

Рандомизированное клиническое исследование железа изомальтозата 1000 по сравнению с препаратами железа для приема внутрь для лечения анемии у пациентов с хронической болезнью почек, не требующей проведения диализа

Филип А. Калра (Philip A. Kalra)¹, Сунил Бхандари (Sunil Bhandari)², Санджив Саксена (Sanjiv Saxena)³, Дханаджай Агарвал (Dhananjai Agarwal)⁴, Георг Виртц (Georg Wirtz)⁵, Йозеф Клетцмайр (Josef Kletzmayr)⁶

¹Salford Royal NHS Foundation Trust, Солфорд, Великобритания, ²Hull and East Yorkshire Hospitals NHS Trust, Hull and Hull York Medical School, Kingston Upon Hull, Великобритания, ³Pushpawati Singhaniya Research Institute, Нью-Дели, Индия, ⁴SMS Medical College Hospital, Джайпур, Раджастан, Индия, ⁵Dialysis Centre Kamen, Камен, Германия, ⁶3 Department of Medicine, Socio-Medical Centre East-Danube Hospital, Вена, Австрия, ⁷Pharmacosmos A/S, Хольбек, Данияи⁸Washington University School of Medicine, Сент-Луис, Миссури, США

Переписка и запросы на печать отдельными оттисками: Филип А. Калра; электронная почта: philip.kalra@srft.nhs.uk

Краткий обзор. Общая информация

Железодефицитная анемия распространена у пациентов с хронической болезнью почек, не требующей проведения диализа (ХБП-НД), и очень часто лечится путем приема внутрь или внутривенного (в/в) введения препаратов железа. В данном исследовании проводилось сравнение эффективности и безопасности в/в препарата железа изомальтозата 1000 (Монофер®) и препаратов железа для приема внутрь у пациентов с ХБП-НД и анемией, связанной с болезнью почек.

Методы

Клиническое исследование представляло собой открытое, сравнительное, многоцентровое клиническое исследование не меньшей эффективности III фазы, проведенное среди 351 пациента с ХБП-НД и железодефицитом, рандомизированных в соотношении 2:1 или в группу изомальтозата 1000 (группа А), или в группу сульфата железа в виде 100 мг элементарного железа для приема внутрь два раза в сутки (200 мг в сутки) в течение 8 недель (группа В). Пациенты в группе А были рандомизированы в А1 (внутривенное введение максимальной дозы 1000 мг в виде однократных доз в течение 15 минут) и А2 (болюсное введение 500 мг в течение 2 минут). Модифицированную формулу Ганзони использовали для расчета требуемой в/в дозы железа. Основной конечной точкой было изменение концентрации гемоглобина относительно исходного уровня к 4 неделе.

Результаты

Железа изомальтозат 1000 был не менее эффективен, чем прием железа внутрь на 4 неделе ($p < 0,001$) и приводил к стойкому более выраженному повышению уровня гемоглобина, начиная с 3 недели и до конца исследования на 8 неделе ($P = 0,009$ на 3 неделе). Ответ со стороны гемоглобина был более выраженным при применении железа изомальтозата 1000 в дозах ≥ 1000 мг ($P < 0,05$). Концентрации ферритина в сыворотке крови и насыщения трансферрином были также значительно выше при в/в введении железа. Нежелательные лекарственные реакции наблюдались у 10,5% пациентов в группе железа изомальтозата 1000 и у 10,3% в группе железа для приема внутрь. Больше

пациентов, получавших сульфат железа для приема внутрь, выбыли из исследования по причине нежелательных явлений (4,3 по сравнению с 0,9%, $P = 0,2$).

Выводы

Железа изомальтозат 1000 был более эффективным, чем препарат железа для приема внутрь с точки зрения повышения уровня гемоглобина и подтвердил свою хорошую переносимость в испытанных дозах у пациентов с ХБП-НД.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, железа изомальтозат 1000, лечение препаратом железа

Введение

Дефицит железа является важнейшим фактором, способствующим развитию анемии у пациентов с хронической болезнью почек, не требующей проведения диализа (ХБП-НД). В руководстве KDIGO рекомендовано или лечение препаратами железа для внутривенного (в/в) введения, или 1-3 месячный прием железа внутрь у пациентов с ХБП-НД и железodefицитной анемией в зависимости от тяжести железodefицита, наличия венозного доступа, ответа на предшествующий прием железа внутрь, побочных эффектов на фоне предшествующей терапии железом, приверженности пациентом к лечению и затрат [1]. Железо при приеме внутрь может недостаточно усваиваться у пациентов с ХБП [1] и часто связано с побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, и, следовательно, в/в введение железа может повысить приверженности к лечению и эффективность терапии [2].

Предыдущее клиническое исследование среди 626 пациентов с ХБП-НД и анемией показало, что пациенты, которые не получали стимуляторы эритропоэза (СЭП), могут получить пользу от в/в введения железа, ориентированного на более высокий уровень ферритина. И в/в введение, и прием препаратов железа внутрь являются эффективными в повышении уровня гемоглобина (Hb), сывороточного ферритина и насыщения трансферрином (НТ), но в группе в/в введения железа (железа кароксимальтозы) с более высоким показателем ферритина была показана более высокая эффективность приема препарата железа внутрь в отсрочке и/или снижении потребности в других препаратах для лечения анемии, а также в стимуляции быстрого гематологического ответа с большей долей пациентов с достигнутым повышением уровня Hb на ≥ 1 г/дл [3].

Железа изомальтозат 1000 (Монофер®) представляет собой препарат с высокой дозой железа для в/в введения, одобренный для быстрой инфузии. Ранее была показана безопасность и хорошая переносимость железа изомальтозата 1000, а также способность повышать уровень маркеров железodefицитной анемии у пациентов с ХБП [4], хронической сердечной недостаточностью [5] и воспалительным заболеванием кишечника [6].

Цель данного сравнительного исследования заключалась в оценке эффективности и краткосрочной безопасности железа изомальтозата 1000, вводимого в виде однократного болюса или в виде повторных по сравнению с приемом сульфата железа внутрь у пациентов с ХБП-НД и анемией, связанной с болезнью почек. Основной целью было сравнение в/в введения железа изомальтозата 1000 с приемом внутрь сульфата железа с точки зрения снижения тяжести анемии, связанной с болезнью почек, у пациентов с ХБП-НД, оцениваемого согласно способности повышать уровень Hb.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Данное проспективное, рандомизированное, сравнительное, открытое, многоцентровое клиническое исследование не меньшей эффективности проводилось в период с июня 2010 года по апрель 2014 года. Пациенты приняли участие в семи визитах: скрининговом визите (визит 1), начала исследования (визит 2), четырех визитах в ходе исследования и в периоде последующего наблюдения (визиты 3-6) и одном визите завершения исследования (визит 7) за время 8-недельного периода.

Протокол и поправки были одобрены локальными этическими комитетами/экспертными советами организаций и компетентными органами (Номер EudraCT: 2009-016728-29). Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларацией. Клиническое исследование было зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (NCT01102413) 26 марта 2010 года. Письменное информированное согласие получали до проведения любых процедур, связанных с клиническим исследованием.

Участники исследования

Исследование проводилось в 67 центрах (больницы или частные диализные клиники) на 3 континентах: 17 в Индии, 10 в Германии, 7 в Великобритании, 7 в Австрии, 7 в России, 5 в Польше, 4 в Дании, 3 в Румынии, 3 в США, 2 в Швеции и 2 в Ирландии. Для участия в исследовании подходили пациенты в возрасте ≥ 18 лет с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) от 15 до 59 мл/мин/1,73 м², Hb < 11,0 г/дл, уровнем ферритина в сыворотке < 200 мкг/л и/или НТ < 20%, которые не получали СЭП в течение 8 недель до скрининга. Критерии включения и исключения полностью приведены в таблице 1.

Таблица 1. Критерии включения и исключения

<p>Критерии включения</p> <ul style="list-style-type: none">• Пациенты в возрасте ≥ 18 лет с ХБП-НД с рСКФ, рассчитанной по формуле MDRD, от 15 до 59 мл/мин/1,73 м²• Hb < 11,0 г/дл (6,80 ммоль/л)• Один или оба из следующих показателей запаса железа ниже целевого уровня (s-ферритин < 200 мкг/л и НТ < 20%)• Ожидаемая продолжительность жизни более 12 месяцев по мнению главного исследователя (ГИ)• Готовность участвовать после подписания информированного согласия и любого разрешения, требуемого местным законодательством (например, на защиту медицинской информации для Северной Америки)
<p>Критерии исключения</p> <ul style="list-style-type: none">• Анемия, обусловленная, преимущественно, факторами, отличными от почечной недостаточности или дефицита железа (согласно мнению ГИ)• Перегрузка железом или нарушения утилизации железа (например, гемохроматоз и гемосидероз)

- Гиперчувствительность к препарату (т. е. предшествующая гиперчувствительность к железу декстрану или железу моно- или дисахаридным комплексам или железу сульфату, или к любому из вспомогательных веществ в исследуемом препарате)
- Множественная аллергия в анамнезе
- Декомпенсированный цирроз печени или активный гепатит (уровень аланинаминотрансферазы более чем в три раза выше верхней границы нормы)
- Активные острые или хронические инфекции (согласно клинической оценке), подтвержденные уровнями лейкоцитов и С-реактивного белка
- Ревматоидный артрит с симптомами и признаками активного воспаления суставов
- Беременность или грудное вскармливание. Для того, чтобы избежать беременности, женщины должны быть постменопаузального возраста (не менее 12 месяцев с момента последней менструации), пройти хирургическую стерилизацию, или женщины, способные к деторождению, должны применять один из следующих контрацептивов в течение всего периода исследования и после завершения исследования в течение не менее пяти периодов полувыведения исследуемого лекарственного препарата из плазмы (5 дней): противозачаточные таблетки, внутриматочные спирали, введение депонированных противозачаточных препаратов (гестагенов с пролонгированным высвобождением), подкожные имплантаты, вагинальные кольца и пластыри
- Обширные активные кровотечения, требующие переливания крови
- Запланированная хирургическая операция во время проведения исследования
- Участие в любом другом клиническом исследовании в течение 3 месяцев до скрининга
- Известная непереносимость препаратов железа для приема внутрь
- Нелеченный дефицит витамина В₁₂ или фолиевой кислоты
- Лечение препаратами железа для в/в введения или приема внутрь или переливание крови в течение 4 недель до скринингового визита
- Лечение СЭП в течение 8 недель до скринингового визита
- s-ферритин > 500 мкг/л
- Любое другое соматическое заболевание, которое, по мнению ГИ, может быть причиной непригодности пациента для завершения исследования или может относить пациента к группе потенциального риска от участия в исследовании или мешать оценке исследуемого препарата (например, неконтролируемая артериальная гипертензия, нестабильная ишемическая болезнь сердца или неконтролируемый сахарный диабет)
- Масса тела < 30 кг

Вмешательства

Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения или железа изомальтозата 1000 (группа А), или препарата железа сульфата для приема внутрь (группа В). Общую требуемую дозу железа для в/в введения для каждого пациента в группе А рассчитывали по адаптированной формуле Ганзони: совокупная доза железа(мг) = [масса тела (кг) × (13 г/дл – фактический Нв (г/дл))] × 2,4 + депо железа (на уровне 500 мг) [7]. Пациенты получали железа изомальтозат 1000 или в виде в/в инфузии (группа А1) не более 1000 мг железа изомальтозата 1000 в качестве однократных введений в течение 15 минут (полная замена железа достигалась введением одной или двух доз с интервалом в одну неделю), или в виде в/в болюсных инъекций (группа А2) 500 мг железа изомальтозата 1000, проводимых в течение 2 минут один раз в неделю до

достижения полной заместительной дозы. Пациенты, лечившиеся путем приема внутрь железа сульфата (группа В), получали препарат ежедневно 200 мг в сутки с разделением на 2 приема по 100 мг в течение 8 недель.

В ходе клинического исследования пациентам было запрещено получать любые другие добавки с железом, переливания крови, СЭП и препараты, которые могли бы привести к снижению всасывания железа при приеме внутрь.

Цель и результаты

Клиническое исследование было запланировано с основной целью продемонстрировать не меньшую эффективность железа изомальтозата 1000 по сравнению с препаратом железа для приема внутрь. Первичным критерием эффективности было изменение концентраций Hb относительно исходного уровня к 4 неделе. Вторичный критерий эффективности включал изменение концентрации Hb относительно исходного уровня к 2 и 8 неделям; изменение концентраций сывороточного железа, сывороточного ферритина, НТ и общей железосвязывающей способности (ОЖСС) относительно исходного уровня к 1, 2, 4 и 8 неделям, а также изменение общей оценки качества жизни (КЖ) (оценка по линейной аналоговой шкале) относительно исходного уровня к 4 и 8 неделе. Опросник ЛАШ является широко используемым кратким средством для измерения, состоящим из трех вопросов, которые оценивают уровень энергии, ежедневную активность и общее КЖ [8].

Критерии безопасности в исследовании были выбраны для определения количества пациентов, у которых развились какие-либо нежелательные лекарственные реакции (НЛР), включая любые подозреваемые непредвиденные серьезные нежелательные реакции (СНР) и лабораторные оценки безопасности. Характер и причинно-следственная связь нежелательных явлений и НЛР объективно оценивались комитетом по оценке безопасности в исследовании. Основной критерий изучали для оценки не меньшей эффективности, в то время как остальные критерии изучали для оценки более высокой эффективности.

Размер выборки и рандомизация

В исследовании использовали метод рандомизации с помощью стратифицированных блоков для распределения пациентов в соотношении 1:1:1 (рандомизация 2:1 по группам А и В) для получения железа изомальтозата 1000 в виде инфузий в дозе 1000 мг (группа А1) или железа изомальтозата 1000 в виде болюсной инфузии 500 мг (группа А2), или приема сульфата железа внутрь (группа В). Размер блока был 6. Для рандомизации пациентов использовали интерактивную систему голосового ответа (ИСГО). При введении данных пациента в ИСГО пациенту присваивался уникальный рандомизационный номер, который определял лечение, назначаемое пациенту. Рандомизация была стратифицирована в зависимости от того, получали ли пациенты ранее препараты железа в/в или нет, и в зависимости от того, была ли текущая рСКФ, рассчитанная согласно модификации диеты при болезнях почек (MDRD) (женщины: $175 \times (\text{концентрация креатинина}[-1,154]) \times (\text{возраст}[-0,203]) \times 0,742$; мужчины: $175 \times (\text{концентрация креатинина} [-1,154]) \times (\text{возраст} [-0,203])$), [9] в диапазоне от 15 до 45 мл/мин/1,73 м² или от 46 до 59 мл/мин/1,73 м².

Скрининг и включение пациентов проводились исследователем в центре, в то время как ввод данных пациента в ИСГО, присваивающей рандомизационный номер, как правило, выполнял средний медперсонал, участвующий в исследовании, или координатор исследования.

Пациенты и исследователи не были заслеплены по отношению к исследуемым препаратам в ходе исследования, однако, поскольку основным критерием были лабораторные оценки, предполагалось, что на него не повлиял бы открытый дизайн исследования.

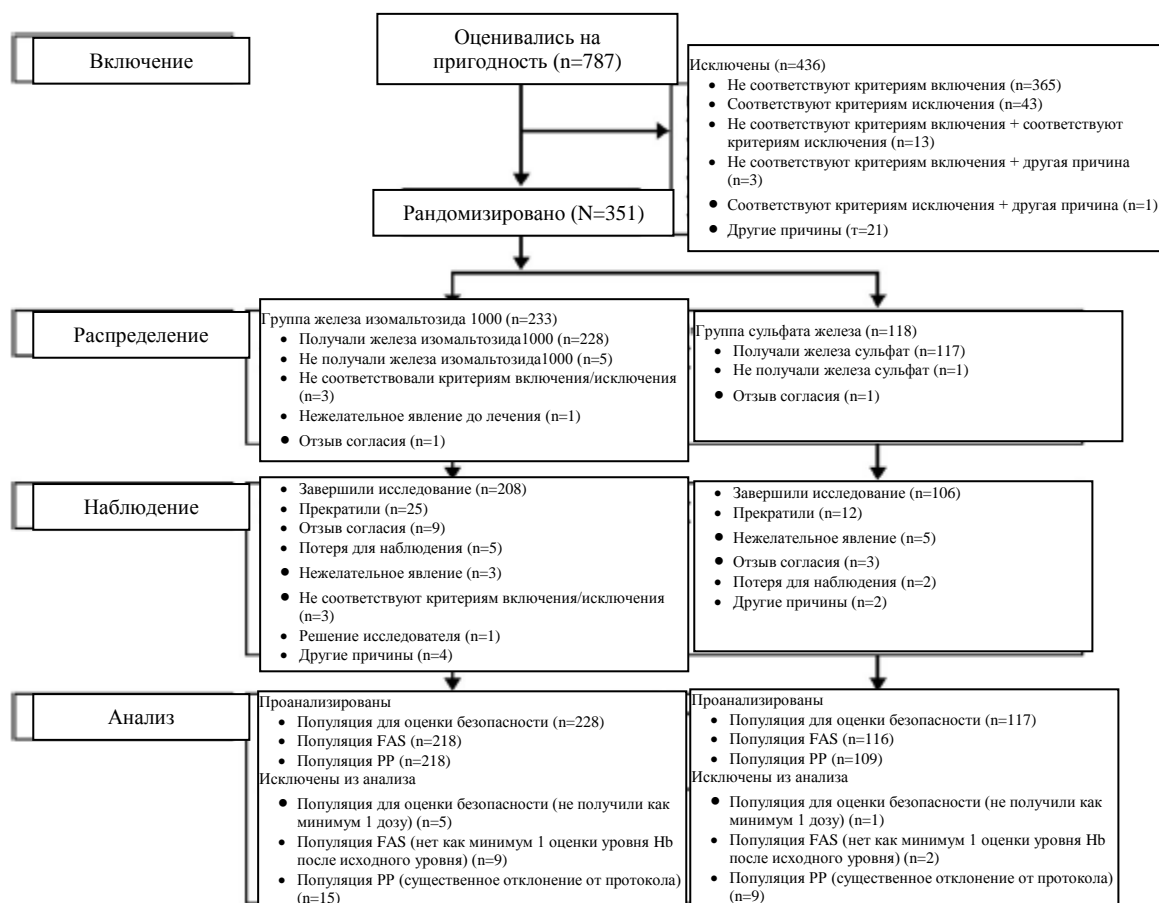
При рандомизации в отношении 2:1, двустороннем уровне значимости, равном 5%, и пределе не меньшей эффективности $-0,5$ г/дл, отмечалась 80% мощность для демонстрации не меньшей эффективности при 214 пациентах в группе А и 107 пациентах в группе В. Так как клиническое исследование было запланировано, чтобы показать не меньшую эффективность, и требовалось, чтобы анализ набора данных для полного анализа (FAS) и популяции пациентов, завершивших исследование по протоколу (PP) привели к аналогичным выводам, оба набора данных для анализа должны были обладать необходимой мощностью. Предполагалось, что примерно у 10% пациентов будет иметь место серьезные отклонения от протокола, и, следовательно, нужно было рандомизировать в общей сложности 350 пациентов.

Не проводилось никакого промежуточного анализа показателей эффективности, но s-фосфат анализировали тогда, когда 25, 50 и 100 пациентов получили железа изомальтозат 1000. Анализ s-фосфат не был связан с гипотезой о не меньшей эффективности, но только в части мониторинга безопасности в ходе проведения исследования.

Статистические методы

Следующие наборы данных были использованы в анализах (рис. 1).

РИСУНОК 1. Распределение пациентов



В рандомизированную популяцию (N = 351) вошли все пациенты, которые были рандомизированы в клиническое исследование. В популяцию для оценки безопасности (N=345) были включены все пациенты, которые были рандомизированы и получили, как минимум, одну дозу исследуемого препарата. В популяцию FAS (N = 340) были включены все пациенты, которые были рандомизированы в исследование, получили, как минимум, одну дозу исследуемого препарата и имели, как минимум, одну оценку уровня Hb после начала исследования. В популяцию PP (N = 327) были включены все пациенты из FAS, у которых не было никаких существенных отклонений от протокола, имеющих клиническую или статистическую значимость.

Первичные анализы эффективности проводились на данных для популяций FAS и PP, вторичные анализы эффективности – на данных для популяции FAS, а анализ безопасности проводился на данных для популяции для оценки безопасности.

Первичные данные по эффективности представлены в виде таблицы с указанием номера, среднего значения, CO, минимального значения, максимального значения и 95% доверительного интервала (ДИ). Смешанную модель для повторных измерений (MMRM) использовали для сравнения среднего изменения концентрации Hb относительно исходного уровня к визиту для завершения исследования с включением лечения, визита, взаимосвязи лечения × визита, страны и страты [предшествующее лечение с применением препарата железа для в/в введения (да/нет) и текущей рСКФ от 15 до 45 мл/мин/1,73 м² или 46 и 59 мл/мин/1,73 м²] в качестве факторов и исходного уровня Hb в качестве ковариаты. Разница между препаратами на 4 неделе была получена на основании взаимодействия между лечением и визитом.

Первичный анализ проводился для оценки не меньшей эффективности, а предел не меньшей эффективности был установлен на уровне $-0,5$ г/дл. Этот предел согласовался с предыдущими исследованиями и считался клинически значимым. Если 95% ДИ полностью лежит выше 0, это считалось доказательством более высокой эффективности с точки зрения статистической значимости на уровне 5%. В этом случае, рассчитывали р-значение, связанное с изучением более высокой эффективности, и оценивали, было ли оно достаточно низким для опровержения гипотезы об отсутствии различий. Вторичные цели заключались в оценке других важных показателей общего анализа крови, влияния на КЖ и безопасности.

MMRM использовали для сравнения среднего изменения концентрации Hb относительно исходного уровня к 2 и 8 неделе с включением лечения, визита, взаимодействий лечения \times визита, страны и страты [предшествующее лечение с применением препарата железа для в/в введения (да/нет) и текущей рСКФ от 15 до 45 мл/мин/1,73 м² или 46 и 59 мл/мин/1,73 м²] в качестве факторов и исходного уровня Hb в качестве ковариаты. Разница между препаратами на соответствующих неделях была получена на основании взаимодействия между лечением и визитом. Тому же методу следовали для сравнений между группами лечения изменений сывороточного уровня железа, сывороточного уровня ферритина, НТ и ОЖСС относительно исходного уровня к 1, 2, 4 или 8 неделе, а также изменения оценки КЖ относительно исходного уровня к 4 или 8 неделе.

Исходные характеристики и данные по безопасности отображались описательно. Все критерии были двухсторонними, а уровень значимости составлял 0,05.

Результаты

Пациенты

В общей сложности скрининговое обследование прошли 743 пациента за период с 30 июня 2010 года по 24 февраля 2014 года, из которых 351 пациент был рандомизирован в соотношении 2:1 в группу А (233 пациентов) и группу В (118 пациентов). Группа А в дальнейшем была разделена на подгруппы А1 (инфузионное введение, 117 пациентов) и А2 (с разделением дозы, 116 пациентов). Последний визит последнего пациента состоялся 25 апреля 2014 года.

Из 351 включенных пациентов, 314 (89,5%) пациентов завершили исследование, а 37 пациентов (10,5%) прекратили участие. Подробная информация по распределению пациентов представлена на рисунке 1.

Демографические данные пациентов и исходные характеристики приведены в таблице 2, а исходные лабораторные показатели показаны в таблице 3.

Таблица 2. Резюме исходных демографических характеристик для распределения по группам лечения (популяция рандомизированных пациентов)

Статистический показатель/категория	Группа лечения		
	Железа изомальтозат 1000 (n=233)	Железа сульфат (n=118)	Итого (n=351)
Возраст (лет)			
n	232	118	350
Среднее (СО)	57,63 (15,54)	57,94 (16,34)	57,73 (15,79)
Медиана (мин:макс)	58,00 (22:93)	57,50 (20:90)	58,00 (20:93)
Пол, n (%)			
Мужчины	92 (39,5)	64 (54,2)	156 (44,4)
Женщины	141 (60,5)	54 (45,8)	195 (55,6)
Этническая принадлежность, n (%)			
Европеоидная	87 (37,3)	47 (39,8)	134 (38,2)
Негроидная	-	1 (0,8)	1 (0,3)
Азиатская	139 (59,7)	64 (54,2)	203 (57,8)
Другие	6 (2,6)	6 (5,1)	12 (3,4)
ИМТ (кг/м²)			
n	232	118	350
Среднее (СО)	25,80 (6,66)	25,27 (6,60)	25,62 (6,64)
Медиана (мин:макс)	24,86 (13,33:52,23)	24,55 (13,92:51,68)	24,81 (13,33:52,23)

Таблица 3. Исходные лабораторные показатели, FAS

	Группа лечения			
	Инфузия железа изомальтозата 1000 (n=114)	Болюсное введение железа изомальтозата 1000 (n=110)	Дюбое введение железа изомальтозата 1000 (n=224)	Железа сульфат (n=116)
НЬ (г/дл)				
n	114	110	224	116
Среднее (СО)	9,73 (1,09)	9,60 (1,17)	9,67 (1,13)	9,64 (1,05)
Медиана (мин:макс)	9,90 (6,5:12,1)	9,80 (5,2:11,7)	9,80 (5,2:12,1)	9,80 (6,7:11,5)

Сывороточное железо (мкмоль/л)				
n	114	110	224	116
Среднее (СО)	11,23 (18,82)	9,63 (6,86)	10,44 (14,26)	8,93 (4,01)
Медиана (мин:макс)	8,86 (0,5:196,0)	8,77 (1,8:65,5)	8,77 (0,5:196,0)	8,59 (1,8:23,8)
Сывороточный ферритин (мкг/л)				
n	114	110	224	116
Среднее (СО)	80,18 (114,33)	110,35 (109,58)	94,99 (112,79)	98,81 (90,19)
Медиана (мин:макс)	47,30 (3,0:955,4)	79,05 (3,6:609,3)	60,85 (3,0:955,4)	78,95 (3,1:550,0)
НТ (%)				
n	114	110	224	116
Среднее (СО)	19,20 (36,79)	16,97 (11,67)	18,10 (27,45)	15,51 (7,76)
Медиана (мин:макс)	13,56 (0,7:388,0)	15,56(3,0:99,5)	14,38 (0,7:388,0)	14,00 (2,5:39,7)
ОЖСС (мкмоль/л)				
n	114	110	224	116
Среднее (СО)	61,71 (13,62)	57,08 (13,42)	59,44 (13,69)	57,70 (13,93)
Медиана (мин:макс)	59,52 (38,1:105,8)	54,06 (34,7:111,2)	56,74 (34,7:111,2)	56,47 (28,5:108,5)
рСКФ (мл/мин/1,73м²)				
n	114	110	224	116
Среднее (СО)	26,77 (10,64)	27,35 (10,72)	27,06 (10,66)	27,05 (10,50)
Медиана (мин:макс)	23,00 (15:57)	24,00 (15:56)	24,00 (15:57)	24,00 (15:58)
С-реактивный белок (мг/л)				
n	114	110	224	116
Среднее (СО)	8,64 (30,76)	9,38 (15,83)	9,00 (24,54)	8,55 (13,31)

Медиана (мин:макс)	3,00 (0,20:316,68)	3,60 (0,20:100,74)	3,16 (0,20:316,68)	3,36 (0,22:80,0)
-------------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	------------------

Коэффициент пересчета для сывороточного уровня железа: $\text{мкмоль/л} / 0,179 = \text{мкг/дл}$.

Общие исходные характеристики в группах А и В были сопоставимы между группами лечения (таблицы 2 и 3). Для пациентов в группе А гендерное распределение было следующим: 39,5% мужчин и 60,5% женщин, а средний (СО) возраст составлял 58 (16) лет, Нв 9,67 (1,13) г/л, сывороточный уровень ферритина 94,99 (112,79) мкг/л, НТ 18,10(27,45) % и рСКФ 27,06 (10,66) мл/мин/1,73 м². В группе В данные были 54,2% мужчин и 45,8% женщин, возраст 58 (16) лет, Нв 9,64 (1,05) г/л, сывороточный уровень ферритина 98,81 (90,19) мкг/л, НТ 15,51 (7,76) % и рСКФ 27,05(10,50) мл/мин/1,73 м².

Воздействие железа

В группе А1 116 больных получали железа изомальтозат 1000 в начале исследования (среднее ± СО: 884 ± 125 мг, диапазон: 750-1000 мг), а 9 получали повторно на 1 неделе (306 ± 110 мг, диапазон: 250-500 мг). В группе А2 112 пациентов получали железа изомальтозат 1000 в начале исследования (506 ± 53 мг, диапазон: 440–1000 мг), 107 пациентов повторно получали препарат на 1 неделе (393 ± 138 мг, диапазон: 250-1000 мг), и 16 пациентов получали препарата еще раз на 2 неделе (313 ± 112 мг, диапазон: 250-500 мг). В группе В 117 пациентов получали 200 мг сульфата железа ежедневно в течение 8 недель (11 200 мг в общей сложности). Отмечались незначительные отклонения от протокола в отношении схемы введения. Если введенная доза не соответствовала в точности рассчитанной дозе, но была в пределах 80-120% диапазона, это было расценено как незначительное отклонение, а если введенная доза выходила за пределы этого диапазона, то это считалось существенным отклонением, и пациента исключали из анализа РР.

Результаты эффективности

Изменение концентрации Нв. Первичный анализ (изменение уровня Нв относительно исходного уровня к 4 неделе) проводился на наборе данных для популяций FAS (N = 340) и PP (N = 327).

Тест на не меньшую эффективность показал, что железа изомальтозат 1000 не уступал по эффективности железа сульфату в его способности увеличивать концентрацию Нв относительно исходного уровня к 4 неделе в наборах данных для популяций FAS и PP (FAS – оценка разницы: 0,22, 95% ДИ: 0,012; 0,43, P < 0,001; PP – оценка разницы: 0,22, 95% ДИ: 0,003; 0,43, P < 0,001) (таблица 4, рисунок 2).

Таблица 4. Лабораторные показатели: примерная величина эффекта и ее точность, группа А по сравнению с В

Лабораторный показатель, временная точка (количество пациентов)	Железа изомальтозат 1000 (группа А), оценка методом наименьших квадратов ^а	Железа сульфат (группа В), оценка методом наименьших квадратов ^а	Оценки разницы (95% ДИ)	Р-значение
Нв (г/дл) – FAS				
2 неделя (группа А: 210, группа В: 110)	0,33	0,27	0,059 (-0,11; 0,23)	0,49
4 неделя (группа А: 209, группа В: 108)	0,60	0,37	0,22 (0,012; 0,43)	<0,001/0,039 ^б
8 неделя (группа А: 210, группа В: 112)	0,94	0,49	0,45 (0,20; 0,69)	<0,001
Нв (г/дл) – набор данных для анализа РР				
4 неделя (группа А: 204, группа В: 106)	0,61	0,39	0,22 (0,003; 0,43)	<0,001/0,047 ^б
Сывороточное железо (мкг/дл) - FAS				
1 неделя (группа А: 217, группа В: 109)	6,22	2,66	3,55 (1,80; 5,31)	<0,001
2 неделя (группа А: 209, группа В: 110)	4,05	2,02	2,03 (0,72; 3,34)	0,003
4 неделя (группа А: 208, группа В: 108)	2,89	1,99	0,90 (-0,31; 2,10)	0,14
8 неделя (группа А: 209, группа В: 112)	2,81	1,86	0,95 (-0,16; 2,06)	0,091

Сывороточное ферритин (нг/мл) –FAS				
1 неделя (группа А: 217, группа В: 109)	353	32	321 (270; 373)	<0,001
2 неделя (группа А: 209, группа В: 110)	387	52	335 (252; 418)	<0,001
4 неделя (группа А: 208, группа В: 108)	289	54	235 (170; 301)	<0,001
8 неделя (группа А: 209, группа В: 112)	222	66	156 (105; 206)	<0,001
НТ (%) - FAS				
1 неделя (группа А: 217, группа В: 109)	11,01	2,64	8,37 (5,17; 11,57)	<0,001
2 неделя (группа А: 209, группа В: 110)	8,34	2,14	6,20 (3,86; 8,54)	<0,001
4 неделя (группа А: 208, группа В: 108)	7,34	2,57	4,77 (2,45; 7,08)	<0,001
8 неделя (группа А: 209, группа В: 112)	6,73	3,54	3,20 (1,06; 5,33)	0,004
ОЖСС (мкмоль/л) - FAS				
1 неделя (группа А: 217, группа В: 109)	-4,64	-0,72	-3,92 (-5,43; - 2,41)	<0,001
2 неделя (группа А: 209, группа В: 110)	-7,52	-2,33	-5,18 (-7,01; - 3,36)	<0,001
4 неделя (группа А: 208,	-9,85	-2,70	-7,16 (-8,99; - 5,32)	<0,001

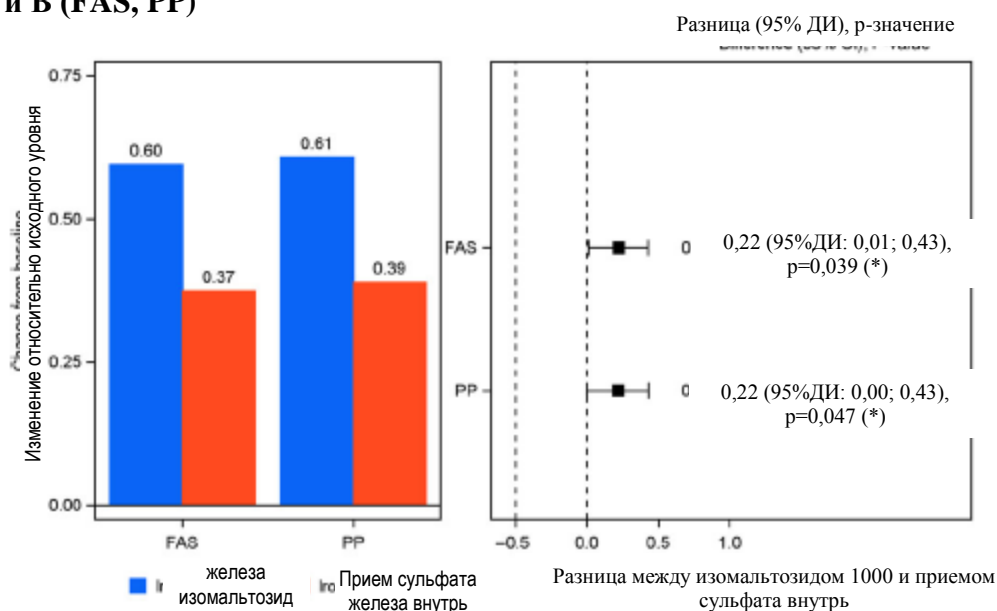
группа В: 108)				
8 неделя (группа А: 209, группа В: 112)	-9,97	-5,19	-4,78 (-6,35; - 3,20)	<0,001

Коэффициент для пересчета железа сыворотки крови: $\text{мкмоль/л} / 0,179 = \text{мкг/дл}$.

^aСредние значения по методу наименьших квадратов на основании модели с повторными измерениями с лечением, визитом, взаимодействиями лечение \times визит, страной и стратой [предшествующее лечение с применением препарата железа для в/в введения (да/нет) и текущей рСКФ от 15 до 45 мл/мин/1,73 м² или 46 и 59 мл/мин/1,73 м²] в качестве факторов и исходного уровня Hb в качестве ковариаты.

^b Первое р-значение представляет собой критерий не меньшей эффективности, а второе р-значение представляет собой критерий более высокой эффективности.

Изменение уровня гемоглобина относительно исходного уровня к 4 неделе – группы А и В (FAS, PP)



Средние значения, рассчитанные МНК, на основании анализа повторных измерений со стратой и страной в качестве факторов, взаимодействием между лечением и неделями, и исходным значением в качестве ковариаты

Предел не меньшей эффективности: -0,5 г/дл

FAS: набор данных для полного анализа; PP: набор данных для анализа по протоколу;

ДИ: доверительный интервал

Железа изо. 1000 = железа изомальтозат 1000

(*) Р-значение для изучения более высокой эффективности для железа изомальтозата 1000 по сравнению с приемом сульфата внутрь

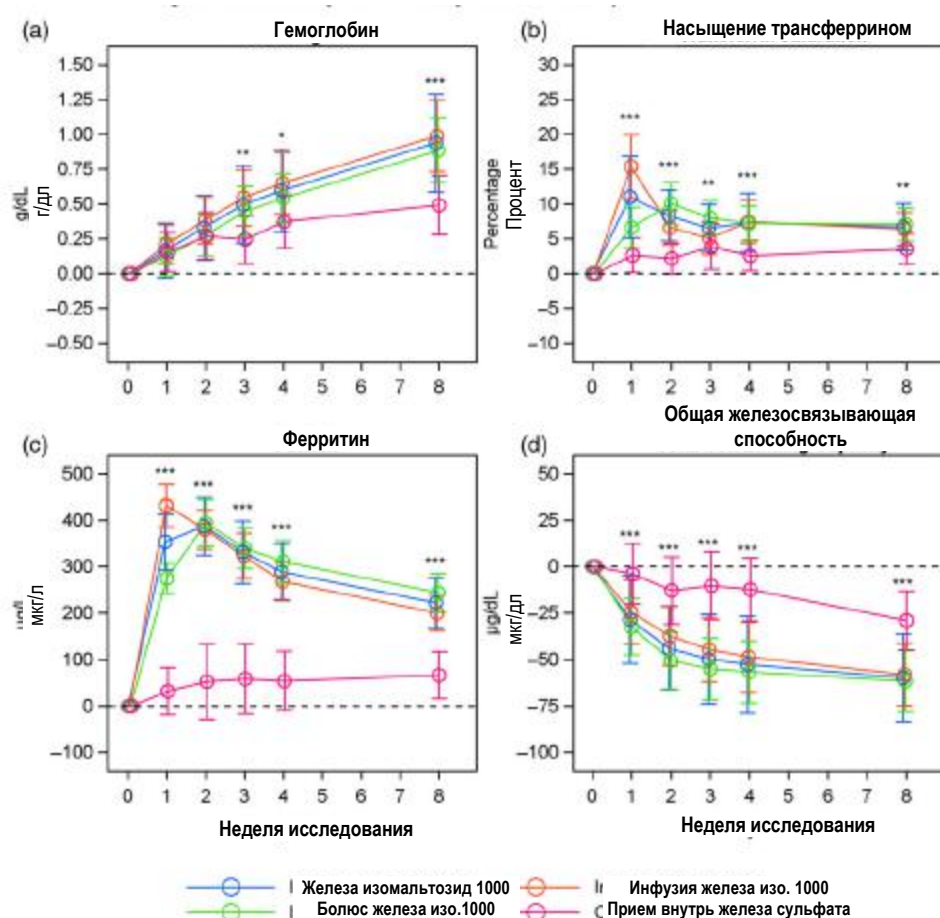
Рисунок 2: изменение уровня Hb относительно исходного уровня к 4 неделе.

Аналогичные результаты наблюдались при сравнении подгрупп инфузии и болюсного введения железа изомальтозата 1000 (группы А1 и А2) с группой сульфата железа (группа В) в наборах данных FAS и PP. Для FAS оценка разницы между группами А1 и В составляла 0,27, 95% ДИ: 0,015; 0,53, P < 0,001, а между А2 и В составляла 0,17, 95% ДИ: -0,055; 0,39, P < 0,001. Для набора данных PP оценка разницы между А1 и В составляла

0,27, 95% ДИ: 0,007; 0,54, $P < 0,001$, и между А2 и В составляла 0,16, 95% ДИ: -0,066; 0,39, $P < 0,001$ (Дополнительные таблицы S1 и S2). Кроме того, железа изомальтозата 1000 показал более высокую эффективность, чем железа сульфат в отношении значительно более высокого повышения концентрации Нб относительно исходного уровня к 4 неделе (FAS: $P = 0,039$; PP: $P = 0,047$). Аналогичный результат наблюдался, когда группу А1 сравнивали с группой В, в то время как не было никакого превосходства между группами А2 и В (дополнительные таблицы S1 и S2).

Наблюдалось статистически значимо более выраженное увеличение концентрации Нб относительно исходного уровня к 8 неделе в группе А по сравнению с группой В ($p < 0,001$) (таблица 4 и рисунок 3).

Изменение биохимических показателей с течением времени, по группам лечения



Средние значения, рассчитанные методом наименьших квадратов (95% ДИ), на основании анализа повторных измерений со стратой и страной в качестве факторов, взаимодействием между лечением и неделями, и исходным значением в качестве ковариаты

* $P < 0,05$, ** $P = 0,001-0,01$, *** $P < 0,001$ для сравнения железа изомальтозата 1000 и прием железа сульфата внутрь

Изменение относительно исходного уровня в группе лечения статистически значимо отличается от 0, если 95% ДИ не включает 0

Рисунок 3: Изменение уровня Нб, сывороточного ферритина, НТ и ОЖСС с течением времени по группам лечения.

Аналогичные результаты наблюдались при сравнении групп А1 и А2 с группой В (дополнительные таблицы S1 и S2).

Поисковый анализ показал, что значительно более выраженное повышение концентрации Нв на фоне лечения железа изомальтозатом 1000 по сравнению с приемом железа сульфата внутрь сохранялось в течение периода с 3 по 8 неделю с постепенным увеличением на протяжении 1-8 недели (рис. 3). Кроме того, ответ со стороны Нв был более выражен при лечении железа изомальтозатом 1000 в дозах 1000 мг или выше (рис. 4).

Изменения других лабораторных показателей. Вторичные критерии включали изменения других лабораторных показателей, и они оценивались с использованием данных по FAS(N = 340).

Расчетная величина эффекта для лабораторных показателей, включая точность, представлена для группы А по сравнению с В в таблице 4, для группы А1 по сравнению с В в дополнительной таблице S1 и для группы А2 по сравнению с В в дополнительной таблице S2.

Изменение сывороточных концентраций железа, ферритина, НТ и ОЖСС. Наблюдалось статистически значимо более выраженное увеличение концентрации сывороточного железа относительно исходного уровня к 1 неделе и 2 неделе в группе А по сравнению с группой В (1 неделя: $P < 0,001$; 2 неделя: $P = 0,003$) (табл. 4). Аналогичные результаты наблюдались при сравнении группы А1 с группой В (дополнительная таблица S1) и при сравнении группы А2 с группой В на 2 неделе (дополнительная таблица S2).

Наблюдалось статистически значимо более высокое увеличение сывороточной концентрации ферритина и НТ, и более выраженное снижение ОЖСС относительно исходного уровня к 1, 2, 4 и 8 неделе в группе А по сравнению с группой В ($P < 0,001$ для ферритина в сыворотке и ОЖСС во все временные точки и НТ на 1-4 неделе; $P = 0,004$ для НТ на 8 неделе) (таблица 4 и рисунок 3). Аналогичные результаты наблюдались для всех показателей содержания железа при сравнении групп А1 и А2 с группой В (дополнительные таблицы S1 и S2).

Изменение общего КЖ. Изменение КЖ (вторичный критерий) оценивали в FAS(N = 340).

Наблюдалось статистически значимое улучшение КЖ (уровня энергии, способности выполнять повседневную деятельность и общего КЖ) относительно исходного уровня к 8 неделе в каждой группе лечения. Улучшение КЖ было сходным в группах А и В, и между ними не наблюдалось статистической разницы (дополнительная таблица S3).

Безопасность

Все анализы безопасности были проведены на наборе данных для анализа безопасности(N = 345).

Не отмечалось никаких статистически значимых различий в доле пациентов, у которых развились нежелательные явления (НЯ) между группой А и В [группа А: 95/228 (41,7%); группа В: 53/117(45,3%)] (табл. 5). Было зарегистрировано в общей сложности 86 НЯ, возникших во время лечения, у 39/116 пациентов (33,6%) в группе А1 и 100 НЯ,

возникавших во время лечения, у 56/112 пациентов (50,0%) в группе А2 ($P = 0,02$). Основной причиной этой разницы была более высокая частота лихорадки и инфекций, таких как гастроэнтерит, ринит и инфекции дыхательных путей, в группе пациентов А2.

С точки зрения тяжести, причинно-следственной связи и исхода НЯ были сопоставимы между группами, и большинство НЯ были легкой или средней степени тяжести и были не связанными с исследуемым препаратом, по мнению комитета для оценки безопасности в исследовании после анализа временной связи НЯ с введением препарата железа, а также согласно комментариям локального главного исследователя.

НЛР (т. е. связанные с лечением НЯ) наблюдались у 24/228(10,5%) пациентов в группе А и у 12/117 (10,3%) пациентов в группе В. Не было выявлено никакой дозозависимости. В общей сложности 14 явлений НЛР были классифицированы как связанные с исследуемым препаратом у 10/116 (8,6%) пациентов в группе А1 и 19 явлений у 14/112 (12,5%) пациентов в группе А2. Не отмечалось никакой статистически значимой разницы в количестве НЛР между группами А1 и А2 ($P = 0,39$).

Было зарегистрировано три СНР [два явления гиперчувствительности в группе А (2/228, 0,9%) и одно явление эзофагита в группе В(1/117, 0,9%)]. Первое явление гиперчувствительности развилось во время первого введения железа изомальтозата 1000 у пациента с ишемической болезнью сердца в анамнезе. У пациента отмечалось значимое снижение артериального давления, которое требовало лечения атропином и адреналином. Другое явление гиперчувствительности возникло у пациента во время второго введения железа изомальтозата 1000, при том, что первая доза хорошо переносилась. У этого пациента не отмечалось гипотонии, и пациент выздоровел после лечения только стероидными препаратами. У обоих пациентов явления полностью разрешились.

Во время исследования развилось три явления с летальным исходом, все из них возникли у пациентов в группе А. Ни одно из явлений с летальным исходом не было связано с применением железа изомальтозата 1000, и у всех трех пациентов был отягощенный анамнез по заболеванию сердца. Два 82-летних мужчины скончались от декомпенсированной сердечной недостаточности через 3 месяца и 6 недель, соответственно, после применения исследуемого препарата [у одного отмечался в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ), диабет, сердечная недостаточность и шунтирование периферических сосудов; у другого пациента наблюдалась сердечная недостаточность в анамнезе и желудочковые аритмии]. У 84-летней женщины, перенесшей коронарное шунтирование, имплантацию кардиостимулятора, и с диабетом в анамнезе развилась пневмония, и она умерла от ИМ через 6 дней после болюсного введения препарата железа.

Большее число пациентов, получавших внутрь железа сульфат, выбыли из исследования по причине НЯ (5/117, 4,3%), чем пациентов, получавших лечение железа изомальтозатом 1000 (2/228, 0,9%).

Транзиторная гипофосфатемия (фосфат <2 мг/дл) была зарегистрирована у пяти пациентов [группа А1: 3/116 (2,6%); группа А2:1/112 (0,9%); группа В: 1/117 (0,9%)]. У трех пациентов в группе А1 отмечался уровень фосфата 1,2, 1,7 и 1,8 мг/дл, а у двух

пациентов в группах А2 и Вотмечался уровень фосфата 1,2 мг/дл. Ни одно из этих явлений гипофосфатемии не было зарегистрировано как НЯ.

Обсуждение

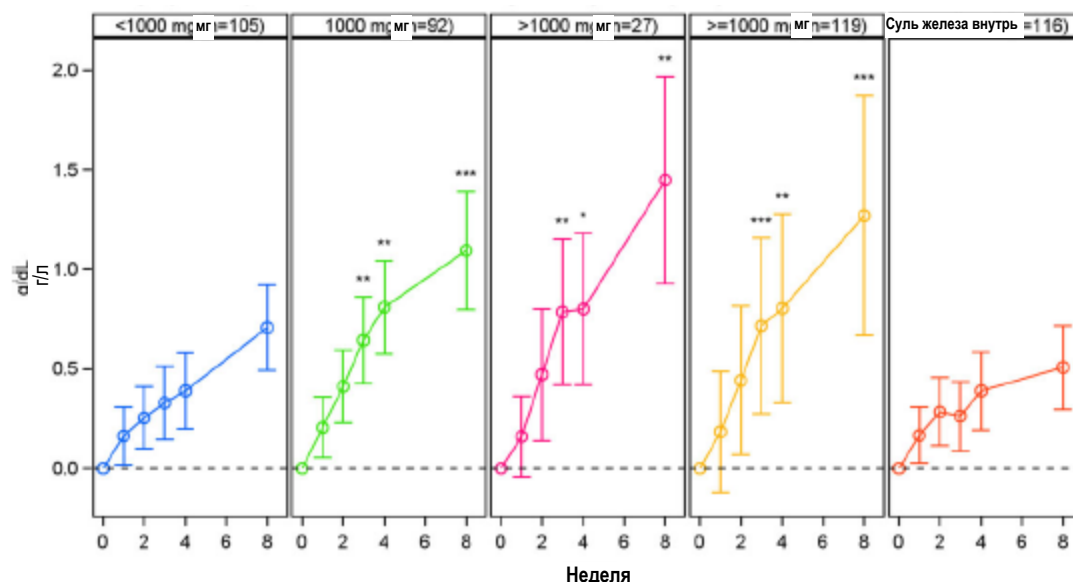
Цель данного исследования заключалась в том, чтобы оценить эффективность и краткосрочную безопасность в/в введения железа изомальтозата 1000 в виде инфузий или путем повторных болюсных инъекций в сравнении с препаратами железа сульфата для приема внутрь у пациентов с ХБП-НД и анемией, связанной с болезнью почек. Сульфат железа был выбран в качестве препарата сравнения в данном исследовании, поскольку он широко использовался в лечении железодефицитной анемии в предыдущих исследованиях у пациентов с ХБП [10, 11]. В настоящем клиническом исследовании железа изомальтозат 1000, вводимый в/в, был не только не менее эффективен, но также превосходил железа сульфат в достижении основного критерия. Это повлекло за собой значительно более выраженное повышение уровня гемоглобина относительно исходного уровня к 4 неделе, чем прием сульфата железа два раза в сутки в дозе 100 мг, и оно сохранялось на протяжении 8-недельного периода лечения. Это указывает на большую эффективность железа изомальтозата 1000 по сравнению с препаратом железа для приема внутрь. Более выраженный эффект сохранялся, начиная с 3 недели и до завершения исследования на 8 неделе. Кроме того, ответ со стороны Hb был более выражен на фоне лечения железа изомальтозатом 1000 в дозе ≥ 1000 мг. Аналогичные результаты наблюдались в других недавно проведенных исследованиях среди пациентов с ХБП [10, 11]. В исследовании, проведенном Qunibi и соавт. [11], было установлено, что в/в введение железа карбоксимальтозы приводило к значительно более выраженному повышению уровня Hb по сравнению с препаратом железа для приема внутрь в течение 8-недельного периода лечения пациентов с ХБП-НД, а в исследовании, проведенном Spinowitz соавт. [10], в/в введение ферусокситола приводило к значительно более выраженному повышению уровня Hb относительно исходного уровня к 35 дню по сравнению с препаратом железа для приема внутрь у пациентов с ХБП. В обоих этих исследованиях использовались более высокие совокупные средние дозы железа для в/в введения, чем вводимые в нашем исследовании, и пациентам разрешалось получать СЭП, в то время как в нашем исследовании пациента с ХБП-НД не получали ранее СЭП. В настоящее время, оптимальный целевой уровень Hb для пациентов с ХБП-НД, не получающих СЭП, до сих пор не установлен, и эта проблема заслуживает дальнейшего изучения.

В данном исследовании наблюдалось статистически значимое повышение уровня ферритина в сыворотке и концентрации НТ, а также уменьшение ОЖССС относительно исходного уровня к 8 неделе у пациентов, получавших лечение железа изомальтозатом 1000. Эти результаты потенциально могут означать более быстрое пресыщение запасов железа в организме при лечении железа изомальтозатом 1000, чем при приеме железа сульфата, эффект, также отмечавшийся в исследовании, проведенном Qunibi с соавт. [11], с использованием в/в введения железа карбоксимальтозы.

Хотя наблюдалось статистически значимое улучшение КЖ в каждой группе лечения, не отмечалось никакой разницы между пациентами, получавшими или железа изомальтозат, или железа сульфат. Таким образом, клинический эффект в виде статистически более выраженного повышения уровня Hb и связанных с железом

показателей, относящихся к лечению в/в препаратами железа требует дальнейшего изучения; неизвестно, окажет ли повышение уровня Hb на <1 г/дл какое-либо влияние на КЖ.

Среднее изменение (95% ДИ) уровня гемоглобина относительно исходного уровня согласно дозе (FAS)



Средние значения, рассчитанные методом наименьших квадратов (95% ДИ), на основании анализа повторных измерений со стратой и страной в качестве факторов, взаимодействием между лечением и неделей, и исходным значением в качестве ковариаты

*P<0,05, **P = 0,001-0,01, ***P < 0,001 для сравнения железа изомальтозата 1000 и приема железа сульфата внутрь

Рисунок 4: Уровень Hb со временем согласно дозе, средний (±CO) исходный уровень Hb составлял 10,09 ± 1,03, 9,56 ± 0,92, 8,39 ± 1,13 и 9,64 ± 1,05 г/дл для пациентов, получавших <1000 мг, 1000 мг, >1000 мг железа изомальтозат 1000 и препараты железа сульфата внутрь, соответственно.

Таблица 5. Резюме нежелательных явлений для железа изомальтозата 1000 (инфузия и болюсное введение) и железа сульфата, популяция для оценки безопасности

Количество пациентов	Железа изомальтозат 1000, инфузия (n=116)	Железа изомальтозат 1000, болюс (n=112)	Железа сульфат (n=117)
Нежелательные явления, n (%)	39 (33,6)	56 (50,0)	53 (45,3)
НЛР, n (%)	10 (8,6)	14 (12,5)	12 (10,3)
Серьезные нежелательные явления, n (%)	5 (5,2)	5 (5,4)	10 (8,5)
Серьезные НЛР, n (%)	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,9)

(%)			
Подозреваемая, непредвиденная СНР, n (%)			
Выбывание по причине нежелательных явлений	1 (0,9)	1 (0,9)	5 (4,3)

Большинство НЯ в обеих группах лечения были легкой или средней степени тяжести и не были связаны с исследуемым препаратом. Частота НЛР была сопоставима между группами лечения (10,5 по сравнению с 10,3%). Было зарегистрировано три СНР (два явления гиперчувствительности в группе А и одно явление эзофагита в группе В). У обоих пациентов явления гиперчувствительности разрешились. Хотя отмечалось развитие трех явлений с летальным исходом, они были связаны с явлениями со стороны сердца, и все возникли у пациентов с предшествующим значимым заболеванием сердца, и нет никакой взаимосвязи с исследуемым препаратом. Данные по безопасности были сопоставимы с другими клиническими исследованиями, в которых проводилось изучение железа изомальтозата 1000, показавших хороший профиль безопасности у пациентов с ХБП [4, 12, 13].

Большее число пациентов, получавших железа сульфат внутрь, выбыли из исследования по причине НЯ, чем пациентов, получавших железа изомальтозат 1000 (4,3 по сравнению с 0,9%). Одним из ограничений было то, что модифицированная формула MDRD для азиатской национальности не была использована в исследовании; признано, что стандартная формула MDRD будет давать более высокую оценку рСКФ у азиатов, и это может иметь место в данном исследовании. Однако средняя рСКФ и доля пациентов азиатского и европейского происхождения были очень сходны между группами лечения. Хотя не было проведено никакого анализа для конкретных этнических подгрупп, чтобы оценить возможные различия показателей Hb или гемоглобина между азиатами и европейцами, страна, в которой пациенты были включены в исследование, была включена в многофакторный анализ, и, следовательно, мы считаем, что результаты исследования нельзя обобщать для обширной многорасовой популяции.

В заключение следует отметить, что это рандомизированное исследование показало, что железа изомальтозат 1000 превосходит железа сульфат для приема внутрь в своей способности повышать уровень Hb в течение 8-недельного периода. Также отмечалось значительное улучшение со стороны маркеров железодефицита. Профиль безопасности железа изомальтозата 1000 был сопоставим приемом внутрь железа сульфата у пациентов с ХБП-НД и анемией, связанной с болезнью почек, но большее число пациентов прекратили прием препаратов внутрь по причине побочных эффектов.

Дополнительные данные

Дополнительные сведения доступны на сайте <http://ndt.oxfordjournals.org>.

Благодарности

Авторы выражают благодарность всем исследователям и персоналу, участвовавшему в исследовании, за их вклад в проведение исследования, статистическую поддержку от Йенс-Кристиан Дженсен Слотта (Jens-Kristian Slott Jensen), Слотта Стата (Slott Stat), и за помощь от медицинского писателя Евы-Марии Дамсгаард Нильсен (Eva-Maria Damsgaard Nielsen) в редактировании рукописи. Ева-Мария Дамсгаард Нильсен является сотрудником компании Pharmacosmos A/S.

Вклад авторов

Научные идеи и дизайн исследования: Р.А.К., S.B., L.L.T. и D.W.C.; сбор данных, анализ данных и интерпретация: Р.А.К., S.B., S. S, D.A., G.W., J.K., L.L.T. и D.W.C. Каждый автор принимал участие в рассмотрении рукописи со стороны критически важного интеллектуального содержания, и все авторы читали и одобрили окончательный вариант рукописи.

Заявление об отсутствии конфликта интересов

Все исследователи/организации получали гонорар за включение пациентов. Р. А. К. получил гонорар как лектор и консультант, а также помощь в организации поездок от компаний Pharmacosmos A/S, Vifor и Takeda. S.B. получил гонорар как лектор и консультант от компании Pharmacosmos A/S. С. Саксена, Д. Агарвал, Г. Виртц и Й. Клетцмайр не имели никакого другого конфликта интересов. L. L. T. является сотрудником компании Pharmacosmos A/S. D. W. C. является консультантом компаний Pharmacosmos A/S, Vifor и Keryx и ранее был консультантом и лектором в компании Watson (сейчас Actavis) и Sanofi Avantis. Исследование финансировалось компанией Pharmacosmos A/S.

Список литературы

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 279–335
2. Charytan C, Qunibi W, Bailie GR. Comparison of intravenous iron sucrose to oral iron in the treatment of anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephron Clin Pract* 2005; 100: c55–c62
3. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 2075–2084
4. 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
5. 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
6. Reinisch W, Staun M, Tandon RK et al. A randomized, open-label, noninferiority 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
7. Ganzoni AM. Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities. *Schweiz Med Wochenschr* 1970; 100: 301–303

8. Coates A, Dillenbeck CF, McNeil DR et al. On the receiving end—II. Linear analogue self-assessment (LASA) in evaluation of aspects of the quality of life of cancer patients receiving therapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19:1633–1637
9. Levey AS, Coresh J, Greene T et al. Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007; 53: 766–772
10. Spinowitz BS, Kausz AT, Baptista J et al. Ferumoxytol for treating iron deficiency anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1599–1605
11. Qunibi WY, Martinez C, Smith Met al. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1599–1607
12. Aronoff GR, Bennett WM, Blumenthal S et al. Iron sucrose in hemodialysis patients: safety of replacement and maintenance regimens. *Kidney Int* 2004; 66: 1193–1198
13. Gupta DR, Larson DS, Thomsen LL et al. Pharmacokinetics of iron iromaltoside 1000 in patients with stage 5 chronic kidney disease on dialysis therapy. *J Drug Metab Toxicol* 2013; 4. doi: 10.4172/2157-7609.1000152

Получено для публикации: 19.3.2015; принято в пересмотренном виде: 9.7.2015