

Обзор

Sucrosomial® Iron: железо нового поколения как пероральная добавка с улучшенной эффективностью

Сусана Гомес-Рамирез¹, Элиса Брилли², Германо Тарантино³ и Мануэль Муньос⁴, *

¹ Кафедра внутренних болезней, Университетская больница Вирген-де-ла-Виктория. Кампус-де-Театинос 2010 Малага, Испания; susanagram@yahoo.es

² Научный отдел, Alesco S.r.l. Via delle Lenze, 216 / B, 56122 Пиза, Италия; elisa.brilli@alescosrl.com

³ Научный отдел, Pharmanutra S.p.A. Via delle Lenze, 216 / B, 56122 Пиза, Италия; g.tarantino@pharmanutra.it

⁴ Периоперационная трансфузионная медицина, кафедра хирургических специальностей, биохимии и иммунологии, Медицинская школа, Компас-де-Театинос, 29071, Малага, Испания

* Переписка: mmunoz@uma.es; Тел.: + 34-952-131-540

Получено: 30 августа 2018; Принято: 2 октября 2018; Опубликовано: 4 октября 2018 г.

Аннотация: Дефицит железа (ДЖ) обычно лечится пероральными солями железа, но при этом около 50% пациентов жалуются на побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, что приводит к снижению возможности успешного завершения лечения. Внутривенные (в / в) препараты железа становятся все безопаснее, но все еще существует риск инфузии, реакций гиперчувствительности и необходимости интервенции в кровеносную систему и мониторинга инфузии. Sucrosomial® Iron (SI) - это инновационный пероральный препарат железа, в котором пирофосфат железа защищен фосфолипидно двойным слоем плюс матрица сукрестера (сукросома), который всасывается пара и трансклеточным путем (М-клетки). Это обеспечивает SI уникальные структурные, физико-химические и фармакокинетические характеристики, наряду с высокой биодоступностью железа и отличной переносимостью желудочно-кишечным трактом. Анализ имеющихся доказательств подтверждает, что пероральное железо SI является надежным средством лечения ДЖ, который является более эффективным и лучше переносится, чем пероральные соли железа. Препарат SI также продемонстрировал подобную эффективность с меньшими рисками у пациентов, которые обычно получают внутривенное железо (например, хронические заболевания почек, рак, бариатрической хирургии). Таким образом, пероральный препарат SI выступает как ценный первоочередной вариант лечения ДЖ, особенно для пациентов с непереносимостью солей железа или тех, для кого соли железа неэффективны. Более того, SI также следует рассматривать как альтернативу внутривенного железа для начального и / или поддерживающего лечения у разных групп пациентов.

Ключевые слова: анемия; дефицит железа; пероральные соли железа; введение железа Sucrosomial® Iron; М-клетки; биодоступность; переносимость; эффективность

1. Введение

Данные 187 стран за 2010 год показали, что анемией страдает примерно одна треть населения мира, хотя распространенность в разных регионах различается, и дефицит железа (ДЖ) ответственный примерно за 50% случаев анемии [1]. В систематизированном анализе исследования Global Burden of Disease Study 2016, железодефицитная анемия ЖДА была четвертой ведущей причиной лет, прожитых с инвалидностью, особенно среди женщин [2]. Таким образом, профилактика и контроль ДЖ является первоочередным общественно важным вопросам.

Основными причинами ДЖ является повышенная потребность, снижение всасывания и / или увеличение потерь железа [3,4] (Таблица 1).

Таблица 1. Основные причины дефицита железа.

• *Повышенные требования:*

■ Рост тела (раннее детство и детство)

■ Беременности и кормления грудью

■ Восстановление после кровопотери

■ Лечение стимуляторами эритропоэза

• *Ограничение поступления или всасывания*

■ Недостаточное прием

■ Несоответствующая диета с дефицитом биодоступного железа и / или аскорбиновой кислоты (включая избыток пищевых волокон, фенольных соединений из чая или кофе и соевых продуктов)

■ Мальабсорбция (аутоиммунный атрофический гастрит, резекция желудка, бариатрической хирургии, воспалительные заболевания кишечника, целиакия, чувствительность к глютену не связанная с целиакией, инфекция *Helicobacter pylori*)

■ Лекарство (AntiH2, ИПП, антациды и т.п.)

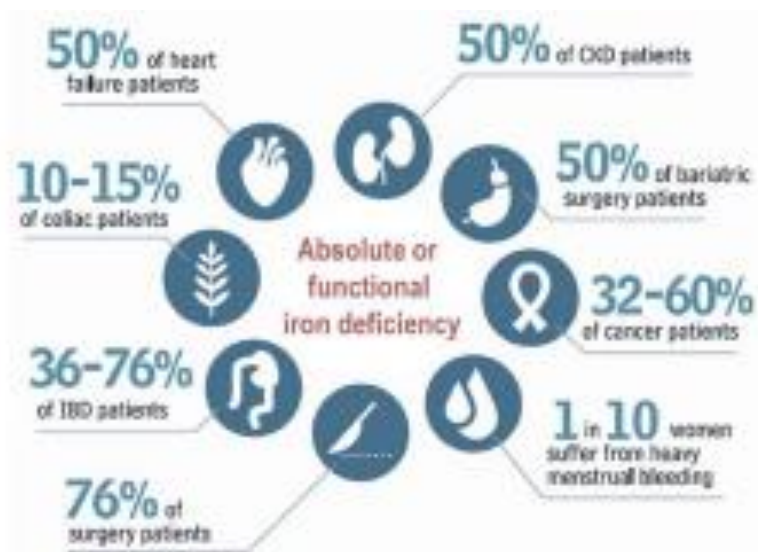
■ Повышенный уровень гепсидина (например, устойчивая ЖДА или АХВ)

- Молекулярные дефекты в транспортных белках железа (например, дефицит гемоксигеназы или ДМТ1)
- Увеличенные потери железа:
 - Кровоточащая травма
 - Желудочно-кишечные кровотечения (язвенная болезнь, новообразования, воспалительные заболевания кишечника, сосудистые пороки развития, лекарства [противовоспалительные, антитромбоцитарные или антикоагулянты])
 - Мочеполовое кровотечение
 - Менструации и мультипаритетность
 - Множественные диагностические флеботомии (медицинский «вампиризм»)
 - Донорство крови
 - Диализ (особенно гемодиализ)

АСI, анемия хронического воспаления; AntiH2, антагонисты рецепторов гистамина H2; ДМТ1, транспортер двухвалентного металла 1; IRIDA, железорефрактерная железодефицитная анемия; ИПП, ингибиторы протонной помпы.

Тем не менее, распространенность и последствия ДЖ могут также отличаться в зависимости от рассмотренных клинических условий [5-13] (рис. 1). После диагностики ДЖ особенно важно найти и устранить основную причину, особенно в непонятных и / или повторных случаях, а также выбрать терапевтический вариант, который безопасно отвечает потребностям пациента [14-17].

Рисунок 1. Распространенность дефицита железа среди патологий. (Данные взяты из ссылок [5-13]).



Абсолютный или функциональный дефицит железа

50% пациентов с инфарктом миокарда

50% пациентов с ХБП

10-15% пациентов с целиакией

50% пациентов после бариатрической операции

36-76% пациентов с ВЗК

32-60% пациентов с раковым заболеванием

76% послеоперационные пациенты

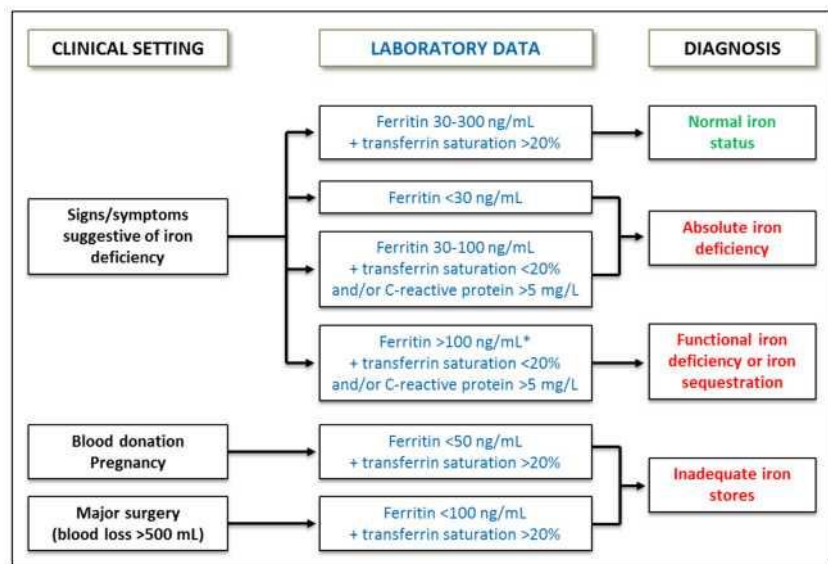
1 из 10 женщин страдает сильными менструальными кровотечениями

9. Диагностика дефицита железа

Правильный диагноз ДЖ важен для безопасного лечения, но иногда его трудно установить. Важно то, что отсутствие анемии не исключает ДЖ, поскольку обычный человек должен потерять большую часть железа из организма до того, как гемоглобин (Hb) упадет до значений, определенных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для анемии (Hb <12 г / дл для женщин и Hb <13 г / дл для мужчин). На самом деле ВОЗ заявляет, что «легкая анемия» является неправильным термином, поскольку ДЖ может быть весьма значительным и вызывать клинические симптомы до того, как уровень Hb достигает порога анемии [18]. Недавно была рассмотрена роль неанемичного ДЖ как болезни, которая требует распознавания: ДЖ - это болезнь, а анемия - лишь одно из ее последствий [17,19].

История болезни (включая признаки и симптомы ДЖ и сопутствующие заболевания) и употребление добавок железа дают некоторые подсказки. У лиц без анемии хроническая усталость является важнейшим симптомом (железо нужно для ферментов, участвующих в производстве энергии). Однако, как правило, клиницисты не относят хроническую усталость к ДЖ. В результате ДЖ без анемии почти всегда случайно лабораторным открытием [20].

У пациентов, у которых уровень Hb находится в пределах нормы, следует подозревать ДЖ, если присутствует низкий средний уровень корпускулярного Hb (MCH (СКГ), средний корпускулярный гемоглобин; нормальный диапазон 28-35 пг) или увеличенная ширина распределения эритроцитов (RDW, нормальный диапазон 11-15) [4,21]. Наиболее точным определением настоящего ДЖ является концентрация ферритина в сыворотке крови <30 нг / мл (чувствительность 92%, специфичность 98%), хотя во многих лабораториях используются низкие значения [22] (рис. 2). Сывороточный ферритин <100 нг / мл с насыщенностью трансферрина (TSAT) <20% также указывает на ДЖ, особенно при наличии воспаления (рисунок 2). В противоположность этому, ферритин в сыворотке крови > 100 нг / мл с TSAT <20% обычно свидетельствует о секвестрации железа (также называемый функциональной недостаточностью железа, ФДЖ (FID)). Лечение стимуляторами эритропоэза (ESA) также может привести к ФДЖ (FID)), поскольку мобилизация железа из организма может быть недостаточно быстрой, чтобы удовлетворить возросшие потребности костного мозга в железе (рис. 2) [4,21,23]. Это свидетельствует об основаниях для приема железа у большинства пациентов, получающих лечение ЭСП.



КЛИНИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

ДИАГНОЗ

Ферритин 30-300 нг / мл

Признаки симптомов, свидетельствующие о дефиците железа	+ насыщенность трансферрина > 20%	Нормальное количество железа
	Ферритин < 30 нг / мл Ферритин 30-300 нг / мл + Насыщенность трансферрина < 20% и / или С реактивные белки > 5 мг / л	Абсолютный дефицит железа
	Ферритин > 100 нг / мл + Насыщенность трансферрина < 20% и / или С реактивные белки > 5 мг / л	Функциональный дефицит железа или секвестрация железа
Донорство крови, беременность	Ферритин < 50 нг / мл + насыщенность трансферрина > 20%	Несоответствующие запасы железа
	Ферритин < 100 нг / мл + Насыщенность трансферрина > 20%	
Большая операция (кровопотеря > 500 мл)		

Рисунок 2. Лабораторная оценка статуса железа. * Низкое содержание Hb в ретикулоцитах (<28 пг), повышенное количество гипохромных эритроцитов (> 5%) или высокое отношение растворимого рецептора трансферрина к log-ферритину (> 2) может определить компонент абсолютного дефицита железа при наличии высокого уровня ферритина вызванного воспалением.

Однако, поскольку он является реактантом острой фазы, высокий уровень ферритина не исключает ДЖ у пациентов с воспалением. В этих случаях другие параметры, такие как низкое содержание Hb в ретикулоцитах (<28 пг), повышенное количество гипохромных эритроцитов (> 5%) или высокое отношение растворимого рецептора трансферрина к log -ферритину (> 2), указывают на компонент настоящего ДЖ. При наличии таких признаков добавки железа могут быть полезными [4,14,21].

3. Варианты лечения дефицита железа

В дополнение к поиску и устранению основной причины, если это возможно, ДЖ можно было бы лечить пероральным железом, внутривенным (IV) переливанием железа и / или переливанием крови, в зависимости от уровня Hb пациента, толерантности и сопутствующей заболеваемости. При выборе различных вариантов лечения ДЖ следует учитывать, являются ли заболевания новым приступом, рецидивирующим, понятным или непонятным, что также следует учитывать.

3.1. Пероральная добавка железа

Пероральные добавки железа, которые принимают в виде солей железа или железа, как правило, являются первой линией лечения неосложненных ДЖ из-за их доступности, простоты введения и относительно низкой стоимости [14,15]. Пероральное железо обычно назначают в высокой дозе (100-200 мг элементарного железа), которое следует принимать 1-3 раза в день. Однако биодоступность составляет от 10% до 15% для препаратов с содержанием железа (сульфат, глюконат, фумарат и др.), и еще ниже для солей железа или комплексов железа (аминокислоты, полисахарид, ово-альбумин и т.д.). Одновременное введение других лекарственных средств, таких как ингибиторы протонной помпы или антациды, или пищи, а также наличие воспаления могут еще больше усложнить всасывания пероральных солей железа [24]. Это может продлить лечение или даже сделать его неэффективным [24]. Кроме того, до 50% пациентов, получающих пероральное железо (в зависимости от рецептуры железа), сообщают о побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта через прямую токсичность ионного железа, что может привести к снижению переносимости и приверженности к употреблению добавок железа [25, 26].

Одноразовые низкие дозы препаратов железа (40-60 мг / сутки) связаны с меньшими побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта и снижением секреции гепсидина, что приводит к лучшему соответствию препарата схеме лечения и усиленному фракционному всасыванию [27,28]. В рандомизированном исследовании 90 пациентов восьмилетнего возраста с ЖДА получали 15 мг, 50 мг или 150 мг элементарного железа в день. Через два месяца не наблюдалось разницы между группами уровней Hb (среднее увеличение на 1,4 г / дл в каждой группе) и ферритина, но побочные эффекты были значительно чаще при повышении доз [29]. Поэтому низкая разовая доза (40-60 мг) и / или одна альтернативная суточная доза (80-100 мг) лучше, так как приводит к уменьшению побочных эффектов и увеличению фракционного всасывания [27-29]. Хотя это формально не доказано, такая схема является новой парадигмой пероральных добавок железа при лечении ДЖ [21].

3.2. Внутривенное введение железа

Если у пациента развивается непереносимость одной пероральной соли железа или она оказалась неэффективной, может быть целесообразным переход на другую пероральную форму железа или на внутривенное (IV) железо [15]. Для клинического применения выпускаются различные препараты введения железа, такие как глюконат железа (ГЖ), сахароза железа (IS), декстран с низким молекулярным весом (LMWID), карбоксимальтоза железа (FCM), ферумокситол (FXT) или изомальтозид железа 1000 (ISM) . Было показано, что все они имеют дозозависимую эффективность для коррекции ДЖ [17,24]. Однако «новые» препараты железа IV, такие как FCM или ISM, которые позволяют проводить кратковременные (15-60 мин) инфузии высоких доз железа (1000 мг), предпочитают как врачи, так и пациенты, по сравнению со «старыми» препаратами IV [17,24].

Тем не менее, хотя все безопасные препараты железа для внутривенного употребления стоят дороже железа для приема внутрь и также требуют вмешательства в вены (могут возникать побочные эффекты в месте инъекции) и контроля инфузии (существует риск реакций инфузии и гиперчувствительности) [30] . В связи с этим Европейское агентство по лекарственным средствам заявляет, что «препараты

железа для внутривенного введения следует вводить только тогда, когда персонал умеет оценивать анафилактические реакции и управлять ими, а реанимационные средства доступны» [30]. Также, кроме хронических заболеваний почек [7], данные о долгосрочной безопасности введения железа являются мизерными [24].

3.3. Переливание эритроцитов

Пациента, у которого наблюдаются тяжелая ЖДА и тревожные симптомы (например, гемодинамическая нестабильность) и / или критерии риска (например, ишемическая болезнь сердца), следует лечить с помощью переливания эритроцитов, используя минимальное количество, необходимое для достижения клинической стабильности. Большинство настоятельных рекомендаций касается соблюдения подобранных для пациента критериев ограничительной трансфузии и переливания одной единицы одновременно с повторной оценкой после трансфузии [6,31-34].

Переливание эритроцитов вызывает быстрый, хотя и временный, подъем Hb, увеличивая таким образом пропускную способность кислорода. Однако тяжелая ЖДА будет повторяться, если не будут определена и устранена основная причина. После достижения гемодинамической стабильности путем переливания эритроцитов следует рассмотреть дополнительные добавки железа [17].

4. Sucrosomial® Iron: доклинические данные

4.1. Состав и структура

Общепотребляемые оральные соли железа плохо всасываются, а неабсорбированное железо приводит к побочным эффектам со стороны желудочно-кишечного тракта [25]. Для повышения их переносимости были разработаны новые пероральные препараты железа [26]. Однако все еще ощущалась потребность в новых носителях, которые не только защищают железо, но и усиливают его кишечное всасывание, уменьшая тем самым дозирование и побочные эффекты [35].

Сукрестер - это поверхностно-активное вещество, полученное в результате этерификации жирных кислот сахарозой (эфир сахара), и недавно было показано, что он ведет себя как усилитель всасывания благодаря своей способности уменьшать устойчивость кишечного барьера, облегчая тем самым прохождение через параклеточные и трансклеточные маршруты [36,37]. Эффекты сукрестера зависят как от гидрофильно-липофильного баланса, так и от длины жирной кислотной цепи; поэтому выбор соответствующего сырья имеет решающее значение для разработки композиции со свойствами усилителя всасывания. Хотя есть данные о усиливающих свойствах сложных эфиров сахара для накопления лекарств в клетках CaCO-2 [38] и проницаемости кишечника у животных [39], его использование при пероральном применении лекарственных средств мало исследованы.

Sucrosomial® Iron (SI), разработанный Alesco srl (Пиза, Италия), представляет собой инновационный пероральный железосодержащий носитель, в котором пирофосфат железа защищен фосфолипидной двухслойной мембраной, преимущественно из лецитина подсолнечника, плюс матрица сукрестера. Дальнейшую стабильность и защиту получают добавлением других ингредиентов

(трикальцийфосфата, крахмала), образованием «сукросомы», что позволяет SI быть желудочно-устойчивым и переноситься через кишечный тракт, без побочных эффектов от взаимодействия железа и слизистой оболочки кишечника (рис. 3). На сегодняшний день исследования *in vitro* показали, что SI преимущественно поглощается как везикулоподобная структура, минуя обычный путь всасывания железа. Благодаря своему поведению в желудочно-кишечном тракте, SI хорошо переносится и является доступным препаратом, по сравнению с обычными солями железа [40].

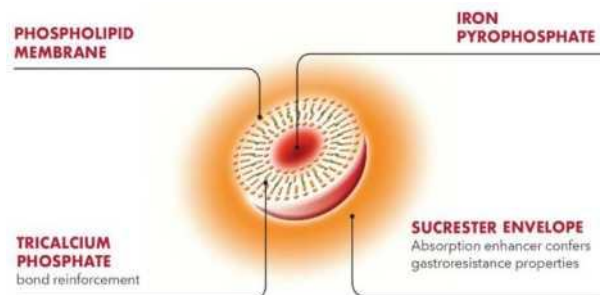


Рисунок 3. Схематическая структура железа Sucrosomial® iron.

ФОСФОЛИПИДНАЯ МЕМБРАНА

ПИРОФОСФАТ ЖЕЛЕЗА

ТРИКАЛЬЦИЙФОСФАТ

КОНВЕРТ СУКРЕСТЕРА

усилитель связей Всасывание усиливает гастрорезистентные свойства

4.2. Гастрорезистентность и кишечная абсорбция

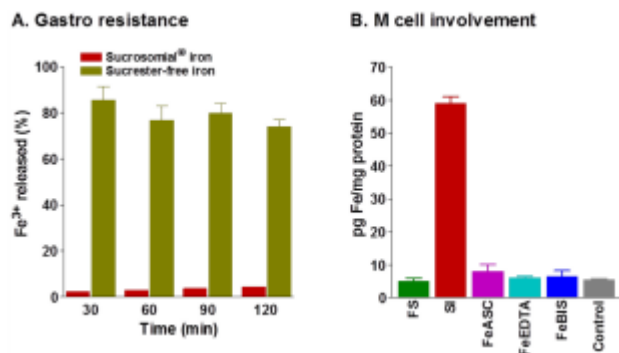
Наличие сукрестера предоставляет SI свойства гастрорезистентности [41], как было продемонстрировано в исследованиях *in vitro* с использованием имитируемого пищеварения желудочной жидкости (pH 1,2). После разного времени переваривания (30-120 мин.) Высвобождение железа (III +) с SI было очень низким (<5%) по сравнению с высвобождением препарата железа без сукрестера (75-85%) (рис. 4А). [41].

Гастрорезистентность позволяет интактным сакросомам попадать на слизистую оболочку кишечника, где они всасываются. Данные по опросу нескольких исследований указывают на наличие различных путей, задействованных во всасывании SI. Эксперименты с проникновением *ex vivo*, проведенные с использованием модели вырезанного кишечника крыс, показали, что присутствие сукрестера защищает трехвалентное пиروفосфатных железа в SI от ферментативного восстановления и способствует его всасыванию через эпителий

кишечника через независимый путь DMТ-1, поскольку он не влияет на активность ВРD5 (батофенантролин дисульфоновая кислота, хелатор двухвалентного железа) [40].

Наличие фосфолипидов и матрицы сукрестера позволяет пирофосфатному железу в SI поглощаться как везикулоподобной структуре с помощью параклеточных и трансклеточных путей. Эксперименты *in vitro* с использованием 3D-модели тканей человека MatTek EpiIntestinal подтвердили наличие везикулоподобных структур во время кишечного всасывания SI и его различной кинетики всасывания по сравнению с сульфатом железа (СЖ) и бисглицинатом железа (FeBIS) [42]. Со временем больший прирост концентрации железа в базолатеральном отделе наблюдался в тканях, обработанных SI ($2,7 \pm 1,7$ г / мг белка) по сравнению с образцами, обработанными СЖ ($1,3 \pm 1,1$ г / мг белка) и FeBIS ($1,6 \pm 1,1$ г / мг белка), что указывает на опосредованное клеточное всасывания эндоцитозом, что было подтверждено анализом просвечивающей электронной микроскопии [42].

Микросложные клетки пятен Пайера (М-клетки) участвуют в переносе частиц и микробов с люминальной стороны кишечника к собственной пластинке, где они подаются иммунным клеткам. Показано, что М-клетки обеспечивают путь доставки перорально введенных везикулоподобных частиц в лимфатическую систему [43,44]. Однако было показано, что на эффективность переноса этим способом также сильно влияют физико-химические свойства транспортируемых частиц [43,44]. Была исследована возможная роль опосредованного М-клетками пути в поглощении SI с помощью системы сокультуры CACO2/RajiB *in vitro*. Экспериментальные данные показали, что присутствие М клеток (клетки RajiB) увеличивало абсорбцию SI, но не абсорбцию обычных пероральных солей железа, таких как FS или FeBIS (Рисунок 4В). Эти данные подтверждают, что М-клетки могут поддерживать кишечное всасывание SI. В экспериментах *ex-vivo* с использованием изолята кишечника крыс и флуоресцеина, обозначенных SI, было продемонстрировано, что после прохождения через М-клетки SI всасывался макрофагами CD68 + [42].



А) Гастрорезистентность Б) Привлечение М-клеток

Рисунок 4. Гастрорезистентность и кишечная абсорбция железа Sucrosomial®

А) Гастрорезистентные свойства железа Sucrosomial® по сравнению с препаратом железа без сукрестера при моделировании *in vitro* имитации желудочного пищеварения при pH 1,2.

Б) Привлечение М-клеток во всасывание железа Sucrosomial® оценивали с помощью общей культуры *in vitro* CACO2 / RajiB. Соотношение железа к белку было значительно увеличено в клетках общей культуры, обработанных железом Sucrosomial® (SI) по сравнению с другими композициями железа для приема внутрь: сульфатом железа СЖ (FS), аскорбатом железа (FeASC), железным этилен-диамина-тетра-ацетатом (FeEDTA), бисглицинатом железа (FeBIS) и контроль (отсутствие железа) (данные являются средними \pm SEM, * $p < 0,05$) (Адаптировано из ссылок [41,42]).

4.3. Биодоступность

Скорее всего, участие различных клеточных путей во всасывании SI лежит в основе его высокой биодоступности, и это может объяснить его эффективность в улучшении концентрации гемоглобина и ферритина. Данные культур клеток CACO-2 показывают, что введение SI увеличивает накопление ферритина в 3 раза по сравнению с сульфатом железа и в 3,5 раза по сравнению с фосфолипидом, содержащим пирофосфат железа (Lipofer®) или микронизированный, диспергированный пирофосфат железа (SunActive®) (рисунок 5А), что указывает на то, что технология SI увеличивает накопление ферритина железа в энтероцитах [45]. Кроме того, эксперименты *in vitro*, сравнивающие SI с коммерчески доступными солями железа, показывают, что SI смог значительно повысить концентрацию ферритина в клетках CACO-2 по сравнению с испытываемыми солями железа (рисунок 5В) [41].

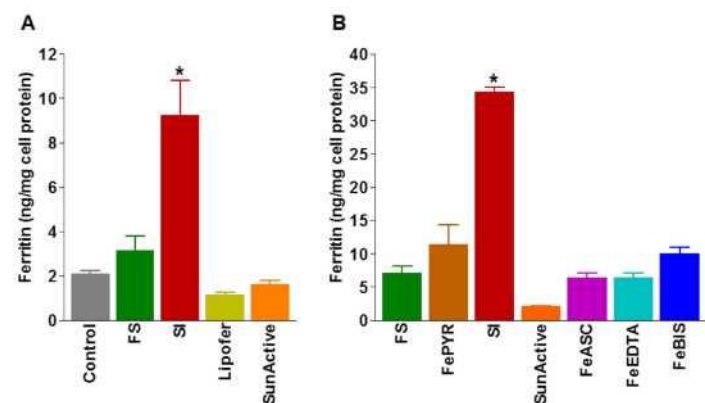
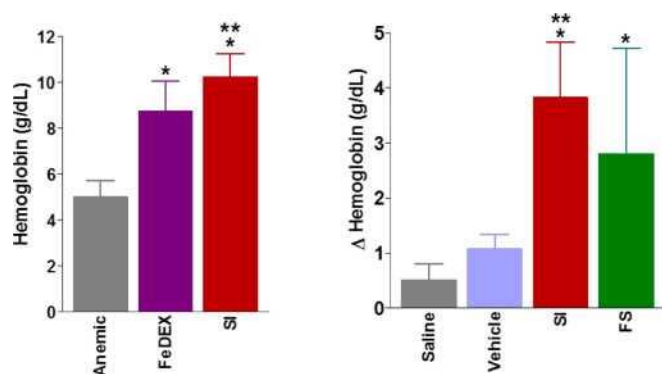


Рисунок 5. Эксперименты по биодоступности на клетках CACO-2. Экспрессия ферритина клетками, обработанными Sucrosomial® (SI), была значительно больше по сравнению с клетками, обработанными сульфатом железа СЖ (FS), фосфолипидом, содержащим пирофосфат железа (Lipofer®), или микронизированным, диспергированным пирофосфатом железа (SunActive®) (А) или различные соли железа, FS, пирофосфат железа (FePYR), аскорбат железа (FeASC), этилен-диамина-тетра-ацетат железа (FeEDTA), бисглицинат железа (FeBIS) и

контроль (отсутствие железа) (Б) (средние данные \pm SEM, * $p < 0,001$ SI по сравнению с другими соединениями железа) (Адаптировано из ссылок [41,45]).

Данные клеточных культур показывают, что SI смог повысить экспрессию ферритина в энтероцитах *in vitro*, но этих доказательств было недостаточно, чтобы продемонстрировать высокую биодоступность SI *in vivo*. Поэтому впоследствии исследовали биодоступность SI у новорожденных поросят и мышей с дефицитом железа. У поросят 4-недельный курс приема СИ эффективно предотвращал ухудшение гематологического статуса и способствовал выздоровлению от ЖДА, о чем свидетельствует значительное увеличение концентрации Hb по сравнению с животными, получавшими декстран. Кроме того, пероральное введение SI повышало уровень белка L-ферритина двенадцатиперстной кишки по сравнению с животными, получавшими парентеральный декстран железа (рис. 6А) [46]. У анемических мышей, которые получали железо, которое вводили через манжету в течение 2 или 4 недель, SI смог улучшить уровень гемоглобина и уровень железа (рисунок 6В) [47]. Данные о биодоступности, полученные в исследованиях с животными, интересны, поскольку они указывают на то, что различные животные, страдающие от ЖДА, реагируют на пероральный прием SI подобным образом и эффективность SI сравнима со всеми формами пероральных солей железа. Примечательно, что эффективность SI была продемонстрирована не только на животных моделях неосложненного ЖДА, но и в некоторых клинических состояниях, при которых абсорбция приема железа резко снижается (например, целиакия, постбариатрична хирургия, АСІ, устойчивая ЖДА) [48-52].



А) Поросята Б) Мыши

Рисунок 6. Влияние добавок железа на анемических поросят и мышей. (А) Концентрация гемоглобина у анемических поросят, обработанных декстраном железа (FeDEX) или сукрозомиальным железом (SI) (средние данные \pm SD; * $p < 0,001$, лечение против анемии ** $p < 0,001$, SI против FeDEX). (Б) Изменение уровня гемоглобина у анемических мышей после 14-дневного употребления железа

Sucrosomial® (SI) или сульфата железа (FS). (Данные являются средними \pm SD; * $p < 0,01$, SI или FS по сравнению с солевым раствором; ** $p < 0,05$, FS по сравнению с носителем) (Адаптировано из ссылок [46,47]).

4.4. Распределение

Обычно распределение и хранение железа измеряются количественной оценке общей экспрессии железа и ферритина в тканях-мишенях. Связанное с ферритином железо указывает на способность клетки интернализировать и сохранять железо и, косвенно, на всасывание введенного железа. Анемические поросята и мыши, которые получали SI, сохраняли железо в ферритине селезенки и печени. Более того, в обеих моделях животных ЖДА наблюдали незначительное, но существенное увеличение насыщения сывороточного железа и трансферрина [46,47].

Исследование биодоступности также проводили на здоровых крысах, получавших пирофосфат железа или SI, в котором измеряли концентрации трехвалентного железа в крови во времени (год). Концентрация трехвалентного железа в крови была выше у животных, получавших SI течение первых 3 ч. Фармакокинетические профили показывают, что площадь под кривой (AUC) и максимальная концентрация железа в плазме (Cmax) для SI были значительно выше, чем для пирофосфата железа. Кроме того, через 5 часов после приема SI, но не пирофосфата железа, произошло заметное увеличение содержания трехвалентного железа в печени и костном мозге [53]. Эти данные свидетельствуют о том, что SI имеет большую биодоступность, а запас железа, который превышает требования к кроветворению и метаболическим процессам, сохраняется в гепатоцитах [54].

4.5. Гомеостаз железа

Гепсидин, 25-аминокислотный пептид, синтезированный гепатоцитами, регулирует системный гомеостаз железа, и его уровень может быть повышен в ответ на воспаление или перегрузки железом [55]. Подобным образом пероральные добавки с солями железа также индуцируют регуляцию гепсидина, который регулирует высвобождение железа в кровь, а затем к органам-мишеням [35].

Влияние пероральных добавок с сульфатом железа или SI, обеспечиваемых при одинаковой концентрации (1 мг / кг / день), на мРНК гепсидина печени и уровень циркулирующего гепсидина исследовали на примере ЖДА мышей. В то время как мыши, которые получали SI, продемонстрировали незначительное увеличение уровня мРНК гепсидина печени и уровня гепсидина в сыворотке крови, оба они значительно увеличились у животных, получавших сульфат железа. Параллельно, FS индуцировал экспрессию двух маркеров воспаления, а также супрессора сигнализации цитокинов 3 (Socs3) и C-реактивного белка (CRP), тогда как SI нет [47]. Это говорит о том, что добавки FS вызывают регуляцию гепсидина по двойному механизму. Во-первых, у женщин с ДЖ, которые получали FS в дозах > 60 мг / сут наблюдалось прямое влияние абсорбированного железа на перипортальные гепатоциты [27]. Во-вторых, прямая токсичность невсасываемого железа на слизистой оболочке кишечника вызывает воспалительную реакцию [56]. В противоположность этому, большинство SI не попадают в портальный кровоток, а в лимфатическую циркуляцию (путь М-клеток) и, впоследствии, артериальную циркуляцию, прежде чем попасть в печень. Более того, пирофосфат железа в SI не взаимодействует со слизистой оболочкой

двенадцатиперстной кишки, поскольку он защищен сукросомой, а также высказывается предположение, что фосфолипидные двухслойные носители могут иметь противовоспалительные свойства [57]. Такое разное поведение SI может иметь место, поскольку гепсидин снижает доступность железа, препятствуя клеточному экспорту железа.

5. Sucrosomial® Iron для лечения дефицита железа в различных клинических условиях

Как указано выше, SI имеет уникальные структурные, физико-химические и фармакокинетические характеристики, вместе с высокой биодоступностью железа и замечательной желудочно-кишечной переносимостью. Эти свойства делают SI наиболее подходящим препаратом для перорального лечения ДЖ, даже в клинических условиях (например, ХБП, рак, бариатрическая хирургия и т.д.), где в / в железо было единственным терапевтическим вариантом [48-52]. Мы рассмотрим эффективность и безопасность орального SI для лечения ДЖ в наиболее распространенных клинических сценариях.

5.1. Акушерство

Дефицит железа во время беременности продолжает представлять значительную проблему для здоровья во всем мире. Есть данные, что ДЖ и ЖДА связаны с повышенным риском неблагоприятного исхода беременности (например, низкого веса при рождении, недоношенности), низкого уровня железа у новорожденных, преэклампсии и послеродовых кровотечений [5]. В анализе баллов склонности (n = 12 470) тяжелая анемия беременности также была связана с повышенным риском перинатальной смертности [58]. В послеродовой период анемия связана со снижением физической работоспособности, снижением когнитивных способностей и нарушением лактации [5].

Для того, чтобы уменьшить риск низкого веса при рождении, анемии матери и дефицита железа, новейшие консенсусные рекомендации предлагают ежедневные пероральные добавки 30-60 мг железа и 400 мкг фолиевой кислоты как часть обычного дородового ухода (УРОВЕНЬ 1B) [5]. Однако соответствие рекомендованного приема железа внутрь беременным женщинам отличается, главным образом из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Поливитаминные и минеральные соединения - не лучший способ приема добавок, главным образом, если есть ДЖ или ЖДА, поскольку большинство из них не содержат достаточного количества железа, витамина B12, С или D. Действительно, исследование EMPIRE в Португалии показало, что ЖДА имеет очень высокую распространенность среди беременных женщин (54,2%), несмотря на то, что более 80% из них получали препараты железа, преимущественно в качестве поливитаминных и минеральных продуктов [59].

В связи с этим недавно проводили исследование группы неанемичных беременных женщин с содержанием Hb > 10,5 г / дл на 12-14 неделях гестации, где случайному количеству лиц не назначалось получение железа (контроль; n = 20), назначалось железо 30 мг / день (FI; n = 20), SI 14 мг / день (SI-14; n = 20) или SI 28 мг / день (SI-28; n = 20) в течение 6 недель после родов (Таблица 2). По сравнению с контрольной и FI группами, группа SI-28 демонстрировала значительно более высокие уровни Hb через 28 недель и в послеродовой период. Уровни ферритина через 20 и 28 недель и через 6 недель после родов (p < 0,01) были значительно выше в группе SI-28 по

сравнению с контрольной группой. Интересно, что количество женщин из группы SI-28, у которых развилась анемия (10%) было меньше, чем в контрольной группе (30%), FI (25%) и SI-14 (25%). Более того, различия в гематологических параметрах не наблюдалось между группой, получавшей SI 14 мг / сут и той, которая получала FI 30 мг / сут, что демонстрирует высокую биодоступность и позволяет уменьшить дозы и побочные эффекты [60] (Таблица 2).

В серии из 148 последовательных родов 8 неанемичных женщин (среднее значение Hb: 12,1 г / л), у которых после кровотечения развилась послеродовая анемия (среднее значение: 858 мл диапазон: 700-1600 мл), получали SI (60 мг дважды в день). Через неделю среднее повышение уровня Hb составило 1,5 г / дл, и никаких желудочно-кишечных или системных побочных эффектов не наблюдалось [61].

Таким образом, опубликованные данные о SI по профилактике анемии во время беременности являются многообещающими, и были бы полезными большие исследования, которые дополнительно оценивают роль SI в беременности и в послеродовом периоде, (Eudra CT: 2017-000994-35).

5.2. Онкология

И ДЖ, и ЖДА является очень распространенными среди онкогематологических пациентов. ЖДА и индуцированная химиотерапией анемия АВХ (CIA) обычно лечатся с помощью переливания эритроцитов, ЭРА и / или добавок железа. Однако существуют споры по вопросам безопасности и стоимости по различным соединений железа и путям введения [23,62].

Недавнее заявление о позиции в этом вопросе рекомендует исследовать наличие анемии и / или дефицита железа во всех онкологических больных, но особенно у тех, кому назначена цитотоксическая химиотерапия, лучевая терапия или хирургическое вмешательство.

Исследование следует проводить до и во время лечения, чтобы спланировать наиболее подходящую терапевтическую стратегию [23].

Согласно новейшим рекомендациям ESMO, пациенты с АВХ (CIA) (Hb <11 г / дл или со снижением Hb > 2 г / дл от исходного уровня <12 г / л) и абсолютным ДЖ (сывороточный ферритин <100 нг / мл) должны получить лечение железом, чтобы устранить ДЖ. В случае FID (TSAT <20% и сывороточный ферритин > 100 нг / мл), лечение железом следует проводить до начала и / или во время терапии ESA (как с оригиналом, так и с биоподобными продуктами, одобренными EMA), или в качестве монотерапии [6].

Что касается препарата железа, который следует применять, руководящие принципы ESMO указывают, что пероральное железо рассматривается только для пациентов как с абсолютным ДЖ, так и с невоспалительными состояниями (CRP <5 мг / л). Даже если руководящие принципы ESMO рекомендуют использовать внутривенное железо в случаях FID, они заявляют, что долгосрочная безопасность внутривенного железа в онкологии еще не полностью установлена [6]. Итак, применение SI можно рассматривать в случаях воспалительных состояний и анемии, поскольку, похоже, что гепсидин не влияет на всасывание SI [23,35].

В нескольких небольших серийных и пилотных исследованиях анемических онкологических больных, с химиотерапией или без нее, было показано, что оральный SI (30-60 мг / сут в течение 2-6 месяцев) повышает уровень Hb с очень небольшим количеством побочных

эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (дополнительный материал, Таблица S1). Совсем недавно в ретроспективном исследовании пациентов со средним АВХ (СИА) (Hb 8-10 г / л) и без ДЖ или FID оценена эффективность приема SI (30 мг / день; n = 33) в улучшении реакции Hb на ESA (дарбепоегин 500 гт / 3 недели) по сравнению с в/в ГЖ (125 мг / неделю; n = 31) [51] (табл. 2). После 8 недель лечения не было различий между группами относительно ответа Hb (70% против 71% соответственно), как определено увеличением Hb > 2 г / дл и / или конечным Hb > 12 г / дл. Также не было различий в скорости переливания эритроцитов (по одному пациенту в каждой группе) или в качестве жизни. Оральный SI переносился хорошо, только один пациент проявлял желудочно-кишечную токсичность, тогда как 2 инфузионные реакции наблюдались при введении железа.

5.3. Нефрология

Дефицит железа является одной из основных причин анемии у больных ХБП, и препараты железа, наряду с эритропоэз-стимулирующими препаратами, составляют основу лечения как для пациентов, которые не находятся на диализе (НД-ХБП), так и для тех, кто зависит от гемодиализа (ДЖ -ХХН), но разногласия существуют в установках и документах по лечению анемии во всем мире [7,63].

Хотя показатели смертности и побочных эффектов у больных ХБП, получающих перорально или внутривенно препараты железа, похожи, мета-анализ (24 исследования, 3187 пациентов) обнаружил, что гипотензивные реакции были более частыми при внутривенном введении железа тогда как больше побочных реакций с стороны желудочно-кишечного тракта наблюдалось при пероральном введении железа [64]. Недавнее рандомизированное контролируемое исследование 128 ХБП больных анемией предположило возможное увеличение частоты сердечно-сосудистых инцидентов и госпитализаций по поводу в/в введения железа, по сравнению с пероральным применением железа [65]. В отличие от этого исследования, в другом исследовании, сравнивали в/в введение железа с пероральным у 626 пациентов с анемией НД-ХБП, с ДЖ, не получавших терапию эритропоэз-стимулирующими препаратами, не было обнаружено различия между степенью инфицирования и сердечно-сосудистыми явлениями у пациентов, которые получали высокую дозу FCM (500-1000 мг / 4 недели), более низкую дозу FCM (200 мг / 4 недели) или пероральное железо (200 мг / день) в течение 56 недель наблюдения (3,9%, 3,3% и 3,8% соответственно) [66]. Стоит отметить, что в этом исследовании только 21,6% пациентов, получавших пероральное железо, показали повышение уровня Hb минимум на 1 г / дл, а <30% у тех, у которых не было ответа, ответ появился в любой следующий момент времени во время наблюдения, что дает основания предположить, что раннее рассмотрение альтернативной терапии было бы полезным для этой группы больных [67]. В когорте с 58058 больных на НД ХБП дозы железа внутривенно более 400 мг / месяц ассоциировались с более высокими показателями сердечно-сосудистой смерти [68]. Вывод должен быть таким, что «слишком много железа вредно» для больных ХБП, однако необходимы дальнейшие крупные клинические исследования (такие как продолжающееся исследование PIVOTAL; EudraCT номер: 2013-002267-25), тогда как преимущества перорального введения по сравнению с внутривенным до сих пор открытая тема для дискуссий [24,63].

В нескольких сериях случаев с пациентами с НД ХБП (преимущественно с легкой анемией) было показано, что пероральный SI (30 мг / сут), с или без ESA, является эффективным в поддержке и / или увеличении уровня Hb, ферритина и TSAT во время различных

последующих периодов исследований (от 3 до 24 месяцев), практически без побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (дополнительный материал, таблица S2). В рандомизированном открытом исследовании 99 пациентам НД-ХБП с ЖДА (Hb <12 г / дл, ферритин <100 нг / мл, TSAT <25%) был назначен для приема оральный SI (2: 1) (30 мг / день) в течение 3 месяцев или общая доза 1000 мг ГЖ (125 мг / неделю), группа наблюдалась в течение 4 месяцев [50]. В конце периода лечения уровни Hb были одинаковыми в обеих группах (11,4 г / дл по сравнению с 11,7 г / дл соответственно), хотя пополнения запасов железа было больше в группе введения ГЖ (ферритин 86 нг / мл по сравнению с 239 нг / мл соответственно; $p < 0,05$) (Таблица 2). Концентрации Hb снижались быстрее после отмены железа, хотя в группе с пероральным применением наблюдалось значительно меньше побочных явлений ($p < 0,001$), а результаты лечения были сходными в обеих группах. Итак, это исследование показывает, что кратковременный пероральный прием SI с низкими дозами является столь же эффективным, как и внутривенный ГЖ для коррекции анемии у больных НД-ХБП, и свидетельствует об отсутствии риска перегрузки железом во время его длительного применения. Подобные результаты наблюдались в двух предыдущих исследованиях, сравнивали пероральное в/в и внутривенное применение ГЖ, с эритропоэз-стимулирующими препаратами или без них, у 34 пациентов с анемией НД-ХБП (дополнительный материал, таблица S2).

Недавно в 3 популяциях больных ХБП (перед диализом, перитонеальным диализом и после трансплантации), которые не реагировали на обычные пероральные добавки железа, Дарби и другие [69] оценил экономическое влияние перехода с внутривенного введения железа (FCM или IS) на SI. Используя 4-летнюю модель влияния на бюджет (2017-2020), постепенное увеличение использования SI (до 10% доли рынка) приведет к экономии более 750 000 евро.

5.4. Гастроэнтерология

Анемия является частым системным осложнением при *воспалительных заболеваниях кишечника ВЗК (IBD), целиакии (CD), чувствительности к целиакии к глютену (NCGS) и аутоиммунном атрофическом гастрите (AAG)* [70]. У больных на ВЗК анемия чаще встречается среди больных болезнью Крона, хотя ее распространенность в исследованиях варьируется в зависимости от критериев определения, типа пациентов и года публикации, но ДЖ и АСД являются самыми распространенными причинами [9].

Пероральное употребление железа у пациентов с ВЗК может привести к ухудшению симптомов заболевания (вспышек), что может быть связано с окислительным стрессом, вызванным железом, а также с изменениями микробиоты. Через 3 месяца приема железа у пациентов с ВЗК были обнаружены изменения в разнообразии и составе бактерий кишечника, при этом пероральный СЖ (120 мг элементарного железа в сутки) дифференцированно влиял на бактериальные флотипы и фекальные метаболиты сравнению с внутривенной терапией сахарозой железа (3-4 дозы 300 мг) [71]. Однако на экспериментальной модели колита у мышей (индуцированного введением декстрана натрия сульфата [DSS]) влияние пищевых добавок железа (500 мг / кг) на выживание зависело от используемой рецептуры, и это было или полезно (FeBIS) или очень вредно (железный этилен-диамина -тетра-уксусная кислота), скорее всего, вследствие модуляции микробиоты [72]. Кроме того, обогащенный гемоглобином просвет кишечника (благодаря богатой гемоглобин диете, добавке железа на основе гемоглобина или кишечном кровотечении) привел к изменениям в составе бактериальной флоры (с уменьшением количества

протеобактерий и уменьшением твердых веществ), которые были подобны, хотя и менее выраженных, чем те, что наблюдаются после назначения декстран натрия сульфата ДНС [72]. Итак, пероральное употребление железа у больных ВЗК с ДЖ является сложной задачей, и рекомендации сводятся к использованию внутривенного железа [9]. Однако начальные клинические данные у больных ВЗК свидетельствуют о том, что пероральные препараты железа с улучшенной переносимостью, такие как SI или железный мальтол, могут представлять жизнеспособную альтернативу внутривенному железу [73].

В ряде случаев серии пациентов с ВЗК с легкой и средней степенью ЖДА ($n = 92$, включая 46 человек, которые имеют непереносимость сульфата железа [74]), было показано, что прием SI (30-60 мг / сут в течение 2-3 месяцев) был эффективным, поскольку имело место повышение концентраций Hb (+0,92 г / л), а также уровней ферритина и TSAT, с очень незначительными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта (Таблица 2) (Дополнительный материал, Таблица S3). В сравнительных 2-3-месячных курсах лечения эффективность SI (30-60 мг / сут $n = 38$) при увеличении Hb была выше, чем эффективность СЖ (105-210 мг / сут, $n = 14$) (среднее изменение Hb 2,7 г / л против 1,4 г / л соответственно), несмотря на меньшие дозы элементов (дополнительный материал, таблица S3), и подобные дозы сахарозы железа внутривенно (100 мг / сеанс, до 500-1000 мг) (среднее изменение уровня Hb: +1,7 г / л по сравнению с + 1,8 г / л соответственно) [75] (Таблица 2).

Целиакия - это распространенная аутоиммунная патология кишечника, которая проявляется лабораторными отклонениями, синдромом раздраженного кишечника, остеопенией, проблемами фертильности и дефицитом железа [76]. Проспективное исследование оценивало эффективность 3-месячного курса приема добавок SI (30 мг / сут) у анемических больных целиакией, которые имели непереносимость перорального СЖ ($n = 24$) (NCT02916654) [48]. Кроме того, «наивным» пациентам был назначен прием орального СЖ (105 мг / сут) ($n = 19$). После 3-месячного наблюдения в обеих группах наблюдалось значительное улучшение всех показателей железа. Оба способа лечения повысили уровень Hb по сравнению с исходным уровнем, аналогичная доля пациентов имела значение Hb в пределах нормы (70% против 82% соответственно; $p = ns$), хотя элементарная доза железа при SI составляла треть из СЖ (табл. 2). Согласно результатам визуальной аналоговой шкалы (VAS), пациенты, которые получали SI, сообщили о более низкой степени выраженности абдоминальных симптомов и более значимом улучшении общего самочувствия по сравнению с теми, кто получал СЖ [48].

Сукрозаминальное железо (30 мг / сут в течение 15 дней, плюс 15 мг / сут в течение 75 дней) также оказалось эффективным при лечении ЖДА у серии пациентов, не имеющих чувствительности к глютену, связанной с целиакией ($n = 28$), и при увеличении уровня Hb (+2,8 г / л) и уровня ферритина (+11 нг / мл) (Дополнительный материал, таблица S3).

Аутоиммунный атрофический гастрит - еще одно аутоиммунное заболевание, которое может быть спровоцировано инфекцией *Helicobacter pylori*, при которой характерно присутствие аутоантитела против париетальных клеток желудка и / или внутреннего фактора. Атрофия слизистой оболочки приводит к гипо- или ахлоргидрии, и у большинства пациентов с ААГ развивается анемия из-за дефицита кобаламина (пожилые пациенты), либо ДЖ (молодые пациенты) [70]. Важно отметить, что ААГ отвечает за 20-27% случаев ЖДА, которые не являются устойчивыми к пероральным препаратам железа и используются для лечения внутривенным железом [77].

Для оценки эффективности приема SI 20 женщин подряд с ААГ (100% с аутоантителами париетальных клеток желудка, 20% с аутоантителами с собственным фактором) с недавно диагностированным ЖДА (Hb <120 г / л) были включены в проспективное наблюдательное исследование [78]. Пациенты получали SI (120 мг / сут натощак или во время еды) в течение 8 недель. Только 3 пациента покинули исследования из-за непереносимости (2) или отсутствия соответствия (1). По сравнению с исходными значениями, через 8 недель наблюдались значительные приросты Hb (от 10,5 г / дл до 12,5 г / л), ферритина (от 7 нг / мл до 27 нг / мл) и TSAT (от 8% до 18 %) (Таблица 2).

Бариатрическая хирургия, особенно мальабсорбционная процедура, может быть связана с риском дефицита питания, включая железо, которое растет с годами, а женщины детородного возраста являются наиболее уязвимой группой [10]. Во время 4-летнего наблюдения, после желудочного шунтирования или процедур желудочно-кишечного тракта в одном учреждении (n = 353, 73% женщин), исследователи обнаружили, что распространенность ДЖ значительно уменьшилась у мужчин (17,2% против 40%), но значительно возросла у женщин (31,5% против 26,1%), особенно репродуктивного возраста (<50 лет) [79]. В этих условиях традиционные оральные препараты железа имеют четкие и существенные ограничения по переносимости и эффективности, и пациенты привыкли переходить на внутривенное железо.

В исследовании «случай-контроль» было привлечено 40 женщин детородного возраста, получавших внутривенно добавку сахарозы железа после бариатрической операции (300 мг каждые 3 месяца). Из этих женщин 20 перешли на пероральный SI (28 мг / сут в течение 3 месяцев), тогда как еще 20 получали дозу в / в сахарозы железа (300 мг). Измеряли уровни гемоглобина, ферритина и TSAT до и через три месяца после перехода на лечение, и разницы между группами не выявлено [49] (Таблица 2). Таким образом, для пациентов, у которых после бариатрической операции развивается ДЖ и которые требуют введения железа, пероральный SI может быть альтернативной поддерживающей терапией.

5.5. Кардиология

Как указано выше, железо необходимо для белков и ферментов, участвующих в транспорте кислорода (гемоглобин), хранении (миоглобине) и использовании для производства энергии (дыхательная цепь) в клетках скелетных и сердечных мышц. ДЖ, с анемией или без нее, поражает 50% пациентов с застойной сердечной недостаточностью (ХСН) и независимо связан с пониженной физической работоспособностью, снижением качества жизни и повышенным риском смертности [8]. Европейское кардиологическое общество настоятельно рекомендует лечение ДЖ сыворотковым ферритином <100 нг / мл или ферритином от 100 до 299 нг / мл и ТСАТ <20%, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [80].

Механизмы ДЖ при сердечной недостаточности до сих пор недостаточно изучены. Считается, что хроническая сердечная недостаточность имеет низкую степень воспалительного статуса, повышает уровень гепсидина в крови. В свою очередь, гепсидин связывает ферропортин, особенно в энтероцитах, способствуя его интернализации и деградации, предотвращая таким образом всасывание железа, тогда как рециркуляция железа из макрофагов, кажется, меньше подвергается воздействию [4,14,55]. Изменение

состава кишечной микробиоты, известная как дисбактериоз кишечника, может также способствовать продолжению воспалительного статуса [35]. Также может быть задействована высокая распространенность недоедания и снижение всасывания железа в результате отеков кишечника [35]. В недавнем рандомизированном контролируемом исследовании на больных ХСН (исследование IRONOUT) было показано, что пероральный полисахарид железа (150 мг в сутки) неэффективен для коррекции ДЖ [81]. В отличие от этого, европейские исследователи рекомендуют применять внутривенное железо для лечения ЖД у этой группы пациентов [80].

Однако перспективное пилотное исследование оценило возможную роль перорального введения SI у 30 пациентов с ХСН и дефицитом железа, с анемией или без нее [82]. Двадцать пациентов получали оральные SI (30 мг / день в течение 3 месяцев), а 10 служили контрольной группой (отсутствие железа). Все они находились на стабильной, доказательной медицинской терапии как минимум 1 месяц, и не было различий в исходных клинических и лабораторных показателях между группами. Через 3 месяца лечения SI улучшило параметры железа, тогда как уровень Hb оставался стабильным. Также наблюдалось улучшение качества жизни, как оценивали в анкете по вопросам кардиомиопатии в Канзасе (с 55,7 до 61,8; $p = 0,038$), тенденция к увеличению 6-минутного пешеходного расстояния (с 318 м до 332 м; $p = 0,065$) и снижение В-натрийуретического пептида (с 643 до 535; $p = 0,360$). Все пациенты группы SI придерживались протокола, и побочных эффектов не наблюдалось. В контрольной группе не наблюдалось изменений в любом из оцененных параметров. Эти результаты соответствуют результатам 3 малых серий случаев ($n = 29$) (дополнительный материал, таблица S4), но нужны большие подтверждающие исследования. В связи с этим сейчас проводятся 2 рандомизированные контролируемые исследования, сравнивающие пероральный SI с пероральным бисглицинатом железа или плацебо (исследование PREFER-HF) или оральные SI с в / в FCM (исследование IVOFER-HF).

5.6. Болезни внутренних органов

Анемия является частым состоянием среди госпитализированных хирургических и критически больных пациентов, ухудшает их клинический результат. Однако роль анемии как фактора риска плохого результата у других госпитализированных пациентов вряд ли исследована. В случайной выборке пациентов, попавших в отделение медицины внутренних органов в 2015 году, распространенность (53%) и тяжесть (46% средней тяжести, 7% тяжелой формы) анемии была высокой и, скорее всего, вызвана хроническим воспалением, кровопотерей и / или гемодилюцией [83]. Казалось, это связано со старшим возрастом, высшим индексом сопутствующей заболеваемости Чарльсона, большим сроком пребывания в больнице и увеличением внутрибольничной смертности, но это было недостаточно диагностировано и изучено [83]. При поступлении в отделение медицины внутренних органов 771 последовательных пациента было выявлено, что 67% страдали анемией, что было связано с повышенным риском внутрибольничной смертности (RR 1,82, 95% CI 1,21-2,74) [84]. Дефицит железа (58%), с анемией (41%) или без анемии (18%) также был очень распространенным [84]. Поэтому для этой популяции пациентов следует создать соответствующий протокол лечения анемии, включая должное обеспечение железом.

У пациентов с миелодисплазией (МДС) часто наблюдается анемия с ФДЖ, при котором может быть эффективным железом внутривенно [6]. Однако предварительные данные свидетельствуют о том, что оральные SI могут быть столь же эффективными, как железом внутривенно

у пациентов с МДС (Дополнительный материал, таблица S5). Совсем недавно эффективность SI (28 мг / сут) в поддержку эритропоетического ответа на оригинатор (группа А) или биоподобный (группа В) эпоэтин а изучали в 92 пациентов с МДС и рефрактерной анемией. Пациенты также получали витамин В12 (400 мг / день перорально) и левофолинат кальция (7,5 мг / день перорально), чтобы избежать дефицита факторов созревания [85]. Скорость ответа (как определено увеличением Hb > 1,5 г / дл через 3 месяца лечения эпоэтином) была одинаковой в обеих группах (50% и 43% соответственно) и выше, чем в литературе [86], что позволяет предположить эффективность перорального введения SI.

В небольшой выборке молодых женщин с хронической воспалительной анемией вследствие аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, ревматическая фибромиалгия, коннективит) эффективность SI (60 мг / день, n = 9) сравнивали с эффективностью СЖ (210 мг / день) в течение 3-месячного курса [86]. Не было различий в исходном уровне Hb (8,5 г / дл против 9,0 г / дл соответственно), статусе железа (% TSAT, ферритин) или маркерах воспаления (СРБ). По сравнению с СЖ, SI привел к значительному улучшению уровня Hb (11,5 г / дл против 9,5 г / дл соответственно) и ферритина (260 нг / мл против 100 нг / мл соответственно). Кроме того, SI, но не СЖ, был связан со значительным снижением уровня СОЭ и СРБ [87].

Кровотечение также является частой причиной анемии в отделении медицины внутренних органов, поскольку переливания эритроцитов является лечением по умолчанию, но во многих случаях мы могли бы ухаживать за пациентами, не прибегая исключительно к компонентам крови. Недавнее исследование охватило 90 пациентов со средне-тяжелой формой ЖДА через неопухолевые желудочно-кишечные или гинекологические кровотечения без воспаления, но с непереносимостью / рефрактерностью к СЖ [88]. Пациентов рандомизировали для получения высокой дозы SI (120 мг / сут в течение одного месяца; группа SI; n = 45), с пищей или антацидной терапией или без нее, или СЖ внутривенно (62,5 мг / сут, пока не покрыли общий идентификатор; группа SI; n = 45). Не было различий в исходной концентрации Hb (8,5 г / дл против 8,2 г / дл, соответственно для групп SI и ГЖ), и оба способа лечения были одинаково эффективными в увеличении Hb (12,0 г / дл против 12,5 г / дл, через 4 недели соответственно) (Таблица 2), хотя расходы на лечение были значительно ниже при приеме SI (120 евро / месяц), чем для в / в глюконата железа (300 евро / месяц). Побочные действия препарата наблюдались у 12 (26%) пациентов из группы SI (боль в эпигастрии, диарея) и у 10 (22%) из группы ГЖ (гипотония, крапивница, головная боль), но ни один пациент не нуждался переливания крови (Таблица 2). Эти данные, по-видимому, подтверждают данные, полученные при добавке SI в нескольких сериях и наблюдательных исследованиях пациентов с ЖДА различного происхождения (преимущественно кровотечение) (Дополнительный материал, таблица S5).

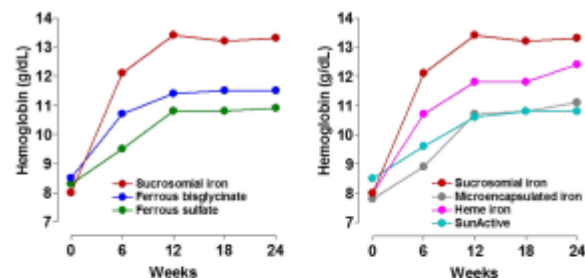
В другом многоцентровом исследовании 300 пациентов со средне-тяжелой ЖДА (Hb < 11 г / дл, ферритин < 30 нг / мл) из-за желудочно (44%) или кишечного (56%) кровотечения были рандомизированы 1: 1: 1: 1: 1 для приема 60 мг элементарного железа в сутки на СЖ, микрокапсулированного железа (сакратное железо), микронизированного пирофосфата железа (SunActive®), SI, геминового бисглицинированного железа или бисглицинированного железа. Характеристика пациентов и время наблюдения (12-24 недели) были одинаковыми во всех шести группах. По сравнению с любым другим испытываемым препаратом приема железа, SI привел к стабильно большому росту Hb с 6 недели как для всей исследуемой популяции (рис. 7А), так и для подгруппы пациентов с воспалением (высокий

уровень СРБ) (рис. 7В). На 24 неделе средние концентрации Нв у пациентов, получавших SI, составляли 13,2 г / дл в целом и 12,5 г / дл для высокой подгруппы СРБ. Частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта была низкой для всех препаратов (6-12%), за исключением СЖ (30%). Поэтому среди различных пероральных препаратов железа, испытанных в этой популяции пациентов, SI показал самую быструю и самую большую эффективность в коррекции ЖДА, что было более очевидным у пациентов с высокими значениями СРБ [89].

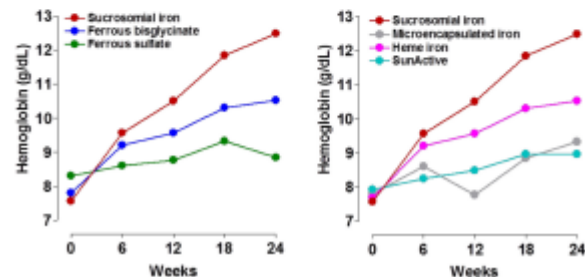
А. Все больные анемией

Б. Анемические пациенты с высоким СРБ

A. All anemic patients



B. Anemic patients with high CRP



- Сукросомальное железо
- Биглицинат железа
- Сульфат железа
- Гем железо
- SunActive®

Рисунок 7. Сравнительная эффективность различных пероральных препаратов железа для лечения анемии средней и тяжелой степени, вызванной кровотечением. SunActive®, микронизированный пирофосфат железа. Каждая пероральная композиция железа была протестирована у 60 пациентов (данные взяты из ссылки [89]).

5.7. Хирургия

Предоперационная анемия является частым явлением среди пациентов, которым назначена большая плановая операция (30-40%) [13], а также является независимым фактором риска плохого результата (увеличение уровня заболеваемости, смертности и реадмиссии) и длительного срока пребывания в больнице [12], а также усиливает вредные последствия потери крови и переливания эритроцитов. Послеоперационная анемия наблюдается еще чаще, на нее страдает до 80-90% пациентов [90].

Абсолютный дефицит железа и секвестрация железа являются главными причинами предоперационной анемии (70% случаев), тогда как связанные с хирургическими операциями кровопотери и воспаление могут индуцировать и / или поддерживать послеоперационную анемию [13]. Дефицит гематина без анемии также частый и может препятствовать предоперационной оптимизации Hb и / или восстановлению после послеоперационной анемии.

В качестве факторов риска, подвергающихся модификации, перед любой серьезной операцией следует выявлять, классифицировать и лечить анемию (Hb <13 для обоих полов) и гематиническую недостаточность перед операцией [21]. Однако роль предоперационных пероральных добавок железа в лечении ДЖ, ФДЖ или ЖДА в этих популяциях пациентов мало исследована, хотя имеющиеся данные свидетельствуют, что они не являются полезными в послеоперационном периоде [21,24,90].

Ретроспективное исследование оценило эффективность предоперационного назначения SI в группе 200 парно сгруппированных пациентов, прошедших хирургическое протезирование на бедрах (2106), с точки зрения требований к переливанию крови, продолжительности пребывания в больнице и восстановления Hb после операции [91]. Предоперационное восполнение железа с помощью SI (30 мг / день в течение 3-4 недель, предоперационно) предлагалось 100 пациентам с Hb 12-13,5 г / дл для женщин или 13-14 г / дл для мужчин и ферритином <100 нг / мл (ID) или ферритином > 100 нг / мл, если повышенный уровень СРБ или TSAT <20% (ФДЖ). Еще 100 пациентов с одинаковыми демографическими и лабораторными характеристиками, которые не получали SI, служили контрольной группой. По сравнению с контрольной группой (отсутствие добавок железа), дополнение SI привело к уменьшению количества перелитых единиц (0 единиц против 7 единиц соответственно) и длительности пребывания в больнице (4 дня против 6,5 дней соответственно), с ориентировочной экономией средств 1763 евро / на пациента. Кроме того, более высокий уровень Hb наблюдался в группе SI, через 30 дней после выписки ($13,4 \pm 1,5$ против $10,2 \pm 1,2$ соответственно). Очевидно, что подтверждающее рандомизированное контрольное исследование относительно полезных эффектов добавок SI является обязательным.

В этом отношении продолжается CardioSideral Heart Surgery (NCT03560687), проспективное исследование 1000 последовательных пациентов, перенесших хирургические вмешательства на сердце, рандомизированные с добавкой SI, или с отсутствием лечения

(контроля). Основной переменной его результата является снижение скорости трансфузии, но также будут оценены изменения параметров Hb и железа, количество переливаемых единиц, качество послеоперационной жизни (6-минутный тест на ходьбу), переносимость и экономическая эффективность SI.

Таблица 2. Эффективность и переносимость железа Sucrosomial® в различных клинических условиях (9 исследований, 513 пациентов).

Автор [ссылка] (Год) Тип исследования	Популяция охваченная исследованием	Лечебный компонент (доза) продолжительность	Начальный уровень Hb (г / л)	Окончательный Hb (г / л)	Начальный уровень ферритина (Нг / мл)	Окончательный уровень ферритина (Нг / мл)	Начальный уровень насыщения трансферин ом (%)	Окончательный уровень насыщения трансферин ом (%)	ГЖ побочные эффекты
Parisi et al. [60] (2017) RCT	80 неанемичных беременных женщин 12-14 недель	Контроль, отсутствие железа (n = 20) СЖ (30 мг / день) (n = 20) SI (14 мг / день) (n = 20) SI (28 мг / день) (n = 20) до послеродовой 6 недели	12.0 11.9 12.0 11.9	11.6 11.8 12.0 12.0	47 44 52 53	31 43 41 50	28 27 28 27	26 27 30 29	
Mafodda et al. [51] (2017) RCT pilot	64 пациента с опухолью	SI (30 мг / день) + DEPO (500 мкг / 3 недели) FG (125 мг / неделю внутривенно) + DEPO (500 мкг / 3 недели) 2 месяца	9.4 9.2	12.7 12.9	- -	- -	- -	- -	3% 0%
Pisani et al. [50] (2014) RCT	99 пациентов с хроническими заболеваниями и почек	SI (30 мг / день) (n = 66) FG (125 мг / неделю IV,	10.8 10.7	11.4 11.7	71 68	86 239	16.5 17.0	18.3 21.5	12% 18%

		ОДЖ 1000 мг) (n = 33) 3 месяца							
Bastida et al. [74] (2016) Case series	46 пациентов с воспалительными заболеваниями и кишечника, которые не переносят СЖ	СИ (30 мг / сут) 3 месяца	11.2	11.8*	14.3	16.0	8.7	16.2	11%
Stuklov et al. [75] (2018) Observational	40 пациентов с воспалительными заболеваниями и кишечника	СИ (60 мг / день) (n = 25) СЖ (100 мг / сеанс, 500-1000 мг) (n = 15) 3 месяца	10.1 10.0	11.8 11.8	-	-	-	-	№
Elli et al. [48] (2016) Observational	34 больных целиакией	СИ (30 мг / день) непереносимость СЖ (n = 18) СЖ (105 мг / сут) (n = 16) 3 месяца	10.0 10.0	12.1 12.3	12 всі	-	11 всі	-	Не втсановле но
Farinati et al. [78] (2018) Case series	20 пациентов с аутоиммунным атрофическим гастритом	СИ (120 мг / день, натощак или во время еды) 8 недель	10.5	12.5	7	27	8	18	10%
Ciudmetal. [49] (2017) Case-control	40 женщин после бариатрической операции	СИ (28 мг / день) (n = 20) в \ в (сахароза железа 300 мг) (n = 20) 3 месяца	12.4 12.5	12.3 12.7	102 98	89 96	22.9 23.6	24.1 26.3	0% 0%
Giordano et al. [87]	90 больных ЖДА из-за	СИ (120 мг / сут) (n = 45)	8.5 8.3	12.0 12.5	5 7	-	-	-	26% 22% **

(2016) RCT	кровотечения	ГЖ (62,5 мг / сут в / в для покрытия внутривенной терапии) (n = 45) 4 недели							
------------	--------------	---	--	--	--	--	--	--	--

ДЕПО, дарбепэтин; ГЖ, глюконат железа СЖ, сульфат железа ЖКТ, желудочно-кишечный; ВЗК, воспалительные заболевания кишечника; ЖДА, железодефицитная анемия в \ в, внутривенно; ЧКВ, чрескожное коронарное вмешательство; РКИ, рандомизированное контролируемое исследование; SI, Sucrosomial®; ОДЖ, общий дефицит железа TSAT, насыщение трансферрином. * Выздоровление от ЖДА: 25,7%, улучшение качества жизни (EuroQoL) составляет 60,9 на начальном уровне до 65,5 на конец периода исследования; ** Гипотония, крапивница, головная боль.

6. Эффективность сукрозаминального железа: обзор

Наиболее подходящие доказательства биодоступности, переносимости и эффективности приема SI в различных доклинических и клинических условиях были представлены в виде лекций или сообщений на 3-м, 4-м, 5-м и 6-м Международных многопрофильных курсах по вопросам железодефицитной анемии и других международных встречах. Однако растущее число исследований уже опубликовано как полные рецензированные статьи [40,42,47-51,60,69,85,91]. Характеристики и результаты ряда клинических исследований сведены в таблицу 2.

Доклинические исследования четко показали, что SI имеет уникальные структурные, физико-химические и фармакокинетические характеристики. Наличие сукрестера предоставляет SI гастрорезистентность, защищает его трехвалентное пирофосфатное железо от ферментативного восстановления и способствует его всасыванию через эпителий кишечника независимым путем DMT-1, который в значительной степени опосредуется M-клетками. Все это позволяет оральному SI обладать высокой биодоступностью железа и низкой желудочно-кишечной токсичностью.

Анализ имеющихся клинических доказательств, пожалуй, подтверждает оральный SI как новую действительную возможность добавки железа, которая является более удобной, эффективной (меньшие дозы, большие приросты Hb и / или лучшие пополнения запасов железа) и переносимой формой, чем традиционные оральные соли железа (Таблица 2). Также было продемонстрировано, что сукрозаминальное железо имеет подобную эффективность, с меньшими рисками, в клинических условиях, где внутривенное железо было обычным вариантом лечения (например, ХБП, рак, бариатрическая хирургия и т.п.) (Таблица 2).

Таким образом, введение приема SI становится ценным первым вариантом лечения неосложненного дефицита железа, особенно для лиц, которые не переносят соли железа, или тех, для кого соли железа неэффективны. Более того, оральный SI следует рассматривать как альтернативу внутривенному железу для начального и / или поддерживающего лечения в разных группах пациентов. Тем не менее, необходимы рандомизированные контрольные исследования соответствующего масштаба для подтверждения перспективных результатов, полученных при пероральном приеме SI в различных клинических условиях.

Дополнительные материалы: Приведенные ниже сведения доступны в Интернете по адресу <http://www.mdpi.com/1424-8247/11/4/97/s1>, Таблица S1: Введение сукрозаминального железа (SI) у онкологических пациентов (10 исследований, 241 пациент), Таблица S2: Введение сукрозаминального железа (SI) пациентам с хронической болезнью почек (ХБП) (11 исследований, 294 пациента), Таблица S3: Введение сукрозаминального железа (SI) пациентам с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (7 исследований, 122 пациента) Таблица S4: Введение сукрозаминального железа (SI) кардиологическим больным (8 исследований, 161 пациент), Таблица S5: Введение сукрозаминального железа (SI) в медицине внутренних болезней (10 исследований, 236 пациентов).

Авторские вклады: Все авторы сделали значительный вклад в замысел или дизайн работы; сбор, анализ или интерпретацию данных; и / или написание или существенный пересмотр рукописи. Кроме того, все авторы одобрили представленную версию и соглашаются нести личную ответственность за вклад автора и за то, чтобы обеспечить соответствие вопросам, касающимся точности или целостности любой части работы, даже тем, в которых автор

лично не был привлечен, которые не были должным образом исследованы, разрешены и задокументированы в литературе.

Финансирование: Это исследование не получило внешнего финансирования.

Благодарность: Мы благодарны всем исследователям, экспертам и врачам, которые принимали участие в клинических исследованиях и основных исследовательских работах связанных с Sucrosomial® iron (SI), способствуя изучению его свойств, механизма действия и эффективности.

Конфликт интересов: С.Г.-Р. не о чем заявлять; Е.Б. является работником Alesco S.r.l.; Г.Т. является работником Pharmanutra S.p.A.; Н.Н. получил гонорары от отрасли, за консультации, лекции и / или оплату командировок от Pharmacosmos, Vifor Pharma, Zambon, Pharmanutra, Sandoz и Celgene, а также является членом редакционного совета журналов Revista Espanola de Anestesiologia y Reanimacion, Medicina Intensiva и "Blood Transfusion".

Сокращения

ААГ, аутоиммунный атрофический гастрит; АХВ (АСИ), анемия хронического воспаления; AntiH2, антагонисты рецепторов гистамина H2; АУС, площадь под кривой; ВРДС, батофенантролин дисульфоновая кислота СаСО₂, клеточная линия рака толстой кишки человека; CD, целиакия; ХСН, застойная сердечная недостаточность АВХ (СИА), анемия, вызванная химиотерапией; ХБП, хронические заболевания почек; Смах, максимальная концентрация в плазме; СРБ, С-реактивный белок; ДЕПО, дарбепоедин; ДМТ-1, транспортер двухвалентного металла-1; DSS, декстран натрия сульфат ESA, стимулирующее средство для эритропоэза; FCM, железа карбоксимальтоза; FeASC, черный аскорбат; FeBIS, бисглицинат железа FeDEX, железа декстран; FeEDTA, железный этилен-диамина-тетра-ацетат; FePYR, пирофосфат железа ГЖ, глюконат железа FI, двухвалентное железо; FID, функциональный дефицит железа СЖ, сульфат железа FXT, ферумокситол; ЖКТ, желудочно-кишечный тракт; Hb, гемоглобин; Д-ХБП, ХБП, зависящая от гемодиализа; ВЗК, воспалительные заболевания кишечника; ДЖ, дефицит железа, УСТОЙЧИВАЯ ЖДА, железонестойчивая железодефицитная анемия, SI, сахароза железа ISM, изомальтозид железа 1000; в \ в, внутривенно; LMWID, низкомолекулярный декстран железа М-клетка, микросоставляющая клетка пластырей Пейера (клетка Раджиба) МСН, средний корпускулярный гемоглобин; MCV, средний корпускулярный объем; МСД, миелодисплазия; NCGS, чувствительность к целиакии; НД-ХБП хроническая болезнь почек не зависящая от гемодиализа; ЧКВ, чрескожное коронарное вмешательство; ИПП, ингибиторы протонной помпы; RCT, рандомизированное контролируемое исследование; SI, препарат сукросомального железа Socs3, супрессор сигнализации цитокинов 3; ОДЖ, общий дефицит железа TSAT, насыщение трансферрином; VAS, визуальная аналоговая шкала; ВОЗ, Всемирная организация здравоохранения.

Список литературы

1. Kassebaum, N.J.; Jasrasaria, R.; Naghavi, M.; Wulf, S.K.; Johns, N.; Lozano, R.; Regan, M.; Weatherall, D.; Chou, D.P.; Eisele, T.P.; et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* **2014**, *123*, 615-624. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* **2017**, *390*, 1211-1259. [[CrossRef](#)]
3. Gomez-Ramirez, S.; Remacha-Sevilla, A.F.; Munoz-Gomez, M. Anaemia in the elderly. *Med. Clin.* **2017**, *149*, 496-503.

[CrossRef]

4. Munoz, M.; Garcia-Erce, J.A.; Remacha, A.F. Disorders of iron metabolism. Part II: Iron deficiency and iron overload. *J. Clin. Pathol.* **2011**, *64*, 287-296. [CrossRef] [PubMed]
5. Munoz, M.; Pena-Rosas, J.P.; Robinson, S.; Milman, N.; Holzgreve, W.; Breyman, C.; Goffinet, F.; Nizard, J.; Christory, F.; Samama, C.M.; et al. Patient blood management in obstetrics: Management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. *Transfus. Med.* **2018**, *28*, 22-39. [CrossRef] [PubMed]
6. Aapro, M.; Beguin, Y.; Bokemeyer, C.; Dicato, M.; Gascon, P.; Glaspy, J.; Hofmann, A.; Link, H.; Littlewood, T.; Ludwig, H.; et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* **2018**. [CrossRef]
7. Macdougall, I.C.; Bircher, A.J.; Eckardt, K.U.; Obrador, G.T.; Pollock, C.A.; Stenvinkel, P.; Swinkels, D.W.; Wanner, C.; Weiss, G.; Chertow, G.M.; et al. Iron management in chronic kidney disease: Conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* **2016**, *89*, 28-39. [CrossRef] [PubMed]
8. Goodnough, L.T.; Comin-Colet, J.; Leal-Noval, S.; Ozawa, S.; Takere, J.; Henry, D.; Javidrooz, M.; Hohmuth, B.; Bisbe, E.; Gross, I.; et al. Management of anemia in patients with congestive heart failure. *Am. J. Hematol.* **2017**, *92*, 88-93. [CrossRef] [PubMed]
9. Dignass, A.U.; Gasche, C.; Bettenworth, D.; Birgegard, G.; Danese, S.; Gisbert, J.P.; Gomollon, F.; Iqbal, T.; Katsanos, K.; Koutroubakis, I.; et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J. Crohns Colitis* **2015**, *9*, 211-222. [CrossRef] [PubMed]
10. Munoz, M.; Botella-Romero, F.; Gomez-Ramirez, S.; Campos, A.; Garcia-Erce, J.A. Iron deficiency and anaemia in bariatric surgical patients: Causes, diagnosis and proper management. *Nutr. Hosp.* **2009**, *24*, 640-654. [PubMed]
11. Cappellini, M.D.; Comin-Colet, J.; de Francisco, A.; Dignass, A.; Doehner, W.; Lam, C.S.; Macdougall, I.C.; Rogler, G.; Camaschella, C.; Kadir, R.; et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am. J. Hematol.* **2017**, *92*, 1068-1078. [CrossRef] [PubMed]
12. Munoz, M.; Gomez-Ramirez, S.; Campos, A.; Ruiz, J.; Liunbruno, G.M. Pre-operative anaemia: Prevalence, consequences and approaches to management. *Blood Transfus.* **2015**, *13*, 370-379. [CrossRef] [PubMed]
13. Munoz, M.; Laso-Morales, M.J.; Gomez-Ramirez, S.; Cladellas, M.; Nunez-Matas, M.J.; Garcia-Erce, J.A. Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery. *Anaesthesia* **2017**, *72*, 826-834. [CrossRef] [PubMed]
14. Camaschella, C. Iron-deficiency anemia. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *372*, 1832-1843. [CrossRef] [PubMed]
15. Auerbach, M.; Adamson, J.W. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am. J. Hematol.* **2016**, *91*, 31-38. [CrossRef] [PubMed]
16. De Franceschi, L.; Iolascon, A.; Taher, A.; Cappellini, M.D. Clinical management of iron deficiency anemia in adults: Systemic review on advances in diagnosis and treatment. *Eur. J. Intern. Med.* **2017**, *42*, 16-23. [CrossRef] [PubMed]
17. Munoz, M.; Gomez-Ramirez, S.; Besser, M.; Pavia, J.; Gomollon, F.; Liunbruno, G.M.; Bhandari, S.; Cladellas, M.; Shander, A.; Auerbach, M. Current misconceptions in diagnosis and management of iron deficiency. *Blood Transfus.* **2017**, *15*, 422-437. [CrossRef] [PubMed]
18. World Health Organization (WHO). Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity. WHO/NMH/NHD/MNM/11.1. Available online: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf> (accessed on 15 April 2018).
19. Pratt, J.J.; Khan, K.S. Non-anaemic iron deficiency – A disease looking for recognition of diagnosis: A systematic review. *Eur. J. Haematol.* **2016**, *96*, 618-628. [CrossRef] [PubMed]
20. Cook, J.D. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* **2005**, *18*, 319-332. [CrossRef] [PubMed]
21. Munoz, M.; Acheson, A.G.; Auerbach, M.; Besser, M.; Habler, O.; Kehlet, H.; Liunbruno, G.M.; Lasocki, S.; Meybohm, P.; Rao Baikady, R.; et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia* **2017**, *72*, 233-247. [CrossRef] [PubMed]
22. Walters, G.O.; Miller, F.M.; Worwood, M. Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. *J. Clin. Pathol.* **1973**, *26*, 770-772. [CrossRef] [PubMed]
23. Barni, S.; Gascon, P.; Petrelli, F.; Garcia-Erce, J.A.; Pedrazzoli, P.; Rosti, G.; Giordano, G.; Mafodda, A.; Munoz, M. Position paper on management of iron deficiency in adult cancer patients. *Expert Rev. Hematol.* **2017**, *10*, 685-695. [CrossRef] [PubMed]
24. Munoz, M.; Gomez-Ramirez, S.; Bhandari, S. The safety of available treatment options for iron-deficiency anemia. *Expert Opin. Drug Saf.* **2018**, *17*, 149-159. [CrossRef] [PubMed]
25. Tolken, Z.; Stecher, L.; Mander, A.P.; Pereira, D.I.; Powell, J.J. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0117383. [CrossRef] [PubMed]
26. Cancelo-H3DAIgo, M.J.; Castelo-Branco, C.; Palacios, S.; Haya-Palazuelos, J.; Ciria-Recasens, M.; Manasanch, J.; Perez-Edo, L. Tolerability of different oral iron supplements: A systematic review. *Curr. Med. Res. Opin.* **2013**, *29*, 291-303. [CrossRef]

[PubMed]

27. Moretti, D.; Goede, J.S.; Zeder, C.; Jiskra, M.; Chatzinakou, V.; Tjalsma, H.; Melse-Boonstra, A.; Brittenham, G.; Swinkels, D.W.; Zimmermann, M.B. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood* **2015**, *126*, 1981-1989. [CrossRef] [PubMed]
28. Stoffel, N.U.; Cercamondi, C.I.; Brittenham, G.; Zeder, C.; Geurts-Moespot, A.J.; Swinkels, D.W.; Moretti, D.; Zimmermann, M.B. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: Two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol.* **2017**, *4*, e524-e533. [CrossRef]
29. Rimon, E.; Kagansky, N.; Kagansky, M.; Mechnick, L.; Mashiah, T.; Namir, M.; Levy, S. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am. J. Med.* **2005**, *118*, 1142-1147. [CrossRef] [PubMed]
30. European Medicines Agency. New Recommendations to Manage Risk of Allergic Reactions with Intravenous Iron Containing Medicines. EMA/579491/2013. Available online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/IV_iron_31/WC500151308.pdf (accessed on 18 July 2018).
31. Leal-Noval, S.R.; Munoz, M.; Asuero, M.; Contreras, E.; Garcia-Erce, J.A.; Llau, J.V.; Moral, V.; Paramo, J.A.; Quintana, M. Spanish Expert Panel on Alternatives to Allogeneic Blood T Spanish Consensus Statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: The 2013 update of the "Seville Document". *Blood Transfus.* **2013**, *11*, 585-610. [CrossRef] [PubMed]
32. Franchini, M.; Marano, G.; Mengoli, C.; Pupella, S.; Vaglio, S.; Munoz, M.; Liunbruno, G.M. Red blood cell transfusion policy: A critical literature review. *Blood Transfus.* **2017**, *15*, 307-317. [CrossRef] [PubMed]
33. Carson, J.L.; Guyatt, G.; Heddle, N.M.; Grossman, B.J.; Cohn, C.S.; Fung, M.K.; Gernsheimer, T.; Holcomb, J.B.; Kaplan, L.J.; Katz, L.M.; et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA* **2016**, *316*, 2025-2035. [CrossRef] [PubMed]
34. Vaglio, S.; Gentili, S.; Marano, G.; Pupella, S.; Rafanelli, D.; Biancofiore, G.; Antonioli, P.; Velati, C.; Liunbruno, G.M. The Italian Regulatory Guidelines for the implementation of Patient Blood Management. *Blood Transfus.* **2017**, *15*, 325-328. [CrossRef] [PubMed]
35. Girelli, D.; Ugolini, S.; Busti, F.; Marchi, G.; Castagna, A. Modern iron replacement therapy: Clinical and pathophysiological insights. *Int. J. Hematol.* **2018**, *107*, 16-30. [CrossRef] [PubMed]
36. Kis, L.; Szuts, A.; Otomo, N.; Szabo-Rvezvz Deli, M.A. The Potential of sucrose esters to be used as oral absorption enhancers. *Sci. Pharm.* **2010**, *78*, 716. [CrossRef]
37. Kis, L.; Hellinger, E.; Pilbat, A.M.; Kittel, A.; Torok, Z.; Furedi, A.; Szakacs, G.; Veszelka, S.; Sipos, P.; Ozsvari, B.; et al. Sucrose esters increase drug penetration, but do not inhibit p-glycoprotein in Caco-2 intestinal epithelial cells. *J. Pharm. Sci.* **2014**, *103*, 3107-3119. [CrossRef] [PubMed]
38. Takaishi, N.; Satsu, H.; Shimizu, M. Enhanced daunomycin accumulation in human intestinal Caco-2 cells from non-ionic food emulsifiers unrelated to the p-glycoprotein inhibitory mechanism. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2006**, *70*, 2703-2711. [CrossRef] [PubMed]
39. Quintanar-Guerrero, D.; Ganem-Quintanar, A.; Allemann, E.; Fessi, H.; Doelker, E. Influence of the stabilizer coating layer on the purification and freeze-drying of poly(D,L-lactic acid) nanoparticles prepared by an emulsion-diffusion technique. *J. Microencapsul.* **1998**, *15*, 107-119. [CrossRef] [PubMed]
40. Fabiano, A.; Brilli, E.; Fogli, S.; Beconcini, D.; Carpi, S.; Tarantino, G.; Zambito, Y. Sucrosomial® iron absorption studied by in vitro and ex-vivo models. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2018**, *111*, 425-431. [CrossRef] [PubMed]
41. Brilli, E.; Romano, A.; Fabiano, A.; Zambito, Y.; Di Raimondo, F.; Tarantino, G. Sucrosomial® technology is able to promote ferric iron absorption: Pre-clinical and clinical evidences. *Blood* **2016**, *128*, 3618.
42. Fabiano, A.; Brilli, E.; Mattii, L.; Testai, L.; Moscato, S.; Citi, V.; Tarantino, G.; Zambito, Y. Ex vivo and in vivo study of Sucrosomial® iron intestinal absorption and bioavailability. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 2722. [CrossRef] [PubMed]
43. Fievez, V.; Plapied, L.; Plaideau, C.; Legendre, D.; des Rieux, A.; Pourcelle, V.; Freichels, H.; Jerome, C.; Marchand, J.; Preat, V.; et al. In vitro identification of targeting ligands of human M cells by phage display. *Int. J. Pharm.* **2010**, *394*, 35-42. [CrossRef] [PubMed]
44. Mabbott, N.A.; Donaldson, D.S.; Ohno, H.; Williams, I.R.; Mahajan, A. Microfold (M) cells: Important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. *Mucosal Immunol.* **2013**, *6*, 666-677. [CrossRef] [PubMed]
45. Tarantino, G.; Brilli, E.; Zambito, Y.; Giordano, G.; Equitani, F. Sucrosomial® iron: A new highly bioavailable oral iron supplement. *Blood* **2015**, *126*, 4561-4562.
46. Starzynski, R.; Szudzik, M.; Staron, R.; Jonczy, A.; Smuda, E.; Pieszka, M.; Kamyczek, M.; Lipinski, P. Comparison of the therapeutic potential of oral Sucrosomial® iron and parenteral iron dextran supplementations in neonatal iron deficiency anemia in pigs. *Am. J. Hematol.* **2017**, *92*, E286.
47. Asperti, A.; Gryzik, M.; Brilli, E.; Castagna, A.; Corbella, M.; Gottardo, R.; Girelli, D.; Tarantino, G.; Arosio, P.; Poli, M. Sucrosomial® iron supplementation in mice: Effects on blood parameters, hepcidin, and inflammation. *Nutrients* **2018**, *10*, 1349. [CrossRef] [PubMed]
48. Elli, L.; Ferretti, F.; Branchi, F.; Tomba, C.; Lombardo, V.; Scricciolo, A.; Doneda, L.; Roncoroni, L. Sucrosomial® iron

supplementation in anemic patients with celiac disease not tolerating oral ferrous sulfate: A prospective study. *Nutrients* **2018**, *10*, 330. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

49. Ciudin, A.; Simo-Servat, O.; Balibrea, J.M.; Vilallonga, R.; Hernandez, C.; Simo, R.; Mesa, J. Response to oral Sucrosomial® iron supplementation in patients undergoing bariatric surgery. The BARI-FER study. *Endocrinol. Diabetes Nutr.* **2018**, *65*, 17-20. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

50. Pisani, A.; Riccio, E.; Sabbatini, M.; Andreucci, M.; Del Rio, A.; Visciano, B. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: A randomized trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2015**, *30*, 645-652. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

51. Mafodda, A.; Giuffrè, D.; Prestifilippo, A.; Azzarello, D.; Giannicola, R.; Mare, M.; Maisano, R. Oral Sucrosomial® iron versus intravenous iron in anemic cancer patients without iron deficiency receiving darbepoetin alfa: A pilot study. *Support. Care Cancer* **2017**, *25*, 2779-2786. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

52. Capra, A.P.; Ferro, E.; Cannava, L.; La Rosa, M.A.; Zirilli, G. A child with severe iron-deficiency anemia and a complex TMPRSS6 genotype. *Hematology* **2017**, *22*, 559-564. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

53. Brilli, E.; Barnadas, R.; Camacho, M.; Giordano, G.; Tarantino, G. Sucrosomial® Iron Absorption Involves M Cells Interaction. In Proceedings of the European Iron Club Annual Meeting, Zurich, Switzerland, 8-11 February 2018; p. 51.

54. Rishi, G.; Subramaniam, V.N. The liver in regulation of iron homeostasis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **2017**, *313*, G157-G165. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

55. Ganz, T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* **2003**, *102*, 783-788. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

56. Toblli, J.E.; Cao, G.; Olivieri, L.; Angerosa, M. Comparative study of gastrointestinal tract and liver toxicity of ferrous sulfate, iron amino chelate and iron polymaltose complex in normal rats. *Pharmacology* **2008**, *82*, 127-137. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

57. Wu, Z.; Nakanishi, H. Phosphatidylserine-containing liposomes: Potential pharmacological interventions against inflammatory and immune diseases through the production of prostaglandin E(2) after uptake by myeloid derived phagocytes. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **2011**, *59*, 195-201. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

58. Daru, J.; Zamora, J.; Fernandez-Felix, B.M.; Vogel, J.; Oladapo, O.T.; Morisaki, N.; Tuncalp, O.; Torloni, M.R.; Mittal, S.; Jayaratne, K.; et al. Risk of maternal mortality in women with severe anaemia during pregnancy and postpartum: A multilevel analysis. *Lancet Glob. Health* **2018**, *6*, e548-e554. [[CrossRef](#)]

59. Fonseca, C.; Araujo, M.; Moniz, P.; Marques, F.; Araujo, I.; Costa, L.; Rodrigues, J.; Frade, L.; Botella, A.; Jesus, S.; et al. Prevalence and prognostic impact of anemia and iron deficiency in patients hospitalized in an internal medicine ward: The PRO-IRON study. *Eur. J. Haematol.* **2017**, *99*, 505-513. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

60. Parisi, F.; Berti, C.; Mando, C.; Martinelli, A.; Mazzali, C.; Cetin, I. Effects of different regimens of iron prophylaxis on maternal iron status and pregnancy outcome: A randomized control trial. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* **2017**, *30*, 1787-1792. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

61. Berardi, S.; Foltran, L.; Pascoli, I.; Pepe, A.; Salmeri, M.G.; Busato, E. Efficacy of oral Sucrosomial® iron in puerperium anemia. *Exp. Rev. Hematol.* **2016**, *9* (Suppl. S1), 40. [[CrossRef](#)]

62. Barni, S.; Lonati, V.; Ghilardi, M.; Borgonovo, K.F.; Cabiddu, M.; Astori, A.; Tarantino, G.; Petrelli, F. Upfront use of Sucrosomial® iron prevents transfusions in cancer patients on chemotherapy. *Support. Care Cancer* **2017**, *25* (Suppl. S2), S144-S145.

63. Locatelli, F.; Mazzaferro, S.; Yee, J. Iron Therapy Challenges for the Treatment of Nondialysis CKD Patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2016**, *11*, 1269-1280. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

64. Shepshelovich, D.; Rozen-Zvi, B.; Avni, T.; Gafter, U.; Gafter-Gvili, A. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: An updated systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* **2016**, *68*, 677-690. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

65. Agarwal, R.; Kusek, J.W.; Pappas, M.K. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int.* **2015**, *88*, 905-914. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

66. Macdougall, I.C.; Bock, A.H.; Carrera, F.; Eckardt, K.U.; Gaillard, C.; Van Wyck, D.; Roubert, B.; Nolen, J.G.; Roger, S.D.; Investigators F-CS. FIND-CKD: A randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2014**, *29*, 2075-2084. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

67. Macdougall, I.C.; Bock, A.H.; Carrera, F.; Eckardt, K.U.; Gaillard, C.; Wyck, D.V.; Meier, Y.; Larroque, S.; Perrin, A.; Roger, S.D. Erythropoietic response to oral iron in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease in the FIND-CKD trial. *Clin. Nephrol.* **2017**, *88*, 301-310. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

68. Kalantar-Zadeh, K.; Regidor, D.L.; McAllister, C.J.; Michael, B.; Warnock, D.G. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2005**, *16*, 3070-3080. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

69. Darba, J.; Ascanio, M. Budget Impact Analysis of Oral Fisiogen Ferro Forte((R)) versus Intravenous Iron for the Management of Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease in Spain. *Clin. Drug Investig.* **2018**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

70. Bergamaschi, G.; Markopoulos, K.; Albertini, R.; Di Sabatino, A.; Biagi, F.; Ciccocioppo, R.; Arbustini, E.; Corazza, G.R. Anemia of chronic disease and defective erythropoietin production in patients with celiac disease. *Haematologica* **2008**, *93*, 1785-

1791. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

71. Lee, T.; Clavel, T.; Smirnov, K.; Schmidt, A.; Lagkouvardos, I.; Walker, A.; Lucio, M.; Michalke, B.; Schmitt-Kopplin, P.; Fedorak, R.; et al. Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD. *Gut* **2017**, *66*, 863-871. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

72. Constante, M.; Fragoso, G.; Lupien-Meilleur, J.; Calve, A.; Santos, M.M. Iron Supplements Modulate Colon Microbiota Composition and Potentiate the Protective Effects of Probiotics in Dextran Sodium Sulfate-induced Colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* **2017**, *23*, 753-766. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

73. Stein, J.; Aksan, A.; Farrag, K.; Dignass, A.; Radeke, H.H. Management of inflammatory bowel disease-related anemia and iron deficiency with specific reference to the role of intravenous iron in current practice. *Expert Opin. Pharmacother.* **2017**, *18*, 1721-1737. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

74. Bast3ДА, G. Efficacy and tolerability of Sucrosomial iron supplementation in IBD patients with iron deficiency anemia and intolerance to iron oral salts. *Exp. Rev. Hematol.* **2016**, *9* (Suppl. S1), 6-8. [[CrossRef](#)]

75. Stuklov, N.I.; Basiladze, I.G.; Pivnik, A.V.; Knyazev, O.V.; Parfenov, A.I. Characteristics and modern treatment of iron deficiency syndromes in inflammatory bowel diseases. *Exp. Rev. Hematol.* **2018**, *10* (Suppl. S1), in press.

76. Rubio-Tapia, A.; Hill, I.D.; Kelly, C.P.; Calderwood, A.H.; Murray, J.A. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am. J. Gastroenterol.* **2013**, *108*, 656-676, quiz 677. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

77. Hershko, C.; Camaschella, C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood* **2014**, *123*, 326-333. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

78. Farinati, F.; Maddalo, G. Iron and/or B12 deficient anemia in autoimmune gastritis. High dose sucrosomial iron supplementation: Preliminary data of a single center experience. *Exp. Rev. Hematol.* **2018**, *10* (Suppl. S1), in press.

79. Shipton, M.; Johal, N.; Dutta, N.; Ahmed, B.; Ammori, B.; Senapati, SP.; Akhtar, K.; Summers, L.; New, J.; Syed, A. Deficiencies of vitamin B12, folate and iron over 4 years of follow-up post-bariatric surgery [abstract]. *Br. J. Surg.* **2018**, *105* (Suppl. S4), 28.

80. Ponikowski, P.; Voors, A.A.; Anker, S.D.; Bueno, H.; Cleland, J.G.F.; Coats, A.J.S.; Falk, V.; Gonzalez-Juanatey, J.R.; Harjola, V.P.; Jankowska, E.A.; et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* **2016**, *37*, 2129-2200. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

81. Lewis, G.D.; Malhotra, R.; Hernandez, A.F.; McNulty, S.E.; Smith, A.; Felker, G.M.; Tang, W.H.W.; LaRue, S.J.; Redfield, M.M.; Semigran, M.J.; et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2017**, *317*, 1958-1966. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

82. Karav3ДAs, A.; Trogkanis, E.; Farmakis, D.; Papingiotis, G.; Matzaraki, V.; Perpinia, A.; Parissis, J. Oral sucrosomial iron improves quality of life in heart failure patients with iron deficiency: A preliminary proof-of-concept study. *Exp. Rev. Hematol.* **2018**, *10* (Suppl. S1), in press.

83. Cabrera, P.; Gomez, S.; Herrero, V.; Martin, E.; Pav^a, J.; Munoz, M. Prevalence and consequences of anaemia among patients hospitalised at the internal medicine ward: A single centre audit. In Proceedings of the 15th European Congress of Internal Medicine, Amsterdam, The Netherlands, 2-3 September 2016.

84. Fonseca, C.; Marques, F.; Robalo Nunes, A.; Belo, A.; Brilhante, D.; Cortez, J. Prevalence of anaemia and iron deficiency in Portugal: The EMPIRE study. *Intern. Med. J.* **2016**, *46*, 470-478. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

85. Giordano, G.; Mondello, P.; Tambaro, R.; Perrotta, N.; D'Amico, F.; D'Aveta, A.; Berardi, G.; Carabellese, B.; Patriarca, A.; Corbi, G.M.; et al. Biosimilar epoetin alpha is as effective as originator epoetin-alpha plus liposomal iron (Sideral(R)), vitamin B12 and folates in patients with refractory anemia: A retrospective real-life approach. *Mol. Clin. Oncol.* **2015**, *3*, 781-784. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

86. Santini, V. Clinical use of erythropoietic stimulating agents in myelodysplastic syndromes. *Oncologist* **2011**, *16* (Suppl. S3), 35-42. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

87. Giordano, G. Reduction of inflammatory markers with liposomal iron (Sideral®). Pre-clinical and clinical results. *Exp. Rev. Hematol.* **2016**, *9* (Suppl. S1), S17. [[CrossRef](#)]

88. Giordano, G. Oral high-dose Sucrosomial® Iron vs. intravenous iron in sideropenic anemia intolerant/refractory to iron sulfate. Multicentric randomized study. *Exp. Rev. Hematol.* **2016**, *9* (Suppl. S1), 15-17. [[CrossRef](#)]

89. Giordano, G.; Parente, A.; Berardi, D.; Castaldi, D.; Cinotti, M.; Vedruccio, F.; Susca, V.; Petrella, L.; Berardi, G. *Effectiveness of different oral iron formulations in iron deficiency anemia due to gastrointestinal bleeding: Multicentric randomized study*; European Hematology Association: Stockholm, Sweden, 2018.

90. Munoz, M.; Franchini, M.; Liunbruno, G.M. The post-operative management of anaemia: More efforts are needed. *Blood Transfus.* **2018**, *16*, 324-325. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

91. Scardino, M.; Di Matteo, B.; Martorelli, F.; Tanzi, D.; Kon, E.; D'Amato, T. Improved patient blood management and cost saving in hip replacement surgery through the implementation of pre-operative Sucrosomial® iron supplementation: A quality

Фармацевтика **2018**, 11, 97

improvement assessment study. *Int. Orthop.* **2018**, 1-8. [Epub ahead of print]. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]