



НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Железа карбоксимальтозат (Феринжект®) – новый внутривенный препарат для лечения железодефицитной анемии

С.В.Моисеев

Кафедра терапии и профболезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова,
кафедра внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В.Ломоносова

Обсуждается новый препарат для внутривенного введения – карбоксимальтозат железа, который быстро восстанавливает дефицит железа, не вызывает реакции гиперчувствительности, характерные для препаратов, содержащих декстран, и обеспечивает медленное высвобождение железа, что снижает риск токсических эффектов.

Ключевые слова. Железодефицитная анемия, лечение, карбоксимальтозат железа, внутривенно.

Клин. фармакол. тер., 2012, 21 (2).

АНЕМИЯ относится к числу глобальных проблем современного здравоохранения. По данным экспертов ВОЗ [1], в мире анемией страдают около 1,6 млрд человек, или 24,8% от общего населения. Частота анемии оказалась высокой во всех группах и составила 25,4-47,4% у детей дошкольного и школьного возраста, 41,8% у беременных женщин, 30,2% у небеременных женщин репродуктивного возраста, 23,9% у пожилых людей и 12,7% у мужчин. Хотя среди взрослого населения анемия чаще всего развивалась во время беременности, тем не менее, в популяции основную долю пациентов с анемией составляли небеременные женщины репродуктивного возраста (468 млн человек).

По крайней мере в половине случаев причиной анемии служит дефицит железа [2], который может быть следствием хронической кровопотери (менструации и другие причины), недостаточного поступления железа с пищей (например, при хроническом алкоголизме), повышенной потребности (детский и подростковый возраст, беременность, послеродовой период), нарушения всасывания. Дефицит железа бывает не только абсолютным, но и функциональным. Последний возникает в том случае, когда адекватное или даже повышен-

ное общее содержание железа в организме оказывается недостаточным при увеличении потребности в нем костного мозга на фоне стимуляции эритропоэза. Важную роль в регуляции обмена железа играет гепсидин – гормон, который образуется в печени, взаимодействует с ферропортином (белком, осуществляющим транспорт железа) и подавляет всасывание железа в кишечнике, а также его высвобождение из депо и макрофагов [3]. Повышение уровня гепсидина, отмечающееся при воспалении, считают основной причиной анемии хронических заболеваний. Кроме того, уровень гепсидина увеличивается при хронической болезни почек и вносит вклад в развитие нефрогенной анемии и резистентности к стимуляторам эритропоэза. При усилении эритропоэза под действием эритроэпоэтина скорость мобилизации железа из депо становится недостаточной для обеспечения возросших потребностей костного мозга. Пролиферирующим эритробластам необходимо все большее количество железа, что приводит к истощению лабильного пула железа и снижению сывороточного уровня ферритина. Для мобилизации и растворения железа из гемосидерина требуется определенное время. В результате уменьшается количество поступающего в костный мозг железа, что приводит к развитию его функционального дефицита [4].

Независимо от причины железодефицитной анемии основной метод ее лечения – устранение абсолютного или функционального дефицита железа. С этой целью применяют препараты железа, которые можно назначать перорально или внутривенно. Хотя пероральные препараты удобнее парентеральных, они оказывают медленное действие, неэффективны при синдроме нарушенного всасывания и часто вызывают нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (10-40% пациентов), которые снижают привер-

Адрес: Москва, 119992, ул. Россолимо, 11/5

женность к лечению. Соответственно, внутривенное введение препаратов железа обосновано в тех случаях, когда необходимо быстро добиться эффекта (например, при более тяжелой анемии, особенно у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями или находящихся на химиотерапии), плохой переносимости препаратов для приема внутрь или их неэффективности (синдром мальабсорбции, хроническая потеря железа, превышающая скорость его восполнения, и др.) [5,6]. Кроме того, внутривенное введение железа считают методом выбора при лечении препаратами, стимулирующими эритропоэз, у больных с хронической болезнью почек (ХБП), воспалительными заболеваниями кишечника, злокачественными опухолями [7].

Некоторые препараты железа можно вводить внутримышечно, однако внутримышечные инъекции болезненные, вызывают изменение цвета кожи и ассоциировались с развитием саркомы ягодичной мышцы [8,9]. По мнению некоторых авторов [10], от внутримышечного введения препаратов железа следует отказаться.

Железа карбоксимальтозат (Феринжент®) — это новый внутривенный препарат железа (рис. 1). Он позволяет быстро восполнить дефицит железа, крайне редко вызывает реакции гиперчувствительности, характерные для препаратов, которые содержат декстран, и обеспечивает медленное высвобождение железа, что снижает риск токсических эффектов.

Препараты железа для внутривенного введения

Для внутривенного введения в России применяют карбоксимальтозат железа (Феринжент®), сахарат железа (Венофер), глюконат железа (Феррлецит) и декстран железа (КосмоФер), которые представляют собой сферические железоуглеводные коллоиды. Углеводная оболочка придает комплексу стабильность, замедляет высвобождение железа и поддерживает образующиеся формы в коллоидной суспензии. Эффективность и безопасность внутривенных препаратов железа зависят от их молекулярной массы, стабильности и состава. Комплексы с низкой молекулярной массой, такие как глюконат железа, менее стабильны и быстрее высвобождают в плазму железо, которое в свободном виде может катализировать образование реактивных форм

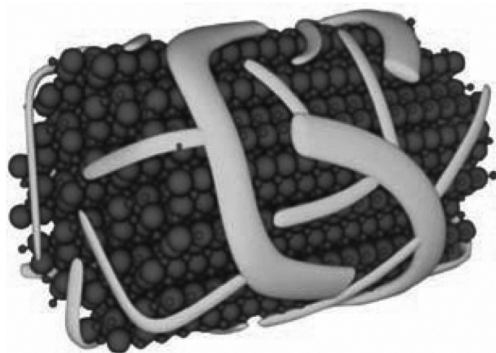


Рис. 1. Строение карбоксимальтозата железа

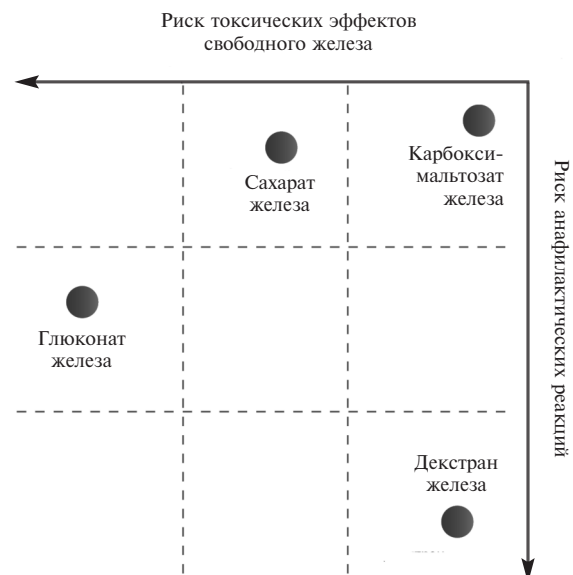


Рис. 2. Риск токсических эффектов и анафилактических реакций при применении внутривенных препаратов железа

кислорода, вызывающих перекисное окисление липидов и повреждение тканей. Значительная часть дозы подобных препаратов выводится через почки в первые 4 часа после приема препарата и не используется для эритропоэза. Хотя препараты декстрана железа обладают высокими молекулярной массой и стабильностью, их недостатком является повышенный риск аллергических реакций. Карбоксимальтозат железа сочетает в себе положительные свойства высокомолекулярных комплексов железа, но не вызывает реакции гиперчувствительности, наблюдающиеся при применении препаратов, содержащих декстран (рис. 2), и, в отличие от сахарата и глюконата железа, может вводиться в более высокой дозе [11]. Применение карбоксимальтозата железа позволяет вводить за одну инфузию до 1000 мг железа (внутривенно капельно в течение 15 минут), в то время как максимальная доза железа в виде сахарата составляет 500 мг и вводится в течение 3,5 ч, а длительность инфузии декстрана железа достигает 6 ч. Причем в двух последних случаях перед началом инфузии необходимо ввести тестовую дозу препарата. Введение большой дозы железа позволяет сократить необходимое число инфузий и затраты на лечение. Помимо удобства применения важными свойствами карбоксимальтозата железа являются низкая токсичность и отсутствие оксидативного стресса, которые определяются медленным и физиологичным высвобождением железа из стабильного комплекса с углеводом, по структуре сходного с ферритином.

Феринжент® вводят внутривенно в виде болюса (максимальная доза 4 мл, или 200 мг железа, не более трех раз в неделю) или капельно (максимальная доза 20 мл, или 1000 мг железа, не чаще одного раза в неделю). Перед началом лечения следует рассчитать оптимальную кумулятивную дозу препарата, которую не следует превышать. Кумулятивную дозу, необходимую для вос-

становления уровня гемоглобина в крови и восполнения запасов железа в организме, вычисляют по формуле Ганзони:

Кумулятивный дефицит железа (мг) = масса тела [кг] × (целевой Hb – фактический Hb) [г/дл] × 2,4 + содержание депонированного железа [мг], где целевой уровень гемоглобина (Hb) у человека с массой тела <35 и ≥35 кг = 13 г/дл (8,1 ммоль/л) и 15 г/дл (9,3 ммоль/л), соответственно, депо железа у человека с массой тела <35 кг и ≥35 кг = 15 мг/кг и 500 мг. Для перевода уровня гемоглобина из ммоль/л в г/дл показатель следует умножить на 1,61145.

Феррокинетику карбоксимальтозата железа изучали с помощью позитронной эмиссионной томографии с целью оценки распределения железа после введения препарата в дозе 100 мг [12]. Было показано, что препарат быстро распределяется в печень и селезенку, а затем в основном поступает в костный мозг. У всех пациентов уровень утилизации железа эритроцитами быстро увеличился в течение 6–9 дней, а затем продолжал нарастать более медленно. Через 2–3 недели степень утилизации железа составила 91–99% у пациентов с железodefицитной анемией и 61–84% у пациентов с функциональным дефицитом железа.

Клинические исследования

R. Моог и соавт. [13] провели мета-анализ 14 рандомизированных клинических исследований, в которых 2348 пациентов получали карбоксимальтозат железа в дозе до 1000 мг в неделю по различным показаниям (нефрогенная анемия, анемия при акушерских и гинекологических состояниях, заболеваниях желудочно-кишечного тракта и др.). Пациентам групп сравнения назначали пероральные препараты железа (n=832), плацебо (n=762) или внутривенно сахарат железа (n=384). Длительность лечения составляла от 1 до 24 недель. По сравнению с пероральными препаратами внутривенное введение карбоксимальтозата железа привело к более значительному увеличению средних уровней гемоглобина (средняя разница между группами 0,48 г/дл), ферритина (разница 163 мкг/л) и степени насыщения трансферрина (разница 5,3%). При применении внутривенного препарата чаще удавалось достичь предусмотренного протоколом увеличения уровня гемоглобина и целевого уровня гемоглобина. В группе карбоксимальтозата железа выявили достоверное снижение частоты желудочно-кишечных расстройств (13% и 32%, соответственно), в том числе запора (3% и 13%), тошноты/рвоты (3% и 10%) и диареи (2% и 5%). В целом результаты мета-анализа подтвердили более высокую эффективность и улучшенную переносимость карбоксимальтозата железа по сравнению с пероральными препаратами железа.

Карбоксимальтозат железа может применяться при любой железodefицитной анемии, когда по тем или иным причинам обосновано внутривенное введение железа. Наиболее важными показаниями к его назначению считают анемию при воспалительных заболеваниях

кишечника и хронической сердечной недостаточности, нефрогенную анемию, анемию, вызванную противоопухолевой химиотерапией, так как в подобных случаях внутривенные препараты железа имеют преимущества перед пероральными.

Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника

Анемия часто встречается у больных с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнью Крона и язвенным колитом) и чаще всего обусловлена дефицитом железа (до 90% случаев), хотя нередко наблюдается и анемия хронических заболеваний [14,15]. Критериями диагностики железodefицита у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника являются снижение сывороточного уровня ферритина <30 мкг/л (у пациентов с высокой воспалительной активностью <100 мкг/л) и степени насыщения трансферрина <16% [16]. У пациентов с уровнем ферритина >100 мкг/л и воспалительной активностью снижением гемоглобина, вероятно, связано с анемией хронических заболеваний. Причинами дефицита железа могут быть хроническая кровопотеря при изъязвлении слизистой оболочки, недостаточное всасывание железа при поражении двенадцатиперстной и тощей кишки или низкое потребление железа. У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника препараты железа предпочтительно вводить внутривенно, так как пероральный их прием часто не позволяет компенсировать продолжающуюся кровопотерю. Кроме того, большая часть принятого внутрь железа не всасывается и может вызывать локальный оксидативный стресс, усиление воспалительных изменений кишечника и, соответственно, нарастание симптомов заболевания [16]. Внутривенные препараты дают более быстрый и выраженный эффект, лучше переносятся и в большей степени улучшают качество жизни. Абсолютными показаниями к внутривенному введению препаратов железа считают тяжелую анемию (уровень гемоглобина <10 г/дл), плохую переносимость или неэффективность пероральных препаратов железа, высокую активность основного заболевания, лечение эритроэпоэтином или желание пациента [16].

В многоцентровом, рандомизированном, контролируемом исследовании эффективность карбоксимальтозата железа изучали у 200 пациентов с железodefицитной анемией на фоне воспалительных заболеваний кишечника [17]. Препарат вводили в дозе 1000 мг железа один раз в неделю. Пациенты группы сравнения получали железа сульфат внутрь в дозе 100 мг два раза в день. Через 12 недель средняя концентрация гемоглобина была сходной в двух группах, однако пациенты быстрее отвечали на внутривенное введение препарата железа. Так, уже через 2 недели доля больных, у которых уровень гемоглобина увеличился по крайней мере на 2 г/дл, в основной группе была достоверно выше, чем в группе сравнения (p=0,0051). Сходные результаты были получены через 4 недели (p=0,0346). Кроме того, внутривенное введение препарата железа позволяло значительно быстрее восполнить

запасы железа. Уже через 2 недели средний сывороточный уровень ферритина в основной группе увеличился с 5,0 до 323,5 мкг/л. Хотя в дальнейшем он снизился, при лечении сульфатом железа было отмечено только умеренное увеличение уровня ферритина с 6,5 до 28,5 мкг/л через 12 недель. В группе карбоксимальтозата железа доля пациентов, у которых уровень ферритина увеличился до целевого значения (100-800 мкг/л), при всех визитах была выше, чем в группе сравнения. Общая частота нежелательных явлений была сопоставимой в двух группах, однако из-за нежелательных реакций лечение карбоксимальтозатом железа прекращали реже, чем пероральным препаратом (1,5% и 7,9%, соответственно). Кроме того, в основной группе была ниже частота желудочно-кишечных расстройств (5,8% и 14,2%), хотя из исследования были исключены пациенты с известной непереносимостью пероральных препаратов железа.

Таким образом, внутривенное введение карбоксимальтозата железа у больных с воспалительными заболеваниями кишечника и железодефицитной анемией вызывало быстрое увеличение уровня гемоглобина и восполнение запасов железа, а также имело преимущества перед пероральным препаратом по переносимости.

Анемия при хронической болезни почек

Анемия — это одно из основных осложнений ХБП; частота ее увеличивается по мере ухудшения функции почек. По данным эпидемиологического исследования PRESAM [18], анемия была выявлена у 69% пациентов, впервые обратившихся в диализный центр. Ключевую роль в развитии нефрогенной анемии играет недостаточность эритропоэтина, однако важный вклад в патогенез этого состояния вносит дефицит железа. В популяционном исследовании NHANES признаки дефицита железа (снижение сывороточного уровня ферритина или степени насыщения трансферрина) были выявлены у 58-59% мужчин и 70-73% женщин с ХБП [19]. Причины недостаточности железа при ХБП включают в себя кровопотерю во время диализа или из желудочно-кишечного тракта, недостаточное поступление железа с пищей, а также воспаление, которое сопровождается увеличением секреции гепсидина печенью. Последний блокирует всасывание железа в кишечнике и его выделение из макрофагов [20]. Основными критериями диагностики железодефицита у больных с ХБП считают снижение сывороточного уровня ферритина <100 нг/мл (<200 нг/мл при лечении гемодиализом) и степени насыщения трансферрина <20%. При заместительной терапии препаратами железа целевые значения этих показателей составляют 200-500 нг/мл и 30-50%, соответственно [21]. Если сывороточный уровень ферритина превышает 500 нг/мл, то введение препаратов железа не рекомендуется, хотя в исследовании DRIVE у 134 диализных пациентов с высоким уровнем ферритина (500-1200 нг/мл) и низкой степенью насыщения трансферрина ($\leq 25\%$), у которых сохранялась анемия несмотря на введение высоких доз эритропоэ-

тина, внутривенное введение препарата железа привело к значительному увеличению уровня гемоглобина по сравнению с контролем [22]. В руководстве Британского национального института здоровья (NICE) 2011 года у преддиализных пациентов с нефрогенной анемией, у которых имеются признаки абсолютного или функционального дефицита железа, рекомендуется скорректировать эти изменения перед назначением препаратов, стимулирующих эритропоэз [23]. При лечении эритроэпоэтином необходимо поддерживать показатели обмена железа на целевых уровнях. В рекомендациях Национального почечного фонда 2006 г. указано, что больным терминальной почечной недостаточностью, получающим лечение гемодиализом, препараты железа следует вводить внутривенно, в то время как у преддиализных пациентов и больных, которым проводится перитонеальный диализ, можно выбрать как внутривенный, так и пероральный путь введения препаратов железа [24].

Эксперты группы Cochrane Collaboration провели мета-анализ 28 исследований ($n=2098$), в которых сравнивали результаты перорального и внутривенного введения препаратов железа у пациентов с ХБП [25]. Внутривенное введение препаратов железа по сравнению с пероральным привело к значительному увеличению среднего уровня гемоглобина (средняя разница между группами 0,90 г/дл), сывороточного уровня ферритина (средняя разница 243,25 мкг/л) и степени насыщения трансферрина (средняя разница 10,20%). При внутривенном применении препаратов железа у диализных пациентов было выявлено значительное снижение доз эритроэпоэтина. Частота желудочно-кишечных побочных эффектов была выше при пероральном применении препаратов железа, в то время как артериальная гипотония и аллергические реакции чаще встречались при внутривенном их введении.

В многоцентровом исследовании эффективность карбоксимальтозата железа изучали у 163 пациентов с железодефицитной анемией, получавших лечение гемодиализом [26]. У 73,6% пациентов проводилась терапия эритроэпоэтином. Частота ответа на лечение (увеличение уровня гемоглобина по крайней мере на 1 г/л) составила 61,7%. Вследствие нежелательных явлений лечение прекратили всего 3,1% больных.

W.Qunibil и соавт. [27] в рандомизированном исследовании сравнивали эффективность карбоксимальтозата железа (внутривенное введение в дозе 1000 мг в течение 15 минут + при необходимости две дополнительные дозы по 500 мг с 2-недельными интервалами) и сульфата железа (325 мг три раза в день внутрь в течение 56 дней) у 255 преддиализных пациентов с ХБП и железодефицитной анемией, получавших эритроэпоэтин в стабильной дозе. Доля пациентов, у которых уровень гемоглобина увеличился ≥ 1 г/дл в любые сроки исследования, составила 60,4% и 34,7% в двух группах, соответственно ($p<0,001$). Через 42 дня у больных, которым препарат железа вводили внутривенно, выявили более значительное увеличение среднего уровня гемо-

глобина ($p=0,005$), ферритина ($p<0,001$) и степени насыщения трансферрина ($p<0,001$). При применении карбоксимальтозата железа частота нежелательных явлений была достоверно ниже, чем в группе сравнения (2,7% и 26,2%, соответственно; $p<0,0001$).

Таким образом, у преддиализных больных железodefицитной анемией карбоксимальтозат железа достоверно превосходил пероральный сульфат железа как по эффективности, так и переносимости.

Анемия, вызванная противоопухолевой химиотерапией

Анемия развивается у 3/4 пациентов со злокачественными опухолями, получающих химиотерапию [28]. Для лечения анемии, индуцированной химиотерапевтическими препаратами, применяют эритропоэтин, однако около 50% пациентов плохо отвечают на лечение [29]. Как указано выше, основной причиной недостаточной эффективности препаратов, стимулирующих эритропоэз, является функциональный дефицит железа. В руководстве Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC) указано, что перед назначением эритропоэтина необходимо устранить железodefицитную анемию [30]. Хотя результаты исследований карбоксимальтозата железа у пациентов с анемией, индуцированной химиотерапией, не опубликованы, тем не менее, в нескольких рандомизированных клинических исследованиях было показано, что внутривенное введение препаратов железа позволяло увеличить частоту ответа на лечение эритропоэтином с 25–70% до 68–93% [31]. В то же время пероральные препараты у таких больных были мало эффективными или вообще неэффективными. Например, в одном исследовании частота ответа на эритропоэтин при одновременном применении плацебо или перорального препарата железа составила 25% и 36%, соответственно [32], а в другом – 41% и 45% [33]. В тех же исследованиях внутривенное введение препарата железа привело к увеличению частоты ответа на эритропоэтин до 68% и 73%, соответственно. Применение внутривенных препаратов железа может привести к снижению затрат на лечение вследствие уменьшения доз препаратов, стимулирующих эритропоэз, и потребности в гемотранфузии.

Анемия при акушерских и гинекологических состояниях

В трех рандомизированных контролируемых исследованиях эффективность карбоксимальтозата железа изучали у женщин с послеродовой железodefицитной анемией (уровень гемоглобина <10 г/дл в течение 10 дней после родов) [34–36]. При внутривенном введении препарата железа частота ответа на лечение (увеличение уровня гемоглобина >12 г/дл или более чем на 2,0 г/дл) превышала 85%. В двух исследованиях [35,36] она была выше, чем при пероральном применении препарата железа, в то время как в третьем исследовании [34] средний уровень гемоглобина через 12 недель увеличился в сопоставимой степени при применении карбокси-

мальтозата железа и сульфата железа. Во всех трех исследованиях внутривенное введение препарата железа привело к быстрому и стойкому увеличению уровня ферритина в сыворотке, в то время как при пероральном применении сульфата железа этот показатель изменялся незначительно. D.Van Wuyck и соавт. выявили значительное снижение частоты желудочно-кишечных побочных эффектов при лечении карбоксимальтозатом железа (6,3% и 24,4% в основной и контрольной группах, соответственно; $p<0,001$). Кумулятивная доза железа при внутривенном введении была значительно меньше, чем при пероральном применении. Например, в исследовании C.Vreumann и соавт. она в среднем составила 1,3 и 16,8 г, соответственно. Как отмечено выше, для введения указанной дозы (1,3 г) требуется всего две 15-минутных инфузии карбоксимальтозата железа с интервалом в одну неделю.

Еще в одном крупном рандомизированном контролируемом исследовании эффективность карбоксимальтозата железа изучали у 454 женщин с железodefицитной анемией, развившейся на фоне маточного кровотечения [37]. Пациентки были рандомизированы на две группы и получали карбоксимальтозат железа внутривенно (дозу рассчитывали индивидуально) или сульфат железа внутрь (по 325 мг 3 раза в сутки в течение 6 недель). Доля пациенток, у которых уровень гемоглобина увеличился по крайней мере на 2 г/дл, в основной группе была достоверно выше, чем в контрольной (82% и 62%, соответственно; $p<0,001$). Сходные результаты были получены при анализе частоты увеличения уровня гемоглобина по крайней мере на 3,0 г/дл (53% и 36%; $p<0,001$) и нормализации уровня гемоглобина (≥ 12 г/дл; 73% и 50%; $p<0,001$). Кроме того, введение карбоксимальтозата железа привело к более выраженному улучшению качества жизни ($p<0,05$). У 86% пациенток основной группы для введения необходимой дозы железа потребовалось всего 2 инфузии препарата, в то время как в остальных случаях были выполнены 1 или 3 инфузии. Таким образом, как и в других исследованиях, внутривенное введение карбоксимальтозата железа было не только более эффективным, чем пероральное применение препарата железа, но и позволяло ввести необходимую дозу железа за короткий срок (у подавляющего большинства пациентов – две инфузии с интервалом в 1 неделю).

Анемия при сердечной недостаточности

В рекомендациях Европейского общества кардиологов анемия рассматривается как независимый фактор риска смерти и других неблагоприятных исходов у больных хронической сердечной недостаточностью [38]. Причинами анемии у таких пациентов могут быть дефицит железа, гемодилуция, почечная дисфункция, неполноценное питание, хроническое воспаление, нарушение функции костного мозга и прием некоторых препаратов. Хотя коррекцию железodefицита или железodefицитной анемии не считают обязательным

компонентом лечения хронической сердечной недостаточности, тем не менее, опубликованы результаты исследований, подтверждающих пользу такого подхода.

В исследовании FAIR-HF были включены 459 больных с хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса, сниженной фракцией выброса левого желудочка, дефицитом железа (уровень ферритина <100 мкг/л или 100-299 мкг/л при степени насыщения трансферрина <20%) и уровнем гемоглобина от 95 до 135 г/л [39]. Пациентов рандомизировали на две группы (2:1) и вводили карбоксимальтозат железа (200 мг железа) или физиологический раствор. Через 24 недели значительное или умеренное улучшение было отмечено у 50% и 28% пациентов двух групп, соответственно. Доля пациентов с I-II функциональным классом к этому сроку составила 47% в основной группе и 30% в группе плацебо. Внутривенное введение препарата железа привело к улучшению толерантности к физической нагрузке (проба с 6-минутной ходьбой) и качества жизни. Результаты лечения были сходными у пациентов, страдавших и не страдавших анемией.

Заключение

Учитывая безопасность и эффективность внутривенных препаратов железа в лечении железодефицитной анемии различного происхождения, необходимо пересмотреть роль пероральных препаратов железа при этом состоянии [10]. Внутривенное введение препаратов железа считают методом выбора коррекции железодефицита не только при тяжелой анемии или плохой переносимости пероральных препаратов, но и при лечении препаратами, стимулирующими эритропоэз, у пациентов с нефрогенной анемией или анемией, индуцированной химиотерапией. Карбоксимальтозат железа (Феринжент®) – это внутривенный препарат железа, представляющий собой высокомолекулярный и стабильный железоуглеводный комплекс. Он не содержит декстран, который может вызвать серьезные аллергические реакции. Преимуществом карбоксимальтозата железа перед другими внутривенными препаратами железа, зарегистрированными в Российской Федерации, является возможность однократного введения большой дозы железа (1000 мг за 15 минут), что позволяет быстро восполнить дефицит железа (2-3 инфузии) и избежать длительного приема пероральных препаратов, часто вызывающих желудочно-кишечные побочные реакции.

- Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO global database of anaemia. Edited by de Benoist B et al. World Health Organisation; 2008.
- Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva, WHO, 2001 (WHO/NHD/01.3).
- Coyne D. Hepcidin: clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target. *Kidney Int.*, 2011, 80 (3), 240–244.
- Милованов Ю.С., Милованова Л.Ю., Козловская Л.В. Нефрогенная анемия: патогенез, прогностическое значение, принципы лечения. *Клин. нефрол.*, 2010, 6, 7–18.
- Huch R., Schaefer R. Iron deficiency and iron deficiency anaemia. New York: Thieme Medical Publishers; 2006.
- Crichton R. Danielson B., Geisser P. Iron therapy with special emphasis on intravenous administration. 4th edition. London, Boston: International Medical Publishers; 2008.
- Auerbach M., Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2010, 2010 (1),

- 338–347.
- Grasso P. Sarcoma after intramuscular iron injection. *Br. Med. J.*, 1973, 2, 667.
- Greenberg G. Sarcoma after intramuscular iron injection. *Br. Med. J.*, 1976, 1, 1508–1509.
- Auerbach M., Ballard H., Glaspy J. et al. Clinical update: intravenous iron for anaemia. *Lancet*, 2007, 369, 1502–1504.
- Geisser P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (Ferinject®): structure/reactivity relationships of iron preparations. *Port. J. Nephrol. Hypert.*, 2009, 23 (1), 11–16.
- Beshara S., Sorensen 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, 853–859.
- Moore R., Gaskell H., Rose P., Allan J. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. *BMC Blood Disord.*, 2011, 1, 4.
- Gasche C. Anemia in inflammatory bowel diseases. London, Boston: International Medical Publishers; 2008.
- Kulnigg S., Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, 24 (11–12), 1507–1523.
- Gasche C., Berstad A., Befrits R. et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2007, 13 (12), 1545–1553.
- Kulnigg S., Stoinov S., Simanenkova V. et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose randomized controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.*, 2007, 103 (5), 1182–1192.
- Valderrábano F., Horl W., Macdougall I. et al. Pre-dialysis survey on anaemia management. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003, 18 (1), 89–100.
- Fishbane S., Pollack S., Feldman H., Joffe M. Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988–2004. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009, 4 (1), 57–61.
- Tsagalis G. Renal anemia: a nephrologist's view. *Hippokratia*, 2011, 15 (Suppl. 1), 39–43.
- Locatelli F., Covic A., Eckardt K. et al. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2009, 24, 348–354.
- Coyne D., KAPOIAN T., Suki W. et al. DRIVE Study Group. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007, 18, 975–984.
- NICE clinical guideline. Anaemia management in people with chronic kidney disease. February 2011.
- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 2006 (suppl. 3), 47, S1–S146.
- Albarami J., Hodson E., Craig J., Webster A. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012, Jan. 18;1:CD007857.
- Covic A., Mircescu G. The safety and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in anaemic patients undergoing haemodialysis: a multi-centre, open-label, clinical study. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2010, 25, 2722–2730.
- Qunibi W., Martinez C., Smith M. et al. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2011, 26, 1599–1607.
- Ludwig H. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur. J. Cancer*, 2004, 40 (15), 2293–2306.
- Shord S. et al. Parenteral iron with erythropoiesis-stimulating agents for chemotherapy-induced anemia. *J. Oncol. Pharm. Pract.*, 2008, 14 (1), 5–22.
- Aapro M. et al. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist*, 2008, 13 (Suppl. 3), 33–36.
- Hedenus M. et al. The role of iron supplementation during epoetin treatment for cancer-related anemia. *Med. Oncol.*, 2009, 26 (1), 105–115.
- Auerbach M. et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22 (7), 1301–1307.
- Henry D. et al. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist*, 2007, 12 (2), 231–242.
- Breyman C. et al. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2008, 101 (1), 67–73.
- Seid M. et al. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2008, 199 (4), 431–437.
- Van Wyck D. 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), 267–278.
- Van Wyck D., 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), 2719–2728.
- Dickstein K. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 2008, 29 (19), 2388–2442.
- Anker S., Comin Colet J., Filippatos G. et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361, 2436–2448.