

В.М. ЧЕРНОВ¹, д.м.н., профессор, И.С. ТАРАСОВА^{1,2}, д.м.н.¹ Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

(ЛЕКЦИЯ)

Анемия может выявляться у женщин до беременности, во время беременности, после родов, в период лактации, что требует внимания врачей и динамического клинического и лабораторного наблюдения. Большинство анемий у беременных женщин являются железодефицитными (ЖДА). Необходима правильная диагностики, т. к. возможны и другие анемии (постгеморрагическая, фолиеводефицитная, анемия при хронических заболеваниях). Современными возможностями лечения ЖДА являются применение пероральных препаратов железа (у 90% беременных женщин), внутривенных препаратов железа (у 10% беременных женщин), применение эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭСП) (у 2% беременных женщин) и трансфузии эритроцитов в тяжелых случаях (у 3% беременных женщин). Описана история создания железо-углеводных комплексов в лаборатории С.Ф. Hausmann. Приводятся свойства различных внутривенных препаратов железа в историческом аспекте их создания (глюконат, декстран, сахарат, карбоксималтозат железа) и преодоление нежелательных явлений. Показаниями к применению внутривенных препаратов железа являются: ЖДА тяжелой степени, неэффективность или непереносимость пероральных препаратов железа, наличие язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки или операций на желудочно-кишечном тракте, наличие противопоказаний к трансфузии эритроцитов, лечение ЭСП. Преимуществами внутривенного препарата карбоксималтозата железа являются: возможность применения в высокой дозе (до 1000 мг 1 раз в неделю), отсутствие необходимости в тест-дозе, возможность введения за 15 мин. Показаны высокая эффективность, хорошая переносимость карбоксималтозата железа в лечении ЖДА. Фармакоэкономический анализ показал целесообразность его применения по сравнению с препаратом предыдущего поколения – сахаратом железа. Применение внутривенных препаратов железа в лечении ЖДА у беременных женщин позволит минимизировать количество переливаний эритроцитов и перейти на этап препаратной заместительной терапии.

Ключевые слова: беременные женщины, железодефицитная анемия, лечение, препараты железа, внутривенные препараты железа, показания, эффективность, карбоксималтозат железа.

V.M. CHERNOV¹, MD, PhD, Professor, I.S. TARASOVA^{1,2}¹ National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow² Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

CURRENT TREATMENT OPTIONS FOR ANEMIA IN PREGNANT WOMEN (LECTURE)

Summary. Anemia can be detected in women before pregnancy, during pregnancy, after childbirth, during lactation period, requiring the attention of doctors and clinical and laboratory monitoring. Iron deficiency anemia (IDA) is the most common anemia in pregnant women. Accurate diagnosis is needed, since there are other possible anemias (posthemorrhagic, folate deficiency, anemia of chronic diseases). Modern options of IDA treatment are include the use of oral iron preparations (in 90% of pregnant women), intravenous iron preparations (in 10% of pregnant women), erythropoiesis stimulating agents – ESA (in 2% of pregnant women), and red blood cell transfusions in severe cases (in 3% of pregnant women). The history of creation of intravenous iron complexes in the laboratory of C.F. Hausmann, as well as properties of various intravenous iron complex formulations in the historical aspect of their manufacturing process (ferric gluconate, iron dextran, iron sucrose, ferric carboxymaltose) and the negotiation of adverse events are described. Indications for the use of intravenous iron preparations are the following: severe IDA, ineffectiveness or intolerance of oral iron, the presence of gastric or duodenal ulcer or gastrointestinal surgery in the past, contraindications for red blood cell transfusions, use of ESA. The advantages of intravenous ferric carboxymaltose are the possibility to use the high dose of iron preparation (1000 mg, 1 time per week), no need for test dose, the possibility of intravenous administration in 15 minutes. High efficiency, good tolerability of ferric carboxymaltose in the treatment of IDA are shown. Pharmacoeconomic analysis showed the feasibility of administration of ferric carboxymaltose in comparison with the drug of previous generation (iron sucrose). The use of intravenous iron preparations in the treatment of IDA in pregnant women will allow to minimize red blood cell transfusions and to move to the stage of drug replacement therapy.

Keywords: pregnant women, iron deficiency anemia, treatment, iron preparations, intravenous iron preparations, indications, effectiveness, ferric carboxymaltose.

Анемия может выявляться у женщин до беременности, во время беременности, после родов, в период лактации. Этот факт требует внимания врачей, оценки состояния женщины, выполнения анализов крови с динамическим наблюдением концентрации гемоглобина (Hb) и, главное, общего понимания методов диагностики и лечения анемии.

Анемия опасна тем, что несет риски развития патологических состояний как у беременной женщины, так и у

плода и будущего новорожденного ребенка. Для беременной женщины это, прежде всего, риск развития преэклампсии, пиелонефрита, послеродовых инфекций, геморрагических осложнений, для плода это возможность выкидыша, преждевременных родов, низкой массы тела при рождении, плацентарной недостаточности, внутриутробной гибели плода в тяжелых случаях [1]. В связи с этим справедливо и актуально высказывание известного российского педиатра И.М. Воронцова (1935–2007):

Таблица 1. Виды анемий у беременных женщин (расположены в порядке убывания частоты встречаемости; чит. по [3])

Вид анемий	
Приобретенные	Наследственные
ЖДА Постгеморрагическая анемия Фолиеводефицитная анемия Анемия воспаления Гемолитическая анемия Апластическая анемия	Талассемии Серповидноклеточная анемия Анемии при других гемоглобинопатиях Гемолитические анемии не из группы гемоглобинопатий

«Подготовка к беременности, ее планирование и охрана являются самой перспективной и эффективной технологией охраны здоровья». Планирование беременности, наряду с отсутствием у женщины острых заболеваний, ремиссией хронических болезней, обследованием на спектр инфекций, приемом фолиевой кислоты для профилактики развития аномалий плода, подразумевает еще и нормальную концентрацию Hb.

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире анемия выявляется у 35–75% беременных женщин [2].

У беременных женщин может выявляться не только железодефицитная анемия (ЖДА), но и другие виды анемии (табл. 1), что требует проведения дифференциальной диагностики.

В настоящее время для диагностики анемии у беременных женщин используют критерии, разработанные Американскими центрами по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) [4]. В соответствии с этими критериями Hb в I триместре беременности должен быть более 110 г/л, во II триместре беременности – более 105 г/л; в III триместре беременности – более 110 г/л, после родов – более 100 г/л. Большинство специалистов в нашей стране также пользуются этими критериями для диагностики анемии у беременных женщин.

Для лечения ЖДА у беременных женщин применяют пероральные препараты железа, внутривенные препараты железа, эритропоэстимулирующие препараты (ЭСП), переливания эритроцитов.

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА

История создания железо-углеводных комплексов.

В 1950 г. в лаборатории профессора Caspar Friedrich Hausmann (Гаусманн) (на базе этой лаборатории позднее была создана компания «Вифор Интернэшнл Инк.», ныне «Вифор С.А.», Швейцария) был разработан гидроксид сахарозный комплекс для внутривенного введения. Этот препарат получил название Ferrum Hausmann (Железо Гаусманна). Ученым удалось создать комплекс с высокой молекулярной массой (45–50 кД), состоящий из центрального ядра гидроокиси трехвалентного железа, окруженного молекулами сахарозы. Отсутствие белка снизило иммуногенность молекулы. Таким образом, был создан железо-углеводный комплекс. По строению комплекс

похож на молекулу сывороточного ферритина (СФ), естественного металлопротеина, ответственного за хранение железа в организме. В дальнейшем оказалось, что применение различных полисахаридов меняет свойства препарата, т. е. лекарства можно конструировать. Были созданы препараты для перорального применения (железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс) и для внутривенного применения в высоких дозах (сахарат железа и карбоксимальтозат железа) [5].

С одной стороны, внутривенные препараты железа наиболее гарантированно доставляют железо в костный мозг, с другой стороны, их применение имеет определенные особенности:

- больные требуют тщательного клинического наблюдения, поэтому внутривенные препараты железа являются госпитальными;
- внутривенные препараты железа могут индуцировать кратковременное появление «свободного» железа, обладающего повреждающим действием на клетки паренхиматозных органов, особенно гепатоциты;
- некоторые внутривенные препараты железа настолько токсичны, что их можно применять только в режиме низких доз (глюконат);
- при использовании внутривенных препаратов железа возможны такие осложнения, как перегрузка железом, анафилактические реакции (на декстран!), отдаленная токсичность, инфекции, сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования [6].

Парентеральные препараты железа (внутривенные, внутримышечные) показаны:

- при тяжелой форме ЖДА (менее 3% больных);
- неэффективности или непереносимости пероральных препаратов железа;
- низкой приверженности к приему пероральных препаратов железа;
- наличии язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки и операций на желудочно-кишечном тракте, даже в анамнезе;
- необходимости быстрого насыщения организма железом;
- наличии противопоказаний к трансфузии эритроцитов;
- лечении ЭСП.

Свойства различных внутривенных препаратов железа представлены в таблице 2. По мере создания новых препаратов железа удавалось преодолеть многие нежелательные явления и сделать препараты более безопасными.

Важным этапом исследования безопасности нового препарата является проверка на острую токсичность, оцениваемая по летальной дозе для 50% лабораторных животных (LD₅₀). Препараты железа для внутривенного введения последнего поколения имеют LD₅₀, намного превышающую терапевтические дозы (200 мг/кг для сахарата железа и более 1000 мг/кг для карбоксимальтозата железа).

Анафилактические реакции. Патогенез анафилактических реакций на введение парентеральных препаратов железа до сих пор не ясен. Выработка антител зарегистрирована в основном на декстран железа, не наблюдается на глюконат железа и крайне редко отмечается на сахарат железа. Согласно одной из гипотез, предвари-

Таблица 2. Свойства различных внутривенных препаратов железа (цит. по [6] с изменениями)

Показатель	Комплекс железа			
	Глюконат	Декстран	Сахарат	Карбоксимальтозат
Стабильность комплекса	Низкая	Высокая	Средняя	Средняя
Токсичность	Высокая	Низкая	Низкая	Низкая
Анафилактические реакции	Нет	Есть	Нет	Нет
Некроз паренхимы печени	Возможен	Нет	Нет	Нет
Высвобождение свободного железа	Тенденция	Нет	Нет	Нет

Примечание. Жирным шрифтом выделены нежелательные явления.

тельно сформировавшиеся антитела реагируют с внутривенным комплексом железа. В дальнейшем происходит прямое взаимодействие комплекса железа с тучными клетками с выделением большого количества гистамина, нейтрализовать который не удастся с помощью антигистаминных препаратов. Возможен смертельный исход от дыхательной недостаточности и остановки сердца.

Частота анафилактических реакций неодинакова при использовании различных комплексов железа. При введении высокомолекулярного декстрана железа анафилактические реакции наблюдались в 0,6–2,3% случаев [7]. При применении низкомолекулярного декстрана железа количество анафилактических реакций значительно снизилось, и они регистрировались менее чем в 1 случае на 10 000 [8]. При использовании сахарозного комплекса железа анафилактические реакции наблюдались в 0,0046% случаев (17 случаев на 367 000 больных, или 0,46 случая на 10 000) [5].

Анафилактические реакции на введение карбоксимальтозата железа пока не зарегистрированы.

Для того чтобы лечение парентеральными препаратами железа было эффективным и безопасным для пациента, необходимо строго соблюдать следующие принципы:

- применять современные парентеральные препараты железа, обладающие меньшей токсичностью и не вызывающие анафилактических реакций, опасных для жизни больного;
- рассчитывать общий дефицит железа в организме больного по формуле Ганзони;
- прекращать лечение после восполнения общего дефицита железа во избежание опасного перенасыщения организма железом. По этим же соображениям желательно проводить лечение парентеральными препаратами железа под контролем коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ);
- соблюдать технику выполнения внутримышечной инъекции и внутривенной инфузии препаратов железа;
- обязательно выполнять требования инструкции по применению парентерального препарата железа, если предусмотрено введение пробной дозы перед началом лечения;
- проводить лечение в диапазоне безопасных доз, т. к. нежелательные явления парентеральных препаратов железа являются дозозависимыми.

Общий дефицит железа в организме больного рассчитывают по формуле Ганзони [5]:

$$\text{общий дефицит железа, мг} = \text{масса тела больного, кг} \times (\text{Hb норма, г/л} - \text{Hb больного, г/л}) \times 0,24 + \text{депо железа, мг.}$$

Коэффициент 0,24 = 0,0034 × 0,07 × 1000:

- содержание железа в Hb – приблизительно 0,34%;
- объем крови – 7% массы тела;
- 1000 – перевод граммов в миллиграммы.

Депо железа у пациентов с массой тела:

- менее 35 кг – 15 мг/кг, целевая концентрация Hb – 130 г/л;
- более 35 кг – 500 мг, целевая концентрация Hb – 150 г/л.

Особенностью данной формулы является то, что в ней учитывается количество железа в депо, составляющее значимую (более 30%) часть общего количества железа. Уменьшение запасов железа в депо может быть доказано по снижению концентрации СФ.

Существует несколько видов внутривенного введения препаратов железа [5]:

- внутривенная инъекция неразведенного или разведенного препарата, например 100 мг железа, струйно медленно, не менее чем за 5 мин;
- внутривенная инфузия через капельную систему, например 100–200 мг железа, капельно, в 100–200 мл физиологического раствора, за 15–60 мин;
- однократное внутривенное введение для восполнения общего дефицита железа в организме (500–1000 мг железа);
- введение в диализную систему.

НОВАЯ ФОРМУЛА – КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТ ЖЕЛЕЗА

Карбоксимальтозат железа (Феринжент®, «Вифор С.А.», Швейцария) представляет собой комплекс с высокой молекулярной массой (примерно 150 кД), в котором содержится около 1 тыс. атомов гидроксида железа (III) с высоким содержанием железа (27%). В качестве молекулы полисахарида, окружающей атомы железа, использована карбоксимальтоза [9].

Преимуществами препарата Феринжент по сравнению с другими внутривенными препаратами железа являются [9]:

- возможность введения до 1000 мг железа 1 раз в неделю;
- отсутствие необходимости применения тест-дозы;
- возможность введения за 15 мин.

Феринжент зарегистрирован в России и имеет регистрационный номер ЛСР-008848/10-300810 от 30.08.2010. Препарат выпускается во флаконах по 2 или 10 мл (100 или 500 мг железа). С 01.01.2016 препарат включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Показанием к назначению препарата Феринжент является ЖДА в тех случаях, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть использованы. Диагноз ЖДА должен быть подтвержден лабораторно.

Противопоказаниями к введению препарата Феринжент являются:

- повышенная чувствительность к комплексу железа карбоксимальтозата, раствору железа карбоксимальтозата или к любому из компонентов препарата;
- анемия, не связанная с дефицитом железа, например другая микроцитарная анемия;
- признаки перегрузки железом или нарушение утилизации железа;
- дети в возрасте до 14 лет.

Имеются многочисленные данные литературы по применению препарата Феринжент в лечении ЖДА (любой) [10], анемии при воспалительных заболеваниях кишечника – ВЗК (болезнь Крона, язвенный колит) [11, 12], хронической болезни почек (ХБП) [12], анемии, вызванной химиотерапией [14], анемии при беременности [15], послеродовой анемии [16], анемии вследствие аномальных маточных кровотечений [17], анемии при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [18].

МЕТААНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА ФЕРИНЖЕНТ

Наибольшую ценность в доказательной медицине представляет метаанализ, с помощью которого объединяют результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), выполненных по одинаковому дизайну. Это позволяет значительно повысить емкость исследования и на этом основании сделать правильные выводы.

В этом плане наиболее показательна работа R. Moore и соавт. [19], в которой объединены 14 РКИ. Общее количество пациентов, получивших лечение карбоксимальтозатом железа, составило 2 348. У пациентов была диагностирована анемия при ХБП, ВЗК, ХСН, а также анемия в акушерской и гинекологической практике. Феринжент вводили 1 раз в неделю в дозе, рассчитанной по формуле Ганзони, но не более 1000 мг. В исследовании было предусмотрено несколько групп сравнения: с пероральными препаратами железа (n = 832), с внутривенными препаратами железа предыдущего поколения (сахарат железа, Венофер®; n = 384) и с плацебо (n = 762). Феринжент оказался более эффективным, чем пероральные препараты железа: у пациентов, получавших Феринжент, концентрация Hb оказалась выше в среднем на 4,8 г/л (95% доверительный интервал (ДИ) 3,3–6,3), концентрация СФ – выше в среднем на 163 мкг/л (95% ДИ 153–173), НТЖ – выше в среднем на 5,3% (95% ДИ 3,7–6,8). Все различия оказались статистически значимыми (p < 0,05).

ФАРМАКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ФЕРИНЖЕНТ

Часто считают, что применение нового препарата обходится дороже, чем препарата предыдущего поколения. Правильная оценка возможна с применением фармако-экономического анализа, предусматривающего не только стоимость препарата, но и его эффективность с

Инновационная форма внутривенного железа

Возможность вводить
до 1000 мг железа
за одну короткую
инфузию (15 мин)
без введения
тест-дозы

Не содержит декстран

Оригинальный препарат
из Швейцарии



Vifor Pharma



феринжент®
железа карбоксимальтозат

Торговое название препарата: Феринжент® (Feringent®). Регистрационный номер: ЛСР-008848/10. МНН или группировочное название: железа карбоксимальтозат. **Активное действующее вещество:** железа карбоксимальтозат 156–208 мг; эквивалентно содержанию железа 50 мг в 1 мл. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Показания к применению:** Железодефицитная анемия в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть использованы. Диагноз должен быть подтвержден лабораторными исследованиями. **Способ применения и дозы:** Феринжент® может вводиться внутривенно капельно (инфузионно) в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа (максимально 20 мг железа/кг массы тела). Нельзя вводить внутривенно капельно 1000 мг железа (20 мл Феринжент®) более 1 раза в неделю. Феринжент® может вводиться внутривенно струйно в максимальной однократной дозе до 4 мл (200 мг железа) в день, но не чаще 3 раз в неделю. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к комплексу железа карбоксимальтозата, раствору железа карбоксимальтозата или к любому из компонентов препарата; анемия, не связанная с дефицитом железа, например другая микроцитарная анемия; признаки перегрузки железом или нарушение утилизации железа; дети в возрасте до 14 лет. С осторожностью: нарушение функции печени, хронические заболевания почек, пациенты на гемодиализе, получающие однократные дозы железа более 200 мг, острая и хроническая инфекция, бронхиальная астма, экзема, atopическая аллергия, натрий-контролируемая диета (1 мл препарата содержит до 5,5 мг натрия). Прекратить применение при текущей бактериемии. Феринжент® не исследовался у детей до 14 лет. **Побочное действие:** часто – головная боль, головокружение, повышение артериального давления, тошнота, реакции в области инъекции. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. Полная информация содержится в инструкции по применению.

Искусство ферротерапии

Дата выхода рекламы: март 2017 г.
ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва,
ул. Усачева, д. 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511,
ф.: (495) 5021625, www.takeda.com.ru.
Информация для специалистов здравоохранения.
Рег. уд. ЛСР-008848/10. Имеются противопоказания

Таблица 3. Сравнение эффективности и стоимости внутривенного применения карбоксимальтозата железа и сахара железа (цит. по [20])

Показатель	Карбоксимальтозат железа	Сахарат железа
Стоимость одного введения препарата, долл.	311	154
Стоимость курса лечения с учетом количества инфузий, долл.	653	891
Количество пациентов, у которых произошло повышение концентрации Hb на 20 г/л и более, %	65,8	53,6
Количество пациентов, у которых произошла нормализация концентрации Hb, %	72,8	61,8

учетом длительности лечения, возможных рецидивов, осложнений, неуспешного лечения и других факторов. R. Evstatiev и соавт. [20] убедительно показали, что лечение карбоксимальтозатом железа, несмотря на более высокую стоимость препарата, оказалось более эффективным и экономически оправданным по сравнению с сахаратом железа. Так, в группе пациентов, получавших карбоксимальтозат железа, оказалось больше пациентов, у которых произошло повышение концентрации Hb на 20 г/л и более (разница 12,2%; $p = 0,004$) и у которых произошла нормализация концентрации Hb (разница 11%; $p = 0,015$). Стоимость курса лечения карбоксимальтозатом железа оказалась на 238 долл. меньше, чем стоимость курса лечения сахаратом железа (табл. 3).

Трансфузионная медицина, если так можно условно назвать этот раздел медицины, проделала несколько этапов:

- I этап – переливание цельной крови. Миллионы человеческих жизней были спасены еще до открытия и использования групп крови и резус-фактора;
- II этап – компонентная гемотерапия – полный отказ от использования цельной крови и в зависимости от клинической ситуации переливание эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, различных видов плазмы, кровезаменителей;
- III этап – препаратная гемотерапия – отказ по возможности от клеточных субстратов и применение препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина, колониестимулирующих факторов, внутривенных препаратов железа, модифицированного Hb, перфторанов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашей стране имеются все возможности для своевременной диагностики анемии у беременных женщин, для проведения дифференциальной диагностики с целью уточнения генеза анемии, для лечения анемии с помощью различных препаратов (пероральные препараты железа, внутривенные препараты железа, ЭСП, переливания эритроцитов). Применение внутривенных препаратов железа в лечении тяжелой ЖДА позволит минимизировать количество переливаний эритроцитов, находится в рамках развития трансфузионной медицины и установок ведущих клиник мира.



ЛИТЕРАТУРА

1. Хух Р., Брейман К. Анемия во время беременности и в послеродовом периоде. Пер. с англ. М.: Триада; 2007. 73 с.
2. World Health Organization. The prevalence of anemia in women: a tabulation of available information. Geneva: WHO; 1992 (WHO/MCH/MSM/92.2). Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/58994/1/WHO_MCH_MSM_92.2.pdf.
3. Воронцов И.М. Железо и смежные проблемы микронутриентного обеспечения в предконцепционной, антенатальной и постнатальной педиатрии. В кн.: Дефицит железа и железодефицитная анемия у детей. М.: Славянский диалог, 2001: 36-58.
4. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMW Recomm Rep*, 1998, 47(RR-3): 1-29.
5. Венофер. Монография по препарату. 2-е изд. М.: МераПро, 2001. 115 с.
6. Крайтон Р., Даниельсон Б.Д., Гайссер П. Лечение препаратами железа: особый акцент на внутривенной терапии. Пер. с англ. Тверь: Триада, 2007. 87 с.
7. Burns DL, Mascioli EA, Bistrian BR. Parenteral iron dextran therapy: a review. *Nutrition*, 1995, 11(2): 163-8.
8. Vaage-Nilsen O. Acute, severe and anaphylactoid reactions are very rare with low-molecular-weight iron dextran, CosmoFer. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(10): 3372. author reply 3372.
9. Феринжект. Монография по препарату. Издание компании Такеда, 2009. 88 с.
10. Friedrichs JR, Cançado RD. Intravenous ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2015, 37(6): 400-5.
11. Sobrado CW, Cançado RD, Sobrado LF, Frugis MO, Sobrado MF. Treatment of anemia and improvement of quality of life among patients with Crohn's disease: experience using ferric carboxymaltose. *Arq Gastroenterol*, 2015, 52(4): 255-9.
12. Koduru P, Abraham BP. The role of ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency anemia in patients with gastrointestinal disease. *Therap Adv Gastroenterol*, 2016, 9(1): 76-85.
13. Vikrant S, Parashar A. The safety and efficacy of high dose ferric carboxymaltose in patients with chronic kidney disease: a single center study. *Indian J Nephrol*, 2015, 25(4): 213-21.
14. Hedenus M, Karlsson T, Ludwig H, Rzychon B, Felder M, Roubert B, et al. Intravenous iron alone resolves anemia in patients with functional iron deficiency and lymphoid malignancies undergoing chemotherapy. *Med Oncol*, 2014, 31(12): 302.
15. Pels A, Ganzevoort W. Safety and efficacy of ferric carboxymaltose in anemic pregnant women: a retrospective case control study. *Obstet Gynecol Int*, 2015, 2015: 728952.
16. Rathod S, Samal SK, Mahapatra PC, Samal S. Ferric carboxymaltose: a revolution in the treatment of postpartum anemia in Indian women. *Int J Appl Basic Med Res*, 2015, 5(1): 25-30.
17. Mahey R, Kriplani A, Mogili KD, Bhatla N, Kachhawa G, Saxena R. Randomized controlled trial comparing ferric carboxymaltose and iron sucrose for treatment of iron deficiency anemia due to abnormal uterine bleeding. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015. pii: S0020-7292(15)00723-7.
18. Comín-Colet J, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C, Enjuanes-Grau C, Gutzwiller FS, Anker SD, et al. A cost-effectiveness analysis of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and chronic heart failure in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2015, 68(10): 846-51.
19. Moore RA, 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, 11: 4.
20. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, et al. FERGIcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2011, 141(3): 846-53.