

# Ліпосомальне залізо для лікування залізодефіцитної анемії у жінок репродуктивного віку: огляд поточних даних

Параг Бінівале<sup>1</sup>, Бхаскар Пал<sup>2</sup>, Тріпура Сундарі<sup>3</sup>, Горах Мандрупкар<sup>4</sup>, Ніхіл Датар<sup>5</sup>, Амандіп Сінгх Хурана<sup>6</sup>, Аміт Камра<sup>6</sup>, Салман Мотлекар<sup>6\*</sup>, Ріші Джайн<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Відділення акушерства та гінекології, клініка Biniwale, Пуна, Індія

<sup>2</sup>Відділення акушерства та гінекології, Apollo Gleneagles Hospital Ltd., Колката, Індія

<sup>3</sup>Відділ акушерства та гінекології, Інститут медичних наук Крішни, Секундерабад, Індія

<sup>4</sup>Відділення акушерства та гінекології клініки Мандрупкар, Іслампур, Індія

<sup>5</sup>Відділення акушерства та гінекології, лікарня Cloudnine, Мумбаї, Індія

<sup>6</sup>Департамент медичних справ, Wockhardt Limited, Мумбаї, Індія

Email: parag.biniwale@gmail.com, palbas@hotmail.com, drsundari@gmail.com, drmango@rediffmail.com, dmikhail70@hotmail.com, \*smotlekar@wockhardt.com

**Як цитувати цей документ:** Biniwale, P., Pal, B., Sundari, T., Mandrupkar, G., Datar, N., Khurana, AS, Qamra, A., Motlekar, S. and Jain, R. (2018) Ліпосомальне залізо для заліза Дефіцитна анемія у жінок репродуктивного віку: огляд поточних даних. *Відкритий журнал акушерства та гінекології*, 8, 993-1005. <https://doi.org/10.4236/ojog.2018.811100>

**Отримано:** 2 серпня 2018 року

**прийнято:** 8 вересня 2018 року

**Опубліковано:** 11 вересня 2018 року

Авторське право © 2018 авторів і Scientific Research Publishing Inc. Цей твір ліцензовано згідно з міжнародною ліцензією Creative Commons Attribution (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



## Анотація

Залізодефіцитна анемія є найчастішим розладом дефіциту харчування. Традиційне пероральне застосування заліза пов'язане з шлунково-кишковою непереносимістю, що впливає на результати та дотримання режиму лікування. Ліпосомальне залізо пов'язане з підвищеним поглинанням, не викликаючи значних побічних ефектів. У цьому огляді ми обговорили технологію ліпосомального препарату заліза, механізми його всмоктування та клінічні докази його корисності при залізодефіцитних станах у вагітних і невагітних жінок. На основі наявних даних ми порівняли ліпосомальне залізо зі звичайним пероральним залізом. Інкапсуляція мікронізованого заліза в ліпосомах пов'язана з меншим впливом вмісту шлунка, меншою взаємодією з вмістом їжі, відсутністю впливу різних травних соків, спрямована доставка заліза та дозволяє вводити менші дози замість прямого всмоктування без потреби в білкових носіях. Наявні дані свідчать про те, що ліпосомальне залізо значно підвищує рівень гемоглобіну, феритину у вагітних жінок, а також у жінок із дефіцитом заліза.

## Ключові слова

Ліпосомальне залізо, мікрокапсульоване, мікронізоване, дефіцит заліза, анемія, вагітність

## 1. Вступ

Залізо майже повністю всмоктується з дванадцятипалої кишки та виконує безліч фізіологічних функцій, таких як еритропоез, окислювальний метаболізм і клітинна імунна відповідь[1] [2]. Хоча залізо є одним із найпоширеніших елементів на землі, дефіцит заліза є найпоширенішим розладом харчування.[3] [4]. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), 29% усіх жінок репродуктивного віку в усьому світі мають анемію.[5]. Під час вагітності харчові потреби ще більше збільшуються. Серед країн Південної Азії Індія має найвищий тягар залізодефіцитної анемії[6]. Недавнє дослідження, проведене в Індії, повідомило про поширеність анемії під час вагітності у 58,7%.[7]. Інше дослідження, проведене на півночі Індії за участю 3000 вагітних пацієнтів, повідомило про анемію у 86,6% вагітних жінок. Серед них 32,5%, 60,30% і 7,20% мали легку (Hb 10 - 10,9 г/дл), помірну (Hb 7 - 9,9 г/дл) і важку анемію (Hb < 7 г/дл) відповідно[8].

Рекомендована добова доза заліза Індійською радою з медичних досліджень (ICMR) становить 35 мг/добу під час вагітності та 21 мг/добу під час лактації.[9]. Дефіцит заліза під час вагітності має шкідливі наслідки для матері та новонародженого[10]. Традиційно препарати заліза призначають з другого триместру вагітності[11]. Однак погане всмоктування звичайного заліза обмежує його терапевтичну ефективність. Крім того, небажані побічні ефекти, такі як шлунково-кишкова непереносимість (ШКТ) і взаємодія з їжею, перешкоджають дотриманню. Недотримання терапії препаратами заліза пов'язане зі збільшенням поширеності анемії у пізнішій половині вагітності[12].

Інкапсуляція заліза в мікронізованій формі в ліпосоми є недавнім підходом до покращення переносимості та засвоєння заліза. Ця нова багатообіцяюча стратегія доставки заліза перорально пов'язана з більшою абсорбцією в ШКТ, вищою біодоступністю зі зниженою частотою побічних ефектів[13]. Вважається, що через відсутність прямого контакту заліза зі слизовою оболонкою кишечника воно краще засвоюється і переноситься.[13]. Таким чином, добавка ліпосомального заліза під час вагітності може бути корисною для покращення переносимості, комплаєнсу та результатів терапії. У цьому огляді ми обговорюємо клінічні докази використання ліпосомального заліза під час вагітності та невагітних жінок репродуктивного віку, а також його механізми.

## 2. Обмеження традиційної пероральної терапії залізом

Солі заліза, такі як сульфат заліза, фумарат заліза тощо, використовуються для лікування залізодефіцитної анемії. Залізо з цих солей зазвичай поглинається за допомогою різних транспортерів, таких як переносник двовалентного металу 1 (DMT-1)[4]. Основними перевагами цих оральних солей заліза є їх широка доступність і низька вартість. Однак звичайна пероральна терапія залізом пов'язана з низкою обмежень. Непереносимість шлунково-кишкового тракту (нудота, метеоризм, біль у животі, діарея, запор і чорний або смолистий стілець) є найчастішим побічним ефектом, пов'язаним із пероральним прийомом заліза. Мета-аналіз Толкіна та інших, який включав 20 досліджень (n = 3168), виявив, що сульфат заліза був пов'язаний зі значно більшим ризиком побічних ефектів з боку ШКТ порівняно з плацебо (співвідношення шансів (OR) 2,32, p < 0,0001) і внутрішньовенним введенням заліза (OR) 3.3.05 p < 0,0001). З 20 випробувань 7 (n = 1028) були за участю вагітних

жінок, і в цій підгрупі також повідомлялося про значно вищі побічні ефекти з боку ШКТ (OR 3,33,  $p = 0,02$ ). Зведені оцінки різних досліджень показали, що поширеність запорів, нудоти та діареї становить 12%, 11% і 8% відповідно [14]. Це призводить до порушення прихильності до терапії. У дослідженні вагітних жінок було повідомлено, що лише половина жінок (49,7%) використовували препарати заліза протягом всієї вагітності. Анемія суттєво корелювала з недотриманням прийому пероральних препаратів заліза зі скоригованим OR 6,19 ( $p < 0,0001$ ). Було підраховано, що невідповідність пероральному прийому заліза може коливатися від 27% до 75% [8]. Крім цього, взаємодія їжі з фітатами, дубильними речовинами тощо, присутніми в їжі, перешкоджають засвоєнню. [15].

Для звичайних солей заліза для підвищення концентрації гемоглобіну (Hb) на 1 г необхідний більший час. У дослідженні, проведеному в Північній Індії після 60 днів лікування, підвищення гемоглобіну становило майже 1 г% з різними солями заліза, доступними у продажу — сульфатом заліза ( $0,93 \pm 0,27$  г%), фумаратом заліза ( $1,06 \pm 0,28$  г%), аскорбатом заліза ( $1,13 \pm 0,35$  г%), бісгліцинатом заліза ( $1,11 \pm 0,27$  г%) і ферредатом натрію ( $1,09 \pm 0,31$  г%) [16]. Крім того, щоденне або двічі на день пероральне вживання солей заліза збільшує експресію гепсидину протягом майже 24 годин, що призводить до зниження всмоктування заліза наступного дня. Дослідження за участю молодих жінок із виснаженням заліза, проведене Моретті *ін.спостерігали*, що через 24 години після прийому  $\geq 60$  мг сульфату заліза рівень гепсидину в сироватці крові підвищився, а фракційне всмоктування заліза знизилося на 35–45 % ( $p < 0,01$  для обох). Цим можна впоратися за допомогою вищих доз заліза. Однак у тому ж дослідженні повідомлялося, що збільшення дози заліза в шість разів (від 40 до 240 мг) призвело лише до трикратного збільшення абсорбції заліза (від 6,7 до 18,1 мг). [17]. За наявності таких проблем із існуючою терапією залізом лікування ліпосомальним залізом виглядає більш логічним шляхом покращення залізодефіцитного стану у вагітних і невагітних жінок репродуктивного віку.

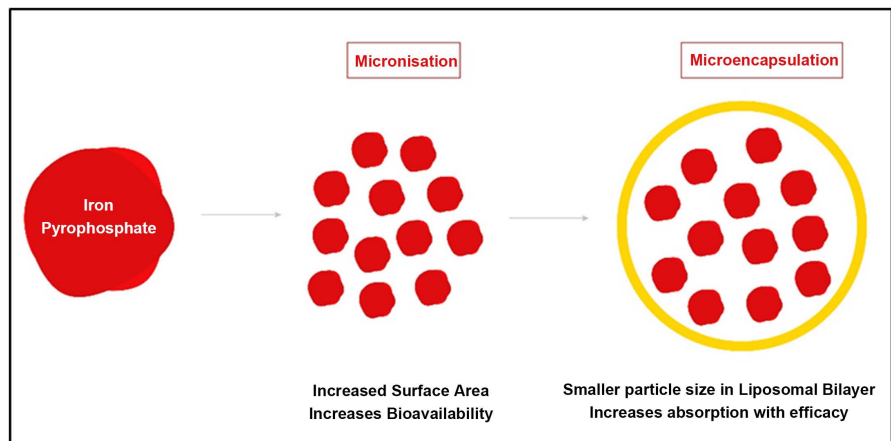
### 3. Ліпосомальне залізо

Ліпосоми є однією з ефективних систем носія ліків, яка потенційно доставляє різні терапевтичні речовини до певних молекулярних мішеней. Їх біосумісність, здатність до біодеградації та низька токсичність роблять їх придатними для доставки ліків. Доставка заліза через ліпосоми є перспективним підходом.

#### 3.1. Технологічні деталі

Мікронізація: передбачає зменшення розміру частинок, що підвищує розчинність заліза. Переробка на більш дрібні частинки збільшує співвідношення площі поверхні до препарату і, отже, швидкість розчинення препарату (Фігура 1). Це призводить до збільшення біодоступності погано розчинних у воді препаратів [18] [19]

Мікрокапсуляція: мікронізоване залізо інкапсулюється двошаровою ліпідною мембраною, як біологічні мембрани, що призводить до мікрокапсуляції (Фігура 1). Таким чином, утворена ліпосома має зовнішню двошарову мембрану та внутрішнє ядро, що містить частинки заліза. Зовнішній фосфоліпідний подвійний шар забезпечує такі переваги, як



Фігура 1. Схематичне зображення мікронізації та мікрокапсулювання [18] [19] [20].

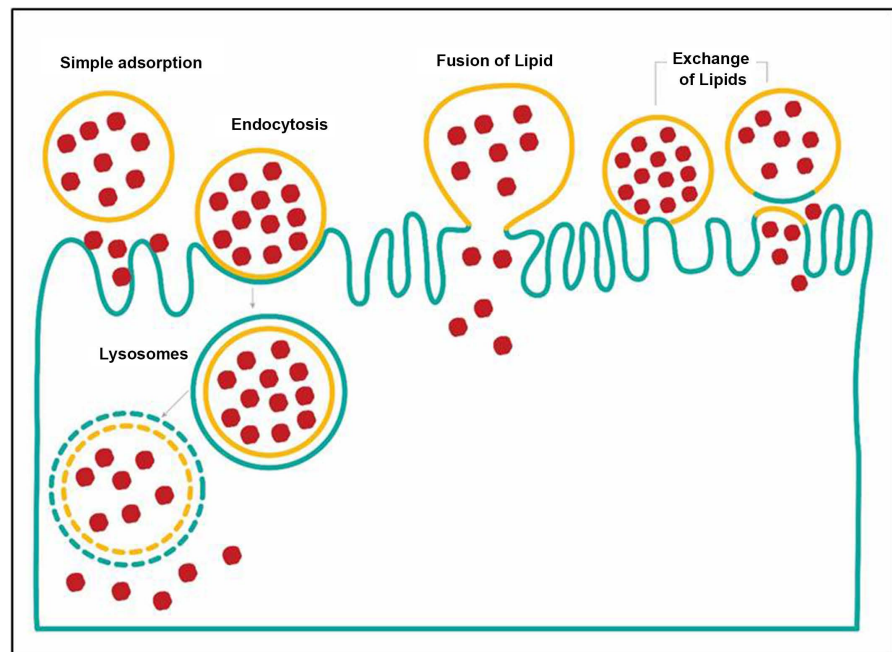
стійкість до деградації заліза ферментами в роті та/або шлунку, взаємодія з лужними соками, жовчними солями, кишковою флорою та захист від вільних радикалів. Захист, запропонований ліпосомами, запобігає окисленню та деградації вмісту заліза в ядрі. Це додатково сприяє цільовій доставці [20].

### 3.2. Механізм всмоктування

Оскільки зовнішня мембрана ліпосомального заліза за своїм складом подібна до складу біологічних мембран, різні механізми можуть сприяти поглинанню. Механізми всмоктування різноманітні і включають:

- 1) Проста адсорбція, яка збільшує локальну концентрацію ліпосомального вмісту на кишковій мембрані з подальшим поглинанням шляхом дифузії або транспортерів;
- 2) Ендоцитоз з подальшим розпадом ліпосомальної мембрани внутрішньоклітинними ліпосомами;
- 3) Злиття ліпідного бішару з плазматичною мембраною з виходом вмісту в цитоплазму;
- 4) Обмін ліпідів між ліпосомальним бішаром і мембраною плазматичної клітини, що викликає нестабільність ліпосомального бішару з подальшим вивільненням вмісту внутрішньоклітинно [20].

Таким чином, доставка заліза ліпосомами може уникнути будь-якого опосередкованого білком переносника заліза. Це може призвести до кращої біодоступності заліза. **малюнок 2** схематично представлені механізми всмоктування заліза ліпосомами. Крім того, пряме поглинання через мікроскладчасті клітини (М-клітини) у Пейєрових ділянках в обхід звичайних шляхів поглинання може бути залучено до поглинання заліза ліпосомами, як запропоновано в *пробірі дослідження* [21]. Однак залишається неясним, якою мірою кожен механізм сприяє загальному засвоєнню заліза. В експериментальних дослідженнях повідомлялося, що введення ліпосомального заліза асоціюється зі значним збільшенням кількості еритроцитів, гематокриту, рівня заліза в сироватці крові та рівня заліза в печінці [22] [23].



малюнок 2. Схематичне зображення всмоктування заліза ліпосомами[20].

### 3.3. Переваги ліпосомального заліза

1) Швидше всмоктування та відновлення вмісту заліза: експериментальні дані свідчать про те, що ліпосомальне залізо відновлює рівень заліза в печінці швидше, ніж звичайне пероральне залізо[23]. Численні дослідження свідчать про те, що інкапсуляція заліза в ліпосоми пов'язана з покращеним всмоктуванням заліза порівняно зі звичайним пероральним прийомом заліза без капсул.[24] [25].

2) Відсутність індукції окислювального пошкодження: дані свідчать про те, що ліпосомальне залізо пов'язане зі зниженням рівня малонового діальдегіду та підвищенням рівня супероксиддисмутази. Це може допомогти звести до мінімуму окисне пошкодження, яке, можливо, спричинене звичайним залізом[23].

3) Поглинання з покращеною здатністю: порівняно з гемовим залізом воно краще засвоюється та має менше побічних ефектів, ймовірно, через меншу окислювальну шкоду.[23].

4) Фізична стабільність і властивість поступового вивільнення: ліпосоми є одношаровими везикулами та частинками нанорозміру. Ліпідний подвійний шар забезпечує стабільність і може поступово вивільняти вміст. Поступове вивільнення може сприяти кращому засвоєнню вмісту ліпосом[22].

## 4. Клінічні дані у невагітних жінок із дефіцитом заліза

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому 16-тижневому дослідженні Blanco-Rojo *та ін.*[26] рандомізовані жінки з дефіцитом заліза отримували фруктовий сік, збагачений або мікрокапсульованим пірофосфатом заліза (група F, n = 64), або плацебо (група P, n = 58) як доповнення до звичайної дієти. Мікрокапсульований пірофосфат заліза забезпечував 18 мг заліза на день. Параметри оцінки включали споживання їжі, масу тіла, загальну кількість еритроцитів, гематокрит, середній об'єм еритроцитів (MCV), червоний

Ширина розподілу клітин крові (RDW), Hb, сироватковий Fe, сироватковий феритин, сироватковий трансферин, насичення трансферину, розчинний рецептор трансферину (sTfR) і цинковий протопорфірин (ZnPP) і оцінювалися на початковому рівні та щомісяця до 16 тижнів. Покращення загальної кількості еритроцитів ( $p = 0,046$ ), гематокриту ( $p = 0,006$ ), RDW ( $p = 0,003$ ), Hb ( $p < 0,0001$ ), сироваткового феритину ( $p < 0,0001$ ) і sTfR ( $p = 0,01$ ) були значущими порівняно до плацебо. **малюнок 3** показано зміни рівнів Hb і феритину в двох групах. Результати цього дослідження свідчать про те, що збагачення фруктового соку мікрокапсульованим залізом може бути корисним для профілактики залізодефіцитної анемії в групі високого ризику.

В іншому дослідженні Pleșea-Condratovicі та ін. оцінили 30 жінок у постменопаузі віком від 45 до 65 років, які мали залізодефіцитну анемію ( $Hb < 11,5$  г/дл). Серед включених пацієнтів деякі вже отримували інші препарати заліза або ліки, які мали побічні ефекти, крім алергії. Після восьми тижнів добавок ліпосомального заліза (мікрокапсульований пірофосфат заліза в ліпосомальній формі) середній рівень гемоглобіну підвищився з  $10,65 \pm 0,35$  мг/дл на початку дослідження до  $12,77 \pm 0,70$  наприкінці дослідження ( $P < 0,0001$ ) (**малюнок 4**). Також спостерігалось значне підвищення рівня гематокриту від середнього  $33,32\% \pm 2,78\%$  на початку дослідження до  $38,95\% \pm 2,92\%$  наприкінці дослідження ( $P < 0,0001$ ). Ліпосомальна добавка заліза добре переносилася зі статистично значущим зменшенням усіх побічних ефектів, які раніше спостерігалися у пацієнтів. Єдиним і незначним ефектом, про який повідомлялося, було забарвлення калу [27]. Таким чином, мікрокапсульоване залізо в ліпосомній формі покращує всмоктування заліза, що забезпечує високу біодоступність. Підвищення рівня гемоглобіну відбувається швидко і не викликає побічних ефектів, таких як розлад шлунку та запор, які пов'язані із застосуванням високих доз звичайного перорального заліза.

## 5. Клінічні дані у вагітних жінок

Парижі та ін. [28] у рандомізованому дослідженні оцінювали ефект різних доз ліпосомального заліза порівняно з сульфатом заліза. Вони залучили 80 вагітних жінок без анемії на терміні вагітності від 12 до 14 тижнів і були рандомізовані на одне з чотирьох лікування як:

- Група 1: FF14 (ліпосомальне залізо 14 мг/добу)
- Група 2: FF28 (ліпосомальне залізо 28 мг/добу)
- Група 3: SF (сульфат заліза 30 мг/добу) Група 4: С
- (контроль без будь-яких добавок).

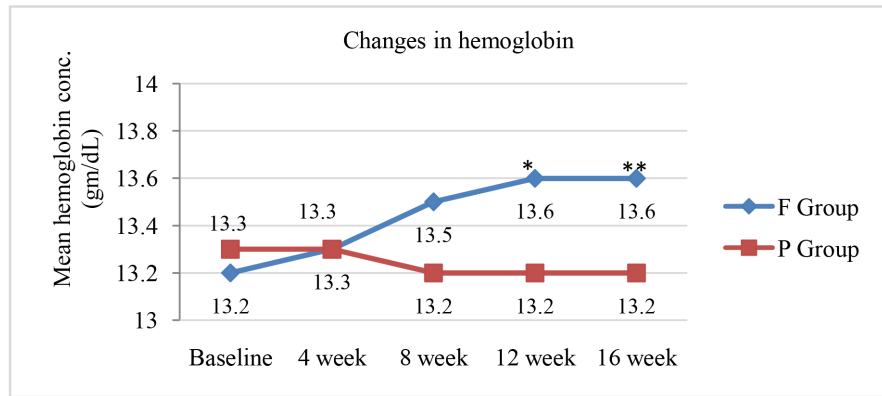
Такі дані, як рівень гемоглобіну, феритину, трансферину та заліза у цих пацієнтів, оцінювали на початковому етапі, через 20 тижнів, 28 тижнів і через 6 тижнів після пологів. Результати, отримані в цьому дослідженні, обговорюються під наступними заголовками.

### а) Зміна рівня гемоглобіну

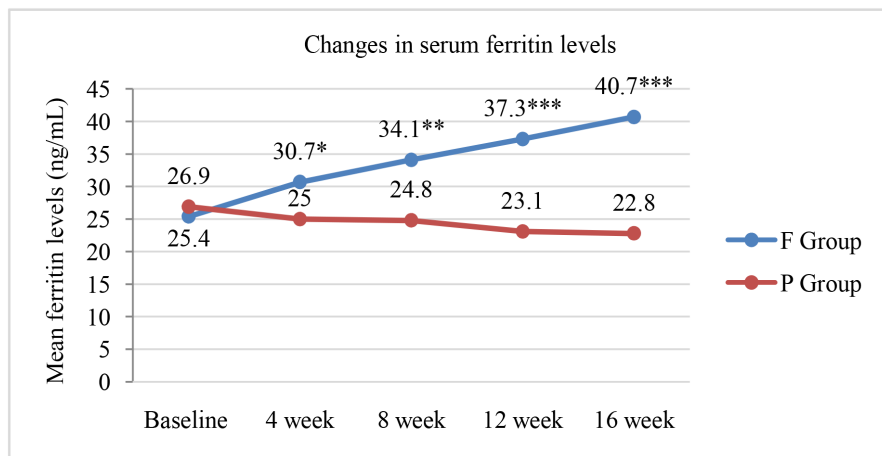
FF28 продемонстрував значне збільшення порівняно з групами SF ( $p < 0,01$ ) і С ( $p < 0,05$ ) на 28 тижні та в післяпологовому періоді.

### б) Зміни рівня феритину

Порівняно з контролем лікування FF28 було пов'язане зі значно вищим рівнем феритину через 20 тижнів ( $p = 0,05$ ), 28 тижнів ( $p < 0,01$ ) і в післяпологовому періоді ( $p < 0,01$ ).

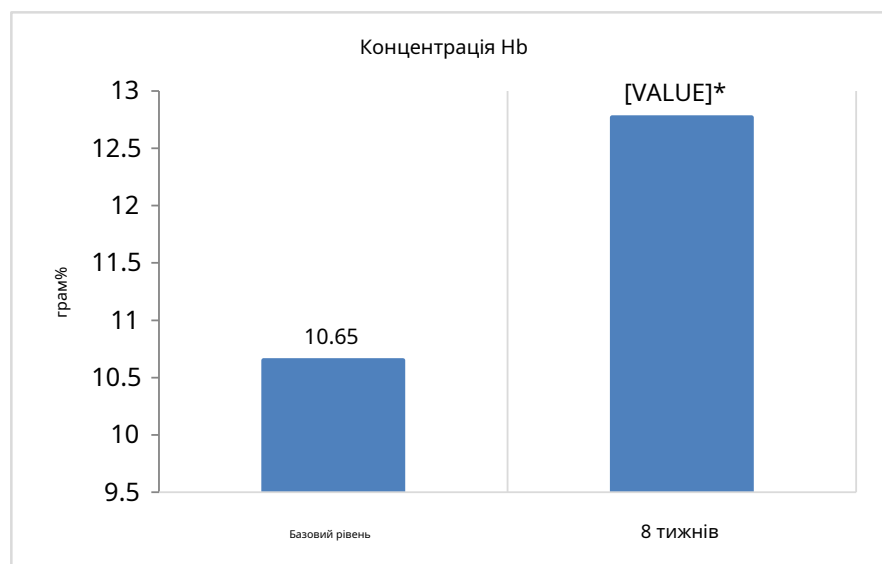


(a)



(б)

**малюнок 3.**Зміни рівнів гемоглобіну (а) і феритину (б) протягом 16 тижнів у двох групах. (а) \* $p < 0,05$ , \*\* $P < 0,001$  порівняно з плацебо; F група: пірофосфат заліза, P група: плацебо; (б) \* $p \leq 0,05$ , \*\* $p \leq 0,001$ , \*\*\* $p \leq 0,0001$  порівняно з плацебо; Група F: пірофосфат заліза, група P: плацебо.



**малюнок 4.**Зміна концентрації гемоглобіну в сироватці порівняно з вихідним рівнем до 8 тижнів. \* $P < 0,0001$ .

### в) Кинути через анемію

У чисельному вимірі кількість випадків вибуття була вищою в контрольній групі (n = 6), SF і FF14 (n = 5 у кожному), ніж у FF28 (n = 2).

### г) Результати вагітності

У чотирьох групах не було відмінностей у масі плаценти, крововтраті та терміні вагітності на момент пологів. Порівняно з контролем, вага при народженні була значно вищою в групі FF28 (3479 ± 587 г проти 3092 ± 469 г, p < 0,05).

Таким чином, результати свідчать про те, що 28 мг ліпосомального заліза пов'язані зі значним покращенням рівня гемоглобіну та феритину, що може запобігти анемії матері та покращити вагу при народженні. Зміни гематологічних параметрів, що спостерігалися при 30 мг сульфату заліза, були еквівалентними змінам, що спостерігалися при 14 мг ліпосомального заліза. Це свідчить про те, що використання ліпосомального заліза дозволяє використовувати менші дози і, таким чином, може допомогти у зменшенні побічних ефектів.

В іншому схожому процесі, Parisita *ін.*[29]рандомізували когорту з 55 вагітних жінок з анемією (Hb < 10,5 г/дл) у першому триместрі для одного з методів лікування, як-

- Група 1: Fe сульфат 30 мг (FeS 30, n = 13)
- Група 2: Ліпосомальний пірофосфат заліза 14 мг (FeP 14, n = 12)
- Група 3: Ліпосомальний пірофосфат заліза 28 мг (FeP, 28, n = 11)
- Група 4: Контрольна група без добавок (C, n = 19).

Різні гематологічні параметри оцінювали під час зарахування, на 28 тижні, а результати вагітності відзначали після пологів.

- *Зміна рівня Hb:* На 28-му тижні вагітності, незалежно від споживання їжі, лікування FeP28 було пов'язане зі значно більшим підвищенням гемоглобіну порівняно з контролем (p < 0,01) без істотних відмінностей між іншими групами. У контрольній групі FeS і FeP14 у 5, 2 і 1 жінок відповідно розвинулася сидеропенічна анемія, але жодної не було відмічено в групі FeP 28.
- *Анкета частоти прийому їжі (FFQ):* Порівняно з іншими групами, контрольна група споживала більше природного біодоступного заліза *тобто* м'ясо.
- *Результати вагітності:* Значних відмінностей у чотирьох групах не було.
- Таким чином, результати вказують на те, що добавка ліпосомального заліза пов'язана з кращим захистом від анемії, ніж звичайний сульфат заліза в менших дозах. **Таблиця 1** узагальнює поточні дані щодо ліпосомального заліза.

## 6. Порівняння ліпосомального заліза зі звичайним

На основі цих поточних даних потенційні відмінності між ліпосомальним залізом і звичайним пероральним залізом узагальнено в **Таблиця 2**.

## 7. Безпека пірофосфату заліза

Пірофосфат заліза є звичайною формою заліза, яка використовується для ліпосомальної доставки заліза. Кодекс федеральних правил Управління з контролю за харчовими продуктами та ліками США (USFDA) стверджує, що пірофосфат заліза загалом вважається безпечним (GRAS) при використанні відповідно до належної практики виробництва чи годівлі. Європейське агентство з безпеки харчових продуктів (EFSA) також припускає, що пірофосфат заліза

Таблиця 1. Клінічні дані з ліпосомальним залізом.

Автор (рік)	Деталі дослідження			Основні висновки
	Дизайн і тематика	Втручання	Оцінка часові рамки	
<b>Невагітні жінки</b>				
Бланко-Рохо <i>та ін.</i> (2011)[26]	РКД N = 122 18 - 35 років Запаси з низьким вмістом Fe (феритин сироватки < 40 нг/мл) Hb $\geq$ 110 г/л	мікрокапсульоване залізо пірофосфат (група F, n = 64) порівняно з плацебо (група P, n = 58) як доповнення до дієти	16 тижнів	Порівняно з P, F призвело до значного покращення - загальна кількість еритроцитів (p = 0,046), - гематокрит (p = 0,006) - RDW (p = 0,003) - Hb (p < 0,0001) - сироватковий феритин (p < 0,0001) - sTfR (p = 0,01)
Плеша-Кондратович <i>та ін.</i> (2012)[27]	Відкрита етикетка N = 30 Постменопаузальний 45 - 65 років Hb < 11,5 г/дл Попередні побічні ефекти препаратів заліза Втручання:	мікрокапсульоване залізо пірофосфат в ліпосомній формі	8 тижнів	Ліпосомальні добавки заліза були пов'язані зі значним збільшенням - Рівні гемоглобіну (p < 0,0001) - Рівень гематокриту (P < 0,0001) - відсутність відсвіу - добре переноситься: повідомлялося про значне покращення всіх побічних ефектів які раніше відчували пацієнти
<b>Вагітна жінка</b>				
Парижіта <i>ін.</i> (2012) [28]	РКД N = 80 Неанемічний	Група 1: FF14: ліпосомальне залізо 14 мг/добу Група 2: FF28: Ліпосомальне залізо 28 мг/добу Група 3: SF: сульфат заліза 30 мг/добу 4 група: В: контрольна	У 20 тижнів 28 тижнів і 6 тижнів післяпологові	FF28 був пов'язаний з - значне покращення гемоглобіну (p < 0,01 проти SF та < 0,05 проти C) на 28 тижні та в післяпологовому періоді - суттєве покращення рівня феритину порівняно з контролем через 20 тижнів (p = 0,05), 28 тижнів (p < 0,01) та в післяпологовому періоді (p < 0,01) - нижча кількість відсвіу (n = 2), ніж SF (n = 5) і C (n = 6) - значно більша вага при народженні (p < 0,05 проти C)
Парижіта <i>ін.</i> (2012) [29]	РКД N = 55 Анемія (Hb < 10,5 г%)	Група 1: Fe сульфат 30 мг (FeS 30, n = 13) Група 2: Ліпосомальний пірофосфат заліза 14 мг (FeP 14, n = 12) Група 3: Ліпосомальний пірофосфат заліза (III) 28 мг (FeP, 28, n = 11) Група 4: контрольна група без добавок (C, n = 19)	На 28 тижні Після пологів	Було пов'язане лікування FeP28 - достовірно більший приріст гемоглобіну порівняно з контролем (p < 0,01) через 28 тижнів (без жодної іншої групи, яка має суттєву різницю порівняно з контролем) - відсутність розвитку сидерофенічної анемії порівняно з жінками контрольної (n = 5), FeS (n = 2) та FeP14 (n = 1) груп.

безпечний для використання в якості харчової добавки. Крім того, сучасні клінічні дані, які обговорювалися вище, свідчать про те, що серйозних побічних ефектів у вагітних і невагітних жінок немає. Таким чином, пірофосфат заліза (III) у ліпосомній доставці заліза безпечний для лікування дефіциту заліза.

Таблиця 2. Відмінності між ліпосомальним залізом і звичайним пероральним залізом.

Характеристика	Ліпосомальне залізо	Звичайна праска
Подвійний фосфоліпідний шар	присутній	Відсутній
Вплив кислотності шлунка	Жодного	присутній
Окислення заліза	Немає	Так
Прицільна доставка заліза	Так	Немає
Всмоктування заліза	Покращений	Регулярний
Всмоктування через М-клітини кишечника	Так	Немає
Харчовий ефект	Немає	Так
Окислювальне пошкодження кишкового епітелію	Немає	Так
Шлунково-кишкові побічні ефекти	Мінімальний/Відсутній	Так
Металевий смак	Немає	Так
Хелатування з іншими металами	Немає	Так

## 8. Перспектива майбутніх досліджень

Коли ліпосомальне залізо стане комерційно доступним, його ефективність у більшій популяції стане зрозумілою. У майбутніх клінічних дослідженнях слід порівнювати ліпосомальне залізо з різними комерційно доступними солями заліза, щоб визначити його порівняльну корисність. Крім того, можна заохочувати його використання під час вагітності, щоб підвищити комплаєнс до терапії ораліроном, оскільки доступні солі заліза викликають проблеми шлунково-кишкової непереносимості у більшості пацієнтів. Потрібні дослідження, щоб порівняти його корисність при різних ступенях залізодефіцитної анемії, щоб також з'ясувати його роль у важкій залізодефіцитній анемії. Порівняльна оцінка з парентеральним лікуванням препаратами заліза покаже нам його корисність при важкій залізодефіцитній анемії та може також виявитися альтернативою парентеральному застосуванню препаратів заліза, якщо буде доведено ефективність.

## 9. Висновок

Традиційна терапія препаратами заліза пов'язана з шлунково-кишковою непереносимістю, запорами та харчовою непереносимістю, що перешкоджає дотриманню терапії. Поліпшення комплаєнсу до прийому пероральних препаратів заліза є одним із важливих компонентів. Мікронізація заліза та інкапсуляція мікронізованого заліза в ліпосомах надала нові можливості для покращення переносимості за допомогою пероральної терапії залізом. Ліпосоми здавна використовувалися як носії для ліків. Ліпосомальне перенесення заліза пов'язане з меншим впливом вмісту шлунка, меншою взаємодією з вмістом їжі, відсутністю впливу різних травних соків, пов'язане з цільовою доставкою заліза та дозволяє вводити менші дози через пряме всмоктування в кров без потреба в білкових носіях. Ліпосомальне залізо значно підвищує гемоглобін, рівні феритину у вагітних жінок, а також у жінок з дефіцитом заліза, як це свідчать клінічні дані. Використання нижчих доз ліпосомального заліза було ефективним порівняно зі звичайними дозами сульфату заліза. Це допомагає зменшити побічні ефекти ШКТ, пов'язані з некапсульованими звичайними препаратами.

ціональне пероральне залізо. Безпека пірофосфату заліза (III) визнається USFDA як GRAS і EFSA як харчова добавка.

## Подяки

Автори висловлюють подяку доктору Віджаю М. Катекхає (Quest MedPharma Consultants, Нагпур, Індія) за його допомогу в написанні рукопису.

## Конфлікт інтересів

Амандіп Сінгх Кхурана, Аміт Камра, Салман Мотлекар і Ріші Джайн є найманими працівниками Wockhardt Ltd., Мумбаї, Індія. Інші автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список літератури

- [1] Miñoz, M., Villar, I., García-Erce, JA (2009) Оновлення щодо фізіології заліза. *Всесвітній журнал гастроентерології*,**15**, 4617-4626. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.4617>
- [2] Waldvogel-Abramowski, S., Waeber, G., Gassner, C., Buser, A., Frey, BM, Favrat, B., та ін.(2014) Фізіологія метаболізму заліза. *Трансфузіологія та гемотерапія*,**41**, 213-221. <https://doi.org/10.1159/000362888>
- [3] Коуд, Дж. та Конлон, К. (2011) Дефіцит заліза у жінок: оцінка, причини та наслідки. *Сучасна думка щодо клінічного харчування та метаболічного догляду*,**14**, 625-634. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32834be6fd>
- [4] Аббаспор, Н., Харрелл, Р. і Келішаді, Р. (2014) Огляд заліза та його значення для здоров'я людини. *Журнал досліджень медичних наук*,**19**, 164-174.
- [5] Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) (2015 р.) Глобальна поширеність анемії в 2011 р. Всесвітня організація охорони здоров'я, Женева. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/177094>
- [6] Калайвані, К. (2009) Поширеність і наслідки анемії під час вагітності. *Індійський журнал медичних досліджень*,**130**, 627-633.
- [7] Сіддікі, М. З., Голі, С., Реджа, Т., Доші, Р., Чакраворті, С., Тіварі, Ч., та ін.(2017) Поширеність анемії та її детермінанти серед вагітних, годуючих і невагітних жінок, які не годують груддю в Індії. *SAGE Відкрити*,**7**, 1-10.
- [8] Tuagi, N., Kaushik, A., Khatrı, A. and Ranga, S. (2016) Поширеність типу та тяжкості анемії в антенатальних випадках у лікарні третинної медичної допомоги в Північній Індії. *Аннали здоров'я жінки та дитини*,**2**, А6-А10.
- [9] Індійська рада з медичних досліджень, Дієтичні рекомендації для індійців — Посібник. (2011) Національний інститут харчування, Хайдарабад, Індія. 2-е видання, стор. 89. <http://ninindia.org/dietaryguidelinesforinwebsite.pdf>
- [10] Гаутам, К. С., Саха, Л., Секрі, К. і Саха, П. К. (2008) Дефіцит заліза під час вагітності та раціональність призначення добавок заліза під час вагітності. *Медичний журнал Medscape*,**10**, 283.
- [11] Федерація акушерсько-гінекологічних товариств Індії (2011) Рекомендації належної клінічної практики щодо залізодефіцитної анемії під час вагітності (IDA) під час вагітності в Індії. *Журнал акушерства та гінекології Індії*,**61**, 569-571. <https://doi.org/10.1007/s13224-011-0097-5>
- [12] Habib, F., Alabdin, EHZ, Alenazy, M. and Nooh, R. (2009) Compliance to Iron

Прикорм під час вагітності. *Журнал акушерства та гінекології*, **29**, 487-492.  
<https://doi.org/10.1080/01443610902984961>

- [13] Pisani, A., Riccio, E., Sabbatini, M., Andreucci, M., Del Rio, A. та Visciano, B. (2014) Вплив перорального ліпосомального заліза проти внутрішньовенного введення заліза для лікування залізодефіцитної анемії у пацієнтів із ХХН: рандомізоване дослідження. *Нефрологія Діаліз Трансплантація*, **30**, 645-652. <https://doi.org/10.1093/ndt/qfu357>
- [14] Tolkien, Z., Stecher, L., Mander, AP, Pereira, DIA та Powell, JJ (2015) Додавання сульфату заліза викликає значні побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту у дорослих: Систематичний огляд і мета-аналіз. *PLoS ОДИН*, **10**, e0117383. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117383>
- [15] Nair, KM та Iyengar, V. (2009) Вміст заліза, біодоступність і фактори, що впливають на статус заліза в індіанців. *Індійський журнал медичних досліджень*, **130**, 634-645.
- [16] Singhal, SR, Kadian, V., Singh, S. і Ghalaut, VS (2015) Порівняння різних пероральних солей заліза при лікуванні залізодефіцитної анемії під час вагітності. *Індійський журнал досліджень акушерства та гінекології*, **2**, 155-158. <https://doi.org/10.5958/2394-2754.2015.00005.3>
- [17] Моретті, Д., Гоеде, Дж.С., Зеде, К., Джіскра, М., Чатзінаку, В., Тьялсма, Х., та ін. (2015) Пероральні добавки заліза підвищують гепсидин і зменшують всмоктування заліза від щоденних або дворазових доз у молодих жінок із виснаженням заліза. *Кров*, **126**, 1981-1989. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-642223>
- [18] Радхіка, М. С., Наір, К. М., Кумар, Р. Х., Рао, М. В., Равіндер, П., Редді, К. Г., та ін. (2011) Мікронізований пірофосфат заліза, що надходить через екструдовані рисові зерна, покращує запаси заліза в організмі дітей: подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване випробування обіднього харчування в індійських школярах. *Американський журнал клінічного харчування*, **94**, 1202-1210. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.007179>
- [19] Моретті Д., Циммерманн М.Б., Вегмюллер Р., Вальчик Т., Зеде К. та Херрел, RF (2006) Статус заліза та харчова матриця сильно впливають на відносну біодоступність пірофосфату заліза у людей. *Американський журнал клінічного харчування*, **83**, 632-638. <https://doi.org/10.1093/ajcn.83.3.632>
- [20] Акбарзаде А., Резаї-Садабаді Р., Даваран С., Джу С.В., Заргамі Н., Ханіфепур Ю. та ін. (2013) Ліпосоми: класифікація, приготування та застосування. *Нанорозмірні дослідницькі листи*, **8**, 102. <https://doi.org/10.1186/1556-276X-8-102>
- [21] Бріллі, Е., Ліпінські, П., Барнадас, Р., Камачо, М., Фабіно, А., Джордано, Г., та ін. (2017) Поглинання сакросомного заліза за участю взаємодії М-клітин. Реферат № 2217. 59 *Щорічна зустріч і виставка, Американське товариство гематології*. [http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl\\_1/2217?sso-checked=true](http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/2217?sso-checked=true)
- [22] Yu, PP, Chang, YZ та Yu, P. (2015) Ліпосоми заліза: більш ефективна добавка заліза для спортивної анемії та анемії запалення. *Журнал фармацевтичної допомоги та систем охорони здоров'я*, **84**, 1-3. <https://doi.org/10.4172/2376-0419.S4-002>
- [23] Xu, Z., Liu, S., Wang, H., Gao, G., Yu, P. та Chang, Y. (2014) Інкапсуляція заліза в ліпосомах значно покращила ефективність добавок заліза при інтенсивних фізичних навантаженнях Щури. *Дослідження біологічних мікроелементів*, **162**, 181-188. <https://doi.org/10.1007/s12011-014-0143-0>
- [24] Юань Л., Ген Л., Ге Л., Ю П., Дуань Х., Чень Дж. та ін. (2013) Вплив ліпосом заліза на анемію запалення. *Міжнародний фармацевтичний журнал*, **454**, 82-89. <https://doi.org/10.1016/j.iijpharm.2013.06.078>
- [25] Дутта, А. Дж., Патель, П. та Бансал, Р. К. (2014) Дотримання режиму прийому добавок заліза серед вагітних жінок: перехресне дослідження в міських нетрях. *Національний журнал*

громадської медицини, **5**, 457-462.

- [26] Бланко-Рохо, Р., Перес-Гранадос, А.М., Токсі, Л., Дельгадо, Массачусетс і Вакеро, МР (2011) Ефективність мікрокапсульованого фруктового соку, збагаченого пірофосфатом заліза: рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження в іспанських жінок з дефіцитом заліза. *Британський журнал харчування*, **105**, 1652-1659. <https://doi.org/10.1017/S0007114510005490>
- [27] Pleșea-Condratovici, A., Pleșea-Condratovici, C., Rosoga, N. та Nedelcu, S. (2015) Ефективність і переносимість нової харчової добавки (Turbofer®), що містить мікрокапсульоване залізо в ліпосомальній формі, у жінок Залізодефіцитна анемія. *Прогрес у харчуванні*, **17**, 214-219. <http://mattioli1885journals.com/index.php/progressinnutrition/article/view/4869>
- [28] Парізі, Ф., Фусе, Ф., Брунетті, М., Маццокко, М., Берті, К. та Четін, І. (2017) Вплив різних схем прийому заліза на рівень заліза та результати вагітності у Когорта здорових вагітних жінок: рандомізоване контрольне дослідження. *Журнал материнської, плодової та неонатальної медицини*, **30**, 1787-1792. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1224841>
- [29] Парізі, Ф., Брунетті, М., Фусе, Ф., Капріата, І., Мандо, К., Берті, К., та *ін.* (2012) Зв'язок між споживанням їжі, добавками заліза, гематохімічним станом і наслідками під час вагітності в когорті вагітних жінок в Італії. Жінка— захоплення сучасної гінекології між здоров'ям і безпекою жінки: оновлення та потреби, Палац конгресів, Монтекатіні-Терме, Італія, 12-14 квітня 2012 р.

## Список скорочень

EFSA: Європейське агентство з безпеки харчових продуктів

Fe: Залізо

FeS: сульфат заліза

FeP: пірофосфат заліза FFQ: Анкета

частоти прийому їжі ШКТ: Шлунково-кишковий тракт

GRAS: Загально визнаний безпечний

Hb: Гемоглобін

ICMR: Індійська рада з медичних досліджень.

MCV: середній корпускулярний об'єм

АБО: Співвідношення шансів

RDW: ширина розподілу еритроцитів sTfR:

розчинний рецептор трансферину

USFDA: Управління з контролю за продуктами й ліками США ВООЗ:

Всесвітня організація охорони здоров'я

ZnPP: протопорфірин цинку