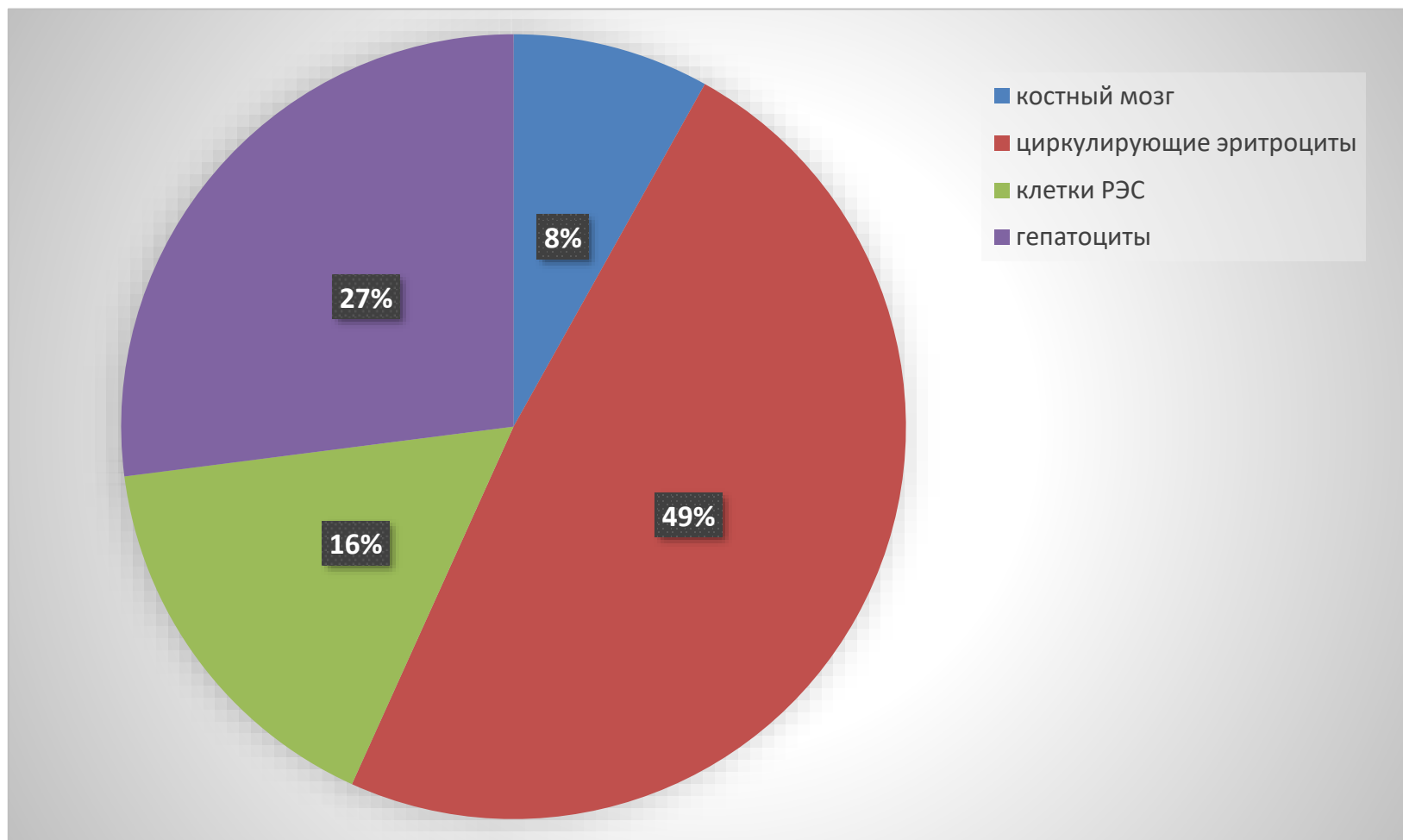


Препараты железа, вопросы дозволенности и безопасности

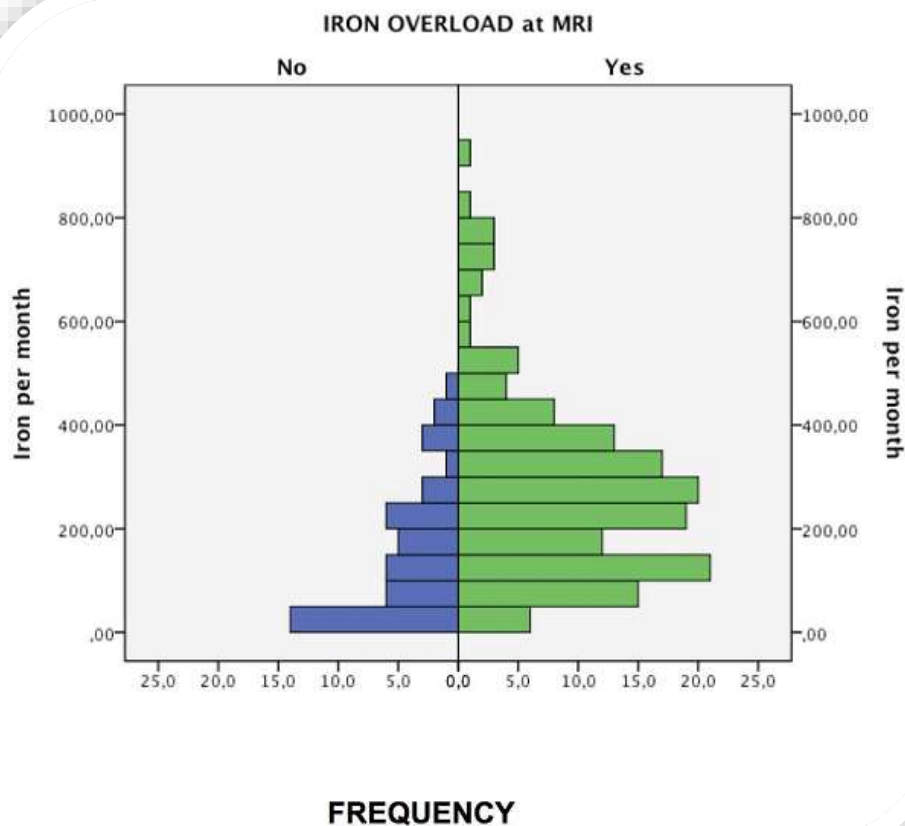


Шостка Георгий Дмитриевич
Ряснянский Владимир Юрьевич
С.Петербург

Распределение запасов железа в организме здорового человека (2-4 г)



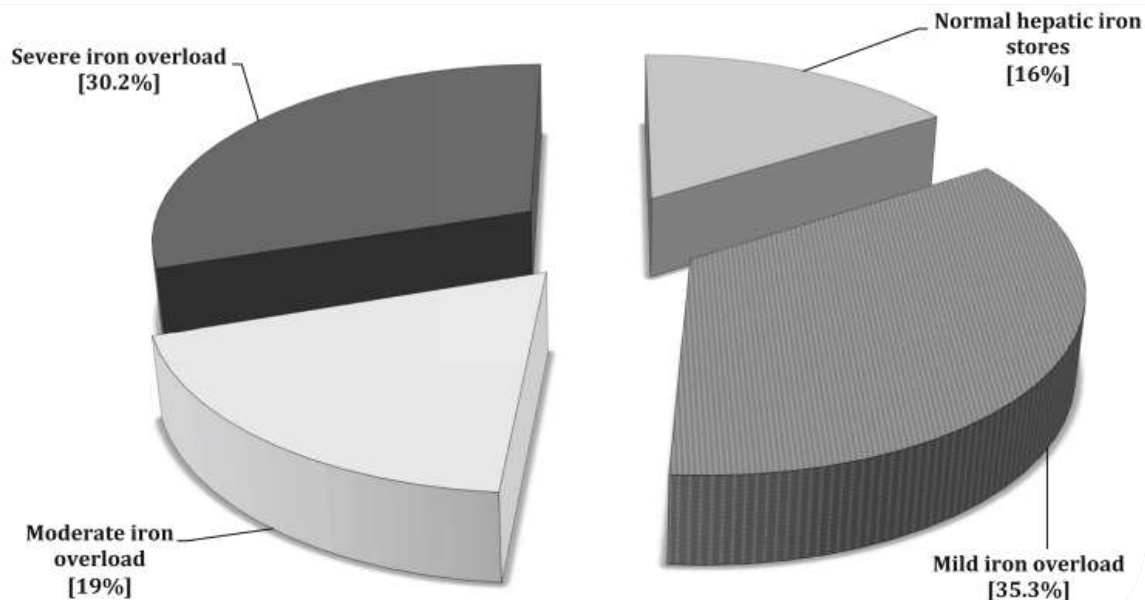
Частота выявления перегрузки железом по данным МРТ печени



Превышение месячной нормы в 250 мг парэнтерального железа сопровождается статистически значимыми признаками перегрузки железом печени (по данным МРТ)

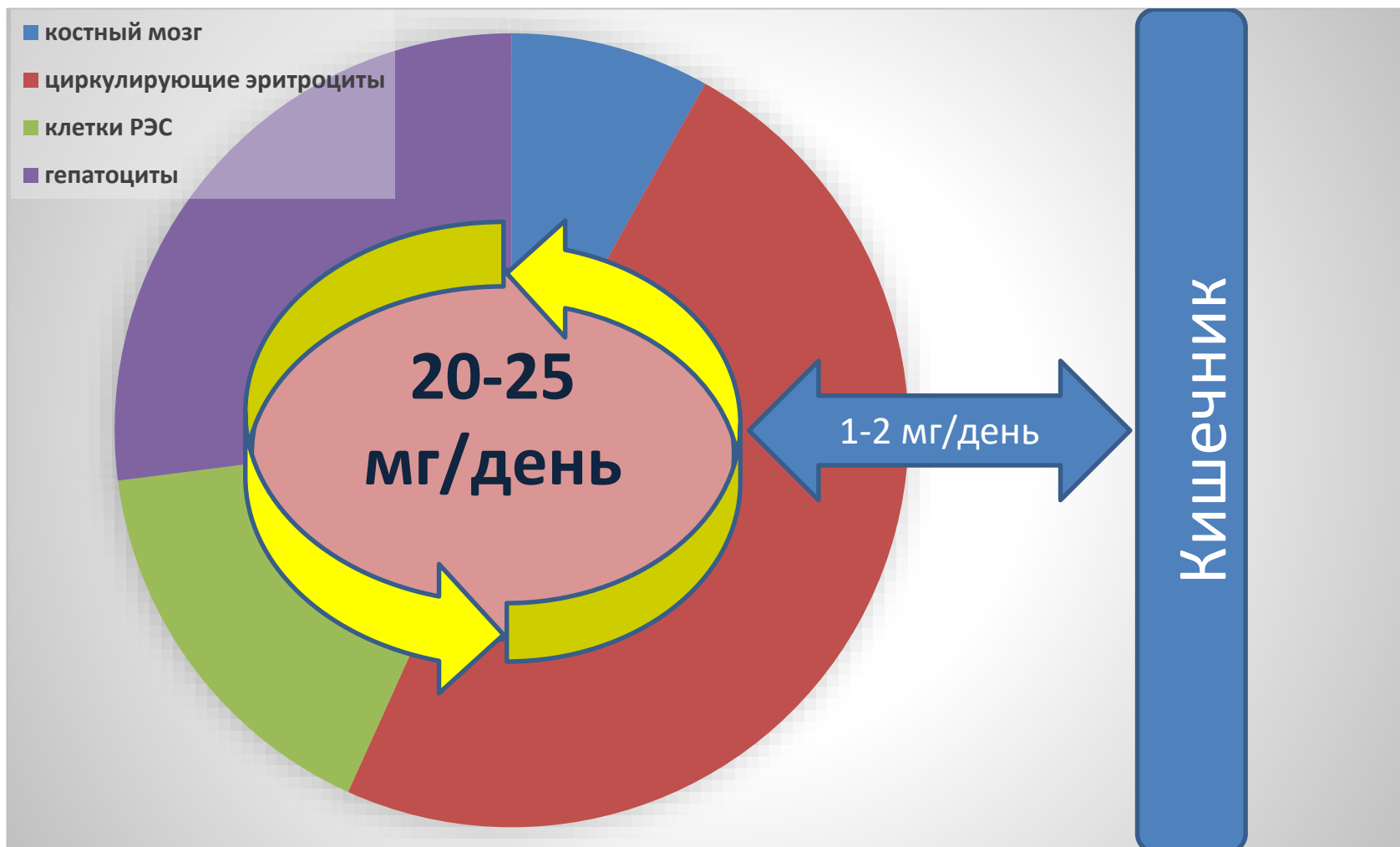
Распределение больных получающих гемодиализ в зависимости от уровня запасов железа в печени (по данным МРТ)

Fig. 1 Results of a cross-sectional quantitative magnetic resonance imaging (MRI) study of 119 hemodialysis patients (according to [3] and [8])



Высокая доля больных с признаками перегрузки железом печени свидетельствует о проблемах его доступности

Кругооборот железа в организме здорового человека



?

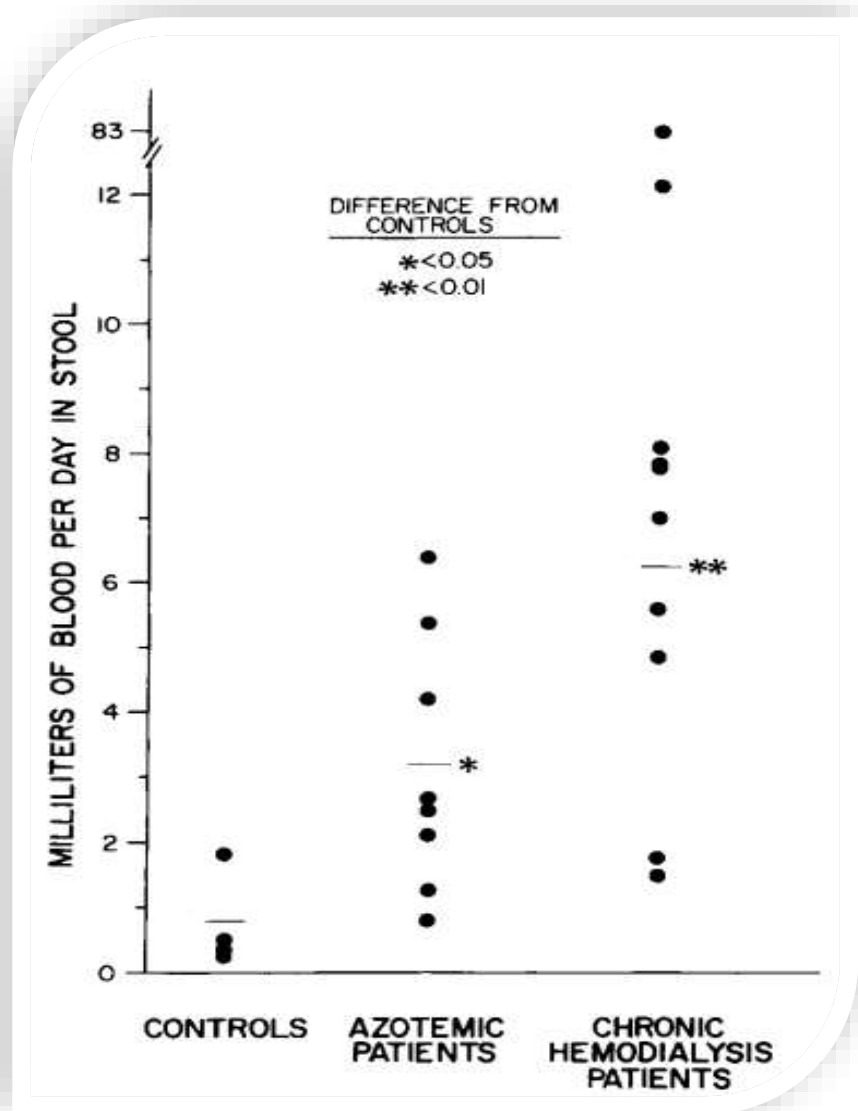
**КАКОЙ ГЛАВНЫЙ ИСТОЧНИК
КРОВОПОТЕРИ У ПАЦИЕНТОВ,
ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕМОДИАЛИЗ?**

Общая кровопотеря обусловленная гемодиализом

Table 4. The total sum of annual iron loss calculated in this study

Source	Iron content	Number of times	Iron loss
Остаточная кровь	1,002 µg (median)/session (95% CI 377.6–3,461.6 µg)	156	160.8 mg (95% CI 58.9–540.0 mg)
Кровь на анализы	50 ml whole blood/month (38,097.18 µg/dl Fe = 11 g/dl Hb)	12	228.6 mg
Прочие потери	2 ml whole blood/session (38,097.18 µg/dl Fe = 11 g/dl Hb)	156	118.9 mg
Всего			508.3 mg (95% CI 406.4–887.5 mg)

Сравнение ежедневной кровопотери через ЖКТ (мл/день)



- Без азотемии - 0,83,
- Азотемия без диализа - 3,15
- ХГД - 6,27

Кровопотеря у пациента, получающего хронический гемодиализ должна приводить к необходимости восполнения 1,5 – 2,5 г/железа в год

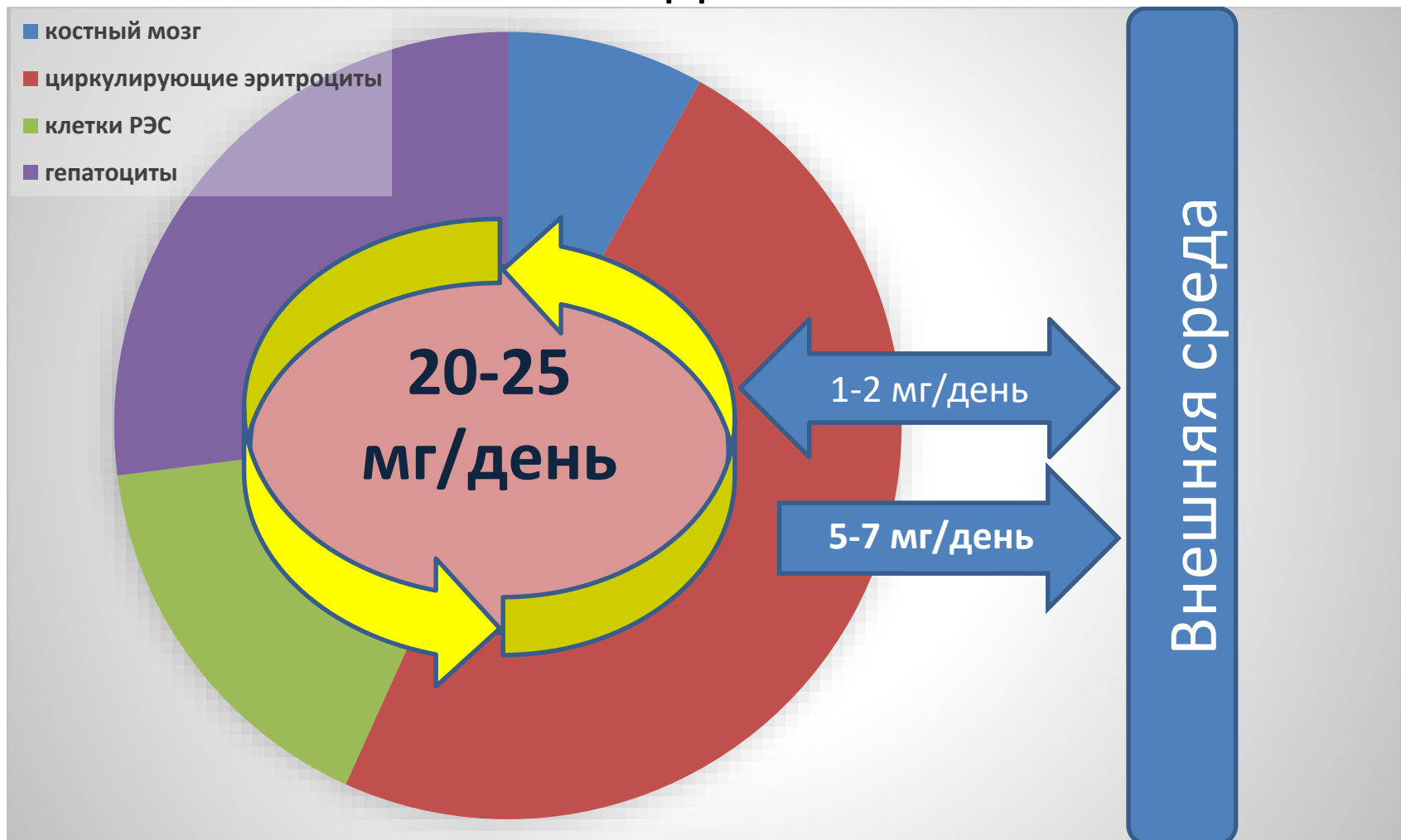
Обусловленные диализной технологией (мембрана + магистраль)	165 мл/год
Оккультные ЖКТ (микро) кровотечения	2257 мл/год
Регулярные заборы крови для обследования	428 мл/год
Работа с двухпросветным катетером	2680 мл/год
Итого: пациент с АВФ	2850 мл/год
Итого: пациент с перманентным катетром	5530 мл/год

Забыты прочие потери около 2 мл на процедуру, что должно добавить еще 312 мл кровопотери в год

Table 1 Blood losses in hemodialysis patients [30]

Related to the dialytic technique (membrane + blood lines)	165 mL of blood/year
Occult gut (micro) bleeding	2257 mL of blood/year
Regular blood sampling for biological follow-up	428 mL of blood/year
Care of double-lumen catheters	2680 mL of blood/year
In summary (vignette)	
Patient with a native fistula	2680 mL of blood/year
Patient with a long-lasting double-lumen catheter	5320 mL of blood/year

Кругооборот железа у пациента получающего гемодиализ

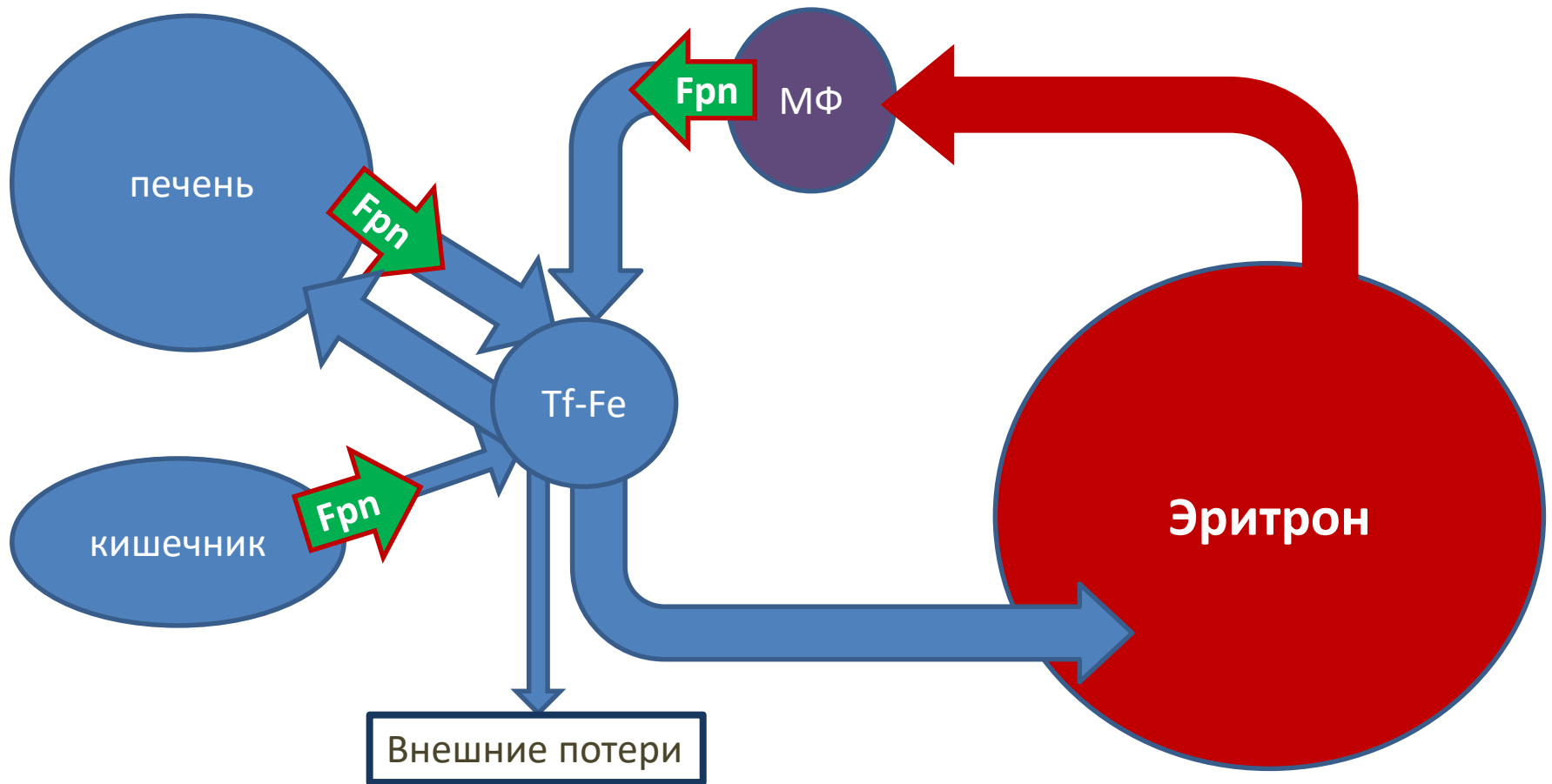


Необходимость восполнения 1,5-2,5 г/год

?

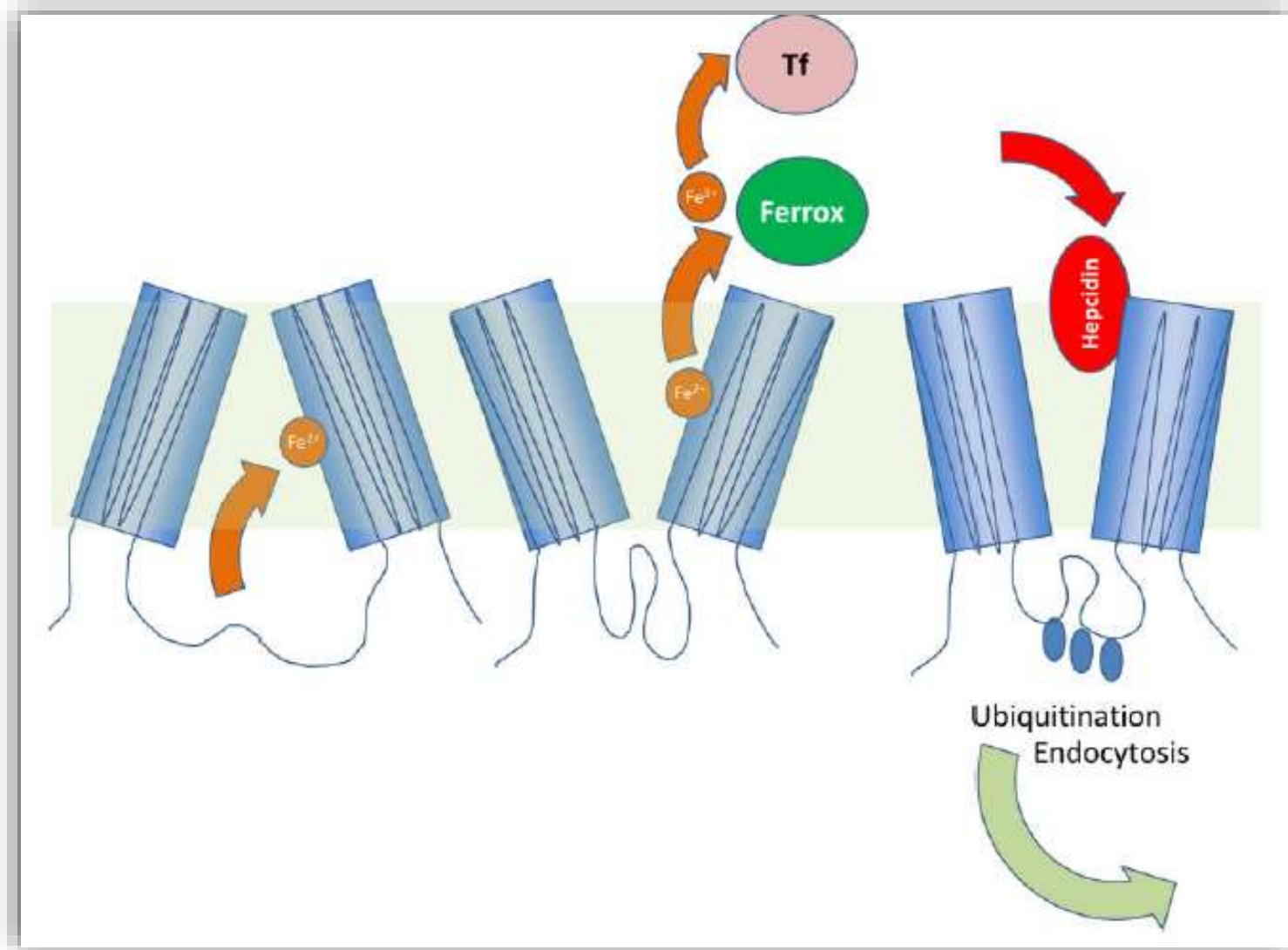
**КАКИЕ БАРЬЕРЫ НА ПУТИ ЖЕЛЕЗА
В КОСТНЫЙ МОЗГ?**

Схема кругооборота железа



- Ферропортин – очень важный белок

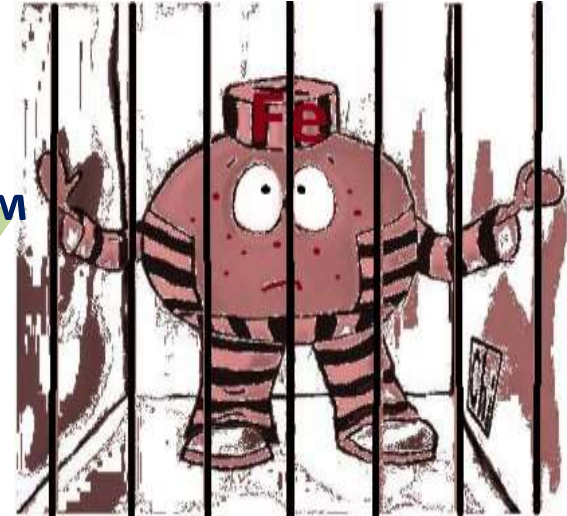
Ферропортин, трансферрин, гепсидин – модель перемещения железа



Механизм развития функционального дефицита железа при воспалении – блокирование конкурентного доступа к железу

О дайте,
дайте мне
железа

Блокада железа посредством
закрытия ферропортина



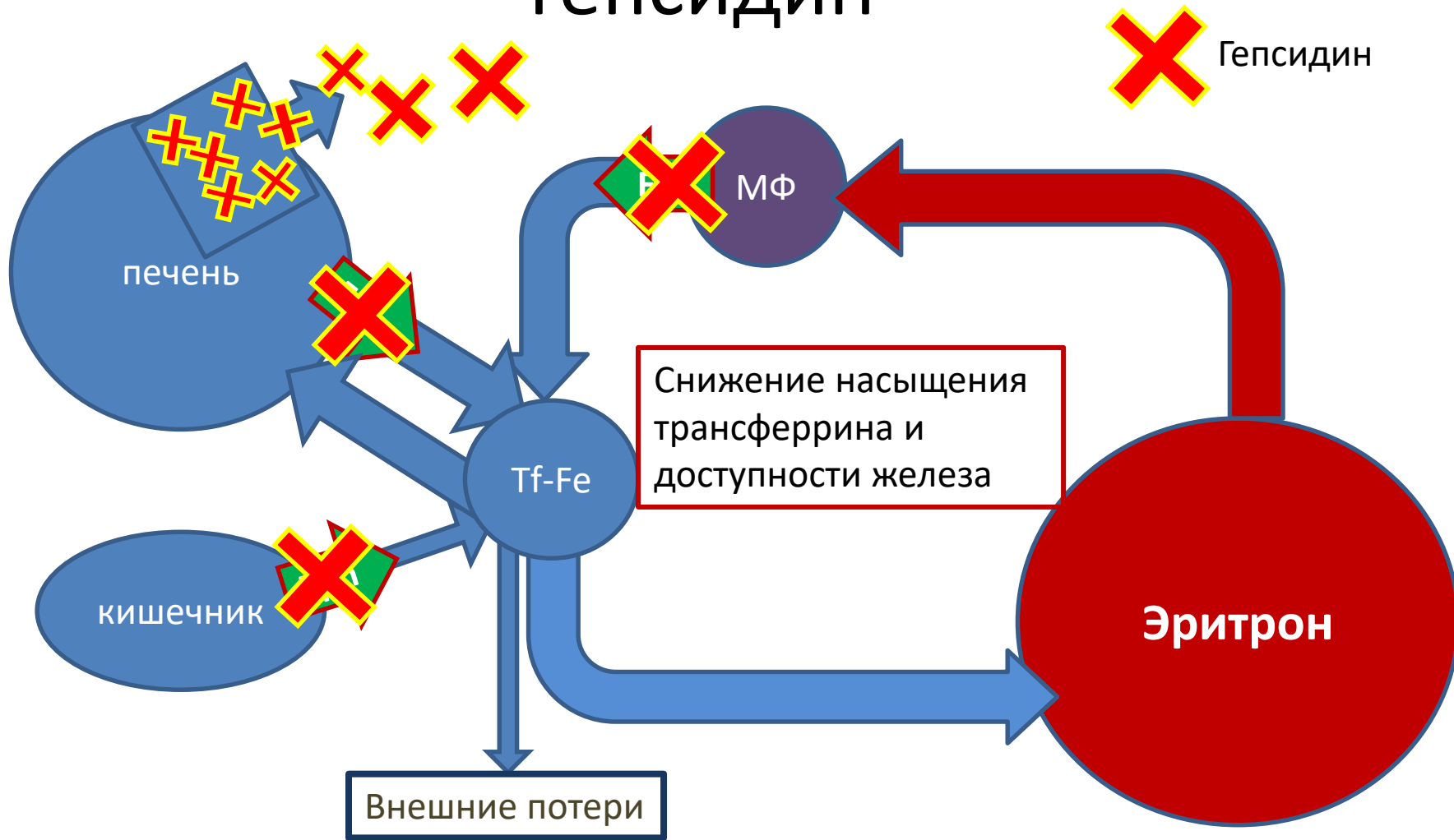
Гепсидин

Выработка IL6
и TNF α

Индуктор
воспаления

В результате - формальные признаки повышения запасов железа (**повышение ферритина** выше нормы) и одновременно его дефицита **снижение насыщения трансферрина железом** (меньше 20%)

Схема кругооборота железа и гепсидин



Реакция гепсидина на терапию железом и пациентов на додиализных стадиях ХБП: анализ исследования FIND-CKD

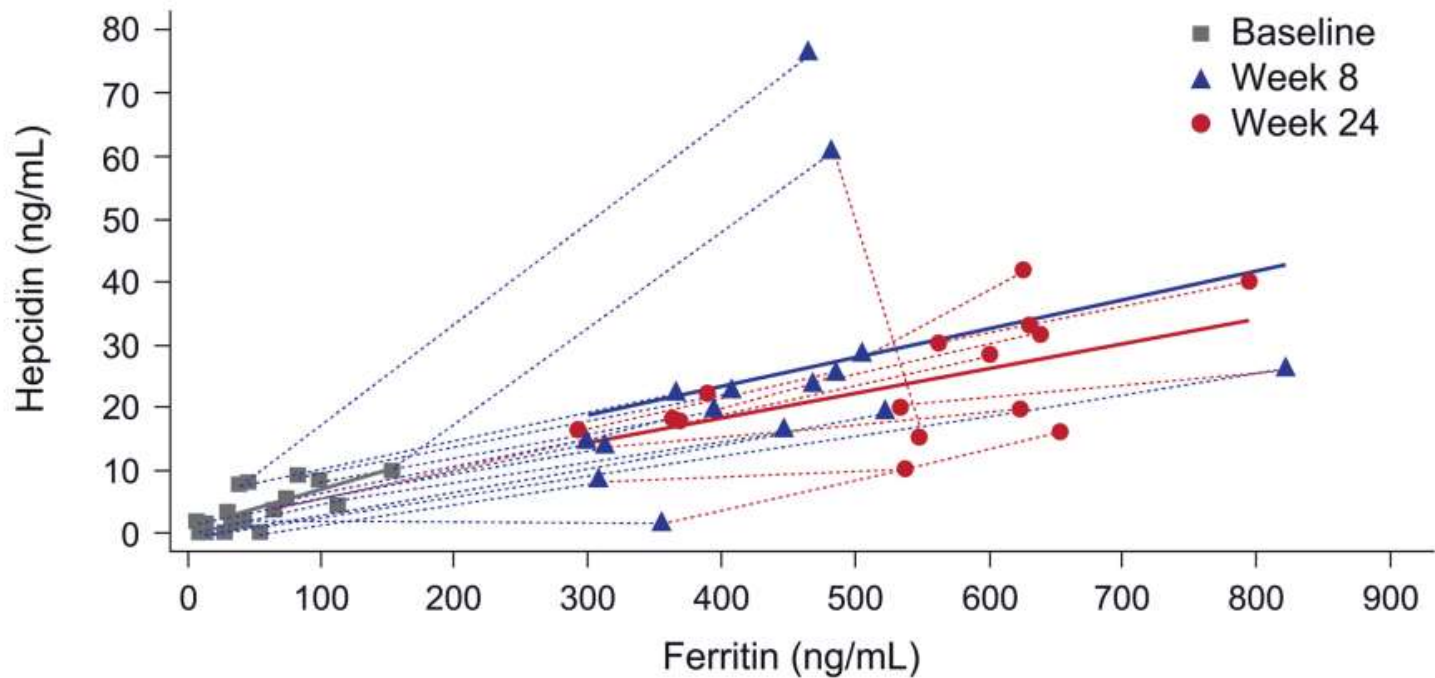
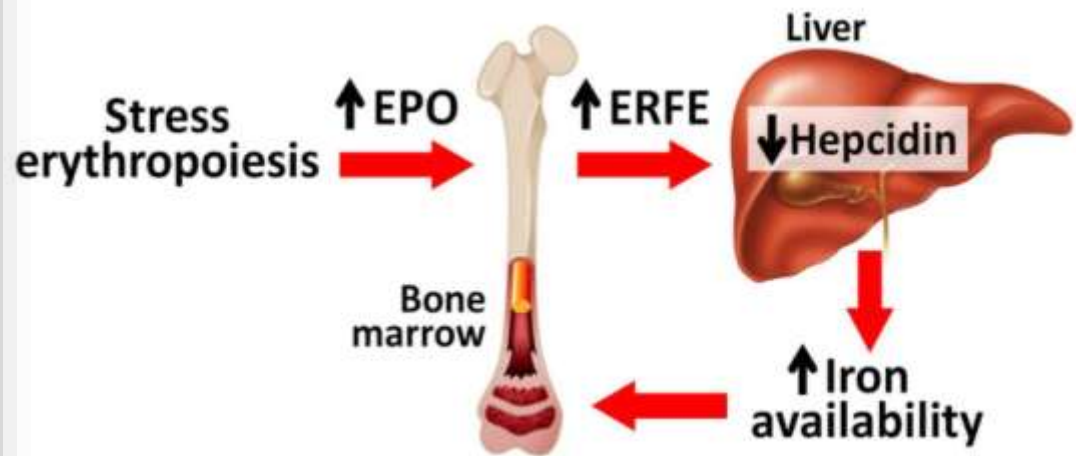
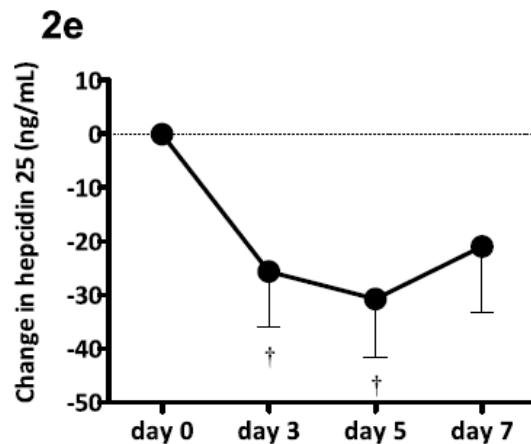
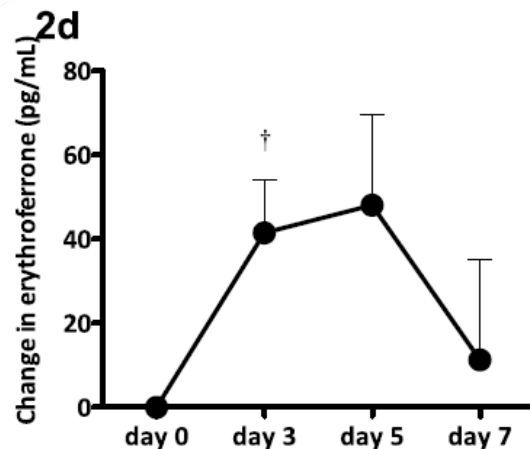


Fig 5. Correlation between hepcidin levels and ferritin level at baseline, week 8 and week 24 for patients in the high ferritin FCM group (n = 17). Only values with the same sample date, and obtained prior to the start of alternative anemia therapy, are included. Correlation between hepcidin levels and ferritin level at baseline, week 8 and week 24 for patients in the high ferritin FCM group (n = 17). Only values with the same sample date, and obtained prior to the start of alternative anemia therapy, are included. Correlation between hepcidin levels and ferritin level at baseline, week 8 and week 24 for patients in the high ferritin FCM group (n = 17). Only values with the same sample date, and obtained prior to the start of alternative anemia therapy, are included. Correlation between hepcidin levels and ferritin level at baseline, week 8 and week 24 for patients in the high ferritin FCM group (n = 17). Only values with the same sample date, and obtained prior to the start of alternative anemia therapy, are included. Correlation between hepcidin levels and ferritin level at baseline, week 8 and week 24 for patients in the high ferritin FCM group (n = 17). Only values with the same sample date, and obtained prior to the start of alternative anemia therapy, are included.

Сила действия равна силе противодействия:
Чем больше повышаешь **ФЕРРИТИН** – тем больше всем мешает **ГЕПСИДИН**

Эпоэтин-опосредованный механизм регуляции эритропоэза: ЭПО-эритроферрон-гепсидин-железо



Honda H, Kobayashi Y, Onuma S, Shibagaki K, Yuza T, Hirao K, et al. (2016) Associations among Erythroferrone and Biomarkers of Erythropoiesis and Iron Metabolism, and Treatment with Long-Term Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients on Hemodialysis. PLoS ONE 11 (3): e0151601.

Идеальный вариант восполнения железом

1. Поддерживать оптимальную сатурацию трансферрина
2. Не перегружать депо
3. Не допускать выхода несвязанного железа в кровь
4. Не зависеть от гепсидина
5. Органично встраиваться в конвейер эритропоэза

HIF как регулятор эритропоэза

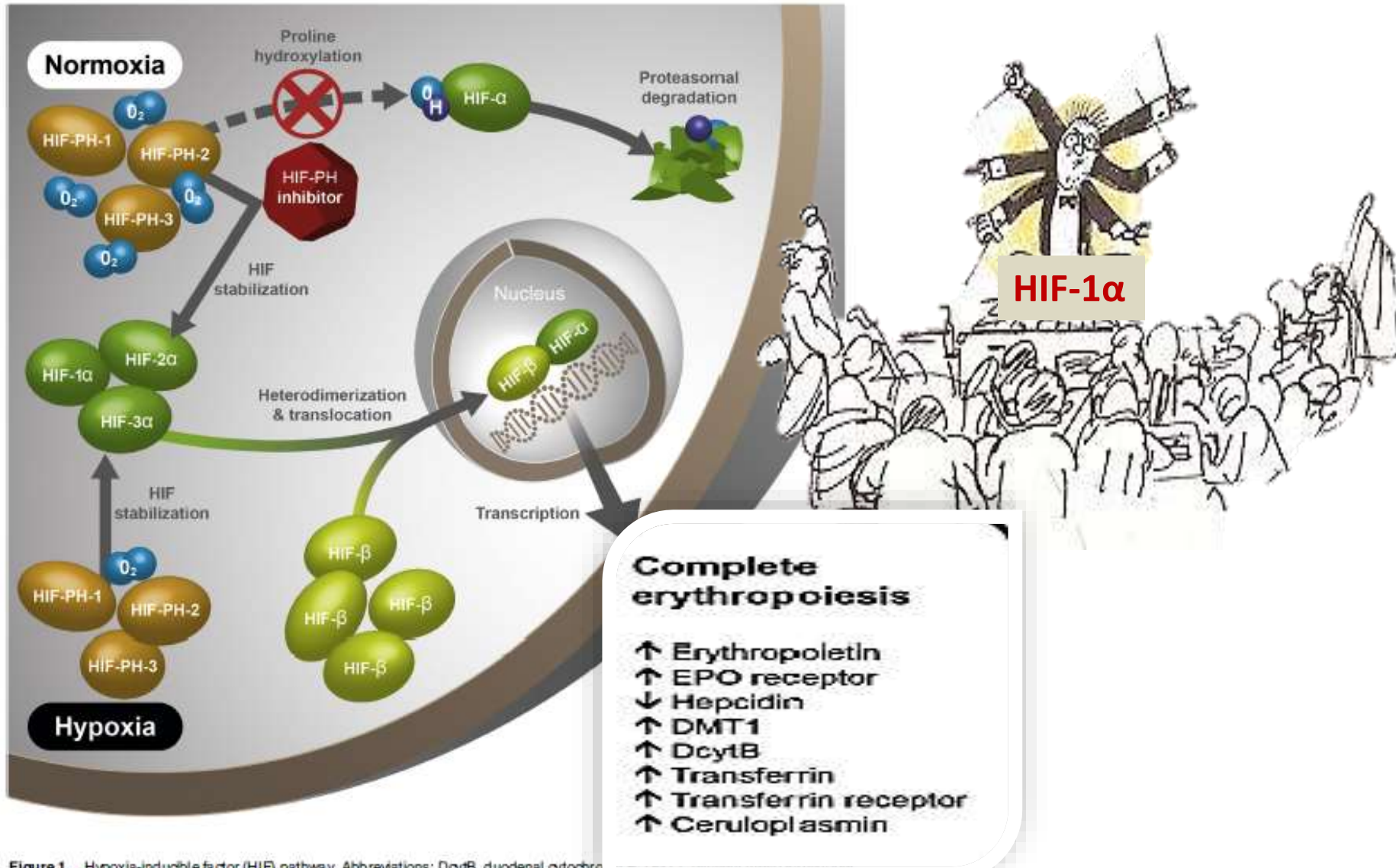
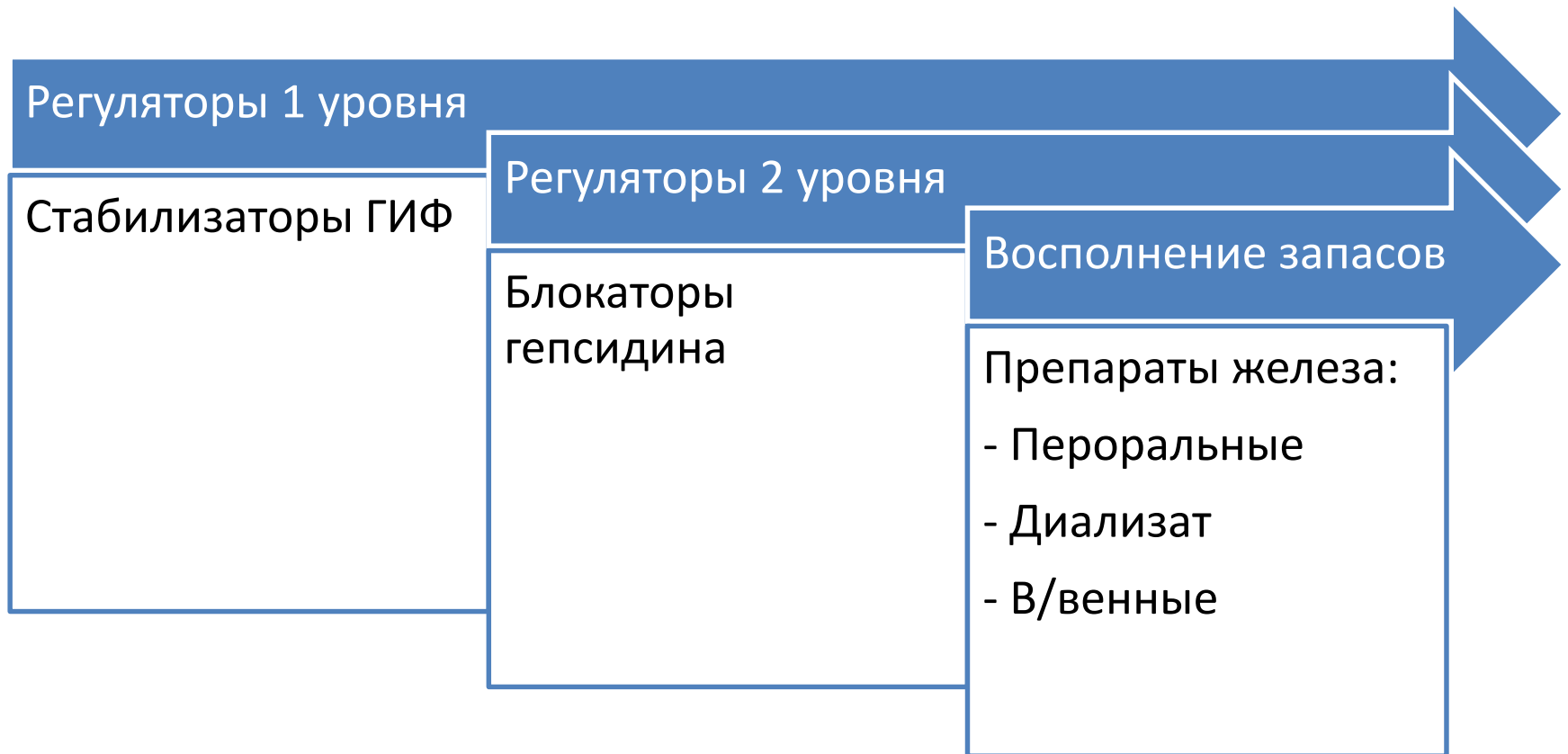


Figure 1. Hypoxia-inducible factor (HIF) pathway. Abbreviations: DcytB, duodenal cytochrome B; EPO, erythropoietin; PH, prolyl hydroxylase.

Иерархия физиологических способов коррекции дефицита железа



Движение железа в зависимости от способа введения



Способы доставки железа

Пероральный	Физиологический путь	Ограничения по объёму возмещения Легко блокируется гепсидином
в/венный	Высокие дозы, позволяющие восполнить значительные потери Основная часть сразу идет в макрофаги, где депонируется	Ограничения обусловлены 1. рисками выхода свободного железа (токсичность) 2. аллергическими реакциями Активация гепсидинового пути блокады
Через диализат	Дозированное поступление (задумано как доза, позволяющая насытить трансферрин) Вероятно не связано с гепсидиновым путём блокады Прямой путь к трансферрину	Ограничения по объёму поступления Как рассчитать

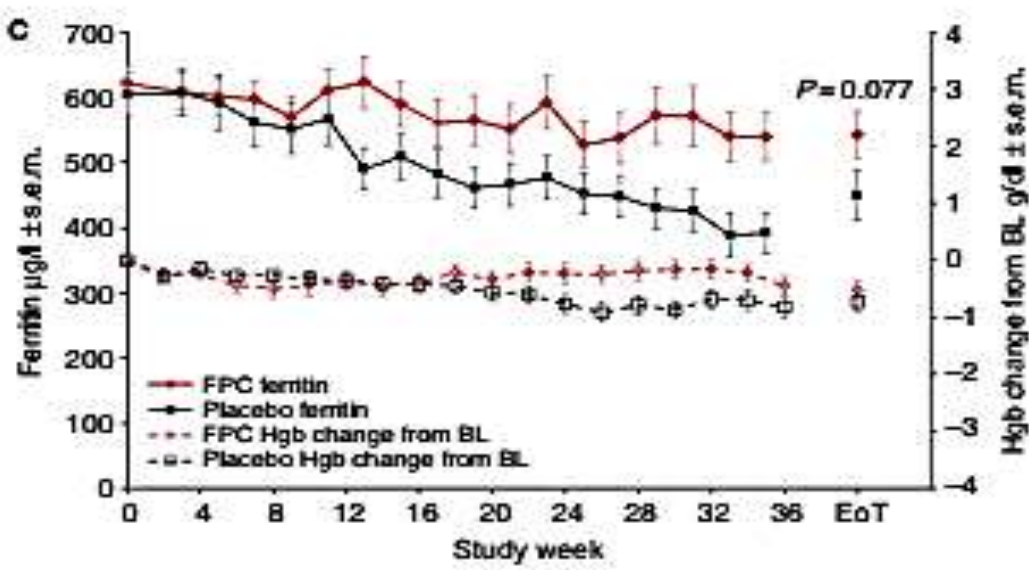
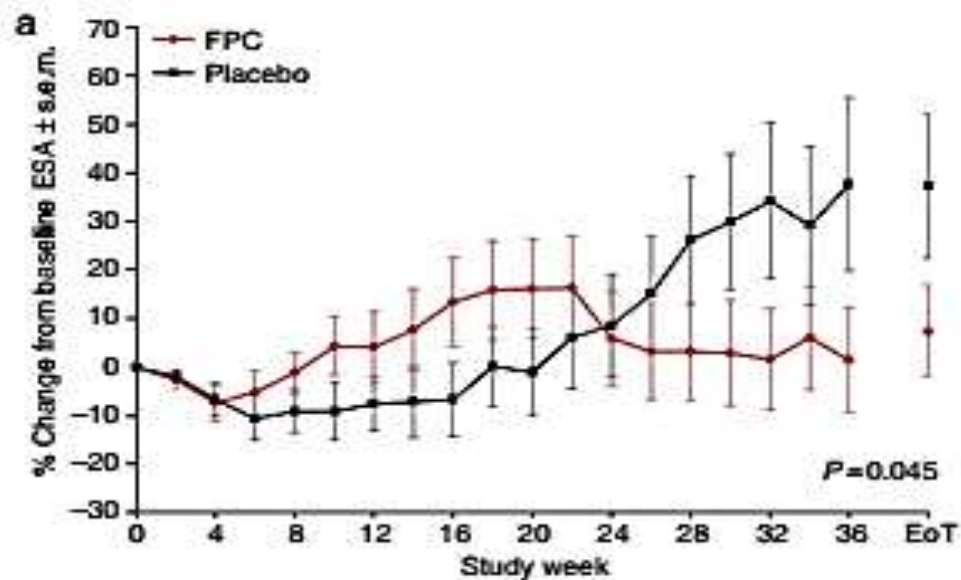
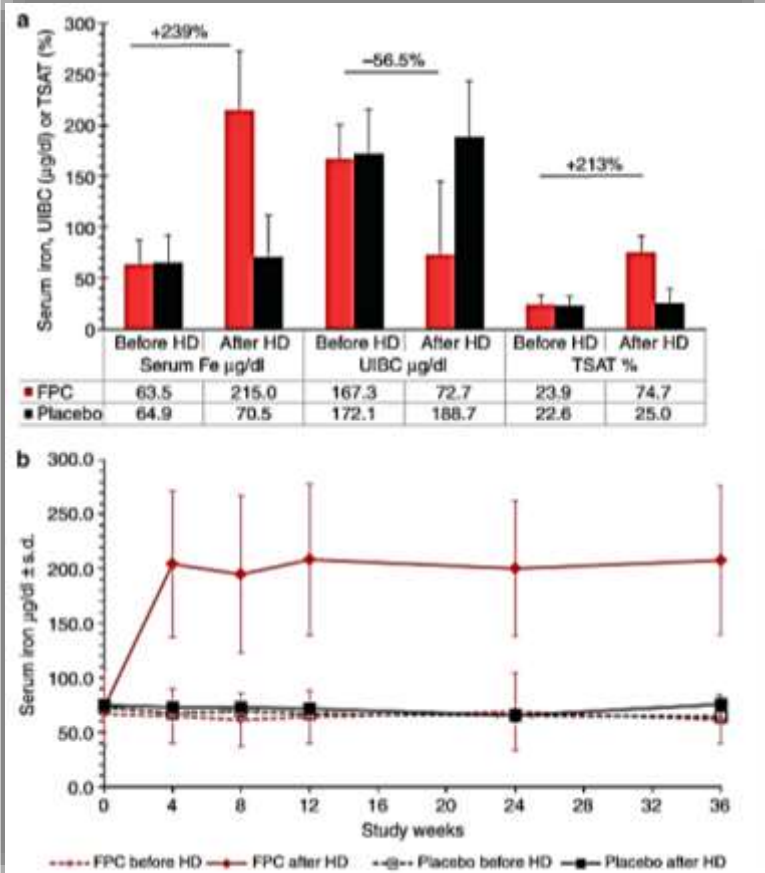
OPEN

see commentary on page 946

Ferric pyrophosphate citrate administered via dialysate reduces erythropoiesis-stimulating agent use and maintains hemoglobin in hemodialysis patients

Ajay Gupta^{1,2}, Vivian Lin², Carrie Guss², Raymond Pratt², T. Alp Ikizler³ and Anatole Besarab^{4,5}

¹Division of Nephrology, University of California, Irvine, California, USA; ²Roche Medical, West, Michigan, USA; ³Department of Medicine, Division of Nephrology and Hypertension, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA; ⁴Division of Nephrology, Department of Medicine, Stanford University, Palo Alto, California, USA and ⁵University of California, San Francisco, California, USA



ПАРЭНТЕРАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА

История

1500 г до н.э. (Египет) - папирус Эберса первое документированное упоминание о двух препаратах содержащих железо

1640 г. Lazare Rivière в 15 томе «Institutiones medicae» рекомендовал железо растворенное в вине для лечения хлороза у молодых женщин

1681 г. Thomas Sydenham использовал пилюли с железом для лечения истерии у молодых женщин

1713 г. Nicoles Lémery и Etienne François Geoffroy нашли железо в человеческой крови анализируя остатки ее пепла

1746 г. Vincenzo Menghini доказал, что уровень железа в организме можно повысить при потреблении пищи с высоким его содержанием

Пропись пилюли д-ра Pierre Blaud - для лечения хлороза

“R Sulfate de fer.....ʒss
Sous-carbonate de potasse.....ʒss
Powder and mix—add
Mucilage adragantq.s.
Divide into 48 boluses or pills.

Blaud P. **Sur les maladies chloropiques et sur un mode de traitement specifique dons ces affections.**

Rev Med Fr Etrang **1832**;45:357–367. 3.

Обзор публикаций и опыт п/к и в/в введения сульфата железа

THE TREATMENT OF CHLOROSIS BY IRON AND SOME OTHER DRUGS.

BY RALPH STOCKMAN, M.D., F.R.C.P.E.,

Lecturer on Materia Medica and Therapeutics in the School of Medicine,
Edinburgh; Assistant-Physician to the Royal Infirmary.

In all four cases the improvement was without doubt due to the iron. The total amount of Fe administered in each case was comparatively small, and even all this is not utilised, as I invariably found iron in the urine. In no case did I observe any ill effects, except in iv, where the $\frac{1}{2}$ gr. Fe caused nausea and colic, which disappeared on reducing the dose.

On looking up the literature of the subject, I found that there was abundant evidence that iron given hypodermically will cure chlorosis and anæmia; but it does not seem ever to have occurred to anyone previously that this is a strong argument in favour of the absorption of iron. Rosenthal,²⁹ Luton,³⁰ Neuss,³¹ Glaevecke,³² Da Costa,³³ Chiara,³⁴ Mori,³⁵ Alvazzi,³⁶ Foà,³⁷ Gauthier,³⁸ Ciamarelli,³⁹ Vachetta,⁴⁰ Nasse,⁴¹ Huguenin,⁴² Goudran,⁴³ and some others have all reported cases of anæmia and chlorosis which were successfully treated with hypodermic injections of various preparations of iron. Further, Vachetta has cured cases by injecting albuminate of iron into the peritoneal cavity, while Chalhoub⁴⁴ has given it with success *per rectum*.

Описал побочные эффекты при
в/в введении больших доз

QUANTITATIVE ASPECTS OF IRON DEFICIENCY IN HYPOCHROMIC ANEMIA

(THE PARENTERAL ADMINISTRATION OF IRON) ¹

BY CLARK W. HEATH, MAURICE B. STRAUSS, AND
WILLIAM B. CASTLE

*(From the Thorndike Memorial Laboratory, Second and Fourth Medical Services (Harvard)
of the Boston City Hospital; the Department of Medicine and the Department of
Tropical Medicine, Harvard Medical School, Boston)*

(Received for publication August 1, 1932)

- Показаны возможности парэнтерального введения гидроксида железа в сравнении с преоральными приёмом, определил близкую к максимально переносимой дневной дозе (безопасной) парэнтерального железа (16 -32 мг)
- Отмечено, что парэнтеральное назначение должно использоваться только в исключительных случаях

INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF IRON

JOSEPH A. NISSIM

M.B. Lond.

LATE RESIDENT MEDICAL OFFICER, NORTH STAFFORDSHIRE
ROYAL INFIRMARY, STOKE-ON-TRENT

IRON is well known to be toxic when administered parenterally. The toxic effects arise from precipitation of iron in the blood, producing multiple pulmonary and sometimes systemic emboli, with symptoms resembling those of fat-embolism; from irritation of the gastrointestinal tract, giving rise to diarrhoea and vomiting; and from depression of the central nervous system, which may lead to coma and death (Heath et al. 1932, Goodman and Gilman 1941, Best and Taylor 1943).

The lethal dose for an animal is given by Best and Taylor (1943) as 30–60 mg. of metallic iron per kg. of

In each case there was shivering and tachycardia, and pyrexia ensued within half an hour.

SACCHARATED OXIDE OF IRON

Intravenous Infusions

To a 'Vacolitre' containing 900 c.cm. of 5% dextrose solution 100 c.cm. of the 1% solution of saccharated iron oxide—a total of 1 g. of elemental iron—was added, and an intravenous infusion was given to a patient at the rate of 30 drops a minute. When about 100 c.cm., the previous critical quantity, had been absorbed, and nothing untoward had happened, the rate of the drip was gradually increased to about 45 drops a minute. The 'vacolitre' was empty in six hours, without any subjective

1947 г.

в/в назначение сахара
железа

Safe Limit of Saccharated Iron Oxide

Attention was now directed to the further study of the possibilities and limitations of intravenous injections of saccharated iron oxide, and five patients with anæmia were selected for the purpose. Because of individual variations and possible idiosyncrasies, each had a course of injections gradually increasing in iron content up to 500 mg., as follows:

- (1) 10 mg. of iron in 1 c.cm.
- (2) 25 mg. of iron in 2.5 c.cm.
- (3) 50 mg. of iron in 5 c.cm.
- (4) 100 mg. of iron in 10 c.cm.
- (5) 250 mg. of iron in 25 c.cm.
- (6) 500 mg. of iron in 50 c.cm.

A NEW CARBOHYDRATE-IRON HAEMATINIC FOR INTRAMUSCULAR USE

BY

D. F. CAPPELL, M.D., F.R.F.P.S.

H. E. HUTCHISON, M.D.

E. B. HENDRY, Ph.D., M.B., B.Sc., F.R.F.P.S.

AND

HUGH CONWAY, M.B., B.Sc., M.R.C.P.

(From the Departments of Pathology, Pathological Biochemistry, and Medicine, the University and Western Infirmary, Glasgow)

Details of Cases

Clinical Summary	Duration of Therapy (Days)	Total Iron Given (mg.)	% Hb		P.C.V. (%)		M.C.H.C. (%)	
			Before Therapy	After Therapy	Before Therapy	After Therapy	Before Therapy	After Therapy
1. F. 60. Achlorhydria. No haemorrhage	130	1,100	66	98	36.6	46.4	26.7	31.3
2. F. 39. No achlorhydria. Slight menorrhagia	71	1,200	61	88	30.2	42.4	29.9	30.8
3. M. 61. Achlorhydria. W.R.F. No haemorrhage	117	1,200	60	87	32.4	41.8	27.4	30.8
4. F. 66. Achlorhydria. No haemorrhage	97*	1,300	52	97	29.9	47.4	25.7	30.3
5. F. 42. Gastrectomy for ulcer in 1950. Menorrhagia	36	1,400	52	80	30.1	41.9	25.6	28.3
6. F. 65. Achlor-								

ANAEMIA OF PREGNANCY TREATED WITH INTRAMUSCULAR IRON

BY

J. M. SCOTT, M.D.

AND

A. D. TELFORD GOVAN, Ph.D., F.R.F.P.S.
M.R.C.P.Ed.

(From the Research Department, Glasgow Royal Maternity and Women's Hospital)

Summary

A preliminary account is given of the successful clinical trial, in 15 patients, of a newly elaborated proprietary dextran-iron haematinic ("imferon"). The agent proved non-irritating when given intramuscularly and was readily absorbed, giving serum iron levels of 600 μ g. within eighteen hours; absorption via the lymphatics was demonstrated histologically. The complex proved an effective haematinic, giving average haemoglobin regeneration rates of between 3.5 and 11.3% Hb per week over the first four weeks of treatment.

We wish to thank the Medical Director, Research Department, Benger's Ltd., for supplies of imferon.

REFERENCES

- Benstead, N., and Theobald, G. W. (1952). *British Medical Journal*, **1**, 407.
 Briscoe, C. C. (1952). *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **63**, 99.
 Clegg, J. W., and King, E. J. (1942). *British Medical Journal*, **2**, 329.
 Goldberg, A., and Hutchison, H. E. (1953). *Glasg. med. J.*, **34**, 35.
 Govan, A. D. T., and Scott, J. M. (1949). *Lancet*, **1**, 14.
 Hawkins, C. F., Peeney, A. L. P., and Cooke, W. T. (1950). *Ibid.*, **2**, 387.
 Heller, V. G., and Paul, H. (1934). *J. Lab. clin. Med.*, **19**, 777.
 Hendry, E. B. (1949). *Edinb. med. J.*, **56**, 353.
 Hutchison, H. E. (1953). *Blood*, **8**, 236.
 Ramsey, A. S. (1950). *British Medical Journal*, **1**, 1109.

1954 г

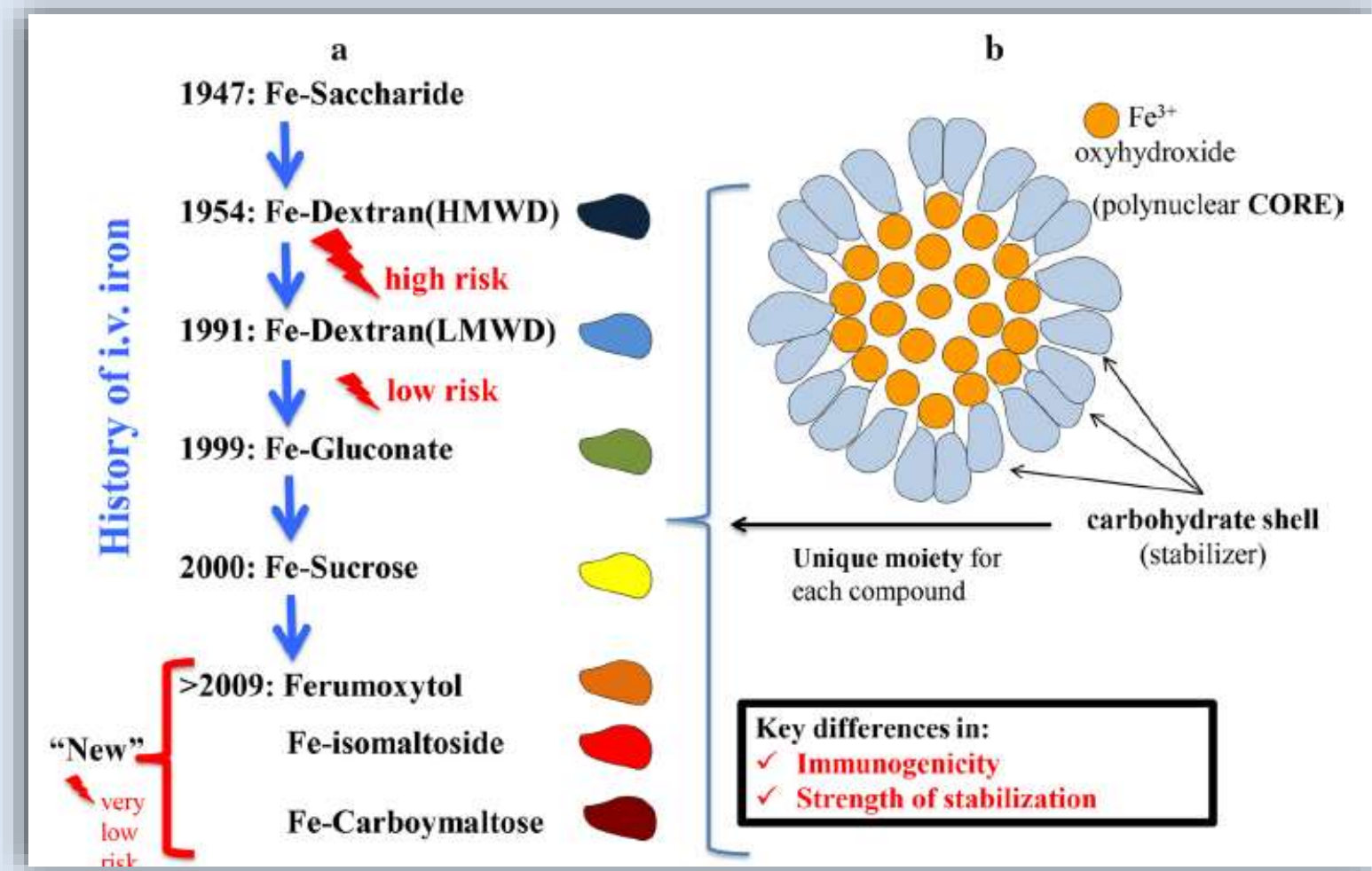
Начало клинического

использования

высокомолекулярного декстрана

железа

Краткая история в/в препаратов железа – попытка воспроизвести молекулу близкую к молекуле ферритина



Наиболее важна разница в оболочке, которая окружает железное ядро и определяет силу которая удерживает железо и иммуногенность препарата

Реакция с антителами к декстрану

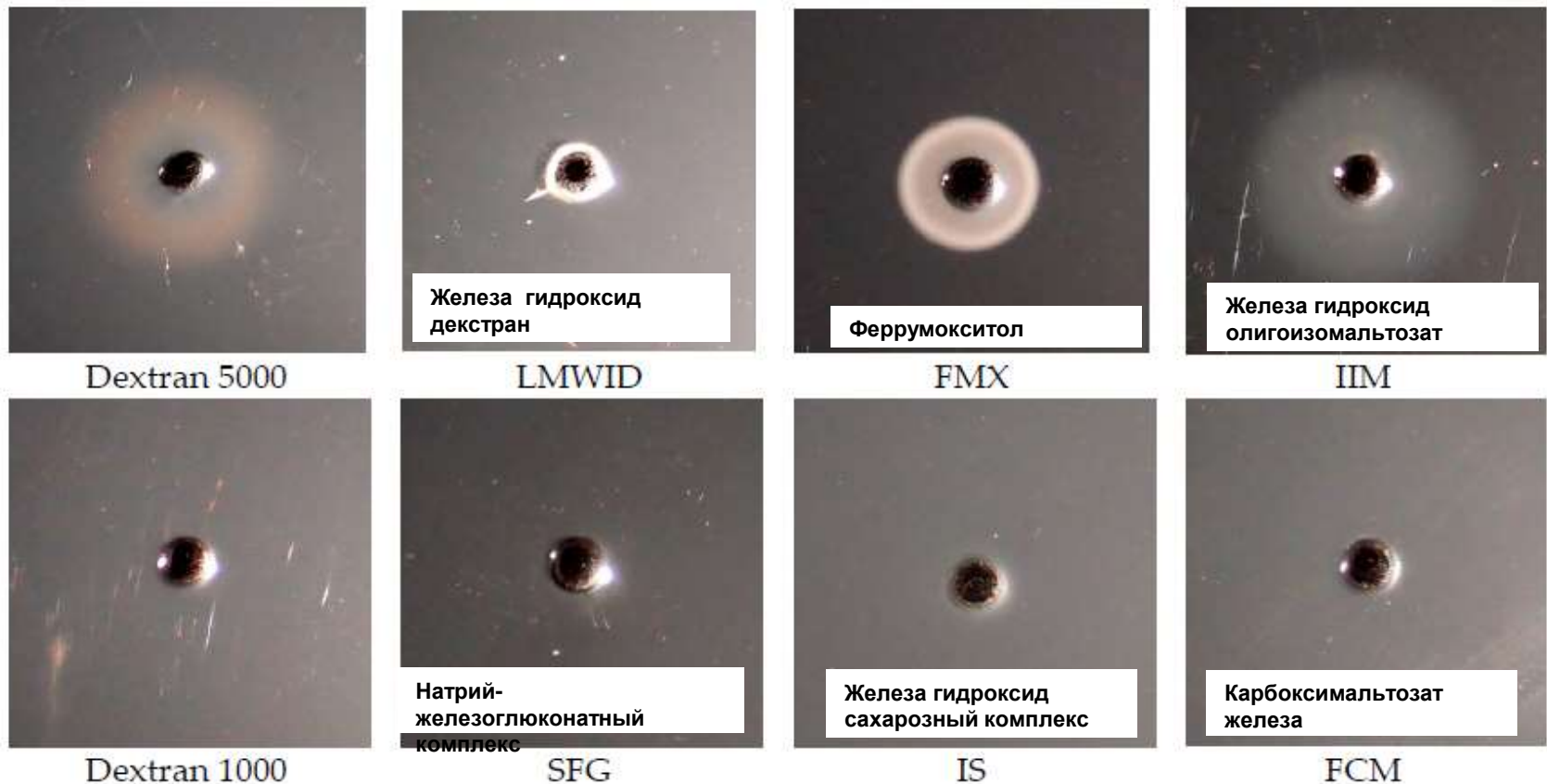


Figure 1. Reactivity of different IV iron preparations with 5E7H3 by reverse single radial immunodiffusion. Positive antigen/antibody reaction, indicated by circular turbidity around the well, is observed in the upper row for the positive control (dextran 5000) and the dextran/dextran-based preparations (LMWID, FMX, and IIM). In the lower row, the negative control (dextran 1000) as well as the non-dextran-based preparations (SFG, IS, and FCM) do not show any reaction. FCM, ferric carboxymaltose; FMX, ferumoxytol; IIM, iron isomaltoside 1000; IS, iron sucrose; LMWID, low molecular weight iron dextran; SFG, sodium ferric gluconate.

Разные препараты – разные свойства: The Labile Side of Iron Supplementation in CKD

Table 1. Selected properties of polymeric iron preparations

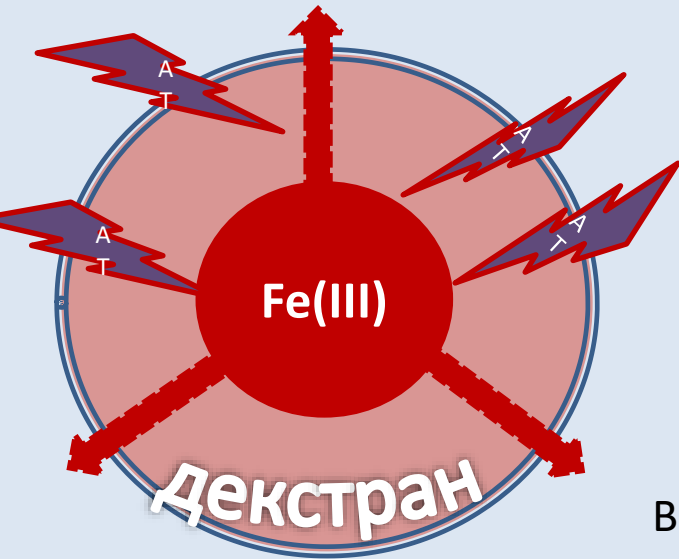
Iron Preparation	LMW Iron Dextran (INFeD® USA; Cosmofer® Europe)	HMW Iron Dextran (Dexferrum®)	Iron Sucrose (Venofer®)	Sodium Ferric Gluconate (Ferrlecit®)	Ferumoxytol (Feraheme®)	Ferric Carboxymaltose (Ferinject®)	Iron Isomaltoside 1000 (Monofer®) ^a
Potential for LI release	++	++	+++	+++	±	±	±
Maximum approved dose	100 mg IV push	100 mg IV push	100–200 mg IV over 2–5 min	125 mg IV over 2–5 min	510 mg IV over 1 min	750 mg IV push/infusion over 15 min	100–200 mg IV bolus or 1000 mg by infusion over 1 h

LI, labile iron; LMW, low molecular weight; HMW, high molecular weight.

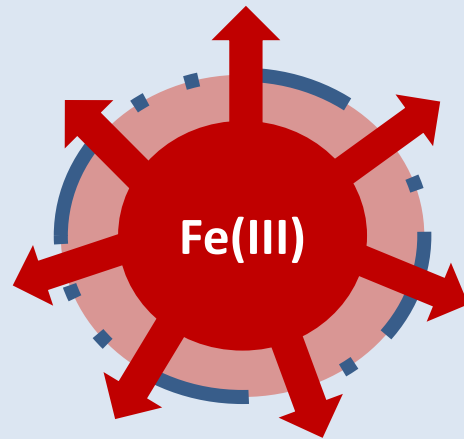
^aNot available in the United States.

Потенциал освобождения лабильного железа

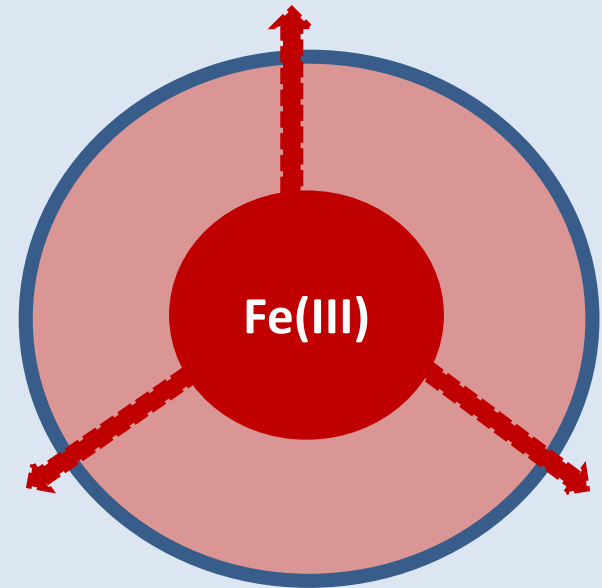
Схематические различия в/в препаратов железа



Выше риски связанные с
антителообусловленными
реакциями гиперчувствительности



Выше риски связанные со
свободным железом

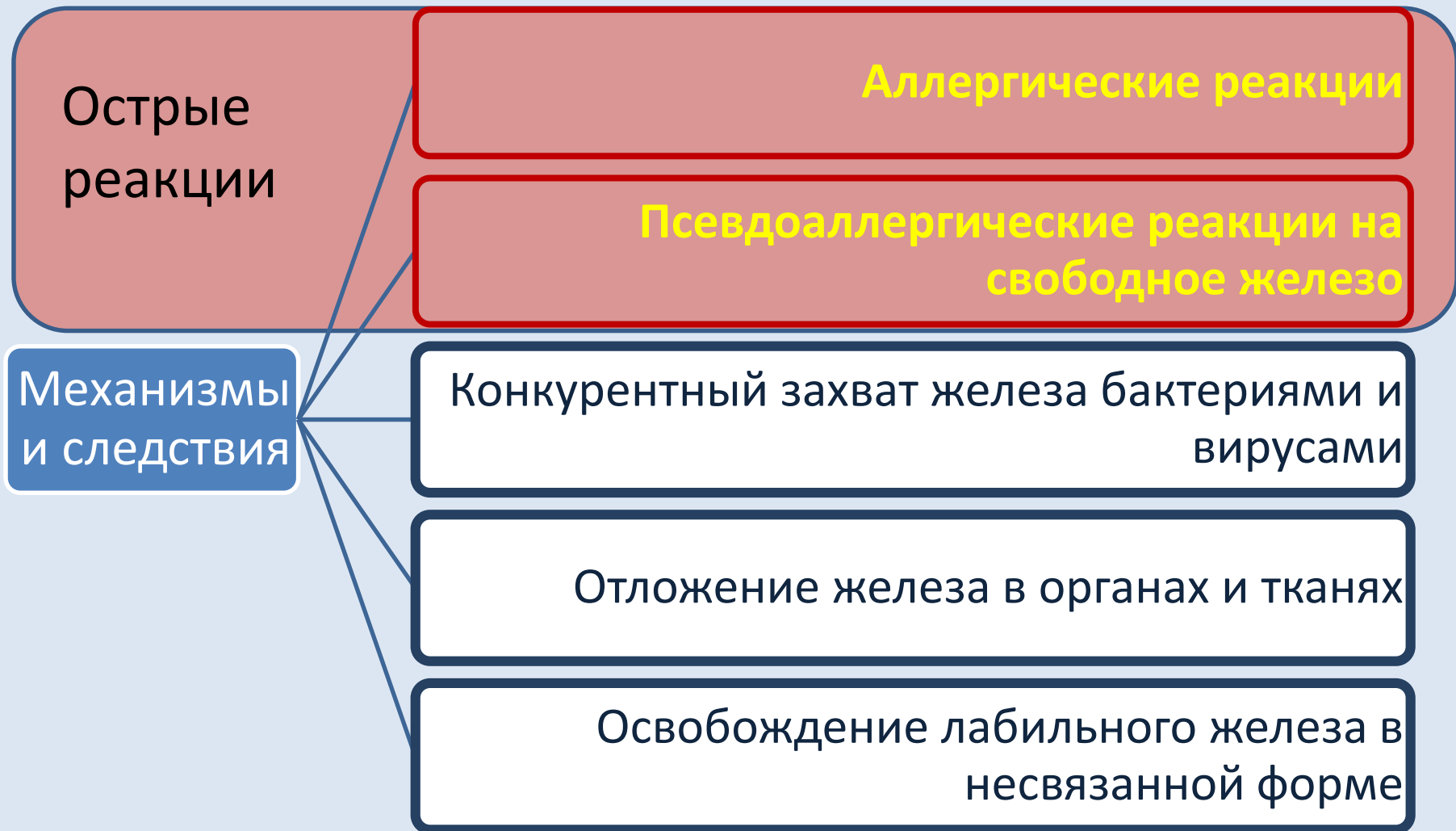


Высокая стабильность, риски АТ
обусловленных реакций
практически отсутствуют

В/венные препараты железа, включённые в государственный реестр РФ

Международное непатентованное или химическое наименование	Торговое наименование лекарственного препарата
Железа [III] гидроксид декстран	Декстрафер
	КосмоФер
	Феррум Лек
	Феррум Лек®
Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс	Айрондекст
	Аргеферр®
	Венофер®
	Виалфер
	Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс
	Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс APC
	Ликферр100®
Железа [III] гидроксид олигоизомальтозат	Монофер
Железа [III] гидроксид полимальтозат	Мальтофер®
	Сорбитрим
	Фер-Ромфарм
Железа карбоксимальтозат	Феринжект®

Механизмы рисков и следствия при введении препаратов железа



МАРКЕРЫ ДОСТУПНОСТИ И ЗАПАСОВ ЖЕЛЕЗА

Как определиться с целевыми показателями запасов железа?

- 1. По гематологическому ответу**
- 2. По запасам в костном мозге**
- 3. По потребности в рчЭПО**
- 4. По накоплению в печени**
- 5. По выживаемости**

Низкие чувствительность и специфичность стандартных маркеров

Способ оценки

По гематологическому ответу

Fishbane S и др.
1996

Ферритин < 150
(48%/75%)

TSAT < 21
(81%/63%)

Tessitore N, и др.
2001

Ферритин < 100
(35%/78%)

TSAT < 19%
(59%/78%)

По запасам железа в костном мозге

KalantarZadeh K и др.
1995

Ферритин < 200
(41%/100%)

TSAT < 20%
(88%/63%)

Эффективность рчЭПО и показатели запасов и доступности железа

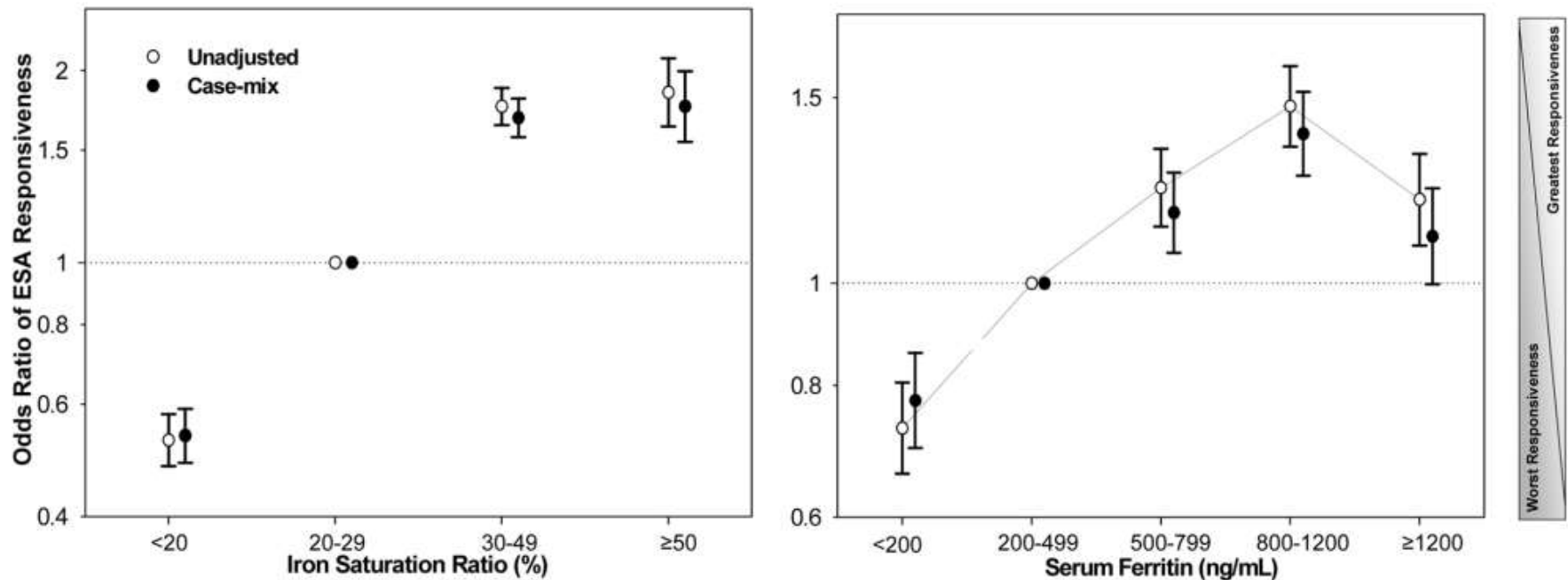


Figure 2.

Odds ratio (OR) of erythropoietin stimulating agent (ESA)-responsiveness for iron markers before and after adjustment for case-mix variables in 38,393 long-term hemodialysis patients.

Left panel: OR of ESA responsiveness for selected ranges of serum iron saturated ratio (ISAT).

Right panel: OR of ESA responsiveness for selected ranges of serum ferritin.

Footnote: Case-mix adjusted models are controlled for age, sex, race and ethnicity, diabetes mellitus and 11 pre-existing comorbid states, history of tobacco smoking, dialysis vintage, primary insurance, marital status, standardized mortality ratio, dialysis dose, dialysis catheter, and residual renal function.

Предикторы перегрузки железом печени (по МРТ)

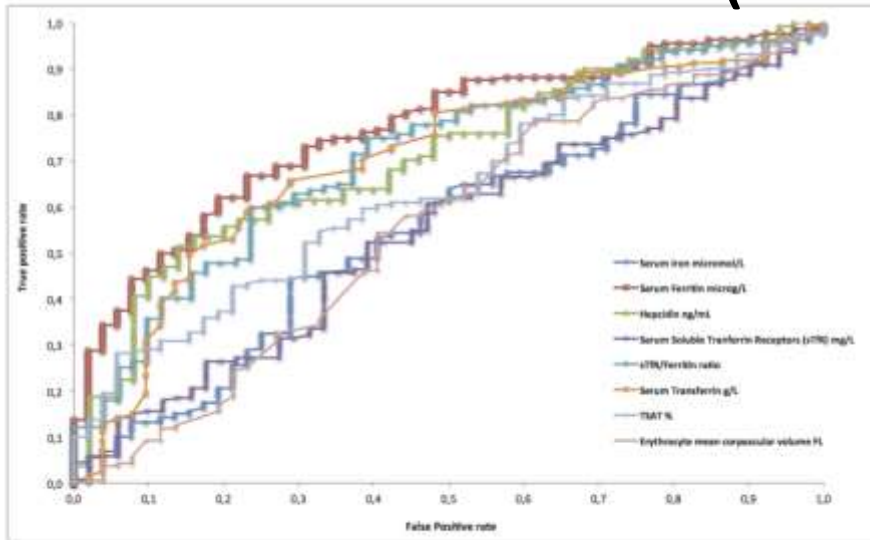
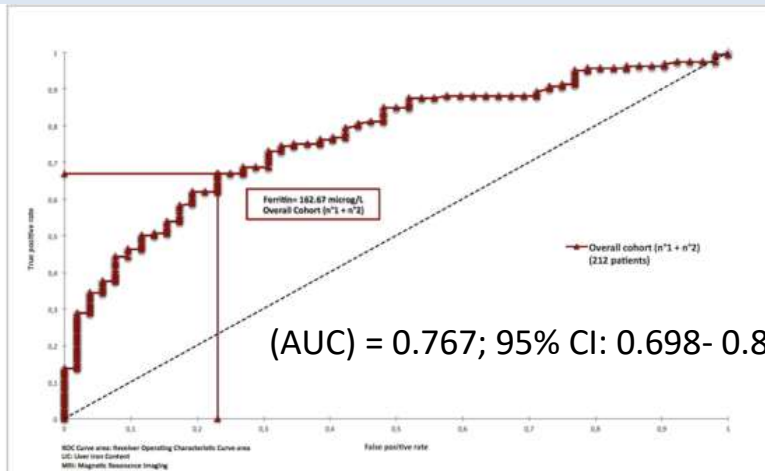


Fig 4. ROC curves of iron biomarkers for predicting iron overload (LIC > 50 µmol/g) in 212 hemodialysis patients studied by quantitative hepatic MRI.

Лучшие дискриминантные свойства у **ферритина**:

- **160 µg/L** - легкая перегрузка (LIC > 50 µmol/g)
- **290 µg/L** –тяжелая перегрузка (LIC > 200 µmol/g)



(AUC) = 0.767; 95% CI: 0.698- 0.835).

Figure 5a: ROC curve analysis of serum ferritin for predicting iron overload at a cutoff of LIC > 50 micromol/g in the overall cohort of 212 hemodialysis patients studied by quantitative hepatic MRI

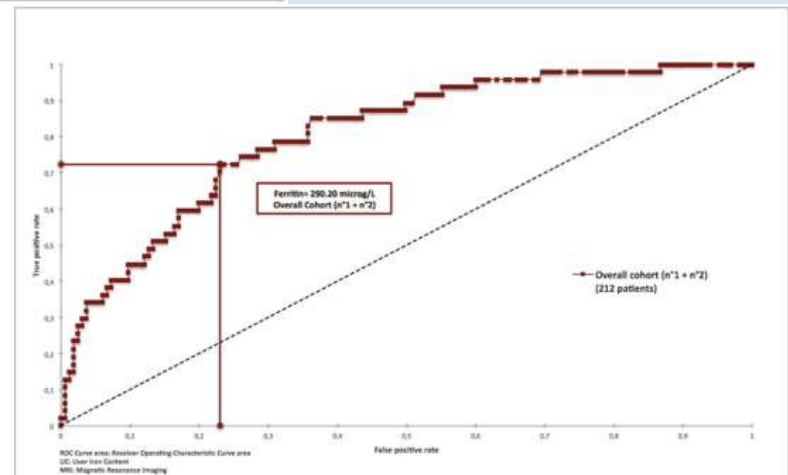


Figure 5b: ROC curve analysis of serum ferritin for predicting iron overload at a cutoff of LIC > 200 micromol/g in the overall cohort of 212 hemodialysis patients studied by quantitative hepatic MRI

Риск смерти в зависимости от показателей обмена железа (n=131123)

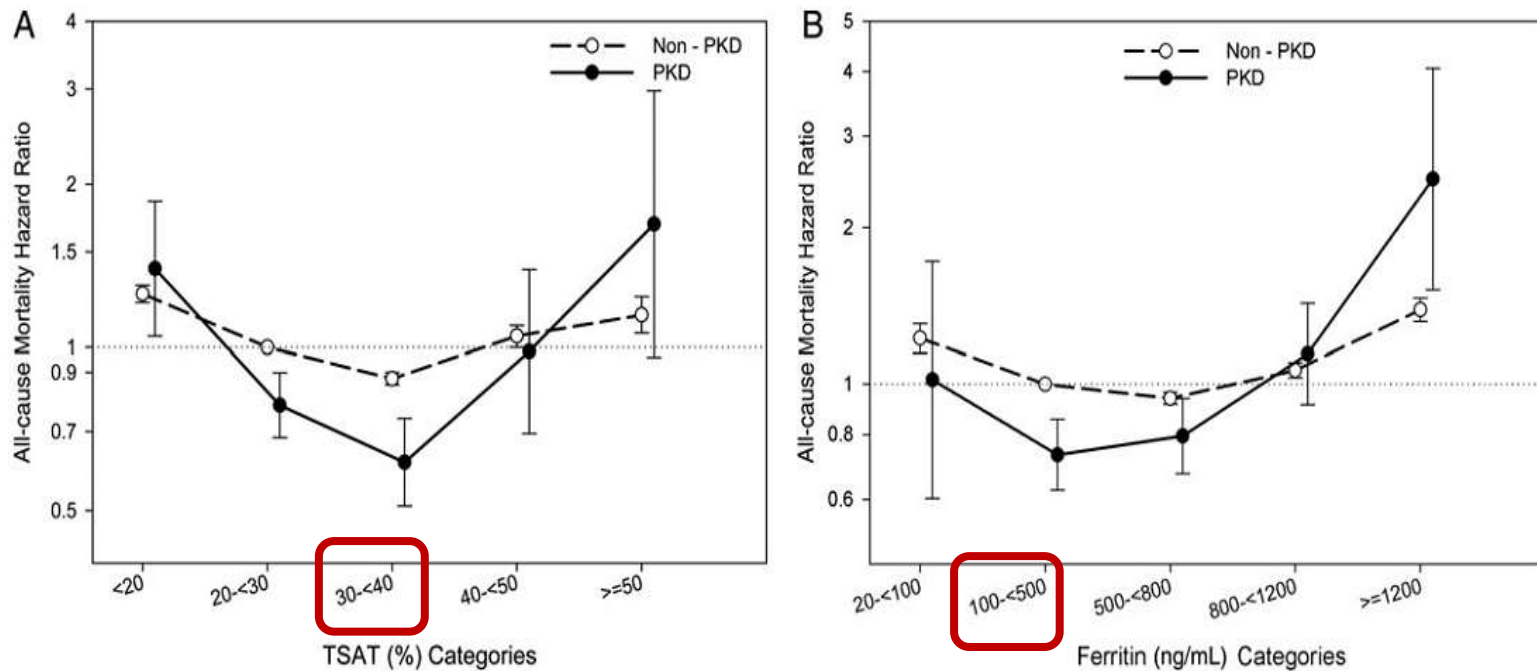


FIGURE 4: Comparing the hazard ratio of mortality between MHD patients with and without polycystic kidney disease across the TSAT categories (A) and ferritin categories (B) using time-averaged cox regression analyses in a fully adjusted model.

Риск смерти в зависимости от показателей обмена железа

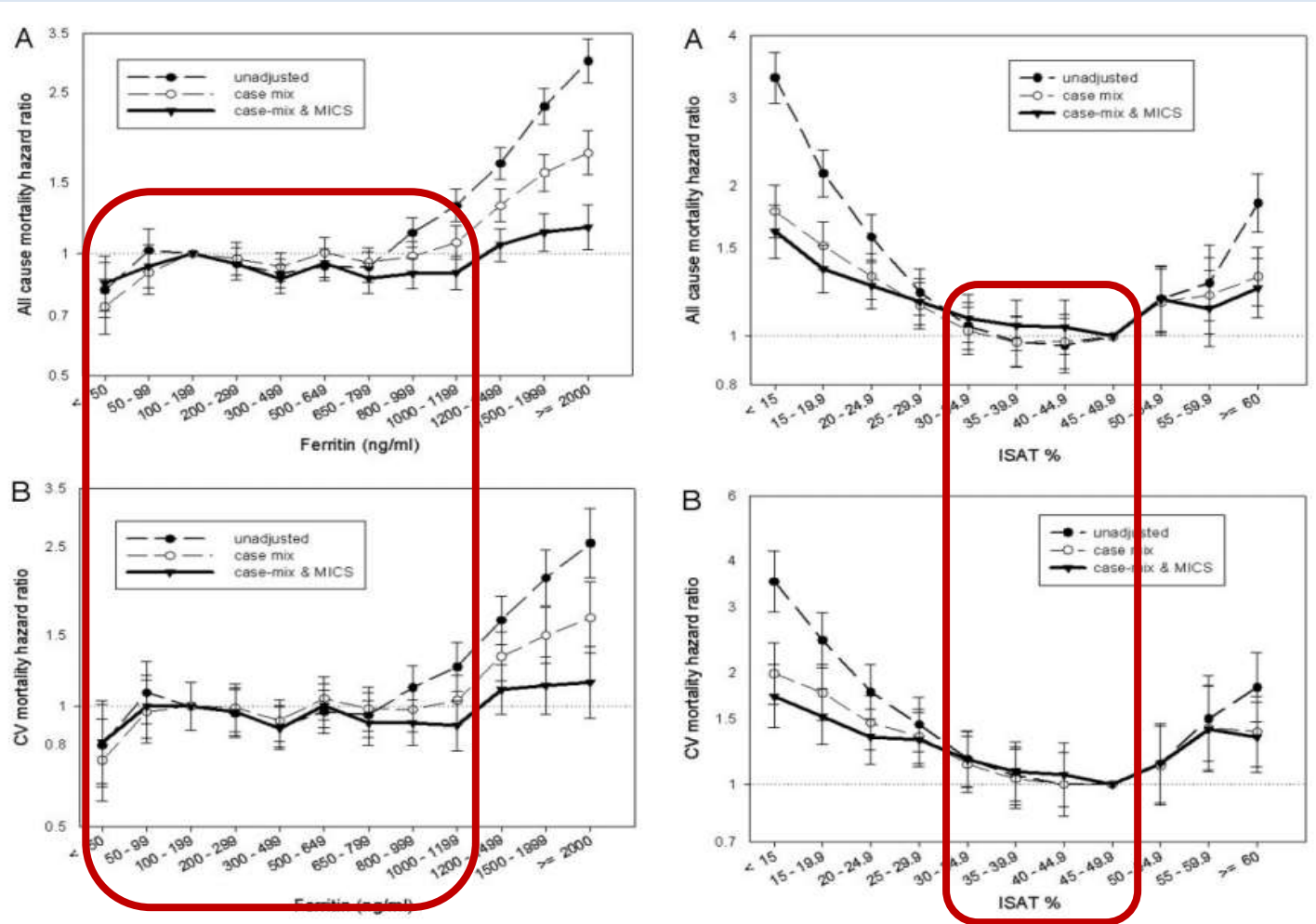


Figure 1. Association between serum ferritin and all-cause (top) and cardiovascular (CV; bottom) mortality.

Figure 2. Association between serum iron saturation ratio (ISAT) and all-cause (top) and CV (bottom) mortality.

Показания к терапии препаратами железа у пациентов ХБП5д, получающих рчЭПО

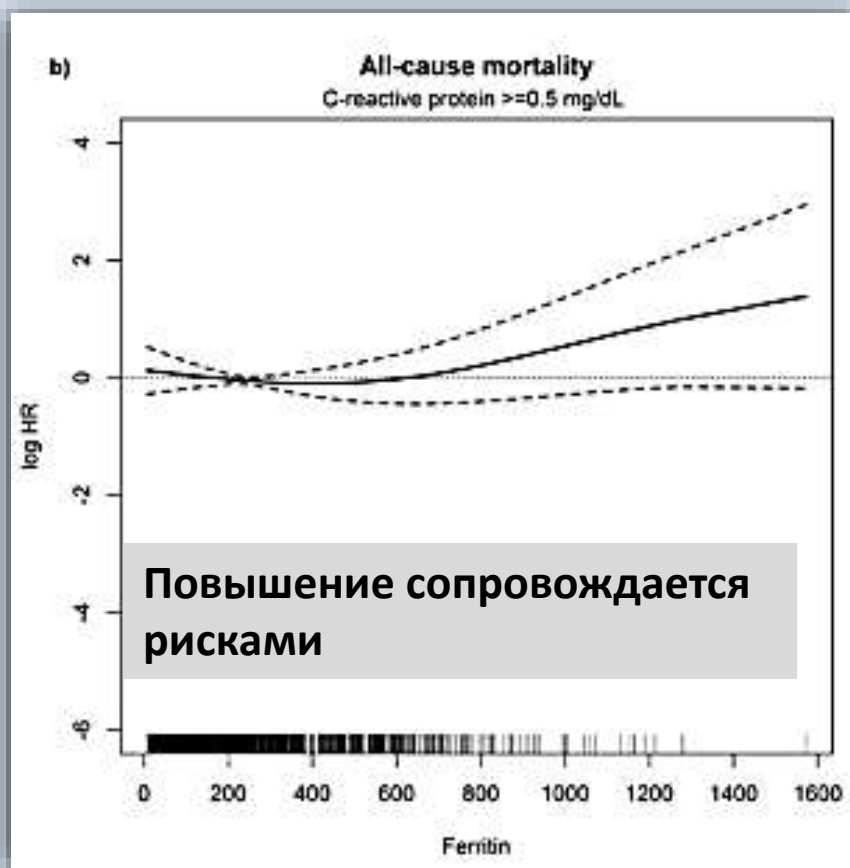
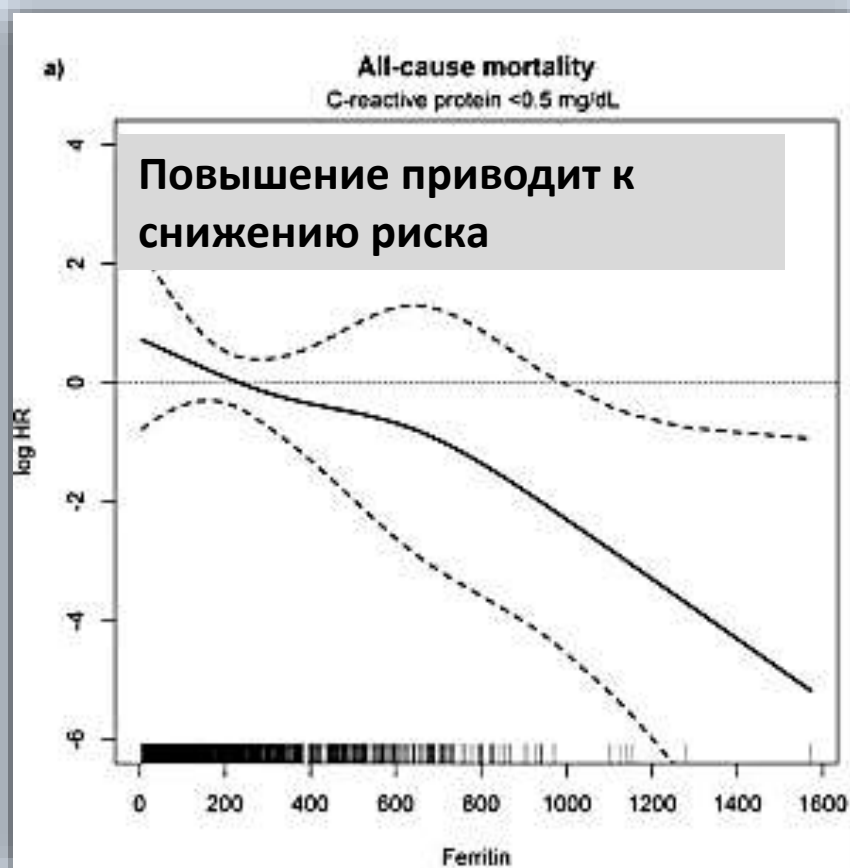
Руководство	Показания к началу		Показания к отмене	
	Ферритин	TSAT	Ферритин	TSAT
KDIGO 2012 1	<500	<30%	≥500	≥30%
KDOQI 2013 2	<500	<30%	нет	
ERBP 2013 3	<300	<30	≥500	≥30%
РДО, НОНР 2014 3	<300	<30	≥500	≥30%
NICE 2015 3	<100	<20%	≥800	

- 1** Есть показания и противопоказания
- 2** Есть только показание
- 3** Есть показание, целевой диапазон и противопоказание

Взаимосвязь ферритина и летальности в зависимости от признаков воспаления

СРБ < 0,5 мг/дл

СРБ ≥ 0,5 мг/дл



**PIVOTAL – a ground-breaking trial of
worldwide importance**

PIVOTAL

Proactive IV irOn Therapy in haemodiALysis patients

2142 пациента получающих гемодиализ

Две группы:

1. Назначение железа если ферритин < 200 мг/л
2. Поддержание ферритина > 700 мг/л

Первые результаты должны были быть к середине 2018 г

Выводы

- Без дополнительного назначения препаратов железа у пациентов получающих ЗПТ не обойтись
- Разграничить риски связанные с высокими дозами парэнтеральных препаратов железа и комрбидностью обуславливающую эту потребность невозможно
- С позиции кратковременных эффектов все препараты сравнимы между собой в плане безопасности
- Верхние границы показателей железа для введения препаратов железа не известны
- История с коррекцией дефицита железа не завершена

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ