

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гипофосфатемия и реакция гиперчувствительности как специфические лекарственно-индуцированные реакции на внутривенное вливание различных препаратов железа

Автор для корреспонденции: Палле Багер, Отделение гепатологии и гастроэнтерологии V, Больница Орхусского университета, Дания, 8000, г. Орхус С, ул. Норреброгаде, д. 44, Тел.: +45 7846 2749; Факс: +45 7846 2860; Электронная почта: pallbage@rm.dk

Статья поступила в редакцию: 4 августа 2016 года; **Последняя редакция:** 7 ноября 2016 года;

Принята к печати: 14 ноября 2016 года

Палле Багер, Кристиан Л. Хвас и Йенс Ф. Далеруп

Отделение гепатологии и гастроэнтерологии, Больница Орхусского университета, Дания, 8000, Орхус С.

Ключевые слова: анемия, воспалительные заболевания кишечника, препарат железа для внутривенного введения, дефицит железа

ЦЕЛИ

Внутривенные (ВВ) инфузии препаратов железа ассоциируются с гипофосфатемией (ГФ) и реакцией гиперчувствительности (РГ). До сих пор не проводилось исследований, нацеленных на сопоставление побочных эффектов изомальтозата железа (КМЖ) и побочных эффектов изомальтозида железа 1000 (ИМЖ). Целью настоящего исследования является описание развития ГФ и РЧ после введения либо КМЖ, либо ИМЖ.

МЕТОДЫ

Были собраны данные по 231 амбулаторному больному, получавшему внутривенные инфузии препарата железа в период с ноября 2011 года по апрель 2014 года. В течение этого периода в отделении было принято решение о замене КМЖ изомальтозидом железа, а затем о возврате к первому препарату. В течение всего этого периода из 231 пациента 39 пациентов получали как КМЖ, так и ИМЖ. Было проведено сопоставление степени распространенности ГФ и РЧ после приема этих двух препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами было выявлено больше случаев развития ГФ при приеме КМЖ (64 по сравнению с 9; $P < 0,01$). И напротив, среди пациентов, принимавших ИМЖ, больше было отмечено случаев развития РЧ в слабой степени (2,5% по сравнению с 10,7%, $P < 0,01$). Сопоставление этих двух препаратов в подгруппе, которая получала оба препарата ($n = 39$), выявило разницу в снижении уровня фосфатов ($P < 0,01$), причем наиболее выраженное снижение произошло при приеме КМЖ. Девять пациентов, у которых наблюдалась РЧ, получали оба препарата. Не было обнаружено возможной перекрестной РЧ при приеме этих двух препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы обнаружили более высокий риск развития ГФ при приеме КМЖ по сравнению с приемом ИМЖ. Напротив, мы обнаружили более высокий риск развития РЧ в слабой степени при применении ИМЖ по сравнению с приемом КМЖ. Последствия выявленных типов побочных реакций следует учитывать при выборе препарата железа для внутривенного применения.

ЧТО УЖЕ ИЗВЕСТНО ОБ ЭТОЙ ПРОБЛЕМЕ

- Ранее сообщалось о развитии гипофосфатемии и снижении уровня фосфатов после внутривенных инфузий препаратов железа.
- Ранее сообщалось о развитии реакции гиперчувствительности (РГ) к препарату после внутривенных инфузий препаратов железа.
- Существующие рекомендации свидетельствуют о том, что все препараты железа для внутривенного применения должны быть противопоказаны пациенту, в анамнезе которого имеются случаи развития РЧ к этим препаратам.

О ЧЕМ СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ НАСТОЯЩЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- Два препарата железа для внутривенного введения сравнивались в рамках одной и той же группы пациентов в одних и тех же клинических условиях.
- Случаи гипофосфатемии наблюдались чаще при приеме изомальтозата железа, а случаи развития РЧ наиболее часто отмечались при приеме изомальтозида железа 1000.
- Не было отмечено случаев развития перекрестной реакции гиперчувствительности при приеме этих двух препаратов.
- Исследование раскрывает суть проблемы выбора лучшего препарата железа для внутривенного введения в клинической практике.

Таблица ссылок

ЛИГАНДЫ
Фактор роста фибробластов 23 (FGF-23)
Сахароза

В этой таблице перечислены ключевые лиганды, упоминающиеся в настоящей статье, даются гиперссылки на соответствующие материалы, размещенные на сайте <http://www.guidetopharmacology.org>, на общем портале, где приводится информация из Руководства по ФАРМАКОЛОГИИ Международного союза базовой и клинической фармакологии (IUPHAR/BPS) [1].

Введение

В настоящее время при лечении дефицита железа и анемии все чаще применяются внутривенные (ВВ) препараты железа. Согласно клиническим рекомендациям, пациенты с хроническим воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) должны получать препараты железа внутривенно для устранения дефицита железа, при этом внутривенное применение препаратов железа стало стандартом лечения гастроэнтерологических заболеваний в амбулаторных условиях [2]. Внутривенное введение обычно считается безопасным, тем не менее, инфузия препаратов железа ассоциируется с развитием как гипофосфатемии (ГФ), так и реакции гиперчувствительности (РЧ) [3-10].

Симптомы ГФ во многом сходны с симптомами синдрома возобновленного кормления, т.е. охватывают широкий спектр таких проявлений, как упадок сил и сердечная аритмия, однако снижение уровня фосфатов в плазме крови также может протекать бессимптомно [11-15]. Механизм развития ГФ при внутривенном применении различных препаратов железа неизвестен, однако, поскольку фактор роста фибробластов 23 (FGF23) принципиально участвует в гомеостазе фосфатов, изменения уровня интактного FGF23 может способствовать развитию ГФ [6, 16].

По сравнению с первым поколением внутривенных препаратов железа, в которых присутствуют главным образом комплексы декстрана железа, новые препараты железа для внутривенного применения, включая изомальтозат железа (КМЖ) и изомальтозид железа 1000 (ИМЖ), способны реже вызывать РЧ, хотя постмаркетинговые данные относительно КМЖ и ИМЖ достаточно скудны по сравнению с информативной относительно внутривенных препаратов железа первого поколения [3]. Нежелательные лекарственно-индуцированные реакции на все предлагаемые на рынке препараты для внутривенного введения были изучены в рамках постмаркетингового исследования Европейского агентства по лекарственным средствам, Комитета по медицинским лекарственным средствам (EMA-CHMP) [3]. При анализе 393 160 пациенто-лет реакция гиперчувствительности к КМЖ была отмечена в 236 случаях (0,06%). Согласно классификации Ринга и Мессмера, подавляющее большинство случаев (200 случаев) представляли собой ре-

акции класса I или класса II, т.е. реакции легкой и средней степени [3, 17]. Нежелательные лекарственно-индуцированные реакции на ИМЖ наблюдались в 26 случаях (0,02%). Из 26 случаев 25 были реакциями класса I или класса II. Согласно рекомендациям авторов отчета по исследованию, пациентам с имеющейся в анамнезе РЧ на любые железосодержащие препараты для внутривенного введения не должны назначаться никакие внутривенные препараты железа.

В клинической практике на выбор лекарственного средства влияют его эффективность, стоимость и потенциальные побочные эффекты и осложнения. Что касается ВВ препаратов железа, то эти соображения предполагают соблюдение баланса между риском ГФ и риском РЧ. В Отделении гепатологии и гастроэнтерологии Больницы Орхусского университета, Дания, мы использовали препараты железа для внутривенного введения уже более десяти лет. У нас имеется клинический опыт применения трех препаратов: железа (III) гидроксид сахарозного комплекса, КМЖ и ИМЖ. Когда КМЖ появилась на рынке в 2009 году, мы заменили применявшийся нами ранее железа (III) гидроксид сахарозный комплекс на КМЖ вследствие большей простоты ее применения и снижения общей стоимости лечения [18]. В августе 2012 года КМЖ была заменена на ИМЖ благодаря значительно более низкой стоимости последнего в Дании. В любой момент пациенты могли получить наш предпочтительный препарат железа для ВВ применения (КМЖ или ИМЖ), если в их анамнезе не было случаев развития ни тяжелой ГФ, ни РЧ к нашему препарату первого выбора. При использовании ИМЖ мы наблюдали относительно большое количество случаев развития РЧ, и по соображениям безопасности в октябре 2013 года мы вернулись к применению КМЖ. Основным недостатком при использовании КМЖ был более высокий уровень развития ГФ по сравнению с ИМЖ. Следовательно, у нас имеется опыт применения как КМЖ, так и ИМЖ в качестве препарата первого выбора в одной и той же группе пациентов. Основываясь на нашем клиническом опыте, мы смогли сравнить эти два препарата.

Цель настоящего исследования заключалась в том, чтобы описать механизм возникновения двух наиболее распространенных осложнений, связанных с внутривенным введением препаратом железа – ГФ и РЧ – в случае применения КМЖ и ИМЖ.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Настоящее исследование было одноцентровым ретроспективным анализом, проведенным в стабильной, неселективно выбранной группе пациентов, проходивших лечение гастроэнтерологических заболеваний в амбулаторных условиях.

Субъекты исследования и условия

Данные всех пациентов, которые получали внутривенные инфузии препарата железа в Отделении гепатологии и гастроэнтерологии Больницы Орхусского университета, Дания, в период с ноября 2011 года по апрель 2014 года были введены в электронный медицинский реестр больницы и включены в настоящее исследование. Поскольку государственная компенсация расходов требует электронного кодирования каждой отдельной инфузии препарата железа, все инфузии могли быть идентифицированы с помощью этого реестра. Данные были собраны из электронных медицинских карт пациентов и включали в себя следующую информацию: пол, возраст, диагноз, дозу и тип препарата железа для внутривенного введения. Данные о побочных эффектах и осложнениях были занесены в медицинские карты во время последующих посещений врача. Следовательно, данные о РЧ были получены из медицинских карт всех пациентов. Многие препараты железа вводились в виде нескольких инфузий в течение двух-трех недель. Поэтому характер введения препарата железа определяется как «серия инфузий». Большинство пациентов получали 1-3 серии инфузий. Для пациентов, которые получили более двух серий инфузий препарата железа в течение всего периода исследования, в анализе использовались данные первых двух серий.

Биохимические измерения

У пациентов брались образцы крови перед каждой внутривенной инфузией препарата железа и, в соответствии с графиком наблюдения, после первой инфузии. Регулярные биохимические исследования включали в себя анализ уровня фосфатов в плазме крови в определенные моменты времени. Результаты анализа образцов крови были отнесены к четырем временным точкам: исходный уровень (с -7 дня по 0 день), 2 неделя (с 4 по 21 день), 5 неделя (с 22 по 49 день) и 10 неделя (с 50 по 90 день). Если в течение определенного периода времени было взято несколько образцов крови, для анализа использовался тот, в котором был обнаружен самый низкий уровень фосфата. ГФ определялась как концентрация фосфатов <2,0 мг дл⁻¹ и тяжелая ГФ – как концентрация фосфатов <1,0 мг дл⁻¹.

РЧ

Для классификации случаев РЧ при ВВ инфузии препарата железа использовалась шкала степени тяжести Ринга и Мессмера «Количественная оценка интенсивности анафилактической реакции» [17]. В общих чертах, реакции подразделяются на четыре категории. Класс I – это проявления со стороны кожи и умеренное повышение температуры тела, класс II – заметные, но не опасные для жизни симптомы, класс III – шок, а класс IV – остановка сердца/дыхания.

Статистический анализ

Данные представлены в виде медиан, диапазонов и межквартильного диапазона (МКД) или как числовое выражение и процент с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Различия между данными определялись с использованием t-критерия Стьюдента, критерия χ^2 , точного критерия Фишера или ранговых корреляций Спирмена. Логистический регрессионный анализ применялся для расчета отношения рисков приблизительной распространенности в качестве оценки относительного риска с соответствующим 95%-ным ДИ. Все статистические тесты были двусторонними со статистическим значением 5%. Все анализы проводились с использованием программного обеспечения Stata 13 (StataCorp. 2013. Статистическое программное обеспечение Stata: Выпуск 13. Колледж-Стейшен, штат Техас, США: StataCorp LP).

Соблюдение этических норм при проведении исследования

Согласно датскому законодательству, утверждение Датского этического комитета не требовалось.

Результаты

Пациенты и инфузии препаратов железа

В период с ноября 2011 года по апрель 2014 года 231 пациенту было введено 308 серий внутривенных инфузий препарата железа. В рамках всех серий инфузий в 192 случаях (62%) вводилась КМЖ, а в 116 случаях (38%) – ИМЖ. В общей сложности 125 пациентов получали только инфузии КМЖ, 67 пациентов получали только инфузии ИМЖ, а 39 пациентов получали оба типа препарата железа. Средняя вводимая доза составляла 1 000 мг (диапазон 500-2 500) вне зависимости от препарата. Характеристики пациентов приведены в Таблице 1. Большинство пациентов (144, 62%) страдали ВЗК. Из них у 101 пациента имела болезнь Крона и у 43 – язвенный колит. Средний возраст всех пациентов соответствовал 41 году (диапазон 18-87), большинство из них (n = 156) были женщинами.

Таблица 1

Характеристики 231 пациента, получавшего препарат железа внутривенно

Возраст, лет, средний возраст (диапазон)	41 (18-87)	
Пол, мужчины, n (%)	74 (32,0)	
Диагноз		
Болезнь Крона, n (%)	101 (43,7)	
Язвенный колит, n (%)	43 (18,6)	
Целиакия, n (%)	9 (3,9)	
Железодефицитная анемия, n (%)	17 (7,4)	
Анемия другого типа, n (%)	23 (10,0)	
Другой диагноз, n (%)	38 (16,4)	
Внутривенное введение препаратов железа		
Только ИМЖ, n (%)	67 (29,0)	
Только КМЖ, n (%)	125 (54,1)	
Оба препарата железа, n (%)	39 (16,9)	
Общая доза, мг, среднее значение (диапазон)	1 000 (500-2 500)	
Исходный уровень фосфатов, мг дл⁻¹, среднее значение (МКД) [РИ]	3,2 (2,9-3,6)	[2,2-4,5]
Исходный уровень ферритина, мкг дл⁻¹, среднее значение (МКД) [РИ]	12 (8-21)	[15-300]
Исходный уровень гемоглобина, г дл⁻¹, среднее значение (МКД) [РИ]	11,5 (10,3-12,7)	[> 13 мужчин] [> 12 женщин]
Исходный уровень СРБ, мг л⁻¹, среднее значение (МКД) [РИ]	1,7 (0,6-5,5)	[< 8]

СРБ, С-реактивный белок; КМЖ, изомальтозат железа; МКД, межквартильный диапазон; ИМЖ, изомальтозид железа 1000; РИ, референтный интервал

Как показано на Рисунке 1А, повышение уровня гемоглобина после введения препарата железа было аналогичным в случае обоих анализируемых препаратов.

ГФ

В рамках 308 серий инфузий были получены исходные и последующие данные измерения концентрации фосфатов плазмы крови в 223 случаях (72%). Мы не наблюдали статистически значимых различий в отношении пола, возраста или типа препарата железа для внутривенного введения среди пациентов, данные которых относительно уровня фосфата у которых было доступно измерение уровня фосфатов, и для тех, кто не проходил полного биохимического мониторинга. В рамках исследования у значительно большего количества пациентов, которые получали инфузии КМЖ, наблюдалась ГФ по сравнению с теми, кто получал ИМЖ (Таблица 2). Из 5 пациентов с низким исходным уровнем фосфатов у двух пациентов также отмечалась ГФ на 2-й неделе. Ни у одного из этих пяти пациентов не было отмечено развития тяжелой ГФ. Мы наблюдали тяжелый случай ГФ только после введения КМЖ. Мы также наблюдали значительно более выраженное снижение уровня фосфатов в плазме крови по сравнению с исходным уровнем у пациентов, которые получали КМЖ, чем после инфузий ИМЖ (Рисунок 1В). Кроме того, увеличение концентрации ферритина было более выраженным при приеме КМЖ, чем ИМЖ (Рисунок 1С). В обеих группах лечения мы наблюдали умеренную, но, тем не менее, заметную связь между увеличением уровня ферритина и снижением уровня фосфатов по сравнению с исходным уровнем до уровня 2 недели (Рисунок 2). Среди 39 пациентов, получавших как КМЖ, так и ИМЖ, данные наблюдения имелись в 32 случаях (82%). Доза препарата железа для внутривенного введения была одинаковой в случае обоих препаратов. Парный анализ изменений уровня фосфатов в плазме крови показал значительно более выраженное снижение их концентрации после приема КМЖ по сравнению с ИМЖ, и эта разница сохранялась на 5 неделе (Рисунок 3А). Хотя статистически достоверных данных получено не было, повышение уровня ферритина в плазме крови в начале исследования было более выраженным в случае КМЖ, чем ИМЖ (Рисунок 3В).

Мы не отметили никакой конкретной зависимости между приемом пациентами сопутствующих лекарственных средств и развитием ГФ.

Реакция гиперчувствительности

Из 231 пациента, получившего препарат железа внутривенно, развитие РЧ было отмечено в медицинских картах пациентов в 14 случаях (6,1%). У двух из 14 пациентов РЧ наблюдалась чаще одного раза, в результате чего в общей сложности было отмечено 16 случаев развития РЧ (6,4%, ДИ: 3,7-9,9%). У шести (5,9%, ДИ: 1,4-10,6%) из 101 пациента с болезнью Крона отмечалась РЧ. При язвенном колите среди 43 пациентов были отмечены 4 случая развития РЧ (9,3%, ДИ: 2,6-22,1%). У пациентов с другими диагнозами частота составила четыре случая (4,6%, ДИ: 1,3-11,4%) среди 87 пациентов. Мы не наблюдали значимой связи между другими характеристиками пациентов и развитием РЧ (Таблица 3).

Все случаи РЧ оценивались как относящиеся к классу I (n = 9) или классу II (n = 7) по шкале Ринга и Мессмера, при этом у всех пациентов самочувствие возвращалось к норме в течение нескольких дней. Обо всех случаях развития РЧ сообщалось соответствующим органам общественного здравоохранения Дании.

При стратификации по типу препарата железа для внутривенного введения у четверых (2,5%, ДИ: 0,7-6,2%) из 162 пациентов наблюдалась РЧ на КМЖ, а у 11 (10,7%, ДИ: 5,5-18,3%) из 103 пациентов отмечалась РЧ на ИМЖ. Таким образом, в четыре раза больше пациентов страдало РЧ на ИМЖ, чем на КМЖ (P < 0,01, точный критерий Фишера).

Девять из 14 пациентов, у которых наблюдалась РЧ, получали как КМЖ, так и ИМЖ. Шесть пациентов сначала получали КМЖ без какого-либо проявления РЧ, а за-

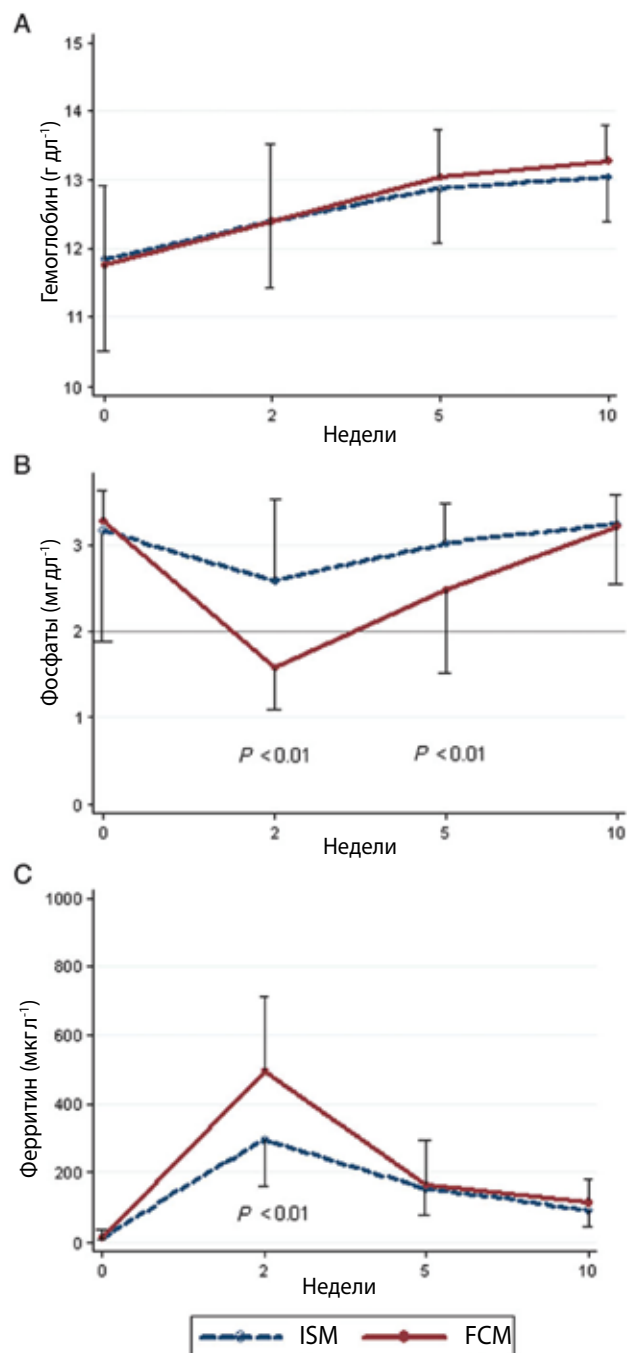


Рисунок 1

Средние уровни и межквартильные диапазоны (А) гемоглобина, (В) фосфатов и (С) ферритина после внутривенных инфузий препаратов железа, стратифицированные по типу препарата (n = 117). ИМЖ, изомальтозид железа 1000; КМЖ, изомальтозат железа

тем, при введении ИМЖ, во всех шести случаях отмечалось развитие РЧ. Пятерым из них снова была назначена КМЖ, после этого никаких признаков РЧ не отмечалось. Один из шести пациентов больше не получал препарат железа внутривенно. Два пациента сначала получали ИМЖ, и у них отмечалось проявление РЧ. Ни у одного из них не обнаружили признаки РЧ, когда впоследствии они начали получать КМЖ. У одного пациента сначала развилась РЧ на КМЖ, а затем на ИМЖ. Мы не обнаружили никакой зависимости между получением пациентами сопутствующих

Таблица 2

Пропорции случаев снижения уровня фосфатов после ВВ инфузий различных препаратов железа. Указаны точные значения, относительное снижение и соотношение риска распространенности (СРР)

	Исходный уровень	2 неделя	5 неделя	10 неделя
Количество дней после получения исходного результата, среднее значение (МКД)		10 (7–16)	28 (28–35)	60 (60–74)
КМЖ/ИМЖ, n	141/82	84/33	114/59	106/59
Включая случаев, n	223	117	173	165
Фосфаты <2 мг дл⁻¹, n	5	73	43	7
КМЖ/ИМЖ, n		64/9 ^a	37/6 ^a	6/1
КМЖ, СРР (95%-ный ДИ)		6,7 (3,1–14,6)	4,5 (1,8–11,2)	3,6 (0,4–30,4)
Фосфаты < 1 мг дл⁻¹, n	0	13	4	1
КМЖ/ИМЖ ^b		13/0	4/0	1/0
Снижение уровня фосфатов^c > 25%, n		81	65	21
КМЖ/ИМЖ		70/11 ^a	60/5 ^a	14/7
КМЖ, СРР (95%-ный ДИ)		10,0 (4,0–25,2)	12,2 (4,6–32,8)	1,1 (0,4–3,0)
Снижение уровня фосфатов^c > 50%, n		52	31	1
КМЖ/ИМЖ		50/2 ^a	29/2 ^a	1/0 ^b
КМЖ, СРР (95%-ный ДИ)		22,8 (5,1–101,6)	9,8 (2,3–42,9)	–

ДИ, доверительный интервал; КМЖ, изомальтозат железа; МКД, межквартильный диапазон; ИМЖ, изомальтозид железа 1000

^a P < 0,01

^b СРР не оценивается, поскольку во всех случаях применялась КМЖ

^c По сравнению с исходным уровнем

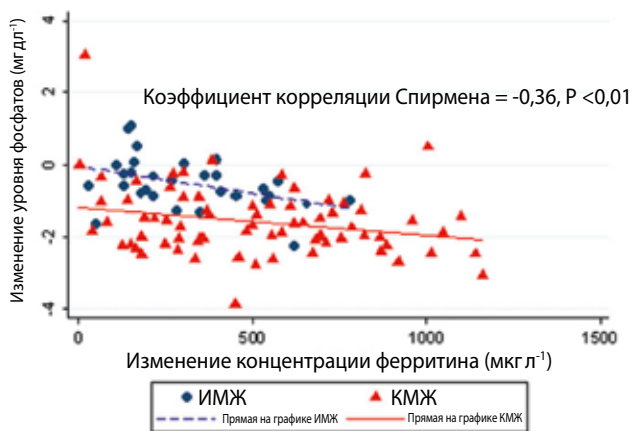


Рисунок 2

Корреляция между изменениями уровней фосфатов и ферритина от исходного значения до значения 2 недели. ИМЖ, изомальтозид железа 1000; КМЖ, изомальтозат железа

лекарств и развитием РЧ. Более подробная информация приведена в разделе «Дополнительные материалы» (Таблица S1).

Обсуждение

Настоящее исследование демонстрирует клинически значимые различия в плане развития ГФ и РЧ между двумя доступными на современном фармацевтическом рынке препаратами железа для внутривенного введения, КМЖ и ИМЖ. В то время как гипофосфатемия чаще встречалась при применении КМЖ, ИМЖ ассоциировался с более ча-

стым проявлением РЧ. Насколько нам известно, наше исследование впервые сравнивает эти осложнения при применении КМЖ и ИМЖ в рамках неселективно выбранной группы амбулаторных больных. Количество железа, которое пациенты получали в рамках нашего исследования, было одинаковым в случае обоих типов лекарств; поэтому основное внимание должно быть уделено различным механизмам связывания и высвобождения железа. В случае КМЖ, железо покрыто оболочкой из изомальтозата, тогда как в случае ИМЖ для связывания железа используется матричная структура изомальтозида.

ГФ наблюдалась у 50% пациентов, которые получали КМЖ. Этот вывод согласуется с другими выводами, так же как и отмеченное нами проявление ГФ у <10% пациентов, получавших ИМЖ [19–21]. Недавний обзор показал, что частота случаев ГФ при приеме ИМЖ составляет от 0 до 7%, причем самый высокий уровень наблюдается у пациентов с ВЗК [22, 23]. Ни в одном исследовании до сих пор не сравнивалась частота развития ГФ, ассоциирующейся с приемом этих двух препаратов в рамках одной группы пациентов, и никакого прямого сравнительного исследования еще не проводилось. Снижение уровня фосфатов в плазме крови после введения КМЖ сопровождалось одновременным заметным увеличением концентрации в ней ферритина. Это наблюдение подтвердилось как в непарном анализе пациентов, которые получали только один препарат, так и в парном анализе подгруппы пациентов, которые получали оба типа препаратов.

Наблюдаемая частота развития РЧ была заметно выше, чем указанная в отчете Комитета по лекарственным препаратам для медицинского применения Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA-SHMP) в целом, и мы обнаружили четырехкратное увеличение частоты случаев РЧ при приеме ИМЖ, чем КМЖ [3]. Последние обнаруженные нами данные отличаются от информации, содержащейся в отчете EMA-SHMP. Принимая в расчет данные 14 пациентов, у которых отмечалась РЧ в рамках нашего исследования, мы не обнаружили случаев развития потенциальной перекрестной РЧ при приеме

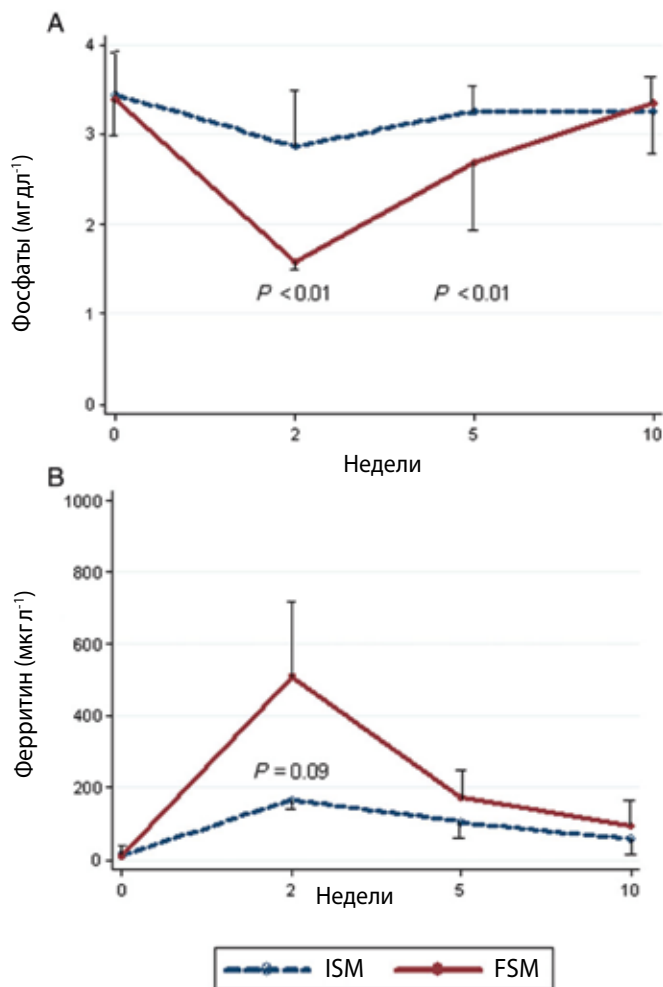


Рисунок 3

Средние уровни и межквартильные диапазоны (А) в случае фосфатов и (В) ферритина после внутривенных инфузий препарата железа, полученных 32 пациентами, которым назначались оба препарата, стратифицированные по типу препарата. ИМЖ, изомальтозид железа 1000; КМЖ, изомальтозат железа

этих двух препаратов. Этот вывод может подкрепить теорию о том, что случаи развития РЧ при внутривенной инфузии препарата железа, вероятно, связаны с наличием наночастиц, чем с самим железом [24]. В недавнем анализе не было выявлено каких-либо существенных различий между РЧ к препаратам железа для внутривенного введения и РЧ к другим препаратам для внутривенного введения, что указывает на то, что основным механизмом является сопутствующая псевдоаллергия, связанная с активацией действующего вещества [24]. Кроме того, авторы предложили пересмотреть и дополнить руководство ЕМА-СНМР. Наши результаты не ставят под сомнение качество отчета ЕМА-СНМР, но они могут поставить под сомнение полноту исходных данных. Систематический обзор и метаанализ опубликованных исследований показали повышенный относительный риск (2,7) развития РЧ к препаратам железа в виде инфузий [25]. Исследования были опубликованы в период с 1965 по 2013 год. Риск развития РЧ в случае КМЖ составил 3,4 и, следовательно, был несколько выше общего риска. Были включены данные только одного исследования с использованием ИМЖ. Авторы не сообщили о каких-либо случаях развития РЧ к ИМЖ, хотя четверо из 225 пациентов пожаловались на РЧ (например, отек, зуд, сыпь и одышка) в первом исследовании. Выводы относительно РЧ в нашем исследовании подчеркивают различия между результатами, полученными

при изучении препарата в рамках клинических испытаний, и результатами клинического опыта применения этих препаратов после их выхода на рынок.

Фосфаты играют ключевую роль во многих биологических процессах. Баланс фосфатов регулируется такими факторами, как паратиреоидный гормон и витамин D. Однако новые данные указывают на то, что в его регулировании участвуют другие факторы, в частности, FGF23. Вольф и соавторы (Wolf et al.) [26] обнаружили, что уровень FGF23 повышается при дефиците железа. Кроме того, была создана модель выработки различных типов FGF23, связанных с видом препарата железа для внутривенного введения (КМЖ и декстран железа) [6]. Эта модель объясняет, каким образом КМЖ способна запускать процесс выработки интактного FGF23 (iFGF23), приводящего к снижению уровня фосфатов. Низкий уровень фосфатов может помочь врачам распознать другие симптомы. У многих пациентов отмечались такие симптомы, как упадок сил или боль в мышцах. Пациенты в нашем исследовании не подвергались систематическому опросу в этом отношении, но в другом исследовании было установлено, что у 30% пациентов после приема КМЖ упадок сил ощущался сильнее [20]. Кроме того, тяжелая ГФ (<1 мг дл⁻¹) может привести к таким серьезным последствиям, как остановка сердца или метаболическая энцефалопатия [13, 14, 27, 28].

Сильной стороной нашего исследования является то, что оба типа препаратов применялись в одной группе пациентов, но в разное время. В нашем исследовании участвовали пациенты, которые получали оба препарата и могли полагаться на свои собственные ощущения в качестве фактора контроля, тем самым корректируя биологические изменения. Другое преимущество заключается в том, что группа пациентов была большой и неселективной. Риск предвзятого отбора был сведен к минимуму благодаря использованию критериев включения, связанных с необходимостью возмещения нехватки железа. Поэтому мы считаем, что наши данные являются достаточно репрезентативными для клинической практики.

Наше исследование имеет некоторые ограничения. У 28% пациентов уровень фосфатов не был измерен в предусмотренные графиком моменты времени. Если вероятность получения полной биохимической картины при последующем наблюдении связана с появлением указанных симптомов, то результатом могла стать переоценка связи между внутривенным методом введения препаратов железа и ГФ. Аналогичным образом, среди достаточно большого количества пациентов с ВЗК может встречаться немало пациентов с активным воспалением, у которых ГФ развивается по другим причинам. Однако эта возможная систематическая ошибка оценки, по всей видимости, не связана с выбором лекарства, поскольку он был обусловлен ценами на лекарственные средства. Исследование было одноцентровым, что, возможно, привело к систематической ошибке отбора пациентов. Однако дизайн одноцентрового исследования позволяет повысить системность данных. Мы проанализировали данные относительно случаев развития ГФ с точки зрения инфузии препарата и данные относительно случаев развития РГ с точки зрения особенностей пациентов. Мы пришли к выводу о том, что ГФ наиболее тесно связана с самой инфузией, тогда как случаи РГ в большей степени объясняются особенностями отдельных пациентов. Единичный эпизод ГФ не обязательно является противопоказанием для дальнейшего лечения, тогда как развитие РГ является противопоказанием для дальнейшего применения конкретного препарата.

Клиническая эффективность КМЖ и ИМЖ, по всей видимости, аналогична, как показано на Рисунке 1А. Поэтому выбор препарата зависит от других факторов. В настоящее время стоимость КМЖ и ИМЖ в Дании одинакова. Важно отметить, что косвенная стоимость дополнительных посещений врача и получения образцов крови в связи с ГФ или РЧ может оказать влияние на выбор конкретного препарата. Определенную роль при использовании препаратов могут сыграть потенциальные побочные эффекты, поскольку некоторые из них могут быть предотвращены. В частности, можно предотвратить риск развития ГФ при введении КМЖ, если в качестве профилактического лечения для всех пациентов использовать препараты фосфатов. Однако, согласно

Таблица 3

Характеристики пациентов, у которых наблюдалась реакция гиперчувствительности к препарату железа после внутривенной инфузии

	Пациенты с РЧ (n = 14)	Пациенты без РЧ (n = 217)	P-значение
Возраст, лет, средний возраст (диапазон)	34 (18-86)	42 (18-87)	0,07
Пол, мужчины, n (%)	3 (21,4)	71 (32,7)	0,56
Диагноз			
Блезнь Крона, n (%)	6 (42,8)	95 (43,8)	0,95
Язвенный колит, n (%)	4 (28,6)	39 (18,0)	0,32
Прочее, n (%)	4 (28,6)	83 (38,2)	0,47
Внутривенное введение препаратов железа			
Только ИМЖ, n (%)	2 (14,3)	65 (30,0)	0,21
Только КМЖ, n (%)	3 (21,4)	122 (56,2)	0,01
Оба, n (%)	9 ^a (64,3)	30 (13,8)	< 0,01
Общая доза, мг, среднее значение (диапазон)^b	1 000 (500-1 000)	1 000 (500-2 500)	0,01
Известная реакция гиперчувствительности, n (%)^c	6 (42,9)	75 (34,6)	0,53

КМЖ, изомальтозат железа; РЧ, реакция гиперчувствительности; ИМЖ, изомальтозид железа 1 000

^a Только у одного пациента наблюдалась РЧ к обоим препаратам

^b В соответствии с циклом лечения Пациенты с РЧ не всегда получали всю запланированную дозу

^c К соединениям, отличным от препаратов железа для внутривенного применения

теории iFGF23, такая компенсация дефицита не увеличила бы уровень фосфата в плазме крови, поскольку повышенный уровень iFGF23 мог вызвать повышенную потерю фосфата с мочой [6]. Мы обнаружили корреляцию между повышением уровня ферритина в плазме крови и снижением уровня фосфата. Этот вывод может свидетельствовать о наличии некоторого эффекта возобновленного кормления при получении больших доз препарата железа. Более низкая первоначальная доза железа может оказывать определенное профилактическое воздействие на развитие ГФ. Вместо того чтобы вводить пациентам дозу в 1 000 мг, а последующую дозу в 500 мг несколько недель спустя, можно вводить им сначала дозу в 500 мг, а затем дозу в 1 000 мг, что может предотвратить развитие ГФ. Снижение начальной дозы внутривенного препарата железа или продление времени инфузии может свести к минимуму риск развития РЧ, что вызывает особую озабоченность при применении ИМЖ. Поскольку, как мы считаем, большинство случаев РЧ на препараты железа при ВВ инфузиях связаны с псевдоаллергией, вызванной активацией вспомогательных веществ, было высказано предположение, что замедление скорости ВВ инфузии различных железосодержащих добавок может наиболее эффективным образом снизить частотность РЧ [24, 29]. Хотя эти предложения являются прямыми выводами из настоящего исследования, которое проводилось в клинических условиях, строгие клинические испытания, нацеленные на проверку этой гипотезы, могли бы обнаружить важные тому доказательства.

В заключение следует отметить, что не все формы препаратов для внутривенного введения одинаковы. Мы обнаружили значительно более высокий риск развития ГФ при введении пациентам КМЖ, чем при инфузии ИМЖ. И наоборот, мы обнаружили значительно более высокий риск развития РЧ в слабой степени при введении ИМЖ по сравнению с КМЖ. Общий риск развития РЧ был намного выше, чем риск, представленный в отчете EMA-CHMP.

Конфликт интересов

Конфликт интересов в рамках настоящего исследования отсутствует.

Список цитируемых источников

- 1 Southan C, Sharman JL, Benson HE, Faccenda E, Pawson AJ, Alexander SP, et al. The IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY in 2016: towards curated quantitative interactions between 1300 protein targets and 6000 ligands. *Nucl Acids Res* 2016;44: D1054-D1068.
- 2 Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 211-22.
- 3 EMA-CHMP (2013). Assessment report for: Iron containing intravenous (IV) medicinal products EMA/549569/2013. Available at http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500150771&mid=WC0b01ac058009a3dc (last accessed 27 June 2016).
- 4 Hussain I, Bhojroo J, Butcher A, Koch TA, He A, Bregman DB. Direct comparison of the safety and efficacy of ferric carboxymaltose versus iron dextran in patients with iron deficiency anemia. *Anemia* 2013; 2013: 169107.
- 5 Van Wyck DB, Mangione A, Morrison J, Hadley PE, Jehle JA, Goodnough LT. Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized, controlled trial. *Transfusion* 2009;49: 2719-28.
- 6 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: 1793-803.
- 7 Schouten BJ, Hunt PJ, Livesey JH, Frampton CM, Soule SG. FGF23 elevation and hypophosphatemia after intravenous iron polymaltose: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2332-7.

- 8 Sanchez Gonzalez R, Ternavasio-de la Vega HG, Moralejo Alonso L, Inés Revuelta S, Fuertes Martin A. Intravenous ferric carboxymaltose-associated hypophosphatemia in patients with iron deficiency anemia. A common side effect. *Med Clin (Barc)* 2015;145: 108-11.
- 9 Blazevic A, Hunze J, Boots JM. Severe hypophosphataemia after intravenous iron administration. *Neth J Med* 2014;72: 49-53.
- 10 Fierz YC, Kenmeni R, Gonthier A, Lier F, Pralong F, Coti BP. Severe and prolonged hypophosphatemia after intravenous iron administration in a malnourished patient. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68: 531-3.
- 11 Subramanian R, Khardori R. Severe hypophosphatemia: pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine (Baltimore)* 2000;79: 1-8.
- 12 Liu PY, Jeng CY. Severe hypophosphatemia in a patient with diabetic ketoacidosis and acute respiratory failure. *J Chin Med Assoc* 2004;67: 355-9.
- 13 O'Connor LR, Wheeler WS, Bethune JE. Effect of hypophosphatemia on myocardial performance in man. *N Engl J Med* 1977;297: 901-3.
- 14 Ognibene A, Ciniglio R, Greifenstein A, Jarjoura D, Cugino A, Blend D, et al. Ventricular tachycardia in acute myocardial infarction: the role of hypophosphatemia. *South Med J* 1994; 87: 65-9.
- 15 Crook MA. Refeeding syndrome: problems with definition and management. *Nutrition* 2014; 30: 1448-55.
- 16 Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med* 2010;61: 91-104.
- 17 Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1: 466-9.
- 18 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: 427-30.
- 19 Barish CF, Koch T, Butcher A, Morris D, Bregman DB. Safety and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose (750 mg) in the treatment of iron deficiency anemia: two randomized, controlled trials. *Anemia* 2012; 2012: 172104.
- 20 Hardy S, Vandemergel X. Intravenous iron administration and hypophosphatemia in clinical practice. *Int J Rheumatol* 2015; 2015: 468675.
- 21 Favrat B, Balck K, Breymann C, Hedenus M, Keller T, Mezzacasa A. Evaluation of a single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient women - PREFER a randomized, placebo-controlled study. *PLoS One* 2014; 9: e94217.
- 22 Kalra PA, Bhandari S. Efficacy and safety of iron isomaltoside (Monofer) in the management of patients with iron deficiency anemia. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2016; 9: 53-64.
- 23 Reinisch W, Altorjay I, Zsigmond F, Primas C, Vogelsang H, Novacek G, 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: 1226-33.
- 24 Szebeni J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, Patni S, et al. Hypersensitivity to intravenous iron: classification, terminology, mechanisms and management. *Br J Pharmacol* 2015;172: 5025-36.
- 25 Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 12-23.
- 26 Wolf M, White KE. Coupling fibroblast growth factor 23 production and cleavage: iron deficiency, rickets, and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23: 411-9.
- 27 Becker S, Dam G, Hvas CL. Refeeding encephalopathy in a patient with severe hypophosphataemia and hyperammonaemia. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69: 279-81.
- 28 Turnbull J, Lumsden D, Siddiqui A, Lin J, Lim M. Osmotic demyelination syndrome associated with hypophosphataemia: 2 cases and a review of literature. *Acta Paediatr* 2013;102: e164-e168.
- 29 Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica* 2014;99: 1671-6.

Дополнительная информация

Дополнительная вспомогательная информация может быть найдена в онлайн-версии настоящей статьи на веб-сайте издателя:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.13189/suppinfo>

Таблица S1 Четырнадцать пациентов с 17 случаями развития реакции гиперчувствительности к внутривенным инфузиям препарата железа, распределенные по сериям. Случаи реакции гиперчувствительности выделены жирным шрифтом