



Терапия железодефицита

Древние греки для лечения анемии применяли яблоки, начиненные ржавыми гвоздями ...



Терапия железодефицита

- Наиболее простым методом лечения железодефицитной анемии является **замещение железа**.
- Тем не менее, анемия **всегда вторична** по отношению к другому состоянию, которое надо устранить.

Требования к препаратам железа I

- Высокая **эффективность**.
- Минимальный риск случайной **передозировки**.
- **Восстановительно-окислительный потенциал**, не вызывающий оксидативного стресса.
- Хорошая переносимость со стороны **желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)**.

Требования к препаратам железа II

- Отсутствует **взаимодействия** с компонентами пищи и медикаментами.
- Не вызывают **окрашивания эмали** зубов.
- Приятные на **вкус**, нет металлического привкуса.
- Гибкая **дозировка** и удобная **лекарственная форма** для различных групп пациентов.

Суточные дозы - взрослые

Дозировки для взрослых в зависимости от степени тяжести ЖДА:

- Легкой: **100 - 200 мг** железа в день
- Средней: **200 - 300 мг** железа в день
- Тяжелой: рекомендуется назначение **перентеральных** препаратов железа
- **Во время беременности** рекомендуется профилактическая доза в **100 мг железа** в день на все время беременности.

Суточные дозы – дети до 1 года

Существуют несколько форм, разработанных специально для детей:

- Капли
- Сироп

Суточные дозировки для детей в возрасте до 1 года при ЖДА:

- Легкой: **25 мг** железа в день
- Средней: **25 - 50 мг** железа в день
- Тяжелой: **50 мг** железа в день

Суточные дозы – дети до 12 лет

Рекомендуемые дозировки для лечения ЖДА в возрасте от 1 года до 12 лет в зависимости от степени тяжести ЖДА

-  Легкая: **50 мг** железа в день
-  Средняя: **50 - 100 мг** железа в день
-  Тяжелая: **100 мг** железа в день

Профилактика ЖДА у младенцев

- Развитие ЖДА у младенцев в возрасте до 4 месяцев может вызвать **необратимые явления** в умственном и физическом развитии детей.
- Поэтому необходимо назначать препараты железа в профилактических целях у всех младенцев в возрасте от **4 до 12 месяцев**.
- Профилактическая дозировка составляет **10 мг** железа в день.

Продолжительность терапии





- Заместительная терапия пероральными препаратами железа – это достаточно **длительный процесс**.
- Рекомендованная длительность курса ферротерапии составляет **3 месяца** даже в случае ЖДА легкой степени тяжести.
- При железодефицитных анемиях средней и тяжелой степени тяжести рекомендуемая продолжительность курса терапии составляет порядка **6 месяцев**.

Контроль эффективности лечения

Ферротерапия может быть проконтролирована по следующим показателям:

- Ретикулоцитарная реакция на **10-12 день** от начала применения препаратов железа;
- Начало подъема уровня Hb на **3-4 неделе**;
- Исчезновение клинических проявлений ЖДА через **1-2 месяца**;
- Преодоление тканевой сидеропении через **3-6 месяцев** от начала лечения (**контроль по ферритину**).

Пероральные препараты железа

-  Соли железа.
-  Протеин-сукциниллат железа.
-  Препараты ферритина.
-  Железо-углеводные комплексы (соединения с содержанием сахара).

Соли железа

Проблема: **ЖКТ непереносимость**

- Дозозависимо, соли железа могут вызывать **тошноту, рвоту, изжогу, диаррею и окрашивание зубов.**
- Соли железа **диссоциируют в физиологических условиях (желудке).** Свободные ионы железа легко диффундируют в клетки.

Соли железа

Проблема: **ЖКТ непереносимость**

- ❶ Окисление Fe^{2+} в Fe^{3+} приводит к образованию свободного электрона, формирующего **$\cdot OH$** -радикал.
- ❷ Проблема имеет важное значение поскольку терапия железом длится несколько недель.

Протеин-сукцинилат железа

- Комплекс легко **разрушается в физиологических условиях**, и может вызывать побочные эффекты, подобные солям железа.
- Высокий восстановительный потенциал ведет к **оксидативному стрессу**.
- **Токсичность**: $LD_{50} > 200$ мг/кг (низко!!!).
- Самый дорогой препарат на рынке.

Препараты ферритина

- Добывается из **тканей животных** (коровье бешенство!).
- **Медленное и слабое** всасывание и **низкая степень** утилизации железа.
- Низкая клиническая **эффективность**.
- Устаревшая научная документация.
- В основном, препараты **дорогие**.

Железо-углеводные комплексы

Не ионизированный гидроксид железа (III)
окрыжен органическим лигандом как углевод
(комплекс Fe (III) - ГПК):

- Они повторяют свойства ферритина, физиологически связывающего железо.
- Из ферритина железо переносится на трансферрин путем конкурентного лигандного обмена.
- Риск воздействия свободных радикалов очень низок, поскольку железо всасывается в трехвалентном состоянии.

Токсичное взаимодействие

Основные виды токсического воздействия железа:

- Передозировка железа
 - Острая: Интоксикация
 - Хроническая: Перегрузка
- Оксидативный стресс.

Всасывание железа

- Показано, что при физиологическом всасывании Fe^{2+} **окисляется** посредством феррооксидазы в Fe^{3+} на базолатеральной мембране слизистой.
- Затем атомы Fe^{3+} **диффундируют** в клетки слизистой, где связывается с трансферрином и ферритином.

Передозировка железа

- Если Fe^{2+} поступает в **больших количествах** (как то при терапии солями железа), то атомы не успевая окисляться **пассивно диффундирует** в клетки слизистой.
- Имеет место **неконтролируемый процесс пассивного всасывания**, вызывающий **перегрузку железом**.

Интоксикация железом

- differed in their opinion
- agreed that the warning is stated out
- would continue to be aware about their y

Final Regulations

The final regulation public health order

Under these regu for 10

09
06
0

Iron Needs

Iron is an essential nutrient that is lacking in some people's diets. There often iron deficiency anemia, particularly during the rapid growth period of childhood. Iron deficiency anemia is a condition in which the body lacks iron. The Academy of Sciences' Recommended Dietary Allowance for iron for females over 15 mg a day and for pregnant women, 30 mg. For adult men and women, over 50, it is 10 mg.

Iron deficiency also can affect children, particularly during the rapid growth period of childhood. The RDA for iron for children in this age group is 10 mg. To prevent iron-deficiency anemia in these populations, doctors often recommend iron supplements. Some iron products are available without a prescription, either as single-ingredient iron supplements or in combination with vitamins or other nutrients. Pediatric vitamins with iron—which often have less than 30 mg of iron per dose.

FDA BACKGROUND
CURRENT & USEFUL INFORMATION FROM THE FOOD & DRUG ADMINISTRATION

Preventing Iron Poisoning in Children

January 13, 1997

Efforts to protect children from iron poisoning are getting a boost from new FDA regulations. On January 13, 1997, Federal Regulations were published that will take effect July 15, 1997, require all iron-containing drugs and dietary supplements to carry a warning about the risk of acute iron poisoning in children under 6 and the need to keep the products out of reach of children.

In addition, most products containing 30 milligrams (mg) or more of iron per dosage unit—such as iron pills for pregnant women—will have to be packaged in individual doses (for example, in blister packages). This is to limit the number of pills or capsules a small child could accidentally consume once the package is opened.

FDA's regulations add to measures already in place, including a U.S. Consumer Product Safety Commission regulation that, since 1992, has required child-resistant packaging for most drugs and food supplements with more than 250 mg of iron per container. A law under way is an FDA education campaign to warn adults to protect children from accidental iron overdose.

Iron Poisoning

Since 1986, poison control centers in the United States have received reports of more than 110,000 incidents of children under 6 accidentally swallowing iron tablets. Some of the children were hospitalized; more than 33 died.

Accidental iron overdose is a leading cause of poisoning deaths in children under 6 in the United States. About 17 percent of children's deaths reported to poison control centers between 1984 and 1992 were due to iron poisoning, compared with 13 percent between 1984 and 1992.

The iron products involved in the poisonings ranged from iron supplements for children to high-potency iron supplements for adults.

Отравление железом

- В США ежегодно отмечается **порядка 4'000 случаев отравления железом.**
- **95%** всех препаратов железа, продаваемых в США, содержат **соли железа.**
- Пресс-релиз **FDA** отмечает **двукратное** увеличение частоты случайного употребления препаратов железа детьми в 1986 г.
- С 1986 года, более **110.000 детей младше 6 лет случайно** употребили препарат железа и были помещены **в токсикологические центры.**

Более 35 детей погибли.

Симптомы отравление железом

Острые:

в течение минут

Тошнота, рвота, диаррея, желудочно-кишечное кровотечение, могущее вызвать шок, кому, смерть.

Хронические:

от 12 часов до 2 дней

Желудочно-кишечное кровотечение, разрушение печени, сердечная недостаточность, кома.

Токсичное взаимодействие

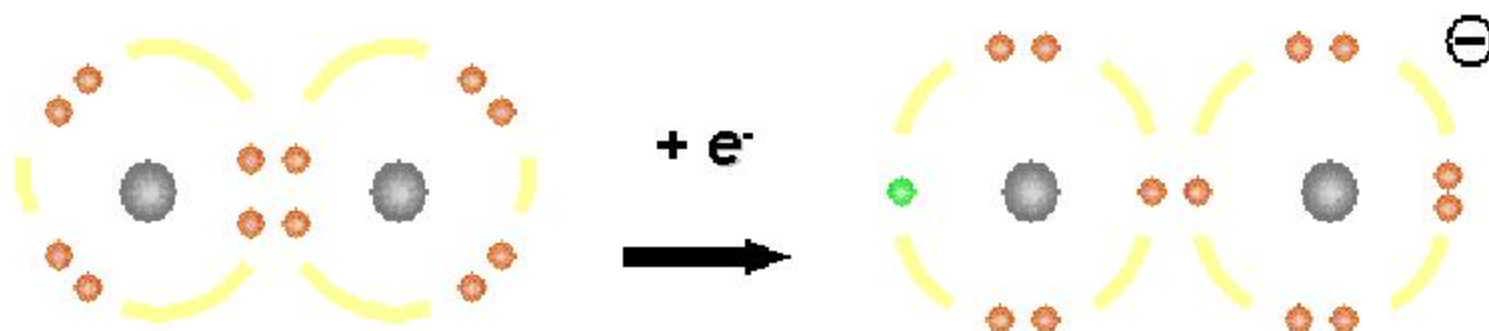
Основные виды токсического воздействия железа:

- Передозировка железа
 - Острая: Интоксикация
 - Хроническая: Перегрузка
- Оксидативный стресс.

Оксидативный стресс

- Железо – это необходимый ко-фактор многих химических реакций, но в свободном виде может действовать как токсин для биомолекул (за счет окислительных и восстановительных свойств).
- Железо даже в терапевтических дозах может вызывать острые повреждения клеток.

Окисдательный стресс



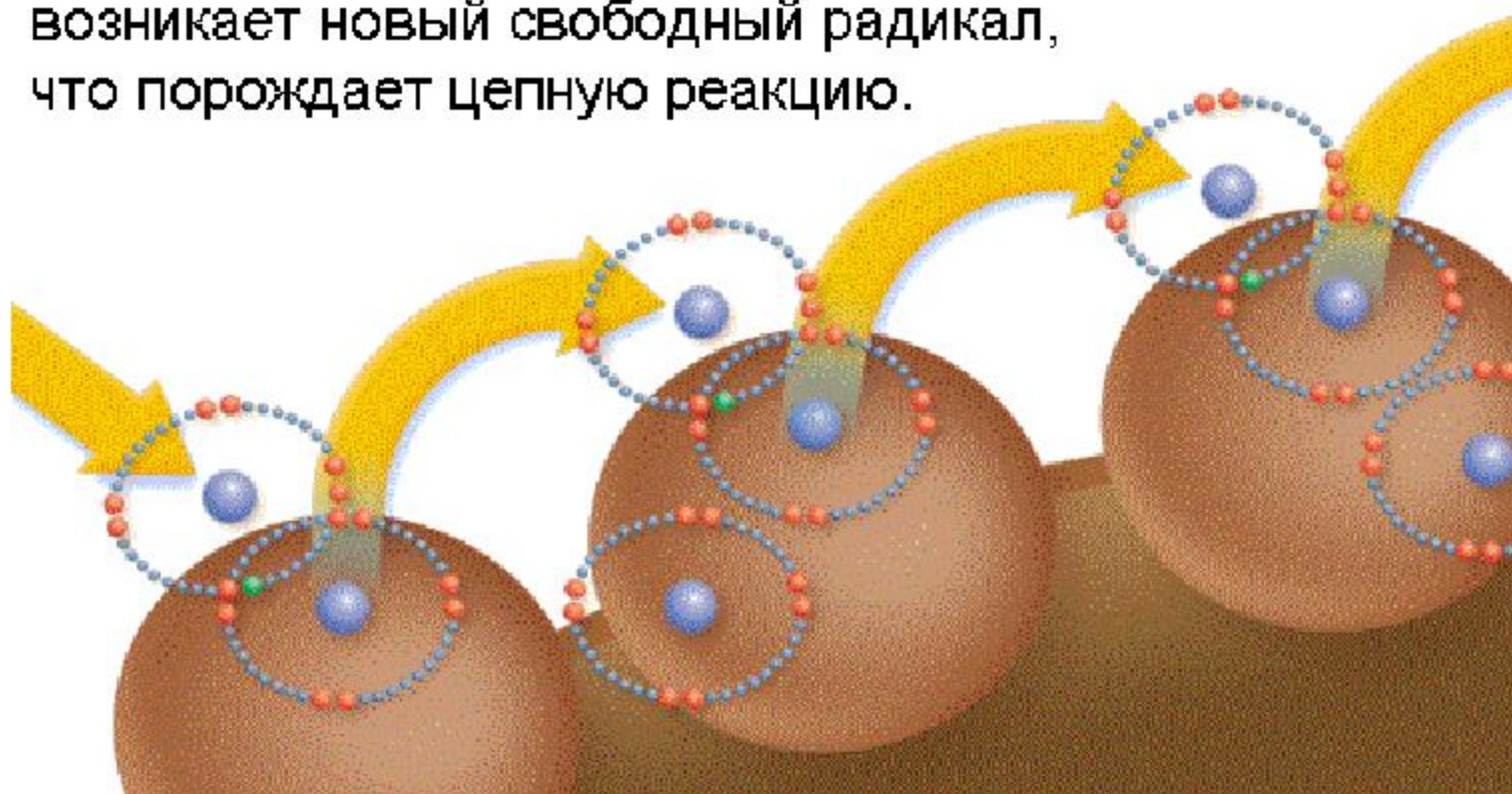
Нормальные O_2 молекулы имеют 8 пар электронов.

4 электрона могут быть присоединены последовательно.

Даже один дополнительный электрон вызывает образование супероксидного радикала ($\cdot O_2^-$).

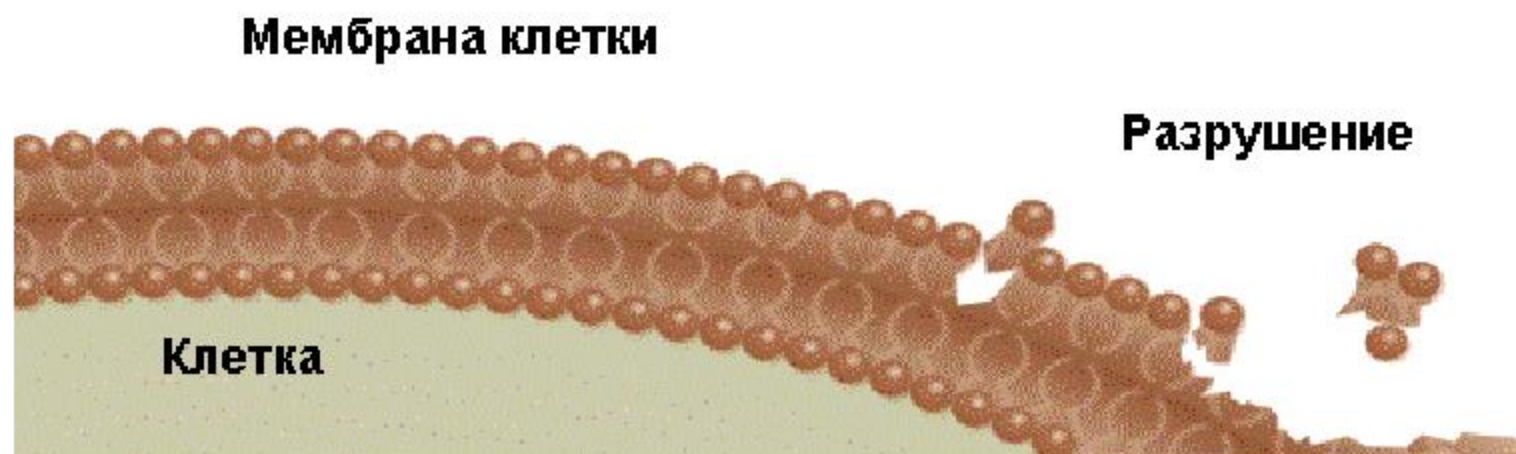
Окисдательный стресс

При заборе свободным радикалом одного электрона из молекулы, находящейся на стенке клетки, возникает новый свободный радикал, что порождает цепную реакцию.

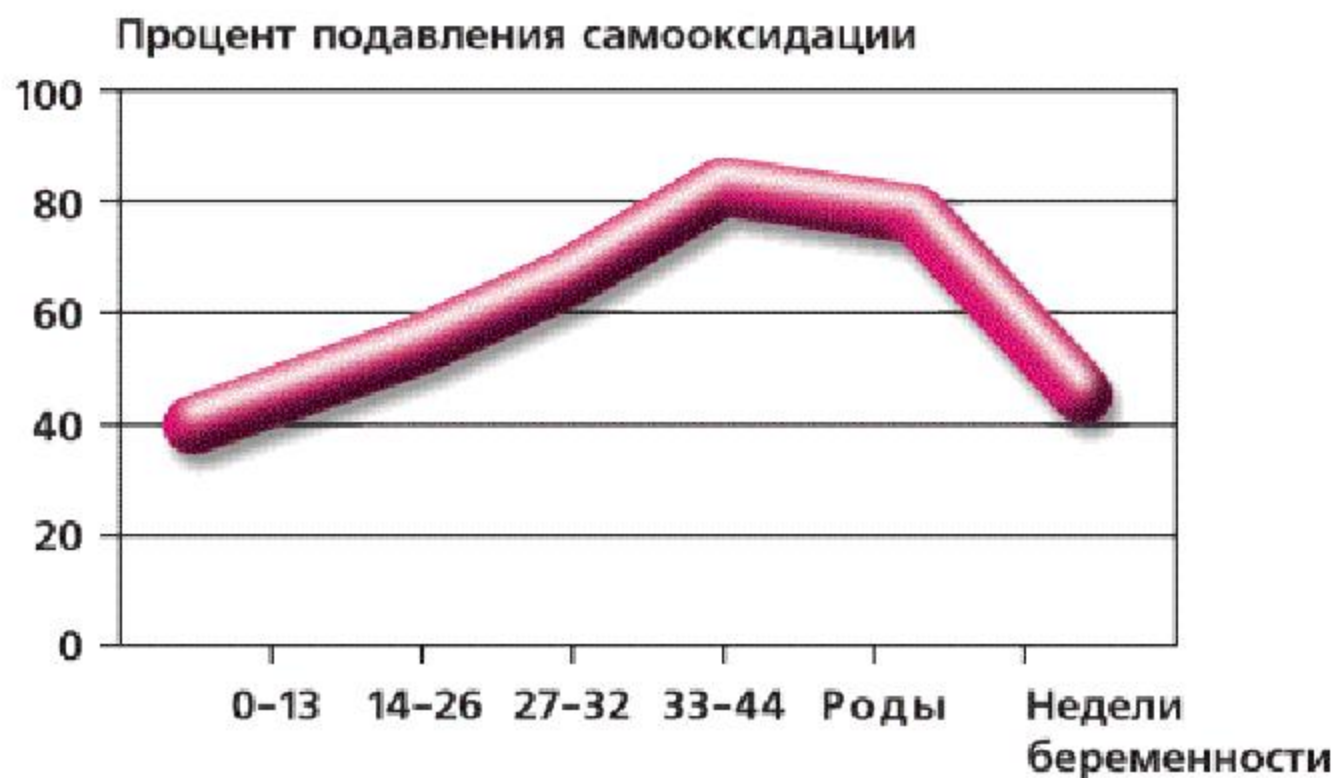


Окисидативный стресс

Цепь «похищенных» электронов вызывает эрозию мембраны, приводит к разрушению клетки и способствует возникновению рака и других заболеваний.



Окислительный стресс



Оксидативный стресс

Клинические последствия оксидативного стресса:

 **Беременность:**

Свободные радикалы могут быть вовлечены в патогенез осложнений **(эклампсия)** (гипертензия).

 **Недоношенные:**

Вызванные свободными радикалами повреждения тканей могут быть основным фактором патогенеза **отдаленных последствий**.

Оксидативный стресс

Клинические последствия оксидативного стресса:

 **Кардиологические заболевания:**

Перекисное окисление липидов одно из наиболее частых нарушений (ведет к повышению липидов крови).

 **Желудочно-кишечный тракт:**

Повреждение эпителия желудка опосредствовано воздействием свободных радикалов.

Оксидативный стресс

Клинические последствия оксидативного стресса:

- В клинических случаях когда пациент страдает от оксидативного стресса, который может сочетаться с дефицитом железа (например, беременность, новорожденность, недоношенность, инфекции ...)
терапия солями железа может усугубить оксидативный стресс.

Оксидативный стресс

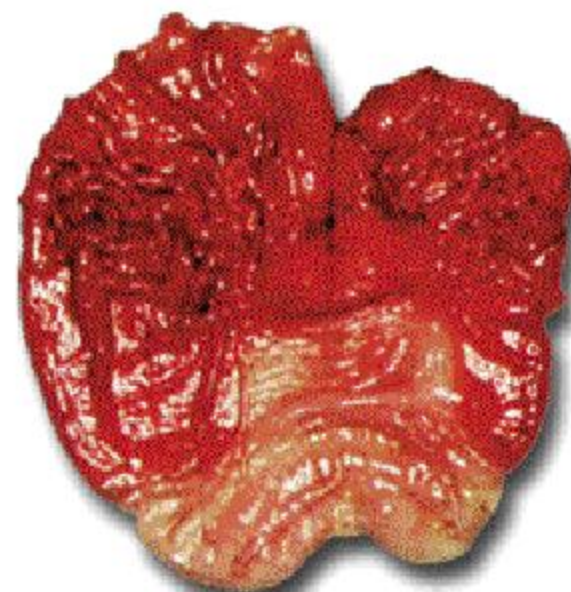
Желудок животных после введения

Сульфата железа



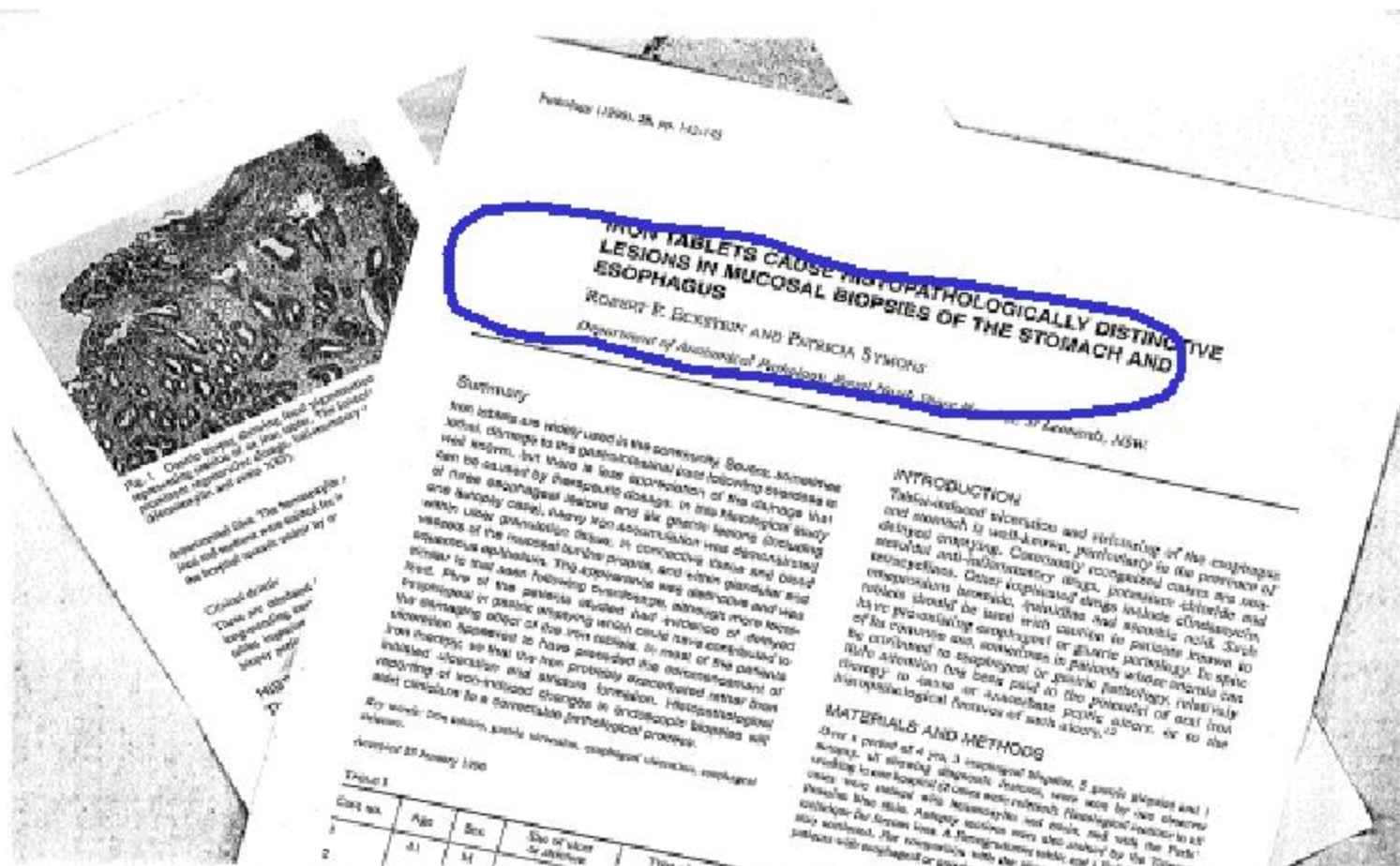
Сульфат железа:
Острая язва желудка и
эрозии слизистой желудка

Мальтофер®



Мальтофер®:
Нет видимых изменений

Оксидативный стресс



Оксидативный стресс



Окислительный стресс - исследования

Lipid peroxidation

- Beach, D.C. et al. 1992, Archives of Biochemistry and Biophysics, vol. 297: 258-264
- Fukuzawa, K. et al., 1992, Oxygen radical, Elsevier Science Publisher, 245-248
- Fuhrmann, B. et al., 1994, Atherosclerosis, vol. III: 65-78

Lipid peroxidation in the intact heart

- Lesnefsky, E.J. et al., 1992, Journal of Mol.Cell.Cardiol., vol. 24: 1031-1038

Cell death and lipid peroxidation in isolated hepatocytes

- Latour, I. et al., 1992, Arch. Toxicology, vol. 66: 743-749

Окислительный стресс - исследования

Injury of cultured rat gastric cells

- Hiraishi, H. et al., 1993, *Gastroenterology*, vol. 104: 780-788
- Naito, Y. et al., 1995, *Digestion*, vol. 56: 472-478

Damage of in vitro rat cells at molecular level

- Kang, J.O. et al., 1989, *Journal of Inorganic Chemistry*, vol 35: 55-69

Damage to isolated rat mitochondria

- Von Zglinicki, T. et al., 1991, *Mechanisms of Ageing and Development*, vol. 57: 233-246
- Hermes-Lima, M. et al., 1995, *Molecular and Cellular Biochemistry*, vol. 145: 53-60

