

Быстрая инфузия высокой дозы парентерального изомальтозата железа эффективна у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, страдающими железодефицитной анемией, и не вызывает серьезных изменений уровня фосфатов или фактора роста фибробластов 23

Йенс Фредерик Далеруп^а, Бент А. Якобсен^б, Яннеке ван дер Вуд^в, Ларс-Аке Барк^г, Ларс Л. Томсен^а и Стефан Линдгрэн^{е,а}

Отделение гепатологии и гастроэнтерологии, больница Орхусского университета, Орхус, Дания; ^б Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, больница Ольборгского университета, Ольборг, Дания; ^в Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Медицинский центр Роттердамского университета Эразма, Роттердам, Нидерланды; ^г Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Каролинская университетская больница, Стокгольм, Швеция; ^а Pharmacosmos A/S, Хольбек, Дания; ^е Отделение гастроэнтерологии, Факультет клинических наук, Университет Лунда, Университетская больница Скене, Мальмё, Швеция

АННОТАЦИЯ

Цель: Изомальтозат железа (Monofe®) представляет собой препарат железа для внутривенного введения в высоких дозах с хорошей переносимостью и эффективностью у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), страдающих железодефицитной анемией (ЖДА). В этом исследовании оценивается безопасность и эффективность, в том числе влияние на интактный фактор роста фибробластов 23 (iFGF23) высокой разовой дозы и кумулятивных доз изомальтозата железа у пациентов с ВЗК, страдающих ЖДА.

Материалы и методы: Настоящее исследование было проспективным, открытым, многоцентровым исследованием, в котором участвовали пациенты с ВЗК, страдающие ЖДА. Исходя из уровня гемоглобина (Hb) на момент включения в исследование и веса, пациенты получали 1 500, 2 000, 2 500 или 3 000 мг изомальтозата железа, вводимого разовыми дозами вплоть до 2 000 мг. При оценке результатов лечения учитывались нежелательные лекарственно-индуцированные реакции (НЛР) и изменения гематологических и биохимических показателей.

Результаты: В исследование были включены 28 пациентов с ВЗК, которые получали 1 500 мг (семь пациентов), 2 000 мг (восемь пациентов), 2 500 мг (четыре пациента) или 3 000 мг (два пациента) железа. Серьезных НЛР отмечено не было. У четырех пациентов наблюдалось девять случаев НЛР легкой и умеренной степени (повышенная чувствительность, повышение температуры тела, рвота, запор, боль в животе, диспепсия (два события) и аллергия глаз (два события)). В ходе исследования в общей сложности у 15 пациентов (75%) наблюдалось повышение содержания Hb $\geq 2,0$ г/дЛ, сопровождавшееся нормализацией уровня ферритина. Никаких изменений уровня iFGF23 или клинически значимой гипофосфатемии не отмечалось.

Заключение: Быстрые инфузии высоких доз изомальтозата железа, вводимых разовыми дозами до 2 000 мг и кумулятивными дозами до 3 000 мг, не представляли никаких угроз безопасности и эффективно способствовали повышению уровня Hb у пациентов с ВЗК. Изомальтозат железа не вызывал серьезного снижения уровня фосфатов из-за повышения концентрации iFGF23.

ИСТОРИЯ СТАТЬИ:

Поступила в редакцию
4 января 2016 г.
Последняя редакция
от 27 мая 2016 г.
Принята к печати
28 мая 2016 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Анемия; FGF23;
гипофосфатемия; ВЗК;
внутривенный препарат
железа; дефицит железа

Введение

Железодефицитная анемия (ЖДА) является частым осложнением воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), ее распространенность составляет 36-76% [1], однако, несмотря на то, что она приводит к снижению качества жизни (КЖ), ее лечение зачастую проводится неправильно [2-6].

Согласно ряду международных рекомендаций, введение препарата железа внутривенно (ВВ) является предпочтительным при лечении активных ВЗК и ЖДА умеренной и тяжелой степени, поскольку оно более эффективно, лучше переносится и способствует повышению КЖ быстрее, чем пероральные железосодержащие добавки [7,8].

У У пациентов, страдающих анемией, редко наблюдается такой дефицит железа, при котором его запасы в организме составляют менее 1 000 мг; в ряде случаев пациентам с ВЗК вводились высокие дозы внутривенных препаратов железа (до 3 600 мг в виде нескольких доз) [8]. Однако если полная доза железозамещающих препаратов может вводиться за меньшее количество посещений, то тем самым пациентам

будет гарантироваться оптимальное удобство, а также улучшится общая фармакоэкономика как для пациента, так и для общества в целом.

Изомальтозат железа (Monofe®, Pharmacosmos A/S, Хольбек, Дания) представляет собой препарат высокодозированного железа для быстрой внутривенной инфузии, при этом его можно вводить в дозах, превышающих 1 000 мг (максимум 20 мг/кг массы тела), что дает возможность скорректировать уровень железа за одно посещение. Ранее было показано, что изомальтозат железа отличается безопасностью и хорошо переносится пациентами с ВЗК, [9, 10] хроническим заболеванием почек, [11-13] и хронической сердечной недостаточностью [14], а также пациентами, перенесшими плановое или подострое аортокоронарное шунтирование, замену клапана или их комбинацию [15].

В то время как все парентеральные препараты железа могут вызывать незначительное временное снижение уровня фосфатов в сыворотке крови (s-фосфата), по всей вероятности, связанное с увеличением эритропоэза, применение некоторых внутривенных препаратов железа ассоциируется со снижением уровня фосфатов и потенциальной клинически глубокой

АВТОР ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ Йенс Фредерик Далеруп ✉ jensdahl@rm.dk 📍 Отделение гепатологии и гастроэнтерологии, Университетская больница Орхусского университета, Норреброгаде, д. 44, DK-8000 Орхус С, Дания

📄 Дополнительные сведения относительно этой статьи можно получить [здесь](#).

© 2016 Автор (ы). Опубликовано компанией Informa UK Limited, выступающей под торговой маркой Taylor & Francis Group. Эта статья размещена в открытом доступе и распространяется в соответствии с лицензией Creative Commons «С указанием авторства» – Не на коммерческой основе – Без производных (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), которая допускает некоммерческое повторное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии, что оригинальная работа будет должным образом процитирована без изменения текста, какого-либо преобразования или разработки на ее основе других материалов.



гипофосфатемии вследствие вызванного интактным фактором роста фибробластов 23 (iFGF23) выделения фосфатов с мочой [16].

Настоящее исследование было проспективным, несравнительным, открытым, многоцентровым исследованием безопасности, нацеленным на оценку безопасности введения высоких разовых доз и кумулятивных доз изомальтозата железа пациентам с ВЗК, страдающим ЖДА, а также его влияние на уровень iFGF23 и s-фосфатов.

Методы

Дизайн исследования

Проспективное, несравнительное, открытое, многоцентровое исследование безопасности проводилось с июля 2012 года по ноябрь 2014 года на шести площадках: трех площадках в Швеции, двух площадках в Дании и одной площадке в Нидерландах. Для пациентов в группе А продолжительность исследования составляла приблизительно 10 недель, и они совершили пять посещений (скрининг, оценка исходного уровня при включении в исследование, неделя 1, неделя 4 и неделя 8). Для пациентов в группе лечения Б продолжительность исследования составляла приблизительно 18 недель, и каждый пациент совершил восемь посещений (скрининг, оценку исходного уровня при включении в исследование, неделя 1, неделя 4, неделя 8, неделя 9, неделя 12 и неделя 16).

Основная цель исследования заключалась в оценке типа и частоты появления нежелательных лекарственно-индуцированных реакций (НЛР). Вторичной целью было изучение изменения концентрации гемоглобина (Hb), s-железа, s-ферритина, целевого уровня насыщения трансферрина (TSAT) железом, концентрации ретикулоцитов, s-фосфатов, iFGF23 и изменения общего показателя КЖ (с использованием краткого опросника оценки общего состояния здоровья, состоящего из 12 вопросов, Версия 2 [SF-12 V2] и многомерной анкеты на выявление показателей упадка сил из 20 вопросов [MFI-20]).

Таблица 1. Схема внутривенного применения изомальтозата железа у пациентов с ВЗК, страдающих железодефицитной анемией.

Группа лечения	Гемоглобин (Hb)	Изомальтозат железа	
		Масса тела <70 кг	Масса тела ≥70 кг
А	Женщины: 10 ≤ Hb <12 г/дЛ Мужчины: 11 ≤ Hb <13 г/дЛ	1 500 мг	2 000 мг ^а
Б	Женщины: Hb <10 г/дЛ Мужчины: Hb <11 г/дЛ	2 500 мг ^б	3 000 мг ^б

^а Доза, введенная за одно или два посещения

^б Доза, введенная за два посещения.

Таблица 2. Данные включенных в исследование пациентов с позиций схемы инфузий ВВ препарата изомальтозата железа.

	Группа лечения А		Группа лечения Б		Итого (N = 21)
	1500 мг (N = 7)	2000 мг (N = 8)	2500 мг (N = 4)	3000 мг (N = 2)	
Возраст (лет)					
N	7	8	4	2	21
Медиана (диапазон)	30 (19-60)	52 (28-68)	44 (28-74)	34 (32-35)	41 (19-74)
Пол, N (%)					
Мужчины	-	2	1	2	5 (24)
Женщины	7	6	3	-	16 (76)
Этническая принадлежность, N (%)					
Европеоид	5	8	4	2	19 (90)
Не-европеоид	2	-	-	-	2 (10)
ИМТ (кг/м²)					
N	7	8	4	2	21
Медиана (диапазон)	24 (19-27)	28 (25-32)	22 (20-26)	23 (22-24)	25 (19-32)
Тип заболевания, N (%)					
Болезнь Крона	7	3	3	2	15 (71)
Язвенный колит	-	5	1	-	6 (29)

Участники

Пациенты, достигшие 18 лет, которым был поставлен диагноз «ВЗК» в состоянии ремиссии или с активным заболеванием и ЖДА (уровень Hb <12 г/дЛ у женщин и Hb <13 г/дЛ у мужчин), удовлетворяли критериям включения в исследование.

Считалось, что пациенты имели дефицит железа, если их уровень С-реактивного белка (СРБ) превышал верхний предел нормы (ВПН), а уровень ферритина был <100 мкг/л, тогда как пациенты с СРБ ≤ ВПН должны были иметь уровень ферритина < 30 мкг/л [7]. Все критерии включения и невключения приведены в Таблице S1.

Вмешательства

Исходя из уровня Hb на момент включения в исследование и массы тела, пациенты были разделены на две группы лечения: А и Б. График лечения приведен в Таблице 1.

Разовая доза 1 500 мг вводилась в момент включения в исследование в группе, получавшей 1 500 мг, тогда как кумулятивные дозы по 2 000 мг вводились за один или два раза (три пациента получали 2 000 мг в виде одной дозы и пять пациентов в виде двух доз), а кумулятивные дозы по 2 500 мг и 3 000 мг вводились в 2 приема.

Все препараты изомальтозата железа (Monofer®, Pharmacosmos A/S, Хольбек, Дания) разбавлялись в 100 мл физиологического раствора (0,9% хлорида натрия) и вводились посредством инфузии в течение примерно 15 мин.

Во время исследования допускался прием любых сопутствующих лекарственных средств или прохождение курса лечения, если это считалось необходимым для проведения поддерживающей терапии. Не допускалось переливание крови, применение стимуляторов эритропоэза и любых железосодержащих добавок, за исключением исследуемого препарата.

Лабораторные измерения уровня iFGF23 и фосфатов

Интактный FGF23 измеряли с использованием иммуноферментного анализа (Набор иммуносорбентов для иммуноферментного анализа на FGF23, Cloud Clone Corp, Хьюстон, штат Техас) с внутрианализной специфичностью <10% и межанализной специфичностью <12%. Определение уровня s-фосфатов оценивалось как часть стандартной лабораторной оценки безопасности.

Объем выборки

Расчет объема выборки не проводился.

Изменение по сравнению с уровнем на момент включения в исследование, выраженное в лабораторных показателях

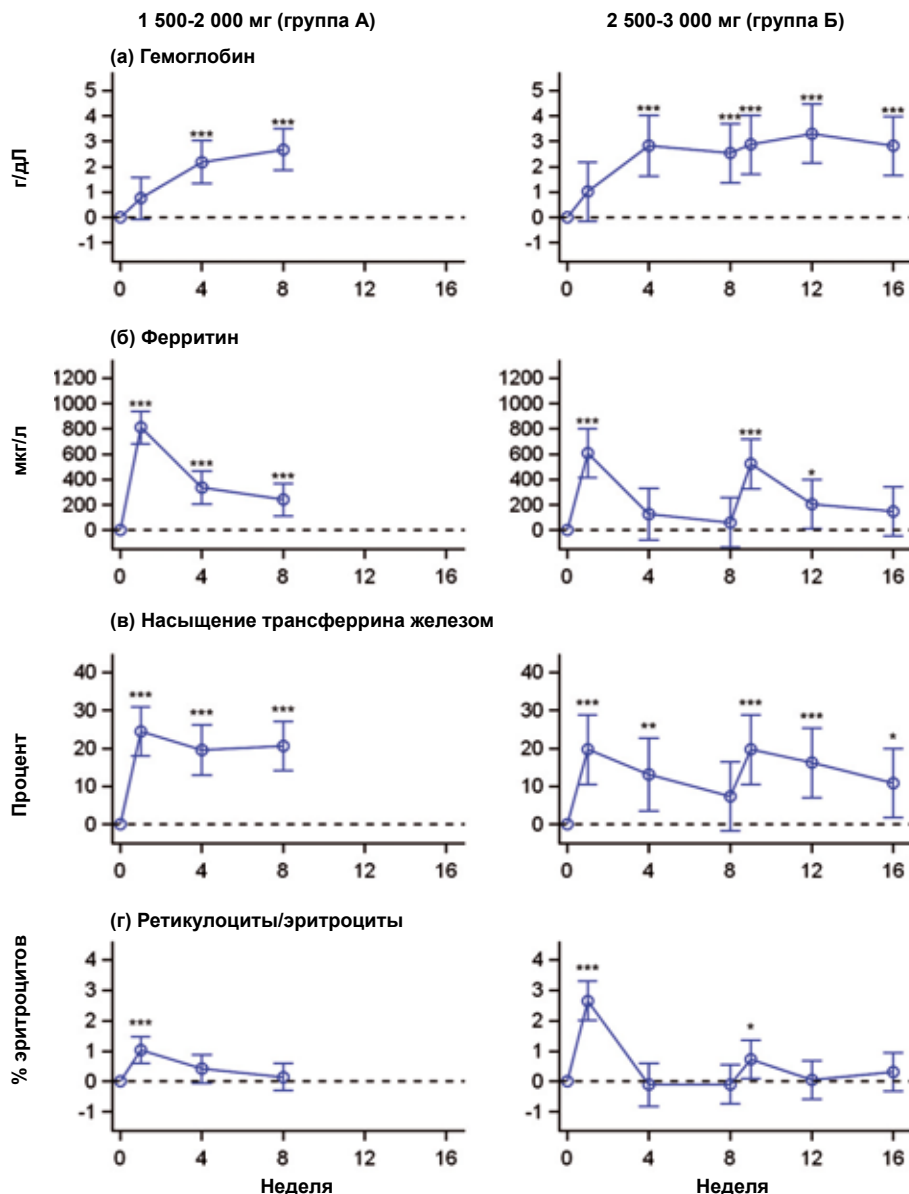


Рисунок 1. Постепенные изменения по сравнению с моментом включения в исследование уровней гемоглобина, s-ферритина, насыщения трансферрина железом и концентрации ретикулоцитов у пациентов, получавших изомальтозат железа по 1 500-2 000 мг (группа А) и по 2 500-3 000 мг (группа Б). Наименьшие среднеарифметические значения в квадрате (95%-ный ДИ) получены с помощью повторных измерений в рамках модели со смешанными эффектами, при этом препарат и неделя выступали в качестве факторов, а исходное значение как ковариата. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ (тест на отличие от исходного значения).

Статистические методы

В этом исследовании безопасности был использован только один набор данных, то есть, набор данных анализа безопасности (N = 21). Набор данных анализа безопасности включал в себя данные всех пациентов, которые получали, по меньшей мере, одну дозу исследуемого препарата.

Первичные данные безопасности были сведены воедино в виде таблицы. Описательная статистика для непрерывных переменных была представлена количеством непропущенных наблюдений, среднеарифметическими значениями, стандартными отклонениями (СО), медианами и диапазонами, когда это было необходимо. Категориальные данные были представлены численностью пациентов и процентом наблюдений в различных категориях, где при расчете процентов принимались во внимание пациенты, соответствующие показатели которых были получены.

Динамика изменений в лабораторных показателях была проанализирована и статистически оценена в ходе повторных измерений с использованием модели со смешанными эффектами, причем препарат и день выступали в качестве факторов, а исходные

значения – в качестве ковариат. Для анализа использовалось программное обеспечение SAS®, Версия 9.1.3 (SAS Institute Inc., Кэри, штат Северная Каролина).

Соблюдение этических норм при проведении исследования

Протокол исследования был одобрен местными комитетами по этике (Научные комитеты Центральной Ютландии № 1-10-72-99-12) и компетентными органами (EudraCT № 2011-003121-94), а исследование проводилось в соответствии с руководящими принципами относительно правил проведения качественных клинических исследований Международной Конференции по гармонизации и Хельсинкской декларации 1975 года, в редакции от 1983 года.

Исследование было зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (NCT01599702). Пациенты были проинформированы исследователем относительно возможных рисков и преимуществ исследования. Информированное согласие было получено в письменной форме перед началом какой-либо связанной с исследованием деятельности.



Результаты

Пациенты

В общей сложности 39 пациентов прошли скрининг в период с 24 июля 2012 года по 4 сентября 2014 года, в течение которого 21 пациент был включен в группу А (15 пациентов) или в группу Б (шесть пациентов). Последнее посещение последнего пациента состоялось 27 ноября 2014 года. Из 21 включенного в исследование пациента 20 (95%) пациентов завершили исследование, а один (5%) пациент выбыл из-за несоблюдения протокола.

Анкетные данные пациентов и исходные характеристики приведены в Таблице 2. Средний возраст субъектов исследования составил 43 года (диапазон: 19-74 года). В исследовании приняло участие больше женщин (76%), чем мужчин (24%), большинство пациентов принадлежали к европеоидной расе (91%).

Внутривенное введение препаратов железа

Все пациенты получали среднюю кумулятивную дозу изомальтозата железа, как и планировалось.

В группу А входили 15 пациентов (семь разовых доз по 1 500 мг, три разовые дозы по 2 000 мг, пять кумулятивных доз по 2 000 мг [1 500 + 500]).

В группу Б входили шесть пациентов (четыре кумулятивные дозы по 2 500 мг [два пациента: 2 000 + 500, два пациента: 1 500 + 1 000], два пациента получили кумулятивные дозы по 3 000 мг [один пациент: 2 000 + 1 000, один пациент: 1 500 + 1 500]).

Безопасность

Все анализы безопасности были проведены с использованием набора данных анализа безопасности (N = 21).

Ни у одного из пациентов не было отмечено серьезных НЛР. В совокупности у четырех пациентов наблюдалось девять случаев НЛР легкой и умеренной степени (повышенная чувствительность, повышение температуры тела, рвота, запор, боль в животе, диспепсия (два события) и аллергия глаз (два события)).

Повышенная чувствительность обнаружилась у 60-летней женщины, получавшей 1 500 мг изомальтозата железа. Через два дня после получения препарата у пациента развилась аллергическая реакция (повышенная чувствительность), симптомами которой полностью прошли через два дня. Нежелательная реакция была слабой и последствий не имела. Никакой дополнительной информации об этом событии не сообщалось. Во всех случаях наступало полное выздоровление. Во время испытания случаев смертельных исходов не было.

Эффективность

Гемоглобин

Уровень Hb повысился со среднего значения (в пределах диапазона) 10,7 (9,3-12,9) г/дЛ в начале исследования до 13,4 (11,3-14,5) г/дЛ на 8 неделе в группе А (p < 0,0001, n = 14) и с 8,8 (6,8-10,5) г/дЛ до 12,4 (6,6-15,5) г/дЛ на 16 неделе в группе Б (p < 0,0001, n = 6) (Рисунок 1 и Таблица S2).

В общей сложности у 15 (75%) из 20 пациентов было отмечено повышение уровня Hb $\geq 2,0$ г/дЛ в течение всего периода исследования.

s-Железо, s-ферритин, насыщение трансферрина железом и ретикулоциты

Наблюдалось увеличение концентрации s-железа, s-ферритина и насыщения трансферрина по сравнению с исходным уровнем (Рисунок 1 и Таблица S2). Отмечалось устойчивое повышение concentra-

ции ретикулоцитов по сравнению с исходным уровнем на 1-й неделе с последующим ее снижением на протяжении всего исследования.

Уровни интактного фактора роста фибробластов 23 и фосфатов

Не сообщалось об общих изменениях уровня iFGF23 или о появлении клинически значимой гипофосфатемии (Рисунок 2). Отдельные графики s-фосфатов и iFGF23 приведены на Рисунок 3.

У двух пациентов наблюдалась переходящая умеренная гипофосфатемия (уровень s-фосфатов 1-2 мг/дЛ) (пациенты 11 и 18 на Рисунок 3). У обоих пациентов уровень s-фосфатов превышал 2 мг/дЛ во время всех прочих посещений. Ни у одного из пациентов не отмечалась тяжелая гипофосфатемия (уровень s-фосфатов < 1 мг/дЛ).

Показатель качества жизни

Не было значительных изменений среднего показателя КЖ (SF-12, Версия 2 и MFI-20) по сравнению с началом исследования вплоть до 8-й недели в группах лечения А и Б, а также в группе лечения Б с момента начала исследования вплоть до 16-й недели (Таблицы S3 и S4).

Обсуждение

В настоящем исследовании нами не было отмечено тяжелых, серьезных или фатальных НЛР. Все НЛР были незначительными, слабыми или умеренными, а пациенты с ЖДА получали общие кумулятивные дозы порядка 1 500-3 000 мг изомальтозата железа, которые вводились за 1-2 посещения в виде разовых доз по 500-2000 мг; уровень гемоглобина у всех пациентов восстановился.

Было установлено, что анемичные пациенты с ВЗК нуждались в препарате железа, средняя доза которого составляла 1 500 мг железа [17] или даже в более высоких дозах до 3 600 мг [18]. Поскольку большинство препаратов железа для парентерального применения имеют ограничения доз в пределах

Среднее (95%-ный ДИ) изменение уровня iFGF23 и s-фосфатов

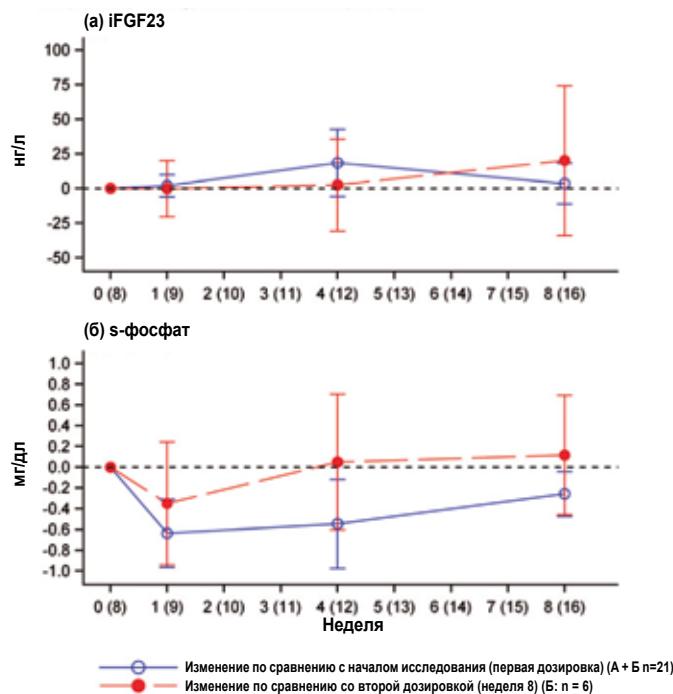


Рисунок 2. Изменение уровней iFGF23 и s-фосфатов по сравнению с началом исследования (синяя линия: изменение с момента начала исследования до 8-й недели у всех пациентов после применения первой дозировки) и 8-й недели (красная линия: изменение с 8-й недели у пациентов после назначения двух доз). Среднее значение и доверительный интервал среднего значения (95%).

FGF23 (нг/л) и s-фосфат (мг/дл) во время исследования

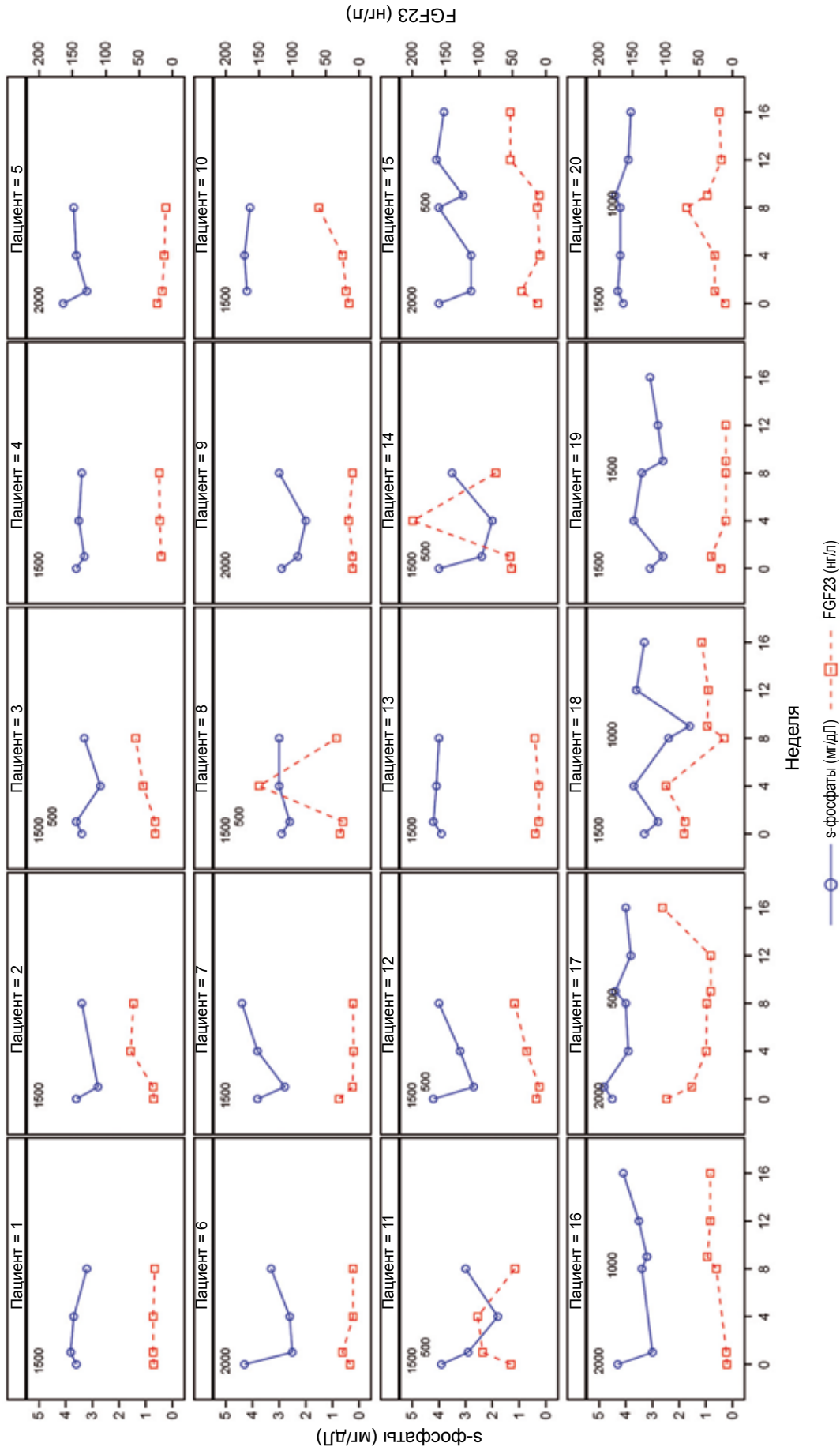


Рисунок 3. Отдельные графики уровней s-фосфатов и iFGF23. Один пациент был исключен из исследования из-за наличия только исходных данных.

1 000 мг железа или менее, пациенты должны получить дозу в несколько приемов/за несколько посещений для достижения необходимого уровня железа.

Изомальтозат железа можно вводить дозами до 20 мг/кг массы тела, что позволяет скорректировать уровень железа в рамках одного посещения. Снижение частоты инфузий позволило достичь оптимальной приверженности к лечению и организовать удобный график лечения как для пациентов, так и для медицинских работников. В целом существует ряд способов достижения экономии средств, связанных с уменьшением количества внутривенных инфузий препарата железа, включая сокращение времени отсутствия пациента на работе, расходов на проезд и транспортировку, стоимости оборудования для инфузий и времени, затрачиваемого персоналом больницы [18, 19].

Использование большей дозы для введения и, соответственно, меньшего количества инфузий может рассматриваться как преимущество, поскольку, согласно Европейскому агентству по лекарственным средствам, существует риск развития аллергической реакции с каждой дозой препарата железа, которую вводят внутривенно, хотя подобные реакции встречаются редко [20]. За счет минимизации количества инфузий риск развития повышенной чувствительности сводится к минимуму.

Основной целью железозамещающей терапии в случае ЖДА является повышение уровня Hb и s-ферритина до более высокого порогового референсного диапазона, что позволяет возместить нехватку железа и повысить качество жизни. Цель повышения уровня Hb заключается в достижении концентрации Hb > 2 г/дЛ или доведения уровня Hb до нормы (женщины: Hb ≥ 12 г/дЛ, мужчины: Hb ≥ 13 г/дЛ) в течение четырех недель [8]. В настоящем исследовании отмечалось повышение уровней Hb и s-ферритина. В общей сложности у 15 (75%) из 20 пациентов было отмечено повышение уровня Hb ≥ 2,0 г/дЛ за весь период исследования.

Концентрация ретикулоцитов повышалась с момента начала исследования до 1-й недели в обеих группах лечения с последующим ее снижением. Не было изменений в средних показателях КЖ, что могло быть вызвано небольшим количеством пациентов и незначительной длительностью исследования.

Ранее сообщалось о тяжелой гипофосфатемии при внутривенном применении других препаратов железа [21], при этом клинические исследования показали, что длительное и значительное снижение уровня s-фосфатов в ответ на внутривенное введение препарата железа может быть вызвано повышением уровня iFGF23, приводящего к увеличению выделения фосфатов с мочой [22, 23].

FGF23 представляет собой гормон, который вырабатывается остеоцитами и способствует ускоренному выделению фосфатов с мочой, ингибируя при этом выработку почками 1,25 дигидрокси-холекальциферола (1,25D) [24]. Определенная часть FGF23 обычно расщепляется перед секрецией, что приводит к выделению интактного активного гормона (iFGF23) и биологически неактивных С-конечных (сFGF23) фрагментов [25]. Исследование на животных показало, что дефицит железа приводит к транскрипции FGF23 в остеоцитах, однако за счет уравновешивающего увеличения расщепления FGF23 обеспечивается поддержание уровня iFGF23. Таким образом, уровень iFGF23 не изменяется, тогда как уровень сFGF23 повышается у животных с железodefицитной анемией [26].

Вольф и его коллеги изучили связь ЖДА с уровнями iFGF23 и сFGF23 у 55 женщин с тяжелым маточным кровотечением, получавших эквивалентные дозы 1 000 мг карбоксимальтозы железа или декстрана железа [16]. Дефицит железа был связан с заметно повышенными уровнями сFGF23, однако уровень iFGF23 был нормальным в начале исследования. После введения препарата железа уровень сFGF23 снизился примерно на 80% в обеих группах лечения, что указывало на нормализацию транскрипции fgf. Однако у женщин, получавших карбоксимальтозу железа, уровень iFGF23

повышался, причем у 10 из 17 женщин развилась гипофосфатемия, тогда как у женщин, получавших декстран железа, отмечался нормальный уровень iFGF23, а гипофосфатемия не наблюдалась. Авторы предположили, что углеводные фрагменты в некоторых препаратах железа, в частности, в карбоксимальтозе железа, могут временно повышать уровни iFGF23, ингибируя расщепление FGF23 в остеоцитах, что приводит к гипофосфатемии [16]. Аналогичные результаты были получены при сравнении железа (III) гидроксид сахарозного комплекса и карбоксимальтозы железа, позволившем установить, что карбоксимальтоза железа вызывала повышение уровня FGF23 и выведение фосфатов с мочой, чего не наблюдалось в случае железа (III) гидроксид сахарозного комплекса [27]. Следовательно, значительная потеря фосфатов с мочой, по-видимому, не является класс-специфическим эффектом препаратов железа, вводимых внутривенно, как таковых, однако в основе такого явления может лежать механизм, связанный со специфическими соединениями, которые изменяют процесс высвобождения iFGF23, что не наблюдается в случае железа (III) гидроксид сахарозного комплекса [27] или декстрана железа [16].

В настоящем исследовании у двух пациентов наблюдалась временная гипофосфатемия (уровень s-фосфата < 2 мг/дЛ) в пределах 1,6 и 1,8 мг/дЛ, однако никаких значительных изменений в уровне iFGF23 не наблюдалось, даже когда изомальтозат железа вводился в кумулятивных дозах, достигавших 3 000 мг и в виде разовых инфузий до 2 000 мг. Хотя в настоящем исследовании участвовало небольшое число пациентов, из него следует, что изомальтозат железа не индуцирует гипофосфатемию, связанную с повышением уровня FGF23, несмотря на то, что пациенты получали высокие дозы железа, превышавшие дозировку, которая использовалась в исследовании Вольфа и его коллег.

В заключение следует отметить, что разовые высокие дозы изомальтозата железа, до 2 000 мг в течение 15 минут, хорошо переносились и считались безопасными для пациентов с ЖДА на фоне ВЗК, и эти дозы не вызывали серьезных изменений уровня фосфатов или iFGF23 после инфузии. Профиль безопасности выбранной схемы лечения, при котором использовалась высокая дозировка, соответствовал текущим сведениям о безопасности изомальтозата железа при более низкой дозировке.

Выражение признательности

Авторы выражают свою признательность всем исследователям и медицинскому персоналу, участвовавшему в исследовании, за их вклад в проведенную нами работу, а также Йенсу-Кристиану Слотту Йенсену, Slot Stat, который оказал нам статистическую поддержку, и Еве-Мари Дамсгард Нильсен, которая участвовала в составлении медицинской документации.

Раскрытие информации

Ева-Мария Дамсгард Нильсен является сотрудником Pharmacosmos A/S. Ларс Л. Томсен является сотрудником Pharmacosmos A/S; исследователи/соответствующие учреждения получили плату за каждого пациента. Бент А. Якобсен является членом консультативного совета Tillotts Pharma. У Йенса Фредерика Далерупа, Яннеке ван дер Вуде, Ларса-Оке Барка и Стефана Линдгрена не имеется никаких других конфликтов интересов.

Информация о финансировании

Настоящая работа финансировалась компанией Pharmacosmos A/S.

Список цитируемых источников

- [1] Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:599-610.
- [2] Stein J, Dignass AU. Management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease – a practical approach. *Ann Gastroenterol*. 2013;26:104-113.

- [3] Gisbert JP, Bermejo F, Pajares R, et al. Oral and intravenous iron treatment in inflammatory bowel disease: hematological response and quality of life improvement. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1485-1491.
- [4] Gomollon F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4659-4665.
- [5] Wells CW, Lewis S, Barton JR, et al. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:123-130.
- [6] Gasche C, Lomer MC, Cavill I, et al. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2004;53:1190-1197.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.* 2015;31:646-655.
- [14] Hildebrandt PR, Bruun NE, Nielsen OW и др. Effects of administration of iron isomaltoside 1000 in patients with chronic heart failure. A pilot study. *Transfus Altern Transfus Med.* 2010;11:131-137.
- [15] Johansson PI, Rasmussen AS, Thomsen LL. Intravenous iron isomaltoside 1000 (Monoferv®) 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.
- [16] Wolf M, Koch TA, Bregman DB. Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. *J Bone Miner Res.* 2013; 28: 1793-1803.
- [17] Koch TA, Myers J, Goodnough LT. Intravenous iron therapy in patients with iron deficiency anemia: dosing considerations. *Anemia.* 2015. doi:10.1155/2015/763576.
- [18] Gozzard D. When is high-dose intravenous iron repletion needed? Assessing new treatment options. *Drug Des Devel Ther.* 2011;5:51-60.
- [19] Bager P, Dahlerup JF. The health care cost of intravenous iron treatment in IBD patients depends on the economic evaluation perspective. *J Crohns Colitis.* 2010;4:427-430.
- [20] European Medicine Agency. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines, EMA/377372/2013; 2013.
- [21] Blazevic A, Hunze J, Boots JM. Severe hypophosphataemia after intravenous iron administration. *Neth J Med.* 2014;72:49-53.
- [22] Schouten BJ, Hunt PJ, Livesey JH, et al. FGF23 elevation and hypophosphatemia after intravenous iron polymaltose: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2332-2337.
- [23] Shimizu Y, Tada Y, Yamauchi M, et al. Hypophosphatemia induced by intravenous administration of saccharated ferric oxide: another form of FGF23-related hypophosphatemia. *Bone.* 2009;45:814-816.
- [24] Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2004;19:429-435.
- [25] Shimada T, Muto T, Urakawa I, et al. Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology.* 2002;143:3179-3182.
- [26] Farrow EG, Yu X, Summers LI, et al. Iron deficiency drives an autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) phenotype in fibroblast growth factor-23 (Fgf23) knock-in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:E1146-E1155.
- [27] Bregman DB, Tokars ML. inventors. Patent application publication. Patent number US 2014/0162974 A1, application number US 13/ 821,072, 12; Jun 2014.