

**Громова О.А.**

## **Нежелательные эффекты сульфата железа в акушерской, педиатрической и терапевтической практике**

*Внимание, опасность: сульфат железа!*

### **Абстракт**

Железодефицитная анемия – частое явление у детей, беременных, лиц среднего и пожилого возраста. Хотя легкие формы анемии часто протекают практически бессимптомно, пренебрежение к этому состоянию приводит к тяжелым осложнениям, снижает качество и длительность жизни. Для терапии железодефицитной анемии необходимо использовать эффективные и безопасные препараты железа. В настоящей статье проводится анализ безопасности применения различных поколений железосодержащих препаратов; приводятся новейшие данные клинических исследований о нежелательных эффектах устаревших фармацевтических препаратов на основе сульфата железа.

### **Введение**

В современном понимании, железодефицитная анемия (от греч. *αναμία*, *малокровие*) подразумевает снижение концентрации гемоглобина в крови, часто на фоне уменьшения числа эритроцитов. Помимо характерных понижений уровней гемоглобина и эритроцитов, анемии характеризуются широким спектром клинических проявлений: общей слабостью, быстрой утомляемостью, шумом в ушах, головными болями, головокружением, обмороками, одышкой, сердцебиением. Обращают на себя внимание бледность и трофические нарушения кожи, выпадение волос, усиленное разрушение зубов.

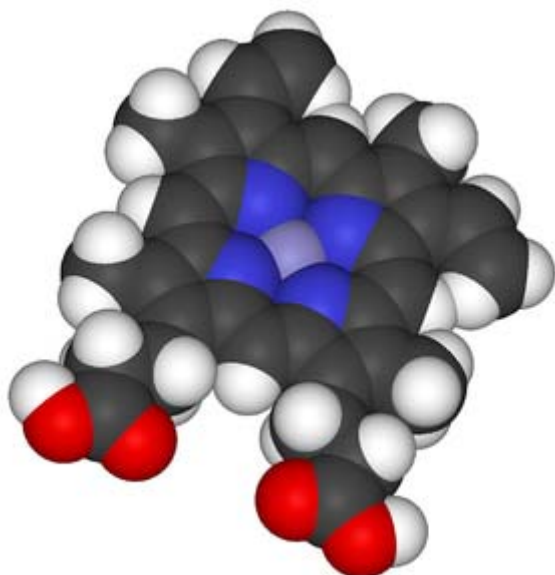
Анемические состояния встречаются у пациентов самых разных возрастов и состояний. Железодефицитная анемия гораздо чаще возникает у женщин, нежели чем у мужчин. Это обусловлено менструациями и тем, что запасы железа в организме женщин в три раза меньше чем у мужчин. В период беременности и лактации организм женщины требует железо еще в больших количествах и железодефицитная анемия составляет 75—95% от всех анемий беременных [1]. У новорожденных и детей раннего возраста, анемия является следствием анемии матери во время беременности. У детей дошкольного возраста и у школьников, анемия также может развиваться по нутритивным причинам (прежде всего, недостаток железа в питании и глистная инвазия) и, также, как следствие

нарушения режима (недостаточное пребывание на свежем воздухе, курение родителей, проживание в экологически неблагоприятных районах и др.). У лиц среднего и пожилого возраста даже умеренная анемия связана с повышенным риском осложнений, которые включают когнитивные, иммунные дисфункции [2], сердечно-сосудистые заболевания, снижение плотности костной ткани (и, как следствие, переломы) и, в целом, повышенную смертность [2-5].

Клинические проявления железо-дефицитной анемии (ЖДА) обусловлены биологическими ролями железа в организме. Общеизвестно, что железо является неотъемлемой частью гема, кофактора многих белков (Рис.). Прежде всего, гем входит в состав гемоглобина – основного транспортного белка кислорода, который обратимо связывается с кислородом в капиллярах лёгких. Кроме того, гем образует активный центр многочисленных окислительно-восстановительных ферментов (цитохромы и др). Так как гем способствует окислительно-восстановительным процессам, то у пациентов с дефицитом железа преобладает гипоксия тканей – анемия.

Анализ физиологического контекста транспорта кислорода в организме [6] указывает на несколько возможных механизмов возникновения анемии (т.е., с физиологической точки зрения, функционального дефицита кислорода): дефицит железа, нарушения биосинтеза гема, нарушения образования эритроцитов (эритропоэза), слишком быстрое разрушение эритроцитов (гемолиз), кровопотери, которые неизбежно ведут к потере эритроцитов и т.д. Анемия также связана с хроническим воспалением и часто наблюдается у пациентов, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями [7].

Рис. Пространственная структура гема – основного носителя железа в организме



Так как существует ряд параллельных механизмов патогенеза анемии, то терапия препаратами железа должна осуществляться только после диагностики железо-дефицитных состояний. Анемия легкой степени диагностируется лишь по лабораторным показателям и клинические признаки, характерные для железодефицитной анемии, не выражены или отсутствуют вовсе. Наиболее важным биохимическим показателем дефицита железа является уровень гемоглобина. При скрининге, легкая степень железодефицитной анемии беременных характеризуется снижением гемоглобина до 110—90 г/л, средняя — от 89 до 70 г/л, тяжелая — 69 г/л и менее.

Установление у пациента железо-дефицитного состояния требует назначения специальных железо-содержащих препаратов. Достаточно популярным заблуждением касательно препаратов железа является утверждение о том, что препарат для лечения ЖДА просто должен содержать железо и не важно в какой форме. Подобного рода заблуждения возникают на почве глубоких пробелов в экспериментальной и клинической фармакологии. В современной фармакологии, известны по меньшей мере три поколения железо-содержащих препаратов. Особо следует отметить, что использование устаревших форм железа 1-го поколения, таких как неорганические *сульфат*, *хлорид*, *гидроксид*, характеризуется значительными побочными эффектами. В настоящей статье разбираются основы фармакологии препаратов железа. Мы начнем с анализа одной из наиболее токсичных форм железа – сульфата железа.

### **Устаревшие фармакологические формы железа**

Среди различных форм железа сульфат железа отличается максимальной токсичностью [8]. В 1991 году Академия Токсикологии США сообщила о 3578 случаях отравления сульфатом железа у детей до 6 лет. При этом, летальность составила 25%. Конечно же, в данном случае речь идет о сверхвысоких дозах сульфата железа (граммы). Однако, как показывают цитируемые ниже исследования, токсические эффекты сульфата железа наблюдаются и при гораздо меньших дозах.

В базе данных MEDLINE за период с 1983 по 2010 год указывается более чем 200 исследований сообщающих о нежелательных побочных эффектах и осложнениях при приеме сульфата железа (железного купороса). Побочные эффекты наблюдались в очень широком диапазоне клинических проявлений: от диареи и тошноты до аллергии и анафилактического шока, при этом диспептические расстройства были самые распространенные. Известно, что при приеме внутрь сульфат железа может вызывать повреждения пищевода [9-12], включая повреждение сфинктера [13], выраженную ulcerацию ротовой полости [14], провокацию инфекционных заболеваний [15], тяжелые осложнения со стороны кожи - сыпь [16], а в единичных случаях, анафилактический шок [17].

Сульфат железа является жестким раздражителем ЖКТ, вызывающим интенсивное слушивание и некроз эпителия кишечника. Изучение 6 здоровых добровольцев показало, что даже однократный прием сульфата железа в дозе 80 мг приводит к оксидативному повреждению тонкого кишечника [18]. При приеме сульфата железа отмечено угнетение выработки защитной слизи желудка [19]. Исследование 36 биопсий ЖКТ от пациентов получавших сульфат железа показало, что 89% биопсий показали наличие железистых отложений на эпителии ЖКТ, 83% биопсий показали наличие язвенных повреждений мукозного слоя [20].

Вследствие того, что сульфат железа вызывает сильное раздражение и, в некоторых случаях, ожог ЖКТ, такая «терапия» может приводить к усилению кровоточивости слизистой ЖКТ и дальнейшим потерям железа через микрокровоизлияния. Особенно опасны такие кровоизлияния у лиц пожилого возраста, так как провоцируют тяжелую анемию.

Исследование таких гепатоцитотоксичных веществ, как доксорубин, бутилгидропироксид, сульфат железа и сульфамаксол показало, что все эти агенты ухудшают выживаемость клеток, снижают уровни АТФ, лактатдегидрогеназы, каспазы, аспартаминотрансферазы, глутаматдегидрогеназы [21].

Клиническое исследование 150 беременных женщин с сроком 16-20 нед. показало, что сульфат железа часто вызывает диарею и боли в эпигастрии. Этот эффект зависит от

дозы [22]. Тошнота, рвота и запоры при применении витаминно-минеральных комплексов с сульфатом железа приводила к тому, что многие женщины переставали принимать такие препараты. Наблюдение за 453 женщинами принимавшими препараты железа во 2-3 триместре беременности показала, что сульфат железа обладал наибольшим количеством побочных эффектов. 83 женщины прекратили прием препарата из-за побочных эффектов, включивших запоры и тошноту [23].

В свете результатов многочисленных исследований, цитированных выше (и не менее многочисленных исследований, которые не были процитированы) весьма странно выглядят уверенные заявления вроде «железа сульфат представляет собой эталонное по эффективности и безопасности средство, предназначенное для профилактики как латентно протекающей и явной железодефицитной анемии». Во-первых, как таковая профилактика ЖДА отменена достаточно давно даже на уровне ВОЗ, и в настоящее время считается нарушением ведения пациентов. Во-вторых, подобного рода высказывания никогда, как правило, не подтверждаются даже цитированием каких-либо исследовательских публикаций (пусть даже и очень низкого научного качества). В-третьих, конечно же, авторы руководств для практических врачей никогда не должны выдавать свои предрассудки и кабинетную эйфорию за истину справочно-практического свойства.

Советы в подобного рода «руководствах для врачей» можно рассматривать как практическое пособие не только для создания нежелательных эффектов у взрослых, но и для пороков развития плода. Врожденные аномалии развития, пороки сердца, дисморфизм могут являться прямым следствием употребления сульфата железа во время беременности. Данные о тератогенном влиянии сульфата железа на развивающийся плод рассмотрены в работе эксперта ВОЗ по безопасности лекарственных средств, академика РАМН В.К. Лепихина [24]. При проведении тестов по токсичности сульфата железа по системе GLP, LD50 (доза 50% летальности) для крыс при приеме сульфата железа *per os* составляет ~320 мг/кг (по базе данных CAS, [www.cas.org](http://www.cas.org)). Для сравнения, такое соединение как белковый сукциниллат железа (см. далее) в 12,5 раз менее токсичен (LD50 у крыс составила 4000 мг/кг при пероральном приеме, по базе данных CAS).

Исследование эффектов сульфата железа на поведение взрослых крыс показало, что даже очень умеренные дозы сульфата железа (3 мг/кг в течение 5 дней) приводили к снижению неврологических показателей в тестах лабиринт, открытое поле и в тестах на обучение. Исследование мозга животных показало значительное накопление неорганического железа в гипокампе и базальных ганглиях. Таким образом, даже умеренный прием сульфата железа коротким курсом нарушает защиту мозга от

интоксикации неорганическим железом, что приводит к нарушениям поведения и изменению эмоционального фона, вследствие развития неврологического дефицита [25].

Таким образом, к сульфату железа следует относиться как к потенциальному токсиканту. Вследствие высокой токсичности, с 2009 года в России более не регистрируются препараты для беременных в которые входит сульфат железа. Как иллюстрацию токсических эффектов сульфата железа, представим случай отравления сульфатом железа у 22-месячного ребенка, опубликованный д-ром К. Cheney в журнале *Clinical Toxicology* 33(1), 1995 [26]. Ребенок был доставлен в отделение неотложной медицины на вертолете, в тяжелом состоянии, без сознания, с кровавой рвотой. Два часа назад его родители обнаружили, что ребенок съел горсть таблеток сульфата железа (около 30 таб). Ребенок находился на искусственной вентиляции легких в течение 10 дней, был выписан через 4 месяца от момента отравления.

### **Фармакотерапия железо-дефицитных состояний**

Очевидно, что патогенетической терапией ЖДА является использование препаратов железа. Однако, как показал проведенный нами ранее анализ [6], биологические функции железа могут тормозиться в отсутствие целого ряда микронутриентов (особенно Zn, Mn, Cu, Mo, Cr, I, витаминов С, В2, В6, Вс, В12,). Поэтому, для проведения наиболее успешной и безопасной фармакотерапии железо-дефицитных состояний, следует рассмотреть как взаимодействия между этими микронутриентами, так и наиболее приемлемые фармацевтические формы железа.

*Во-первых*, существует очевидный *синергизм*, т.е. повышение эффективности при совместном применении железа и указанных микронутриентов. В частности, аскорбиновая кислота более чем на 30% активизирует всасывание препаратов железа. Поскольку такие витамины как В2, В6, С, необходимые для поддержания функций железа, присутствуют в большинстве витаминно-минеральных комплексов (ВМК), то *терапию препаратами железа рекомендуется дополнять стандартными ВМК, произведенными из высококачественных фармакологических субстанций.*

*Во-вторых*, несмотря на синергизм между микроэлементами на уровне физиологических систем и конкретных белков, существует также определенный *фармакокинетический антагонизм* между железом, цинком, медью, молибденом и марганцем. Железо, медь, магний ухудшают всасывание цинка. Молибден увеличивает потерю меди с мочой, а цинк может конкурировать с медью за всасывание [27]. Из этих фармакокинетических антагонизмов ясно, **что наиболее приемлем совместный прием**

**железа, меди и марганца** (фармакокинетический антагонизм минимален), а цинк и молибден следует принимать отдельно от железа, меди и марганца.

*В третьих*, при выборе препарата железа следует помнить о *фундаментальном различии между трех- и двухвалентным железом*. Более 100 лет в химии известен непререкаемый факт: в растворе, двухвалентное железо - восстановитель, трехвалентное железо – окислитель [28]. При нормальных условиях, +3 – высшая степень окисления железа в растворе, так что *в организме трехвалентное железо НИКОГДА не может быть восстановителем*. Исследования клеток в культуре показали, что уровни антиоксидантных ферментов супероксид дисмутаза и глутатиона были гораздо выше в клетках, обработанных двухвалентным, а не трехвалентным железом [29]. Кроме того, двухвалентное железо всасывалось более эффективно чем трехвалентное ( $P < 0.05$ ), так как энтероциты всасывают железо через упомянутые ранее белки-транспортеры двухвалентных металлов [30]. Поэтому, трехвалентное железо должно восстанавливаться до двухвалентного (например, при совместном приеме с аскорбиновой кислотой) и оно будет более эффективно всасываться внутрь клеток.

*В-четвертых*, следует помнить о наиболее приемлемых фармацевтических формах железа и других микроэлементов. Сульфаты и прочие неорганические соединения железа, меди, марганца и других макро- и микроэлементов представляют собой первое поколение элемент-содержащих препаратов [31]. Более совершенные препараты основаны на органических соединениях (как правило, солях), обладающих более высокой усвояемостью и лучшей переносимостью. Примеры препаратов железа различных поколений приведены в таблице, более подробная информация о препаратах железа представлена в Таблице 2.

Таблица 1. Поколения железо-содержащих препаратов

Поколение	Особенности препаратов	Примеры препаратов
I	Неорганические формы (соли, оксиды)	Актиферрин, Гемофер Полонгатум, Трдиферон, Сорбифер дурулес, Гемофер, Конферон, Мальтофер, Фербитол, Феррокаль, Ферроплекс, Феррум-лек
II	Органические соли	Железа глюконат, Ферронат, Хеферол
III	Органические формы микроэлементов в сочетании с синергидными компонентами	Тотема, Ферлатум Фол

Таблица. Препараты железа для терапии ЖДА.

Препарат	Фарм. форма железа	Элемент. железо	Режим приема	Поколение
Актиферрин	113.85 мг сульфата железа (II)	34.5мг	1 капс. 2-3р/сут	I
Гемостимуллин	246 мг железа лактата	60мг	1 таб 3р/сут	III
Гемофер	325 мг сульфата железа (II)	105мг	1 таб./сут	I
Конферон	250 мг сульфата железа (II)	50мг	1-2 капс 3р/сут	I
Сорбифер дурулес	320мг сульфата железа (II)	100мг	1 др. 1-2 р/сут	I
Тардиферон	256мг сульфата железа	80мг	1-2 таб 1-2р/сут	I
Тотема	360мг глюконата железа	50 мг	2-4 амп./сут	III
Ферлатум Фол	800мг железо протеин сукциниллат	40мг	1 амп./сут	III
Ферроградумет	325 мг сульфата железа (II)	105мг	1 таб./сут	I
Феррокаль	200мг сульфата железа (II)	67мг	2-6 таб/сут	I
Ферронат	200мг фумарата железа	67мг	1 капс. 3р/сут	II
Ферроплекс	50мг сульфата железа (II)	16мг	1-2 др./сут	I
Феррофольгамма	112.6мг сульфата железа (II)	37мг	1 капс. 3р/сут	I
Фефол	150мг сульфата железа (II)	50мг	1 капс./сут	I
Хеферол	350мг фумарата железа	115мг	1 капс. 3р/сут	II

К сожалению, как видно из таблиц 1 и 2, в большинстве препаратов железа используется сульфат железа, который отличается недостаточно высокой биоусвояемостью и, как было отмечено ранее, характеризуется многочисленными побочными эффектами. Поэтому, в настоящее время ВОЗ рекомендует беременным препараты на основе глюконата, фумарата железа либо других безопасных органических солей железа [24]. Препараты на основе сульфата железа частично запрещены во Франции, Швеции, Швейцарии, Финляндии. С 2009 года, в России запрещены к регистрации для использования у беременных препараты с сульфатом железа, так как сульфат железа вызывает врожденные аномалии плода и желудочно-кишечные расстройства у беременной [24].

*В-пятых*, препараты железа перорального введения более предпочтительны по сравнению с медикаментами парентерального введения. Терапевтический эффект от препаратов железа назначаемых физиологически, т.е. *per os* наступает несколько позже,



при назначении внутривенно или внутримышечно, но побочные эффекты при назначении внутрь возникают существенно реже.

*В-шестых*, дозировка препарата имеет, естественно, большое значение для эффективности и безопасности терапии. В нормах РФ 2008 года всем беременным начиная с 18-20 недели беременности рекомендуется прием препаратов железа в дозе 33 мг/сут. В рекомендациях ВОЗ указано, что применение препаратов железа в дозировке 60 мг/сут необходимо беременным с угрозой анемии. Если у женщины уже имеется анемия, то препараты железа целесообразно применять в лечебной дозе (120 мг/сут). Однако, увеличение суточной дозы свыше 200 мг значительно повышает частоту и выраженность побочных реакций.

Следует отличать препараты, имеющие реальное биологическое обоснование от неумелых подделок под биологию. Так, например, совокупность гидроксида железа с полимальтозой известна в течение длительного времени. Подобная смесь является препаратом первого поколения: так как (1) используются потенциально токсичные неорганические соединения железа (гидроксид или оксиды), которые (2) предназначены к употреблению в смеси с полисахаридами. *Железо на фоне полисахаридов – сочетание, неведомое в биологии*, так как в естественной пище железо и поступает, и усваивается на фоне высокой концентрации белков, а не на фоне высокой концентрации жиров или углеводов. Неэффективность пероральных препаратов типа смеси полимальтоз с гидроксидом железа была проиллюстрирована в ряде исследований даже в случае железодефицитной анемии - когда, казалось бы, усвоение любой формы железа должно повышаться [32, 33].

## **Заключение**

Железо – жизненно необходимый микронутриент. Обеспеченность железом, равно как и другими жизненно необходимыми микронутриентами, является основой здорового рациона питания в любом возрасте: и у детей, и у взрослых, и у пожилых. При установленном дефиците железа, пациент нуждается не только в коррекции диеты, но и в лечении с использованием эффективных и безопасных препаратов железа. Нормальная обеспеченность железом таких пациентов улучшает качество и длительность жизни.

Сульфат железа, вследствие дешевизны и инерции, повсеместно используется в составе препаратов для терапии ЖДА и витаминно-минеральных комплексах. Однако, накопленные данные о нежелательных эффектах приема препаратов на основе сульфата железа приводит к тому, что мировое медицинское сообщество отходит от назначения

сульфата железа беременным. Поэтому, препараты на основе устаревшего сульфата железа наполняют российский рынок.

Несмотря на то, что в профессиональную среду врачей время от времени активно внедряются околonaучные заблуждения, они опасны только для тех немногих врачей, которые не занимаются своей профессиональной переподготовкой в течение всей жизни. Околonaучные заблуждения возникают, как правило, вследствие ограниченной информированности, либо же через целенаправленную политику отдельных фармацевтических фирм с недостаточно высоким уровнем этических стандартов. Просто использование обычного здравого смысла, коим наделены все люди, может подсказать верное решение в выборе препарата. В самом деле, мы же не едим гвозди, или подслащенные сахаром железные опилки, или чернила для принтеров, или используемый для дезинфекции растений железный купорос, аргументируя это тем, что форма железа якобы «не имеет значения». Гвозди и чернила для принтеров всегда используются по назначению. Так почему же люди должны потреблять тот же железный купорос, когда он расфасован в стильные таблетки запечатанные в яркой упаковке?

В настоящее время наблюдается отход от применения устаревших форм неорганического железа, вызывающих многочисленные нежелательные эффекты, прежде всего, диспептические. В педиатрии и в акушерстве, особенно, отмечается активный переход к использованию более безопасных и эффективных препаратов на основе органического железа. Определенный прогресс наблюдается и в сопровождении терапии железо-дефицитной анемии синергидными железу микронутриентами: медью, марганцем, витамином С, пиридоксином и др.

## **Литература**

1. Громова О.А. Витамины и минералы у беременных и кормящих женщин. Обучающие программы ЮНЕСКО, М., 2007, 140 С.
2. Penninx BW, Guralnik JM, Onder G, Ferrucci L, Wallace RB, Pahor M. Anemia and decline in physical performance among older persons. *Am J Med.* 2003;115(2):104-110.
3. Balducci L. Epidemiology of anemia in the elderly: information on diagnostic evaluation. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(3 Suppl):S2-S9.
4. Eisenstaedt R, Penninx BW, Woodman RC. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. *Blood Rev.* 2006;20(4):213-26 Epub 2006 Fe.
5. Kanadys WM. [Postpartum body weight change] *Ginekol Pol.* 1998;69(7):570-574.

- 6.Торшин И.Ю., Громова О.А., Хаджидис А.К. Систематический анализ молекулярных механизмов воздействия железа, меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии. *Клин. Фармакология*, 2010, № 3.
- 7.Portillo K, Belda J, Anton P, Casan P. [High frequency of anemia in COPD patients admitted in a tertiary hospital] *Rev Clin Esp*. 2007;207(8):383-387.
- 8.Маркова И.В, Афанасьев В.В., Цыбульский Э.К. Клиническая токсикология детей и подростков. *Интермедика*, СПб, 1999, 399 С.
- 9.Cerezo A, Costan G, Gonzale A, Galvez C, Garcia V, Iglesias E, Reye A, DE Dios JF. [Severe esophagitis due to overdose of iron tablets] *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(8):551-552.
- 10.Areia M, Gradiz R, Souto P, Camacho E, Silva MR, Almeida N, Rosa A, Xavier da Cunha MF, Leitao MC. Iron-induced esophageal ulceration. *Endoscopy*. 2007;39 Suppl 1:E326.
- 11.Zhang ST, Wong WM, Hu WH, Trendell-Smith NJ, Wong BC. Esophageal injury as a result of ingestion of iron tablets. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18(4):466-467.
- 12.Jaspersen D. Drug-induced oesophageal disorders: pathogenesis, incidence, prevention and management. *Drug Saf*. 2000;22(3):237-249.
- 13.Belavic JM. A new treatment option for type 2 diabetes. *Nurse Pract*. 2010;35(1):51-52.
- 14.Jones TA, Parmar SC. Oral mucosal ulceration due to ferrous sulphate tablets: report of a case. *Dent Update*. 2006;33(10):632-633.
- 15.Eisenhut M. Exacerbation of infectious diseases by iron supplementation. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(1):95; author reply 95-.
- 16.Rogkakou A, Guerra L, Scordamaglia A, Canonica GW, Passalacqua G. Severe skin reaction due to excipients of an oral iron treatment. *Allergy*. 2007;62(3):334-335.
- 17.de Barrio M, Fuentes V, Tornero P, Sanchez I, Zubeldia J, Herrero T. Anaphylaxis to oral iron salts. desensitization protocol for tolerance induction. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(4):305-308.
- 18.Troost FJ, Saris WH, Haenen GR, Bast A, Brummer RJ. New method to study oxidative damage and antioxidants in the human small bowel: effects of iron application. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;285(2):G354-9 Epub 2003 Ap.
- 19.Ji H, Yardley JH. Iron medication-associated gastric mucosal injury. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128(7):821-822.
- 20.Abraham SC, Yardley JH, Wu TT. Erosive injury to the upper gastrointestinal tract in patients receiving iron medication: an underrecognized entity. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(10):1241-1247.

21. Gerets HH, Hanon E, Cornet M, Dhalluin S, Depelchin O, Canning M, Atienzar FA. Selection of cytotoxicity markers for the screening of new chemical entities in a pharmaceutical context: a preliminary study using a multiplexing approach. *Toxicol In Vitro*. 2009;23:319-32.
22. Souza AI, Batista Filho M, Bresani CC, Ferreira LO, Figueiroa JN. Adherence and side effects of three ferrous sulfate treatment regimens on anemic pregnant women in clinical trials. *Cad Saude Publica*. 2009;25(6):1225-1233.
23. Melamed N, Ben-Haroush A, Kaplan B, Yogev Y. Iron supplementation in pregnancy--does the preparation matter? *Arch Gynecol Obstet*. 2007;276(6):601-4.
24. Астахова А. В., Лепяхин В. К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. Серия: Профессиональная медицина. М., Эксмо, 2008. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Беременность и лекарства. Безопасность лекарств и фармаконадзор, № 2, 2009, с. 3-23.
25. Maaroufi K, Ammari M, Jeljeli M, Roy V, Sakly M, Abdelmelek H. Impairment of emotional behavior and spatial learning in adult Wistar rats by ferrous sulfate. *Physiol Behav*. 2009;96(2):343-9 Epub 2008 Nov.
26. Cheney K, Gumbiner C, Benson B, Tenenbein M. Survival after a severe iron poisoning treated with intermittent infusions of deferoxamine. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1995;33(1):61-6.
27. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. ГеотарМед, 2008, 956С.
28. Хомченко Г.П. Пособие по химии для поступающих в вузы. М., Новая волна, 2007, с. 322.
29. He WL, Feng Y, Li XL, Wei YY, Yang XE. Availability and toxicity of Fe(II) and Fe(III) in Caco-2 cells. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2008 Sep;9(9):707-12.
30. Thomas C, Oates PS. Differences in the uptake of iron from Fe(II) ascorbate and Fe(III) citrate by IEC-6 cells and the involvement of ferroportin/IREG-1/MTP-1/SLC40A1. *Pflugers Arch*. 2004 Jul;448(4):431-7. Epub 2004 Apr 28.
31. Громова О.А., Кудрин А.В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. АлфВ, М., 2001, 230С.
32. Ruiz-Arguelles GJ, Diaz-Hernandez A, Manzano C, Ruiz-Delgado GJ. Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia. *Hematology*. 2007;12(3):255-256.
33. Nanivadekar AS. Ineffectiveness of iron polymaltose in treatment of iron deficiency anemia. *J Assoc Physicians India*. 2003;51:928-9; author reply.