

КЛИНИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

ПЕРОРАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДВУХВАЛЕНТНОГО И ТРЕХВАЛЕНТНОГО ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА

PALACIOS SANTIAGO

Instituto Palacios. Salud y Medicina de la Mujer
Madrid. España**Реферат**

Железодефицитная анемия представляет собой важную проблему общественного здравоохранения, особенно у младенцев, маленьких детей, беременных женщин и женщин с обильными менструациями. Пероральный прием препаратов железа является дешевым, безопасным и эффективным способом повышения уровня гемоглобина и восстановления запасов железа для профилактики и коррекции дефицита железа. Существует множество доступных препаратов, однако они отличаются дозировкой, формой выпуска (быстрое или пролонгированное высвобождение) и химическим составом (содержащие двухвалентное (Fe^{2+}) или трехвалентное железо (Fe^{3+})). На сегодняшний день дебаты по поводу преимуществ двух- и трехвалентного железа продолжается.

В этом обзоре литературы оцениваются переносимость и эффективность препаратов двухвалентного по сравнению с препаратами трехвалентного железа. Мы сосредоточились на исследованиях, сравнивающих сульфат двухвалентного железа и полимальтозный комплекс трехвалентного железа – две преобладающие формы использования. Текущие данные показывают, что применение препаратов сульфата двухвалентного железа с пролонгированным высвобождением независимо от показаний остается общепринятым и стандартным лечением дефицита железа благодаря их хорошей биодоступности, эффективности и переносимости, продемонстрированных в нескольких крупных клинических исследованиях.

Ключевые слова: железодефицит, анемия, двухвалентное железо, трехвалентное железо, биодоступность.

ВВЕДЕНИЕ

Железодефицитная анемия (ЖДА) является состоянием, которое вызвано недостатком железа. ЖДА развивается, когда доступного железа недостаточно, чтобы поддерживать нормальное состояние эритроцитов, и является наиболее распространенным типом анемии [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [2], дефицит железа является самой распространенной формой недостаточного питания в мире, затрагивающим около 2 млрд человек, что соответствует 25% населения мира. Дефицит железа широко распространен в развивающихся странах, где он представляет собой важную проблему общественного здравоохранения, но также часто встречается в западных странах, особенно в таких группах населения, как младенцы, маленькие дети, женщины с обильными менструациями, а также у беременных и женщин после родов [3].

Женщины подвергаются высокому риску развития ЖДА во время беременности в связи с возрастающими потребностями в железе [4, 5]. ЖДА независимо повышает заболеваемость и смертность [6]. Во Франции большое эпидемиологическое исследование (SUVIMAX) [7] показало, что около 93% женщин име-

ют недостаточное потребление пищевого железа, из них 23% женщин репродуктивного возраста имеют дефицит железа, 4% из которых страдают анемией.

Общие причины дефицита железа включают недостаточное потребление пищевого железа, недостаточную утилизацию его в организме при хронических и воспалительных заболеваниях, нарушение всасывания железа или избыточную потерю железа. В подавляющем большинстве случаев причины ЖДА приводят к анемии, которые одновременно можно и предотвратить, и устранить путем назначения препаратов железа или уменьшения потерь железа.

Железо необходимо организму для транспорта кислорода, клеточного роста и выживания. В организме взрослого человека содержится в среднем 3,5 г железа (приблизительно 4 г для мужчин и 3 г для женщин). Большинство железа в организме используется в виде гемоглобина (2,1 г), небольшое количество – в клеточном синтезе белка (миоглобина, цитохром) или циркулирует в плазме, связанное с трансферрином [7]. Гомеостаз железа регулируется через его кишечную абсорбцию или через реутилизацию железа, уже присутствующего в организме. Особенностью метаболизма железа является отсутствие физиологического механизма его выведения из организма после усвое-

ния. Только 1 мг железа теряется в день у мужчин и 2 мг во время менструации у женщин (через кровь и потерю эпителиальных клеток слизистых оболочек).

Для поддержания адекватного снабжения организма железом для синтеза гемоглобина 20 мг железа ежедневно реутилизируется, переходя от стареющих эритроцитов, которые удаляются из кровотока, к новым клеткам в костном мозге [8]. Железо, содержащееся в старых клетках, доставляется к трансферрину макрофагами для доставки к костному мозгу. Диета обеспечивает 10–20 мг в день нужного количества железа в виде гемового (в основном в красном мясе) и негемового (белое мясо, овощи и злаки). Здоровые взрослые получают приблизительно от 10% до 15% этого железа в своем рационе, но усвоение железа зависит от его запасов в организме, типа железа в рационе (в виде гемового и негемового) и других пищевых факторов, которые могут увеличить или уменьшить усвояемость железа. Гемовое железо очень эффективно усваивается организмом, в то время как негемовое железо всасывается только от 1% до 7% [9].

Поскольку негемовое железо присутствует в пище в основном в виде трехвалентного железа, оно должно быть трансформировано в двухвалентную форму (Fe^{2+}) перед усвоением энтероцитами пищеварительного тракта [10]. Около 1–2 мг/день необходимы для баланса потери железа с мочой, потом и стулом.

Гормон гепцидин регулирует гомеостаз железа путем контроля ферропортина посредством высвобождения железа из энтероцитов и макрофагов [11]. Для лечения ЖДА текущие клинические гайдлайны рекомендуют дозы от 60 до 120 мг элементарного железа в день в течение как минимум 3 мес. у подростков и взрослых, включая беременных женщин [12]. Учитывая, что диетическими средствами трудно удовлетворить повышенную потребность в железе во время беременности [13], большинство международных и национальных организаций здравоохранения [14] рекомендуют прием пероральных препаратов железа во время беременности. Рекомендуемая доза для профилактики ЖДА у беременных составляет, как правило, 60 мг элементарного железа в день, принимаемые в период беременности, или в течение 6 мес после родов для женщин, которые не получали препараты железа во втором триместре беременности [15]. Международные организации, включая ВОЗ и ЮНИСЕФ, рекомен-

дуют применение пероральных препаратов железа у детей и подростков в странах, где распространенность анемии среди населения составляет более 40% [16].

После того как основная причина ЖДА определена, а лечение проведено, заместительная терапия железом необходима для корректировки уровня гемоглобина и пополнения запасов железа. С практической точки зрения пероральный путь является первым выбором для пополнения запасов железа, поскольку он позволяет использовать физиологический механизм усвоения и, следовательно, может предотвратить развитие осложнений и риска перенасыщения железом, о которых сообщается при внутривенном введении железа. На рынке доступны многие пероральные препараты железа, однако наиболее часто используются сульфат двухвалентного железа (СЖ) и препараты трехвалентного железа с полимальтозным комплексом (ПМК). Большинство из этих препаратов различаются по своей биодоступности, эффективности, частоте побочных эффектов и стоимости. Здесь мы рассматриваем данные, имеющиеся в литературе, относительно эффективности и переносимости препаратов, содержащих двухвалентное и трехвалентное железо, которые в настоящее время используются в клинической практике с особым акцентом на препараты СЖ с замедленным высвобождением в сравнении с ПМК, которые являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов железа в мире.

БИОДОСТУПНОСТЬ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ДВУХ- И ТРЕХВАЛЕНТНОГО ЖЕЛЕЗА

Железосодержащие препараты, доступные на рынке, широко варьируют по дозировке и химическому составу железа (Fe^{2+} и Fe^{3+}), содержащегося в препарате, а также по галенической форме железа (быстрое и пролонгированное высвобождение). Тем не менее, в клинической практике двухвалентные соли железа, такие, как СЖ, глюконат железа, фумарат железа, используются более широко и являются предпочтительными по сравнению с препаратами трехвалентного железа, так как соответствуют рекомендациям ВОЗ [17–19]. Препараты СЖ обычно обладают хорошей биодоступностью (от 10% до 15%), в то время как биодоступ-

Различия между пероральными препаратами двух- и трехвалентного железа

Железосодержащие препараты	Комментарии
<i>Двухвалентные</i>	
Фумарат железа (Fe^{2+})	Частота побочных эффектов выше, если препарат без пролонгированного высвобождения железа
Глюконат железа (Fe^{2+})	
Сульфат железа (Fe^{2+})	
Глицин-сульфат железа (Fe^{2+})	
<i>Трехвалентные</i>	
Железа протейн сукцилат (Fe^{3+})	Хуже абсорбция
Полимальтозный комплекс железа (Fe^{3+})	Более дорогие Большая кратность приема

ность препаратов трехвалентного железа в 3–4 раза меньше, чем у обычных СЖ [20]. Это связано с очень низкой растворимостью трехвалентного железа в щелочной среде и тем, что трехвалентное железо должно быть преобразовано в двухвалентное до всасывания (таб-лица). Среди препаратов двухвалентного железа, СЖ остается стандартом лечения дефицита железа, учитывая приемлемую переносимость, высокую эффективность и низкую стоимость.

Прогресс в области пероральных препаратов железа привел к появлению препаратов с пролонгированным высвобождением активного вещества с новыми галеновыми формами, которые могут улучшить желудочно-кишечную переносимость и повысить биодоступность. Из этих соединений наиболее изученным и используемым является Тардиферон с пролонгированным высвобождением сульфата железа, в таблетке которого содержится 80 мг элементарного железа. В этом препарате полимерный комплекс окружает ионы Fe^{2+} , формируя матрицу, которая контролирует наличие ионов Fe^{2+} в отдельных участках пищеварительного тракта в соответствии с их абсорбционной способностью. После абсорбции железа максимальная концентрация в крови достигается приблизительно через 7 ч и остается повышенной в течение 24 ч. В исследовании, проведенном Kaltwasser и соавторами [21], биодоступность Тардиферона сравнивалась с двухвалентными препаратами с непролонгированным высвобождением железа у 18 здоровых добровольцев с использованием стабильного изотопа железа ^{54}Fe . В исследовании не было найдено никаких различий в кишечной абсорбции железа на 21-й день между двумя препаратами. Кроме того, после двух месяцев лечения уровень гемоглобина достиг базовых значений в обеих группах наблюдения.

Мальтофер/Феррум Хаусман/Ферранина представляют собой трехвалентное железо для перорального приема (100 мг железа) в сочетании с ПМК. Эта структура, как полагают, улучшает стабильность и мобильность ионов трехвалентного железа для абсорбции через слизистую оболочку кишечника в физиологических условиях по сравнению с обычными соединениями железа [22]. Хотя в некоторых сообщениях указывалось, что биодоступность железа из ПМК для синтеза гемоглобина сопоставима с двухвалентными препаратами, такими, как СЖ [23–25], многие исследования показали низкую эффективность железа из ПМК [26–30].

Mehta [31] был первым, кто публиковал описание клинических случаев, в которых пациенты не отвечали на терапию ПМК [25, 26]. В 2003 году он опубликовал отчет о 27 пациентах с ЖДА, которые не реагировали на терапию ПМК, проводимую в течение от 4 до 52 недель, и показал у тех же пациентов ответную реакцию на введение fumarата железа от 4 до 13 нед. Аналогичные данные были получены в исследовании Ruiz-Argu Elles и соавторов [30], которое показало, что среди 240 пациентов с диагнозом ЖДА, получав-

ших перорально ПМК, 75 (31%) были не чувствительны к терапии. Средние уровни гемоглобина при направлении больных на исследование после приема ПМК составило 10,3 г/дл. После применения перорально fumarата железа в течение от 1 до 14 мес. уровень гемоглобина увеличился в среднем до 12,5 г/дл ($p < 0,01$).

Kaltwasser и соавторы [32] также при сравнении препаратов трехвалентного и двухвалентного железа указали на значительные различия в биодоступности меченых ^{59}Fe III полимальтозного гидроксида по сравнению с ^{59}Fe препаратов двухвалентного железа (аскорбат железа или препараты с быстрым выделением СЖ). Всасывание железа в кишечнике при приеме натощак, если судить по ^{59}Fe во всем организме и одновременной оценке железа в плазме, было низким для Fe III комплекса ($1,2 \pm 0,1\%$) по сравнению с аскорбатом железа ($43,7 \pm 7,1\%$). Прием после еды не влияет на абсорбцию двухвалентных препаратов, в то время как у Fe III комплекса увеличивается до $8,8 \pm 4,7\%$. Однако ежедневное увеличение концентрации гемоглобина после эквивалентной терапевтической дозы 100 мг элементарного железа в течение 28 дней было больше у двухвалентных препаратов по сравнению с Fe III гидроксид-полимальтозным комплексом ($1,1 \pm 0,3$ г/л против $0,68 \pm 0,2$ г/л). Аналогичные наблюдения были опубликованы Malhotra и соавторами [33] и Heinrich и соавторами [34] касательно низкой биодоступности трехвалентных препаратов. Nielsen и соавторы [35] не обнаружили увеличения гемоглобина у 9 пациентов, получавших от 100 мг до 300 мг ПМК до еды в течение 4-недельного периода лечения. С другой стороны, последующее лечение сульфатом железа (100, 200 мг/день) привело к значительному увеличению уровня гемоглобина ($0,15$ – $0,23$ г/дл в день). В другом исследовании, проведенном Nielsen и соавторами [36], 33 пациента с хроническим геморрагической ЖДА (Hb < 12 г/дл, ферритина в сыворотке < 12 мкг/дл) получали Тардиферон (1 таблетка в день) в течение 6–10 недель. В течение этого периода наблюдалось значительное увеличение концентрации гемоглобина и ферритина (в среднем концентрация гемоглобина увеличилась с $10,2 \pm 1,6$ до $12,5 \pm 1,5$ г/дл; ферритина – с 9 ± 11 до 31 ± 23 мкг/дл), указывая на то, что некоторые препараты с пролонгированным высвобождением железа могут обеспечить относительно высокую биодоступность и являются эффективными в лечении ЖДА, даже в случае хронического кровотечения. Только в одном слепом рандомизированном исследовании с двойной имитацией, проведенном Langstaff и соавторами [37], сравнивали эффективность и переносимость препаратов ПМК (Феррум Хаусман, 200 мг элементарного железа / день) со стандартными препаратами СЖ (180 мг элементарного железа / день). Оба были назначены 126 взрослым пациентам в течение 9 недель. Прием СЖ привел к значительно более высокому увеличению уровня гемоглобина по сравнению с Феррум Хаусман через 3 и 6 недели. На 9-й неделе разница между груп-

пами не была статистически значимой. Другие выводы относительно недостаточной эффективности ПМК по сравнению с СЖ были сообщены в исследованиях, проведенных в группах риска анемии, таких, как дети, беременные женщины и пожилые люди. Два больших рандомизированных исследования оценивали эффективность и переносимость ПМК по сравнению с СЖ при лечении ЖДА у детей. В первом исследовании [38] принимали участие 118 детей, которые были рандомизированы для перорального приема либо ПМК либо СЖ в равной дозе 6 мг/кг/день до еды в течение одного месяца. Увеличение гемоглобина через один месяц после начала терапии было значительно выше в группе детей, получивших СЖ ($9,44 \pm 0,67$ г/дл) по сравнению с группой пациентов, получивших ПМК ($8,67 \pm 0,73$ г/дл). Кроме того, у около 21% детей в группе ПМК после лечения уровень гемоглобина снизился по сравнению с исходными значениями. О недостаточной эффективности применения ПМК у 100 детей с анемией, получивших 4 мг/кг/день железа на протяжении 2-месячного периода лечения также сообщили Nalotiotis и Papanastasiou [39]. Эффективность ПМК в лечении ЖДА во время беременности не была хорошо изучена, были получены противоречивые результаты [40–42]. С другой стороны, суточной дозы 80 мг элементарного железа, содержащейся в одной таблетке препарата Тардиферон, было достаточно для восстановления запасов железа в послеродовом периоде, как показано в исследовании Мага и соавторов [43]. У пожилых пациентов с дефицитом железа похожие выводы о низкой эффективности ПМК были сообщены Сандерсом [44].

ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ДВУХВАЛЕНТНОЕ И ТРЕХВАЛЕНТНОЕ ЖЕЛЕЗО

Побочные эффекты при приеме препаратов железа являются общей проблемой в лечении пациентов с дефицитом железа. Расстройства пищеварительного тракта, такие, как тошнота, изжога, боль, запор, диарея, являются наиболее частыми побочными эффектами независимо от типа препарата железа. Эти побочные явления рассматриваются как ограничивающие факторы для перорального приема препаратов железа, так как они могут повлиять на состояние пациента. Частота желудочно-кишечных побочных эффектов, как сообщалось несколькими авторами, как правило, связана с использованием неоправданно высоких доз железа [45, 46].

В трех больших контролируемых рандомизированных исследованиях было установлено, что частота желудочно-кишечных побочных эффектов была ниже от препаратов с контролируемым высвобождением железа по сравнению с обычными препаратами солей железа [47–49]. В таких препаратах железо высвобождается медленнее из-за действия желудочной кислоты на матрицу, содержащую СЖ, тем самым уменьшая

нагрузку на пищеварительный тракт и, следовательно, приводя к меньшей частоте побочных эффектов. В системном обзоре 106 исследований, опубликованных до 2008 года, в том числе данных о 10 515 пациентах, получавших различные пероральные препараты железа, Manasanch и соавторы [50] обнаружили, что у препаратов с замедленным высвобождением СЖ (Тардиферон) была статистически значимой низкая частота желудочно-кишечных побочных явлений (3,7%) по сравнению с другими препаратами: СЖ (31,6%), фумаратом железа (44,8%), а также препаратами трехвалентного железа, содержащими железо протеин-сукциниллат (7,0%). Результаты этого исследования ясно показали, что препараты с замедленным высвобождением СЖ переносятся лучше, чем другие препараты, в том числе и содержащие двухвалентное железо.

В исследовании Langstaff и соавторов [37], упомянутом выше (биодоступность/эффективность), при сравнении препаратов ПМК и стандартных препаратов СЖ, которые в эквивалентных терапевтических дозах принимали 126 пациентов, нежелательные явления были зарегистрированы у 12 пациентов (22%) в группе, принимавшей Феррум Хаусман, и у 14 (25%) пациентов в группе, принимавшей стандартный СЖ. Большинство побочных эффектов отмечали в пищеварительном тракте: запоры – у 18% пациентов в группе Феррум Хаусман против 11% в группе стандартного СЖ, и боль в животе – у 10% пациентов в группе Феррум Хаусман против 18% в группе стандартного СЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пероральный прием препаратов железа является стандартным методом лечения у пациентов с дефицитом железа. Соли железа и, в частности, препараты пролонгированного действия являются препаратами выбора, учитывая их высокую эффективность, приемлемую переносимость и низкую стоимость. Препараты с гидроксид-полимальтозным комплексом трехвалентного железа в общем показывают невысокую биодоступность, и их клиническую эффективность еще предстоит установить. Утверждение о превосходстве препаратов двухвалентного железа над препаратами с пролонгированным высвобождением сульфата железа также сомнительно. Только препараты, эффективность и переносимость которых были доказаны, должны быть использованы в лечении дефицита железа.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор был спикером симпозиума или членом консультативного совета для Pierre Fabre, Sanofi Pasteur MSD, Pfizer, Bayer Schering Pharma, Servier, Lilly, Daiichi-Sankyo, Roche, Warner Chilcott, Amgen, Arkopharma и BoehringerIngelheim. Кроме того, автор получил исследовательские гранты и/или консультационные услуги от Pfizer, Servier, Lilly, Daiichi-Sankyo, Amgen, Arkochim и Bayer Schering Pharma.

ЛИТЕРАТУРА

1. J. Adamson, "Iron deficiency and other hypoproliferative anemias," in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, D.L. Kasper, E. Braunwald, A.S. Fauci et al., Eds., chapter 90, part 5, section 2, McGraw Hill, New York, NY, USA, 16th edition, 2005.
2. "Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005," WHO Global database on anaemia, http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf.
3. "Iron deficiency anemia: assessment, prevention, and control," UNICEF/UNU/WHO, Geneva, Switzerland, 2001.
4. A. Krafft, R. Huch, and C. Beymann, "Impact of parturition on iron status in non anaemic iron deficiency," *European Journal of Clinical Investigation*, vol. 33, pp. 919–923, 2003.
5. J. P. Pena-Rosas and F.E. Viteri, "Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4, Article ID CD004736, 2009.
6. A.R. Nissenson, L.T. Goodnough, and R.W. Dubois, "Anemia: not just an innocent bystander?" *Archives of Internal Medicine*, vol. 163, no. 12, pp. 1400–1404, 2003.
7. S. Herberg, P. Preziosi, S. Brianc et al., "A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers in a general population: the SU.Vi. Max study design, methods, and participant characteristics," *Controlled Clinical Trials*, vol. 19, no. 4, pp. 336–351, 1998.
8. M.M. Heeney and N.C. Andrews, "Iron homeostasis and inherited iron overload disorders: an overview," *Hematology/Oncology Clinics of North America*, vol. 18, no. 6, pp. 1379–1403, 2004.
9. T.H. Bothwell, R.W. Charlton, J.D. Cook, and C.A. Finch, *Iron Metabolism in Man*, Blackwell, Oxford, UK, 1979.
10. S. Miret, R. J. Simpson, and A. T. McKie, "Physiology and molecular biology of dietary iron absorption," *Annual Review of Nutrition*, vol. 23, pp. 283–301, 2003.
11. E. H. J. M. Kemna, H. Tjalsma, H. L. Willems, and D. W. Swinkels, "Hepcidin: from discovery to differential diagnosis," *Haematologica*, vol. 93, no. 1, pp. 90–97, 2008.
12. R. J. Stotzfus and M. L. Deryfuss, "Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anaemia," *International Nutritional Anaemia Consultative Group (INACG), World Health Organisation (WHO), United Nations Childrens Fund (UNICEF)*, Washington, DC, USA, 1998, [http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines for Iron supplementation.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines%20for%20Iron%20supplementation.pdf).
13. *The prevalence of anaemia in women: a tabulation of available information*, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1992.
14. "Recommendations for clinical practice - Optimal methods for educating pregnant women," *French National Health Authorities (Haute Autorité de Santé)*, 2005, http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_454394/commentaire-informer-les-femmes-enceintes.
15. "Preventing Iron deficiency in women and children. Background and consensus on key technical issues and resources for advocacy planning and implementing national programs," UNICEF/UNU/WHO/MI. UNICEF, New York, NY, USA, October 1998.
16. P. Nestel and D. Alnwick, "Iron-micronutrient supplements for young children," Summary and conclusions of a consultation held at UNICEF, Copenhagen, Denmark, August 1996.
17. L. Davidsson, P. Kastenmayer, H. Szajewska, R. F. Hurrell, and D. Barclay, "Iron bioavailability in infants from an infant cereal fortified with ferric pyrophosphate or ferrous fumarate," *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 71, no. 6, pp. 1597–1602, 2000.
18. R. Hoffman, E. Benz, S. Shattil et al., *Hematology: Basic Principles and Practice*, chapter 16, Churchill Livingstone/Harcourt Brace & Co, New York, NY, USA, 3rd edition, 2000.
19. E. M. De Maeyer, P. Dallman, J. M. Gurney et al., *Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary healthcare. A guide for health administrators and programme managers*, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1989.
20. J. Nagpal and P. Choudhury, "Iron formulations in pediatric practice," *Indian Pediatrics*, vol. 41, no. 8, pp. 807–815, 2004.
21. J.P. Kaltwasser, C. Hansen, Y. Oebike, and E. Werner, "Assessment of iron availability using stable ⁵⁴Fe," *European Journal of Clinical Investigation*, vol. 21, no. 4, pp. 436–442, 1991.
22. P. Jacobs, L. A. Wormald, and M. C. Gregory, "Absorption of iron polymaltose and ferrous sulphate in rats and humans. A comparative study," *South African Medical Journal*, vol. 55, no. 26, pp. 1065–1072, 1979.
23. P. Jacobs, D. Fransman, and P. Coghlan, "Comparative bioavailability of ferric polymaltose and ferrous sulphate in iron-deficient blood donors," *Journal of Clinical Apheresis*, vol. 8, no. 2, pp. 89–95, 1993.
24. J.R. Bordelaa, R.E. Cicero, M.M. Dibildox, D.R. Sotres, and R.G. Gutierrez, "IPC versus Iron sulphate in the treatment of iron deficiency in infants," *Revue Médicales Pédiatriques*, vol. 67, pp. 63–67, 2000.
25. P. Jacobs, G. Johnson, and L. Wood, "Oral iron therapy in human subjects, comparative absorption between ferrous salts and iron polymaltose," *Journal of Medicine*, vol. 15, no. 5-6, pp. 367–377, 1984.
26. S.Ozsoylu and N.Ozbek, "Bioavailability of iron," *Experimental Hematology*, vol. 19, no. 10, p. 1065, 1991.
27. B.C. Mehta, "Failure of oral iron therapy in treatment of iron deficiency anemia: pharmaceutical iatrogenic cause," *Indian Journal of Medical Sciences*, vol. 55, no. 3, pp. 157–158, 2001.
28. B.C. Mehta, "Iron hydroxide polymaltose: iatrogenic cause of persistent iron deficiency anemia despite continuous iron therapy," *Journal of the Association of Physicians of India*, vol. 50, pp. 279–280, 2002.
29. S.K. Bichile and V. Kumar, "Persistent iron deficiency anemia," *The Journal of the Association of Physicians of India*, vol. 50, pp. 617–618, 2002.
30. G.J. Ruiz-Arguelles, A. Diaz-Hernandez, C. Manzano, and G. J. Ruiz-Delgado, "Ineffectiveness of oral iron hydroxide

- polymaltose in iron-deficiency anemia,” *Hematology*, vol. 12, no. 3, pp. 255–256, 2007.
31. B.C. Mehta, “Ineffectiveness of ironpolymaltose treatment of iron deficiency anaemia,” *Journal of the Association of Physicians of India*, vol. 51, pp. 419–421, 2003.
 32. J. P. Kaltwasser, E. Werner, and M. Niechzial, “Bioavailability and therapeutic efficacy of bivalent and trivalent iron preparations,” *Arzneimittel-Forschung*, vol. 37, no. 1, pp. 122–129, 1987.
 33. S. Malhotra, S. K. Garg, G. K. Khullar et al., “Kinetics of two different iron formulations and their effect on diurnal variation of serum iron levels,” *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, vol. 26, no. 6, pp. 417–420, 2004.
 34. H.C. Heinrich, “Intestinal absorption of ^{59}Fe from neutronactivated commercial oral iron(III)-citrate and iron(III)-hydroxide-polymaltose complexes in man,” *Drug Research*, vol. 37, no. 1, pp. 105–107, 1987.
 35. P. Nielsen, E. E. Gabbe, R. Fischer, and H. C. Heinrich, “Bioavailability of iron from oral ferric polymaltose in humans,” *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, vol. 44, no. 6, pp. 743–748, 1994.
 36. P. Nielsen, R. Kongi, and R. Fischer, “Efficacy of a prolonged-release iron preparation in iron deficiency anaemia,” in *Proceedings of the 16th Wonca European Conference*, 2010.
 37. R.J. Langstaff, P. Geisser, W.G. Heil, and J.M. Bowdler, “Treatment of iron-deficiency anaemia: a lower incidence of adverse effects with Ferrum Hausmann than ferrous sulphate,” *British Journal of Clinical Research*, vol. 4, pp. 191–198, 1993.
 38. A.V. Bopche, R. Dwivedi, R. Mishra, and G.S. Patel, “Ferrous sulfate versus iron polymaltose complex for treatment of iron deficiency anemia in children,” *Indian Pediatrics*, vol. 46, no. 10, pp. 883–885, 2009.
 39. F.A. Haliotis and D.A. Papanastasiou, “Comparative study of tolerability and efficacy of iron protein succinylate versus iron hydroxide polymaltose complex in the treatment of iron deficiency in children,” *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 36, no. 6, pp. 320–325, 1998.
 40. G.C. Rajadhyaksha, S. Shahani, and D. Pawar, “Evaluation of efficacy and tolerability of iron polymaltose complex tablets in iron deficiency anaemia during pregnancy,” *JAMA India*, vol. 3, pp. 53–55, 2000.
 41. P.S. N. Reddy, B.B. Adsul, K. Gandewar, K.M. Korde, and A. Desai, “Evaluation of efficacy and safety of iron polymaltose complex and folic acid (Mumfer) vs iron formulation (Ferrous Fumarate) in female patients with anaemia,” *Journal of the Indian Medical Association*, vol. 99, no. 3, pp. 154–155, 2001.
 42. B.C. Mehta, “Iron hydroxide polymaltose – cause of persistent iron deficiency anemia at delivery,” *Indian journal of medical sciences*, vol. 55, no. 11, pp. 616–620, 2001.
 43. M. Mara, J. Zivny, V. Eretova´ et al., “Changes in markers of anemia and iron metabolism and how they are influenced by antianemics in postpartum period,” *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, vol. 80, no. 2, pp. 142–148, 2001.
 44. J.F. Sanders, “Clinical response to iron-polysaccharide complex in geriatric patients with iron-deficiency anemia,” *Michigan medicine*, vol. 67, no. 11, pp. 726–727, 1968.
 45. F.G. Hayhoe, “Iron preparations for anaemia,” *British Medical Journal*, vol. 1, no. 5180, pp. 1195–1197, 1960.
 46. P.B.B. Gatenby and E.W. Lillie, “Iron-deficiency anaemia in pregnancy,” *The Lancet*, vol. 265, no. 6867, pp. 740–743, 1955.
 47. G. Rybo and L. Solvell, “Side-effect studies on a new sustained release iron preparation,” *Scandinavian Journal of Haematology*, vol. 8, no. 4, pp. 257–264, 1971.
 48. P.C. Elwood and G. Williams, “A comparative trial of slow-release and conventional iron preparations,” *Practitioner*, vol. 204, no. 224, pp. 812–815, 1970.
 49. C. Brock, H. Curry, and C. Hanna, “Adverse effects of ironsupplementation: a comparative trial of a wax-matrix iron preparation and conventional ferrous sulfate tablets,” *Clinical Therapeutics*, vol. 7, no. 5, pp. 568–573, 1985.
 50. J. Manasanch, C. Castelo-Branco, M.J. Cancelo-Hidalgo et al., “Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review,” in *Proceedings of the 16th Wonca European Conference*, 2010.

ORAL PREPARATIONS OF FERROUS IRON AND FERRIC IRON FOR IRON DEFICIENCY TREATMENT

PALACIOS SANTIAGO

Madrid, Spain

Abstract

Iron deficiency anaemia is an important problem of public health care especially for infants, children, pregnant women and women with heavy menstrual bleeding. Oral administration of iron preparations is a cheap, safe and efficient way of increase of haemoglobin level and restoring of iron stock for prevention and correction of iron deficiency. There are many affordable preparations, but they differ in dosage, presentation (rapid or prolonged release) and chemical composition (containing ferrous (Fe^{2+}) iron or ferric (Fe^{3+}) iron). At the moment the disputes on the advantages of ferrous and ferric iron continue.

In this review of literature the tolerance and efficiency of preparations of ferrous iron in comparison with the preparations of ferric iron are evaluated. We have concentrated on the studies comparing ferrous iron sulphate and polymaltosa complex of ferric iron – two prevailing use forms. The current data show that the use of ferrous iron sulphate preparations with prolonged release independent of the indications stays a common and standard treatment of iron deficiency owing to its good bioavailability, efficiency and tolerance demonstrated in several large clinical tests.

Key words: iron deficiency, anaemia, ferrous iron, ferric iron, bioavailability.