

Гарганеева А. А.¹, Тукиш О. В.¹, Кужелева Е. А.¹, Федюнина В. А.², Козлов Б. Н.¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

² ООО медицинский центр «Медлайт», Южно-Сахалинск, Россия

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ НА ЭТАПЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ

Среди пациентов кардиохирургического профиля распространенность железодефицитных состояний достигает 70%, причем анемия выявляется менее чем в 50% случаев. Вместе с тем не только анемия, но и латентный дефицит железа служат факторами риска неблагоприятных исходов у кардиохирургических пациентов и ассоциированы с высокой частотой и объемом гемотрансфузий и более длительным пребыванием пациентов в стационаре. Своевременная диагностика и коррекция дефицита железа, независимо от наличия анемии, являются обязательными на этапе предоперационной подготовки. Применение пероральных препаратов железа ограничивается их невысокой эффективностью у пациентов данной категории и повышенным риском развития нежелательных явлений. Внутривенные препараты железа обладают высоким потенциалом коррекции дефицита железа, а их эффективность и безопасность ранее доказаны. Применение карбоксимальтозата железа сопровождалось положительными эффектами в исследованиях коррекции дефицита железа у пациентов кардиологического и кардиохирургического профилей. У кардиохирургических больных применение препарата обеспечивает лучшие показатели динамики уровней ферритина и гемоглобина, снижение риска гемотрансфузий и уменьшение длительности пребывания в стационаре. Внутривенное введение карбоксимальтозата железа в предоперационном периоде у кардиохирургических пациентов может улучшить клинические результаты и экономическую эффективность кардиохирургических вмешательств.

<i>Ключевые слова</i>	Дефицит железа; анемия; предоперационный период; ферротерапия; кардиохирургия; сердечная недостаточность; карбоксимальтозат железа
<i>Для цитирования</i>	Garganeeva A.A., Turkish O.V., Kuzheleva E.A., Fediunina V.A., Kozlov B.N. Iron deficiency in cardiac surgery patients and the possibility of its correction at the preoperative stage. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(7):68–76. [Russian: Гарганеева А.А., Тукиш О.В., Кужелева Е.А., Федюнина В.А., Козлов Б.Н. Дефицит железа у пациентов кардиохирургического профиля и возможности его коррекции на этапе предоперационной подготовки. <i>Кардиология</i> . 2023;63(7):68–76].
<i>Автор для переписки</i>	Тукиш Ольга Викторовна, E-mail: olgatukish@yandex.ru

Актуальность

Железодефицитная анемия (ЖДА) – одно из самых распространенных заболеваний в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, ЖДА страдает около 2 млрд человек, при этом латентный дефицит железа, характеризующийся истощением запасов железа в организме при нормальном уровне гемоглобина, отмечается еще чаще – у 3,6 млрд, что составляет 54% от всего населения планеты [1, 2].

Анемия и дефицит железа (ДЖ) являются серьезной проблемой у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями с точки зрения как наличия патогенетической связи с основным заболеванием, так и лечения пациентов данной категории. Вместе с тем распространенность ДЖ в когорте кардиологических больных высока и может достигать 83% среди пациентов с сердечной недостаточностью (СН), причем только у 44% из них выявляется анемия [3–11]. Следует отметить, что среди пациентов, страдающих СН, с увеличением функционального класса (ФК) СН по классификации NYHA на одну ступень выявляемость анемии увеличивается на 9% [12]. Кроме того, су-

ществуют данные, что у пациентов с СН может нарушаться диагностическая связь между уровнем сывороточного ферритина и ДЖ, т. е. не всегда наблюдается снижение содержания ферритина при наличии ДЖ, что может вводить специалистов в заблуждение, создавая видимость благополучия. Согласно результатам ряда исследований, в случае проведения анализа костного мозга, а не определения уровня сывороточного ферритина, среди пациентов с СН с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (СНнФВ) выявляемость ДЖ увеличивается более чем в 10 раз [13]. Этот инвазивный метод не рекомендован и практически не используется в повседневной клинической практике, однако полученные данные дают понимание того, насколько высокой может быть реальная распространенность ДЖ, особенно среди пациентов с СНнФВ [14]. Среди пациентов кардиохирургического профиля распространенность железодефицита достигает 70%, причем анемия выявляется менее чем в 50% случаев. Вместе с тем не только анемия, но и латентный ДЖ являются факторами риска неблагоприятных исходов у кардиохирургических пациентов и ассоциированы с вы-

сокой частотой и объемом гемотрансфузий и более длительным пребыванием пациентов в стационаре [8].

Цель

Оценка влияния ДЖ на течение послеоперационного периода у пациентов кардиохирургического профиля и возможности его коррекции на этапе предоперационной подготовки путем применения энтеральных и парентеральных препаратов железа.

Методы сбора информации

Поиск литературы проводили в Кокрейновском центральном регистре контролируемых исследований (CENTRAL, Кокрейновская библиотека), в базах данных MEDLINE, PubMed, e-library и реестрах клинических испытаний. Дополнительно проводили ручной поиск среди ссылок из отдельных обзорных статей, метаанализов, использовали материалы рекомендаций. Глубина поиска составила 17 лет, однако предпочтение отдавали современным источникам. Для поиска данных использовали следующие ключевые слова: «iron deficiency»; «latent iron deficiency»; «iron deficiency anemia»; «cardiac surgery»; «exercise capacity»; «ferric carboxymaltose»; «CHF»; «intravenous ferric», «intravenous iron therapy», «Ferinject», «железодефицит», «ЖДА», «внутривенное железо», «Феринжент», «карбоксимальтозат железа», «ХСН», «кардиохирургия», «эритропоэтин».

Этиопатогенез ДЖ у больных кардиологического профиля

Ввиду столь широкой распространенности анемии и ДЖ среди пациентов кардиологического профиля изучение взаимоотношений этих патологических состояний представляет отдельный научный интерес. Кроме общих причин, характерных в целом для популяции и связанных в большей части с алиментарными факторами, у больных кардиологического профиля, зачастую имеющих СН, развитию и усугублению ДЖ способствуют дополнительные механизмы. К их числу, наряду с нарушением всасывания железа по причине отежной слизистой оболочки кишечника и гемодилюции, относится также хроническое субклиническое воспаление, характеризующее течение СН и приводящее к развитию анемии посредством прямого ингибирования дифференцировки и пролиферации эритроидных клеток-предшественниц в костном мозге и снижения синтеза эритропоэтина. Кроме того, при хроническом воспалении наблюдается повышение экспрессии гепсидина, участвующего в регуляции обмена железа в организме и способствующего деградации трансмембранного экспортера железа ферропортина, что ведет к ухудшению всасывания этого микроэлемента в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и снижению

его высвобождения в кровь из клеток ретикуло-эндотелиальной системы и гепатоцитов [15–17].

Еще одним важным фактором является коморбидность у большинства пациентов кардиологического профиля. С этой позиции наиболее значимый вклад в развитие ДЖ вносит хроническая болезнь почек (ХБП), при которой вследствие уменьшения массы функциональных тканей почек также происходит снижение продукции эритропоэтина. В то же время дисфункция почек в ряде случаев требует назначения низкобелковой диеты, характеризующейся также низким содержанием железа, что способствует развитию и прогрессированию ДЖ. Кроме того, упомянутый выше гепсидин характеризуется высоким почечным клиренсом, и уровень его повышается с ухудшением функции почек [17–19].

Важное значение в развитии ДЖ у пациентов кардиологического профиля имеет необходимость приема большого количества лекарственных препаратов с целью лечения основного и сопутствующих заболеваний. Вынужденная полипрагмазия способствует суммированию неблагоприятных эффектов терапии и повышает риск развития анемии и ДЖ. Так, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II, а также карведилола приводит к уменьшению синтеза эритропоэтина и ингибированию гемопоэза. Терапия ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа приводит к повышению синтеза эритропоэтина, что сопровождается повышением потребности в железе и снижением его запасов [20]. Проведение антитромботической терапии и терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) может приводить к повреждению слизистой оболочки ЖКТ, что на фоне гипокоагуляции служит причиной хронических микрокровопотерь. Кроме того, НПВП вызывают непосредственное подавление функции костного мозга, вплоть до развития апластической анемии. В то же время терапия препаратами, снижающими кислотность желудочного сока, направленная на профилактику желудочно-кишечных кровотечений, сама может приводить к нарушению процессов всасывания железа в ЖКТ и развитию ДЖ/ЖДА [21]. Таким образом, когорта больных кардиологического профиля крайне уязвима в отношении развития ДЖ и прогрессирования имеющихся железодефицитных состояний.

Роль предоперационного дефицита железа в кардиохирургии

ДЖ также является частой находкой у больных, готовящихся к проведению кардиохирургических вмешательств. Так, по данным многоцентрового когортного исследования, включившего в общей сложности 3 500 пациентов, установлено, что ЖДА в предоперационном

периоде у кардиохирургических больных встречалась почти так же часто, как и в общей когорте пациентов с СН, и достигала 70% [22]. При этом ДЖ в этой популяции пациентов манифестировал анемией менее чем в 50% случаев [8, 22–24]. Следует отметить, что в российской клинической практике наблюдается гиподиагностика ЖДА, тем более латентного ДЖ, чем обусловлены существенное снижение распространенности предоперационной анемии и затруднение оценки риска развития осложнений периоперационного периода [25].

Вместе с тем анемия в предоперационном периоде ассоциирована с более высокой частотой и объемом гемотрансфузий, более длительной искусственной вентиляцией легких, увеличением длительности пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии и стационаре в целом, а также с развитием неблагоприятных клинических исходов [8, 25, 26]. По данным метаанализа результатов 24 исследований, включивших в общей сложности 949 445 кардиохирургических больных, показано, что анемия связана с повышением риска смерти (отношение шансов – ОШ 2,7; 95% доверительный интервал – ДИ 2,3–3,2; $p < 0,001$), острого повреждения почек (ОШ 3,1; 95% ДИ 2,4–4,1; $p < 0,001$), развития инсульта (ОШ 1,5; 95% ДИ 1,2–1,7; $p < 0,001$) и инфекционных осложнений (ОШ 2,7; 95% ДИ 2,0–3,6; $p < 0,001$) в послеоперационном периоде [23, 27, 28]. Данные ретроспективного исследования 1180 пациентов подтвердили неблагоприятное прогностическое влияние ДЖ/ЖДА на течение раннего и позднего послеоперационных периодов. Наличие анемии увеличивало риск смерти более чем в 1,5 раза (отношение рисков – ОР 1,8; 95% ДИ 1,3–2,4; $p < 0,001$), а коморбидность сочетания анемии и ХБП – почти в 3 раза (ОР 2,7; 95% ДИ 1,9–3,8; $p < 0,001$) [28].

Важное значение имеет то, что не только анемия, но и латентный ДЖ были определены факторами риска неблагоприятных исходов у кардиохирургических пациентов [24]. По данным проспективного обсервационного исследования с участием 730 пациентов, перенесших плановую операцию коронарного шунтирования (КШ), показано, что предоперационный ДЖ увеличивал риск 90-дневной смерти с 2 до 5% у больных без анемии и с 4 до 14% у больных с анемией ($p = 0,004$) [29, 30]. Кроме того, R. Tramatin и соавт. (2017) [31] в своем исследовании установили, что пациенты с абсолютным ДЖ, подвергшиеся кардиохирургическим операциям по замене клапанов сердца, находились в стационаре более длительный срок, чем пациенты без ДЖ или с функциональным ДЖ ($p = 0,017$).

Таким образом, ДЖ в предоперационном периоде связан с развитием сердечно-сосудистых осложнений у кардиохирургических пациентов посредством сложных и не до конца изученных механизмов. При тяжелых фор-

мах анемии недостаточная доставка кислорода в ткани, вероятно, способствует повреждению органов и в итоге увеличению смертности [32]. Вместе с тем даже латентный ДЖ может приводить к серьезным последствиям. Это связано с тем, что железо участвует во множестве молекулярно-биохимических процессов, напрямую влияя на функцию кардиомиоцитов человека, поскольку играет основополагающую роль в аэробном метаболизме как ключевой компонент миоглобина и ряда ферментов дыхательной цепи и участвует в процессе синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) [33]. M. F. Hoes и соавт. (2018) [34] продемонстрировали, что ДЖ в кардиомиоцитах человека (*in vitro*) вызывает гипоксическую реакцию и приводит к митохондриальной дисфункции за счет уменьшения внутриклеточного уровня АТФ на 74%, что сопровождается нарушением сократимости и релаксации кардиомиоцитов. Причем при восполнении внутриклеточного дефицита железа эти эффекты были обратимыми [9, 34]. Указанные патофизиологические механизмы отражает также корреляция дефицита железа с ухудшением функционального статуса пациентов. Нарушение баланса между катаболическими и анаболическими процессами и снижение скорости синтеза АТФ могут способствовать сдвигу метаболизма в сторону анаэробного процесса, что сопровождается дальнейшим снижением сократительной способности кардиомиоцитов, ухудшением исходов операции, более длительным и тяжелым восстановительным периодом [35].

Ввиду того что пациенты кардиохирургического профиля имеют исходно высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, это делает пациентов еще более восприимчивыми к негативному влиянию анемии и ДЖ. Попытки компенсации дефицита кислород-транспортной функции крови с помощью интра- и послеоперационных трансфузий эритроцитов не оказывали заметного влияния на исходы в послеоперационном периоде. Кроме того, сами трансфузии связаны с развитием инфекционных и ишемических осложнений, более длительным пребыванием пациентов в стационаре, более высокими затратами на госпитализацию и повышенной смертностью как в раннем, так и в отдаленном периодах [36–38].

Предоперационная ферротерапия

Несомненно, столь выраженное влияние не только ЖДА, но и латентного ДЖ на послеоперационные исходы подчеркивает потенциальную ценность регулярного предоперационного скрининга в целях выявления железодефицитных состояний [39, 40]. Более того, своевременная диагностика и адекватная коррекция предоперационного ДЖ вне зависимости от наличия сопутствующей анемии признаются международными рекомендациями в качестве обязательных у кардиохи-

рургических пациентов и считаются признанным стандартом надлежащей клинической практики. При этом диагностика и лечение ДЖ должны проводиться как можно раньше, оптимально сразу после принятия решения о необходимости проведения хирургического вмешательства [41]. Ряд экспертов рекомендуют лечение ДЖ проводить до оперативного вмешательства даже в отсутствие анемии [42]. Анализ в обзоре Р. Меубоhm и соавт. (2020) [43] подтверждает выводы о том, что ферротерапия, проведенная в предоперационном периоде, позволяет снизить потребность в периперационных переливаниях эритроцитарной массы. Кроме того, некоторые исследователи отмечают, что целевой уровень гемоглобина при лечении ЖДА до операции должен составлять ≥ 130 г/л как у мужчин, так и у женщин, чтобы минимизировать риск неблагоприятных исходов, связанных с переливанием крови [41]. Если позволяет время до операции, авторы рекомендуют проводить лечение пероральными препаратами железа. Однако данную терапию следует назначать в случае, если до операции остается более 6 нед [41]: предполагается, что пероральная ферротерапия в течение 3–4 нед может привести к повышению уровня гемоглобина в среднем на 20 г/л. В случае необходимости более быстрого восстановления уровня гемоглобина рекомендуется введение внутривенных препаратов железа [40, 44]. Внутривенная ферротерапия рекомендована в качестве терапии первой линии у пациентов, имеющих признаки непереносимости, или в отсутствие эффективности пероральных препаратов железа, или в случаях, когда хирургическое вмешательство планируется менее чем через 6 нед после диагностики дефицита железа [41].

Необходимо принимать во внимание, что в ряде исследований использование пероральных препаратов железа у пациентов с СН оказалось неэффективным. В частности, данные исследования IRONOUT-HF продемонстрировали, что лишь каждый четвертый пациент с СНнФВ и ДЖ «ответил» на терапию пероральным препаратом железа, а вероятность восполнения запасов железа на фоне такого лечения была обратно пропорциональна исходному уровню гемоглобина (на каждые дополнительные 10 г/л уровня гемоглобина ОШ 1,9; 95% ДИ 1,1–3,4; $p=0,019$) [45]. Кроме того, их прием ограничивается нежелательными явлениями, которые, по данным литературы, могут развиваться у 40% пациентов [16].

Таким образом, применение пероральных препаратов железа с целью коррекции ДЖ имеет ограничения, особенно в когорте кардиологических больных, связанные с их невысокой эффективностью и повышенным риском развития нежелательных явлений, что также не способствует приверженности пациентов к терапии данными препаратами и не приводит к клиническому улучшению. Этот аспект находит отражение в Российских клиниче-

ских рекомендациях по лечению больных с СН, в которых применение пероральных препаратов железа не рекомендовано пациентам с СН ввиду их неэффективности [46].

Возможности внутривенной ферротерапии

В настоящее время внимание исследователей сосредоточено на поиске препаратов, способных «преодолевать» гепсидиновый блок. Особенно актуален этот вопрос для пациентов, которым планируется проведение кардиохирургического вмешательства, когда нет возможности длительного восполнения дефицита железа путем приема пероральных препаратов, что связано с тяжестью состояния и необходимостью выполнения хирургической коррекции сердечно-сосудистой патологии в кратчайшие сроки. Большой интерес в этом отношении представляют внутривенные препараты железа, обладающие высоким потенциалом коррекции ДЖ. Нельзя не отметить, что ряд ранее проведенных небольших пилотных исследований показал противоречивые данные по клинической эффективности внутривенных препаратов железа с целью коррекции анемии в предоперационном периоде. Однако следует учесть, что отсутствие положительного влияния такой терапии могло быть связано с небольшим числом участников в анализируемых группах [47]. Тем не менее даже в этих исследованиях внутривенная ферротерапия ассоциировалась со значительным повышением уровня гемоглобина в послеоперационном периоде и уменьшением вероятности гемотрансфузий, в том числе по сравнению с применением пероральных препаратов железа [38, 48–51].

Влияние внутривенного применения препаратов железа в предоперационном периоде при кардиохирургическом вмешательстве или операции на сосудах удалось оценить в рамках многоцентрового ступенчатого обсервационного исследования CAVIAR [38, 52]. Было показано, что внутривенное введение препаратов железа в предоперационном периоде у пациентов с анемией сопровождается статистически значимым повышением уровня гемоглобина ($p<0,001$). Это позволяет в короткие сроки скорректировать ДЖ, уменьшить вероятность гемотрансфузий и улучшить исходы хирургического вмешательства [49].

Среди препаратов, применяемых для коррекции ДЖ, особого внимания заслуживает карбоксимальтозат железа (препарат Феринжект®) как самый изученный препарат, доказательства положительных эффектов которого продемонстрированы в ряде многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [26, 53, 54]. В когорте кардиологических больных эффективность карбоксимальтозата железа была неоднократно доказана. Так, результаты метаанализа, проведенного S. D. Anker и соавт. (2018) [55], в который были вклю-

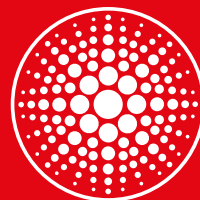
чены данные четырех двойных слепых РКИ (FAIR-HF, EFFICACY-HF, CONFIRM-HF и FER-CARS-01), показали положительные эффекты применения карбоксимальтозата железа в когорте больных с СНнФВ в виде снижения риска повторных госпитализаций по поводу СН и смертности от сердечно-сосудистых осложнений. В исследованиях FAIR-HF [53] и CONFIRM-HF [54] была показана высокая эффективность карбоксимальтозата железа у пациентов с СН с фракцией выброса левого желудочка $\leq 45\%$ и ДЖ вне зависимости от наличия анемии. Положительные эффекты были отмечены у пациентов с исходным II–III ФК СН по NYHA в виде улучшения толерантности к физическим нагрузкам и качества жизни. Кроме того, в исследовании FAIR-HF было установлено улучшение функции почек у пациентов с СН и ДЖ при применении карбоксимальтозата железа. В многоцентровом РКИ CONFIRM-HF было показано, что лечение ДЖ у пациентов с СНнФВ с помощью карбоксимальтозата железа приводило к устойчивому улучшению функционального статуса, уменьшению выраженности симптомов СН и повышению качества жизни пациентов, а также способствовало снижению риска госпитализаций по поводу прогрессирования СН [54]. Важно отметить, что терапия карбоксимальтозатом железа не сопровождалась повышенным риском развития нежелательных явлений по сравнению с плацебо.

Положительные эффекты использования карбоксимальтозата железа были продемонстрированы у пациентов, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам. По результатам одноцентрового рандомизированного двойного слепого исследования (n=1006) было установлено, что у пациентов, перенесших плановое кардиохирургическое вмешательство (протезирование клапанов или КШ) и имевших в предоперационном периоде ДЖ/ЖДА, комбинированное лечение, в состав которого входил карбоксимальтозат железа, приводило к снижению числа процедур переливания эритроцитарной массы как в течение первых 7 дней после операции (p=0,036), так и в течение 90-дневного периода после вмешательства (p=0,018) [42]. Сопоставимые результаты продемонстрированы в обсервационном одноцентровом исследовании ICARUS (n=479), в котором комбинированная терапия, включающая карбоксимальтозат железа в предоперационном периоде, была ассоциирована с уменьшением количества послеоперационных трансфузий (p<0,001) у пациентов с ДЖ и анемией или без нее, а также с сокращением сроков пребывания пациентов в стационаре после перенесенного вмешательства [56]. Результаты проспективного рандомизированного одноцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по изучению влияния карбоксимальтозата железа после операций на сердце (n=194) показали, что через 30 дней после

вмешательства уровень гемоглобина в группе активного лечения был выше, чем в группе плацебо (p<0,001). Кроме того, пациентам в группе карбоксимальтозата железа требовалось меньшее число единиц компонентов крови (p=0,037) на фоне лучших показателей железа по сравнению с контрольной группой [57].

Данные ретроспективного анализа (n=74) влияния терапии карбоксимальтозатом железа на физическую активность у пациентов с анемией после перенесенного кардиохирургического вмешательства отражали более высокую эффективность терапии высокодозным внутривенным препаратом железа по сравнению с глюконатом железа [58]. В пилотном проспективном исследовании (n=50) сравнивалась эффективность внутривенной терапии карбоксимальтозатом железа и пероральной терапии сульфатом железа во время предоперационной подготовки у пациентов, которым планировалось проведение кардиохирургической операции. Внутривенное введение карбоксимальтозата железа оказалось более эффективным, чем пероральное применение препаратов железа, в отношении повышения уровня ферритина в крови (p<0,001), однако разницы в повышении уровня гемоглобина не было [27]. Результаты проспективного наблюдательного пилотного исследования (n=95) показали повышение уровня гемоглобина на 7-й день после операции у пациентов с исходной ЖДА на фоне внутривенного введения карбоксимальтозата железа после кардиохирургического вмешательства. Важно, что ни у одного из участников исследования не было зафиксировано клинически значимых нежелательных явлений и повышения риска развития инфекционных осложнений [59].

В настоящее время проводится несколько других исследований по оценке эффективности применения внутривенных препаратов железа для лечения анемии перед кардиохирургическими вмешательствами. В частности, в исследовании ITACS (Clinical Trials registry NCT-02632760) изучаются клиническая и экономическая эффективность и безопасность предоперационной терапии карбоксимальтозатом железа по сравнению с плацебо у пациентов с анемией перед плановой операцией на сердце (по состоянию на 08 марта 2023 г. рандомизированы 879 пациентов из 1000 запланированных). Кроме того, продолжается рандомизированное плацебо-контролируемое исследование POREIII (Clinical Trials registry NCT03680456), в котором изучается возможность компенсации периоперационных кровопотерь и восполнения запасов железа карбоксимальтозатом железа, введенным сразу после хирургического вмешательства, что, согласно гипотезе, поможет повысить уровень гемоглобина и уменьшить количество гемотрансфузий в течение 30 дней послеоперационного периода (планируется набрать 360 пациентов). В рамках австралийско-



Железная защита полноценной жизни



**ВЫСОКОДОЗНЫЙ
внутривенный
препарат железа¹**



**ВЫСОКОСТАБИЛЬНЫЙ
комплекс железа¹**



**НЕДЕКСТРАНОВЫЙ
состав¹**



**1 Быстрый гематологический
ответ¹⁻⁴**

**2 Благоприятный
профиль переносимости
и безопасности^{1, 2, 4-6}**

**3 Убедительная
доказательная база⁷⁻³⁵**

**4 Может уменьшить симптомы СН^{36, 37}, улучшить
функциональные возможности^{36, 37}, переносимость
физических нагрузок^{37, 38} и качество жизни пациентов^{37, 39} с СН**

**5 Может снизить частоту госпитализаций и увеличивать
время до первой госпитализации пациентов с СН³⁹**

1. Funk F, et al. *Arzneim. Forsch.* 2010; 60 (6a): 345-53. 2. Neiser S., et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 1185. 3. Beshara S., et al. *Br. J. Haematol.* 2003. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Феринжект®, раствор для в/в введения 50 мг/мл, регистрационное удостоверение: ЛРС-008848/10 от 30.08.2010. 5. Toblli J.E., et al. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 3631-40. 6. Toblli J.E., et al. *Drug Res (Stuttg)* 2015; 65: 354-60. 7. Anker SD et al. *NEJM.* 2009;361:2436-2448. 8. Ponikowski P et al. *Eur Heart J.* 2015;36:657-668. 9. Van Veldhuisen DJ et al. *Circulation.* 2017;136:1374-1383; 10. Ponikowski P et al. *The Lancet.* 2020;396(10266):1895-1904; 11. Kulnigg S et al. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1182-1192; 12. Evstatiev R et al. *Clinical Gastro Hepatol.* 2013;11:269-277. 13. Evstatiev R et al. *Gastroenterol.* 2011;141(3):846-853. 14. Kulnigg-Dabsch S et al. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1609-1616. 15. Gunibi WY et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1599-1607. 16. Charytan C et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:953-964. 17. Onken JE et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:833-842. 18. Macdougall IC et al. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(11):2075-2084. 19. Ikuta K, et al. *Int J Hematol.* 2019;109(1):41-49. 20. Van Wyck DB et al. *Obstet Gynecol.* 2007;110:267-278. 21. Breyman C et al. *J Perinat Med.* 2017;45:443-453. 22. Seid MH et al. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(4):435.e1-7. 23. Van Wyck DB et al. *Transfusion.* 2009;49:2719-2728. 24. Favrat B et al. *PLoS ONE.* 2014;9(4):e94217. 25. Breyman C et al. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101: 67-73. 26. Seid MH et al. *Anemia.* 2017;Article ID:9642027. 27. Allen RP et al. *Sleep Med.* 2011;12(9):906-913. 28. Trenkwalder C et al. *Mov Disord.* 2017;32(10):1478-1482. 29. Hedenus M et al. *Med Oncol.* 2014;31(12):302. 30. Bailie GR et al. *Hemodialysis Int.* 2010;14:47-54. 31. Geisser P and Banké-Bochita J. *Arzneim Forsch.* 2010;60(6a):362-372. 32. Barish CF et al. *Anemia.* 2012;Article ID:172104. 33. Hussain I et al. *Anemia.* 2013;Article ID:169107. 34. Onken JE et al. *Transfusion.* 2014;54:306-315. 35. Boormershine CS et al. *Rheumatol Ther.* 2018;5:271-281. 36. Anker S.D., et al. *NEJM* 2009; 361: 2436-48. 37. Ponikowski P, et al. *Eur Heart J* 2015; 36: 657-68. 38. Van Veldhuisen D.J., et al. *Circulation* 2017; 136: 1374-83. 39. Jankowska E.A., et al. *Eur Heart J.* 2021.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФЕРИНЖЕКТ® / FERINJECT®

Регистрационный номер: ЛРС-008848/10. Торговое наименование: ФЕРИНЖЕКТ® / FERINJECT®. Группировочное (химическое) наименование: железа карбоксималтозат. Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения 50 мг/мл. Показания к применению: лечение дефицита железа (включая железодефицитную анемию) в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть использованы. Диагноз должен быть подтвержден лабораторными исследованиями; лечение дефицита железа при необходимости быстрого восполнения уровня железа. Противопоказания: применение препарата Феринжект® противопоказано в следующих случаях: повышенная чувствительность к комплексу железа карбоксималтозата, раствору железа карбоксималтозата или к любому из компонентов препарата; анемия, не связанная с дефицитом железа, например, другая микроцитарная анемия; признаки перегрузки железом или нарушение утилизации железа; беременность (I триместр); детский возраст до 14 лет. С осторожностью: препарат Феринжект® следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью, острой или хронической инфекцией, астмой, экземой или атопическими аллергиями. Рекомендуется контролировать применение препарата Феринжект® у беременных женщин (II-III триместр). Побочное действие: нежелательные реакции, сообщения о которых были получены в ходе проведения клинических исследований, а также в постмаркетинговый период, встречающиеся часто (≥ 1/100 и < 1/10): гипофосфатемия, головная боль, головокружение, «приливы» крови к лицу, артериальная гипертензия, тошнота, реакция в области инъекции/инфузии. Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение / Компания, осуществляющая выпускающий контроль качества: Вифор (Интернэшнл) Инк., Рехенштрассе 37, CH-9014 Ст. Галлен, Швейцария. Организация, принимающая претензии потребителей: Представительство АО «Вифор (Интернэшнл) Инк.» (Швейцария); 125047, г. Москва, ул. Бутырский Вал, д. 10, здание А, этаж 15, офис 36а, БЦ «Белая Площадь»; телефон +7 (495) 766-25-25; электронная почта: info.mo@viforpharma.com; Интернет: www.viforpharma.ru. *Полная информация содержится в инструкции по применению.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

125047, Москва
ул. Бутырский Вал, д. 10
Тел.: +7 (495) 564-82-66
E-mail: info.mo@viforpharma.com
www.viforpharma.com

го двойного слепого РКИ AMBLE (ANZCTR registry ISRCTN22158788) планируется оценить влияние внутривенного введения карбоксимальтозата железа по сравнению с плацебо на концентрацию гемоглобина у пациентов с анемией, перенесших операции по поводу клапанной патологии, КШ или обширные вмешательства по поводу сосудистой патологии (планируется набрать 240 пациентов).

Результаты представленных исследований внесут большой вклад в оценку эффективности и безопасности периоперационного внутривенного введения препаратов железа у пациентов с ДЖ перед плановыми операциями на сердце и сосудах. Результаты завершённых клинических испытаний убедительно демонстрируют, что применение внутривенного карбоксимальтозата железа в периоперационном периоде у пациентов кардиохирургического профиля с целью коррекции ДЖ может не только улучшить клинические исходы в ближайшем и отдалённом периодах, но также ускорить восстановление пациентов, уменьшить сроки пребывания в стационаре после перенесённой операции и, следовательно, повысить экономическую эффективность хирургических вмешательств.

Следует отметить, что диагностика и лечение предоперационного ДЖ являются одним из трех компонентов концепции Менеджмента Крови Пациентов – подхода, цель которого – улучшение итогов медицинских вмешательств путем применения кровесберегающих технологий. В этой связи внедрение предоперационного

скрининга и лечения ДЖ до кардиохирургических вмешательств, сопряженных с большой кровопотерей, поможет в значительной степени улучшить их исходы. Внедрение этого подхода в терапии кардиохирургических пациентов представляется весьма перспективным, но не исключает необходимости проведения дальнейших более крупных клинических исследований.

Заключение

В настоящее время карбоксимальтозат железа является единственным внутривенным препаратом железа, положительные эффекты применения которого у пациентов с СН и у пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам, доказаны. Если рассматривать эту проблему с экономической точки зрения, то применение предоперационного скрининга и лечения ДЖ в кардиохирургии поможет сократить объемы трансфузий, частоту развития послеоперационных осложнений, в том числе инфекционных, и уменьшить длительность пребывания пациентов в стационаре, что в глобальном масштабе поможет существенно уменьшить социальные и экономические потери [25].

Статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании АО «ВИФОР ФАРМА».

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 10.04.23

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. Edited by B. de Benoist, E. McLean, I. Egli and M. Cogswell. - Geneva: WHO; 2008. - 40p. ISBN 978-92-4-159665-7
2. Safiri S, Kolahi A-A, Noori M, Nejadghaderi SA, Karamzad N, Brazzini NL et al. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Journal of Hematology & Oncology*. 2021;14(1):185. DOI: 10.1186/s13045-021-01202-2
3. Mareev V.Yu., Begrambekova Yu.L., Mareev Yu.V., Kobalava Zh.D., Karapetyan L.V., Galochkin S.A. et al. Iron deficiency in Russia heart failure patients. Observational cross-sectional multicenter study. *Kardiologiya*. 2022;62(5):4–8. [Russian: Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В., Кобалава Ж.Д., Карапетян Л.В., Галочкин С.А. и др. Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Данные наблюдательного одномоментного исследования. *Кардиология*. 2022;62(5):4–8]. DOI: 10.18087/cardio.2022.5.n2083
4. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):223–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000052622.51963.FC
5. Rizzo C, Carbonara R, Ruggieri R, Passantino A, Scrutinio D. Iron Deficiency: A New Target for Patients With Heart Failure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:709872. DOI: 10.3389/fcvm.2021.709872
6. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018;138(1):80–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099
7. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(12):2485–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.034
8. Hubert M, Gaudriot B, Biedermann S, Gouezec H, Sylvestre E, Bouzille G et al. Impact of Preoperative Iron Deficiency on Blood Transfusion in Elective Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019;33(8):2141–50. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.02.006
9. Immohr MB, Sugimura Y, Aubin H, Rellecke P, Boeken U, Lichtenberg A et al. Iron deficiency does not impair the outcome after elective coronary artery bypass and aortic valve procedures. *Journal of Cardiac Surgery*. 2021;36(2):542–50. DOI: 10.1111/jocs.15254
10. Piednoir P, Allou N, Driss F, Longrois D, Philip I, Beaumont C et al. Preoperative iron deficiency increases transfusion requirements and fatigue in cardiac surgery patients: a prospective observational study. *European Journal of Anaesthesiology*. 2011;28(11):796–801. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32834ad97b
11. Miles LF, Story DA. Blood and iron: associations with poor outcome after cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2020;124(1):1–3. DOI: 10.1016/j.bja.2019.09.019
12. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart

- failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(7):1737–44. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00613-6
13. Polyakova O.A., Klepikova M.V., Litvinova S.N., Isaakyan Yu.A., Ostroumova O.D. Iron deficiency and iron deficiency anemia in general medical practice. *Preventive Medicine*. 2022;25(12):127–34. [Russian: Полякова О.А., Клепикова М.В., Литвинова С.Н., Исаакян Ю.А., Остроумова О.Д. Проблема дефицита железа и железодефицитной анемии в общемедицинской практике. Профилактическая медицина. 2022;25(12):127–34]. DOI: 10.17116/profmed202225121127
 14. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical Recommendation - Iron deficiency anemia – 2021- 2022-2023 (09.09.2021). Av. at: disuria.ru/_id/10/1070_kr21D50MZ.pdf. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации - Железодефицитная анемия - 2021-2022-2023 (09.09.2021). Доступно на: http://disuria.ru/_id/10/1070_kr21D50MZ.pdf]
 15. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2013;34(11):827–34. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs377
 16. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(19):1958–66. DOI: 10.1001/jama.2017.5427
 17. McDonagh T, Macdougall IC. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(3):248–62. DOI: 10.1002/ehjhf.236
 18. Von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview. *JACC: Heart Failure*. 2019;7(1):36–46. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.07.015
 19. Nakazone MA, Machado MN, Otaviano AP, Rodrigues AMS, Cardinali-Neto A, Bestetti RB. Prognostic Significance of Chronic Kidney Disease (CKD-EPI Equation) and Anemia in Patients with Chronic Heart Failure Secondary to Chagas Cardiomyopathy. *Cardiology Research and Practice*. 2020;2020:1–7. DOI: 10.1155/2020/6417874
 20. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Di Martino A, Albanese G et al. An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(7):3651. DOI: 10.3390/ijms23073651
 21. Копылов F.Yu., Шчечкохихин D.Yu. Anemia in chronic heart failure. *Russian Medical Journal*. 2011;19(7):440–3. [Russian: Копылов Ф.Ю., Шчечкохихин Д.Ю. Анемии при хронической сердечной недостаточности. РМЖ. 2011;19(7):440–3]
 22. Karkouti K, Wijesundera DN, Beattie WS. Risk Associated With Preoperative Anemia in Cardiac Surgery: A Multicenter Cohort Study. *Circulation*. 2008;117(4):478–84. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.718353
 23. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *British Journal of Surgery*. 2015;102(11):1314–24. DOI: 10.1002/bjs.9861
 24. Klein AA, Collier TJ, Brar MS, Evans C, Hallward G, Fletcher SN et al. The incidence and importance of anaemia in patients undergoing cardiac surgery in the UK - the first Association of Cardiothoracic Anaesthetists national audit. *Anaesthesia*. 2016;71(6):627–35. DOI: 10.1111/anae.13423
 25. Golukhova E.Z., Kupryashov A.A., Khicheva G.A., Kuksina E.V., Volkova O.I., Kurilovich E.O. et al. Socio-economic assessment of patient blood management practical implementation in surgical treatment of coronary heart disease (I20–I25). *Kardiologiya*. 2021;61(3):77–86. [Russian: Голухова Е.З., Купряшов А.А., Хичева Г.А., Куксина Е.В., Волкова О.И., Курилович Е.О. и др. Оценка социально-экономических выгод от внедрения менеджмента крови пациентов в практику оперативных вмешательств по поводу ишемической болезни сердца (I20–I25). Кардиология. 2021;61(3):77–86]. DOI: 10.18087/cardio.2021.3.n1557
 26. Venturini E, Iannuzzo G, Di Lorenzo A, Cuomo G, D'Angelo A, Merone P et al. Short-term treatment of iron deficiency anemia after cardiac surgery. *IJC Heart & Vasculature*. 2022;40:101038. DOI: 10.1016/j.ijcha.2022.101038
 27. Padmanabhan H, Siau K, Nevill AM, Morgan I, Cotton J, Ng A et al. Intravenous iron does not effectively correct preoperative anaemia in cardiac surgery: a pilot randomized controlled trial. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2019;28(3):447–54. DOI: 10.1093/icvts/ivy226
 28. Karkouti K, Yip P, Chan C, Chawla L, Rao V. Pre-operative anaemia, intra-operative hepcidin concentration and acute kidney injury after cardiac surgery: a retrospective observational study. *Anaesthesia*. 2018;73(9):1097–102. DOI: 10.1111/anae.14274
 29. Rössler J, Schoenrath F, Seifert B, Kaserer A, Spahn GH, Falk V et al. Iron deficiency is associated with higher mortality in patients undergoing cardiac surgery: a prospective study. *British Journal of Anaesthesia*. 2020;124(1):25–34. DOI: 10.1016/j.bja.2019.09.016
 30. Zafrir B, Leviner DB, Saliba W, Sharoni E. Prognostic Interplay of Chronic Kidney Disease, Anemia, and Diabetes in Coronary Bypass Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2021;111(1):94–101. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.04.124
 31. Tramarin R, Pistuddi V, Maresca L, Pavesi M, Castelvechio S, Menicanti L et al. Patterns and determinants of functional and absolute iron deficiency in patients undergoing cardiac rehabilitation following heart surgery. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017;24(8):799–807. DOI: 10.1177/2047487317689975
 32. Hare GMT, Mazer CD. Anemia: Perioperative Risk and Treatment Opportunity. *Anesthesiology*. 2021;135(3):520–30. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003870
 33. Bhattacharya PT, Misra SR, Hussain M. Nutritional Aspects of Essential Trace Elements in Oral Health and Disease: An Extensive Review. *Scientifica*. 2016;2016:1–12. DOI: 10.1155/2016/5464373
 34. Hoes MF, Grote Beverborg N, Kijlstra JD, Kuipers J, Swinkels DW, Giepmans BNG et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function: Impaired contractility in iron-deficient cardiomyocytes. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(5):910–9. DOI: 10.1002/ehjhf.1154
 35. Stugiewicz M, Tkaczyszyn M, Kasztura M, Banasiak W, Ponikowski P, Jankowska EA. The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: experimental evidence and clinical implications: Iron deficiency and skeletal muscles. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(7):762–73. DOI: 10.1002/ehjhf.467
 36. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SLA, Culliford L, Angelini GD. Increased Mortality, Postoperative Morbidity, and Cost After Red Blood Cell Transfusion in Patients Having Cardiac Surgery. *Circulation*. 2007;116(22):2544–52. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.698977
 37. Garrido-Martin P, Nassar-Mansur MI, De La Llana-Ducros R, Virgos-Aller TM, Fortuñe PMR, Avalos-Pinto R et al. The effect of intravenous and oral iron administration on perioperative anaemia and transfusion requirements in patients undergoing elective cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2012;15(6):1013–8. DOI: 10.1093/icvts/ivs344
 38. Chau M, Richards T, Evans C, Butcher A, Collier T, Klein A. The UK Cardiac and Vascular Surgery Interventional Anaemia Response (CAVIAR) Study: protocol for an observational cohort study to determine the impact and effect of preoperative anaemia management in cardiac and vascular surgical patients. *BMJ Open*. 2017;7(4):e014872. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-014872
 39. Jabagi H, Boodhwani M, Tran DT, Sun L, Wells G, Rubens FD. The Effect of Preoperative Anemia on Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Propensity-Matched Analysis. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019;31(2):157–63. DOI: 10.1053/j.semtcvs.2018.09.015
 40. Muñoz M, Acheson AG, Bisbe E, Butcher A, Gómez-Ramírez S, Khalafallah AA et al. An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures. *Anaesthesia*. 2018;73(11):1418–31. DOI: 10.1111/anae.14358
 41. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H et al. International consensus statement on the peri-operative manage-

- ment of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017;72(2):233–47. DOI: 10.1111/anae.13773
42. Spahn DR, Schoenrath F, Spahn GH, Seifert B, Stein P, Theusinger OM et al. Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial. *The Lancet*. 2019;393(10187):2201–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32555-8
 43. Meybohm P, Westphal S, Ravn HB, Ranucci M, Agarwal S, Choorapoikayil S et al. Perioperative Anemia Management as Part of PBM in Cardiac Surgery – A Narrative Updated Review. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2020;34(4):1060–73. DOI: 10.1053/jvca.2019.06.047
 44. Kloeser R, Buser A, Bolliger D. Treatment Strategies in Anemic Patients Before Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2023;37(2):266–75. DOI: 10.1053/jvca.2022.09.085
 45. Ambrosy AP, Lewis GD, Malhotra R, Jones AD, Greene SJ, Fudim M et al. Identifying responders to oral iron supplementation in heart failure with a reduced ejection fraction: a post-hoc analysis of the IRONOUT-HF trial. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2019;20(4):223–5. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000736
 46. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical Recommendation. Chronic heart failure. Av. at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN-unlocked.pdf. 2020. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. 2020. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN-unlocked.pdf]
 47. Ng O, Keeler BD, Mishra A, Simpson JA, Neal K, Al-Hassi HO et al. Iron therapy for preoperative anaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;12(12):CD011588. DOI: 10.1002/14651858.CD011588.pub3
 48. Kong R, Hutchinson N, Hill A, Ingoldby F, Skipper N, Jones C et al. Randomised open-label trial comparing intravenous iron and an erythropoiesis-stimulating agent versus oral iron to treat preoperative anaemia in cardiac surgery (INITIATE trial). *British Journal of Anaesthesia*. 2022;128(5):796–805. DOI: 10.1016/j.bja.2022.01.034
 49. Klein AA, Chau M, Yeates JA, Collier T, Evans C, Agarwal S et al. Preoperative intravenous iron before cardiac surgery: a prospective multicentre feasibility study. *British Journal of Anaesthesia*. 2020;124(3):243–50. DOI: 10.1016/j.bja.2019.11.023
 50. Peel JK, Trudeau J, Tano R, Jadunandan S, Callum J, Moussa F et al. Determining Optimal Treatment to Correct Preoperative Anemia and Reduce Perioperative Allogeneic Blood Transfusions in Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2021;35(9):2631–9. DOI: 10.1053/jvca.2020.12.044
 51. Xu H, Duan Y, Yuan X, Wu H, Sun H, Ji H. Intravenous Iron Versus Placebo in the Management of Postoperative Functional Iron Deficiency Anemia in Patients Undergoing Cardiac Valvular Surgery: A Prospective, Single-Blinded, Randomized Controlled Trial. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019;33(11):2941–8. DOI: 10.1053/jvca.2019.01.063
 52. Chau M. An observational study to determine the impact and effect of preoperative anaemia management in cardiac and vascular surgical patients: The UK CAVIAR Study. [DOI: 10.1186/ISRCTN55032357]
 53. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H et al. Rationale and design of Ferinject® Assessment in patients with IRON deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(11):1084–91. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp140
 54. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *European Heart Journal*. 2015;36(11):657–68. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu385
 55. Anker SD, Kirwan B-A, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis: Outcomes in iron-deficient heart failure patients. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):125–33. DOI: 10.1002/ejhf.823
 56. Corsi F, Pasquini A, Guerrera M, Bevilacqua F, Taccheri T, Antonucci ME et al. Single shot of intravenous iron in cardiac surgery: The ICARUS study. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2023;84:111009. DOI: 10.1016/j.jclinane.2022.111009
 57. Houry M, Tohme J, Sleilaty G, Jabbour K, Bou Gebrael W, Jebara V et al. Effects of ferric carboxymaltose on hemoglobin level after cardiac surgery: A randomized controlled trial. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2023;42(1):101171. DOI: 10.1016/j.accpm.2022.101171
 58. Nugara C, Vitale G, Caccamo G, Sarullo S, Giallauria F, Di Franco A et al. Effect of intravenous iron replacement therapy on exercise capacity in iron deficient anemic patients after cardiac surgery. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2020;90(1):33–7. DOI: 10.4081/monaldi.2020.1196
 59. Peters F, Eveslage M, Gallitz I, Wempe C, Meybohm P, Van Aken HK et al. Post-Operative Iron Carboxymaltose May Have an Effect on Haemoglobin Levels in Cardiothoracic Surgical Patients on the ICU - an Observational Pilot Study about Anaemia Treatment with Intravenous Iron. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2018;45(1):42–6. DOI: 10.1159/000481143