

Sucrosomial® Iron: залізо нового покоління як пероральна добавка з поліпшеною ефективністю

Сусана Гомес-Рамірез¹, Еліса Бриллі², Германо Тарантіно³ і Мануель Муньос^{4,*}

¹ Кафедра внутрішніх хвороб, Університетська лікарня Вірген-де-ла-Вікторія. Кампус-де-Театінос, 2010 Малага, Іспанія; susanagram@yahoo.es

² Науковий відділ, Alesco S.r.l. Via delle Lenze, 216/B, 56122 Піза, Італія; elisa.brilli@alescosrl.com

³ Науковий відділ, Pharmanutra S.p.A. Via delle Lenze, 216 / B, 56122 Піза, Італія; g.tarantino@pharmanutra.it

⁴ Періопераційна трансфузійна медицина, кафедра хірургічних спеціальностей, біохімії та імунології, Медична школа, Кампус-де-Театінос, 29071, Малага, Іспанія

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

Отримано: 30 серпня 2018 р .; Прийнято: 2 жовтня 2018 р .; Опубліковано: 4 жовтня 2018 р

Анотація: Дефіцит заліза (ДЗ) зазвичай лікується пероральними солями заліза, але при цьому близько 50% пацієнтів скаржаться на побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, що призводить до зниження можливості успішного завершення лікування. Внутрішньовенні (в/в) препарати заліза стають дедалі безпечнішими, але все ще існує ризик інфузії, реакцій гіперчутливості та необхідності втручання в кровоносну систему та моніторингу інфузії. Sucrosomial® Iron (SI) - це інноваційний пероральний препарат заліза, в якому пірофосфат заліза захищений фосфоліпідним подвійним шаром плюс матриця сукрестера (сукросома), який всмоктується пара- і трансклітинним шляхом (М-клітини). Це надає SI унікальні структурні, фізико-хімічні та фармакокінетичні характеристики, поряд з високою біодоступністю заліза і відмінною переносимістю шлунково-кишковим трактом. Аналіз наявних доказів підтверджує, що пероральне залізо SI є надійним засобом лікування ДЗ, який є більш ефективним і краще переноситься, ніж пероральні солі заліза. Препарат SI також продемонстрував подібну ефективність з меншими ризиками у пацієнтів, які зазвичай отримують внутрішньовенне залізо (наприклад, хронічні захворювання нирок, рак, бариатрична хірургія). Таким чином, пероральний препарат SI постає як цінний першочерговий варіант лікування ДЗ, особливо для пацієнтів з непереносимістю солей заліза або тих, для кого солі заліза є неефективними. Більше того, SI також слід розглядати як альтернативу внутрішньовенного заліза для початкового та / або підтримуючого лікування у різних груп пацієнтів.

Ключові слова: анемія; дефіцит заліза; пероральні солі заліза; внутрішньовенне введення заліза; Sucrosomial® Iron; М-клітини; біодоступність; переносимість; ефективність

1. Вступ

Дані 187 країн за 2010 рік показали, що на анемію страждає приблизно одна третина населення світу, хоча поширеність у різних регіонах різниться, і дефіцит заліза (ДЗ) відповідальний приблизно за 50% випадків анемії [1]. У систематизованому аналізі дослідження Global Burden of Disease Study 2016, залізодефіцитна анемія ЗДА була четвертою провідною причиною років, прожитих з інвалідністю, особливо серед жінок [2].

Таким чином, профілактика та контроль ДЗ є першочерговим суспільно важливим питанням.

Основними причинами ДЗ є підвищена потреба, зниження всмоктування та / або збільшення втрат заліза [3,4] (Таблиця 1).

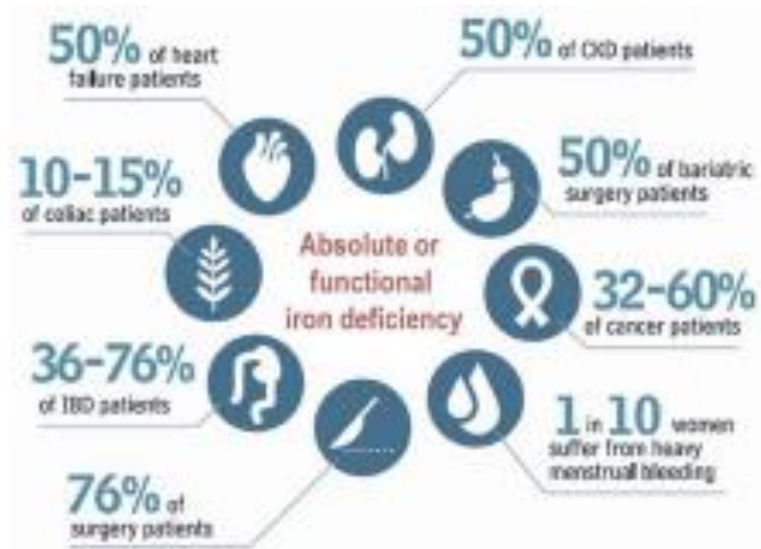
Таблиця 1. Основні причини дефіциту заліза.

-
- *Підвищені вимоги:*
 - Ріст тіла (раннє дитинство та дитинство)
 - Вагітність та лактація
 - Відновлення після крововтрати
 - Лікування стимуляторами еритропоезу
 - *Обмеження надходження або всмоктування*
 - Недостатній прийом
 - Невідповідна дієта з дефіцитом біодоступного заліза та / або аскорбінової кислоти (включаючи надлишок харчових волокон, фенольних сполук з чаю чи кави та соєвих продуктів)
 - Малабсорбція (аутоімунний атрофічний гастрит, резекція шлунка, баріатрична хірургія, запальні захворювання кишечника, целиакія, чутливість до глютену не пов'язана з целиакією, інфекція *Helicobacter pylori*)
 - Ліки (AntiH2, ІПП, антациди тощо)
 - Підвищений рівень гепсидину (наприклад, стійка ЗДА або АХЗ)
 - Молекулярні дефекти в транспортних білках заліза (наприклад, дефіцит гемоксигенази або ДМТ1)
 - *Збільшені втрати заліза:*
 - Травма, що кровоточить
 - Шлунково-кишкові кровотечі (виразкова хвороба, новоутворення, запальні захворювання кишечника, судинні вади розвитку, ліки [протизапальні, антитромбоцитарні або антикоагулянти])
 - Сечостатева кровотеча
 - Менструації та мультипаритетність
 - Множинні діагностичні флеботомії (медичний “вампіризм”)
 - Донорство крові
 - Діаліз (особливо гемодіаліз)
-

АСІ, анемія хронічного запалення; AntiH2, антагоністи рецепторів гістаміну H2; ДМТ1, транспортер двовалентного металу 1; стійка IRIDA, залізо-refракторна залізодефіцитна анемія; ІПП, інгібітори протонної помпи.

Тим не менше, поширеність та наслідки ДЗ можуть також відрізнятися залежно від розглянутих клінічних умов [5–13] (рис. 1). Після діагностики ДЗ особливо важливо знайти та усунути основну причину, особливо у незрозумілих та / або повторних випадках, а також вибрати терапевтичний варіант, який безпечно відповідає потребам пацієнта [14–17].

Рисунок 1. Поширеність дефіциту заліза серед патологій. (Дані взяті з посилань [5-13]).



Абсолютний або функціональний дефіцит заліза

50% пацієнти з інфарктом міокарда

50% пацієнти з ХХН

10-15% пацієнти з целиацією

50% пацієнти після бариатричної операції

36-76% пацієнти з ЗЗК

32-60% пацієнти з раковим захворюванням

76% післяопераційні пацієнти

1 з 10 жінок страждає на сильні менструальні кровотечі

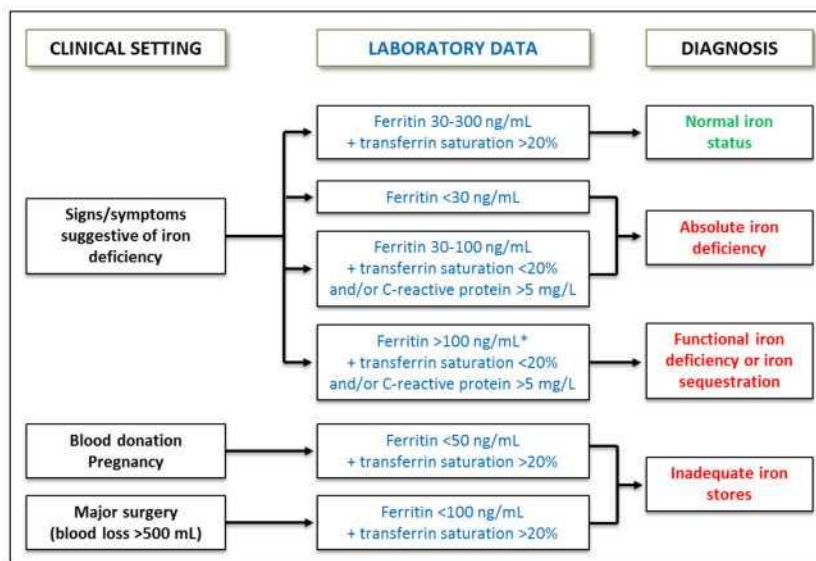
2. Діагностика дефіциту заліза

Правильний діагноз ДЗ важливий для безпечного лікування, але іноді його важко встановити. Важливо те, що відсутність анемії не виключає ДЗ, оскільки звичайна людина повинна втратити більшу частину заліза з організму до того, як гемоглобін (Hb) впаде до значень, визначених Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) для анемії (Hb <12 г / дл для жінок та Hb <13 г / дл для чоловіків). Насправді ВООЗ заявляє, що «легка анемія» є неправильним терміном, оскільки ДЗ може бути досить значним і викликати клінічні симптоми до того, коли рівень Hb досягає порогу анемії [18]. Нещодавно було розглянуто

роль неанемічного ДЗ як хвороби, яка потребує розпізнавання: ДЗ - це хвороба, а анемія - лише один із її наслідків [17,19].

Історія хвороби (включаючи ознаки та симптоми ДЗ та супутні захворювання) та вживання добавок заліза дають деякі підказки. У осіб без анемії хронічна втома є найважливішим симптомом (залізо потрібне для ферментів, що беруть участь у виробництві енергії). Однак, як правило, клініцисти не відносять хронічну втому до ДЗ. В результаті ДЗ без анемії майже завжди є випадковим лабораторним відкриттям [20].

У пацієнтів, у яких рівень Hb знаходиться в межах норми, слід підозрювати ДЗ, якщо присутній низький середній рівень корпускулярного Hb (MCH (СКГ), середній корпускулярний гемоглобін; нормальний діапазон 28-35 пг) або збільшена ширина розподілу еритроцитів (RDW, нормальний діапазон 11-15) [4,21]. Найбільш точним визначенням справжнього ДЗ є концентрація феритину в сироватці крові <30 нг / мл (чутливість 92%, специфічність 98%), хоча у багатьох лабораторіях використовуються нижчі значення [22] (рис. 2). Сироватковий феритин <100 нг / мл із насиченістю трансферину (TSAT) <20% також вказує на ДЗ, особливо за наявності запалення (Рисунок 2). На противагу цьому, феритин у сироватці крові > 100 нг / мл з TSAT <20% зазвичай свідчить про секвестрацію заліза (також званий функціональною недостатністю заліза, ФДЗ (FID)). Лікування стимуляторами еритропоезу (ESA) також може призвести до ФДЗ (FID)), оскільки мобілізація заліза з організму може бути недостатньо швидкою, щоб задовольнити підвищені потреби кісткового мозку у залізі (рис. 2) [4,21,23]. Це свідчить про підстави для прийому заліза у більшості пацієнтів, які отримують лікування ЕСП.



КЛІНІЧНА СИТУАЦІЯ

ЛАБОРАТОРНІ ДАНІ

ДІАГНОЗ

Феритин 30-300 нг / мл

+ насиченість трансферину >20% **Нормальна кількість заліза**

Ознаки симптомів, що свідчать про дефіцит заліза

Феритин <30 нг / мл

Феритин 30-300 нг / мл

+ насиченість трансферину <20%

та / або С реактивні білки > 5 мг / л

Абсолютний дефіцит заліза

Феритин > 100 нг / мл

+ насиченість трансферину <20%

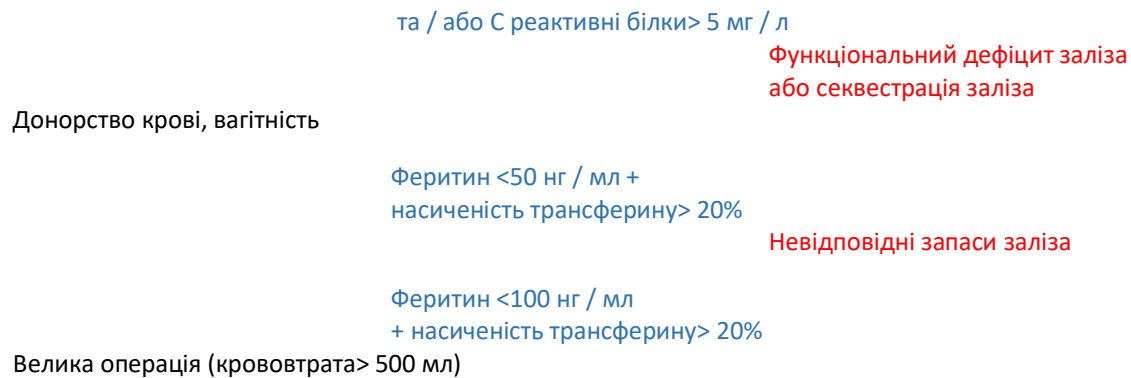


Рисунок 2. Лабораторна оцінка статусу заліза. * Низький вміст Нб в ретикулоцитах (<28 пг), підвищена кількість гіпохромних еритроцитів (> 5%) або високе відношення розчинного рецептора трансферину до log-феритину (> 2) може визначити компонент абсолютного дефіциту заліза при наявності високого рівня феритину викликаного запаленням.

Однак, оскільки він є реактантом гострої фази, високий рівень феритину не виключає ДЗ у пацієнтів із запаленням. У цих випадках інші параметри, такі як низький вміст Нб в ретикулоцитах (<28 пг), підвищена кількість гіпохромних еритроцитів (> 5%) або високе відношення розчинного рецептора трансферину до log -феритину (> 2), вказують на компонент справжнього ДЗ. При наявності таких ознак добавки заліза можуть бути корисними [4,14,21].

3. Варіанти лікування дефіциту заліза

На додаток до пошуку та усунення основної причини, якщо це можливо, ДЗ можна було б лікувати пероральним залізом, внутрішньовенним (IV) переливанням заліза та / або переливанням крові, залежно від рівня Нб пацієнта, толерантності та супутньої захворюваності. При виборі різних варіантів лікування ДЗ слід враховувати, чи є захворювання новим нападом, рецидивуючим, зрозумілим чи незрозумілим, що також слід взяти до уваги.

3.1. Пероральна добавка заліза

Пероральні добавки заліза, що приймають у вигляді солей заліза або заліза, як правило, є першою лінією лікування неускладнених ДЗ через їх доступність, простоту введення та відносно низьку вартість [14,15]. Пероральне залізо зазвичай призначають у високій дозі (100-200 мг елементарного заліза), яке слід приймати 1-3 рази на день. Однак біодоступність становить від 10% до 15% для препаратів з вмістом заліза (сульфат, глюконат, фумарат та ін.), а ще нижча для солей заліза або комплексів заліза (амінокислоти, полісахарид, овоальбумін тощо). Одночасне введення інших лікарських засобів, таких як інгібітори протонної помпи або антациди, або їжі, а також наявність запалення можуть ще більше ускладнити всмоктування пероральних солей заліза [24]. Це може продовжити тривалість лікування або навіть зробити його неефективним [24]. Крім того, до 50% пацієнтів, які отримують пероральне залізо (залежно від рецептури заліза), повідомляють про побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту через пряму токсичність іонного заліза, що може призвести до зниження переносимості та прихильності до вживання добавок заліза [25,26].

Одноразові низькі дози препаратів заліза (40–60 мг / добу) пов'язані з меншими побічними ефектами з боку шлунково-кишкового тракту та зниженням секреції гепсидину, що призводить до кращої відповідності препарату схемі лікування та посиленого фракційного всмоктування [27,28]. У рандомізованому дослідженні 90 пацієнтів восьмирічного віку із ЗДА

отримували 15 мг, 50 мг або 150 мг елементарного заліза на день. Через два місяці не спостерігалось різниці між групами рівнів Hb (середнє збільшення на 1,4 г / дл у всіх групах) та ферритину, але побічні ефекти були значно частішими при підвищенні доз [29]. Тому низька разова добова доза (40-60 мг) та / або одна альтернативна добова доза (80-100 мг) є кращими, з метою зменшення побічних ефектів та збільшення фракційного всмоктування [27-29]. Хоча це формально не доведено, така схема являється новою парадигмою пероральних добавок заліза при лікуванні ДЗ [21].

3.2. Внутрішньовенне введення заліза

Якщо у пацієнта розвивається непереносимість однієї пероральної солі заліза або вона виявилася неефективною, може бути доцільним перехід на іншу пероральну форму заліза або на внутрішньовенне (IV) залізо [15]. Для клінічного застосування випускаються різні препарати внутрішньовенного введення заліза, такі як глюконат заліза (ГЗ), сахароза заліза (IS), декстран із низькою молекулярною вагою (LMWID), карбоксимальтоза заліза (FCM), ферумокситол (FXT) або ізомальтозид заліза 1000 (ISM). Було показано, що всі вони мають дозозалежну ефективність для корекції ДЗ [17,24]. Однак «новішим» препаратам заліза IV, таким як FCM або ISM, які дозволяють короткочасну (15-60 хв) інфузію високих доз заліза (1000 мг і більше), надають перевагу як лікарі, так і пацієнти, порівняно з «старшими» препаратами IV [17,24].

Тим не менш, хоча дедалі безпечніші препарати заліза для внутрішньовенного вживання коштують дорожче від заліза для прийому всередину і також потребують втручання у вени (можуть виникати побічні ефекти у місці ін'єкції) та контролю інфузії (існує ризик реакцій інфузії та гіперчутливості) [30]. У зв'язку з цим Європейське агентство з лікарських засобів заявляє, що «препарати заліза для внутрішньовенного введення слід вводити лише тоді, коли персонал вміє оцінювати анафілактичні реакції та керувати ними, а реанімаційні засоби доступні» [30]. Також, крім хронічних захворювань нирок [7], дані про довгострокову безпеку внутрішньовенного введення заліза є мізерними [24].

3.3. Переливання еритроцитів

Пацієнта, у якого спостерігаються важка ЗДА та тривожні симптоми (наприклад, гемодинамічна нестабільність) та / або критерії ризику (наприклад, ішемічна хвороба серця), слід лікувати за допомогою переливання еритроцитів, використовуючи мінімальну кількість, необхідну для досягнення клінічної стабільності. Більшість настійних рекомендацій стосується дотримання підібраних для пацієнта критеріїв обмежувальної трансфузії та переливання однієї одиниці одночасно з повторною оцінкою після трансфузії [6,31-34].

Переливання еритроцитів спричинює швидкий, хоча і тимчасовий, підйом Hb, збільшуючи таким чином пропускну здатність кисню. Однак важка ЗДА повторюватиметься, якщо не буде визначено та усунуто основну причину. Після досягнення гемодинамічної стабільності шляхом переливання еритроцитів слід розглянути додаткові добавки заліза [17].

4. Sucrosomial® Iron: доклінічні дані

4.1. Склад і структура

Загальноновживані оральні солі заліза погано всмоктуються, а неабсорбоване залізо призводить до побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту [25]. Для підвищення їх переносимості були розроблені новіші пероральні препарати заліза [26]. Проте все ще відчувалася потреба в нових носіях, які не тільки захищають залізо, але й посилюють його кишкове всмоктування, зменшуючи тим самим дозування та побічні ефекти [35].

Сукрестер - це поверхнево-активна речовина, отримана в результаті етерифікації жирних кислот сахарозою (ефіри сахарози), і нещодавно було показано, що він поводить себе як підсилювач всмоктування завдяки своїй здатності зменшувати стійкість кишкового бар'єру, полегшуючи тим самим проходження через параклітинні та трансклітинні маршрути [36,37]. Ефекти сукрестера залежать як від гідрофільно-ліпофільного балансу, так і від довжини жирного кислотного ланцюга; тому вибір відповідної сировини має вирішальне значення для розробки композиції з властивостями підсилювача всмоктування. Хоча є дані про підсилюючі властивості складних ефірів сахарози для накопичення ліків у клітинах CACO-2 [38] та проникності кишечника у тварин [39], його використання при пероральному застосуванні лікарських засобів мало досліджено.

Sucrosomial® Iron (SI), розроблений Alesco srl (Піза, Італія), являє собою інноваційний пероральний залізовмісний носій, в якому пірофосфат заліза захищений фосфоліпідною двошаровою мембраною, переважно з лецитину соняшнику, плюс матриця сукрестера. Подальшу стабільність та покриття отримують додаванням інших інгредієнтів (трикальційфосфату, крохмалю), утворенням «сукросоми», що дозволяє SI бути шлунково-стійким і переноситись через кишковий тракт, без побічних ефектів від взаємодії заліза та слизової оболонки кишечника (рис. 3). На сьогоднішній день дослідження *in vitro* показали, що SI переважно поглинається як везикулоподібна структура, минаючи звичайний шлях всмоктування заліза. Завдяки своїй поведінці в шлунково-кишковому тракті, SI добре переноситься і є доступнішим, у порівнянні зі звичайними солями заліза [40].

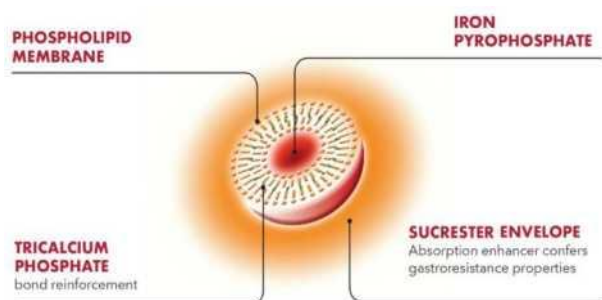


Рисунок 3. Схематична структура заліза Sucrosomial® iron.

ФОСФОЛІПІДНА МЕМБРАНА

ПІРОФОСФАТ ЗАЛІЗА

ТРИКАЛЬЦІЙФОСФАТ

КОНВЕРТ СУКРЕСТЕРА

підсилювач зв'язків

Всмоктування посилює гастрорезистентні властивості

4.2. Гастрорезистентність та кишкова абсорбція

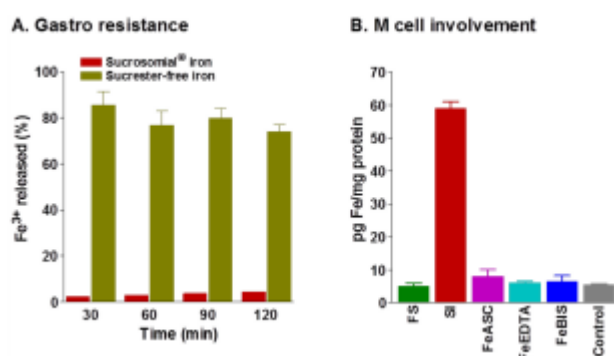
Наявність сукрестера надає SI властивості гастрорезистентності [41], як було продемонстровано в дослідженнях *in vitro* із використанням імітованого травлення шлункової рідини (рН 1,2). Після різного часу перетравлення (30-120 хв.) Вивільнення заліза (III +) із SI було дуже низьким (<5%) порівняно з вивільненням препарату заліза без сукрестеру (75-85%) (рис. 4А). [41].

Гастрорезистентність дозволяє інтактним сукросомам потрапляти на слизову оболонку кишечника, де вони всмоктуються. Дані з опитування кількох досліджень вказують на наявність різних шляхів, задіяних у всмоктуванні SI. Експерименти з проникненням *ex vivo*, проведені з використанням моделі вирізаного кишечника щурів, показали, що присутність

сукрестера захищає тривалентне пірофосфатне залізо в SI від ферментативного відновлення та сприяє його всмоктуванню через епітелій кишечника через незалежний шлях DMT-1, оскільки він не впливає на активність BPDS (батофенантролін дисульфонова кислота, хелатор двовалентного заліза) [40].

Наявність фосфоліпідів і матриці сукрестера дозволяє пірофосфатному залізу в SI поглинатися як везикулоподібна структура за допомогою параклітинних та трансклітинних шляхів. Експерименти *in vitro* із використанням 3D-моделі тканин людини MatTek EpiIntestinal підтвердили наявність везикулоподібних структур під час кишкового всмоктування SI та його різної кінетики всмоктування порівняно із сульфатом заліза (C3) та бісгліцинатом заліза (FeBIS) [42]. З часом більший приріст концентрації заліза в базолатеральному відділі спостерігався в тканинах, оброблених SI ($2,7 \pm 1,7$ г / мг білка), порівняно із зразками, обробленими C3 ($1,3 \pm 1,1$ г / мг білка) та FeBIS ($1,6 \pm 1,1$ г / мг білка), що вказує на опосередковане клітинне всмоктування ендцитозом, що було підтверджено аналізом просвічуваної електронної мікроскопії [42].

Мікроскладні клітини плям Пайєра (М-клітини) беруть участь у перенесенні частинок і мікробів з просвітної сторони кишечника до власної пластинки, де вони подаються імунним клітинам. Показано, що М-клітини забезпечують шлях доставки перорально введених везикулоподібних частинок до лімфатичної системи [43,44]. Однак було продемонстровано, що на ефективність переносу цим способом також сильно впливають фізико-хімічні властивості транспортованих частинок [43,44]. Можливу роль опосередкованого М клітинами шляху в поглинанні SI досліджували за допомогою системи кокультури *in vitro* CACO2 / RajiB. Експериментальні дані показують, що наявність М-клітин (клітини RajiB) збільшує всмоктування SI, але не абсорбцію звичайних пероральних солей заліза, таких як FS або FeBIS (рис. 4B). Ці дані підтверджують, що М-клітини можуть підтримувати кишкове всмоктування SI. В експериментах *ex-vivo* з використанням ізоляту кишечника щурів та флуоресцеїну, позначених SI, було продемонстровано, що після проходження через М-клітини SI всмоктувався макрофагами CD68 + [42].



А) Гастрорезистентність Б) Залучення М-клітин

Рисунок 4. Гастрорезистентність та кишкова абсорбція заліза Sucrosominal®

А) Гастрорезистентні властивості заліза Sucrosominal® порівняно з препаратом заліза без сукрестера при моделюванні *in vitro* імітації шлункового травлення при pH 1,2.

Б) Залучення М-клітин у всмоктування заліза Sucrosominal® оцінювали за допомогою спільної культури *in vitro* CACO2 / RajiB. Співвідношення заліза до білка було значно збільшено в клітинах спільної культури, оброблених залізом Sucrosominal® (SI), порівняно з іншими композиціями заліза для прийому всередину: сульфатом заліза C3 (FS), аскорбатом заліза (FeASC), залізним етилен-діамін-тетра-ацетатом (FeEDTA), бісгліцинатом заліза

(FeBIS) та контроль (відсутність заліза) (дані є середніми $\pm$ SEM, * $p < 0,05$) (Адаптовано з посилань [41,42]).

4.3. Біодоступність

Швидше за все, участь різних клітинних шляхів у всмоктуванні SI лежить в основі його високої біодоступності, і це може пояснити його ефективність у поліпшенні концентрації гемоглобіну та феритину. Дані культур клітин CACO-2 показують, що введення SI збільшує накопичення феритину в 3 рази порівняно із сульфатом заліза та у 3,5 рази порівняно з фосфоліпідом, що містить пірофосфат заліза (Lipofer®) або мікронізований, диспергований пірофосфат заліза (SunActive®) (Рисунок 5А), що вказує на те, що технологія SI збільшує накопичення феритину заліза в ентероцитах [45]. Крім того, експерименти *in vitro*, порівнюючі SI із комерційно доступними солями заліза, показують, що SI зміг значно підвищити концентрацію феритину в клітинах CACO-2 порівняно з випробуваними солями заліза (Рисунок 5В) [41].

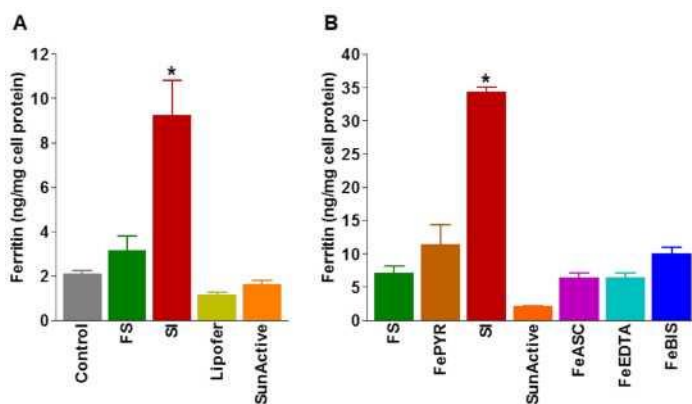
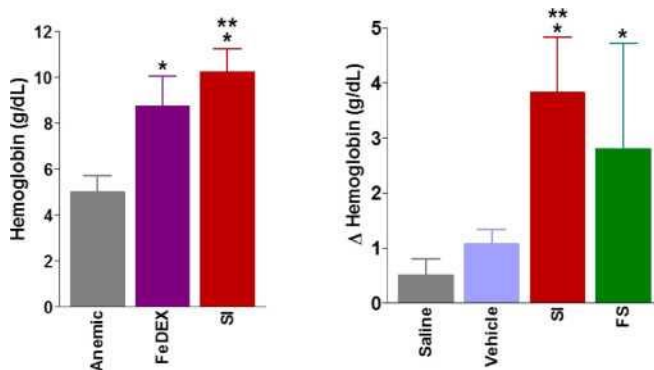


Рисунок 5. Експерименти з біодоступності на клітинах CACO-2. Експресія феритину клітинами, обробленими Sucrosomial® (SI), була значно більша порівняно з клітинами, обробленими сульфатом заліза C3 (FS), фосфоліпідом, що містить пірофосфат заліза (Lipofer®), або мікронізованим, диспергованим пірофосфатом заліза (SunActive®) (А) або різні солі заліза, FS, пірофосфат заліза (FePYR), аскорбат заліза (FeASC), етилен-діамін-тетра-ацетат заліза (FeEDTA), бісгліцинат заліза (FeBIS) та контроль (відсутність заліза) (Б) (середні дані $\pm$ SEM, * $p < 0,001$ SI порівняно з іншими сполуками заліза) (Адаптовано з посилань [41,45]).

Дані клітинних культур показують, що SI зміг підвищити експресію феритину в ентероцитах *in vitro*, але цих доказів було недостатньо, щоб продемонструвати високу біодоступність SI *in vivo*. Тому згодом досліджували біодоступність SI у новонароджених поросят та мишей із дефіцитом заліза. У поросят 4-тижневий курс перорального прийому SI ефективно запобігав погіршенню гематологічного статусу та сприяв одужанню від ЗДА, про що свідчить значне збільшення концентрації Hb порівняно з тваринами, які отримували парентеральний декстран заліза. Крім того, пероральне введення SI підвищувало рівень білка L-феритину дванадцятипалої кишки порівняно з тваринами, які отримували парентеральний декстран із заліза (рис. 6А) [46]. У анемічних мишей, які отримували залізо, яке вводили через манжету протягом 2 або 4 тижнів, SI зміг покращити рівень гемоглобіну та рівень заліза (Рисунок 6В) [47]. Дані про біодоступність, отримані в дослідженнях з тваринами, цікаві, оскільки вони вказують на те, що різні тварини, що страждали від ЗДА, реагують на пероральний прийом SI подібним чином і що ефективність SI порівнянна з усіма формами пероральних солей заліза. Примітно, що ефективність SI

була продемонстрована не тільки на тваринних моделях неускладненого ЗДА, але і в деяких клінічних станах, при яких абсорбція перорального заліза різко знижується (наприклад, целиакія, постбариатрична хірургія, АСІ, СТІЙКА ЗДА)) [48-52].



А) Поросята

Б) Миші

Рисунок 6. Вплив добавок заліза на анемічних поросят та мишей. (А) Концентрація гемоглобіну у анемічних поросят, оброблених декстраном заліза (FeDEX) або сукрозоміальним залізом (SI) (середні дані $\pm$ SD; * $p < 0,001$, лікування проти анемії; ** $p < 0,001$, SI проти FeDEX). **(Б)** Зміна рівня гемоглобіну у анемічних мишей після 14-денного вживання заліза Sucrosomial® (SI) або сульфату заліза (FS). (Дані є середніми $\pm$ SD; * $p < 0,01$, SI або FS у порівнянні з сольовим розчином; ** $p < 0,05$, FS в порівнянні з носієм) (Адаптовано з посилань [46,47]).

4.4. Розподіл

Зазвичай розподіл та зберігання заліза вимірюються кількісною оцінкою загальної експресії заліза та феритину в тканинах-мішенях. Зв'язане з феритином залізо вказує на здатність клітини інтерналізувати і зберігати залізо і, побічно, на всмоктування введеного заліза. Анемічні поросята та миші, які отримували SI, зберігали залізо у феритині селезінки та печінки. Більше того, на обох моделях тварин ЗДА спостерігали незначне, але істотне збільшення насичення сироваточного заліза та трансферину [46,47].

Дослідження біодоступності також проводили на здорових щурах, які отримували пірофосфат заліза або SI, в якому вимірювали концентрації тривалентного заліза в крові в часі (год). Концентрація тривалентного заліза в крові була вищою у тварин, які отримували SI протягом перших 3 год. Фармакокінетичні профілі показують, що площа під кривою (AUC) та максимальна концентрація заліза в плазмі (C_{max}) для SI були значно вищими, ніж для пірофосфату заліза. Крім того, через 5 годин після перорального прийому SI, але не пірофосфату заліза, відбулося помітне збільшення вмісту тривалентного заліза в печінці та кістковому мозку [53]. Ці дані свідчать про те, що SI має більшу біодоступність, а запас заліза, який перевищує вимоги до кровотворення та метаболічних процесів, зберігається в гепатоцитах [54].

4.5. Гомеостаз заліза

Гепсидин, 25-амінокислотний пептид, синтезований гепатоцитами, регулює системний гомеостаз заліза, і його рівень може бути підвищений у відповідь на запалення або перевантаження залізом [55]. Подібним чином пероральні добавки із солями заліза також індукують регуляцію гепсидину, який регулює вивільнення заліза в кров, а потім до органів-мішеней [35].

Вплив пероральних добавок із сульфатом заліза або SI, що забезпечуються при однаковій концентрації (1 мг / кг / день), на мРНК гепсидину печінки та рівень циркулюючого гепсидину досліджували на ЗДА мишей. У той час як миші, які отримували SI, продемонстрували незначне збільшення рівня мРНК гепсидину печінки та рівня гепсидину в сироватці крові, обидва вони значно збільшились у тварин, які отримували сульфат заліза. Паралельно, FS індукував експресію двох маркерів запалення, а також супресора сигналізації цитокінів 3 (Socs3) та С-реактивного білка (CRP), тоді як SI ні [47]. Це говорить про те, що добавки FS викликають регуляцію гепсидину за подвійним механізмом. По-перше, у жінок з ДЗ, які отримували FS у дозах > 60 мг / добу, спостерігався прямий вплив абсорбованого заліза на перипортальні гепатоцити [27]. По-друге, пряма токсичність невсмоктуваного заліза на слизовій оболонці кишечника викликає запальну реакцію [56]. На противагу цьому, більшість SI не потрапляє в портальний кровотік, а в лімфатичну циркуляцію (шлях М-клітин) і, згодом, артеріальну циркуляцію, перш ніж потрапити в печінку. Більше того, пірофосфат заліза в SI не взаємодіє зі слизовою оболонкою дванадцятипалої кишки, оскільки він захищений сукросомою, а також висловлюється припущення, що фосфоліпідні двошарові носії можуть також мати протизапальні властивості [57]. Така різна поведінка SI може відбуватися, оскільки гепсидин знижує доступність заліза, перешкоджаючи клітинному експорту заліза.

5. Sucrosomial® Iron для лікування дефіциту заліза в різних клінічних умовах

Як зазначено вище, SI має унікальні структурні, фізико-хімічні та фармакокінетичні характеристики, разом з високою біодоступністю заліза та чудовою шлунково-кишковою переносимістю. Ці властивості роблять SI найбільш підходящим препаратом для перорального лікування ДЗ, навіть у клінічних умовах (наприклад, ХХН, рак, бариатрична хірургія тощо), де в / в залізо було єдиним терапевтичним варіантом [48-52]. Ми розглянемо ефективність та безпеку орального SI для лікування ДЗ у найбільш поширених клінічних сценаріях.

5.1. Акушерство

Дефіцит заліза під час вагітності продовжує становити значну проблему для здоров'я у всьому світі. Є дані, що ДЗ та ЗДА пов'язані з підвищеним ризиком несприятливого результату вагітності (наприклад, низької ваги при народженні, недоношеності), низького рівня заліза у новонароджених, прееклампсії та післяпологових кровотеч [5]. В аналізі балів схильності (n = 12 470) важка анемія вагітності також була пов'язана з підвищеним ризиком перинатальної смертності [58]. У післяпологовий період анемія пов'язана зі зниженням фізичної працездатності, зниженням когнітивних здібностей та порушенням лактації [5].

Для того, щоб зменшити ризик низької ваги при народженні, анемії матері та дефіциту заліза, найновіші консенсусні рекомендації пропонують щоденні пероральні добавки 30-60 мг заліза та 400 мкг фолієвої кислоти як частину звичайного дородового догляду (РІВЕНЬ 1В) [5]. Однак відповідність рекомендованого прийому заліза всередину вагітним жінкам різниться, головним чином через побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту. Полівітамінні та мінеральні сполуки - не найкращий спосіб прийому добавок, головним чином, якщо є ДЗ або ЗДА, оскільки більшість із них не містять достатньої кількості заліза, вітаміну B12, С або D. Дійсно, дослідження EMPIRE у Португалії показало, що ЗДА має дуже високу поширеність серед вагітних жінок (54,2%), незважаючи на те, що понад 80% з них отримували препарати заліза, переважно в якості полівітамінних та мінеральних продуктів [59].

У зв'язку з цим нещодавно проводили дослідження групи неанемічних вагітних жінок із вмістом Hb > 10,5 г / дл на 12-14 тижнях гестації, де випадковій кількості осіб не призначено отримання заліза (контроль; n = 20), призначено залізо 30 мг / день (FI; n = 20), SI 14 мг / день (SI-14; n = 20) або SI 28 мг / день (SI-28; n = 20) протягом 6 тижнів після пологів (Таблиця 2). У порівнянні з контрольною та FI групами, група SI-28 демонструвала значно вищі рівні Hb через 28 тижнів та у післяпологовий період. Рівні феритину через 20 та 28 тижнів та через 6 тижнів після пологів ($p < 0,01$) були значно вищими у групі SI-28 порівняно з контрольною групою. Цікаво, що кількість жінок із групи SI-28, у яких розвинулася анемія (10%) була меншою, ніж у контрольній групі (30%), FI (25%) та SI-14 (25%). Більше того, різниці в гематологічних параметрах не спостерігалось між групою, яка отримувала SI 14 мг / добу та тією, яка отримувала FI 30 мг / добу, що демонструє вищу біодоступність і дозволяє зменшити дози та побічні ефекти [60] (Таблиця 2).

У серії із 148 послідовних пологів 8 неанемічних жінок (середнє значення Hb: 12,1 г / дл), у яких після кровотечі розвинулася післяпологова анемія (середнє значення: 858 мл; діапазон: 700-1600 мл), отримували SI (60 мг двічі щодня). Через тиждень середнє підвищення рівня Hb становило 1,5 г / дл, і жодних шлунково-кишкових або системних побічних ефектів не спостерігалось [61].

Таким чином, опубліковані дані про SI щодо профілактики анемії під час вагітності є багатообіцяючими, і були б корисними більші дослідження, що додатково оцінюють роль SI у вагітності та в післяпологовому періоді, (Eudra CT: 2017-000994-35).

5.2. Онкологія

І ДЗ, і ЗДА є дуже поширені серед онкогематологічних пацієнтів. ЗДА та індукована хіміотерапією анемія АСХ(CIA) зазвичай лікуються за допомогою переливання еритроцитів, ЕРА та / або добавок заліза. Однак існують суперечки з питань безпеки та витрат щодо різних сполук заліза та шляхів введення [23,62].

Недавня заява про позицію з цього питання рекомендує дослідити наявність анемії та / або дефіциту заліза у всіх онкологічних хворих, але особливо у тих, хто має призначення цитотоксичної хіміотерапії, променевої терапії або хірургічного втручання. Дослідження слід проводити до і під час лікування, щоб спланувати найбільш підходящу терапевтичну стратегію [23].

Згідно з найновішими рекомендаціями ESMO, пацієнти з АСХ(CIA) (Hb <11 г / дл або зі зниженням Hb > 2 г / дл від вихідного рівня <12 г / дл) та абсолютним ДЗ (сироватковий феритин <100 нг / мл) повинні отримати лікування залізом, щоб усунути ДЗ. У разі FID (TSAT <20% і сироватковий феритин > 100 нг / мл), лікування залізом слід проводити до початку та / або під час терапії ESA (як з оригіналом, так і з біоподібними продуктами, схваленими ЕМА), або як монотерапія [6].

Що стосується препарату заліза, який слід застосовувати, керівні принципи ESMO вказують, що пероральне залізо розглядається лише для пацієнтів як із абсолютним ДЗ, так і з незапальними станами (CRP <5 мг / л). Навіть якщо керівні принципи ESMO рекомендують використовувати внутрішньовенне залізо у випадках FID, вони заявляють, що довгострокова безпека внутрішньовенного заліза в онкології ще не повністю встановлена [6]. Отже, SI можна брати до уваги у випадках запальних станів та анемії, оскільки, схоже, що гепсидин не впливає на всмоктування SI [23,35].

У кількох невеликих серійних та пілотних дослідженнях анемічних онкологічних хворих, з хіміотерапією або без неї, було показано, що оральний SI (30-60 мг / добу протягом 2-6

місяців) підвищує рівень Hb з дуже невеликою кількістю побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту (додатковий матеріал, Таблиця S1). Зовсім недавно в ретроспективному дослідженні пацієнтів із середнім АСХ(СІА) (Hb 8-10 г / дл) і без ДЗ або FID оцінено ефективність перорального SI (30 мг / день; n = 33) у покращенні реакції Hb на ESA (дарбепоедин 500 гт / 3 тижні), порівняно з в/в ГЗ (125 мг / тиждень; n = 31) [51] (табл. 2). Після 8 тижнів лікування не було відмінностей між групами щодо відповіді Hb (70% проти 71% відповідно), як визначено збільшенням Hb > 2 г / дл та / або кінцевим Hb > 12 г / дл. Також не було відмінностей у швидкості переливання еритроцитів (по одному пацієнту в кожній групі) або в якості життя. Оральний SI переносився добре, лише один пацієнт виявляв шлунково-кишкову токсичність, тоді як 2 інфузійні реакції спостерігались при внутрішньовенному введенні заліза.

5.3. Нефрологія

Дефіцит заліза є однією з основних причин анемії у хворих на ХХН, і препарати заліза, поряд із еритропоез-стимулюючими препаратами, складають основу лікування як для пацієнтів, які не перебувають на діалізі (НД-ХХН), так і для тих, хто залежить від гемодіалізу (ДЗ -ХХН), але розбіжності існують у настановах та документах щодо лікування анемії у всьому світі [7,63].

Хоча показники смертності та побічних ефектів у хворих на ХХН, які перорально або внутрішньовенно отримують препарати заліза, є подібними, мета-аналіз (24 дослідження, 3187 пацієнтів) виявив, що гіпотензивні реакції були частішими при внутрішньовенному введенні заліза тоді як більше побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту спостерігалось при пероральному введенні заліза [64]. Нещодавнє рандомізоване, контрольоване дослідження 128 ХХН хворих на анемію припустило можливе збільшення частоти серцево-судинних інцидентів та госпіталізацій з приводу внутрішньовенного введення заліза, ніж у випадку перорального застосування заліза [65]. На відміну від цього дослідження, в іншому дослідженні, що порівнювало внутрішньовенне введення заліза з пероральним у 626 пацієнтів з анемією з НД-ХХН, з ДЗ, які не отримували терапію еритропоез-стимулюючими препаратами, не було виявлено різниці між ступенем інфікування та серцевими явищами у пацієнтів, які отримували вищу дозу FCM (500-1000 мг / 4 тижнів), нижчу дозу FCM (200 мг / 4 тижні) або пероральне залізо (200 мг / день) протягом 56 тижнів спостереження (3,9%, 3,3% та 3,8% відповідно) [66]. Варто зазначити, що в цьому дослідженні лише 21,6% пацієнтів, які отримували пероральне залізо, показали підвищення рівня Hb щонайменше на 1 г / дл, а <30% у тих осіб, у яких не було відповіді, з'явилася відповідь у будь-який наступний момент часу під час спостереження, припускаючи, що ранній розгляд альтернативної терапії був би корисним для цієї групи хворих [67]. У когорті з 58 058 хворих на НД ХХН дози заліза внутрішньовенно більше 400 мг / місяць асоціювались із вищими показниками серцево-судинної смерті [68]. Висновок повинен бути таким, що «занадто багато заліза шкідливо» для хворих на ХХН, проте необхідні подальші великі клінічні дослідження (такі як триваюче дослідження PIVOTAL; EudraCT номер: 2013-002267-25), тоді як переваги перорального введення порівняно з внутрішньовенним ще досі відкрита тема для дискусій [24,63].

У кількох серіях випадків з пацієнтами із НД-ХХН (переважно з легкою анемією) було показано, що пероральний SI (30 мг / добу), із або без ESA, є ефективним у підтримці та / або збільшенні рівня Hb, феритину та TSAT під час різних наступних періодів досліджень (від 3 до 24 місяців), практично без побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту (додатковий матеріал, таблиця S2). У рандомізованому відкритому дослідженні 99 пацієнтам з НД-ХХН з ЗДА (Hb <12 г / дл, феритин <100 нг / мл, TSAT <25%) було призначено для

прийому оральний SI (2:1) (30 мг / день) протягом 3 місяців або загальна доза 1000 мг внутрішньовенно ГЗ (125 мг / тиждень), група спостерігалась протягом 4 місяців [50]. Наприкінці періоду лікування рівні Hb були однаковими в обох групах (11,4 г / дл порівняно з 11,7 г / дл відповідно), хоча поповнення запасів заліза було більшим у групі внутрішньовенного введення ГЗ (феритин 86 нг / мл порівняно з 239 нг / мл відповідно; $p < 0,05$) (Таблиця 2). Концентрації Hb знижувались швидше після відміни заліза, хоча в групі з пероральним застосуванням спостерігалось значно менше побічних явищ ($p < 0,001$), а результати лікування були подібними в обох групах. Отже, це дослідження показує, що короточасний пероральний прийом SI з низькими дозами є настільки ж ефективним, як і внутрішньовенний ГЗ для корекції анемії у хворих на НД-ХХН, і свідчить про відсутність ризику перевантаження залізом під час його тривалого застосування. Подібні результати спостерігались у двох попередніх дослідженнях, що порівнювали пероральне внутрішньовенне та внутрішньовенне застосування ГЗ, з еритропоез-стимулюючими препаратами або без них, у 34 пацієнтів з анемією з НД-ХХН (додатковий матеріал, таблиця S2).

Нещодавно у 3 популяції хворих на ХХН (перед діалізом, перитонеальним діалізом та після трансплантації), які не реагували на звичайні пероральні добавки заліза, Дарба та інші [69] оцінив економічний вплив переходу з внутрішньовенного введення заліза (FCM або IS) на SI. Використовуючи 4-річну модель впливу на бюджет (2017-2020), поступове збільшення використання SI (до 10% частки ринку) призведе до економії понад 750 000 євро.

5.4. Гастроентерологія

Анемія є найчастішим системним ускладненням при запальних захворюваннях кишечника ЗЗК (IBD), целиакії (CD), чутливості до целиакії до глютену (NCGS) та аутоімунному атрофічному гастриті (AAG) [70]. У хворих на ЗЗК анемія частіше зустрічається серед хворих на хворобу Крона, хоча її поширеність у дослідженнях варіюється залежно від критеріїв визначення, типу пацієнтів та року публікації, але ДЗ та ACD є найпоширенішими причинами [9].

Пероральне вживання заліза у пацієнтів із ЗЗК може призвести до погіршення симптомів захворювання (спалахів), що може бути пов'язано з окислювальним стресом, спричиненим залізом, а також із змінами мікробіоти. Через 3 місяці прийому заліза у пацієнтів із ЗЗК були виявлені зміни у різноманітності та складі бактерій кишечника, при цьому пероральний СЗ (120 мг елементарного заліза на добу) диференційовано впливав на бактеріальні філотипи та фекальні метаболіти порівняно з внутрішньовенною терапією сахарозою заліза (3-4 дози 300 мг) [71]. Однак на експериментальній моделі коліту у мишей (індукованого введенням декстрану натрію сульфату [DSS]) вплив харчових добавок заліза (500 мг / кг) на виживання залежав від використовуваної рецептури, і це було або корисно (FeBIS) або дуже шкідливо (залізний етилен-діамін-тетра-оцтова кислота), швидше за все, внаслідок модуляції мікробіоти [72]. Крім того, збагачений гемоглобіном просвіт кишечника (завдяки багатій на гемоглобін дієті, добавці заліза на основі гемоглобіну або кишковій кровотечі) призвів до змін у складі бактеріальної флори (зі зменшенням кількості протеобактерій та зменшенням твердих речовин), які були подібними до, хоча і менш виражених, ніж ті, що спостерігаються після призначення декстран натрію сульфату ДНС [72]. Отже, пероральне вживання заліза у хворих на ЗЗК із ДЗ є складним завданням, і рекомендації схиляються до використання внутрішньовенного заліза [9]. Однак початкові клінічні дані у хворих на ЗЗК свідчать про те, що пероральні препарати заліза з поліпшеною переносимістю, такі як SI або залізний мальтол, можуть представляти життєздатну альтернативу внутрішньовенному залізу [73].

У ряді випадків серії пацієнтів із ЗЗК із легким та середнім ступенем ЗДА ($n = 92$, включаючи 46 осіб, які мають непереносимість сульфату заліза [74]), було показано, що приймання SI (30-60 мг / добу протягом 2-3 місяців) було ефективним, оскільки мало місце підвищення концентрацій Hb ($+0,92$ г / дл), а також рівнів феритину та TSAT, з дуже незначними побічними ефектами з боку шлунково-кишкового тракту (Таблиця 2) (Додатковий матеріал, Таблиця S3). У порівняльних 2-3-місячних курсах лікування ефективність SI (30-60 мг / добу; $n = 38$) при збільшенні Hb була вищою, ніж ефективність C3 (105-210 мг / добу, $n = 14$) (середня зміна Hb $+2,7$ г / дл проти $1,4$ г / дл відповідно), незважаючи на менші дози елементів (додатковий матеріал, таблиця S3), і подібні дози сахарози заліза внутрішньовенно (100 мг / сеанс, до 500-1000 мг) (середня зміна рівня Hb: $+1,7$ г / дл порівняно з $+1,8$ г / дл відповідно) [75] (Таблиця 2).

Целіакія - це поширена аутоімунна патологія кишечника, яка проявляється лабораторними відхиленнями, синдромом роздратованого кишечника, остеопенією, проблемами фертильності та дефіцитом заліза [76]. Проспективне дослідження оцінювало ефективність 3-місячного курсу прийому добавок SI (30 мг / добу) у анемічних хворих на целіакію, які мали непереносимість перорального C3 ($n = 24$) (NCT02916654) [48]. Крім того, «наївним» пацієнтам було призначено приймати оральний C3 (105 мг / добу) ($n = 19$). Після 3-місячного спостереження в обох групах спостерігалось значне поліпшення всіх показників заліза. Обидва способи лікування підвищили рівень Hb порівняно з початковим рівнем, аналогічна частка пацієнтів мала значення Hb у межах норми (70% проти 82% відповідно; $p = ns$), хоча елементарна доза заліза при SI становила третину з C3 (табл. 2). Відповідно до результатів візуальної аналогової шкали (VAS), пацієнти, які отримували SI, повідомили про нижчу ступінь вираженості абдомінальних симптомів та значне покращення загального самопочуття порівняно з тими, хто отримував C3 [48].

Сукрозоміальне залізо (30 мг / добу протягом 15 днів, плюс 15 мг / добу протягом 75 днів) також виявилось ефективним при лікуванні ЗДА у серії пацієнтів, які не мають чутливості до глютену, пов'язаною з целіакією ($n = 28$), і при збільшенні рівня Hb ($+2,8$ г / дл) і рівня феритину ($+11$ нг / мл) (Додатковий матеріал, таблиця S3).

Аутоімунний атрофічний гастрит - ще одне аутоімунне захворювання, яке може бути спровоковане інфекцією *Helicobacter pylori*, за якої характерна присутність аутоантитіла проти парієтальних клітин шлунка та / або внутрішній фактор. Атрофія слизової оболонки призводить до гіпо- або ахлоргідрії, і у більшості пацієнтів з ААГ розвивається анемія через дефіцит кобаламіну (літні пацієнти), або ДЗ (молодші пацієнти) [70]. Важливо зазначити, що ААГ відповідає за 20-27% випадків ЗДА, які не є стійкими до пероральних препаратів заліза та використовуються для лікування внутрішньовенним залізом [77].

Для оцінки ефективності перорального SI 20 жінок підряд з ААГ (100% з аутоантитілами парієтальних клітин шлунка, 20% з аутоантитілами із власним фактором) із нещодавно діагностованим ЗДА (Hb <120 г / дл) були включені в проспективне спостережне дослідження [78]. Пацієнти отримували SI (120 мг / добу натщесерце або під час їжі) протягом 8 тижнів. Лише 3 пацієнти покинули дослідження або через непереносимість (2) або відсутність відповідності (1). Порівняно з вихідними значеннями, через 8 тижнів спостерігались значні прирости Hb (від $10,5$ г / дл до $12,5$ г / дл), феритину (від 7 нг / мл до 27 нг / мл) та TSAT (від 8% до 18 %) (Таблиця 2).

Баріатрична хірургія, особливо мальабсорбційна процедура, може бути пов'язана з ризиком дефіциту харчування, включаючи залізо, яке зростає з роками, а жінки дітородного віку є найбільш вразливою групою [10]. Під час 4-річного спостереження, після шлункового шунтування або процедур шлунково-кишкового тракту в одному закладі ($n = 353$, 73%

жінок), дослідники виявили, що поширеність ДЗ значно зменшилася у чоловіків (17,2% проти 40%), але значно зросла у жінок (31,5% проти 26,1%), особливо репродуктивного віку (<50 років) [79]. У цих умовах традиційні оральні препарати заліза мають чіткі та суттєві обмеження щодо толерантності та ефективності, і пацієнти звикли переходити на внутрішньовенне залізо.

У дослідженні «випадок-контроль» було залучено 40 жінок дітородного віку, які отримували внутрішньовенно добавку сахарози заліза після баріатричної операції (300 мг кожні 3 місяці). З цих жінок 20 перейшли на пероральний SI (28 мг / добу протягом 3 місяців), тоді як ще 20 отримували дозу в / в сахарози заліза (300 мг). Вимірювали рівні гемоглобіну, феритину та TSAT до та через три місяці після переходу на лікування, і різниці між групами не виявлено [49] (Таблиця 2). Таким чином, для пацієнтів, у яких після баріатричної операції розвивається ДЗ та які потребують внутрішньовенного введення заліза, пероральний SI може бути альтернативною підтримуючою терапією.

5.5. Кардіологія

Як зазначено вище, залізо необхідне для білків та ферментів, що беруть участь у транспорті кисню (гемоглобін), зберіганні (міоглобін) та використанні для виробництва енергії (дихальний ланцюг) у клітинах скелетних та серцевих м'язів. ДЗ, з анемією або без неї, вражає 50% пацієнтів із застійною серцевою недостатністю (ХСН) і незалежно пов'язаний із зниженою фізичною працездатністю, зниженням якості життя та підвищеним ризиком смертності [8]. Європейське кардіологічне товариство настійно рекомендує лікування ДЗ сироватковим феритином <100 нг / мл або феритином від 100 до 299 нг / мл і TSAT <20%, у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю [80].

Механізми ДЗ при серцевій недостатності досі недостатньо вивчені. Вважається, що хронічна серцева недостатність має низький ступінь запального статусу, що підвищує рівень гепсидину в крові. У свою чергу, гепсидин пов'язує ферропортин, особливо в еритроцитах, сприяючи його інтерналізації та деградації, запобігаючи таким чином всмоктуванню заліза, тоді як рециркуляція заліза з макрофагів, здається, менше зазнає впливу [4,14,55]. Зміна складу кишкової мікробіоти, відома як дисбактеріоз кишечника, може також сприяти продовженню запального статусу [35]. Також може бути задіяна висока поширеність недоїдання та зниження всмоктування заліза внаслідок набряків кишечника [35]. У недавньому рандомізованому контрольованому дослідженні на хворих на ХСН (дослідження IRONOUT) було показано, що пероральний полісахарид заліза (150 мг на добу) неефективний для корекції ДЗ [81]. На відміну від цього, європейські дослідники рекомендують застосовувати внутрішньовенне залізо для лікування ЗД у цієї групи пацієнтів [80].

Однак перспективне пілотне дослідження оцінило можливу роль перорального введення SI у 30 пацієнтів із ХСН та дефіцитом заліза, з анемією або без неї [82]. Двадцять пацієнтів отримували оральний SI (30 мг / день протягом 3 місяців), а 10 служили контрольною групою (відсутність заліза). Усі вони знаходились на стабільній, доказовій медичній терапії принаймні 1 місяць, і не було відмінностей у вихідних клінічних та лабораторних показниках між групами. Через 3 місяці лікування SI покращило параметри заліза, тоді як рівень Нб залишався стабільним. Також спостерігалось покращення якості життя, як оцінювали в анкеті з питань кардіоміопатії в Канзасі (з 55,7 до 61,8; $p = 0,038$), і тенденція до збільшення 6-хвилинної пішохідної відстані (з 318 м до 332 м; $p = 0,065$) і нижчий В-натрійуретичний пептид (від 643 до 535; $p = 0,360$). Усі пацієнти групи SI дотримувались протоколу, і побічних ефектів не спостерігалось. У контрольній групі не спостерігалось змін у будь-якому з оцінених параметрів. Ці результати відповідають результатам 3 малих серій

випадків ($n = 29$) (додатковий матеріал, таблиця S4), але потрібні великі підтверджувальні дослідження. У зв'язку з цим зараз проводяться 2 рандомізовані контрольовані дослідження, що порівнюють пероральний SI з пероральним бісгліцинатом заліза або плацебо (дослідження PREFER-HF) або оральний SI з в / в FCM (дослідження IVOFER-HF).

5.6. Хвороби внутрішніх органів

Анемія є частим станом серед госпіталізованих хірургічних та критично хворих пацієнтів, що погіршує їх клінічний результат. Однак роль анемії як фактора ризику поганого результату у інших госпіталізованих пацієнтів навряд чи досліджена. У випадковій вибірці пацієнтів, які потрапили у відділення медицини внутрішніх органів в 2015 році, поширеність (53%) та тяжкість (46% середньої тяжкості, 7% важкої форми) анемії була високою і, найімовірніше, спричиненою хронічним запаленням, крововтратою та / або гемодилуцією [83]. Здавалося, це пов'язано зі старшим віком, вищим індексом супутньої захворюваності Чарльсона, більшим терміном перебування в лікарні та збільшенням внутрішньолікарняної смертності, але це було недостатньо діагностовано та вивчено [83]. При надходженні у відділення медицини внутрішніх органів 771 послідовних пацієнта було виявлено, що 67% страждали анемією, що було пов'язано з підвищеним ризиком внутрішньолікарняної смертності (RR 1,82, 95% CI 1,21-2,74) [84]. Дефіцит заліза (58%), з анемією (41%) або без анемії (18%) також був дуже поширеним [84]. Тому для цієї популяції пацієнтів слід створити відповідний протокол лікування анемії, включаючи відповідне забезпечення залізом.

У пацієнтів з мієлодисплазією (МДС) часто спостерігається анемія із ФДЗ, при якому може бути ефективним залізо внутрішньовенно [6]. Однак попередні дані свідчать про те, що оральний SI може бути настільки ж ефективним, як залізо внутрішньовенно у пацієнтів із МДС (Додатковий матеріал, таблиця S5). Зовсім недавно ефективність SI (28 мг / добу) на підтримку еритропоетичної відповіді на оригінальний (група А) або біоподібний (група В) епоетин-а вивчали у 92 пацієнтів із МДС та рефрактерною анемією. Пацієнти також отримували вітамін В12 (400 мг / день перорально) та левофолінат кальцію (7,5 мг / день перорально), щоб уникнути дефіциту факторів дозрівання [85]. Швидкість відповіді (як визначено збільшенням $Hb > 1,5$ г / дл через 3 місяці лікування епоетином) була однаковою в обох групах (50% та 43% відповідно) і вищою, ніж у літературі [86], що дозволяє припустити ефективність перорального введення SI.

У невеликій вибірці молодих жінок із хронічною запальною анемією внаслідок аутоімунних захворювань (системний червоний вовчак, ревматична фіброміалгія, коннективіт) ефективність SI (60 мг / день, $n = 9$) порівнювали з ефективністю СЗ (210 мг / день) протягом 3-місячного курсу [86]. Не було відмінностей у вихідному рівні Hb (8,5 г / дл проти 9,0 г / дл відповідно), статусі заліза (% TSAT, феритин) або маркерах запалення (СРБ). Порівняно з СЗ, SI призвів до значного поліпшення рівня Hb (11,5 г / дл проти 9,5 г / дл відповідно) та феритину (260 нг / мл проти 100 нг / мл відповідно). Крім того, SI, але не СЗ, був пов'язаний зі значним зниженням рівня ШОЕ та СРБ [87].

Кровотеча також є частою причиною анемії у відділенні медицини внутрішніх органів, оскільки переливання еритроцитів є лікуванням за замовчуванням, але в багатьох випадках ми могли б доглядати за пацієнтами, не вдаючись виключно до компонентів крові. Нещодавнє дослідження охопило 90 пацієнтів із середньо-важкою формою ЗДА через непухлинні шлунково-кишкові або гінекологічні кровотечі без запалення, але з непереносимістю / рефрактерністю до СЗ [88]. Пацієнтів рандомізували для отримання високої дози SI (120 мг / добу протягом одного місяця; група SI; $n = 45$), з їжею або антацидною терапією або без неї, або СЗ внутрішньовенно (62,5 мг / добу, поки не покрили

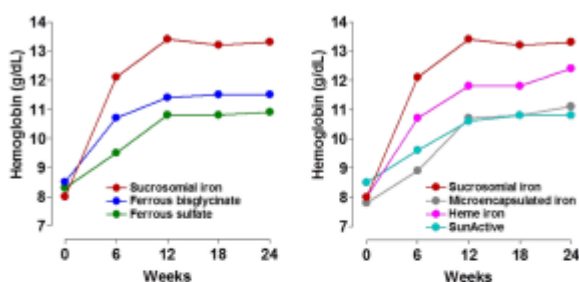
загальний ідентифікатор; група SI; n = 45). Не було відмінностей у вихідній концентрації Hb (8,5 г / дл проти 8,2 г / дл, відповідно для груп SI та ГЗ), і обидва способи лікування були однаково ефективними у збільшенні Hb (12,0 г / дл проти 12,5 г / дл, через 4 тижні відповідно) (Таблиця 2), хоча витрати на лікування були значно нижчими при пероральному SI (120 євро / місяць), ніж для в/в глюконату заліза (300 євро / місяць). Побічні дії препарату спостерігались у 12 (26%) пацієнтів із групи SI (біль у епігастрії, діарея) та у 10 (22%) із групи ГЗ (гіпотонія, кропив'янка, головний біль), але жоден пацієнт не потребував переливання крові (Таблиця 2). Ці дані, мабуть, підтверджують дані, отримані у випадку добавки SI у кількох серіях та у спостережних дослідженнях пацієнтів із ЗДА різного походження (переважно кровотеча) (Додатковий матеріал, таблиця S5).

В іншому багатоцентровому дослідженні 300 пацієнтів із середньо-важкою ЗДА (Hb <11 г / дл, феритин <30 нг / мл) через шлункову (44%) або кишкову (56%) кровотечу були рандомізовані 1: 1: 1: 1: 1: 1 для прийому 60 мг елементарного заліза на добу перорально СЗ, мікрокапсульованого заліза (сакратне залізо), мікронізованого пірофосфату заліза (SunActive®), SI, гемінового бісгліцинованого заліза або бісгліцинованого заліза. Характеристика пацієнтів та час спостереження (12-24 тижні) були однаковими у всіх шести групах. Порівняно з будь-яким іншим випробуваним препаратом перорального заліза, SI призвів до стабільно більшого росту Hb з 6 тижня як для всієї досліджуваної популяції (рис. 7А), так і для підгрупи пацієнтів із запаленням (високий рівень СРБ) (рис. 7В). На 24 тижні середні концентрації Hb у пацієнтів, які отримували SI, становили 13,2 г / дл у цілому та 12,5 г / дл для високої підгрупи СРБ. Частота побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту була низькою для всіх препаратів (6-12%), за винятком СЗ (30%). Тому серед різних пероральних препаратів заліза, випробуваних у цій популяції пацієнтів, SI показав найшвидшу та найбільшу ефективність у корекції ЗДА, що було більш очевидним у пацієнтів із високими значеннями СРБ [89].

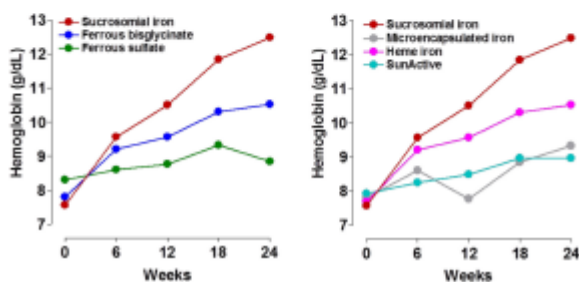
А. Усі хворі на анемію

Б. Анемічні пацієнти з високим СРБ

A. All anemic patients



B. Anemic patients with high CRP



- Сукросомальне залізо
- Бігліцинат заліза

- Сульфат заліза

- Гем залізо

- SunActive®

Рисунок 7. Порівняльна ефективність різних пероральних препаратів заліза для лікування анемії середньої та важкої ступеня, спричиненої кровотечею. SunActive®, мікронізований пірофосфат заліза. Кожна пероральна композиція заліза була протестована у 60 пацієнтів (Дані взяті з посилання [89]).

5.7. Хірургія

Передопераційна анемія є частим явищем серед пацієнтів, яким призначено велику планову операцію (30-40%) [13], а також є незалежним фактором ризику поганого результату (збільшення рівня захворюваності, смертності та реадмісії) та тривалого терміну перебування в лікарні [12], а також посилює шкідливі наслідки втрати крові та переливання еритроцитів. Післяопераційна анемія спостерігається ще частіше, на неї страждає до 80-90% пацієнтів [90].

Абсолютний дефіцит заліза та секвестрація заліза є головними причинами передопераційної анемії (70% випадків), тоді як пов'язані з хірургічними операціями крововтрати та запалення можуть індукувати та / або підтримувати післяопераційну анемію [13]. Дефіцит гематину без анемії також частий і може перешкоджати передопераційній оптимізації Hb та / або відновленню після післяопераційної анемії.

Як фактори ризику, що піддаються модифікації, перед будь-якою серйозною операцією слід виявляти, класифікувати та лікувати анемію (Hb <13 для обох статей) та гематинічну недостатність перед операцією [21]. Однак роль передопераційних пероральних добавок заліза у лікуванні ДЗ, ФДЗ або ЗДА у цих популяцій пацієнтів мало досліджена, хоча наявні дані свідчать, що вони не є корисними в післяопераційному періоді [21,24,90].

Ретроспективне дослідження оцінило ефективність передопераційного призначення SI у 200 парно згрупованих пацієнтів, які пройшли протезування з хірургічним втручанням на стегнах (2106), з точки зору вимог до переливання крові, тривалості перебування в лікарні та відновлення Hb після операції [91]. Передопераційне доповнення заліза за допомогою SI (30 мг / день протягом 3-4 тижнів, передопераційно) пропонувалось 100 пацієнтам з Hb 12-13,5 г / дл для жінок або 13-14 г / дл для чоловіків та ферритином <100 нг / мл (ID) або ферритином > 100 нг / мл, якщо підвищений рівень СРБ або TSAT <20% (ФДЗ). Ще 100 пацієнтів з однаковими демографічними та лабораторними характеристиками, які не отримували SI, служили контрольною групою. Порівняно з контрольною групою (відсутність добавок заліза), доповнення SI призвело до зменшення кількості перелитих одиниць (0 одиниць проти 7 одиниць відповідно) та тривалості перебування в лікарні (4 дні проти 6,5 днів відповідно), з орієнтовною економією коштів 1763 євро/на пацієнта. Крім того, більш високий рівень Hb спостерігався у групі SI, через 30 днів після виписки ($13,4 \pm 1,5$ проти $10,2 \pm 1,2$, відповідно). Очевидно, що підтверджувальне рандомізоване контрольне дослідження щодо корисних ефектів добавок SI є обов'язковим.

У цьому відношенні триває CardioSideral Heart Surgery (NCT03560687), проспективне дослідження 1000 послідовних пацієнтів, які перенесли хірургічні втручання на серці, рандомізовані з добавкою SI, або з відсутністю лікування (контролю). Основною змінною його результату є зниження швидкості трансфузії, але також будуть оцінені зміни параметрів Hb та заліза, кількість одиниць, які переливають, якість післяопераційного життя (6-хвилинний тест на ходьбу), переносимість та економічна ефективність SI.

Таблиця 2. Ефективність та переносимість заліза Sucrosomial® у різних клінічних умовах (9 досліджень, 513 пацієнтів).

Автор [посилання] (рік) Тип дослідження	Популяція охоплена дослідженням	Лікувальний компонент (доза) Тривалість	Початковий рівень Hb (г / дл)	Остаточний рівень Hb (г / дл)	Початковий рівень Феритину (нг / мл)	Остаточний рівень Феритину (нг / мл)	Початковий рівень насичення трансферином (%)	Остаточний рівень насичення трансферином (%)	ГЗ Побічні ефекти
Parisi et al. [60] (2017) RCT	80 неанемічних вагітних жінок 12-14 тижнів	Контроль, відсутність заліза (n = 20) C3 (30 мг / день) (n = 20) SI (14 мг / день) (n = 20) SI (28 мг / день) (n = 20) До післяпологового 6 тижня	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 пацієнти з пухлиною	SI (30 мг / день) + DEPO (500 мкг / 3 тижні) FG (125 мг / тиждень внутрішньовенн о) + DEPO (500 мкг / 3 тижні) 2 місяці	9.4 9.2	12.7 12.9	-	-	-	-	3% 0%
Pisani et al. [50] (2014) RCT	99 пацієнтів із хронічними захворюванням и нирок	SI (30 мг / день) (n = 66) FG (125 мг / тиждень IV, ЗДЗ: 1000 мг) (n = 33) 3 місяці	10.8 10.7	11.4 11.7	71 68	86 239	16.5 17.0	18.3 21.5	12% 18%
Bastida et al. [74] (2016)	46 пацієнтів із запальними захворюванням	CI (30 мг / добу) 3 місяці	11.2	11.8*	14.3	16.0	8.7	16.2	11%

Case series	и кишечника, які не переносять СЗ								
Stuklov et al. [75] (2018) Observational	40 пацієнтів із запальними захворюванням и кишечника	SI (60 мг / день) (n = 25) СЗ (100 мг / сеанс, 500-1000 мг) (n = 15) 3 місяці	10.1 10.0	11.8 11.8	-	-	-	-	№
Elli et al. [48] (2016) Observational	34 хворих на целиакию	SI (30 мг / день) непереносимість СЗ (n = 18) СЗ (105 мг / добу) (n = 16) 3 місяці	10.0 10.0	12.1 12.3	12 всі	-	11 всі	-	Не втсановлен о
Farinati et al. [78] (2018) Case series	20 пацієнтів з аутоімунним атрофічним гастритом	SI (120 мг / день, натщесерце або під час їжі) 8 тижнів	10.5	12.5	7	27	8	18	10%
Ciudmetal. [49] (2017) Case-control	40 жінок після баріатричної операції	SI (28 мг / день) (n = 20) в\в (сахароза заліза 300 мг) (n = 20) 3 місяці	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] (2016) RCT	90 хворих на ЗДА через кровотечу	SI (120 мг / добу) (n = 45) ГЗ (62,5 мг / добу в / в для покриття внутрішньовенн ої терапії) (n = 45) 4 тижні	8.5 8.3	12.0 12.5	5 7	-	-	-	26% 22% **

ДЕПО, дарбепоетин; ГЗ, глюконат заліза; СЗ, сульфат заліза; ШКТ, шлунково-кишковий; ЗЗК, запальні захворювання кишечника; ЗДА, залізодефіцитна анемія; в\в, внутрішньовенно; ЧКВ, черезшкірне коронарне втручання; РКД, рандомізоване контрольоване дослідження; SI, Sucrosomial®; ЗДЗ, загальний дефіцит заліза; TSAT, насичення трансферином. * Одужання від ЗДА: 25,7%, поліпшення якості життя (EuroQoL) складає 60,9 на початковому рівні до 65,5 на кінець періоду дослідження; ** Гіпотонія, кропив'янка, головний біль.

6. Ефективність сукрозоміального заліза: огляд

Найбільш відповідні докази щодо біодоступності, переносимості та ефективності перорального SI в різних доклінічних та клінічних умовах були представлені у вигляді лекцій або повідомлень на 3-му, 4-му, 5-му та 6-му Міжнародних багатопрофільних курсах з питань залізодефіцитної анемії та інших міжнародних зустрічах. Однак зростаюча кількість досліджень вже опубліковано як повні рецензовані статті [40,42,47-51,60,69,85,91].

Характеристики та результати ряду клінічних досліджень зведені в таблицю 2.

Доклінічні дослідження чітко продемонстрували, що SI має унікальні структурні, фізико-хімічні та фармакокінетичні характеристики. Наявність сукрестера надає SI гастрорезистентність, захищає його тривалентне пірофосфатне залізо від ферментативного відновлення та сприяє його всмоктуванню через епітелій кишечника незалежним шляхом DMT-1, який в значній мірі опосередковується М-клітинами. Все це дозволяє оральному SI мати високу біодоступність заліза та низьку шлунково-кишкову токсичність.

Аналіз наявних клінічних доказів, мабуть, підтверджує оральний SI як нову дійсну можливість добавки заліза, яка є більш зручною, ефективною (менші дози, більші прирости Hb та / або краще поповнення запасів заліза) і переносимою формою, ніж традиційні оральні солі заліза (Таблиця 2). Також було продемонстровано, що сукрозоміальне залізо має подібну ефективність, з меншими ризиками, у клінічних умовах, де внутрішньовенне залізо було звичайним варіантом лікування (наприклад, ХХН, рак, баріатрична хірургія тощо) (Таблиця 2).

Таким чином, введення перорального SI стає цінним першим варіантом лікування неускладненого дефіциту заліза, особливо для осіб, які не переносять солі заліза, або тих, для кого солі заліза неефективні. Більше того, оральний SI слід також розглядати як альтернативу внутрішньовенному залізу для початкового та / або підтримуючого лікування у різних групах пацієнтів. Тим не менш, необхідні рандомізовані контрольні дослідження відповідного масштабу для підтвердження перспективних результатів, отриманих при пероральному прийомі SI в різних клінічних умовах.

Додаткові матеріали: Наведені нижче відомості доступні в Інтернеті за адресою <http://www.mdpi.com/1424-8247/11/4/97/s1>, Таблиця S1: Введення сукрозоміального заліза (SI) у онкологічних пацієнтів (10 досліджень, 241 пацієнт), Таблиця S2: Введення сукрозоміального заліза (SI) пацієнтам із хронічною хворобою нирок (ХХН) (11 досліджень, 294 пацієнти), Таблиця S3: Введення сукрозоміального заліза (SI) пацієнтам із захворюваннями шлунково-кишкового тракту (7 досліджень, 122 пацієнти), Таблиця S4: Введення сукрозоміального заліза (SI) хворим на кардіологію (8 досліджень, 161 пацієнт), Таблиця S5: Введення сукрозоміального заліза (SI) у медицині внутрішніх хвороб (10 досліджень, 236 пацієнтів).

Авторські внески : Усі автори зробили значний внесок у задум або дизайн роботи; збір, аналіз або інтерпретація даних; та / або написання або суттєвий перегляд рукопису. Крім того, усі автори схвалили подану версію та погоджуються нести особисту відповідальність за власний внесок автора та за те, щоб забезпечити відповідність питанням, що стосуються точності або цілісності будь-якої частини роботи, навіть тих, в яких автор особисто не був залучений, належним чином досліджені, вирішені та задокументовані в літературі.

Фінансування: Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Подяка: Ми вдячні всім дослідникам, експертам та лікарям, які брали участь у клінічних дослідженнях та основних дослідних роботах пов'язаних з із Sucrosomial® iron (SI), сприяючи вивченню його властивостей, механізму дії та ефективності.

Конфлікт інтересів: С.Г.-Р. не має про що заявляти; Е.Б. є працівником Alesco S.r.l.; Г.Т. є працівником Pharmanutra S.p.A.; М.М. отримав гонорари від галузі, за консультації, лекції та / або оплату ділових подорожей від Pharmacosmos, Vifor Pharma, Zambon, Pharmanutra, Sandoz та Celgene, а також є членом редакційної ради журналів Revista Espanola de Anestesiologia y Reanimacion, Medicina Intensiva та "Blood Transfusion".

Скорочення

ААГ, аутоімунний атрофічний гастрит; АХЗ (АСІ), анемія хронічного запалення; AntiH2, антагоністи рецепторів гістаміну H2; AUC, площа під кривою; BPDS, батофенантролін дисульфонова кислота; CASO2, клітинна лінія раку товстої кишки людини; CD, целиакія; ХСН, застійна серцева недостатність; АСХ (СІА), анемія, спричинена хіміотерапією; ХХН, хронічні захворювання нирок; Смах, максимальна концентрація в плазмі; СРБ, С-реактивний білок; ДЕПО, дарбепоетин; ДМТ-1, транспортер двовалентного металу-1; DSS, декстран натрію сульфат; ESA, стимулюючий засіб для еритропоезу; FCM, заліза карбоксимальтоза; FeASC, чорний аскорбат; FeBIS, бісгліцинат заліза; FeDEX, заліза декстран; FeEDTA, залізний етилен-діамін-тетра-ацетат; FePYR, пірофосфат заліза; ГЗ, глюконат заліза; FІ, двовалентне залізо; FID, функціональний дефіцит заліза; СЗ, сульфат заліза; FXT, ферумокситол; ШКТ, шлунково-кишковий тракт; Hb, гемоглобін; Д-ХХН, ХХН, що залежить від гемодіалізу; ЗЗК, запальні захворювання кишечника; ІД, дефіцит заліза; ЗДА, залізодефіцитна анемія; СТІЙКА ЗДА, залізонетривала залізодефіцитна анемія; SI, сахароза заліза; ISM, ізомальтозид заліза 1000; в\в, внутрішньовенно; LMWID, низькомолекулярний декстран заліза; М-клітина, мікроскладова клітина пластирів Пейера (клітина РаджіБ); МСН, середній корпускулярний гемоглобін; MCV, середній корпускулярний об'єм; МСД, мієлодисплазія; NCGS, чутливість до целиакії; НД-ХХН хронічна хвороба нирок - що не залежить від гемодіалізу; ЧКВ, черезшкірне коронарне втручання; ІПП, інгібітори протонної помпи; RCT, рандомізоване контрольоване дослідження; SI, препарат сукросомального заліза; Socs3, супресор сигналізації цитокінів 3; ЗДЗ, загальний дефіцит заліза; TSAT, насичення трансферіном; VAS, візуальна аналогова шкала; ВООЗ, Всесвітня організація охорони здоров'я.

Список літератури

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.; Javidroozi, 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.; Liumbruno, 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.; Liumbruno, 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.; Liumbruno, 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. Tolkien, 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-H3DAlgo, 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. Rimón, 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.; Liumbruno, 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.; Liumbruno, 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-Rvezv 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.; Veszeka, 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.; Cannavò, 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. Bast3ДA, 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.; Liumbruno, 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 improvement assessment study. *Int. Orthop.* **2018**, 1-8. [Epub ahead of print]. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]