

Выбор препарата железа для парентерального введения при железодефицитной анемии

С.К. Зырянов, Е.А. Байбулатова✉

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Аннотация

В статье рассмотрены лекарственные средства (ЛС) для лечения железодефицитных состояний и железодефицитной анемии, которой болеют около 30% мирового населения. Дефицит железа является важной причиной анемии, которая, в свою очередь, может спровоцировать госпитализацию и даже летальный исход. В ситуациях, когда имеется непереносимость или неэффективность пероральных форм препаратов железа, в целях быстрого его восполнения применяют препараты трехвалентного железа для внутривенного введения (ВВ). Приведенные ЛС представляют собой комплексы железа, состоящие из железогидроксидного ядра, окруженного углеводной оболочкой. Препараты железа для ВВ можно разделить на ЛС «старого» и «нового» поколений. Одним из наиболее изученных и популярных представителей «нового» поколения является железа карбоксимальтозат (ЖКМ). Результаты, полученные в клинических исследованиях, показали, что ЖКМ лучше и быстрее повышает концентрацию гемоглобина и пополняет запасы железа у пациентов, чем препараты «старого» поколения, а также имеет более благоприятный профиль безопасности. Большие дозы ЖКМ можно вводить за короткий период времени, что не только экономит ресурсы, но и повышает удовлетворенность больных. Введение больших доз железа при малом количестве инфузий в случае ЖКМ экономически более выгодно для всех подразделений медицинских учреждений, в связи с тем что значительно снижает общую стоимость медицинского обслуживания. ВВ препаратов железа играет важную роль в периоперационном лечении железодефицитной анемии, особенно в плановой хирургии. В настоящее время существует надежная доказательная база, которая подтверждает эффективность и безопасность внутривенных препаратов железа при хронической болезни почек, воспалительных заболеваниях кишечника, сердечной недостаточности, гинекологической и акушерской патологии, онкологических заболеваниях.

Ключевые слова: дефицит железа, железодефицитная анемия, препараты железа для внутривенного введения, железа карбоксимальтозат, эффективность, безопасность

Для цитирования: Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. Выбор препарата железа для парентерального введения при железодефицитной анемии. Терапевтический архив. 2024;96(4):407–418. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202693

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Selection of parenteral iron supplement for iron deficiency anemia: A review

Sergey K. Zyryanov, Elena A. Baybulatova✉

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

The article reviews medicinal products for the treatment of iron deficiency conditions and iron deficiency anemia, the prevalence of which is about 30% among the world population. Iron deficiency is a significant cause of anemia, which can lead to hospitalization and even death. In case of intolerance or ineffectiveness of oral formulations of iron supplements, if it is necessary to replenish the iron level quickly, trivalent iron formulations for intravenous administration are used. These supplements are iron complexes with an iron hydroxide core surrounded by a carbohydrate shell. Iron formulations for intravenous administration can be divided into drugs of the "old" and "new" generation. One of the most studied and popular representatives of the "new" generation is iron carboxymaltose (ICM). The results of clinical studies showed that ICM better and faster increases hemoglobin concentration and replenishes iron stores in patients compared to the "old" generation formulations and also has a more favorable safety profile. Large doses of ICM can be administered in a short time, saving resources and increasing patient satisfaction. The injection of large doses of iron with a small number of infusions in the case of ICM is more economically beneficial for all departments of medical institutions, as it significantly reduces the total cost of medical care. Intravenous iron plays an essential role in the perioperative treatment of iron deficiency anemia, especially in elective surgery. Currently, there is a reliable evidence base confirming the efficacy and safety of intravenous iron formulations in chronic kidney disease, inflammatory bowel disease, heart failure, gynecological and obstetric diseases, and cancer.

Keywords: iron deficiency, iron deficiency anemia, iron formulations for intravenous administration, iron carboxymaltose, efficacy, safety.

For citation: Zyryanov SK, Baybulatova EA. Selection of parenteral iron supplement for iron deficiency anemia: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(4):407–418. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202693

Эпидемиология

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала железодефицитную анемию (ЖДА) наиболее распространенным дефицитом питательных веществ в мире, которым страдают 30% населения. Хотя наиболее часто ЖДА обусловлена желудочно-кишечными кровотечениями и менструациями у женщин, уменьшение содержания

железа в пище и снижение его всасывания также являются причинами возникновения приведенного заболевания [1].

Особенно часто дефицит железа (ДЖ) и ЖДА наблюдаются у пациентов с хроническими заболеваниями (ХЗ), такими как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), ревматоидный артрит, хроническая болезнь почек (ХБП), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и онколо-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Байбулатова Елена Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. общей и клинической фармакологии. E-mail: baybulatova-ea@rudn.ru

✉ **Elena A. Baybulatova**. E-mail: baybulatova-ea@rudn.ru; ORCID: 0000-0003-3013-5697

Зырянов Сергей Кенсариневич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии

Sergey K. Zyryanov. ORCID: 0000-0002-6348-6867

гические заболевания [2, 3]. ДЖ является важной причиной анемии, которая, в свою очередь, может спровоцировать госпитализацию и даже летальный исход [4]. Кроме того, анемия существенно влияет на функцию сердца и качество жизни (КЖ) [5, 6].

Обмен железа

Железо, или Fe, обычно существует в двухвалентном (Fe^{2+}) или трехвалентном (Fe^{3+}) состоянии, но поскольку Fe^{2+} легко окисляется до Fe^{3+} , который в нейтральных водных растворах быстро гидролизует до нерастворимых гидроксидов железа (III), железо транспортируется и хранится в связанном виде с белками. Эффективное связывание железа важно не только для обеспечения его доступности там и когда это необходимо, но и потому, что Fe^{2+} может катализировать образование активных форм кислорода, которые вызывают окислительный стресс (ОС), повреждая клеточные компоненты. Три ключевых белка регулируют транспорт и депонирование железа. Трансферрин транспортирует железо в плазму и внеклеточную жидкость. Ферритин – белок, выполняющий роль депо железа, который связывает железо, сохраняя его в легкодоступной форме. Около 60% железа содержится в эритроцитах в составе гемоглобина [7] – белка, переносящего кислород (рис. 1), остальная часть – в миоглобине в мышцах, во множестве различных ферментов («гемовых» и «негемовых») и в виде депо. Большая часть железа хранится в форме ферритина, который содержится в печени, костном мозге, селезенке и мышцах [8].

Основная причина отрицательного баланса железа у пациентов с ХЗ – нарушение всасывания и утилизации железа, поступающего с пищей или перорально [9].

Провоспалительные цитокины активируют гепсидин – ключевой медиатор гомеостаза железа, который блокирует высвобождение железа из эритроцитов и макрофагов и может привести к развитию анемии при ХЗ [9].

ДЖ может усугубляться хронической кровопотерей, приводящей к абсолютному ДЖ и ЖДА. Управление ДЖ путем решения проблемы доступности железа и его запасов имеет решающее значение [6].

Железо необходимо для различных клеточных функций, включая ферментативные процессы, синтез ДНК, транспорт кислорода и выработку энергии митохондриями [1].

Определение

ЖДА – полиэтиологическое заболевание, развитие которого связано с ДЖ в организме из-за нарушения поступления, усвоения или повышенных потерь данного микроэлемента, характеризующееся микроцитозом и гипохромной анемией [10].

Клиническая картина

Основными клиническими проявлениями ЖДА являются гипоксический и сидеропенический синдромы. Гипоксический синдром включает общие для всех анемий симптомы: бледность, усиленное сердцебиение, шум в ушах, головную боль, слабость. К проявлениям сидеропенического синдрома относят извращения вкуса, сухость кожи, изменение ногтей, выпадение волос, ангулярный стоматит, жжение языка, диспептический синдром. Многообразие клинических симптомов железодефицита объясняется широким спектром метаболических нарушений, к которым приводит дисфункция железосодержащих и железозависимых ферментов [10].

Диагностика

Диагностические критерии ЖДА приведены в табл. 1.

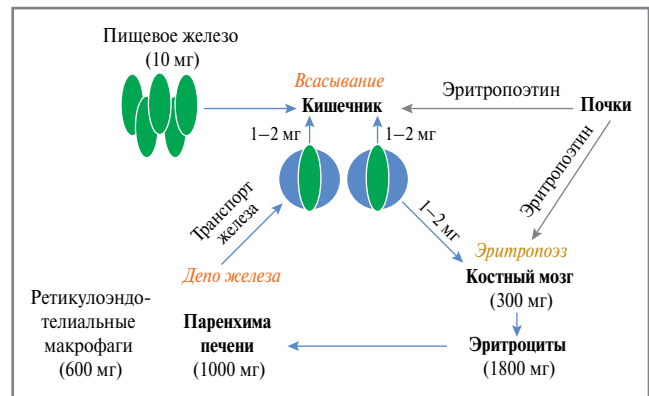


Рис. 1. Схематическое изображение метаболизма железа [8].

Fig. 1. Schematic representation of iron metabolism [8].

Таблица 1. Диагностические критерии ЖДА [1]

Table 1. Diagnostic criteria for iron deficiency anemia [1]

Сывороточные маркеры	Диагностика ЖДА
Гемоглобин	<130 г/л у мужчин <120 г/л у женщин
Ферритин*	<110 г/л во время беременности <30 мкг/л при отсутствии воспаления
Трансферрин**	<100 мкг/л при воспалении Повышен
Общая железосвязывающая способность	Повышена
Железо	Снижено
Насыщение трансферрина	<20%
Средний корпускулярный объем	Низкий

*Является положительным белком острой фазы и может повышаться при воспалительных состояниях; **является отрицательным белком острой фазы и может быть нормальным или сниженным при воспалительных состояниях.

Фармакотерапия ЖДА

Целью лечения ЖДА является введение железа в количестве, необходимом для нормализации уровня гемоглобина (у женщин – 120–140 г/л, у мужчин – 130–160 г/л) и восполнения тканевых запасов железа (ферритин сыворотки >40–60 мкг/л). Для лечения и профилактики используют пероральные препараты (ПП) Fe^{2+} или ПП Fe^{3+} , наиболее часто – железа сульфат.

В соответствии с рекомендацией ВОЗ оптимальная доза железа для лечения ЖДА составляет 120 мг в день, для профилактики железодефицита – 60 мг в день.

Недавние данные показали, что лечение ЖДА улучшает КЖ независимо от основной причины анемии [1].

Применение высокодозированных препаратов железа сопровождается увеличением частоты побочных эффектов (ПЭ) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Примерно у 20% пациентов на фоне лечения развивается диарея или запор, которые купирует симптоматическая терапия. Длительность лечения определяется степенью исходного железодефицита и может составлять 1–3 мес [10].

Таблица 2. Некоторые современные препараты железа для парентерального введения [10]**Table 2. Some modern iron formulations for parenteral administration [10]**

Название препарата	Состав препарата	Количество препарата в ампуле
	<i>Для ВВ</i>	
ЖСК	ЖСК	100 мг в 5 мл
Железа (III) гидроксид декстран	Железа (III) гидроксид декстран (низкомолекулярный)	100 мг в 2 мл
ЖКМ	Железа (III) карбоксимальтозат	500 мг в 10 мл
Железа (III) гидроксид олигоизомальтозат	Железа (III) гидроксид олигоизомальтозат	500 мг в 5 мл

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: ЖСК – железа (III) гидроксид сахарозный комплекс.

Препараты железа для парентерального введения

Рекомендуется назначение парентеральных препаратов Fe^{3+} пациентам с ЖДА в случаях неэффективности, плохой переносимости или наличия противопоказаний к применению препаратов железа в лекарственной форме для перорального применения в целях достижения излечения [11, 12].

Применение парентеральных препаратов Fe^{3+} показано пациентам с расстройствами всасывания вследствие предшествующей обширной резекции кишечника, с ВЗК (язвенный колит, болезнь Крона) и синдромом мальабсорбции, с ХБП в предиализном и диализном периодах, а также в случае необходимости получить быстрый эффект в виде восполнения запасов железа и повышения эффективности эритропоэза (например, перед большими оперативными вмешательствами) [10, 13].

Физико-химические различия между препаратами железа для внутривенного введения (ВВ) включают минеральный состав, кристаллическую структуру, конформацию, размер и молекулярную массу (ММ), но наиболее важным отличием является углеводный лиганд, который влияет на стабильность комплекса, высвобождение железа и иммуногенность. Данная структура – уникальная особенность каждого препарата (табл. 2).

Внутримышечное введение препаратов железа не используют из-за низкой эффективности, развития местного гемосидероза и опасности развития инфильтратов, абсцессов и даже миосаркомы в месте введения [14].

Препараты железа для ВВ представляют собой комплексы железа, состоящие из железогидроксидного ядра, окруженного углеводной оболочкой. Новые составы имеют более крупные и сложные углеводные оболочки или матричные структуры с большей стабильностью [15, 16].

Таким образом, препараты железа для ВВ можно разделить на препараты «старого» и «нового» поколений. Препараты «старого» поколения разработаны для инфузии в более низких дозах (<500 мг). Данные продукты одобрены для введения в виде более чем 2 инфузий (сахарат железа, декстран железа и глюконат железа), а также может потребоваться введение тестовой дозы препарата [16].

Из-за отсутствия контролируемого высвобождения у препаратов «старого» поколения инфузия более вы-

соких доз (например, 1000 мг) требует больше времени (4–6 ч) [17].

Препараты «нового» поколения разработаны с учетом возможности инфузии более высоких доз (≥ 500 мг) в течение 15–60 мин [16].

Продукты различаются по максимальному количеству железа, которое можно безопасно ввести за одну инфузию (табл. 3) [14].

Расчет дозы железа карбоксимальтозата (ЖКМ) имеет простую схему и осуществляется на основе приведенного далее пошагового подхода.

1. Определение индивидуальной потребности в железе.

Индивидуальную потребность в железе для восполнения посредством ЖКМ определяют на основании массы тела (МТ) и уровня гемоглобина пациента (табл. 4).

2. Расчет и назначение максимальной индивидуальной дозы (доз) железа.

На основании потребности в железе необходимо ввести соответствующую дозу (дозы) препарата ЖКМ с учетом того, что при разовом введении препарата ЖКМ нельзя превышать следующие уровни:

- 15 мг железа/кг МТ (при внутривенной струйной инъекции) или 20 мг железа/кг МТ (при внутривенной инфузии – ВИ);
- 1000 мг железа.

Максимальная рекомендуемая суммарная доза препарата ЖКМ составляет 1000 мг железа в неделю.

3. Оценка насыщенности организма пациента железом после введения.

После восполнения уровня железа следует проводить регулярные оценки, чтобы убедиться в том, что он нормализовался и сохраняются его прежние значения.

Преимущества и недостатки внутривенного введения препаратов железа

ВВ железа является предпочтительным путем введения у некоторых пациентов и пользуется все большей популярностью из-за быстрой коррекции уровня гемоглобина, меньшего количества ПЭ и улучшенного профиля безопасности. Основное преимущество ВВ железа заключается в том, что оно обходит всасывание в ЖКТ, что позволяет избежать раздражения и воспаления слизистой оболочки и вызывает меньше ПЭ [10, 18]. Кроме того, клиницистам не нужно беспокоиться о соблюдении пациентом режима лечения.

Выпуск «старых» препаратов железа для ВВ, таких как высокомолекулярный декстран железа, прекращен из-за их неблагоприятного профиля безопасности и относительно высокой частоты анафилаксии [19]. Однако соединения декстрана с более низкой ММ все еще используют, и, как показано, они эффективны при гораздо меньшей частоте анафилактоидных реакций. Согласно результатам проведенного метаанализа общая частота анафилаксии при ВВ декстрана железа составила 0,61% [20], что значительно выше, чем при использовании новых недекстрановых препаратов железа для парентерального введения [19, 20].

Похожие результаты получены в другом ретроспективном исследовании, в которое включены пожилые пациенты. В нем сравнивали риск развития анафилаксии на фоне приема 5 широко используемых препаратов железа для ВВ. Риск развития анафилаксии составил: 9,8 (95% доверительный интервал – ДИ 6,2–15,3) на 10 тыс. случаев на фоне декстрана железа, 1,5 (95% ДИ 0,3–6,6) на 10 тыс. случаев на фоне глюконата железа, 1,2 (95% ДИ 0,6–2,5) на 10 случаев на фоне сахарата железа, 0,8 (95% ДИ 0,3–2,6) на 1 тыс. случаев на фоне ЖКМ [21].

Таблица 3. Отличительные особенности препаратов железа для ВВ «старого» и «нового» поколений [14]**Table 3. Distinctive features of iron formulations for intravenous administration of the "old" and "new" generations [14]**

Характеристики	Препараты железа для ВВ «старого» поколения	Препараты железа для ВВ «нового» поколения
Названия препаратов	ЖСК ¹ , железа (III) гидроксид декстран ² и натрий-железо-глюконатный комплекс	ЖКМ ³ , железа [III] гидроксид олигоизомальтозат ⁴
Дозы	<500 мг	≥500 мг
Количество инфузий	>2 инфузий	1–2 инфузии (в зависимости от препарата и дозы)
Введение тестовой дозы	+	–
Продолжительность инфузии	4–6 ч	15–60 мин

Железа (III) гидроксид олигоизомальтозат представляет собой альтернативный препарат железа для ВВ, который можно вводить в виде одной инфузии.

ЖКМ можно безопасно вводить однократно в дозе 1000 мг в течение 15 мин, однако некоторым пациентам могут потребоваться 2 инфузии в зависимости от их массы тела и уровня гемоглобина.

Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (ЖСК) вводят медленными инъекциями по 100–200 мг 2–3 раза в неделю [22].

Доказано, что ЖСК эффективен, хотя сравнительное исследование показало, что ЖКМ превосходит его. В одном из исследований ЖКМ ассоциировали с более высокой скоростью достижения повышения концентрации гемоглобина на 2 г/дл по сравнению с ЖСК с относительным риском 1,65. Основным недостатком ЖСК является необходимость проведения нескольких инфузий, что может быть менее приемлемым для пациентов и затруднять работу перегруженных служб здравоохранения [19].

Эффективность и безопасность ЖКМ продемонстрированы при различных показаниях, включая анемию, связанную с ВЗК [23], анемию в послеродовом периоде [24], анемию на фоне обильного маточного кровотечения [25] и анемию у больных с ХСН [6, 26, 27].

Особенности фармакокинетики препаратов железа для внутривенного введения

Железо вводят внутривенно в виде железоуглеводных комплексов, состоящих из минерального ядра, образован-

Таблица 4. Определение потребности в железе⁵**Table 4. Determination of the need for iron⁵**

Гемоглобин	Пациенты с МТ		
	>35 кг	От 35 до <70 кг	От 70 кг и выше
г/дл	>35 кг	От 35 до <70 кг	От 70 кг и выше
<10	500 мг	1500 мг	2000 мг
От 10 до <14	500 мг	1000 мг	1500 мг
>14	500 мг	500 мг	500 мг

ного гидроксидом железа (III), окруженного углеводным лигандом [28]. Основная функция лиганда – стабилизация комплекса и защита его от дальнейшей полинуклеаризации.

К препаратам железа для ВВ относят ЖКМ, ЖСК, натрий-железо-глюконатный комплекс и различные препараты декстрана железа.

ЖКМ содержит около 110 000 атомов железа, связанных со 180 000 атомов кислорода в плотной структуре с приблизительным диаметром ядра 18 нм, что затрудняет расщепление внутри клеток, поскольку атомы железа менее доступны для хелаторов или окислительно-восстановительных реакций в отличие от низкомолекулярных комплексов (железа глюконата) [29].

По сути, внутривенные препараты железа ведут себя как пролекарства, удерживая ионное железо до тех пор, пока не метаболизируется комплекс железо-углевод.

Согласно предложенному механизму после введения стабильные комплексы, такие как ЖКМ и декстран железа,

¹Лекарственный препарат железа (III) гидроксид сахарозного комплекса, раствор для внутривенного введения, 20 мг/мл. Инструкция по медицинскому применению. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 04.02.2024 [Lekarstvennyi preparat zheleza (III) gidroksid sakharoznogo kompleksa, rastvor dlia vnutrivennogo vvedeniia, 20 mg/ml. Instruktssiia po meditsinskomu primeneniiu. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 04.02.2024 (in Russian)].

²Лекарственный препарат железа (III) гидроксид декстран, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл. Инструкция по медицинскому применению. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 04.02.2024 [Lekarstvennyi preparat zheleza (III) gidroksid dekstran, rastvor dlia vnutrivennogo i vnutrimyshechnogo vvedeniia, 50 mg/ml. Instruktssiia po meditsinskomu primeneniiu. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 04.02.2024 (in Russian)].

³Лекарственный препарат железа карбоксимальтозата, раствор для внутривенного введения, 50 мг/мл. Инструкция по медицинскому применению. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 04.02.2024 [Lekarstvennyi preparat zheleza karboksimal'tozata, rastvor dlia vnutrivennogo vvedeniia, 50 mg/ml. Instruktssiia po meditsinskomu primeneniiu. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 04.02.2024 (in Russian)].

⁴Лекарственный препарат железа (III) гидроксид олигоизомальтозата, раствор для внутривенного введения, 100 мг/мл. Инструкция по медицинскому применению. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 04.02.2024 [Lekarstvennyi preparat zheleza (III) gidroksid oligoizomal'tozata, rastvor dlia vnutrivennogo vvedeniia, 100 mg/ml. Instruktssiia po meditsinskomu primeneniiu. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 04.02.2024 (in Russian)].

⁵Лекарственный препарат железа карбоксимальтозата, раствор для внутривенного введения, 50 мг/мл. Инструкция по медицинскому применению. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 04.02.2024 [Lekarstvennyi preparat zheleza karboksimal'tozata, rastvor dlia vnutrivennogo vvedeniia, 50 mg/ml. Instruktssiia po meditsinskomu primeneniiu. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 04.02.2024 (in Russian)].

Таблица 5. Классификация железоуглеводных комплексных препаратов для ВВ [8]**Table 5. Classification of iron-carbohydrate complex formulations for intravenous administration [8]**

	Тип I	Тип II	Тип III	Тип IV
	ЖКМ	ЖСК	Натрий-железо- глюконатный комплекс	Цитрат железа (III) + сорбит железа (III) + декстрин железа
Пример	Декстран железа		Цитрат железа (III) Сорбит железа (III)	Натрий-железо-глюконатный комплекс + ЖСК
Характеристики	Прочный Сильный	Полупрочный Умеренно сильный	Лабильный Слабый	Смеси, содержащие по меньшей мере 2 различных комплекса железа
Молекулярный вес, дальтон	>100 000	30 000–100 000	<50 000	<50 000
Кинетика деградации <i>in vitro</i> ($k \times 10^3/\text{мин}$ при $\theta=0,5$) [16]	15–50	50–100	>100	>100
Процентное содержание железа в трансферрине <i>in vitro</i> , %	2,4–3,4 (декстран железа)	4,5 (ЖСК)	N/A	5,8 (натрий-железо- глюконатный комплекс)
LD ₅₀ , мг железа/кг	1013 (декстран железа)	359 (ЖСК)	N/A	155 (натрий-железо- глюконатный комплекс)

Примечание. LD₅₀ – доза, вызывающая (в моделях на животных) летальный исход у 50% испытуемых в популяции; k – константа; θ – угол дифракции.

поглощаются путем эндоцитоза макрофагами ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) [28]. На следующем этапе эндосома сливается с лизосомой, а кислая и восстанавливающая среда в эндолизосоме приводит к отщеплению железа от комплекса. Образующийся Fe²⁺ переносится транспортером двухвалентного металла 1 (DMT1) через эндолизосомальную мембрану и попадает в пул лабильного железа в цитоплазме макрофагов. Оттуда он может быть включен в ферритин и временно сохраняться внутри макрофага или может транспортироваться из макрофага с помощью трансмембранного белка ферропортина (в виде Fe²⁺). Экспортированное Fe²⁺ немедленно окисляется церулоплазмином до Fe³⁺, которое связывается с трансферрином для транспортировки в плазме крови к местам использования, например в костный мозг (КМ) для синтеза гемоглобина или в печень для депонирования в форме ферритина.

Однако в случае менее стабильных препаратов приведенный строго регулируемый процесс высвобождения железа из углеводных комплексов может быть нарушен. При этом высвобождение значительных количеств лабильного железа из комплекса может привести к насыщению трансферрина и, соответственно, к значительным количествам нетрансферринсвязанного железа, особенно при введении высоких доз. Слабосвязанное Fe³⁺ легко и нерегулируемым образом поглощается клетками эндокринной системы, сердца и печени, где оно может вызывать ОС, катализируя перекисное окисление липидов и образование активных форм кислорода [30].

Комплексы можно классифицировать как лабильные или прочные (кинетическая изменчивость, т.е. насколько быстро могут обмениваться лиганды, координированные с железом) и слабые или сильные (термодинамическая изменчивость, т.е. насколько прочно лиганды связаны с железом и, следовательно, сколько энергии требуется для дис-

социации лиганда от железа) или любого промежуточного состояния (табл. 5).

Реакционная способность каждого комплекса обратно коррелирует с его ММ, т.е. более крупные комплексы менее склонны к высвобождению значительных количеств лабильного железа или непосредственному взаимодействию с трансферрином [28].

Комплексы типа I, такие как препараты ЖКМ или декстрана железа, имеют высокую ММ и высокую структурную гомогенность, соответственно, доставляют железо из комплекса в трансферрин регулируемым путем посредством эндоцитоза макрофагов и последующего контролируемого экспорта. Такие комплексы можно вводить внутривенно, и они клинически хорошо переносятся даже в высоких дозах [8]. Недостатком декстрана железа, который имеет высокую ММ и стабильность, считают повышенный риск аллергических реакций [31, 32]. Самый высокий риск анафилаксии – у декстрана железа [20].

Частота анафилаксии является очень низкой при использовании всех препаратов железа для ВВ, но в 3–8 раз выше при применении декстрана железа и ферумокситола (данный препарат не зарегистрирован в РФ), чем ЖСК. Анафилактические реакции, требующие госпитализации, наблюдали только среди пациентов, использующих декстран железа или ферумокситол. ЖКМ показал самый низкий риск анафилактических реакций – 0,8 случая (ДИ 0,3–2,6) [21].

Препараты железа на основе декстрана, в отличие от ЖКМ, требуют введения тест-дозы, сложной схемой расчета дозы и кроме внутривенного еще и внутримышечный путь введения с соответствующими нежелательными явлениями (НЯ)².

Комплексы типа II (ЖСК) являются полупрочными и умеренно сильными, высвобождают большее количество сла-

Таблица 6. Фармакокинетические параметры препаратов железа для ВВ [8]

Table 6. Pharmacokinetic parameters of iron formulations for intravenous administration [8]

Параметр	Натрий-железо- глюконатный комплекс	ЖСК	ЖКМ	Декстран железа
ММ, дальтон	37 500*	43 300*	150 000*	103 000*
	200 000**	252 000**	Не измерено	410 000**
Реакция с трансферрином	Высокая	Средняя	Низкая	Низкая
Дозировка, используемая для следующих фармакокинетических показателей, мг Fe	125	100	100/1000	500–2000
Терминальная k_{el} , ч ⁻¹	0,488	0,145	0,094/0,074	0,024
Терминальный $T_{1/2}$, ч	1,42	5,3	7,4/9,4	27–30
C_{max} , мг Fe/л	20,6	35,3	37/331	–
AUC, мг Fe/л×ч	43,7	83,3	333/6277	68 533***
AUC, стандартизированная для дозы 100 мг Fe, мг Fe/л×ч	35,0	83,3	333/627,7	1371
Cl, л/ч	2,99	1,23	0,26/0,16	–
Vс, л	6,02	3,2	2,7/2,1	3,0
Транспорт Fe, мг Fe/сут	Не рассчитано	31	Недоступно	240–480

Примечание. k_{el} – константа скорости элиминации первого порядка, $T_{1/2}$ – период полувыведения, C_{max} – пиковая концентрация, Cl – клиренс, Vс – начальный объем распределения; *в соответствии с USP метод «инъекция железо-сахарозы» относительно стандарта пуллулана. Также опубликовано Р. Geisser и соавт. (1992 г.) [33]; **метод по V. Balakrishnan и соавт. (2009 г.) [34] относительно белкового стандарта; ***рассчитано для дозы железа 500 мг с использованием $T_{1/2}$ (терминальная k_{el}) и Vd.

босвязанного железа в кровь. Соответственно, большее количество железа поглощается непосредственно трансферрином и другими белками, и только железосодержащее ядро – посредством эндцитоза макрофагами РЭС. Несмотря на меньшую ММ и меньшую стабильность комплекса по сравнению с комплексами типа I, комплексы типа II по-прежнему пригодны для ВВ. Тем не менее их максимальные разовые дозы значительно ниже, а время введения значительно больше. Комплексы типов III и IV, включающие натрий-железо-глюконатный комплекс и цитрат железа (III) + сорбит железа (III) + декстран железа, содержат переменные количества низкомолекулярных компонентов (<18 000 дальтон), они являются лабильными и слабыми [8]. В целом применять внутривенные препараты, содержащие большое количество комплексов с ММ ниже 18 000 дальтон, следует с осторожностью [8]. Данные типы комплексов железа, вероятно, образуют большие количества несвязанного с трансферрином железа, которое затем может взаимодействовать с различными типами белков. Только если их вводить в малых дозах, железо поглощается в первую очередь макрофагами (эндцитоз). Более того, все комплексы железа с ММ ниже 18 000 дальтон подвержены нежелательной элиминации почками [8]. При ВИ объем распределения железа примерно соответствует объему плазмы [29].

ММ внутривенных железоуглеводородных комплексов сильно влияет на скорость не только высвобождения железа из ядра, но и клиренса. Фактически комплексы типа I имеют длительный период полувыведения, например ЖКМ – 7–12 ч, декстран железа – 1–3,5 дня (в зависимости от дозы), тогда как период полувыведения ЖСК составляет 5–6 ч, а для типов III и IV – <4 ч. Фармакокинетические параметры различных препаратов железа для ВВ измеряли в отдельных исследованиях фазы I в аналогичных условиях (табл. 6). На основании данных параметров рассчитана нормализованная площадь под фармакокинетической

кривой (AUC) после ВВ железа дозой 100 мг для различных железоуглеводородных комплексов (см. табл. 6). Результаты ясно показывают, что AUC сильно зависит от скорости терминальной элиминации, а та, в свою очередь, – от ММ комплекса, а не от дозы (см. табл. 6 [8]).

Железо из препарата ЖКМ в первую очередь быстро и значительно поглощается КМ в первые часы после введения, в отличие от ЖСК, который захватывается преимущественно РЭС печени, селезенки. За первые 8 ч после введения ЖКМ в 16 раз больше железа распределяется в КМ по сравнению с остальными органами-мишенями (печенью и селезенкой), что обеспечивает быструю и эффективную утилизацию железа для гемопоэза. При этом до ~90% введенного железа поступает в созревающие эритроциты в течение 6–9 дней [35].

Клинико-экономические аспекты применения парентеральных препаратов железа

Финансовое бремя анемии варьирует в зависимости от сопутствующих заболеваний. Например, среднее экономическое бремя, связанное с анемией, составляет от 7092 дол. США у пациентов с сопутствующим ревматоидным артритом, до 29 500 дол. США у пациентов с сопутствующей застойной СН [36]. Применение препаратов железа для парентерального введения, утвержденных Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, курс лечения которыми требует 2 ВИ или более, может быть связано с неоптимальным уровнем комплаентности. Многократные ВИ обременяют пациентов и могут привести к несоответствию между фактической внутривенной дозой железа и необходимой/назначенной дозой, которая обычно составляет не менее 1000 мг для пациентов, не находящихся на гемодиализе [37]. Следовательно, данное несоответствие может иметь определенные издержки.

В ретроспективное исследование, в котором изучали финансовое бремя в зависимости от поколения препаратов железа для ВВ у больных с ЖДА, включены 24 736 пациентов, из них 10 546 (43%) получили продукцию «старого» поколения, а 14 190 (57%) – продукцию «нового» поколения. Дискордантность к терапии определяли как прием менее 1000 мг железа в течение 6 нед.

Дискордантность внутривенной терапии железом в целом составила 33%. Пациенты, получавшие препараты «нового» поколения, были менее дискордантны к терапии (16%), чем пациенты, получавшие препараты «старого» поколения (55%). В целом у пациентов, использовавших препараты «нового» поколения, общая стоимость лечения была ниже, чем у пациентов, принимавших препараты «старого» поколения [14].

У тех, кто получал препараты железа для ВВ «старого» поколения, по сравнению с препаратами «нового» поколения среднее число эпизодов лечения составило 1,73 против 1,32 соответственно. В 4 раза больше пациентов, принимавших препараты железа «старого» поколения, нуждались в ≥ 4 эпизодах лечения по сравнению с препаратами «нового» поколения (8 и 2% соответственно).

Несмотря на то, что препараты железа для парентерального введения «старого» поколения имеют более низкую среднюю продажную стоимость, чем препараты железа для парентерального введения «нового» поколения, использование продуктов «нового» поколения связано со значительным снижением общей стоимости медицинского обслуживания [14].

При оценке затратной эффективности 2 групп парентеральных препаратов железа (ЖКМ и ЖСК) для предоперационной коррекции ДЖ/анемии в разных организационных условиях показано, что введение больших доз железа при малом количестве инфузий экономически более выгодно для всех подразделений медицинскими учреждений. При использовании ЖКМ по сравнению с ЖСК расходы дневного стационара снижаются в 1,4 раза, а терапевтического и хирургического отделений круглосуточного стационара – в 3,0 и 3,8 раза соответственно [38].

Профиль безопасности препаратов железа для ВВ

С точки зрения безопасности двумя основными ПЭ, связанными с ВВ препаратов железа, являются гипофосфатемия, проявляющаяся вскоре после инфузии и продолжающаяся до 2 нед, и реакции гиперчувствительности. Основная причина гипофосфатемии связана с экспрессией FGF-23 – гормона, полученного из остеоцитов, и, как следствие, с экскрецией фосфатов почками. В настоящее время считается, что в целом гипофосфатемия протекает в легкой форме и обычно не имеет клинических последствий [29].

ВВ железа имеет минимальный (1:100–250) риск возникновения незначительной реакции гиперчувствительности, которая может включать приливы, крапивницу, зуд или чувство давления в груди и/или спине [39–42]. Серьезные НЯ наблюдаются чрезвычайно редко, но точная частота не ясна. По некоторым оценкам, частота анафилаксии при ВВ железа составляет менее 1 на 250 тыс. введений [43].

Опубликованы результаты многоцентрового когортного исследования, в котором оценивали частоту НЯ среди обычно применяемых стратегий восполнения запасов железа препаратами для ВВ ЖКМ и другими препаратами железа для ВВ. В рамках данного исследования в общей сложности проведено 35 737 ВИ железа 12 237 пациентам в течение 6,5-летнего периода исследования. Частота всех НЯ составила 3,9%. Самая низкая частота нежелательных реакций за-

регистрирована у ЖКМ – 1,4% (95% ДИ 0,8–2,3, 17 реакций); $p < 0,001$. Проведенное когортное исследование показало, что пациенты, получавшие препараты железа внутривенно, имели очень низкую частоту инфузионных реакций с почти нулевой частотой введения адреналина [44].

Вопрос биоэквивалентности препаратов железа для внутривенного введения

Сложность форм препаратов железа для ВВ лежит в основе проблемы одобрения генерических копий небиологических комплексных препаратов.

Учитывая наличие аналогов ЖСК в Европейском союзе, сообщалось о различиях в профилях клинической эффективности и безопасности оригинального препарата и дженериков ЖСК [29, 45].

Углеводы железа, такие как ЖСК, представляют собой сложные макромолекулы, а их физико-химические и биологические свойства зависят от производственного процесса, поэтому незначительные структурные модификации могут влиять на стабильность препарата. Стабильность имеет первостепенное значение, поскольку слабосвязанное железо может слишком быстро диссоциировать и катализировать образование активных форм кислорода, которые, в свою очередь, вызывают ОС и воспаление. Потенциально нестабильный комплекс железа может влиять на безопасность и эффективность проводимой терапии, особенно у больных, страдающих ХЗ, например у пациентов, находящихся на гемодиализе. Проведение диализа и сопутствующие заболевания уже обуславливают повышенное бремя ОС и воспаления [46].

Данные опубликованных клинических исследований позволяют предположить, что препараты-дженерики ЖСК не могут быть эквивалентны оригинальному ЖСК ни по эффективности, ни по безопасности [45].

Значительное увеличение сывороточного железа и насыщение трансферрина, описанные в экспериментальных исследованиях J. Toblli и соавт. [47–49], в сочетании с большим отложением железа указывают на более быстрое высвобождение железа по сравнению с ЖСК из-за перегрузки плазменных транспортных белков. Данный результат можно объяснить различием в кинетике диссоциации железа после изменения стабильности ядра ЖСК. Незначительные изменения в процессе производства углеводов железа могут привести к различиям в структуре, молекулярно-массовом распределении и стабильности железогидроксидного ядра ЖСК [45].

Изменения в сложной структуре и стабильности, вероятно, объясняют различия в контроле гемоглобина, поскольку кинетика диссоциации железа влияет на характер высвобождения, распределения и депонирования железа [16]. В данной популяции людей с ДЖ уровень трансферрина резко снизился после перехода с оригинального препарата на препарат-дженерик, что указывает на то, что меньше железа было доступно для эритропоэза. Соответственно, это может означать, что железо, высвобождаемое из препаратов-дженериков ЖСК, было секвестрировано другими органами, такими как печень, что согласуется с более обширными отложениями железа, наблюдаемыми в тканях печени в группах, получавших препараты-дженерики ЖСК, в экспериментальных исследованиях [47–49].

Переход с оригинального препарата ЖСК на дженерик привел к дестабилизации ранее хорошо контролируемой популяции пациентов, находящихся на гемодиализе, с возвращением к стабильным уровням гемоглобина после обратного перехода на оригинальный препарат. Следует

проявлять осторожность перед заменой оригинальных препаратов ЖСК на генерические при отсутствии данных о терапевтической эквивалентности [45].

Выбор между оригинальными препаратами и их генерическими копиями не должен основываться исключительно на экономических соображениях, предполагая сопоставимую эффективность и безопасность, поскольку оригинальные и аналоговые препараты могут быть не взаимозаменяемыми. Первоначальная причина перехода на генерические препараты связана с финансовым аспектом, а именно с тем, что дженерики были дешевле оригинальных препаратов. Это соответствует и рекомендациям ВОЗ, которые поощряют использование непатентованных лекарств в качестве стратегии снижения высоких цен на лекарственные препараты [50], однако, по данным французского и испанского анализа, переход на дженерики ЖСК привел к существенному увеличению (+27,3%) общей стоимости лекарственных средств для лечения анемии. Увеличение общей стоимости связано с потребностью в назначении более высоких доз препаратов железа для ВВ (+30,3%) и с применением средств, стимулирующих эритропоэз (+27,1%). Следовательно, экономическая выгода от более низких прямых затрат на лекарства сводится к нулю вследствие повышения общей стоимости лечения, что опровергает обоснование перехода с оригинального препарата на дженерики с экономической точки зрения [51].

Первый крупный анализ безопасности применения дженерика ЖСК показал, что побочные реакции на лекарственные препараты чаще встречались в группах, получавших генерический препарат, по сравнению с оригинальным препаратом ЖСК (11,0 против 14,3 против 1,8 – частота развития нежелательных реакций в процентах в 3-х исследуемых группах: аналог ЖСК, разведенный в 100 мл физиологического раствора; аналог ЖСК, разведенный в 200 мл физиологического раствора; оригинальный ЖСК; $p < 0,02$). Явления носили легкий или умеренный характер и представляли собой преимущественно реакции в месте инъекции и флебит. Использовать дженерик прекратили из-за соображений безопасности, которые перевешивали теоретическую экономическую выгоду [52].

Европейское агентство по лекарственным средствам пришло к выводу, что стабильность внутривенных железоуглеводных комплексов и физико-химические свойства как железа, так и углеводов воздействуют на качественные характеристики различных препаратов, которые потенциально могут влиять как на безопасность, так и эффективность [53]. Приведенная позиция ставит под сомнение утверждение о том, что препараты железа для ВВ являются взаимозаменяемыми, и предполагает, что следует проявлять осторожность при переходе с одного препарата железа для ВВ на другой, обеспечивая соответствующий мониторинг эффективности и безопасности [29].

Сравнение клинической эффективности железоуглеводных комплексных препаратов для внутривенного введения у пациентов с различными причинами ДЖ **Акушерские и гинекологические больные**

Менструальная кровопотеря, беременность и роды – основные причины анемии у женщин репродуктивного возраста. Анемия является важной причиной материнской смертности [54].

Анализ результатов 9 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 910 акушерско-гинекологических пациентов (группа ЖКМ, $n=456$; группа ЖСК, $n=454$) показал, что до заместительной терапии же-

лезом пациенты обеих групп имели схожие исходные уровни гемоглобина. После проведенной заместительной терапии препаратами железа у пациентов, получавших ЖКМ, наблюдали более высокие уровни гемоглобина (медиана 0,67; 95% ДИ 0,25–1,08; показатель гетерогенности $I^2=92\%$; $p=0,002$) и ферритина (медиана 24,41; 95% ДИ 12,06–36,76; $I^2=75\%$; $p=0,0001$), чем у пациентов, получивших ЖСК. В группе ЖКМ наблюдали меньшую частоту НЯ после заместительной терапии железом, чем в группе ЖСК (отношение рисков 0,53; 95% ДИ 0,35–0,80; $I^2=0\%$; $p=0,003$). Ни в одной группе не зарегистрировано серьезных НЯ [55].

Результаты РКИ по изучению эффективности и безопасности ЖКМ по сравнению с ЖСК у женщин с ЖДА показали, что однократная доза 1000 мг ВИ ЖКМ безопасна и эффективна при лечении ЖДА у женщин. ЖКМ улучшает лабораторные биомаркеры, т.е. уровни гемоглобина, среднего объема эритроцитов, сывороточного железа, сывороточного ферритина (SF), общую железосвязывающую способность сыворотки, коэффициент насыщения трансферрина железом, восстанавливает запасы железа за короткий промежуток времени по сравнению с ЖСК. Соблюдение пациентами режима ЖКМ лучше, чем при использовании ЖСК, поскольку ЖКМ сокращает количество посещений больницы [56].

Для оценки эффективности и безопасности ВВ ЖКМ в сравнении с ЖСК для лечения ЖДА у беременных проведено РКИ с включением 100 беременных женщин с диагнозом ЖДА средней и тяжелой степени.

Средняя расчетная потребность в железе сопоставима в группах ЖКМ и ЖСК (1739,6±105,5 мг против 1730,4±121,9 мг; $p=0,69$), однако количество доз, необходимое для восполнения дефицита, было значительно меньше в группе ЖКМ по сравнению с группой ЖСК (2,0±0 против 6,04±0,45; $p < 0,001$). Соответственно, время, необходимое для введения общей дозы препарата, составило: в группе ЖКМ – 1 нед (2 дозы в дни 0 и 7), в группе ЖСК – 3 нед (2 дозы в неделю).

Первичным результатом являлось повышение уровня гемоглобина по сравнению с исходным в конце 12 нед. Среднее повышение уровня гемоглобина через 12 нед было значительно выше в группе ЖКМ, чем в группе ЖСК (29 г/л против 22 г/л; $p < 0,001$).

Уровень гемоглобина начал повышаться более высокими темпами через 3 нед и сохранялся до конца исследования через 12 нед. Исходный уровень SF в группах ЖКМ и ЖСК составлял 7,9 (0,4–22,3) мкг/л и 9 (0,9–23) мкг/л соответственно. Уровень SF был значительно выше в группе ЖКМ по сравнению с ЖСК через 3 нед, но эта разница исчезла к концу 12 нед, демонстрируя сопоставимые уровни между двумя группами.

Лечение ЖКМ привело к быстрому пополнению запасов железа у беременных женщин со значительно более высоким повышением гемоглобина в течение 12-недельного периода. Удобное дозирование с меньшим количеством общих доз для завершения лечения приведет к лучшему соблюдению режима лечения в условиях сообщества [57].

Подобные результаты получены в ретроспективном исследовании, в которое включены 206 беременных женщин. Им проводили терапию либо ЖКМ, либо ЖСК по поводу ЖДА с непереносимостью ПП железа, недостаточного повышения гемоглобина после перорального лечения железом или необходимости быстрого восстановления гемоглобина [58].

Частота ПЭ, связанных с приемом препарата, была низкой и преимущественно легкой в обеих группах. Легкие НЯ наблюдались у 7,8% пациентов, принимавших ЖКМ, и у 10,7%

пациентов, получавших ЖСК. Среднее повышение уровня гемоглобина составило: для ЖКМ – 15,4 г/л, для ЖСК – 11,7 г/л.

Учитывая полученные результаты, можно говорить о том, что ЖКМ является препаратом выбора, если внутривенное лечение препаратами железа становится необходимым во II или III триместре беременности [58].

Послеродовую анемию (ПРА) ВОЗ определяет как уровень гемоглобина <10 г% в послеродовом периоде. Распространенность ПРА высока и составляет 4–27%. Внутривенные препараты железа используют для лечения ЖДА с положительным результатом, что позволяет избежать переливания крови и ПЭ, связанных с приемом ПП железа [54].

Для изучения эффективности и безопасности ЖКМ у женщин с ПРА по сравнению с ЖСК проведено проспективное сравнительное исследование, в которое включены 120 женщин в послеродовом периоде с ЖДА (гемоглобин <10 г%). Им вводили фиксированную дозу 1000 мг ЖКМ или ЖСК в течение 10 дней после родов.

По результатам исследования выявлено, что и ЖСК, и ЖКМ эффективны для повышения уровня гемоглобина (среднее увеличение уровня гемоглобина – 1,68 и 3,14 г% соответственно), а также пополнения запасов железа (среднее увеличение ферритина – 113,8 и 125,91 нг/дл соответственно). При сравнении обеих групп с использованием независимого критерия Стьюдента обнаружено, что увеличение концентрации гемоглобина и уровня SF при приеме ЖКМ являлось статистически значимым по сравнению с группой ЖСК ($p=0,000$ и $0,000$ соответственно).

Проведенное исследование показало, что ЖКМ лучше и быстрее повышает концентрацию гемоглобина и пополняет запасы железа у пациентов с ПРА. Введение высоких доз ЖКМ за короткий период времени не только экономит ресурсы больницы, но и повышает удовлетворенность пациентов [54].

Применение ЖКМ для коррекции ЖДА у пациентов с ВЗК

ВЗК – группа состояний, сопровождающихся хроническим воспалением пищеварительного тракта, наиболее распространенными из которых являются болезнь Крона и язвенный колит.

ВЗК страдают около 7 млн человек во всем мире [59].

Нарушения функций органов ЖКТ могут способствовать развитию ДЖ.

Исследования показали, что распространенность ЖДА у людей с ВЗК составляет 36–90% [60].

Терапия ПП железа может усугубить течение ВЗК, при этом неабсорбированное железо вызывает повреждение слизистой оболочки, образование активных форм кислорода, вызывающее ОС в кишечном тракте, а также изменение микробиоты кишечника [61].

Кроме того, использование ПП железа у больных ВЗК чаще, чем в других когортах пациентов, сопровождается ПЭ [62].

ЖКМ следует рассматривать как терапию 1-й линии у пациентов с активным воспалением, например при ВЗК, когда всасывание ПП железа в ЖКТ может быть нарушено [63].

Согласно данным метаанализа, в лечении ЖДА у пациентов с ВЗК ЖКМ достоверно более эффективен, чем ПП железа [64].

Результаты систематического обзора [65], в котором проанализированы данные 11 РКИ, показали, что ЖКМ более эффективен в лечении ЖДА, чем ЖСК, вводимый внутривенно, хотя пациенты отмечали улучшение состояния в обеих группах.

Оценка экономической эффективности лечения препаратами железа для больных с ЖДА при ВЗК в Швейцарии показала, что ЖКМ является наиболее эффективным вариантом лечения, связанным с увеличением числа пациентов, отвечающих на него (определяемых как пациенты, у которых уровень гемоглобина нормализовался или увеличился как минимум на 2 г/дл), по сравнению с железом (III) гидроксид олигоизомальтозатом, ЖСК и препаратами железа для перорального введения.

Терапия ЖКМ считается доминирующей по сравнению с железом (III) гидроксид олигоизомальтозатом и ЖСК, улучшает клинические результаты при экономии затрат. Лечение ЖКМ ассоциировали с дополнительным коэффициентом экономической эффективности в размере 2970 швейцарских франков (2792 евро) на одного дополнительного респондента по сравнению с ПП железа [61].

Применение ЖКМ для коррекции ЖДА у пациентов с ХБП

Анемия является частым осложнением ХБП. При ХБП основными причинами анемии являются дефицит эритропоэтина, железоограниченный эритропоэз, анемия, ХЗ.

По данным некоторых исследований, анемия у пациентов, находящихся на гемодиализе, связана с более высоким риском гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализации и летального исхода [66–68].

Установлено, что ВВ препаратов железа в качестве лечения ЖДА превосходит пероральное введение железа у пациентов с недиализной ХБП, гемодиализом и перитонеальным диализом. Более того, показано, что потребность в стимуляторах эритропоэза снижается у пациентов, получающих препараты железа внутривенно [69, 70].

Переход с ЖСК на ЖКМ сопровождается заметным улучшением показателей статуса железа, несмотря на более низкую дозу железа. Кроме того, использование ЖКМ приводит к повышению уровня гемоглобина при снижении дозы стимуляторов гемопоэза [69].

Терапия ЖКМ оказывает благотворное влияние на сердечно-сосудистые события в популяции больных, находящихся на гемодиализе, позволяет достичь удовлетворительных уровней гемоглобина, ферритина и сатурации трансферрина. Важно отметить, что она помогла снизить дозу стимуляторов эритропоэза у больных по сравнению с теми, кто не получал ее [71].

Применение ЖКМ для коррекции ЖДА у пациентов с ХСН

Прогноз больных с ХСН ухудшается параллельно снижению уровня гемоглобина, что позволило считать анемию одним из факторов не только ухудшения клинического состояния, но и увеличения риска заболеваемости больных с ХСН, причем вне зависимости от фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Среди всех случаев анемии у пациентов с ХСН 3/4 относят к железodefицитным состояниям.

Считается, что ДЖ приводит к снижению функционирования кислородсвязывающего белка скелетных мышц и мышцы сердца – миоглобина, а также необходимого компонента дыхательной цепи – цитохрома С. ДЖ напрямую влияет на функцию кардиомиоцитов человека, нарушая митохондриальное дыхание, снижая истинную контрактильность миокарда и нарушая процессы его расслабления. Восстановление уровня внутриклеточного железа может обрести данные процессы вспять.

ПП железа у больных с ХСН не эффективны. Определенное улучшение симптоматики отмечают при использовании внутривенных форм, в частности ЖКМ [72].

Внутривенное применение ЖКМ у пациентов с сочетанием ХСН, ФВ ЛЖ < 50% и ДЖ, имеющих декомпенсацию ХСН, позволяет предотвратить последующие декомпенсации ХСН. У данной категории пациентов целесообразны скрининг ДЖ и терапия ЖКМ при наличии ДЖ.

У стабильных пациентов с ХСН, имеющих ДЖ, внутривенное применение ЖКМ улучшает КЖ и уменьшает клинические проявления ХСН, в связи с чем целесообразно рассмотреть у них скрининг ДЖ и применение данного препарата [73].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению СН 2020 г., утвержденным Минздравом России, ВВ ЖКМ рекомендовано симптоматическим пациентам с СН с низкой ФВ ЛЖ и ДЖ (SF < 100 мкг/л или уровень ферритина, составляющий 100–299 мкг/л, при уровне сатурации трансферрина < 20%) с целью улучшения симптомов СН, функциональных возможностей и КЖ пациентов с ХСН (ЕОК ПаА [УУР А, УДД 2]) [72].

В обновлении рекомендаций Европейского общества кардиологов 2021 г. по ведению пациентов с СН дополнительно укрепили свои позиции рекомендации относительно коррекции ДЖ у пациентов с СН.

В настоящее время рекомендована (класс IA) коррекция ДЖ у пациентов с симптомной СН со сниженной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ с целью уменьшения выраженности симптомов и улучшения КЖ. Пациентам с признаками ДЖ и симптомной СН со сниженной/умеренно сниженной ФВ ЛЖ для уменьшения риска госпитализаций в связи с СН рекомендовано использовать внутривенно ЖКМ или дерисомальтозу железа (класс рекомендаций – Па А) [74].

Результаты, полученные в РКИ, в которое включили пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ и ДЖ, показали, что в группе, получавшей ЖКМ, выявлено достоверное увеличение показателей систолической функции ЛЖ (у 1-й группы пациентов на фоне терапии ЖКМ отмечено увеличение ФВ ЛЖ [29,1±10,3 vs 35,4±11,1; $p=0,001$]) и неинвазивных показателей миокардиальной работы по сравнению с контрольной группой [75].

Таким образом, в Российской Федерации для коррекции ДЖ у пациентов с СН для ВВ рекомендован препарат ЖКМ, который представляет собой стабильный высокомолекулярный комплекс, обеспечивающий физиологичное

высвобождение железа. ЖКМ применяют как при ХСН, так и при острой СН после стабилизации состояния пациента [76, 77].

Заключение

1. ЖКМ приводит к значительно более высокому и быстрому повышению уровня гемоглобина по сравнению с препаратами «старого» поколения в лечении ЖДА при значительно меньшем количестве посещений медицинских учреждений [54, 56–58].
2. ЖКМ продемонстрировал благоприятный профиль безопасности с меньшим количеством ПЭ по сравнению с группой «старого» поколения препаратов железа для ВВ при лечении ЖДА [19, 21].
3. Использование лекарственных средств «нового» поколения (например, ЖКМ) связано со значительным снижением общей стоимости медицинского обслуживания и более высокой комплаентностью [14, 38].
4. ЖКМ рекомендован к применению у больных с гинекологической и акушерской патологией [54–58], ВЗК [64, 65], ХБП [69–71] и СН [72–77] в целях коррекции железодефицитного состояния.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ВВ – внутривенное введение
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ВИ – внутривенная инфузия
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДЖ – дефицит железа
ДИ – доверительный интервал
ЖДА – железодефицитная анемия
ЖКМ – железа карбоксимальтозат
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЖСК – железа (III) гидроксид сахарозный комплекс
КЖ – качество жизни
КМ – костный мозг
ЛЖ – левый желудочек
ММ – молекулярная масса
МТ – масса тела

НЯ – нежелательное явление
ОС – окислительный стресс
ПП – пероральный препарат
ПРА – послеродовая анемия
ПЭ – побочный эффект
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
РЭС – ретикулоэндотелиальная система
СН – сердечная недостаточность
ФВ – фракция выброса
ХБП – хроническая болезнь почек
ХЗ – хроническое заболевание
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
AUC – площадь под фармакокинетической кривой
SF – сывороточный ферритин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kumar A, Sharma E, Marley A, et al. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol.* 2022;9(1). DOI:10.1136/bmjgast-2021-000759
- Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(6):1585-94. DOI:10.3945/ajcn.114.103366
- Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol.* 2017;92(10):1068-78. DOI:10.1002/ajh.24820
- Warner MJ, Kamran MT. Iron Deficiency Anemia. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448065>. Accessed: 12.02.2024.
- Martens P. The Effect of Iron Deficiency on Cardiac Function and Structure in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Card Fail Rev.* 2022;8:e06. DOI:10.15420/cfr.2021.26
- Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, et al. FERGlor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;141(3):846-53.e1-2. DOI:10.1053/j.gastro.2011.06.005
- Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica.* 2020;105(2):260-72. DOI:10.3324/haematol.2019.232124
- Geisser P, Burckhardt S. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations. *Pharmaceutics.* 2011;3(1):12-33. DOI:10.3390/pharmaceutics3010012
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352(10):1011-23. DOI:10.1056/NEJMra041809
- Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации. 2021 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/669_1. Ссылка активна на 12.02.2024 [Zhelezodefitsitnaia anemiia. Klinicheskie rekomendatsii. 2021 g. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/669_1. Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
- Воробьев А.И., Аль-Ради Л.С., Андреева Н.Е., и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови. Под общ. ред. А.И. Воробьева. М.: Литтерра, 2009 [Vorob'ev AI, Al'-Radi LS, Andreeva NE, et al. Ratsional'naia farmakoterapiia zabolevaniia sistemy krovi. Pod obshch. red. AI Vorob'eva. Moscow: Litterra, 2009 (in Russian)].
- Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019;133(1):30-9. DOI:10.1182/blood-2018-05-815944
- Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med.* 2020;287(2):153-70. DOI:10.1111/joim.13004
- Polson MK, Bahrain H, Ogden JF, et al. Financial burden associated with discordance to intravenous iron therapies in US patients with iron deficiency anemia. *J Manag Care Spec Pharm.* 2023;29(7):818-24. DOI:10.18553/jmcp.2023.22407
- Blumenstein I, Shanbhag S, Langguth P, et al. Newer formulations of intravenous iron: a review of their chemistry and key safety aspects – hypersensitivity, hypophosphatemia, and cardiovascular safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(7):757-69. DOI:10.1080/14740338.2021.1912010
- Auerbach M, Macdougall I. The available intravenous iron formulations: History, efficacy, and toxicology. *Hemodial Int.* 2017;21 Suppl. 1:S83-92. DOI:10.1111/hdi.12560
- Jahn MR, Andreasen HB, Fütterer S, et al. A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltoside 1000 (Monofer), a new intravenous iron preparation and its clinical implications. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011;78(3):480-91. DOI:10.1016/j.ejpb.2011.03.016
- Koch TA, Myers J, Goodnough LT. Intravenous Iron Therapy in Patients with Iron Deficiency Anemia: Dosing Considerations. *Anemia.* 2015;2015:763576. DOI:10.1155/2015/763576
- Kumar A, Brookes MJ. Iron Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients.* 2020;12(11). DOI:10.3390/nu12113478
- Wang C, Graham DJ, Kane RC, et al. Comparative Risk of Anaphylactic Reactions Associated With Intravenous Iron Products. *JAMA.* 2015;314(19):2062-8. DOI:10.1001/jama.2015.15572
- Dave CV, Brittenham GM, Carson JL, Setoguchi S. Risks for Anaphylaxis With Intravenous Iron Formulations: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2022;175(5):656-64. DOI:10.7326/M21-4009
- Muñoz M, Gómez-Ramírez S, García-Erce JA. Intravenous iron in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15(37):4666-74. DOI:10.3748/wjg.15.4666
- Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1182-92. DOI:10.1111/j.1572-0241.2007.01744.x
- Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, et al. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007;110(2 Pt. 1):267-78. DOI:10.1097/01.AOG.0000275286.03283.18
- Van Wyck DB, Mangione A, Morrison J, et al. Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized, controlled trial. *Transfusion.* 2009;49(12):2719-28. DOI:10.1111/j.1537-2995.2009.02327.x
- Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361(25):2436-48. DOI:10.1056/NEJMoa0908355
- Rognoni C, Venturini S, Meregaglia M, et al. Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose and Other Formulations in Iron-Deficient Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Clin Drug Investig.* 2016;36(3):177-94. DOI:10.1007/s40261-015-0361-z
- Danielson BG. Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15 Suppl. 2:S93-8. DOI:10.1097/01.ASN.0000143814.49713.C5
- Bhandari S, Pereira DIA, Chappell HF, Drakesmith H. Intravenous Irons: From Basic Science to Clinical Practice. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018;11(3). DOI:10.3390/ph11030082
- Evans RW, Rafique R, Zarea A, et al. Nature of non-transferrin-bound iron: studies on iron citrate complexes and thalassemic sera. *J Biol Inorg Chem.* 2008;13(1):57-74. DOI:10.1007/s00775-007-0297-8
- Horl WH, Macdougall IC, Rossert J, Schaefer RM. OPTA-therapy with iron and erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(Suppl. 3):2-6. DOI:10.1093/ndt/gfm014
- Драпкина О.М., Авалуева Е.Б., Бакулин И.Г., и др. Ведение пациентов с железодефицитной анемией на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Практическое руководство. М.: РОПНИЗ: Силиция-Полиграф, 2022 [Drapkina OM, Avalueva EB, Bakulin IG, et al. Vedenie patsientov s zhelezodefitsitnoi anemiei na etape okazaniia pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi. Prakticheskoe rukovodstvo. Moscow: ROPNIZ: Silitsiia-Poligraf, 2022 (in Russian)].
- Geisser P, Baer M, Schaub E. Structure/histotoxicity relationship of parenteral iron preparations. *Arzneimittelforschung.* 1992;42(12):1439-52.
- Balakrishnan VS, Rao M, Kausz AT, et al. Physicochemical properties of ferumoxytol, a new intravenous iron preparation. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(6):489-96. DOI:10.1111/j.1365-2362.2009.02130.x
- Beshara S, Sörensen J, Lubberink M, et al. Pharmacokinetics and red cell utilization of 52Fe/59Fe-labelled iron polymaltose in anaemic patients using positron emission tomography. *Br J Haematol.* 2003;120(5):853-9. DOI:10.1046/j.1365-2141.2003.03590.x
- Miller JL. Iron deficiency anemia: a common and curable disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(7). DOI:10.1101/cshperspect.a011866
- Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):57-66. DOI:10.1182/asheducation-2016.1.57
- Курилович Е.О., Волкова О.И., Попович Л.Д. Клинико-экономические аспекты применения парентеральных препаратов железа для коррекции дефицита железа и анемии у пациентов хирургического профиля. *Главврач.* 2020;12:44-55 [Kurilovich EO, Volkova OI, Popovich LD. Clinical and economic aspects of the use of parenteral iron preparations for the correction of iron deficiency and anemia in surgical patients. *Chief Medical Officer.* 2020;12:44-55 (in Russian)]. DOI:10.33920/med-03-2012-04
- Gómez-Ramírez S, Shander A, Spahn DR, et al. Prevention and management of acute reactions to intravenous iron in surgical patients. *Blood Transfus.* 2019;17(2):137-45. DOI:10.2450/2018.0156-18
- Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, et al. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2016;89(1):28-39. DOI:10.1016/j.kint.2015.10.002
- Avni T, Bieber A, Grossman A, et al. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(1):12-23. DOI:10.1016/j.mayocp.2014.10.007
- Elstrott B, Khan L, Olson S, et al. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases. *Eur J Haematol.* 2020;104(3):153-61. DOI:10.1111/ejh.13345
- Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmén J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(2):378-82. DOI:10.1093/ndt/gfi253

44. Arastu AH, Elstrott BK, Martens KL, et al. Analysis of Adverse Events and Intravenous Iron Infusion Formulations in Adults With and Without Prior Infusion Reactions. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e224488. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2022.4488
45. Rottembourg J, Kadri A, Leonard E, et al. Do two intravenous iron sucrose preparations have the same efficacy? *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(10):3262-7. DOI:10.1093/ndt/gfr024
46. Rottembourg J, Guerin A, Diaconita M, Kadri A. The Complete Study of the Switch from Iron-Sucrose Originator to Iron-Sucrose Similar and Vice Versa in Hemodialysis Patients. *J Kidney*. 2016;2(1):110. DOI:10.4172/2472-1220.1000110
47. Toblli JE, Cao G, Oliveri L, Angerosa M. Differences between original intravenous iron sucrose and iron sucrose similar preparations. *Arzneimittelforschung*. 2009;59(4):176-90. DOI:10.1055/s-0031-1296383
48. Toblli JE, Cao G, Oliveri L, Angerosa M. Evaluation of toxicity and oxidative stress induced by intravenous iron isomaltoside 1000 in a nonclinical model. *Arzneimittelforschung*. 2011;61(10):553-65. DOI:10.1055/s-0031-1300553
49. Toblli JE, Cao G, Oliveri L, Angerosa M. Assessment of the extent of oxidative stress induced by intravenous ferumoxytol, ferric carboxymaltose, iron sucrose and iron dextran in a nonclinical model. *Arzneimittelforschung*. 2011;61(7):399-410. DOI:10.1055/s-1296218
50. WHO Guideline on Country Pharmaceutical Pricing Policies. Geneva: World Health Organization, 2013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK258619>. Accessed: 12.02.2024.
51. Rottembourg J. Are Iron Sucrose and Iron Sucrose Similar Equivalent? Analytical, Experimental and Clinical Determinations. *Nutri Food Sci J*. 2018;2(1):116.
52. Lee ES, Park BR, Kim JS, et al. Comparison of adverse event profile of intravenous iron sucrose and iron sucrose similar in postpartum and gynecologic operative patients. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(2):141-7. DOI:10.1185/03007995.2012.760444
53. EMA Reflection Paper on the Data Requirements for Intravenous Iron-Based Nano-Colloidal Products Developed with Reference to an Innovator Medicinal Product. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500184922. Accessed: 12.02.2024.
54. Sharma N, Thiek JL, Natung T, Ahanthem SS. Comparative Study of Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose Versus Iron Sucrose in Post-partum Anaemia. *J Obstet Gynaecol India*. 2017;67(4):253-7. DOI:10.1007/s13224-017-0971-x
55. Shin HW, Go DY, Lee SW, et al. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for iron deficiency anemia in obstetric and gynecologic patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(20):e24571. DOI:10.1097/MD.00000000000024571
56. Naqash A, Ara R, Bader GN. Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose compared to iron sucrose in women with iron deficiency anemia: phase IV clinical trials. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):6. DOI:10.1186/s12905-017-0506-8
57. Jose A, Mahey R, Sharma JB, et al. Comparison of ferric Carboxymaltose and iron sucrose complex for treatment of iron deficiency anemia in pregnancy-randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):54. DOI:10.1186/s12884-019-2200-3
58. Christoph P, Schuller C, Studer H, et al. Intravenous iron treatment in pregnancy: comparison of high-dose ferric carboxymaltose vs. iron sucrose. *J Perinat Med*. 2012;40(5):469-74. DOI:10.1515/jpm-2011-0231
59. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(1):17-30. DOI:10.1016/S2468-1253(19)30333-4
60. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(11-12):1507-23. DOI:10.1111/j.1365-2036.2006.03146.x
61. Aksan A, Schoepfer A, Juillerat P, et al. Iron Formulations for the Treatment of Iron Deficiency Anemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cost-Effectiveness Analysis in Switzerland. *Adv Ther*. 2021;38(1):660-77. DOI:10.1007/s12325-020-01553-1
62. Губонина И.В., Шукина О.Б., Стуклов Н.И., и др. Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника: подходы к диагностике, лечению и профилактике. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(8):721-32 [Gubonina IV, Shchukina OB, Stuklov NI, et al. Anemia in inflammatory bowel diseases: the approaches to its diagnosis, treatment and prevention. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(8):721-32 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2019-47-078
63. Koduru P, Abraham BP. The role of ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency anemia in patients with gastrointestinal disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(1):76-85. DOI:10.1177/1756283X15616577
64. Aksan A, Işık H, Radeke HH, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and tolerability of different intravenous iron formulations for the treatment of iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(10):1303-18. DOI:10.1111/apt.14043
65. Gordon M, Sinopoulou V, Iheozor-Ejiofor Z, et al. Interventions for treating iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1(1):CD013529. DOI:10.1002/14651858.CD013529.pub2
66. Volkova N, Arab L. Evidence-based systematic literature review of hemoglobin/hematocrit and all-cause mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(1):24-36. DOI:10.1053/j.ajkd.2005.09.007
67. Locatelli F, de Francisco A, Deray G, et al. Mortality and cardiovascular morbidity associated with haemoglobin levels: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Nephron Clin Pract*. 2014;128(3-4):323-32. DOI:10.1159/000366478
68. Drozd M, Weigert A, Silva F, et al. Achievement of renal anemia KDIGO targets by two different clinical strategies – a European hemodialysis multicenter analysis. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):5. DOI:10.1186/s12882-018-1196-7
69. Hofman JMG, Eisenga MF, Diepenbroek A, et al. Switching iron sucrose to ferric carboxymaltose associates to better control of iron status in hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):242. DOI:10.1186/s12882-018-1045-8
70. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(11):2075-84. DOI:10.1093/ndt/gfu201
71. Righini M, Dalmastrì V, Capelli I, et al. Intravenous Iron Replacement Therapy Improves Cardiovascular Outcomes in Hemodialysis Patients. *In Vivo*. 2021;35(3):1617-24. DOI:10.21873/invivo.12419
72. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083 [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
73. Мареев Ю.В., Гиляревский С.Р., Беграмбекова Ю.Л., и др. Согласованное мнение экспертов по поводу лечения дефицита железа у стабильных и декомпенсированных больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2021;61(4):73-8 [Mareev YuV, Gilarevsky SR, Begrambekova YuL, et al. Expert consensus regarding treatment of iron deficiency in stable and decompensated patients with heart failure. *Kardiologiya*. 2021;61(4):73-8 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1639
74. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-39. DOI:10.1093/eurheartj/ehad195
75. Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Лапшин А.А. Влияние терапии внутривенным карбоксимальтозатом железа на динамику показателей неинвазивной миокардиальной работы левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):87-94 [Kobalava ZhD, Safarova AF, Lapshin AA. Influence of intravenous ferric carboxymaltose on non-invasive parameters of left ventricular myocardial work in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):87-94 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5310
76. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10266):1895-904. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32339-4
77. Виноградова Н.Г., Чесникова А.И. Железодефицитные состояния при сердечно-сосудистых заболеваниях: влияние на прогноз и особенности коррекции. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(1):7-18 [Vinogradova NG, Chesnikova AI. Iron deficiency states in cardiovascular diseases: impact on prognosis and features of correction. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(1):7-18 (in Russian)]. DOI:10.21886/2712-8156-2023-4-1-7-18

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.03.2024



OMNIDOCUTOR.RU