро включаемым в обмен препаратом [12].

Метаболизм сорбитола железа изучен и у людей. При лечении латентного дефицита железа (ЛДЖ) около 19% введенной дозы экскретировалось в первые 2 нед, при лечении ЖДА — 11%. Через 40 дней после инъекции оставалось около 8%. После 40 дней в группе ЛДЖ в эритроцитах сохранялось до 61% (47–70%), а в группе ЖДА 58% (24–68%) железа, что расценивается как удовлетворительное накопление [13].

Оценка запасов железа в костном мозге через 2–14 нед после лечения сорбитолом железа показала повышение его содержания у большинства больных ЖДА, особенно в случае применения высоких доз препарата (500–1000 мг). Содержание железа в костном мозге не повысилось только у больных с продолжающимися кровотечениями [14].

Интересные данные получены G. Tamburino и соавт. [15] по метаболизму железо-полимальтозного соединения, меченного изотопом Fe⁵⁹. Пяти добровольцам внутримышечно введено 100 мг препарата полимальтозы железа, меченные 36 мкг Fe⁵⁹. После однократной внутримышечной инъекции,

через 24 ч, 2 и 3 нед изменяли радиоактивность клеток крови. Показано, что для железо-полимальтозного соединения период накопления в эритроцитах составил 3 дня; соотношение между всеми эритроидными клетками и клетками, находящимися в пролиферации, составило 0,46—0,6 (в норме 0,45—0,5); средняя продолжительность интерфазы в клеточном цикле эритроцитов, которые захватывают железо и в то же время участвуют в поддержании постоянства матрикса, снижена по сравнению с нормой (в 3 наблюдениях).

Определение концентрации железа в сыворотке крови, пуповинной крови и амниотической жидкости у беременных женщин, получивших за 24 ч до родов сорбитол железа, показало, что примененный комплекс железа не проходит плацентарный барьер, не транспортируется напрямую в матку или амнион. Не отмечено также воздействие препарата на новорожденных детей [16].

В России сегодня наиболее широко применяются два макромолекулярных соединения железа для внутримышечного использования. Это соединения трехвалентного железа на основе полимальтозы (декстрин) или полиизомальтозы (декстран). Почти идентичные химические названия обоих веществ могут вводить в заблуждение относительно идентичности препаратов и их фармакологического действия. Стереохимическая структура препарата имеет большое значение для его биологической активности, так как трехмерная ориентация атомов или функциональных групп важна для взаимодействия между молекулой и рецептором. Оптимальная структура молекулы действующего вещества препарата необходима для его избирательного соединения с рецептором. По этой причине стереоизомеры могут иметь абсолютно различную биологическую активность. Использование при создании препарата полимальтозы или полиизомальтозы оказывает влияние на физические свойства соединения (растворимость, молекулярную массу), кинетику распада вещества и на эффективность препарата в лечении железодефицитных состояний. Еще одно принципиальное различие между полиизомальтозой и полимальтозой заключается в том, что декстран индуцирует анафилактические реакции, получившие название "декстран-индуцируемые анафилактические реакции", не возникающие при использовании полимальтозы.

Имеется единственное исследование по сравнению метаболизма двух парентеральных препаратов железа — сорбитола железа и препарата полимальтозы железа [17]. В эксперименте на крысах было изучено распределение в органах, накопление, циркуляция с трансферрином и поступление к Нб железа, нагруженного радиоактивной меткой Fe^{59} , после внутривенного введения сорбитола железа или полимальтозного препарата железа. Оба препарата железа утилизировались значительно медленнее, чем трансферрин. Скорость инкорпорации эритроцитами Fe^{59} из сорбитола железа подобна утилизации железа из Нб (4—5 дней). Препарат полимальтозы железа еще медленнее утилизируется (13—15 дней). Одна треть Fe^{59} из сорбитола выводится с мочой, а оставшаяся часть железа распре-

деляется между печенью (60%) и костным мозгом (30%).

В печень попадает более 90% полимальтозного комплекса железа. Процессы катаболизма идут медленнее, и Fe^{59} находится в полимальтозном соединении до 14-го дня. Между 3-й и 4-й неделей около 25% Fe^{59} из полимальтозного соединения железа обнаруживается в гемосидерине. Такая же разница в метаболизме обнаружена и у людей: Fe^{59} из сорбитола обнаруживается в моче после инъекции, мобилизуется десферриоксиамином после 6 дней и удаляется полностью только диализной мембраной. Из полимальтозного соединения Fe^{59} медленнее и полнее утилизируется и не мобилизуется десферриоксиамином на 1-й неделе после инъекции. Эти данные позволяют увидеть разницу в фармакокинетике двух форм парентеральных препаратов железа.

Единственной в мире работой по изучению токсического воздействия всех известных препаратов железа в различных дозах на ткани паренхиматозных органов является исследование Р. Geisser и соавторов [18] (см. таблицу). В этом экспериментальном исследовании было показано, что при использовании соединений железа лабильного и слабого типов, как, например, сорбитол железа, возникают тяжелые распространенные некрозы печени. Снижением дозы препарата не удавалось остановить образование некрозов. Основным недостатком препаратов данной группы является их отложение не в РЭС, а в паренхиме печени, где происходит активация индуцируемых ионами железа свободно-радикальных реакций перекисного окисления липидов и возникает риск некротических повреждений печени. При введении сахарозного, полимальтозного или декстранового соединений железа этот микроэлемент практически полностью захватывается РЭС, быстро метаболизируется и становится доступным для эритропоэза. На гистологическом уровне четко определено, что основные отложения железа обнаружены в РЭС, а не в паренхиме печени и сахарозное соединение железа имеет явное преимущество перед другими изученными препаратами.

Режимы введения и дозы. Методы назначения парентеральных препаратов железа включают: внутримышечные и внутривенные инъекции неразведенного препарата, внутривенные инфузии разведенного препарата, внутривенные инфузии общей дозы препарата, добавление внутривенных

Классификация комплексов железа для парентерального введения [18]

Препарат	Содержание железа, мг/мл	Содержание лиганда, мг/мл	pH раствора	Молекулярная масса, кД	LD ₅₀ белой мыши, мг Fe/кг массы
Декстран железа	49,3	64	6,0	523,0	> 1000
Сорбитол железа *	50,5	160*	7,3	8,7	> 50
Полимальтоза железа	50,3	56 (декстрин)	5,8	462,0	> 1000

* Содержит также лимонную кислоту.

препаратов железа к растворам для парентерального питания [10, 19, 20].

Проведен сравнительный анализ двух дозовых режимов введения сорбитола железа для лечения ЖДА: 500 мг внутримышечно 1 раз в неделю против 500 мг внутримышечно через 3 дня. Отмечено более быстрое повышение уровня Hb в группе больных ЖДА с введением препарата через 3 дня. Разница между этими группами лечения была статистически значима через 2 и 4 нед лечения и перестала быть статистически значимой через 5 нед от начала лечения. Через 8 нед был достигнут практически одинаковый средний по группе Hb: 131 г/л — в группе лечения с введением 1 раз в неделю и 134 г/л — в группе лечения 1 раз в 3 дня [21].

T. Shiraishi и соавт. [22] показали, что с точки зрения эффективности в лечении ЖДА внутримышечным препаратом полимальтозы железа предпочтительнее ежедневное введение препарата (по 100 мг), чем введение через день. Так как лечение больных полимальтозой гидроокиси железа с восполнением 700—1400 мг железа за 1—2 нед не сопровождалось побочными реакциями, авторы считают, что у большинства больных за 2 нед лечения возможно возмещение значительно большего общего дефицита железа.

Частой причиной тяжелого дефицита железа в тропических странах являются гельминтозы, поэтому в комплексную терапию таких больных могут быть включены и препараты железа, например 500 мг внутримышечно, в одной инъекции — в тех местностях, где уровень медицинской помощи крайне низок [23].

После восполнения расчетного дефицита железа у больных тяжелой ЖДА, возникшей в результате кровопотери, обусловленной гельминтозами или паразитарными заболеваниями, и при продолжении кровопотери применен буст в виде однократной внутримышечной инъекции. Авторы использовали сорбитол железа по 10 мл (500 мг) в каждую ягодицу. Показаниями к применению буста считались: продолжающаяся потеря крови или снижение Hb на 10 г/л через 4 нед после лечения, отсутствие других причин для развития анемии. Буст ускорял подъем Hb и не был токсичным [24].

У беременных женщин из низких социально-экономических слоев применен следующий режим введения декстрана железа: внутримышечно, по 5 мл в каждую ягодицу при первом визите к врачу. У 84% женщин отмечен подъем уровня Hb, средний прирост значений Hb составил 1,025 г/л в 1 сут, в контрольной группе — 0,26 г/л в 1 сут. Этот режим введения авторы рекомендовали для использования в регионах со слабо развитым здравоохранением, большой распространенностью ЖДА и удаленностью антенатальной помощи [25], но в настоящее время он имеет лишь историческое значение.

У 11 больных ЖДА проведено лечение (всего 20 курсов) сорбитолом железа в две одномоментные инъекции по 250 мг в каждую ягодицу. Предварительно определялся общий дефицит железа в организме, от которого зависела общая доза препарата железа. Она составила от 1000 до 2500 мг. Добавочно

назначалось 500—1000 мг железа для пополнения депо. Уровень Hb повысился у всех больных [14].

Проведено рандомизированное исследование по изучению эффективности двух режимов лечения тяжелой ЖДА у 38 больных: сорбитолом железа — внутримышечно, 500 мг на одно введение, в 2 инъекции, через 2—3 дня, против инфузии общей дозы декстрана железа — 1500 мг. Повышение содержания Hb, учитываемое на 8-й неделе, было примерно одинаковым в указанных группах [26].

С использованием внутримышечного препарата железа разработан оригинальный метод диагностики дефицита железа на ранних стадиях. Метод основан на определении концентрации железа в моче. По изучению экскреции железа с мочой после внутримышечного введения тест-дозы препарата железа выявляется дефицит железа в организме [27]. Однако метод не получил дальнейшего развития и распространения.

Побочные реакции. Частота побочных реакций, связанных с введением парентеральных препаратов железа, хорошо изучена. Оба способа введения — внутривенный и внутримышечный — могут стать причиной различных побочных эффектов и рекомендуется тест-доза перед терапевтическим лечением для снижения риска анафилаксии [10]. В работе R. Noigue и соавт. [28] показано, что при внутримышечном применении декстрана железа у 206 больных в терапевтическом отделении выявлены 4 аллергические реакции: 1 (0,48%) с острой тяжелой одышкой, цианозом и покраснением лица и 3 (1,45%) генерализованные аллергические реакции.

При проведении 2099 внутривенных инъекций декстрана железа в случае обычно вводимой дозы 250—500 мг зарегистрировано 3 жизнеугрожающие анафилактические реакции немедленного типа и 8 тяжелых замедленных реакций. Замедленные реакции были преимущественно у женщин с болезнями соединительной ткани или частыми беременностями в анамнезе. Так как анафилактические реакции тяжелы и непредсказуемы, декстран железа внутривенно может использоваться только тогда, когда ЖДА не может адекватно лечиться пероральными препаратами железа [29].

Данные из США показали отсутствие разницы в частоте побочных лекарственных реакций при лечении внутривенным декстраном железа и при внутримышечном его назначении [28].

Общая частота побочных реакций, связанных с назначением парентеральных препаратов железа, низкая, но возможность потенциальных аллергических реакций, наблюдаемых даже на тест-дозу, заставляет проводить тщательное клиническое наблюдение больных [19].

При проведении лечения ЖДА с помощью сорбитола железа побочные эффекты были незначительными [14]. В другом исследовании при лечении тяжелой ЖДА с помощью внутримышечного сорбитола железа (общая доза препарата составила у всех больных 1500 мг, в 2 инъекции, через 2—3 дня) у 3 больных отмечены преходящие изменения в месте введения препарата [26].

При применении сорбитола железа отмечались только местные побочные реакции — у 6 доноров крови с ЛДЖ и у 13 доноров с ЖДА [13].

Не зарегистрировано серьезных побочных эффектов и не выявлено нарушения функции печени и почек в нескольких исследованиях по внутримышечному применению сорбита железа в лечении ЖДА у беременных женщин [16, 30]. Наиболее значимым осложнением была боль в месте инъекции у некоторых больных [31]. Пациенток, не закончивших лечение из-за побочных реакций, не было.

Редкое осложнение возникло при применении декстрана железа внутримышечно у больного 59 лет с хронической мальабсорбцией, селективным дефицитом IgA и тяжелой ЖДА, резистентной к пероральным препаратам железа. В процессе лечения декстраном железа внутримышечно развились симптомы полимиозита с доказанным рабдомиолизом. Этот факт свидетельствует о том, что свободное железо препарата активирует свободные радикалы, инициирует перекисное окисление липидов и в данном случае вызвало полимиозит, рабдомиолиз и миоглобулинурию [32].

Описан случай тяжелой анафилактической реакции после внутримышечной инъекции 200 мг декстрана железа, приведшей к летальному исходу у больного 64 лет, страдавшего хроническим алкоголизмом, хроническим гастритом, ревматоидным артритом (РА), острым отитом и ЖДА. Случай трактуется как индивидуальная анафилактическая реакция у данного больного, так как другие пациенты получали инъекции препарата этой же партии без осложнений [33].

G. Greenberg [34] описывает 4 случая развития саркомы ягодицы после внутримышечного применения препаратов железа. У мужчины 18 лет через 2 года после лечения препаратом сорбита железа внутримышечно развилась фибросаркома левой ягодицы; у женщины 40 лет через 4 года после 7 внутримышечных инъекций препарата сорбита железа обнаружена липосаркома миксоидного типа правой ягодицы; у больной 35 лет через 13 лет после 12 внутримышечных инъекций декстрана железа была диагностирована рабдомиосаркома правой ягодицы; у женщины 51 года через несколько месяцев после лечения ЖДА внутримышечным препаратом железа обнаружено уплотнение в месте инъекции, гистологический диагноз — слабо дифференцированная хондросаркома. Безусловно, описание подобных случаев настораживает. Однако обращает на себя внимание короткий срок между инъекциями препарата и развитием опухоли, а также тот факт, что, согласно общепринятой практике и инструкции по применению препаратов, внутримышечные инъекции железосодержащих препаратов проводятся поочередно в каждую ягодицу. Таким образом, роль внутримышечных препаратов железа в развитии опухолевых процессов ягодицы требует дальнейшего уточнения.

В целом ряде работ отмечается отсутствие значимых побочных реакций в процессе лечения больных внутримышечным препаратом гидроксида полимальтозы железа [22, 35].

Побочные реакции чаще возникали у больных, имеющих преморбидный фон или сочетанную патологию. Назначение парентеральных препаратов железа, в том числе внутримышечных, являющихся

госпитальными препаратами, должно быть всесторонне обосновано.

Показания. Выраженное нарушение баланса между поступлением железа и потребностью в нем организма определяет ситуацию, когда парентеральные препараты железа могут быть назначены. В качестве примера обычно приводятся больные с нарушенным глотанием или абсорбцией железа [19, 20]. Наиболее полно показания к назначению сформулированы в работе Т. Мегеу и О. Тонз [11]: тяжелая ЖДА — уровень Hb ниже 60–70 г/л; рецидив ЖДА в случаях, когда причина не может быть быстро устранена (например, хроническая кровопотеря) или когда потребность в железе резко повышена (например, анемия, ассоциированная с синими пороками сердца); мальабсорбция; непереносимость пероральных препаратов железа; социальные показания (мать не может давать препарат регулярно и др.).

Эффективность. Использование парентеральных препаратов железа у детей, которые не выздоровели от тяжелой ЖДА после пероральной терапии, обоснованно. Физические и нейropsychологические последствия длительно протекающего дефицита железа у детей неблагоприятны и требуют энергичного пополнения запасов железа извне. Парентеральное лечение ЖДА быстрое, точное и окончательно вылечивающее в длительно текущих состояниях [36].

Ниже перечислены описанные в литературе клинические ситуации, при которых применялись внутримышечные препараты железа: анемия у новорожденных детей с низкой массой тела; анемия у недоношенных детей; ЖДА у детей, взрослых, беременных и небеременных женщин; ЖДА, резистентная к пероральной терапии препаратами железа; ЖДА при гельминтозах и паразитарных заболеваниях; мальабсорбция; РА, в протоколах аутодонорства.

В детской практике. Внутримышечный препарат железа применен в лечении новорожденных с низкой массой тела и анемией в сочетании с эритропоэтином (ЭПО) и без ЭПО, проведено сравнение с пероральным приемом препарата железа. Через 3 нед показатели Hb и гематокрита (Ht) были статистически значимо выше ($p < 0,001$) в группах с применением ЭПО и препаратов железа, независимо от перорального или внутримышечного способа введения. Делается вывод, что при лечении ЭПО детей, родившихся с очень низкой массой тела, внутримышечный препарат железа эффективен, но достаточно назначения перорального препарата железа [37].

Известно, что у недоношенных новорожденных быстро развивается дефицит железа. Проведено рандомизированное контролируемое исследование по сравнению эффективности профилактики дефицита железа у недоношенных детей с помощью перорального препарата железа (2 мг/кг/день до 6 мес возраста) и внутримышечного декстрана железа (100 мг между 6-й и 8-й неделей). Получены приблизительно одинаковые результаты [38].

Проведено изучение эффективности и безопасности внутримышечного и внутривенного назначения препаратов железа у 33 детей с ЖДА и тяжелым

дефицитом железа, которые не ответили на лечение пероральными препаратами железа. Внутривенные инфузии получили 19 детей, внутримышечные инъекции проведены 14 детям. У всех больных достигнуто выздоровление от ЖДА. Не отмечалось статистической разницы в повышении уровня Hb в указанных группах больных детей, длительность лечения была несколько больше при внутримышечных инъекциях [36].

Г. Oski и А. Homig [39] пытались подтвердить гипотезу о том, что дефицит железа у детей раннего возраста ассоциирован с изменениями поведения. 24 ребенка в возрасте от 9 до 26 мес с дефицитом железа были рандомизированы на 2 группы. У больных группы лечения применяли внутримышечный препарат железа, у больных группы контроля — плацебо. Использовалась шкала Байли для детей раннего возраста перед лечением и через 5—8 дней после начала лечения. В группе лечения отмечено повышение индекса умственного развития в среднем на 13,6 пункта за 6,8 дня и обнаружена хорошая моторная координация. Данное исследование подтверждает гипотезу о том, что дефицит железа у детей раннего возраста влияет на их развитие, и изменения быстро регрессируют на фоне лечения препаратом железа.

Изучены поведение и развитие детей раннего возраста с ЖДА. Обследован 191 ребенок в возрасте от 12 до 33 мес из сельской местности Коста Рики с различной выраженностью дефицита железа. Применялась шкала Байли для оценки умственного и моторного развития детей перед лечением, через 1 и 3 мес после лечения. Дети с ЖДА показали значительно более низкие результаты. Необходимы проспективные рандомизированные исследования по разработке мер профилактики ЖДА у детей раннего возраста [40].

Группа из 29 детей с ЖДА в возрасте от 4 мес до 14 лет пролечена внутримышечным препаратом декстрана железа. В среднем по группе получено повышение уровня Hb на 35 г/л при учете на 22-й день лечения [11].

ЖДА у беременных женщин. Наиболее частая причина анемии у беременных женщин — дефицит железа. В лечении ЖДА у беременных женщин также могут использоваться пероральные, внутримышечные и внутривенные препараты железа.

В проблеме лечения ЖДА у беременных женщин по-прежнему актуальны 2 задачи: 1) поиск препарата железа с хорошей эффективностью, безопасностью и комплаентностью; 2) избежание трансфузий эритроцитарной массы в течение беременности, в процессе родов и послеродовом периоде [31].

В 1979 г. появилась работа S. Sood и соавт. [41] по сравнительной эффективности лечения ЖДА у беременных женщин с применением пероральных, внутривенных и внутримышечных препаратов железа. С помощью рандомизированных исследований авторы показали, что внутривенное назначение декстрана железа в виде инфузии общей дозы дало такие же результаты, как и пероральное введение 120 мг железа в один день, в одну неделю — в течение 6 дней, в течение 10—12 нед. Внутримышечное применение декстрана железа, по 100 мг

дважды в неделю приводило к статистически значимому повышению содержания Hb по сравнению с пероральной терапией при учете на 10—12-й неделе. Кроме того, выявлена большая эффективность внутримышечного препарата декстрана железа по сравнению с внутривенным декстраном железа, что может объясняться различными путями метаболизма декстрана в РЭС.

При обследовании беременных женщин в сельской местности Нигерии ЖДА выявлена у 87,5% женщин (критерии: уровень Hb ниже 100 г/л и Ht до 30%). Применение парентеральных препаратов железа привело к росту показателей Hb и Ht, что по сравнению с данными группы женщин, вообще не получавших препараты железа, оказалось статистически значимо ($p < 0,001$) [42]. Аналогичные данные получены J. Evers и соавт. [16] при использовании сорбитола железа.

Сравнительный анализ лечения ЖДА средней тяжести у 61 беременной женщины проведен с использованием сорбитола железа внутримышечно по отношению к пероральной терапии. Через 2 нед после начала терапии повышение уровня Hb было одинаковым в указанных группах, но через 4 нед в группе внутримышечного лечения Ht был выше. Снизилась длительность госпитализаций и потребность в трансфузиях эритроцитарной массы. Полная коррекция анемии наблюдалась у большинства больных между 4-й и 6-й неделями лечения [30].

По данным Специализированного Кокрановского регистра, на конец декабря 2000 г. насчитывалось 54 рандомизированных исследования по сравнительному лечению ЖДА у беременных женщин. Анализ исследований, выполненных с участием небольших групп беременных женщин с ЖДА, с применением внутримышечного декстрана железа против внутривенного декстрана железа ($n = 49$), внутримышечного сорбитола железа против внутривенного декстрана железа; внутривенного препарата железа против плацебо ($n = 54$) показал, что доказательство эффективности лечения нуждается в хороших качественных клинических исследованиях [4].

У 25 беременных женщин со сроком беременности 12—34 нед с ЖДА проведено лечение внутримышечным препаратом сорбитола железа в обычной дозировке. Инициальный уровень Hb составил $88 \pm 9,0$ г/л. Содержание Hb было определено затем только через 8,4 нед после начала терапии, оно повысилось до 140 г/л, а непосредственно перед родами составило 102 г/л [31].

Сравнение эффективности двух препаратов железа для внутримышечного введения у беременных женщин с ЖДА в конце II триместра беременности показало, что в группе женщин, получивших лечение декстрином железа (Мальтофер®), суточный прирост значений Hb составил $0,65 \pm 0,02$ г/л, прирост количества Hb за весь период лечения составил $13,6 \pm 0,52$ г/л, а в группе женщин, получивших лечение декстраном железа (Феррум Лек®), — $0,23 \pm 0,02$ и $4,9 \pm 0,58$ г/л соответственно. В процессе лечения препаратом Мальтофер® у 1 пациентки отмечена гиперемия в месте введения препарата. Зарегистрирована 1 анафилактическая ре-

акция при лечении препаратом Феррум Лек®, еще в 2 случаях отмечались покраснения кожи в месте введения препарата [43].

М. Pezzali [35] при обследовании 500 беременных женщин в III триместре беременности выявил, базируясь на рутинных методах обследования, ЖДА у 11% из них. Внутримышечное лечение с помощью препарата полимальтозы железа оказалось успешным у всех больных, ответ на лечение был быстрым, переносимость препарата хорошей и лечение не сопровождалось осложнениями. Расчеты автора показали, что каждые 100 мг введенного препарата железа повышали уровень Hb на 2,6% у беременных и на 4% у небеременных женщин с ЖДА.

L. Fassa и D. Campos [44] применили парентеральные препараты железа у 25 амбулаторных пациенток и у 20 пациенток частной клиники. В 40 случаях применялся полимальтозный препарат железа для внутримышечного введения с однократным введением 100 мг препарата. После инъекций препарата уже на 6-й день отмечали лабораторное и клиническое улучшение, во всех случаях нормальные показатели крови наблюдали уже на 12-й день лечения. Это рекордно короткие сроки, так как при лечении пероральными препаратами железа получить подобный результат можно только через 1 мес лечения. К удивлению самих авторов, значимых побочных реакций не было зарегистрировано, исключая 8 случаев уплотнения кожи в месте инъекции и 3 случая болезненности, что может объясняться техническими дефектами проведения инъекции. Данное исследование является единственным в мире, в котором проведено сравнение эффективности лечения ЖДА у беременных женщин в различное время года. Сравнение результатов лечения ЖДА у беременных женщин выполняли по фиксированным критериям (Hb, Ht, количество эритроцитов и ретикулоцитов, железо сыворотки); летом лечение получили 30 женщин, зимой — 15. Ответ на терапию был одинаковым.

Препарат Мальтофер® для внутримышечного введения оказался высокоэффективным в лечении у женщин **послеродовой анемии**. Сравнивали эффективность лечения послеродовой анемии внутримышечным препаратом Мальтофер® (58 женщин) и пероральным препаратом железа Гино-Тардиферон® (47 женщин). Суточный прирост уровня Hb составил 1,28 г/л в группе женщин, получивших лечение внутримышечным препаратом Мальтофер®, и 0,3 г/л — в группе женщин, получивших пероральную терапию. Изучение лабораторных показателей выявило статистически значимое повышение содержания Hb, эритроцитов, увеличение цветового показателя и значений сывороточного железа в группе женщин, получивших лечение внутримышечным препаратом Мальтофер® [45].

Внутримышечными инъекциями сорбитола железа пролечено 15 **небеременных** женщин с ЖДА. У 14 пациенток отмечен рост показателей Ht и не зарегистрировано системных и местных осложнений. У 1 больной с кровоизлиянием в ложе опухоли не получен рост значений Ht, несмотря на насыщение костного мозга железом [46].

Дефицит железа, связанный с гельминтозами, в тропических странах развивается обычно на фоне низкого поступления железа с пищей и представляет собой большую социальную и экономическую проблему. Такие состояния могут лечиться и профилактироваться внутримышечными препаратами железа [23].

Лечение тяжелой ЖДА, вызванной кровопотерей вследствие гельминтозов, с помощью внутримышечного введения сорбитола железа оказалось высокоэффективным. Инициальный уровень Hb колебался от 22 до 78 г/л, в среднем составил 46 г/л. Лечение заключалось в ежедневном внутримышечном введении сорбитола железа по 10 мл до достижения расчетной дозы железа. Общий дефицит железа в организме больных колебался от 877 до 2763 мг, в среднем составил 1875 мг. Суточный прирост уровня Hb в первые 14 дней лечения колебался от 0,12 до 0,49 г/л, в среднем равнялся 0,3 г/л. Гематологические показатели полностью нормализовались к 8-й неделе лечения [24].

Проведены контролируемые исследования по профилактике ЖДА внутримышечным декстраном железа 2-месячным детям в Новой Гвинее. Исходная гипотеза: дефицит железа повышает восприимчивость к инфекциям, и введение железа извне может уменьшить эту восприимчивость. Однако исследования показали, что распространенность малярии была выше в группе детей, получивших декстран железа [47].

Проведено плацебо-контролируемое исследование по внутримышечному применению декстрана железа в профилактике дефицита железа у детей Гвинеи из районов повышенной заболеваемости малярией. В группе 2-месячных детей, получивших декстран железа, выявлена высокая распространенность малярии. Данные достоверно подчеркивают роль дефицита железа в снижении заболеваемости малярией и являются аргументом против необдуманного проведения профилактики препаратами железа в местах, эндемичных по малярии [48].

Изучены фагоцитарная активность и антибактериальная функция у 7 детей периода новорожденности (медиана возраста 5 дней), получивших внутримышечно декстран железа для профилактики дефицита железа. После профилактического введения железа отмечены снижение хемотаксиса лейкоцитов и выраженное снижение бактериостатического эффекта против *E. coli*. Клиническое значение эффекта хемотаксиса непонятно. Снижение бактериостатической способности сыворотки, наблюдаемое и при других формах гиперферремии, не ассоциируется с насыщением трансферрина железом и является частой причиной повышенной подверженности организма к инфекциям. Авторы считают, что профилактическое назначение декстрана железа внутримышечно противопоказано детям раннего возраста [49].

G. Buchanan и R. Sheehan [50] приводят редкий пример последовательного лечения дефицита железа у 3 сиблингов с семейным расстройством, характеризующимся снижением абсорбции железа и его утилизации. Ответ на терапию пероральными препаратами железа получен у 2 из этих больных, при этом он был кратковременным. На внутримы-

шечное введение декстрана железа получен ответ у всех 3 больных.

Одним из направлений применения парентеральных препаратов железа является лечение анемии, **ассоциированной с воспалительными заболеваниями**, в основном с РА.

О. Strandberg и соавт. [51] применили внутримышечный сорбитол железа у 15 больных РА. Суточная доза, назначенная каждому больному, варьировала от 100 до 500 мг и распределялась на 2 инъекции. Результат лечения учитывался на 8-й неделе и показал повышение уровня Hb, количества эритроцитов, МСНС, железа сыворотки. Особое внимание в исследовании было уделено побочным эффектам, которые известны как ассоциированные (индуцированные) с парентеральными препаратами железа в лечении больных РА. Не выявлены острые токсические явления и не было больных с обострением РА, как это ранее описывалось при применении декстрана железа.

Внутримышечный препарат "Декстран железа" применен в коррекции анемии у больных активным РА. Каждый из 30 наблюдаемых больных получил суммарно по 800 мг декстрана железа за 4 нед лечения. Содержание Hb статистически значимо увеличилось у 26 больных, но затем, через 9 мес, снизилось до исходного уровня. Ответ на терапию препаратом железа не зависел от инициальных показателей Hb, железа сыворотки, НТЖ, уровня ферритина сыворотки. Авторы считают, что только коррекция основного воспалительного процесса может устранять анемию [52].

Парентеральный препарат железа может совместно с ЭПО применяться в протоколе **аутодонорства**. У 40 взрослых больных с ортопедическими заболеваниями перед операцией успешно применена методика аутодонорства [53]. Если пациенту в соответствии с объемом кроводачи необходимо было восполнить до 400 мг железа, то применялся полимальтозный комплекс для внутримышечного введения, если необходимо было восполнить 500 мг и более — использовался внутривенный препарат железа. Всего в данной группе больных было заготовлено 139 ед. аутокрови ($3,7 \pm 1,2$ ед. на одного пациента), из которых использовано в процессе операций 115 ед. Только одному больному потребовалось дополнительное переливание 2 ед. аллогенной крови. Количество введенных препаратов железа колебалось от 200 до 1400 мг. Выраженных аллергических реакций не было отмечено.

Анализ данных, имеющихся в литературе, по проблеме применения внутримышечных препаратов железа, позволяет сформулировать следующие выводы:

1. Внутримышечные препараты железа показаны в случаях, когда пероральная терапия не может быть использована или не эффективна.

2. Внутримышечные препараты железа отличаются высокой эффективностью и простотой применения.

3. Благодаря разработке новых препаратов железа для внутримышечного введения значительно снизилась токсичность и повысилась безопасность применения.

4. Расширяется спектр клинических ситуаций, при которых успешно применяются внутримышечные препараты железа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мальтофер. железо (III) — гидроксид полимальтозный комплекс. Монография по препарату. — М.: МераПро; 2001.
2. *Teixeira P. A.* Therapeutic results obtained with the use of polymaltosed iron // *Rev. Bras. Med.* — 1971. — Vol. 28, N 8. — P. 1—10.
3. *Macdougall I. C.* Strategies for iron supplementation: oral versus intravenous // *Kidney Int.* — 1999. — Vol. 69. — Suppl. — P. S61—S66.
4. *Cuervo L. G., Mahomed K.* Treatments for iron deficiency anemia in pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2001. — (2). — CD 003094.
5. Венофер. Железо (III) — гидроксид сахарозный комплекс. Монография по препарату. — М.; МераПро; 2001.
6. *Danielson Bo. G., Geisser P., Schneider W.* Iron Therapy (With Special Emphasis on Intravenous Administration. — 1996.
7. *Danielson Bo. G., Geisser P., Schineider W.* // *Irin Therapy (With Special Emphasis on Intravenous Administration.* — 1996.
8. *Danielson Bo. 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. — P. 615—621.
9. *Hoigne R., Breyman C., Runzi U. P., Brunner F.* Parenterale Eisentherapie: probleme und mogliche losungen (parenteral iron therapy: problems and possible solutions // *Schweizerische Medizinische Wochenschrift.* — 1998. — Vol. 128. — P. 528—535.
10. *Burns D. L., Mascioli E. A., Bistran B. R.* Parenteral iron dextran therapy: a review // *Nutrition.* — 1995. — Vol. 11, N 2. — P. 163—168.
11. *Mereu T., Tonz O.* The treatment of iron deficiency anemia in children with iron polysomaltoate // *Germ. Med. Monthly.* — 1961. — Vol. 7. — P. 82—85.
12. *Domeij K., Hellstrom V., Hogberg K. G.* et al. Studies on an iron-poly (sorbitol-gluconic acid) complex for parenteral treatment of iron deficiency anemia // *Scand. J. Haematol.* — 1977. — Vol. 32. — Suppl. — P. 21—36.
13. *Reizenstein P.* Metabolic studies of iron-poly (sorbitol-gluconic acid) complex, Ferastral // *Scand. J. Haematol.* — 1977. — Vol. 32. — Suppl. — P. 163—173.
14. *Lockner D., Paul C.* Clinical trial of a new intramuscular iron preparation in iron deficiency anemia // *Scand. J. Haematol.* — 1977. — Vol. 32. — Suppl. — P. 288—295.
15. *Tamburino G., Colombrita G., Barbagallo E., Puglisi A.* Utilisation of iron polymaltose for the formation of hemoglobin. Studies with Fe⁵⁹ // *Riforma Med.* — 1962. — Vol. 48. — P. 1346—1350.
16. *Evers J. E., Dujardin M.* Ferastral, an iron-poly (sorbitol-gluconic acid) complex, in the treatment of severe iron-deficiency anemia in pregnancy // *Scand. J. Haematol.* — 1977. — Vol. 32. — Suppl. — P. 377—381.
17. *Dresch By. C., Boulard M., Najeau Y.* Comparison of the metabolism of two injectable iron preparations (iron — sorbitol and iron—polymaltose) // *Nouv. Rev. Fr. d'Hematol.* — 1976. — Vol. 16, N 1. — P. 47—66.
18. *Geisser P., Baer M., Schaub E.* Structure/histotoxicity relationship of parenteral iron preparations // *Drug Res.* — 1992. — Vol. 42. — P. 1439—1452.
19. *Kumpf V. J., Holland E. G.* Parenteral iron dextran therapy // *DICP.* — 1990. — Vol. 24, N 2. — P. 162—166.
20. *Kumpf V. J.* Parenteral iron supplementation // *Nutr. Clin. Pract.* — 1996. — Vol. 11, N 4. — P. 139—146.

21. *Swedberg B.* A clinical investigation of an iron-poly (sorbitol-gluconic acid) complex, Ferastral, for treatment of iron deficiency anemia // *Scand. J. Haematol.* — 1977. — Vol. 32. — Suppl. — P. 260—268.
22. *Shiraishi T., Miyazaki T., Saito K.* et al. The therapeutic efficacy of parenteral iron preparation, polymaltose iron hydroxide, in treatment of anemias // *Rev. Suisse Med.* — 1964. — Vol. 28. — P. 1—6.
23. *Fleming A. F.* Iron-deficiency in the tropics // *Scand. J. Haematol.* — 1977. — Vol. 32. — Suppl. — P. 315—321.
24. *Werblinska B., Fleming A. F.* Treatment of iron deficiency in Nigerians with daily intramuscular Ferastral // *Ann. Trop. Med. Parasitol.* — 1979. — Vol. 73, N 2. — P. 149—159.
25. *Jenkinson D.* Single-dose intramuscular iron dextran in pregnancy for anemia prevention in urban Zambia // *J. Trop. Med. Hyg.* — 1984. — Vol. 87, N 2. — P. 71—74.
26. *Evers J. E.* Iron-poly (sorbitol-gluconic acid) complex and iron-dextran in the treatment of severe iron deficiency anaemia // *Scand. J. Haematol.* — 1977. — Vol. 32. — Suppl. — P. 279—285.
27. *Bernat S. I., Soos G.* A new method for determination of iron concentration in urine and its use in intramuscular iron load for the reliable and early detection of deficiency conditions // *Folia Haematol.* — 1983. — Bd 110, N 3. — S. 437—446.
28. *Hoigne R., Breyman C., Kunzi U. P., Brunner F.* Parenteral iron therapy: problems and possible solutions // *Schweiz. Med. Wschr.* — 1998. — Bd 128, N 14. — S. 528—535.
29. *Hamstra R. D., Block M. H., Schocket A. L.* Intravenous iron dextran in clinical medicine // *J. A. M. A.* — 1980. — Vol. 243, N 17. — P. 1726—1731.
30. *Ogunbode O., Oluboyede O. A., Ayeni O.* The treatment of iron-deficiency anemia with a new intramuscular preparation (Ferastral) // *Scand. J. Haematol.* — 1977. — Vol. 32. — Suppl. — P. 364—371.
31. *Wali A., Mushaq A.* et al. Comparative study-efficacy, safety and compliance of intravenous iron sucrose and intramuscular iron sorbitol in iron deficiency anemia of pregnancy // *J. Pak. Med. Assoc.* — 2002. — Vol. 52, N 9. — P. 392—395.
32. *Foulkes W. D., Sewry C., Calam J., Hodgson H. J.* Rhabdomyolysis after intramuscular iron-dextran in malabsorption // *Ann. Rheum. Dis.* — 1991. — Vol. 50, N 3. — P. 184—186.
33. *Becker C. E., MacGregor R. R., Walker K. S., Jandl J. H.* Fatal anaphylaxis after intramuscular iron-dextran // *Ann. Intern. Med.* — 1966. — Vol. 65, N 4. — P. 745—752.
34. *Greenberg G.* Sarcoma after intramuscular iron injection // *Br. Med. J.* — 1976. — N 1. — P. 1508—1509.
35. *Pezzali M.* On the iron deficiency anemia in pregnancy // *Rass. Ostet. Ginecol.* — 1963. — N 6. — P. 10—13.
36. *Surico G., Muggeo P., Muggeo V.* et al. Parenteral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in children // *Ann. Hematol.* — 2002. — Vol. 81, N 3. — P. 154—157.
37. *Kivivuori S. M., Virtanen M., Raivio K. O.* et al. Oral iron is sufficient for erythropoietin treatment of very low birth-weight infants // *Eur. J. Pediatr.* — 1999. — Vol. 158, N 2. — P. 147—151.
38. *Heese H. D., Smith S., Watermeyer S.* et al. Prevention of iron deficiency in preterm neonates during infancy // *S. Afr. Med. J.* — 1990. — Vol. 77, N 7. — P. 339—345.
39. *Oski F. A., Honig A. S.* The effects of therapy on the developmental scores of irondeficient infants // *J. Pediatr.* — 1978. — Vol. 92, N 1. — P. 21—25.
40. *Lozoff B.* Methodologic issues in studying behavioral effects of infant iron-deficiency anemia // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1989. — Vol. 50. — Suppl. 3. — P. 641—651.
41. *Sood S. K., Ramachandran K., Rani K.* et al. // WHO sponsored collaborative studies on nutritional anaemia in India. The effect of parenteral iron administration in the control of anaemia of pregnancy // *Br. J. Nutr.* — 1979. — Vol. 42, N 3. — P. 399—406.
42. *Oluboyede O. A., Ogunbode O.* Iron deficiency anaemia in a rural area in Nigeria. Evaluation of diagnosis and treatment with imferon // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 1976. — Vol. 14, N 6. — P. 529—532.
43. *Маликова Г. Б.* Сравнение эффективности и переносимости препаратов железа для внутримышечного введения у беременных женщин с железодефицитной анемией в конце II триместра беременности // *Гематол. и трансфузиол.* — 2004. — Т. 49, № 2. — С. 27—30.
44. *Fassa L., Campos D.* Injectable iron in hypochromic anemias in pregnancy // *Rev. Ginecol. Obstet.* — 1970. — Vol. 127, N 4. — P. 2—8.
45. *Амонов И. И.* Опыт применения внутримышечного препарата железа в лечении послеродовой анемии у женщин // *Гематол. и трансфузиол.* — 2004. — Т. 49, № 2. — С. 42—43.
46. *Esan G. J., Oluboyede O. A., Salako L. A., Akande E. O.* Clinical trial of Ferastral in iron-deficient, non-pregnant patients in Ibadan, Nigeria // *Scand. J. Haematol.* — 1977. — Vol. 32. — Suppl. — P. 322—325.
47. *Oppenheimer S. J., Macfarlane S. B., Moody J. B.* et al. Effect of iron prophylaxis on morbidity due to infectious disease: report on clinical studies in Papua New Guinea // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* — 1986. — Vol. 80, N 4. — P. 596—602.
48. *Oppenheimer S. J., Gibson F. D., Macfarlane S. B.* et al. Iron supplementation increases prevalence and effects of malaria: report on clinical studies in Papua New Guinea // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* — 1986. — Vol. 80, N 4. — P. 603—612.
49. *Becroft D. M., Dix M. R., Farmer K.* Intramuscular iron-dextran and susceptibility of neonates to bacterial infections. In vitro studies. // *Arch. Dis. Childh.* — 1977. — Vol. 52, N 10. — P. 778—781.
50. *Buchanan G. R., Sheehan R. G.* Malabsorption and defective utilization of iron in three siblings // *J. Pediatr.* — 1981. — Vol. 98, N 5. — P. 723—728.
51. *Strandberg O., Wijnblad E.* Ferastral in the treatment of patients with inflammatory anemia // *Scand. J. Haematol.* — 1977. — Vol. 32. — Suppl. — P. 304—309.
52. *Bentley D. P., Williams P.* Parenteral iron therapy in anaemia of rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Rehabil.* — 1982. — Vol. 21, N 2. — P. 88—92.
53. *Flecknoe-Brown S. C., Ross P. J., Fox J. S.* Optimising collection of autologous blood // *Med. J. Aust.* — 1995. — Vol. 163. — P. 352—354.

Поступила 28.01.04