

Когда требуется насыщение высокими дозами внутривенного железа? Оценка новых методов лечения



Д. Гоззард

Национальная служба здравоохранения Северного Уэльса в Конуи, факультет повышения квалификации Университета здравоохранения им. Бетси Кадвалдр, Ландидно, Уэльс, Великобритания

Без необходимого запаса железа и при недостаточном его поступлении может сформироваться железодефицитная анемия. На настоящий момент в клинических рекомендациях указано, что высокие дозы внутривенного железа играют важную роль при лечении ряда клинических состояний, связанных с дефицитом железа, железодефицитной анемией и кровопотерей. Чтобы пополнить запасы железа и восстановить кровопотерю при нормальном эритропоэзе, достаточно железа, содержащегося в пище. При использовании заместительной гормональной терапии препаратами, стимулирующими эритропоэз [препараты рекомбинантного эритропоэтина (ЭПО)], адекватное поступление железа в организм оптимизирует назначенное лечение. Внутривенный путь введения железа во многих случаях гораздо более эффективен, чем пероральный прием, поскольку обеспечивает возможность более быстрого насыщения организма железом. Особенно это необходимо при лечении анемии на фоне хронических заболеваний, поскольку внутривенный путь введения железа позволяет преодолеть блокировку всасывания железа из желудочно-кишечного тракта и создать в организме его запас. В статье рассмотрены клинические ситуации, при которых может возникать потребность в высоких дозах железа. Это додиализная стадия хронических болезней почек, воспалительные заболевания кишечника, анемии при акушерских состояниях, меноррагии, анемии при злокачественных опухолях и химиотерапии. В литературе указывается, что высокие дозы железа

до 1500 мг требуются больным с хроническими болезнями почек на додиализной стадии, а дозы менее 3600 мг – при воспалительных заболеваниях кишечника. Недавно появились новые формы препаратов внутривенного железа, позволяющие врачам вводить высокие дозы железа однократно. Максимальная разовая доза введения препарата Ферумокситол, доступного в США, составляет 510 мг железа. Однако он разрешен к применению только при хронических заболеваниях почек. Препарат карбоксимальтозата железа можно быстро вводить в дозе 15 мг/кг массы тела до достижения максимальной дозы 1000 мг. Введение пробной дозы не требуется, и препарат может назначаться более широко по всему спектру дефицита железа и железодефицитной анемии. Последней новинкой в ряду внутривенных препаратов железа является изомальтозид железа 1000. При применении этого препарата проведение тестовой пробы также не требуется, инфузия может быть проведена достаточно быстро внутривенно капельно в течение часа, что позволяет назначать еще более высокие дозы железа для введения путем однократной инфузии без ограничения (20 мг/кг массы тела). Это позволит в большинстве случаев достигать насыщения высокими дозами всего за один визит к врачу при разовом назначении. За последние 2 года возможности терапии дефицита железа шагнули далеко вперед, особенный прогресс наблюдается в отношении производства препаратов с высокой дозой вещества, рассчитанных для однократного введения.

Ключевые слова: изомальтозид железа 1000, внутривенное железо, железодефицитная анемия, дефицит железа, высокая доза, однократная доза, эритропоэз

When is high-dose intravenous iron repletion needed? Assessing new treatment options

David Gozzard

Betsi Cadwaladr University Health Board, Llandudno, Wales, UK

High doses of intravenous iron have a role in the treatment of a number of clinical situations associ-

ated with iron deficiency, iron deficiency anemia, and blood loss. In the presence of functioning erythro-

Key words: iron isomaltoside 1000,

poiesis, iron supplementation alone may be adequate to replenish iron stores and restore blood loss. Where hormone replacement with an erythropoiesis-stimulating agent is required, iron adequacy will optimize treatment. Intravenous iron offers a rapid means of iron repletion and is superior to oral iron in many circumstances, especially in the presence of anemia of chronic disease, where it appears to overcome the block to absorption of iron from the gastrointestinal tract and immobilization of stored iron. The clinical situations where high doses of iron are commonly required are reviewed. These include nondialysis-dependent chronic kidney disease, inflammatory bowel disease, obstetrics, menorrhagia, and anemia associated with cancer and its treatment. The literature indicates that high doses of iron are required, with levels of 1500 mg in nondialysis-dependent chronic kidney disease and up to 3600 mg in inflammatory bowel disease. New formulations of intravenous iron have recently been introduced that allow clinicians

to administer high doses of iron in a single administration. Ferumoxytol is available in the US, has a maximum dose of 510 mg iron in a single administration, but is limited to use in chronic kidney disease. Ferric carboxymaltose can be rapidly administered in doses of 15 mg/kg body weight, up to a ceiling dose of 1000 mg. A test dose is not required, and it can be used more widely across a spectrum of iron deficiency and iron deficiency anemia indications. The latest introduction is iron isomaltoside 1000. Again, a test dose is not required, and it can be delivered rapidly as an infusion (in an hour), allowing even higher doses of iron to be administered in a single infusion, ie, 20 mg/kg body weight with no ceiling. This will allow clinicians to achieve high-dose repletion more frequently as a single administration. Treatment options for iron repletion have taken a major leap forward in the past two years, especially to meet the demand for high doses given as a single administration.

intravenous iron, iron deficiency anemia, iron deficiency, high dose, single dose, erythropoiesis

Drug Design, Development and Therapy. – 2011. – Vol. 5. – P. 51–60. DOI: 10.2147/DDDT.S15817

Железо играет важную роль в физиологии человека, хотя его общее количество в здоровом организме составляет около 3 г. На баланс железа в организме влияют 3 составляющие: потребление, потери и потребности метаболизма. Поступление зависит от содержания железа в пище, потребляемого объема и способности усваивать железо из желудочно-кишечного тракта, которая может быть нарушена при патологии желудочно-кишечного тракта или сопутствующих заболеваниях (например, хронических воспалительных процессах), сопровождающихся экспрессией регуляторного белка гепсидина, который блокирует всасывание железа [1]. Потери железа могут быть либо опосредованы острой травмой или постоянными хроническими кровопотерями из желудочно-кишечного тракта, мочевых или дыхательных путей, либо связаны с проведением почечно-заместительной терапии (гемодиализ) при хронических болезнях почек [2]. Увеличение потребности в железе характерно для периода после рождения и детства, а также во время беременности и лечения препаратами рекомбинантного эритропоэтина (ЭПО) [3]. Стимуляция эритропоэза путем назначения ЭПО может привести к развитию функционального дефицита железа, когда потребность в данном микроэлементе увеличивается, но не может быть покрыта за счет имеющихся в организме запасов [4]. Это происходит вследствие низкого уровня запасов железа (абсолютный дефицит железа) или ограничения его высвобождения из депо [4].

Исторически сложилось, что препараты железа назначали в основном перорально, однако их эффективность находится под сомнением вследствие плохого всасывания, несоблюдения назначений, частых побочных эффектов (до 56%), а также досрочного прекращения назначенного

лечения (19%) [5]. Кроме того, проблема лечения дефицита железа связана с его токсичностью в атомарном состоянии, уровнем дозировки и желаемым уровнем насыщения. Используемое ранее парентеральное введение препаратов железа в настоящее время перестает назначаться во многих странах, что связано с неблагоприятными эффектами, ограничивающими их использование [6]. Данные эффекты были преодолены с введением в клиническую практику сахара железа и изменением формулы декстрана железа (а в некоторых странах еще и глюконата железа) [7–9]. Для новых форм лекарственных средств были значительно улучшены профили безопасности и уменьшены побочные эффекты. Следующей важной задачей было решить проблему необходимости проведения тестовой пробы и реализовать возможность назначения большого количества железа за короткий промежуток времени, тем самым потенциально повышая комфортность лечения.

Недавно были выпущены 3 новых препарата железа для однократного введения высоких доз внутривенно. Ни один из этих препаратов не требует проведения тестовой пробы, и все они вводятся достаточно быстро. Ферумокситол («AMAG Pharmaceuticals Inc», Кембридж, Массачусетс) показан к применению только при железодефицитной анемии у взрослых пациентов с хронической болезнью почек. За 1 инфузию препарата может быть введено до 510 мг железа [10]. Препарат карбоксимальтозата железа («Vifor Pharma», Швейцария) предназначен для внутривенного введения в дозе 15 мг/кг массы тела и позволяет одномоментно ввести дозу до 1000 мг [11]. Чуть позже был создан препарат изомальтозида железа 1000 («Pharmacosmos», Holbaek, Дания), одобренный для продажи в Европе и позволяющий вводить более высокие максимальные дозы однократно (до 20 мг/кг массы тела) [12].

В данном обзоре разобраны клинические случаи, для которых требования к высокой дозе насыщения железа особенно актуальны, кроме того, рассматриваются особенности, связанные с лечением. Основной акцент сделан на 2 препарата: изомальтозид железа 1000 и карбоксималтозат железа, поскольку показания к применению препарата Ферумокситол ограничены (пациенты с хронической болезнью почек) и он доступен только в США.

Методы

Поиск велся в литературных источниках и базах данных и был ориентирован на основные направления диагностики и лечения дефицита железа, железодефицитной анемии, анемии хронических заболеваний, а также на определение показаний к лечению внутривенными формами препаратов железа. При отборе источников упор делался на клинические исследования по изучению роли внутривенного железа в терапии дефицита железа, железодефицитной анемии и анемии на фоне хронических заболеваний. Кроме того, интерес представляли публикации, в которых описывались результаты изучения клинических условий и клинических случаев, в которых уместными были бы высокие дозы внутривенного введения железа. В данный обзор были включены отчеты о результатах исследований, проведенных с использованием новых препаратов. Были проанализированы основные характеристики, параметры дозирования и особенности применения препаратов по рекомендации изготовителей, что позволило составить комментарии по вопросу о целесообразности применения этих двух форм железа и сравнения результатов их назначения по целому ряду признаков. Как обычно, данные эпидемиологического обзора основывались на среднестатистической массе тела взрослого европейца и американца с учетом половых различий.

Результаты

В первую очередь важно рассмотреть отличия одномоментной инфузии высокой дозы внутривенного железа от многократного введения небольших доз препарата.

Назначение высоких доз внутривенного железа с малой частотой введения уменьшает число посещений врача, существенно повышая уровень комфортности пациентов (особенно это важно для работающих пациентов) [13, 14]. Как следствие, сокращается общее время занятости медперсонала, что более комфортно для пациентов, улучшает уровень взаимодействия между ними и медперсоналом [14], а также ведет к уменьшению очередей (за счет увеличения пропускной способности) [13]. Помимо прочего, сокращаются расходы на дорогу, что выгодно как для пациентов, так и для экономики здравоохранения и страховых компаний [13].

С клинической точки зрения целевые уровни гемоглобина и ферритина могут достигаться быстрее при назначении высоких доз внутривенного железа с малой частотой введения, нежели при назначении нескольких небольших доз, что следует учитывать при принятии решений по коррекции анемии [13]. Снижение частоты

внутривенных инъекций уменьшает риск инфицирования и сохраняет вены для дальнейшего введения препаратов. Еще один важный потенциальный клинический эффект заключается в том, что высокие дозы внутривенного железа позволяют преодолеть гепсидиновый блок у пациентов с анемией, развившейся на фоне хронических заболеваний [1, 15]. Это может быть очень важно, поскольку позволяет проводить лечение анемии у пациентов на фоне воспалительных процессов.

Додиализная стадия хронической болезни почек

Лечение анемии, связанной с хронической болезнью почек, существенно видоизменилось после внедрения препаратов ЭПО. До начала выпуска рекомбинантных ЭПО стандартно для коррекции анемии, связанной с хроническим заболеванием почек, назначалась трансфузия эритроцитной массы. Этот метод лечения был неудобным, дорогим (хотя расходы на кровь несопоставимо малы по сравнению с другими медицинскими затратами) и ставил под угрозу вероятность проведения трансплантации органа [16]. Анализ протоколов ведения больных с хронической болезнью почек показал, что следует по возможности избегать переливания компонентов крови, особенно в случае пациентов с запланированной трансплантацией почки [17].

Коррекция анемии при хронической болезни почек улучшает прогноз данного прогрессирующего заболевания [18]. На додиализной стадии стабильный уровень гемоглобина может поддерживаться только препаратами железа. Однако при неуклонном прогрессировании заболевания большинству пациентов требуется подключение к терапии препаратов ЭПО [19].

На додиализной стадии заболевания для пациентов со сниженным клиренсом определенным преимуществом обладает назначение высоких доз внутривенного железа. Формула Ганзони позволяет рассчитать соответствующую дозу препаратов железа, вводимых внутривенно [11, 12, 20]. Внутривенная инфузия железа в высокой дозе с интервалами между повторными введениями до года и более поддерживает стабильный уровень микроэлемента, позволяя избежать необходимости посещения врача исключительно с целью инфузии препаратов железа [21], что положительно влияет на качество жизни и позволяет сохранить работоспособность на фоне прогрессирования заболевания.

Перед началом ЭПО-терапии концентрация железа в организме должна быть в пределах нормы, чтобы избежать функционального дефицита данного микроэлемента. Для этого может быть назначено введение однократной высокой дозы внутривенного железа, основным преимуществом которой по сравнению с назначением нескольких меньших доз является быстрое достижение показателей стабильного метаболизма железа. Схема частого введения небольших доз внутривенного железа (1–2 раза в неделю), требующая нескольких дней или недель для введения в организм необходимой дозы, а затем еще 3 нед для ее стабилизации, делает лечение анемии затруднительным [21]. Ранее было показано, что для достижения целевых уровней ферритина и гемоглобина необходимо поступление в организм 1000–1500 мг железа и более [21].

Для пациентов, которые будут в дальнейшем получать хронический амбулаторный перитонеальный диализ в качестве заместительной почечной терапии, высокие дозы внутривенных препаратов железа часто являются более предпочтительными, поскольку позволяют избежать необходимости частого посещения стационара для инфузии препаратов железа.

Воспалительные заболевания кишечника

Анемия встречается примерно у $1/3$ пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и может оказать существенное влияние на качество жизни больного [22]. Анемия, связанная с воспалительными заболеваниями кишечника, обычно смешанной этиологии: за счет железодефицитной анемии и анемии, развившейся на фоне хронических заболеваний [22], что предполагает проведение лечения всем пациентам с уровнем гемоглобина ниже нормы [23]. В международных клинических рекомендациях указано, что у пациентов с анемией уровень железа на фоне его дефицита редко опускается до значений менее 1000 мг [23]. Те же рекомендации для контроля терапии внутривенными препаратами железа предлагают использовать уровень насыщения трансферрина. При этом применение препаратов железа может быть продолжено до тех пор, пока насыщение трансферрина железом не достигнет 50%. Введение высоких доз внутривенного железа (до 3600 мг, назначенных в виде нескольких последовательных небольших доз) пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника, как правило, не сопровождается повреждением печени или перегрузкой железом (ввиду длительных кровопотерь) [23]. Кишечные кровотечения (видимые или скрытые) связаны с воспалительными заболеваниями кишечника и могут рассматриваться как клинический симптом [23].

В международных клинических рекомендациях предпочтительным путем введения железа является внутривенный [23]. При этом препараты внутривенного железа более эффективны, легче переносятся и улучшают качество жизни больных в большей степени, чем препараты для перорального приема [23]. Клинические исследования показали быстрый и продолжительный ответ на введение внутривенного железа [23]. Прием железа перорально не компенсирует продолжающиеся кровопотери (подтверждено результатами исследований воспалительных заболеваний кишечника, проведенных на животных моделях), приводит к усилению оксидативного стресса, повышению активности заболевания, прогрессированию процесса воспаления кишечника, а также коррелирует с риском развития колоректального рака [23]. Кроме того, таблетированное железо может быть фактором риска развития колита. Следует признать, что высокие дозы внутривенного железа могут преодолеть гепсидиновый блок, выявляемый при анемии, развившейся на фоне хронических заболеваний, а также при нарушениях реутилизации запасов железа [15]. Положительный результат от внутривенного введения железа может быть достигнут только у 70–80% больных с анемией, развившейся на фоне хронических заболеваний [23]. При одновременном назначении внутривенного железа и ЭПО оптимальный уровень гемоглобина был достигнут почти у всех больных [23].

Цель лечения анемии заключается в повышении уровней гемоглобина, ферритина сыворотки крови и насыщения трансферрина железом выше нижнего порога нормы для: 1) предотвращения падения уровня гемоглобина ниже нормы; 2) устранения необходимости в переливании крови; 3) улучшения качества жизни и облегчения симптомов, связанных с анемией. Целевой прирост гемоглобина должен составлять 20 г/л, либо его нормальная концентрация должна быть достигнута в течение 4 нед [23].

Предполагается, что абсолютными показаниями к назначению внутривенного железа является уровень гемоглобина ниже 100 г/л при непереносимости или недостаточном ответе на пероральный прием препаратов железа, тяжелых заболеваниях кишечника, сопутствующего использования ЭПО, либо пожеланий самого больного [23].

Акушерство

Во время беременности потребности в железе увеличиваются с 1,5–2,0 до 5–7 мг/сут. Уровень гемоглобина ниже 85 г/л ведет к снижению уровня рождаемости и увеличивает риск преждевременных родов [25].

Для оценки соответствия уровня запаса железа норме определяется уровень ферритина сыворотки крови, который считается сниженным при значениях менее 30 мкг/л [25]. Потеря крови при родах также значительно снижает запасы железа, что может отрицательно сказаться на общем состоянии матери и, как следствие, уходе за новорожденным. Все это может увеличить время пребывания в стационаре [26]. При отсутствии медикаментозной коррекции могут быть неблагоприятные последствия для ребенка. Доказано, что младенцы, лишенные грудного вскармливания как в среднесрочной, так и в долгосрочной перспективе не получают достаточного количества железа.

Послеродовые кровотечения – одна из основных причин материнской заболеваемости и смертности [27]. Последние исследования показали рост частоты и тяжести развития гинекологических заболеваний. Проведение операции кесарева сечения часто связано с потерями больших объемов крови. Так, например, у 1–3% пациентов потеря составляет более 1000 мл, что ведет к увеличению числа сопутствующих переливаний крови [27].

Низкая дородовая концентрация гемоглобина (и особенно дефицит железа) является фактором риска послеродовых кровотечений и коррелируют с тяжестью состояния матери на их фоне [28]. Применяя препараты внутривенного железа в дородовой период для коррекции железодефицитной анемии и уровня гемоглобина матери, врачи стремятся снизить риск развития кровотечений и потребность в переливании препаратов крови в перинатальный период [29].

В постнатальный период (0–6 мес) у 13% матерей отмечается дефицит железа, у 10% – диагностируют анемию [30]. Пероральные формы препаратов железа действуют достаточно медленно и часто не дают ожидаемого эффекта. Внутривенное железо является безопасной альтернативой, снижая необходимость и объем переливаний крови [29, 31]. Лечение внутривенными препаратами железа позволяет достичь значительного увеличения запасов железа и поднять уровень гемоглобина у этой группы больных [31].

Исследование клинического ответа на парентеральное введение препаратов железа во время беременности и в постнатальный период доказали возможность возникновения необходимости введения высоких доз препарата (до 1600 мг) [29, 32]. Результаты исследований показали значимое преимущество одномоментного введения высоких доз внутривенных препаратов железа в период до родов. При этом следует учитывать, что соблюдение всех рекомендаций врача в случае назначения многократного введения низких доз препарата внутривенного железа может быть проблематичным. Только 7% пациентов, которым был назначен режим многократного внутривенного введения препаратов сахара железа, завершают начатое лечение [14]. Большинство пациентов (61%) менее чем через 5 визитов перестали посещать врача для продолжения назначенных инфузий. По сравнению с этой группой пациенты, получавшие высокодозный режим введения препарата сахара железа, в 100% случаев довели назначенное лечение до конца [14].

Тяжелое маточное кровотечение

Результаты исследований, проведенных в большинстве развитых стран, показали, что частой причиной железодефицитной анемии являются обильные менструации. Меноррагия связана с тяжелой регулярной кровопотерей до 80 и более мл за один цикл [33, 34]. Таким образом, в течение года потери крови составляют около 1 л, что эквивалентно потере 1000–1500 мг железа в год. Женщины с меноррагиями редко проходят курс лечения анемии либо пролечиваются не полностью [35]. В нескольких обновленных клинических рекомендациях вопрос лечения дефицита железа или железодефицитной анемии на фоне меноррагии не акцентируется [34, 36–38].

Исследования показали высокую потребность в переливании компонентов крови женщинам с тяжелыми маточными кровотечениями, что увеличивает стоимость госпитализации и снижает качество жизни в целом [35]. Пероральный прием препаратов железа с целью устранения железодефицитных состояний и железодефицитной анемии у женщин с меноррагиями может помочь избежать трансфузий эритроцитной массы во всех случаях, кроме выраженного снижения уровня гемоглобина, при котором пероральные формы уже не могут компенсировать потери железа [39, 40].

На данный момент опубликованы результаты 2 исследований, в которых проводилось сравнение эффективности назначения внутривенного и перорального приема препаратов железа женщинам с железодефицитной анемией, развившейся на фоне меноррагий и тяжелых маточных кровотечений [39, 40]. В обоих исследованиях препараты внутривенного железа оказались более эффективны, чем препараты перорального железа. Внутривенное введение препаратов железа позволяло достичь значимо более высоких уровней гемоглобина и достигнуть его целевого уровня. В исследовании, проведенном Kim и соавт., наблюдалось статистически значимое повышение уровня ферритина [39]. Во втором исследовании Van Wyck и соавт. показали, что в группе пациенток, получавших карбоксимальтозат железа, улучшалось и общее самочувствие, и качество жизни, восстанавливалась физическая активность

и исчезали симптомы усталости [40]. В этом исследовании пациентки получали 1000 мг (или более, за счет повторного введения препарата) внутривенного железа либо по 200 мг сахара железа 3 раза в неделю, вплоть до достижения полной расчетной дозы. Было отмечено, что высокие дозы внутривенно вводимых препаратов железа высокоэффективны в отношении коррекции дефицита железа и железодефицитной анемии у женщин с меноррагиями [40].

Анемия, связанная со злокачественными опухолями и противоопухолевой терапией

Стандарт терапии анемии, развившейся на фоне злокачественных опухолей, предусматривает комбинацию ЭПО с препаратами железа, вводимого внутривенно, для избегания переливания компонентов крови. В рекомендациях Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) отражено, что эта схема лечения анемии у онкологических больных улучшает качество жизни и снижает потребность в экстренных трансфузиях, которые приносят только временное облегчение и сопряжены со множеством рисков. Рекомендуется раннее начало лечения (при уровне гемоглобина 90–110 г/л) и его продолжение для поддержания уровня гемоглобина на уровне 120–130 г/л для пациентов, продемонстрировавших симптоматическое улучшение [41]. Оптимальным является улучшение уровня, активности и качества жизни при значениях уровня гемоглобина в пределах от 110 до 130 г/л [42].

Онкологические заболевания могут быть связаны с анемией, развившейся на фоне хронических заболеваний [43]. Предполагается, что у онкологических больных с железодефицитным эритроцитозом существуют запасы железа, не доступные для эритроцитоза [44]. Доступ к запасам железа может быть затруднен гепсидином (регулятор гемостаза железа) путем инактивации основного белка-переносчика железа – ферропортина [44]. Этот механизм выявляется и в других клинических случаях, сопровождающихся анемией, развившейся на фоне хронических заболеваний.

На сегодняшний день назначение внутривенных препаратов железа онкологическим больным не имеет широкого распространения. Назначение внутривенного железа улучшает ответ на применение ЭПО, позволяя снижать дозы и уровень затрат, одновременно повышая эффективность терапии в отношении нормализации уровня гемоглобина и преодоления последствий анемии, развившейся на фоне хронических заболеваний [44–47]. Bastit и соавт. показали, что внедрение внутривенного введения железа в схему лечения, по сравнению с его пероральным приемом, значительно повышает уровень гемоглобина в крови, ускоряет ответ кроветворной системы, сокращает время достижения целевого уровня гемоглобина и приводит к статистически значимому снижению потребности в проведении трансфузий [48].

В исследовании, проведенном Pedrazzoli и соавт., пациенты с солидными опухолями, получающие химиотерапию и страдающие анемией, но с нормальным уровнем железа (больные с абсолютным или функциональным дефицитом железа исключались из исследования) были рандомизированы на 2 группы: получающие лечение только ЭПО либо ЭПО

в комбинации с внутривенным железом. В группе пациентов, получающих внутривенное железо дополнительно к ЭПО, было зафиксировано статистически значимое увеличение уровня гемоглобина и отмечена активация кроветворения [49]. Эти результаты перекликаются с сообщением Henry и соавт., где в группе пациентов, получавших комбинацию ЭПО и железа, доля ответивших на терапию составила 73%, по сравнению с 41% в группе пациентов, получавших ЭПО без сочетания с внутривенными препаратами железа [47].

В исследовании Pedrazzoli пациентам, резистентным к терапии ЭПО (выявлено после 4 нед лечения), назначалась двойная доза ЭПО. В результате у 68,2% пациентов, получавших внутривенное железо, был получен статистически значимый ответ. В группе, где препараты железа внутривенно не назначались, результат составил всего 32% ($p=0,019$) [49].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) в США ограничивает применение препаратов ЭПО, стимулирующих эритропоэз у онкологических больных, с начальным уровнем гемоглобина не более 100 г/л [50]. Это ограничение вызвано опасениями, что уровень гемоглобина выше 100 г/л может отрицательно повлиять на прогрессирование уже имеющегося онкологического заболевания [51]. Существуют данные, позволяющие предположить, что прогрессирование рака почки может быть опосредовано прямым воздействием ЭПО на опухоль [52]. Интересно было бы провести исследование по использованию ЭПО для лечения анемии, развившейся на фоне онкологических заболеваний, без акцентирования внимания на потребности организма в железе как субстрата для эритропоэза.

Клинические руководства и клиническая практика при анемии, связанной с хронической болезнью почек, подчеркивают важность предотвращения развития абсолютного или функционального дефицита железа при назначении ЭПО. Знания, полученные в области хронических заболеваний почек, являются неполными в случае развития онкологического процесса, хотя некоторые исследователи утверждают, что назначение внутривенного железа, в дополнение к ЭПО, повышает эффективность ЭПО и может привести к снижению требуемой дозы препаратов [45].

В пересмотренных клинических руководствах по лечению анемии у онкологических больных отражено значение внутривенного введения препаратов железа при онкологии и одновременно анемии, развившейся на фоне хронических заболеваний. Кроме того, отражены возможные последствия дефицита железа и анемии у онкологических больных. В клиническом руководстве, выпущенном британским Национальным институтом здравоохранения и клинического мастерства, сказано, что «аналоги эритропоэтина рекомендовано назначать в сочетании с внутривенным железом» [53]. В клинических рекомендациях EORTC отсутствуют данные об улучшении результатов терапии ЭПО на фоне приема пероральных препаратов железа, однако описано улучшение клинического ответа на ЭПО на фоне приема внутривенного железа. Его рекомендуют назначать при абсолютном и функциональном дефиците железа [54]. Рекомендации Американского общества ге-

матологии и клинической онкологии предписывают проводить мониторинг уровня железа в крови и проводить коррекцию его сниженного уровня у пациентов, получающих терапию ЭПО [55].

В обзоре, оценивающем роль внутривенного железа и ЭПО в онкологии, описан необходимый уровень насыщения внутривенным железом [44]. При расчете кумулятивной дозы введения, как правило, назначают 1000 мг и выше препаратов железа. Расчеты ведут по формуле Ганзони [20, 44, 47].

Обсуждение

Железодефицитная анемия и дефицит железа ассоциируются с рядом клинических состояний, при большинстве из которых традиционным подходом к разрешению сидеропении была трансфузия эритромасты (особенно часто назначалось в случае невозможности назначения перорального приема железа или при необходимости быстрого восстановления его запасов в организме).

Разработка и внедрение безопасных препаратов железа для внутривенного введения с возможностью более гибкого дозирования привели к пересмотру роли внутривенного железа и позволили проводить дальнейшие исследования и клиническое внедрение этих препаратов. В настоящее время существует большая доказательная база проведенных клинических исследований, подтверждающих безопасность и эффективность внутривенного введения железа при широком разнообразии клинических ситуаций, связанных с дефицитом железа и железодефицитной анемией. Анализ данных исследований, в которых проводилось сравнение результатов внутривенной и пероральной форм приема железа, показал равную либо более высокую эффективность внутривенного введения препаратов железа, а также, часто, высокую скорость восполнения запасов железа и повышения уровня гемоглобина [23, 29, 40, 48]. Кроме того, в них подчеркиваются недостатки пероральной формы введения препаратов железа (побочные эффекты, низкий уровень всасывания, несоблюдение предписаний врача) и невозможность своевременного возмещения потерь железа и поддержания его адекватной концентрации у больных с продолжающейся кровопотерей [23, 29, 40].

Общим для различных клинических случаев является потребность в более высоких дозах с меньшей частотой приема для оптимизации терапии, общего сокращения расходов, улучшения сотрудничества между пациентом и врачом, повышения уровня комфорта для пациента, сохранение венозного доступа и снижение частоты переливания компонентов крови (табл. 1) [13, 14, 44, 48].

Внедрение в клиническую практику препаратов карбоксимальтозата и изомальтозида железа 1000, не требующих тестовой дозы, с возможностью парентерального введения высоких доз за короткое время, несет в себе дополнительные плюсы в терапии препаратами железа, вводимыми внутривенно. Кроме того, именно внутривенный путь введения препаратов железа, в отличие от пероральной формы, помогает преодолеть анемию, развившуюся на фоне хронических заболеваний [15].

Основная часть накопленных данных была получена в ходе проведения исследований по широкому применению препаратов железа для внутривенного введения в ходе терапии железодефицитной анемии и дефицита железа у пациентов с хронической болезнью почек. В дальнейшем эти сведения начали использовать в других областях медицины. При этом клиническая практика трансфузий у пациентов с хронической болезнью почек была фактически прекращена, однако при других клинических случаях все иначе. Подавляющее большинство пациентов с прогрессированием хронической болезни почек получают внутривенное железо в сочетании с препаратами ЭПО. Абсолютный и функциональный дефицит железа хорошо изучен нефрологами, и с учетом этого – нефрологические руководства рекомендуют, чтобы необходимое насыщение организма железом было достигнуто до начала ЭПО-терапии. Парентеральное введение высокой дозы железа для гарантированного насыщения железом крови перед началом лечения ЭПО – распространенная практика для пациентов с низким клиренсом (в додиализной стадии) и больных на хроническом амбулаторном перитонеальном диализе. В нефрологии введение высокой дозы внутривенного железа на фоне низкого клиренса (в додиализной стадии) в группе больных хроническими болезнями почек может отсрочить потребность в назначении ЭПО [13, 19].

Насыщение организма железом до начала введения ЭПО повышает эффективность терапии, часто снижает потребность в ЭПО-препаратах и, соответственно, стоимость лечения. Эта тактика не распространена в других областях медицины, где используются ЭПО (нередко в гораздо более высоких дозах, особенно в онкологии). Как показал Auerbach, частота переливания крови снизилась в группе онкологических больных всего на 50%, в то время как у пациентов с хронической болезнью почек переливания крови почти не проводятся [44]. В настоящее время в различных клинических рекомендациях по лечению заболеваний, сопровождающихся железодефицитной анемией и дефицитом железа, выделяют роль внутривенного введения препаратов железа и необходимость создания

адекватных запасов железа до начала лечения рекомбинантным ЭПО [47, 49, 53–55].

Понимание того, что анемию на фоне хронических заболеваний можно преодолеть путем назначения препаратов железа для внутривенного введения, а также подробное изучение механизмов, ответственных за развитие анемии на фоне хронических заболеваний, привело к расширению показаний к назначению высоких доз препаратов железа для внутривенного введения. Это может объяснить успех в лечении анемии, связанной с хронической болезнью почек и с воспалительными заболеваниями кишечника (с использованием ЭПО или без него), и позволяет предположить, что внутривенное введение железа может быть особенно важным для пациентов, получающих противоопухолевое лечение. Исследования Henry с соавт. и Pedrazzoli и соавт. подтверждают эту теорию [47, 49].

В некоторых ситуациях при больших кровопотерях используются высокие дозы препаратов железа для внутривенного введения. В таких случаях для поддержания эритропоза необходимы надежные запасы железа (с одновременным назначением ЭПО или без него). Это особенно важно при воспалительных заболеваниях кишечника и меноррагиях, где, несмотря на кровопотерю, введение препаратов железа внутривенно помогает поддерживать адекватные его запасы. Это позволяет избежать или значительно снизить потребность в переливании компонентов крови. Действительно, если назначить больному высокие дозы препаратов железа внутривенно до запланированной операции с возможной кровопотерей, то в послеоперационный период это снизит вероятность назначения переливания компонентов крови и поможет восстановить уровень гемоглобина. Данных доказательной базы и руководств по роли высоких доз внутривенного железа в такого рода клинических случаях недостаточно, поэтому в данном обзоре они опущены.

Появление препаратов карбоксимальтозата железа, а затем и изомальтозида железа 1000 – долгожданное достижение. Эти новые препараты содержат железо в облегченной для внутривенного введения форме, что спо-

Таблица 1. Потенциальные преимущества назначения высоких доз внутривенных препаратов железа

Преимущества	Ссылки
Однократное посещение клиники для получения требуемой дозы (или сокращение числа посещений клиники)	Peebles и Stanley [13] Jenkins [14] Краткая информация о препаратах [11, 12]
Улучшение уровня взаимодействия больного и врача (комфорт для пациента)	Peebles и Stanley [13] Jenkins [14]
Снижение стоимости лечения	Peebles и Stanley [13] Besarab и соавт. [4]
Сохранение венозного доступа	Peebles и Stanley [13]
Сокращение числа и/или объема переливаний компонентов крови	Bastit и соавт. [48] Auerbach [44]
Повышение эффективности эритропозстимулирующих факторов и/или снижение дозы ЭПО	Besarab и соавт. [4] Fishbane и соавт. [45] Auerbach и соавт. [46] Henry и соавт. [47] Bastit и соавт. [48]
Улучшение перспектив трансплантации (отказ от трансфузий)	Agarwal [16]

Таблица 2. Максимальная разрешенная и максимальная допустимая доза железа для мужчин и женщин, рассчитанная исходя из среднестатистической массы тела в европейской популяции

Препарат	Мужчины (средняя масса тела 78,9 кг)		Женщины (средняя масса тела 65,8 кг)	
	максимальная доза, мг	максимальная допустимая доза [11, 12], мг	максимальная доза, мг	максимальная допустимая доза [11, 12], мг
Изомальтозид железа 1000	1578*	1578	1316*	1316
Карбоксимальтозат железа	1183**	1000	987**	987

Примечания. * – из расчета 20 мг/кг массы тела; ** – из расчета 15 мг/кг массы тела [56].

Таблица 3. Максимальная разрешенная и максимальная допустимая доза железа для мужчин и женщин, рассчитанная исходя из значений среднестатистической массы тела в популяции США

Препарат	Мужчины (средняя масса тела 86,8 кг)		Женщины (средняя масса тела 74,7 кг)	
	максимальная доза, мг	максимальная допустимая доза [11, 12], мг	максимальная доза, мг	максимальная допустимая доза [11, 12], мг
Изомальтозид железа 1000	1736*	1736	1494*	1494
Карбоксимальтозат железа	1302**	1000	1121**	987

Примечания. * – из расчета 20 мг/кг массы тела; ** – из расчета 15 мг/кг массы тела [57].

способствует более широкому назначению парентерального железа при состояниях, где применение высоких доз препаратов железа внутривенно обеспечивает оптимальные результаты лечения.

Необходимая доза железа может быть рассчитана по формуле Ганзони, применяемой для широкого спектра показаний. При этом учитывается масса тела, уровень гемоглобина пациента, а также желаемый уровень гемоглобина.

Внедрение в практику карбоксимальтозата железа стало новым словом во внутривенном пути насыщения организма высокими дозами железа быстро и без тестовой дозы. Появление в дальнейшем изомальтозида железа 1000 может рассматриваться как дополнительный плюс, предполагающий перспективы однократного введения еще более высоких доз внутривенного железа без ущерба для здоровья.

Кроме возможности введения большой дозы железа за одну инфузию, препарат изомальтозид железа 1000 имеет и другие преимущества. Так, в частности, он не содержит ни алюминия, ни натрия. В одном миллилитре карбоксимальтозата железа содержится незначительное количество алюминия (до 75 мкг/мл) и до 5,5 мг/мл натрия, что может быть существенным для диализных больных и пациентов, чей рацион имеет ограничения по натрию [11]. Частота введения для обоих препаратов ограничена одной инфузией раз в 7 дней.

Значения максимальной дозы препаратов железа зависят от массы тела и могут быть рассчитаны с учетом рекомендованных доз, основанных на средних популяционных значениях массы тела взрослых мужчин и женщин из Европы и США (табл. 2 и 3).

Из таблиц видно, что в перерасчете на массу тела возможность назначения высокодозной инфузии (свыше 1000 мг железа) при однократном введении выше у изомальтозида железа 1000 по сравнению с карбоксимальтозатом железа. И только европейским женщинам со средней массой тела 65,8 кг может быть назначена максимальная допустимая доза из расчета 15 мг/кг карбоксимальтозата железа за 1 инфузию. Доза в 1000 мг (или более) изомальтозида железа 1000 может быть назначена пациентам с массой тела

от 50 до 67 кг (около 33% населения), при этом пациентам с массой тела более 67 кг может быть назначено не более 1000 мг карбоксимальтозата железа [11, 12, 56]. Назначение изомальтозида железа 1000 само дает возможность введения более высоких доз, что позволяет избежать проведения 2 или более инфузий и сокращает необходимость повторного посещения стационара для введения необходимой рассчитанной дозы.

Подбор дозировок следует рассматривать в контексте величин дозировок при различных клинических случаях. Необходимость назначения высоких доз внутривенного железа для достижения желаемых целевых уровней гемоглобина и ферритина показана на различных возможных клинических примерах. Ниже приведены данные ряда клинических исследований. Так, максимальные дозы назначаются больным с хронической болезнью почек, не находящимся на диализе (до 1500 мг железа), при воспалительных заболеваниях кишечника (3600 мг), в акушерстве (1600 мг), при меноррагиях (2000 мг), при онкологических заболеваниях (3000 мг) (табл. 4) [21, 23, 29, 40, 46].

Нередко возникает необходимость назначения 1000 мг препарата железа внутривенно. В опубликованных исследованиях, касающихся назначения карбоксимальтозата железа, сообщается, что для достижения целевой расчетной дозы обычно требуется более одного введения препарата. При воспалительных заболеваниях кишечника авторы вводили карбоксимальтозат железа с «однедельными интервалами до восполнения рассчитанного для пациента общего дефицита железа» [60]. В исследованиях по безопасности и переносимости карбоксимальтозата железа 94% пациентов получили в общей сложности полную расчетную дозу 1000 мг или более [32]. Анализ данных исследования эффективности назначения карбоксимальтозата железа при лечении тяжелых маточных кровотечений показал, что 5 пациенток получили однократную инфузию, 197 больных – по 2 инфузии, 28 женщин – по 3 инфузии (n=230). Средняя доза препарата составила 1568 мг. 97,8% получили суммарные дозы, превысившие 1000 мг, что эквивалентно содержанию железа в 5 дозах эритроцитной массы [40].

Таблица 4. Сравнительные характеристики препаратов изомальтозида железа 1000 и карбоксимальтозата железа [11, 12, 58, 59]

Показатель	Карбоксимальтозат железа	Изомальтозид железа 1000
Максимальная доза	15 мг железа/кг массы тела	20 мг железа/кг массы тела
Максимальная разовая доза	1000 мг	20 мг железа/кг массы тела
Минимальная масса тела для введения дозы 1000 мг	67 кг	50 кг
Скорость введения препарата	<500 мг за 6 мин	0–5 мг/кг за 15 мин
	500–1000 мг за 15 мин	6–10 мг/кг за 30 мин
		11–20 мг/кг за 60 мин
Необходимость тестовой дозы	Нет	Нет
Короткоцепочечные углеводы	Нет	Да
	Разветвленные полисахариды	Линейные олигосахариды

Необходимость обеспечения высокими дозами железа возникает при многих клинических состояниях. Снижение частоты введений препарата увеличит приверженность больных лечению и сократит число визитов к врачу с целью введения очередной дозы препарата железа [14]. Это более удобно как для пациентов, так и для медицинских работников. Также увеличивается экономия средств в виду сокращения визитов к врачу, уменьшения числа поездок и транспортных расходов, снижения занятости медсестер (подготовка и последующее наблюдение за проведением инфузии) и времени для фармацевтической подготовки. В дальнейшем уровень экономии должен только повышаться ввиду предотвращения функционального дефицита железа при назначении ЭПО-терапии и, соответственно, оптимизации использования ЭПО (а в некоторых случаях и снижения его дозы) [4, 45].

В данном обзоре авторы не рассматривали побочные действия назначения этих двух препаратов. Недавние исследования, проведенные в США, показали, что серьезные побочные эффекты, связанные с терапией препаратами внутривенного железа, наблюдаются достаточно редко [61, 62].

Несмотря на существующую разницу в углеводном составе и молекулярной структуре изомальтозида железа 1000 и карбоксимальтозата железа, общие характеристики препаратов позволяют предположить, что тип и тяжесть возможных побочных действий будут схожи [11, 12]. Данные отчетов о развившихся осложнениях появятся после того, как препараты будут внедрены в широкую практику, а будущие исследования помогут выявить достоверные различия между ними.

Заключение

Обзор клинических случаев с назначением внутривенного железа показал, что для оптимизации лечения дефицита железа и железodefицитной анемии требуются высокие дозы препаратов железа, вводимых без или с одновременным назначением ЭПО. Преимущества введения препаратов железа внутривенно, по сравнению с пероральной формой назначения, особенно четко проявляются при продолжающихся хронических кровопотерях и в случаях анемии на фоне хронических заболеваний.

Введение высоких доз препаратов железа может уменьшить потребность в частых посещениях врача. Это более

удобно как для пациентов, так и для медицинских работников, и, кроме того, приводит к экономии денежных средств, связанной со снижением частоты введения препарата и сокращением числа визитов к врачу для получения инфузий препаратов железа. Количество процедур, необходимых для достижения желаемых показателей, влияет на уровень приверженности пациента предписаниям врача и, следовательно, вероятность и скорость достижения необходимого уровня насыщения крови железом. Во многих случаях использование этих препаратов приводит к снижению потребности в переливаниях компонентов крови. Это поможет сохранить запасы крови и уменьшить риски, связанные с трансфузией. Таким образом, в будущем возможна полная или частичная компенсация стоимости новых лекарственных средств.

Внедрение новых препаратов железа для внутривенного введения в скором времени продемонстрирует свое преимущество, по сравнению с предыдущими схемами лечения. При этом введение ферумокситола и карбомальтозата железа обладают такими явными преимуществами, как отсутствие необходимости определения пробной дозы и возможность введения гораздо более высоких разовых доз препаратов железа. Предел, установленный для разовой дозы карбоксимальтозата железа (15 мг/кг массы тела, до 1000 мг), был преодолен внедрением изомальтозида железа 1000, для которого возможность для однократной инфузии была увеличена до 20 мг/кг массы тела в течение 1 ч, без каких-либо ограничений и без тестовой дозы.

Признание широкой распространенности дефицита железа и железodefицитной анемии и их связь с широким спектром клинических случаев, понимание механизмов, ответственных за развитие анемии на фоне хронических заболеваний и путей успешного лечения путем назначения препаратов железа для внутривенного введения, а также новые перспективы применения препаратов железа для предотвращения или уменьшения потребности в трансфузиях – подчеркивают растущую потребность в больших однократных дозах введения препаратов железа внутривенно. И схемы лечения железodefицитной анемии за последние 2 года совершили большой шаг вперед.

Заявление о конфликте интересов

Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов в данной работе.

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

Дэвид Гозард – доктор медицины, гематолог, директор Национальной службы здравоохранения Северного Уэльса в Конуи, преподаватель факультета повышения квалификации Университета здравоохранения им. Бетси Кадваладр, Ландидно, Уэльс, Великобритания

E-mail: david.gozzard@wales.nhs.uk

ЛИТЕРАТУРА

1. *Nemeth E., Ganz T.* The role of hepcidin in iron metabolism // *Acta Hematol.* – 2009. – Vol. 122, N 2–3. – P. 78–86.
2. *Craig R., Mindell J.* (eds). *Health Survey for England 2005: The Health of Older People.* Vol. 1. – London: TSO, 2007.
3. *De Benoist B., McLean E., Egli I., Cogswell M.* (eds). *Worldwide Prevalence of Anemia 1993–2005: WHO Global Database on Anemia.* – Geneva: World Health Organisation, 2005.
4. *Besarab A., Amin N., Ahsan M. et al.* Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. – Vol. 11. – P. 530–538.
5. *Melamed N., Ben-Haroush A., Kaplan B., Yogev Y.* Iron supplementation in pregnancy – does the preparation matter? // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2007. – Vol. 276, N 6. – P. 601–604.
6. *Lawrence R.* Development and comparison of iron dextran products // *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* – 1998. – Vol. 52, N 5. – P. 190–197.
7. *Venofer®* [Package insert]. Surrey, UK: Syner-med Pharmaceutical Products Ltd; 2010.
8. *Cosmofer®* [Package insert]. – Holbaek, Denmark: Pharmacosmos A/S, 2010.
9. *Ferrlecit®* [Monograph]. – Bridgewater, NJ: Sanofi-aventis US LLC, 2010.
10. *Feraheme®* [Monograph]. – Cambridge, MA: AMAG Pharmaceuticals Inc, 2009.
11. *Ferinject®* [Package insert]. – Surrey, UK: Syner-med Pharmaceutical Products Ltd, 2010.
12. *Monofer®* [Package insert]. – Cambridge, MA: AMAG Pharmaceuticals Inc, 2010.
13. *Peebles G., Stanley S.* Evaluation of service reconfiguration for managing intravenous iron supplementation in non-hemodialysis patients with chronic renal failure // *J. Outcomes Res.* – 2004. – Vol. 8. – P. 15–25.
14. *Jenkins A.* Using iron dextran to treat iron-deficiency anemia // *Hosp. Pharmacist.* – 2005. – Vol. 12, N 6. – P. 224–225.
15. *Auerbach M., Coyne D., Ballard H.* Intravenous iron: From anathema to standard of care // *Am. J. Hematol.* – 2008. – Vol. 83, N 7. – P. 580–588.
16. *Agarwal R.* Individualizing decision-making – resurrecting the doctor-patient relationship in the anemia debate // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 5, N 7. – P. 1340–1346.
17. *The Renal Association.* *Clinical Practice Guidelines: Chronic Kidney Disease.* – Hampshire, UK: The Renal Association, 2010.
18. *Jungers P., Qualim Z., Nguyen-Khoa T. et al.* Cardioprotection: An essential component for predialysis chronic renal failure treatment // *Nephrologie.* – 2003. – Vol. 24, N 2. – P. 79–88. French.
19. *Macdougall C.* Iron supplementation in the non-dialysis chronic kidney disease (ND-CKD) patient: Oral or intravenous? // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2010. – Vol. 26, N 2. – P. 473–482.
20. *Ganzoni A.M.* [Intravenous iron-depran: therapeutic and experimental possibilities] // *Schweiz. Med. Wochenschr.* – 1970. – Vol. 100, N 7. – P. 301–303. German.
21. *Peebles G., Fenwick S.* Intravenous iron administration in a short-stay hospital setting // *Nurs. Stand.* – 2008. – Vol. 22, N 48. – P. 35–41.
22. *Gasche C., Lomer M.C., Cavill I., Weiss G.* Iron, anemia, and inflammatory bowel disease // *Gut.* – 2004. – Vol. 53. – P. 1190–1197.
23. *Gasche C., Berstad A., Befrits R. et al.* Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2007. – Vol. 13, N 12. – P. 1545–1553.
24. *Bothwell T.H.* Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 72, N 1. – P. S257–S264.
25. *National Institute for Health and Clinical Excellence.* *Antenatal care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman. Clinical Guideline.* – London, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008.
26. *Bashiri A., Smolin A., Sheiner E. et al.* Maternal rehospitalization after singleton term vaginal delivery // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2003. – Vol. 14, N 5. – P. 344–348.
27. *Knight M., Callaghan W.M., Berg C. et al.* Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: A review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2009. – Vol. 9. – P. 55.
28. *Royal College of Obstetricians and Gynecologists.* *National Sentinel Caesarean Section Audit (England, Wales and Northern Ireland).* – London, UK: Royal College of Obstetricians and Gynecologists Press, 2001.
29. *Breymann C.* The use of iron sucrose complex for anemia in pregnancy and the postpartum period // *Semin. Hematol.* – 2006. – Vol. 43, suppl. 6. – P. S28–S31.
30. *Bodnar L.M., Siega-Riz A.M., Miller W.C. et al.* Who should be screened for postpartum anemia? An evaluation of current recommendations // *Am. J. Epidemiol.* – 2002. – Vol. 156, N 10. – P. 903–912.
31. *Hallak M., Sharon A.S., Diukman R. et al.* Supplementing iron intravenously in pregnancy. A way to avoid blood transfusions // *J. Reprod. Med.* – 1997. – Vol. 42, N 2. – P. 99–103.

32. *Qunibi W., Dinh Q., Benjamin J.* Safety and tolerability profile of ferric carboxymaltose (FCM) a new high dose intravenous iron, across ten multi-center trials // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18: SU-P01029.
33. *Protheroe J.* Modern management of menorrhagia // *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care.* – 2004. – Vol. 30, N 2. – P. 118–122.
34. *Oehler M.K., Rees M.C.* Menorrhagia: An update // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2003. – Vol. 82, N 5. – P. 405–422.
35. *Morrison J., Patel S.T., Watson W. et al.* Assessment of the prevalence and impact of anemia on women hospitalized for gynecologic conditions associated with heavy uterine bleeding // *J. Reprod. Med.* – 2008. – Vol. 53, N 5. – P. 323–330.
36. *Lo L.* Modern management of menorrhagia // *Hong Kong Practitioner.* – 1996. – Vol. 18, N 2. – P. 62–66.
37. *Prentice A.* Medical management of menorrhagia // *BMJ.* – 1999. – Vol. 319. – P. 1343–1345.
38. National Institute for Health and Clinical Excellence. Heavy Menstrual Bleeding. Clinical Guideline. – London, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007.
39. *Kim Y.H., Chung H.H., Kang S.B. et al.* Safety and usefulness of intravenous iron sucrose in the management of pre-operative anemia in patients with menorrhagia: A phase IV, open label, prospective, randomized study // *Acta Haematol.* – 2009. – Vol. 121, N 1. – P. 37–41.
40. *Van Wyck D.B., 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. – Vol. 49, N 12. – P. 2719–2728.
41. *Bokemeyer C., Aapro M.S., Courdi A. et al.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Taskforce for the Elderly. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anemic patients with cancer // *Eur. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 40, N 15. – P. 2201–2216.
42. *Crawford J., Cella D., Cleeland C.S. et al.* Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin-alfa therapy // *Cancer.* – 2002. – Vol. 95, N 4. – P. 888–895.
43. *Weiss G.* Pathogenesis and treatment of anemia of chronic disease // *Blood Rev.* – 2002. – Vol. 16, N 2. – P. 87–96.
44. *Auerbach M.* Should intravenous iron be the standard of care in oncology // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, N 10. – P. 1579–1581.
45. *Fishbane S., Frei G.L., Maesaka J.* Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation // *Am. J. Kidney Dis.* – 1995. – Vol. 26, N 1. – P. 41–46.
46. *Auerbach M., Ballard H., Trout J.R. 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. – Vol. 22, N 7. – P. 1301–1307.
47. *Henry D.H., Dahl N.V., Auerbach M. et al.* Intravenous ferric gluconate improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy // *Oncologist.* – 2007. – Vol. 12, N 2. – P. 231–242.
48. *Bastit L., Vandebroek A., Altintas S. et al.* Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoietin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, N 10. – P. 1611–1618.
49. *Pedrazzoli P., Farris A., Del Prete S. et al.* Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoietin alfa // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, N 10. – P. 1619–1625.
50. American Society of Clinical Oncology. Important information for physicians about changes affecting the FDA-approved use of erythropoiesis stimulating agents (ESA). Available from: www.asco.org/ASCO/ArticleASCO/Cancer%20Policy%20and%20Clinical%20Affairs/Policy/MMA%20Regulation%20&%20Resources/erythropoieticstimulatingagents%20Doc%20for%20Practicing%20Oncologists%20092508%20FINAL.pdf. Accessed Jun 8 2010.
51. *Steensma D.P.* Is anemia of cancer different from chemotherapy induced anemia? // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, N 7. – P. 1022–1024.
52. *Singh A.K., Tang K.L., Bamhart H. et al.* CHOIR investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355, N 20. – P. 2085–2098.
53. National Institute for Health and Clinical Excellence. Erythropoietin analogues for anemia caused by cancer treatment. Technology appraisal guidance. – London, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008.
54. *Aapro M.S., Link H.* September 2007 Update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents // *Oncologist.* – 2008. – Vol. 13, suppl. 3. – P. 33–36.
55. *Steensma D.P.* New ASH/ASCO guidelines on the use of erythropoiesis-stimulating agents: A chorale amid cacophony // *J. Support Oncol.* – 2007. – Vol. 5, N 10. – P. 471–473.
56. Special Eurobarometer. Health and Food. 246/Wave 64.3 – TNS Opinion and Social. European Commission, 2006.
57. *Portier K., Tolson J.K., Roberts S.M.* Body weight distributions for risk management. (NHANES 1999–2002) // *Risk Anal.* – 2007. – Vol. 27, N 1. – P. 11–26.
58. European Pharmacopoeia – Monograph. Page 1408.
59. Luitpold Pharmaceuticals Inc. (19th July 2007). Methods and Compositions for Administration of Iron. WO2007/081744 A2.
60. *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. – Vol. 103, N 5. – P. 1182–1192.
61. *Wysowski D.K., Swartz L., Borders-Hemphill B.V. et al.* Use of parenteral iron products and serious anaphylactoid-type reactions // *Am. J. Hematol.* – 2010. – Vol. 85, N 9. – P. 650–654.
62. *Chertow G.M., Winkelmayr W.C.* On the relative safety of intravenous iron formulations: New answers, new questions // *Am. J. Hematol.* – 2010. – Vol. 85, N 9. – P. 643–644.