

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ



Рандомизированное исследование изомальтозата железа в сопоставлении с железом (III) гидроксид сахарозным комплексом у пациентов с железodefицитной анемией

Ричард Дерман¹ | Элой Роман² | Мануэль Р. Модино³ | Морин М. Ачебе⁴ | Ларс Л. Томсен⁵ | Майкл Ауэрбах⁶

¹Университет Томаса Джефферсона, Филадельфия, Пенсильвания, США; ²Научно-исследовательский центр Lakes Research, Майами-Лейкс, Флорида, США; ³Центр клинических исследований Аризоны ³ACRC, Тусон, Аризона, США; ⁴Отделение гематологии, Больница Бригама и женщин, Институт рака Даны Фарбер, Бостон, Массачусетс, США; ⁵Отделение клинических и неклинических исследований, Pharmacosmos A/S, Хольбек, Дания; ⁶Школа медицины Университета Джорджтауна, Вашингтон, округ Колумбия, США

Автор для корреспонденции
Ричард Дерман, дипломированный врач, магистр общественного здравоохранения (MPH), член Американского колледжа акушеров и гинекологов (FACOG), проректор Global Affairs, директор по глобальным исследованиям в области здравоохранения, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Университет Томаса Джефферсона, Филадельфия, Пенсильвания, США.
Электронная почта: richardderman@gmail.com

Аннотация

Железodefицитная анемия (ЖДА) наблюдается в случае многих хронических заболеваний, в то время как применение внутривенных (ВВ) препаратов железа представляет собой быстрый и эффективный способ восполнения дефицита железа. Настоящее исследование нацелено на сопоставление эффективности и безопасности изомальтозата железа и железа (III) гидроксид сахарозного комплекса у пациентов с ЖДА, у которых наблюдается непереносимость пероральных препаратов железа или такая форма анемии, которая не поддавалась лечению с помощью подобных препаратов. Исследование было открытым, сравнительным, многоцентровым. Пятьсот одиннадцать пациентов с ЖДА различной этиологии были рандомизированы 2:1 для получения изомальтозата железа или железа (III) гидроксид сахарозного комплекса и затем наблюдались в течение 5 недель. При расчете кумулятивной дозы изомальтозата железа учитывалась масса тела и уровень гемоглобина (Hb); доза препарата вводилась либо в виде инфузии по 1 000 мг в течение более чем 15 минут, либо в виде инъекции по 500 мг в течение 2 минут. Кумулятивная доза железа (III) гидроксид сахарозного комплекса рассчитывалась по формуле Ганзони и вводилась в виде повторных инфузий по 200 мг в течение 30 минут. Средняя кумулятивная доза изомальтозата железа составляла 1 640,2 (стандартное отклонение (СО): 357,6) мг, а железа (III) гидроксид сахарозного комплекса – 1 127,9 (СО: 343,3) мг. Первичной конечной точкой было повышение уровня Hb > 2 г/дл по сравнению с уровнем на момент включения в исследование у определенной доли пациентов в период с 1 по 5 неделю. При достижении первичной конечной точки подтвердилась как не меньшая эффективность, так и более высокая эффективность препарата, при этом в случае применения изомальтозата железа требовалось более короткое время для повышения уровня Hb > 2 г/дл. В плане всех параметров биохимической эффективности при применении изомальтозата железа было обнаружено более быстрое и/или более заметное улучшение результатов. Оба препарата хорошо переносились; 0,6% пациентов испытали серьезную неблагоприятную реакцию на препарат. Изомальтозат железа с большей эффективностью, чем железа (III) гидроксид сахарозный комплекс, способствовал быстрому повышению уровня Hb. Кроме того, изомальтозат железа имеет и другое преимущество перед железом (III) гидроксид сахарозным комплексом, поскольку допускает введение более высокой кумулятивной дозы за меньшее количество процедур. Оба препарата хорошо переносились у широкой совокупности пациентов с ЖДА.

1 | ВВЕДЕНИЕ

Железodefицитная анемия (ЖДА) является распространенной проблемой, связанной со многими хроническими заболеваниями, включая хроническую почечную недостаточность (ХПН)¹, рак², инфекции³, хроническую сердечную недостаточность (ХСН)⁴, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)⁵, и бариатрические процедуры⁶. ЖДА также часто наблюдается у недавно родивших женщин⁷ или женщин, страдающих обильными менструальными кровотечениями⁸. Согласно Международным рекомендациям⁹⁻¹¹ в качестве предпочтительного варианта следует использовать внутривенное введение препаратов железа, если пероральные препараты железа неэффективны или не переносятся пациентом вследствие недостаточной абсорбции, несоблюдения предписанного врачом режима терапии, непереносимости препарата либо при высокой потребности в железе. Препараты железа для внутривенного применения считаются более эффективным, лучше переносятся и повышают качество жизни (КЖ) в большей степени, чем пероральные железосодержащие препараты. Таким образом, внутривенное введение препаратов железа позволяет более эффективно восполнить дефицит железа, гарантировать большую приверженность пациентов к лечению, сократить количество посещений врача и обеспечить большее удобство. Изомальтозат железа является одним из новейших препаратов железа для внутривенного применения. Он был первоначально выпущен на фармацевтический рынок в Европе в 2010 году; в его состав входят железо и углеводные фрагменты, надежно связывающие молекулы железа в рамках матричной структуры. Именно матричная структура обеспечивает контро-

лируемое и медленное высвобождение железа и его перенос железосвязывающими белками, что позволяет избежать потенциальной токсичности вследствие высвобождения лабильного железа¹². Предыдущие опубликованные данные демонстрируют высокую безопасность и эффективность изомальтозата железа при применении среди различных групп пациентов при сравнении их с другими препаратами¹³⁻²². В предыдущем исследовании сравнивалась эффективность карбоксимальтозы железа по сравнению с железом (III) гидроксид сахарозным комплексом у пациентов с ВЗК²³, в то время как изомальтозат железа сравнивался с железом (III) гидроксид сахарозным комплексом при их применении среди пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН)¹³. Настоящее исследование является первым прямым сравнительным исследованием изомальтозата железа и железа (III) гидроксид сахарозного комплекса в более широком контексте, не ограниченном группой пациентов с ХПН. Целью настоящего исследования было сравнение эффективности и безопасности изомальтозата железа и железа (III) гидроксид сахарозного комплекса при их введении пациентам с ЖДА различной этиологии.

2 | ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

2.1 | Дизайн исследования

Настоящее исследование представляло собой проспективное, сравнительное, открытое, рандомизированное многоцентровое исследование о не меньшей эффективности препарата, предусматривавшее 7-12 посещений пациентами врача в течение 5 недель.

Протокол и поправки к нему были одобрены соответствующими Экспертными советами организации, исследование проводилось в соответствии с Правилами проведения качественных клинических исследований и Хельсинкской декларацией 1975 года, в редакции от 2008 года. Исследование было зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (NCT02130063). Все пациенты дали письменное информированное согласие на научный анализ их данных.

2.2 | Участники

Исследование было проведено на 48 площадках в Соединенных Штатах. В исследование были включены пациенты старше 18 лет с умеренной и тяжелой степенью ЖДА различной этиологии и с документально подтвержденным анамнезом непереносимости перорального железа или невосприимчивостью к пероральному железу, Hb <11,0 г/дЛ, уровень насыщения трансферрина (TSAT) <20% и s-ферритин <100 нг/мЛ. Критерии включения и невключения приведены в Таблице S1 в разделе «Дополнительная информация».

2.3 | Вмешательства

Пациенты были рандомизированы 2:1 для приема либо изомальтозата железа (Monofer[®], Pharmacosmos A/S, Хольбек, Дания), либо железа (III) гидроксид сахарозного комплекса (Venofer[®], Vifor Pharma, Глаттбругг, Швейцария). Кумулятивная доза изомальтозата железа (1 000 мг, 1 500 мг или 2 000 мг) зависела от уровня Hb и массы тела; 1 000 мг (Hb ≥10 г/дЛ для пациентов с массой тела менее 70 кг), 1 500 (Hb ≥10 г/дЛ, ≥70 кг или Hb <10 г/дЛ, <70 кг) или 2 000 (Hb <10 г/дЛ, ≥70 кг). Тысяча миллиграммов препарата вводилась в виде разовой дозы, тогда как дозы по 1 500 и 2 000 мг железа вводились в два приема с разницей в одну неделю; 1 000 + 500 мг или 1 000 + 1 000 мг, соответственно. Инфузии по 1 000 мг разбавлялись в 100 мл 0,9% хлорида натрия и вводились в течение примерно 15 минут. 500 мг в виде болюсной инъекции вводились в неразбавленном виде в течение приблизительно 2 минут. В соответствии с инструкцией по применению препарата, прилагающейся к железу (III) гидроксид сахарозному комплексу, кумулятивная доза железа (III) гидроксид сахарозного комплекса рассчитывалась по формуле Ганзони следующим образом: кумулятивная доза железа (мг) = [масса тела (кг) × (целевой уровень Hb – фактический уровень Hb (г/дЛ))] × 2,4 + 500 мг депо железа²⁴. Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс вводился в виде инфузии 200 мг препарата в течение примерно 30 минут до двух раз в неделю в соответствии с инструкцией по применению препарата^{25,26}. Максимальная кумулятивная доза железа (III) гидроксид сахарозного комплекса составляла 2 000 мг. Во время исследования не допускался прием других железосодержащих добавок, помимо исследуемого препарата, переливание крови и эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП).

2.4 | Цель и конечные точки

Согласно дизайну исследования, главной целью являлась оценка и сравнение изомальтозата железа и железа (III) гидроксид сахарозного комплекса с точки зрения их способности повышать уровень Hb у пациентов с ЖДА, когда пероральные препараты железа оказывались неэффективными или не могли использоваться, или когда имелась клиническая потребность в быстром восполнении дефицита железа. Первичной конечной точкой эффективности было повышение уровня Hb > 2 г/дЛ по сравнению с исходным уровнем у определенной доли пациентов в период с 1 по 5 неделю. Вторичные конечные точки эффективности предполагали оценку времени, необходимого для достижения уровня Hb > 2 г/дЛ и изменения концентрации Hb, s-ферритина, TSAT и s-железа, а также повышение общего показателя качества жизни (КЖ) (Краткий опросник по оценке состояния здоровья из 36 пунктов (SF-36)). Конечные точки безопасности представляли собой оценку количества пациентов, которые испытали какую-либо нежелательную лекарственно-индуцированную реакцию (НЛР), и получение лабораторных показателей безопасности (полный гематологический анализ, концентрация s-натрия, s-калия, s-кальция, s-фосфата, s-мочевина, s-креатинина, альбумина, s-глобулина, s-билирубина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и S-реактивного белка). При исследовании первичной конечной точ-

ки во внимание принималась меньшая эффективность препарата. Кроме того, если 95%-ный доверительный интервал (ДИ) был во всех случаях выше 0, то это свидетельствовало о статистически значимой большей эффективности на уровне 5%. При этом должно было быть рассчитано р-значение, связанное с оценкой большей эффективности. Остальные конечные точки были проверены с точки зрения большей эффективности препарата.

2.5 | Объем выборки и рандомизация

Методика рандомизации путем разделения участников на подгруппы использовалась при назначении пациентам в соотношении 2:1 изомальтозата железа или железа (III) гидроксид сахарозного комплекса. Рандомизация пациентов при их разделении на группы лечения проводилась на основе установленного уровня Hb (Hb <10,0 г/дЛ и Hb ≥10 г/дЛ) и характера заболевания (онкологическое, гастроэнтерологическое, гинекологическое заболевание и др.).

Такие параметры исследования, как рандомизация 2:1 и двусторонний уровень значимости 5% обусловили статистическую мощность исследования порядка 90%, что позволило продемонстрировать не меньшую эффективность препарата (абсолютный предел не меньшей эффективности - 12,5%). Поскольку исследование было разработано с целью демонстрации не меньшей эффективности, требовалось, чтобы исследование полной анализируемой популяции (ПАП) и популяции по протоколу (ПП) позволяли сделать аналогичные выводы. Таким образом, обе линии анализа должны были иметь равную статистическую мощность. Предполагалось, что значительное отклонение от протокола будет наблюдаться примерно в 10% случаев, поэтому в общей сложности должно было быть рандомизировано 500 пациентов.

2.6 | Статистические методы

При анализе были использованы следующие наборы данных (Рисунке S1 в разделе «Дополнительная информация»).

Рандомизированная популяция пациентов (N = 511) включала в себя тех, кто был рандомизирован в ходе исследования. Популяция безопасности (N = 501) включала в себя рандомизированных пациентов, которые получали, по меньшей мере, одну дозу исследуемого препарата. Полная анализируемая популяция (ПАП) (N = 491) включала в себя рандомизированных пациентов, которые получали, по меньшей мере, одну дозу исследуемого препарата и прошли, по меньшей мере, один анализ на выявление уровня Hb после первичного анализа при включении в исследование. Популяция по протоколу (ПП) (N = 454) включала в себя всех пациентов ПАП, у которых не наблюдалось серьезного отклонения от протокола, имеющего клиническую значимость.

Для сравнения пропорции пациентов, у которых повысился уровень Hb > 2 г/дЛ на каком-либо этапе лечения, использовалось различие рисков. Были определены значения различия рисков и связанного с ним 2-стороннего 95%-ного ДИ разницы в процентах пациентов, рассчитанный по методу Ньюкомба, которые были скорректированы с учетом групп пациентов по методу Кохрана-Мантеля-Хензеля. Меньшая эффективность изомальтозата железа по сравнению с железом (III) гидроксид сахарозным комплексом могла быть установлена в случае, если нижняя граница 95%-ного ДИ была выше -12,5%. Большая эффективность могла быть установлена в том случае, если нижняя граница 95%-ного ДИ была выше 0, и было рассчитано р-значение, связанное с проверкой большей эффективности препарата. Первичный анализ проводился повторно по популяции по протоколу. Первичные данные относительно эффективности препарата были сведены в виде таблицы с использованием числовых значений, среднего значения, стандартного отклонения (СО), минимального значения, максимального значения и 95%-ного доверительного интервала (ДИ).

Для сравнения средних изменений уровней Hb, s-ферритина, TSAT, s-железа и оценки КЖ использовалась модель со смешанными эффектами для повторных измерений (МСЭПИ), в которой в качестве факторов использовались препарат, количество посещений, лечение, полученное в рамках посещения, и подгруппы пациентов, а исходные значения – в качестве ковариат. Все тесты были двусторонними, а

ТАБЛИЦА 1 Исходные данные пациентов, полная анализируемая популяция

	Изомальтозат железа (n = 330)	Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (n = 161)	Итого (N = 491)
Возраст (лет)			
Среднее значение (СО)	49 (16)	47 (15)	48 (16)
Медиана (Минимум; Максимум)	45 (19; 95)	44 (19; 87)	45 (19; 95)
Пол (N,%)			
Женщины	297 (90,0)	146 (90,7)	443 (90,2)
Мужчины	33 (10,0)	15 (9,3)	48 (9,8)
Расовая принадлежность (N, %)			
Европеоиды	208 (63,0)	99 (61,5)	307 (62,5)
Негроиды или афро-американцы	111 (33,6)	54 (33,5)	165 (33,6)
Монголоиды	2 (0,6)	1 (0,6)	3 (0,6)
Прочее	9 (2,7)	7 (4,3)	16 (3,3)
Масса тела (кг)			
Среднее значение (СО)	86 (23)	82 (21)	85 (23)
Медиана (Минимум; Максимум)	84 (50; 209)	79 (50; 152)	81 (50; 209)
Характер заболевания, обусловившего ЖДА (N,%)			
Гинекологическое заболевание	158 (47,9)	79 (49,1)	237 (48,3)
Гастроэнтерологическое заболевание	111 (33,6)	53 (32,9)	164 (33,4)
Онкологическое заболевание	6 (1,8)	3 (1,9)	9 (1,8)
Прочее	55 (16,7)	26 (16,1)	81 (16,5)

уровень значимости составлял 0,05. Исходные параметры и данные относительно безопасности были отображены описательно.

3 | РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 | Пациенты

Нами было проведено обследование 1 112 пациентов, из которых 511 были рандомизированы 2:1 с включением их в группу тех, кто должен был принимать изомальтозат железа (342), или в группу тех, кто должен был принимать железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (169). Из 511 пациентов, включенных в исследование, 469 (92%) участников завершили исследование.

Подробная информация о распределении пациентов представлена в разделе «Дополнительная информация» на Рисунке S1. Анкетные данные и исходные характеристики пациентов приведены в Таблице 1. Лабораторные переменные, полученные на этапе включения в исследование, приведены в Таблице SII в разделе «Дополнительная информация». Общие исходные параметры были сопоставимы между группами лечения (Таблица 1, Таблица SII в разделе «Дополнительная информация»).

3.2 | Прием препаратов железа

В общей сложности 333 пациента получали установленную дозу изомальтозата железа и 168 – железа (III) гидроксид сахарозного комплекса. В группе пациентов, которым был назначен изомальтозат железа, пациенты получали препарат в 1 или 2 приема, а в группе пациентов, получавших железа (III) гидроксид сахарозный комплекс – в 1-10 приемов, причем подавляющее большинство из них нуждалось в 5-9 приемах препарата (> 96%). Средняя (СО) плановая доза изомальтозата железа и железа (III) гидроксид сахарозного комплекса составляла 1 663,7 (312,1) и 1 203,2 (279,7) мг, соответственно, а фактическая средняя (СО) доза составляла 1 640,2 (СО: 357,6) и 1 127,9 (343,3) мг, соответственно.

3.3 | Результаты эффективности

3.3.1 | Изменение уровня гемоглобина

Первичный анализ (пропорция пациентов, у которых повысился уровень Hb > 2 г/дл по сравнению с исходным значением в период с 1-й по 5-ю неделю) проводился среди пациентов ПАП (N = 491) и ПП (N = 454).

Сводные результаты первичного анализа эффективности среди пациентов ПАП и ПП представлены в Таблице 2. В группе

пациентов, принимавших изомальтозат железа, было больше респондентов по сравнению с группой, принимавшей железа (III) гидроксид сахарозный комплекс с различием рисков на уровне 16,7% в ПАП и 15,9% в ПП. Поскольку нижний предел 95%-ного ДИ различия рисков был выше -12,5% как в ПАП, так и в ПП, можно сделать вывод о неменьшей эффективности изомальтозата железа по сравнению с железа (III) гидроксид сахарозным комплексом.

Поскольку неменьшая эффективность препарата была доказана, был проведен запланированный заранее тест на большую эффективность, который также подтвердил превосходящую эффективность изомальтозата железа по отношению к железа (III) гидроксид сахарозному комплексу ($p < 0,0001$, Таблица 2).

В ПАП наиболее значительное повышение уровня Hb по сравнению с исходным значением в период с 1-й по 5-ю неделю [среднее значение (СО)] составляло 2,74 (1,32) г/дл в группе, принимавшей

ТАБЛИЦА 2 Анализ пропорции пациентов, у которых повысился уровень Hb > 2 г/дл

Повышение Hb > 2 г/дл	Изомальтозат железа	Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс
ПАП (N,%)	330 (100,0)	161 (100,0)
Респонденты, E/n (%)	226/330 (68,5)	83/161 (51,6)
Различие рисков (95%-ный ДИ) (%)	16,7 (7,5; 25,7)	
Тест на большую эффективность, р-значение	<0,0001	
Данные ПП (N, %)	311 (100,0)	143 (100,0)
Респонденты, E/n (%)	218/311 (70,1)	77/143 (53,8)
Различие рисков (95%-ный ДИ) (%)	15,9 (6,3; 25,4)	
Тест на большую эффективность, р-значение	0,0002	

Сокращения: ПАП, полная анализируемая популяция; ПП, популяция по протоколу; N, количество пациентов в анализируемой популяции; E, число пациентов, у которых повысился уровень Hb ≥ 2 г/дл; n, число пациентов без пропущенных значений.

Можно сделать вывод относительно неменьшей эффективности препарата, если нижняя граница 95%-ного ДИ была выше -0,125. Различие рисков, скорректированное на подгруппы пациентов с использованием метода Кохрана-Мантеля-Хензеля, р-значения на основе критерия Хи-квадрат Кохрана-Мантеля-Хензеля, скорректированного на подгруппы пациентов.

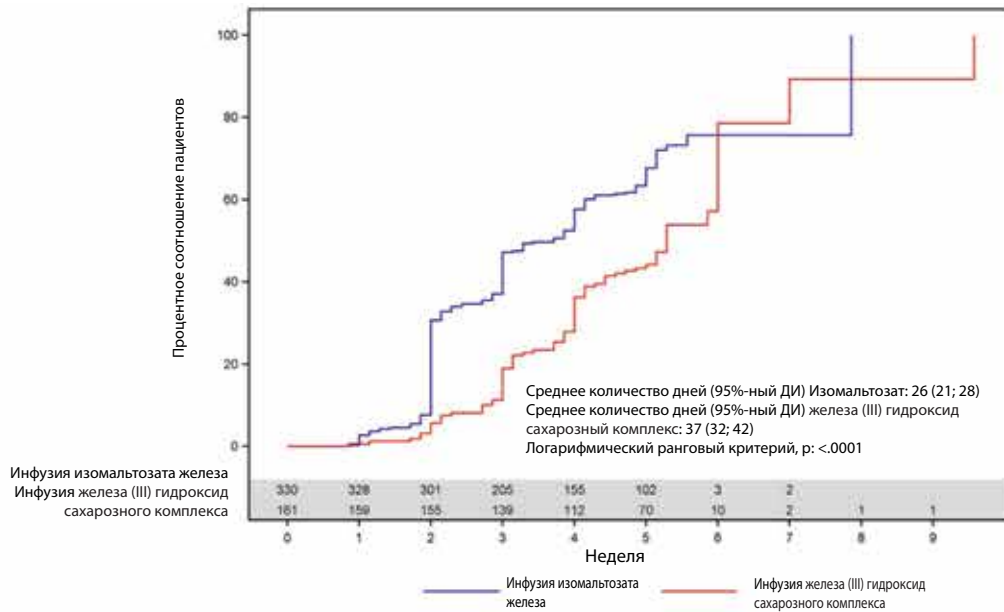


РИСУНОК 1 График времени Каплана-Мейера, демонстрирующий повышение уровня гемоглобина > 2 г/дЛ, ПАП.

изомальтозат железа, и 2,20 (1,20) г/дЛ в группе, принимавшей железа (III) гидроксид сахарозный комплекс. Динамика повышения уровня Hb в ПП сопоставима с данными, свидетельствующими о большей эффективности изомальтозата железа по сравнению с железом (III) гидроксид сахарозным комплексом.

Среднее время до начала повышения уровня Hb > 2 г/дЛ составило 26 дней в группе, принимавшей изомальтозат железа, и 37 дней в группе, принимавшей железа (III) гидроксид сахарозный комплекс. График времени Каплана-Мейера, демонстрирующий повышение уровня гемоглобина, приведен на Рисунке 1.

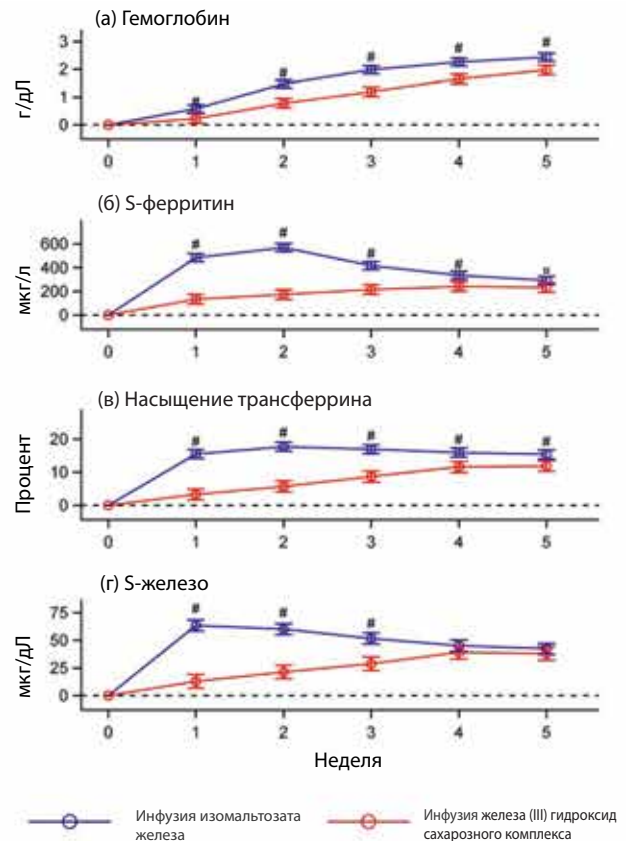
Анализ времени до начала повышения уровня Hb > 2 г/дЛ позволит установить статистически значительно более короткое время, потребовавшееся для повышения уровня Hb ≥ 2 г/дЛ в группе, принимавшей изомальтозат железа, по сравнению с группой, принимавшей железа (III) гидроксид сахарозный комплекс; отношение пределов функций риска (ОПФР) (95%-ный ДИ) – 2,488 (1,916; 3,230) ($p < 0,0001$).

Изменение по сравнению с исходным уровнем Hb было статистически значительно выше в случае пациентов, принимавших изомальтозат железа, в сравнении с группой, получавшей железа (III) гидроксид сахарозный комплекс, в каждый момент времени ($p < 0,0001$) (Таблица 2, Рисунок 2); аналогичные результаты были получены в подгруппах пациентов с гинекологическими и гастроэнтерологическими заболеваниями (раздел «Дополнительная информация», Рисунок S2).

3.3.2 | Изменение уровня s-ферритина, насыщения трансферрина и s-железа

Эти вторичные анализы результатов были проведены в ПАП (N = 491).

У одного пациента в группе, получавшей изомальтозат железа, обнаружилась концентрация s-ферритина на 2 неделе > 100000 нг/мл, в результате был проведен анализ с исключением этого выпадающего значения (Раздел «Дополнительная информация», Таблица SIII, Рисунок 2). Исключение этого крайнего значения из анализа повторных измерений показало статистически более значительное изменение по сравнению с исходным уровнем в концентрации s-ферритина в группе, получавшей изомальтозат железа, по сравнению с группой, получавшей железа (III) гидроксид сахарозный комплекс, во всех временных точках ($p < 0,002$). Анализ, включающий в себя выпадающие значения, представлен в Таблице SIV в разделе «Дополнительная информация». Изменение по сравнению с исходным уровнем TSAT и s-железа статистически выше было в группе, получавшей изомальтозат железа, по сравнению с группой, получавшей железа (III) гидроксид сахарозный комплекс, в каждый анализируемый момент времени ($p < 0,0001$) и на 1, 2 и 3 неделе ($p < 0,0001$), соответственно (раздел «Дополнительная информация», Таблица SIII, Рисунок 2).



Оценки (среднее значение и 95%-ный ДИ) на основе модели со смешанными эффектами повторных измерений, в которой препарат, неделя и подгруппы используются в качестве факторов, а взаимосвязь препарата*недели и исходное значение – как ковариаты (#) $p < 0,001$
 S-ферритин: Приблизительное выпадающее значение (> 100000 мкг/л) исключено

РИСУНОК 2 Динамика изменения уровня гемоглобина, s-ферритина, насыщения трансферрина и s-железа в соответствии с группой лечения, ПАП.

3.3.3 | Изменение качества жизни

Изменение КЖ оценивалось в ПАП (N = 491).

В обеих группах лечения показатели SF-36 по восьми параметрам здоровья, а также показатели по двум комплексным шкалам оценки повысились по сравнению с исходным уровнем ко 2 и 5 неделе, при этом не наблюдалось различий между группами лечения (раздел «Дополнительная информация», Рисунок S3).

3.3.4 | Безопасность

Результаты анализа безопасности были получены с использованием набора данных анализа безопасности (N = 501).

В группе, получавшей изомальтозат железа, 75 пациентов (22,5%) пожаловались на 137 случаев НЛР (т.е. на нежелательные эффекты, связанные с лечением), а в группе, получавшей железа (III) гидроксид сахарозный комплекс, у 29 пациентов (17,3%) отмечалось 86 случаев НЛР (p > 0,05).

В группе, получавшей изомальтозат железа (7,5%), наблюдалось больше нарушений со стороны кожи и подкожной клетчатки, чем в группе, получавшей железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (3,0%).

Расстройства нервной системы и желудочно-кишечные расстройства чаще встречались в группе, получавшей железа (III) гидроксид сахарозный комплекс, чем в группе, получавшей изомальтозат железа. Среди расстройств нервной системы утрата вкусовой чувствительности чаще встречалась в группе, получавшей железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (2,4%), чем в группе, получавшей изомальтозат железа (0,6%). Что касается желудочно-кишечных расстройств, то больше пациентов в группе, получавшей железа (III) гидроксид сахарозный комплекс, чем в группе, получавшей изомальтозат железа, жаловались на тошноту, рвоту, диарею и диспепсию. Упадок сил отмечался у 1,2% пациентов в группе, получавшей железа (III) гидроксид сахарозный комплекс, и ни у одного пациента в группе, получавшей изомальтозат железа. О развитии гипофосфатемии сообщалось как о НЛР в 1,5% случаев в группе, получавшей изомальтозат железа, и не сообщалось в группе, получавшей железа (III) гидроксид сахарозный комплекс.

Серьезные нежелательные реакции (СНР) (тяжелая одышка и зудящая сыпь у одного пациента и синкопальное состояние средней тяжести также у одного пациента) отмечались у 0,6% пациентов в группе, принимавшей изомальтозат железа. В группе, принимавшей железа (III) гидроксид сахарозный комплекс, 0,6% пациентов также сообщали о СНР (тяжелой анафилактической реакции).

Один пациент в группе, получавшей изомальтозат железа, умер во время проведения исследования. Событие было определено как остановка дыхания и остановка сердца, что объяснялось основным имевшимся заболеванием – болезнью сердца – и не было связано с приемом исследуемого препарата.

4 | ОБСУЖДЕНИЕ

За пределами США изомальтозат железа был одобрен в более чем 30 странах мира для лечения дефицита железа, когда пероральные препараты железа оказываются неэффективными или не могут применяться, или когда существует клиническая потребность в быстром восполнении дефицита железа. Целью настоящего исследования была оценка эффективности и безопасности изомальтозата железа для внутривенного введения по сравнению с железа (III) гидроксид сахарозный комплексом у пациентов с ЖДА. Сильная сторона настоящего исследования заключалась в том, что в него была включена широкая совокупность пациентов, страдавших ЖДА различной этиологии. В эту совокупность входила значительная доля женщин в преклимактерическом возрасте, страдавших меноррагией, которые в остальном были вполне здоровы. Кроме того, диагноз ЖДА был подтвержден у всех пациентов, поскольку критерием включения в исследование был низкий уровень Hb, TSAT и s-ферритина (Hb <11,0 г/дЛ, TSAT <20% и s-ферритин <100 нг/мл). Средняя кумулятивная доза изомальтозата железа составляла 1 640,2 (СО: 357,6) мг, а железа (III) гидроксид сахарозного комплекса – 1 127,9 (СО: 343,3) мг. Разница между указанными кумулятивными дозами отражает возможности определения схемы приема двух препаратов железа для внутривенного введения, причем изомальтозат железа имеет преимущество перед железа (III) гидроксид сахарозный комплексом, поскольку в его случае требуется меньшее количество процедур и, следовательно,

более короткий период лечения для достижения более высокой и клинически необходимой дозы железа. Кумулятивная доза изомальтозата железа рассчитывалась по упрощенной формуле дозирования на основе исходных значений Hb и массы тела, тогда как кумулятивная доза в случае железа (III) гидроксид сахарозного комплекса рассчитывалась по формуле Ганзони. Следует отметить, что ранее было показано, что доза, рассчитанная по формуле Ганзони, недостаточна для удовлетворения потребности организма в железе^{17,27}; так, в рамках предшествующего исследования, в которое были включены пациенты с ВЗК, страдавшие ЖДА, сравнение упрощенной схемы дозирования карбоксимальтозы железа с рассчитанными по формуле Ганзони дозами железа (III) гидроксид сахарозного комплекса показало, что упрощенная схема дозирования более эффективна и лучше соответствует требованиям лечения²³.

При анализе первичной конечной точки доля пациентов, у которых по сравнению с исходным уровнем концентрация Hb повысилась > 2 г/дЛ в период с 1 по 5 неделю, как наименьшая эффективность, так и большая эффективность препарата была подтверждена в случае изомальтозата железа по сравнению с железа (III) гидроксид сахарозным комплексом. Кроме того, в случае изомальтозата железа потребовалось меньше времени для повышения уровня Hb > 2 г/дЛ по сравнению с железа (III) гидроксид сахарозным комплексом, что, скорее всего, связано с тем, что изомальтозат железа вводился в более высоких дозах в течение более короткого периода времени. В отношении всех проанализированных параметров биохимической эффективности (Hb, s-ферритин, TSAT и s-железо) было обнаружено более быстрое и/или более значительное улучшение при введении изомальтозата железа по сравнению с железа (III) гидроксид сахарозным комплексом. Эти результаты согласуются с выводами предыдущих исследований относительно эффективности изомальтозата железа в плане значительного улучшения параметров, связанных с содержанием железа¹³⁻²².

В настоящем исследовании КЖ повысилось в обеих группах пациентов, что явилось вполне ожидаемым результатом, поскольку в обоих случаях наблюдалось восполнение дефицита железа. Разницы между группами обнаружено не было.

Оба препарата – как изомальтозат железа, так и железа (III) гидроксид сахарозный комплекс – хорошо переносились. По сравнению с изомальтозатом железа молекулы железа слабее связаны в случае железа (III) гидроксид сахарозного комплекса.¹² Это объясняется наличием каталитического/лабильного железа, которое, как предполагалось, вызывает повышенный окислительный стресс, потенциальные последствия которого включают в себя долгосрочную токсичность^{28,29}. Незначительные НЛР, особенно сыпь и зуд, чаще встречались при приеме изомальтозата железа, тогда как утрата вкусовой чувствительности и побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта чаще были связаны с приемом железа (III) гидроксид сахарозного комплекса. О СНР сообщалось в случае 0,6% пациентов в обеих группах лечения.

В заключение следует отметить, что введение изомальтозата железа привело к значительно более высокому и более быстрому повышению уровня Hb, чем в случае железа (III) гидроксид сахарозного комплекса. Изомальтозат железа имеет преимущество перед железа (III) гидроксид сахарозным комплексом, поскольку в его случае требуется меньшее количество процедур. Введение изомальтозата железа было эффективным и хорошо переносилось у широкой совокупности пациентов, страдающих ЖДА.

ПРИЗНАТЕЛЬНОСТЬ АВТОРОВ

Авторы хотели бы поблагодарить всех исследователей и сотрудников медицинских учреждений, участвовавших в исследовании, за их вклад в работу, в частности, Йенса-Кристиана Слота Йенсена, Slott Stat, за статистическую поддержку и Еву-Марию Дамсгард Нильсен за помощь в оформлении медицинской документации и редактировании рукописи. Ева-Мария Дамсгард Нильсен работает в компании Pharmacosmos A/S.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Ларс Л. Томсен является сотрудником Pharmacosmos A/S, при этом исследователь/соответствующие учреждения получили плату за каждого пациента. Ричард Дерман был консультантом Pharmacosmos A/S. Майкл Ауэрбах получил финансирование на проведение исследований от Pharmacosmos A/S и AMAG Pharmaceuticals и выступал в качестве консультанта по отношению к Pharmacosmos A/S, AMAG Pharmaceuticals и Luitpold Pharmaceuticals. Элой Роман, Мануэль

Р. Модино и Морин М. Окам не имеют никаких конфликтов интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- [1] Mehdi U, Toto RD. Anemia, diabetes, and chronic kidney disease. *Diabetes Care*. 2009;32:1320-1326.
- [2] Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:1616-1634.
- [3] Viana MB. Anemia and infection: a complex relationship. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33:90-92.
- [4] Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:501-511.
- [5] Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116 (Suppl7A):445-495.
- [6] Jauregui-Lobera I. Iron deficiency and bariatric surgery. *Nutrients*. 2013;5:1595-1608.
- [7] Milman N. Postpartum anemia I: definition, prevalence, causes, and consequences. *Ann Hematol*. 2011;90:1247-1253.
- [8] Fraser IS, Mansour D, Breyman C, et al. Prevalence of heavy menstrual bleeding and experiences of affected women in a European patient survey. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;128:196-200.
- [9] Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015;9:211-222.
- [10] KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease, 2012, vol 2. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-Anemia%20GL.pdf. Accessed the 22 August 2016
- [11] Gasche C, Berstad A, Befrits R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1545-1553.
- [12] Jahn MR, Andreasen HB, Futterer S, et al. A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltoside 1000 (Monofer), a new intravenous iron preparation and its clinical implications. *Eur J Pharm Biopharm*. 2011;78:480-491.
- [13] Bhandari S, Kalra PA, Kothari J, et al. A randomized, open-label trial of iron isomaltoside 1000 (Monofer®) compared with iron sucrose (Venofer®) as maintenance therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:1577-1589.
- [14] Hildebrandt PR, Bruun NE, Nielsen OW, et al. Effects of administration of iron isomaltoside 1000 in patients with chronic heart failure. A pilot study. *TATM*. 2010;11:131-137.
- [15] Dahlerup JF, Jacobsen BA, van der Woude J, et al. High-dose fast infusion of parenteral iron isomaltoside is efficacious in inflammatory bowel disease patients with iron-deficiency anaemia without profound changes in phosphate or fibroblast growth factor 23. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51:1332-1338.
- [16] Johansson PI, Rasmussen AS, Thomsen LL. Intravenous iron isomaltoside 1000 (Monofer®) reduces postoperative anaemia in preoperatively non-anaemic patients undergoing elective or subacute coronary artery bypass graft, valve replacement or a combination thereof: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial (the PROTECT trial). *Vox Sang*. 2015;109:257-266.
- [17] Reinisch W, Staun M, Tandon RK, et al. A randomized, open-label, non-inferiority study of intravenous iron isomaltoside 1,000 (Monofer) compared with oral iron for treatment of anemia in IBD (PROCEED). *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1877-1888.
- [18] Reinisch W, Altorjay I, Zsigmond F, et al. A 1-year trial of repeated high-dose intravenous iron isomaltoside 1000 to maintain stable hemoglobin levels in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:1226-1233.
- [19] Holm C, Thomsen LL, Norgaard A, Langhoff-Roos J. Intravenous iron isomaltoside 1000 (Monofer) administered by a high single dose infusion or standard medical care for the treatment of fatigue in women after postpartum haemorrhage: a randomized controlled trial. *Int J Gynecol Obstet*. 2015;131(Suppl 5):E118.
- [20] Wikstrom B, Bhandari S, Barany P, et al. Iron isomaltoside 1000: a new intravenous iron for treating iron deficiency in chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2011;24:589-596.
- [21] Kalra PA, Bhandari S, Saxena S, et al. A randomized trial of iron isomaltoside 1000 versus oral iron in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with anaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:646-655.
- [22] Birgegard G, Henry D, Glaspy J, et al. A randomized, noninferiority trial of intravenous iron isomaltoside versus oral iron sulfate in patients with nonmyeloid malignancies and anemia receiving chemotherapy, the PROFOUND trial. *Pharmacotherapy*. 2016;36:402-414.
- [23] Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, et al. FERIGlor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141:846-853.
- [24] Ganzoni AM. Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities. *Schweiz Med Wochenschr*. 1970;100:301-303.
- [25] Iron sucrose (Venofer®) prescribing information, dated January 2014.
- [26] Venofer Summary of Product Characteristics, dated July 2015.
- [27] Kulnigg S, Stoinov S, Simanekov V, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1182-1192.
- [28] Zager RA, Johnson AC, Hanson SY, Wasse H. Parenteral iron formulations: a comparative toxicologic analysis and mechanisms of cell injury. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:90-103.
- [29] Zager RA, Johnson AC, Hanson SY. Parenteral iron nephrotoxicity: potential mechanisms and consequences. *Kidney Int*. 2004;66:144-156.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дополнительную вспомогательную информацию можно найти в онлайн-версии этой статьи.

Как цитировать эту статью: Derman R, Roman E, Modiano MR, Achebe MM, Thomsen LL, Auerbach M. A randomized trial of iron isomaltoside versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2017;92:286-291. <https://doi.org/10.1002/ajh.24633> [Дерман Р., Роман Е., Мондиано М.Р., Ачебе М.М., Томсен Л.Л., Ауэрбах М. Рандомизированное исследование изомальтозата железа в сопоставлении с железом (III) гидроксид сахарозным комплексом у пациентов с железodefицитной анемией. *Американский журнал гематологии*. 2017; 92:286-291. <https://doi.org/10.1002/ajh.24633>]