

NDT Advance Access, 28 апреля 2015 г.
Nephrol Dial Transplant (2015) 0: 1-13
doi: 10.1093/ndt/gfv096
Nephrology Dialysis Transplantation
Оригинальная статья

Рандомизированное, открытое исследование изомальтозата железа 1000 (Monofer®) в сравнении с сахарозным комплексом железа (Venofer®) в качестве поддерживающей терапии пациентов на гемодиализе.

1. Сунил Бандари, 2. Филипп А Калра, 3. Джатон Котари, 4. Патрис Эмбл, 5. Джепп Х Кристенсон, 6. Ашот М. Эссаян, 7. Ларс Л. Самсон, 8. Айен К Макдугал и 9. Дэниэл У. Койн
¹Hull and East Yorkshire Hospitals NHS Trust, Hull, UK, ²Salford Royal NHS Foundation Trust, Salford, UK, ³P. D. Hinduja National Hospital and Research Center Mumbai, Mumbai, India, ⁴Leiter Abteilung Nephrologie, Stadtspital Waid Ztirich, Ztirich, Switzerland, ⁵Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark, ⁶City Clinical Hospital #31, Saint Petersburg, Russia, ⁷Pharmacosmos A/S, Holbaek, Denmark, ⁸King's College Hospital London, London, UK and ⁹Washington University School of Medicine St. Louis, St. Louis, MO, USA
Корреспонденцию и запросы на печать направляйте на: Sunil Bhandari; E-mail: sunil.bhandari@hey.nhs.uk
© The Author 2015. Издательство- Oxford University Press от имени ERAEDTA.

Данная статья находится в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии некоммерческого использования общедоступных публикаций (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), разрешающей некоммерческое использование, распространение и репродукцию в любых средствах массовой информации, при условии надлежащего цитирования оригинальной публикации. Для коммерческого использования, пожалуйста, обращайтесь на journals.permissions@oup.com

Р Е З Ю М Е

Актуальность. Железодефицитная анемия часто встречается у пациентов с хронической болезнью почек, и внутривенное введение железа является предпочтительным лечением для пациентов на гемодиализе. Целью данного исследования являлось сравнение эффективности и безопасности изомальтозата железа 1000 (Monofer®) и сахарозного комплекса железа (Venofer®) для пациентов на гемодиализе.

Методы. Данное исследование является открытым, рандомизированным, многоцентровым исследованием отсутствия меньшей эффективности контрольного препарата. В исследовании принимали участие 351 субъект на гемодиализе, которые путём случайного выбора 2:1 получали либо изомальтозат железа 1000 (группа А) либо сахарозный комплекс железа (группа Б). Субъекты в группе А были разделены на две равные подгруппы А1 (однократное болюсное вливание 500 мг) и А2 (расщеплённая доза в 500 мг). Группа Б также получала расщеплённую дозу в 500 мг. Первичной конечной точкой служило количество субъектов с гемоглобином (Hb) в целевом диапазоне от 9.5 до 12.5 г/Дл на 6-й неделе. Последующие измерения показателей включали гематологические параметры и параметры безопасности.

Результаты. Всего в исследовании приняли участие 351 субъекта. Оба типа лечения продемонстрировали одинаковую эффективность, причём более, чем у 82% субъектов Hb наблюдался в целевом диапазоне (отсутствие меньшей эффективности, P = 0.01). Сходные результаты были получены при сравнении подгрупп А1 и А2 с группой Б.

Ни в одной из групп не было выявлено статистически значимых изменений содержания Hb. Наблюдалось значительное повышение уровня ферритина по сравнению с исходными показателями на 1, 2 и 4-й неделе в группе А в сравнении с группой Б (1 2-я недели: P < 0.001; 4-я неделя:

P = 0.002). В группе А значительно возросло количество ретикулоцитов в сравнении с группой Б в 1-ю неделю (P < 0.001). Частота, виды и тяжесть неблагоприятных исходов были схожими.

Выводы. Изомальтозат железа 1000 и сахарозный комплекс железа обладают сопоставимой

эффективностью при поддержании концентрации Hb у субъектов на гемодиализе. Оба препарата хорошо переносятся и обладают сходным краткосрочным профилем безопасности.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты на гемодиализе часто страдают анемией в результате уменьшения выработки почками эритропоэтина, а также абсолютного и функционального дефицита железа [1-3]. Последний можно регулировать путём своевременного внутривенного (в/в) насыщения железом, что является более эффективным, нежели пероральный приём железа для таких пациентов [4-8].

Установлено, что пациент на гемодиализе теряет 2-3 грамма железа в год [9]. Рекомендации по улучшению мировых показателей болезни почек (УМПБП) предписывают пробовать внутривенное вливание железа пациентам на гемодиализе, [4] т.к. поддержание стабильного гемоглобина (Hb) и сохранение уровня железа остаётся сложной задачей ввиду постоянной потери крови и повышенного расходования железа у таких пациентов. Рекомендации по УМПБП предписывают, что при назначении лечения препаратами железа необходимо сначала взвесить потенциальные преимущества избегания или минимизации переливаний крови, терапии стимулятором эритропоэза (ESA) и симптомы, сопровождающие анемию против рисков применения внутривенного железа для безопасности отдельных пациентов. При хронической болезни почек (ХБП) взрослым пациентам с анемией и тем, кто не получает терапию железом или ESA, данные рекомендации предлагают попробовать внутривенное введение железа, если нужно повысить содержание Hb, не прибегая к терапии ESA, и насыщение трансферрином (TSAT) <30%, а ферритин <500 нг/мЛ. Для взрослых пациентов ХБП, получающих лечение ESA и не получающих дополнительного железа, рекомендации предлагают попробовать внутривенное введение железа, если нужно повысить содержание Hb или снизить дозу ESA, и TSAT <30%, а ферритин <500 нг/мЛ. Последующий приём железа пациентами с ХБП основывается на изменениях Hb под воздействием недавней терапии железом и постоянных потерь крови, показателей содержания железа в организме (TSAT и ферритин), содержания Hb, восприимчивость к ESA и доза ESA у пациентов, получающих терапию ESA, тенденции по каждому параметру и клиническом состоянии пациента.

Сахарозный комплекс железа (Venofer®) на сегодняшний день является одним из самых широко применяемых в/в препаратов железа у пациентов на гемодиализе, с давно подтверждённой эффективностью и профилем безопасности при кратковременном применении [10, 11]. По сравнению с более новыми ВВ препаратами железа, в сахарозном комплексе железа оно является более слабо связанным [12]. Это связано с каталитическим/лабильным железом, которое, как предполагается, вызывает повышенный окислительный стресс, что потенциально ведёт к долговременной токсичности [13, 14]. Потенциальный клинический риск, например, риск инфекции или сердечнососудистых заболеваний, не установлен.

Комплекс железа, где оно более стабильно связано, например, изомальтозат железа 1000 (Monofer®), может предложить меньший риск токсичности лабильного железа, поскольку оно связано с углеводным компонентом, а значит, введение высокой однократной дозы [12]. Возможность введение большей дозы может стать преимуществом, т.к., согласно Европейскому Агентству по Лекарственным Средствам (ЕМА) существует риск аллергической реакции при каждой новой дозе в/в железа [15]. На сегодняшний день не проводилось непосредственного сравнения эффекта приёма большей однократной дозы и более частых и меньших дозировок.

Целью данного прямого сравнительного исследования была оценка эффективности и профиля безопасности кратковременного применения изомальтозата железа 1000, применяемого в качестве однократной болюсной или дробной инъекции, в сравнении с сахарозным комплексом железа у пациентов на гемодиализе. Первичной задачей было показать, что изомальтозат железа 1000 не уступает сахарозному комплексу железа в плане поддержания Hb на уровне от 9.5 до 12.5 г/дл. Дополнительными целями являлась оценка прочих актуальных гематологических параметров, воздействия на качество жизни и безопасности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

План исследования

Данное проспективное, рандомизированное, сравнительное, открытое, многоцентровое исследование отсутствия ухудшения контрольного препарата проводилось с июня 2011 по октябрь 2013 гг. Протокол и

поправки были утверждены местными комитетами по этике/ комиссиями по биомедицинской этике и компетентными органами (номер EudraCT: 2010-023471-26). Исследование проводилось в соответствии с надлежащей клинической практикой и Хельсинской декларацией. Исследование было зарегистрировано на ClinicalTrials.gov (NCT01222884) 15 октября 2010. Информированное письменное согласие было получено перед началом любых действий, связанных с данным исследованием.

Участники

Исследование проводилось на 48 площадках (в больницах или частных клиниках диализа); 16 центрах в Индии, 14 центрах в Великобритании, 4 в России, 4 в Польше, 3 в Швеции, 3 в Швейцарии, 2 в Румынии, 1 в Дании и 1 в США. В исследование были включены субъекты старше 18 лет, с диагнозом ХБП и получающие терапию гемодиализом в течение не менее 90 дней, содержание Hb от 9.5 до 12.5 г/дл (включая оба значения) как при скрининговом визите 1а, так и скрининговом визите 1б (промежуток между скрининговыми визитами составлял не менее 1 недели), ферритин в сыворотке <800 нг/мл, TSAT < 35% и получающих терапию ESA со стабильной дозой в течение предшествующих 4 недель до скрининга. Все критерии включения/не включения представлены в таблице 1. Воздействия

Все субъекты получали совокупную дозу 500 мг железа.

Субъекты в подгруппе А1 принимали изомальтозат железа 1000 в качестве однократной, нерастворённой болюсной внутривенной инъекции в 500 мг более ~2 минут вначале, субъекты из группы А2 принимали нерастворённый изомальтозат железа 1000 в расщеплённых дозах 100 мг вначале и 200 мг каждый на 2-й и 4-й неделе в качестве болюсных в/в инъекций более ~2 минут. Субъекты в группе Б принимали нерастворённый сахарозный комплекс железа в расщеплённых дозах 100 мг вначале и 200 мг каждый на 2-й и 4-й неделе. Дозы сахарозного комплекса железа принимались согласно местной клинико-фармакологической статье лекарственного средства или листку-вкладышу и/или местным клиническим рекомендациям, если таковые имелись.

Все дозы давались во время диализа, по крайней мере через 30 минут после начала и по крайней мере за 1 час до конца диализа.

Во время испытания пациентам не разрешались какие-либо переливания крови и дополнения в виде железа, кроме изучаемого препарата, начиная с визита 1А.

Во время исследования лечение ESA должно было оставаться стабильным. У пациентов были различные графики дозировок, включающих различные ESA: эпоэтин альфа, эпоэтин бета, дарбепоэтин альфа, эритропоэтин и метокси-полиэтилен-гликоп-поэтин бета.

Цель и результаты

Субъекты посетили 6 сеансов: скрининговый визит (визит 1 был разделён на визит 1А и визит 1Б; визит 1А состоялся в течение 16 дней до исходного визита), исходный (визит 2)- три визита во время лечения и последующие визиты (визиты 3-5) и один визит в конце исследования (визит 6) в течение 8 недель.

Изначально целью исследования являлась демонстрация отсутствия ухудшения качества.

Первичными результатами эффективности было определение пропорции субъектов, у которых Гб оставался на уровне от 9.5 до 12.5 г/дл (включая оба значения) На 6-й неделе последующие показатели эффективности включали оценку изменений содержания Гб от исходного уровня до 2-й, 4-й и 6-й неделях, изменений в содержании железа в сыворотке, TSAT, ферритин в сыворотке и количество ретикулоцитов от базового уровня до 1-й, 2-й, 4-й и 6-й недель и изменение качества жизни в целом (оценка по линейной аналоговой шкале) от базового показателя до 4-й и 6-й недели. Показатели по безопасности должны были определить число субъектов, у которых наблюдалась какая-либо нежелательная реакция.

Таблица 1. Критерии включения и исключения

Screening: Assessed for eligibility (N=815)*	Скрининговое исследование: оценено на предмет приемлемости (N=815)*
Randomised (N=351, 100%)	Рандомизировано(N=351, 100%)

Excluded (n=464): <ul style="list-style-type: none"> Not meeting inclusion criteria (n=344) Meeting exclusion criteria (n=73) Other reasons (n=17) Multiple reasons (n=30) 	Исключено (n=464): <ul style="list-style-type: none"> Не соответствует критериям включения (n=344) Соответствуют критериям невключения (n=73) Иные причины (n=17) Множественные причины (n=30)
Allocated to iron isomaltoside 1000 (n=234, 100%)	Назначен изомальтозат железа 1000 (n=234, 100%)
Allocations	Назначения
Allocated to iron isomaltoside 1000, single (n=117, 100%) Received allocated dose (n=114, 97.4%) Did not received allocated dose due to withdrawal (n=3, 2.6%)	Назначен изомальтозат железа 1000, однократно (n=117, 100%) Получили назначенную дозу (n=114, 97.4%) Не получили назначенную дозу из-за отказа (n=3, 2.6%)
Allocated to iron isomaltoside 1000, fractionated (n=117, 100%) Received allocated dose (n=114, 97.4%) Did not received allocated dose due to withdrawal (n=2, 1.7%) Did not receive allocated dose due to error in randomization (n=1, 0.9%)	Назначен изомальтозат железа 1000, фракционированно (n=117, 100%) Получили назначенную дозу (n=114, 97.4%) Не получили назначенную дозу из-за отказа (n=2, 1.7%) Не получили назначенную дозу из-за ошибки при рандомизации (n=1, 0.9%)
Allocated to iron sucrose (n=117, 100%) Received allocated dose (n=114, 97.4%) Did not received allocated dose due to withdrawal (n=1, 0.9%) Did not receive allocated dose due to error in dosing (n=2, 1.7%)	Назначен сахарозный комплекс железа (n=117, 100%) Получили назначенную дозу (n=114, 97.4%) Не получили назначенную дозу из-за отказа (n=1, 0.9%) Не получили назначенную дозу из-за ошибки в дозировке (n=2, 1.7%)
Completed and discontinued subjects	Количество субъектов, завершивших и прервавших прием препарата
Completed (n=108, 92.3%) Discontinued (n=9, 7.7%)	Завершили (n=108, 92.3%) Прервали (n=9, 7.7%)
Completed (n=102, 87.2%) Discontinued (n=15, 12.8%)	Завершили (n=102, 87.2%) Прервали (n=15, 12.8%)
Completed (n=113, 96.6%) Discontinued (n=4, 3.4%)	Завершили (n=113, 96.6%) Прервали (n=4, 3.4%)
Reasons for withdrawal	Причины прерывания приема препарата
Reasons for withdrawal: <ul style="list-style-type: none"> Adverse events (n=3, 2.6%) Withdrawal of consent and Investigator decision (n=2, 1.7%) Other reasons (n=4, 3.4%) 	Причины прерывания введения препарата: <ul style="list-style-type: none"> Нежелательные явления (n=3, 2.6%) Отзыв согласия и решение Исследователя (n=2, 1.7%) Иные причины (n=4, 3.4%)
Reasons for withdrawal: <ul style="list-style-type: none"> Adverse events (n=8, 6.8%) Withdrawal of consent (n=5, 4.3%) Other reasons (n=2, 1.7%) 	Причины прерывания введения препарата: <ul style="list-style-type: none"> Нежелательные явления (n=8, 6.8%) Отзыв согласия (n=5, 4.3%) Иные причины (n=2, 1.7%)
Reasons for withdrawal: <ul style="list-style-type: none"> Adverse events (n=1, 0.9%) Withdrawal of consent (n=2, 1.7%) 	Причины прерывания введения препарата: <ul style="list-style-type: none"> Нежелательные явления (n=1, 0.9%)

<ul style="list-style-type: none"> • Other reasons (n=1, 0.9%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Отзыв согласия (n=2, 1.7%) • Иные причины (n=1, 0.9%)
Analysis populations	Популяционные анализы
<p>Analysed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Safety analysis set (n=114, 97.4%) • Full analysis set (n=113, 96.6%) • Per protocol analysis set (n=102, 87.2%) 	<p>Проанализировано:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Выборка для анализа безопасности (n=114, 97.4%) • Полная выборка пациентов для анализа (n=113, 96.6%) • Популяция анализа по протоколу (n=102, 87.2%)
<p>Analysed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Safety analysis set** (n=116, 99.1%) • Full analysis set (n=113, 96.6%) • Per protocol analysis set (n=97, 82.9%) 	<p>Проанализировано:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Выборка для анализа безопасности**(n=116, 99.1%) • Полная выборка пациентов для анализа (n=113, 96.6%) • Популяция анализа по протоколу (n=97, 82.9%)
<p>Analysed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Safety analysis set** (n=114, 97.4%) • Full analysis set (n=115, 98.3%) • Per protocol analysis set (n=107, 91.5%) 	<p>Проанализировано:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Выборка для анализа безопасности**(n=114, 97.4%) • Полная выборка пациентов для анализа (n=115, 98.3%) • Популяция анализа по протоколу (n=107, 91.5%)
<p>*A total of 815 screenings were performed in 660 subjects. **Two subjects, who were allocated to treatment with iron sucrose, received fractionated iron isomaltoside 1000. These two subjects were included in the safety population in the iron isomaltoside 1000, fractionated subgroup.</p> <p>Patients who were not dosed were excluded from the safety analysis set, patients who did not have a post-baseline haemoglobin value were excluded from the full analysis set, and patients with a major protocol violation of clinical or statistical relevance were excluded from the per protocol analysis set.</p> <p>FIGURE 1: Patient disposition.</p>	<p>*Общее число из 815 скрининговых исследований было проведено на 660 субъектах. **Два субъекта, которым было назначено лечение сахарозным комплексом железа, получили фракционированно изомальтозат железа 1000. Эти два субъекта были включены в выборку для анализа безопасности, фракционированная подгруппа. Пациенты, не получившие назначенную дозу, были исключены из выборки для анализа безопасности; пациенты, по которым отсутствуют данные о показателе гемоглобина помимо исходного, были исключены из полной выборки пациентов для анализа; а пациенты, относительно которых были обнаружены грубые по клинической и статистической значимости нарушения в протоколе, были исключены из популяции анализа по протоколу.</p> <p>РИСУНОК 1. Распределение участников клинического исследования.</p>

Лекарственная реакция (НЛР), в т.ч., любая серьезная негативная лекарственная реакция и лабораторные оценки безопасности. Если первоначальный результат проверялся на отсутствие ухудшения качества, то оставшиеся результаты проверялись на улучшения.

Размер выборки и рандомизация

В исследовании применялась методика стратифицированной блочной рандомизации, чтобы распределить пациентов в соотношении 1 : 1 : 1 (рандомизация 2 : 1 на группы А и Б), получающие либо изомальтозат

железа 1000 в качестве единовременной дозы (группа А1), либо изомальтозат железа 1000 в качестве дробной дозы (группа А2), либо сахарозный комплекс железа (группа Б). Размер блока был равен шести. Лист рандомизации был подготовлен подрядной научной организацией «Max Neeman International Data Management Centre» с помощью утверждённой компьютерной программы (SAS 9.1.3, SAS Institute Inc., Кэрри, Северная Каролина, США) PROC PLAN procedure. Интерактивная веб-система реагирования (IWRS) использовалась для рандомизации субъектов по терапевтическим группам. Когда данные о пациенте вводились в IWRS, генерировался уникальный рандомизационный номер, определяющий лечение, которое должен был получать пациент. Рандомизация пациента стратифицировалась по ферритину в сыворотке (<100 или >100 нг/мл).

Однако, данное исследование не было слепым, т.к. первичный результат являлся биохимическим измерением, на которое вряд ли могла повлиять структура открытого исследования.

При рандомизации 2:1, двусторонний уровень значимости равный 0.05 и пределе отсутствия ухудшения качества равном 10%, существовала возможность на 80% продемонстрировать отсутствие ухудшения качества на 214 субъектах из группы А и 107 субъектах в группе Б. Ожидалось менее 10% выбывших. Поскольку исследование имело целью продемонстрировать отсутствие ухудшения качества, анализы полной совокупности данных (ПСД) и группа по протоколу (ПП) должны привести к одинаковым результатам, а потому анализы обеих совокупностей данных должны быть выполнены правильно. При ожидаемых ~10% субъектов, серьёзно нарушивших протокол, всего рандомизации подлежал 351 субъект (234- изомальтозат железа 1000 и 117- сахарозный комплекс железа).

Статистические методы

При анализе использовались следующие совокупности данных (Рисунок 1).

Выборка для рандомизации (N =351) включала всех субъектов, рандомизированных в данном исследовании. Выборка для оценки безопасности (N =344) включала всех субъектов, рандомизированных и получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата. Выборка пациентов для полного анализа (N =341) включала всех субъектов, рандомизированных для данного исследования, получивших хотя бы одну дозу испытуемого препарата, и которым было проведено хотя бы одно измерение Гб после исходного уровня. Выборка по протоколу (N = 306) включала всех субъектов из выборки для полного анализа, у которых не было отклонений от протокола, имеющих клиническое или статистическое значение.

Первичный анализ эффективности проводился на ПВПА и ПП, вторичные анализы эффективности- на ВППА, и анализ безопасности- на выборке для оценки безопасности.

Первичный результат был подсчитан по количеству и процентному соотношению субъектов. Для сравнения пропорций субъектов с содержанием Нв от 9.5 до 12.5 нг/дл (включая обе величины) использовалась обобщённая линейная модель с функцией связи идентичности на 6-й неделе, используя подход перенесения последнего наблюдения.

3

Рисунок 1: Распределение пациентов.

Screening: Assessed for eligibility (N=815)*	Скрининговое исследование: оценено на предмет приемлемости (N=815)*
Randomised (N=351, 100%)	Рандомизировано(N=351, 100%)
Excluded (n=464): <ul style="list-style-type: none"> Not meeting inclusion criteria (n=344) Meeting exclusion criteria (n=73) Other reasons (n=17) Multiple reasons (n=30) 	Исключено (n=464): <ul style="list-style-type: none"> Не соответствует критериям включения (n=344) Соответствуют критериям невключения(n=73) Иные причины (n=17) Множественные причины (n=30)
Allocated to iron isomaltoside 1000 (n=234, 100%)	Назначен изомальтозат железа 1000 (n=234, 100%)
Allocations	Назначения
Allocated to iron isomaltoside 1000, single (n=117, 100%) Received allocated dose (n=114, 97.4%) Did not received allocated dose due to withdrawal (n=3, 2.6%)	Назначен изомальтозат железа 1000, однократно (n=117, 100%) Получили назначенную дозу (n=114, 97.4%) Не получили назначенную дозу из-за отказа (n=3, 2.6%)

<p>Allocated to iron isomaltoside 1000, fractionated (n=117, 100%) Received allocated dose (n=114, 97.4%) Did not received allocated dose due to withdrawal (n=2, 1.7%) Did not receive allocated dose due to error in randomization (n=1, 0.9%)</p>	<p>Назначен изомальтозат железа 1000, фракционированно (n=117, 100%) Получили назначенную дозу (n=114, 97.4%) Не получили назначенную дозу из-за отказа (n=2, 1.7%) Не получили назначенную дозу из-за ошибки при рандомизации (n=1, 0.9%)</p>
<p>Allocated to iron sucrose (n=117, 100%) Received allocated dose (n=114, 97.4%) Did not received allocated dose due to withdrawal (n=1, 0.9%) Did not receive allocated dose due to error in dosing (n=2, 1.7%)</p>	<p>Назначен сахарозный комплекс железа (n=117, 100%) Получили назначенную дозу (n=114, 97.4%) Не получили назначенную дозу из-за отказа (n=1, 0.9%) Не получили назначенную дозу из-за ошибки в дозировке (n=2, 1.7%)</p>
Completed and discontinued subjects	Количество субъектов, завершивших и прервавших прием препарата
Completed (n=108, 92.3%) Discontinued (n=9, 7.7%)	Завершили (n=108, 92.3%) Прервали (n=9, 7.7%)
Completed (n=102, 87.2%) Discontinued (n=15, 12.8%)	Завершили (n=102, 87.2%) Прервали (n=15, 12.8%)
Completed (n=113, 96.6%) Discontinued (n=4, 3.4%)	Завершили (n=113, 96.6%) Прервали (n=4, 3.4%)
Reasons for withdrawal	Причины прерывания приема препарата
Reasons for withdrawal: <ul style="list-style-type: none"> Adverse events (n=3, 2.6%) Withdrawal of consent and Investigator decision (n=2, 1.7%) Other reasons (n=4, 3.4%) 	Причины прерывания приема препарата: <ul style="list-style-type: none"> Нежелательные явления (n=3, 2.6%) Отзыв согласия и решение Исследователя (n=2, 1.7%) Иные причины (n=4, 3.4%)
Reasons for withdrawal: <ul style="list-style-type: none"> Adverse events (n=8, 6.8%) Withdrawal of consent (n=5, 4.3%) Other reasons (n=2, 1.7%) 	Причины прерывания приема препарата: <ul style="list-style-type: none"> Нежелательные явления (n=8, 6.8%) Отзыв согласия (n=5, 4.3%) Иные причины (n=2, 1.7%)
Reasons for withdrawal: <ul style="list-style-type: none"> Adverse events (n=1, 0.9%) Withdrawal of consent (n=2, 1.7%) Other reasons (n=1, 0.9%) 	Причины прерывания приема препарата: <ul style="list-style-type: none"> Нежелательные явления (n=1, 0.9%) Отзыв согласия (n=2, 1.7%) Иные причины (n=1, 0.9%)
Analysis populations	Популяционные анализы
Analysed: <ul style="list-style-type: none"> Safety analysis set (n=114, 97.4%) Full analysis set (n=113, 96.6%) Per protocol analysis set (n=102, 87.2%) 	Проанализировано: <ul style="list-style-type: none"> Выборка для анализа безопасности (n=114, 97.4%) Полная выборка пациентов для анализа (n=113, 96.6%) Популяция анализа по протоколу (n=102, 87.2%)
Analysed: <ul style="list-style-type: none"> Safety analysis set** (n=116, 99.1%) Full analysis set (n=113, 96.6%) Per protocol analysis set (n=97, 82.9%) 	Проанализировано: <ul style="list-style-type: none"> Выборка для анализа безопасности** (n=116, 99.1%) Полная выборка пациентов для анализа (n=113, 96.6%) Популяция анализа по протоколу (n=97, 82.9%)
Analysed: <ul style="list-style-type: none"> Safety analysis set** (n=114, 97.4%) 	Проанализировано: <ul style="list-style-type: none"> Выборка для анализа

<ul style="list-style-type: none"> • Full analysis set (n=115, 98.3%) • Per protocol analysis set (n=107, 91.5%) 	<p>безопасности**(n=114, 97.4%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Полная выборка пациентов для анализа (n=115, 98.3%) • Популяция анализа по протоколу (n=107, 91.5%)
<p>*A total of 815 screenings were performed in 660 subjects. **Two subjects, who were allocated to treatment with iron sucrose, received fractionated iron isomaltoside 1000. These two subjects were included in the safety population in the iron isomaltoside 1000, fractionated subgroup.</p> <p>Patients who were not dosed were excluded from the safety analysis set, patients who did not have a post-baseline haemoglobin value were excluded from the full analysis set, and patients with a major protocol violation of clinical or statistical relevance were excluded from the per protocol analysis set.</p> <p>FIGURE 1: Patient disposition.</p>	<p>*Общее число из 815 скрининговых исследований было проведено на 660 субъектах. **Два субъекта, которым было назначено лечение сахарозным комплексом железа, получили фракционированно изомальтозат железа 1000. Эти два субъекта были включены в выборку для анализа безопасности, фракционированная подгруппа. Пациенты, не получившие назначенную дозу, были исключены из выборки для анализа безопасности; пациенты, по которым отсутствуют данные о показателе гемоглобина помимо исходного, были исключены из полной выборки пациентов для анализа; а пациенты, относительно которых были обнаружены грубые по клинической и статистической значимости нарушения в протоколе, были исключены из популяции анализа по протоколу.</p> <p>РИСУНОК 1. Распределение участников клинического исследования.</p>

Лечение и стадия (ферритин в сыворотке (<100 или >100 нг/мл) использовались в качестве факторов, а значение исходного показателя как ковариата. Смешанная модель для повторных измерений (СМПИ) применялась для сравнения содержания Нв от исходного уровня до 2-й, 4-й и 6-й недели, изменения в содержании железа в сыворотке, TSAT, ферритина в сыворотке и количества ретикулоцитов от исходного уровня до 1-й, 2-й, 4-й 6-й недели, а также изменение уровня качества жизни от исходного уровня на 4-й и 6-й неделе, используя в качестве факторов терапию, визит, взаимодействие во время лечения, страна и стадия, а в качестве ковариат- исходные показатели. Процедура Proc MIXED SAS использовалась для анализа СМПИ с фактором модели (оценка визита * лечения на соответствующей неделе), а средние значения наименьших квадратов и ожидаемые результаты лечения и различия видов лечения соответственно.

Базисные характеристики и данные о безопасности были представлены описательно. Все испытания были двусторонними, и уровень значимости был равен 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Субъекты

Всего за период с 14 июня 2011 по 10 сентября 2013 было обследовано 660 субъектов, из которых 351 субъект был рандомизирован 2:1 в группу А (234 субъекта) и группу Б (117 субъектов). В дальнейшем группа А была разделена на подгруппы А1 (однократная доза, 117 субъектов) и А2 (дробная доза, 117 субъектов). Последний визит пациента состоялся 28 октября 2013 года.

Из 351 субъектов, включённых в исследование, 323 (92%) субъектов завершили исследование, и 28 (8%) не завершили. Подробности распределения пациентов представлены на Рисунке 1.

Демография пациентов и базисные характеристики представлены в Таблице 2, а базисные лабораторные параметры – в Таблице 3. Совокупные базисные характеристики в группах А и Б были сопоставимы, кроме более высокого

4

Таблица 2. Сводная таблица базисных демографических характеристик и лабораторных величин при скрининге для изомальтозата железа 1000 и сахарозного комплекса железа, рандомизированная выборка

Статистика / категория	Экспериментальная группа		
	изомальтозат железа 1000 (n=234)	Сахарозный комплекс железа (n=117)	Суммарно (n=351)
Возраст (лет)			
Количество пациентов	233	117	350
Среднее значение	60.13	59.50	59.92
Среднеквадратичное отклонение	16.21	15.39	15.92
Срединное значение	63.00	62.00	62.00
Диапазон значений (мин : макс)	(18 : 89)	(26 : 84)	(18 : 89)
Пол, n (%)			
Мужской	157 (67.1)	74 (63.2)	231 (65.8)
Женский	76 (32.5)	43 (36.8)	119 (33.9)
Этническое происхождение, n (%)			
Представители европеоидной расы	154 (65.8)	74 (63.2)	228 (65.0)
Афроамериканцы	14 (6.0)	5 (4.3)	19 (5.4)
Азиаты	64 (27.4)	37 (31.6)	101 (28.8)
другие	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
Индекс массы тела (кг/м ²)			
Количество пациентов			
Среднее значение	232	117	349
Среднеквадратичное отклонение	27.65	27.41	27.57
Срединное значение	6.77	6.34	6.62
Диапазон значений (мин : макс)	25.85 (15.3 : 55.8)	26.37 (17.1 : 44.3)	25.90 (15.3:55.8)
Среднее время диализа перед началом испытаний (лет)			
Количество пациентов	233	117	350
Среднее значение	3.46	3.59	3.50
Среднеквадратичное отклонение	3.95	4.08	3.98
Срединное значение	2.19	2.37	2.23
Диапазон значений (мин : макс)	(0.25 : 26.82)	(0.27 : 22.25)	(0.25:26.82)
Общее сопутствующее заболевание, n (%)			

Сахарный диабет	83 (35.5)	36 (30.8)	119 (33.9)
Артериальная гипертензия	160 (68.4)	87 (74.4)	247 (70.4)
Ишемическая болезнь сердца	32 (13.7)	8 (6.8)	40 (11.4)
Гемоглобин (г/дл) на скрининговом исследовании			
Количество пациентов	234	117	351
Среднее (среднеквадратичное)	11.2 (0.66)	11.0 (0.76)	11.1 (0.69)
Срединное (мин : макс)	11.2 (9.5 : 12.5)	11.0 (9.5 : 12.5)	11.1 (9.5:12.5)
Уровень насыщения трансферрина (%)			
Количество пациентов	234	117	351
Среднее (среднеквадратичное)	21.6 (5.95)	22.6 (6.76)	21.9 (6.24)
Срединное (мин : макс)	21 (7.0 : 34.4)	23 (8.0 : 34.8)	22 (7.0:34.8)
Ферритин сыворотки (нг/мл) на скрининговом исследовании			
Количество пациентов			
Среднее (среднеквадратичное)	234 367 (180)	117 384 (184)	351 373 (181)
Срединное (мин : макс)	362 (7.2 : 791)	376 (7.8 : 798)	367 (7.2 : 798)
С-реактивный белок (нг/мл) на скрининговом исследовании			
Количество пациентов			
Среднее (среднеквадратичное)	234 6.85 (7.33)	117 7.61 (10.1)	351 7.1 (8.37)
Срединное (мин : макс)	5 (0.37 : 49)	5 (0.42 : 78)	5 (0.37:78)

Уровня заболеваемости ишемической болезнью сердца в группе А на момент включения (32/234; 13.7%) по сравнению с группой Б (8/117; 6.8%) (Таблица 2).

Воздействие железа

Все субъекты, принимавшие препарат, получили совокупную дозу 500 мг железа.

Результаты эффективности

Число субъектов, которые могли поддерживать Нб на уровне от 9.5 до 12.5 нг/дл. Первичный анализ проводился на ПВПА (N = 341), а анализ ПП (N = 306).

Первичный анализ выборок ВППА и ПП показал, что большинство (>82%) субъектов, получавших либо изомальтозат железа 1000 (ВППА: 187/226; ПП: 167/199), либо сахарозный комплекс железа (ВППА: 95/115; ПП: 88/107) могли поддерживать Нб на уровне от 9.5 до 12.5 г/дл на 6-й неделе (Рисунок 2).

Испытание на отсутствие ухудшения качества показало, что изомальтозат железа 1000 не уступал по качеству сахарозному комплексу железа (ПВПА: P = 0.01; ПП: P = 0.006) (Рисунок 2).

Отсутствие ухудшения качества было также выявлено при сравнении подгруппы А2 (ПВПА: 95/113; ПП: 83/97) с группой Б (FAS: P = 0.01; PP: P = 0.006),

Тогда как в подгруппе А1 отсутствие ухудшения качества было выявлено у выборки по протоколу (84/102), но не для ПВПА (92/113) при сравнении с группой Б (ПВПА: P = 0.06; ПП: P = 0.04).

5

Изменение лабораторных параметров. Изменение лабораторных параметров (вторичные результаты) было выполнено для ПВПА (N =341).

Таблица 3. Базисные лабораторные параметры, ПВПА

Параметр	изомальтозат железа 1000 (n=226)	Сахарозный комплекс железа (n=115)
Гемоглобин (г/дл) Количество пациентов Среднее (среднеквадратичное) Срединное (мин : макс)	225 11.20 (0.83) 11.21 (9.1 : 15.6)	114 11.08 (0.93) 11.00 (8.4 : 14.6)
Сывороточное железо (мкг/дл) ^a Количество пациентов Среднее (среднеквадратичное) Срединное (мин : макс)	225 57.87 (22.48) 54.19 (5.03 : 172.07)	113. 60.22 (22.43) 59.00 (14.00 : 122.00)
Уровень насыщения трансферрина (%) Количество пациентов Среднее (среднеквадратичное) Срединное (мин : макс)	225 22.20 (17.90) 20.00 (2.0 : 265.0)	113 22.57 (8.49) 22.00 (5.5 : 48.2)
Ферритин сыворотки (нг/мл) Количество пациентов Среднее (среднеквадратичное) Срединное (мин : макс)	225 350.88 (186.17) 338.00 (9.5 : 997.6)	114 357.74 (192.98) 333.50 (12.4 : 986.7)
Количество ретикулоцитов (%) Количество пациентов Среднее (среднеквадратичное) Срединное (мин : макс)	216 1.33 (0.6) 1.30 (0.1 : 3.1)	110 1.26 (0.55) 1.25 (0.1 : 2.6)

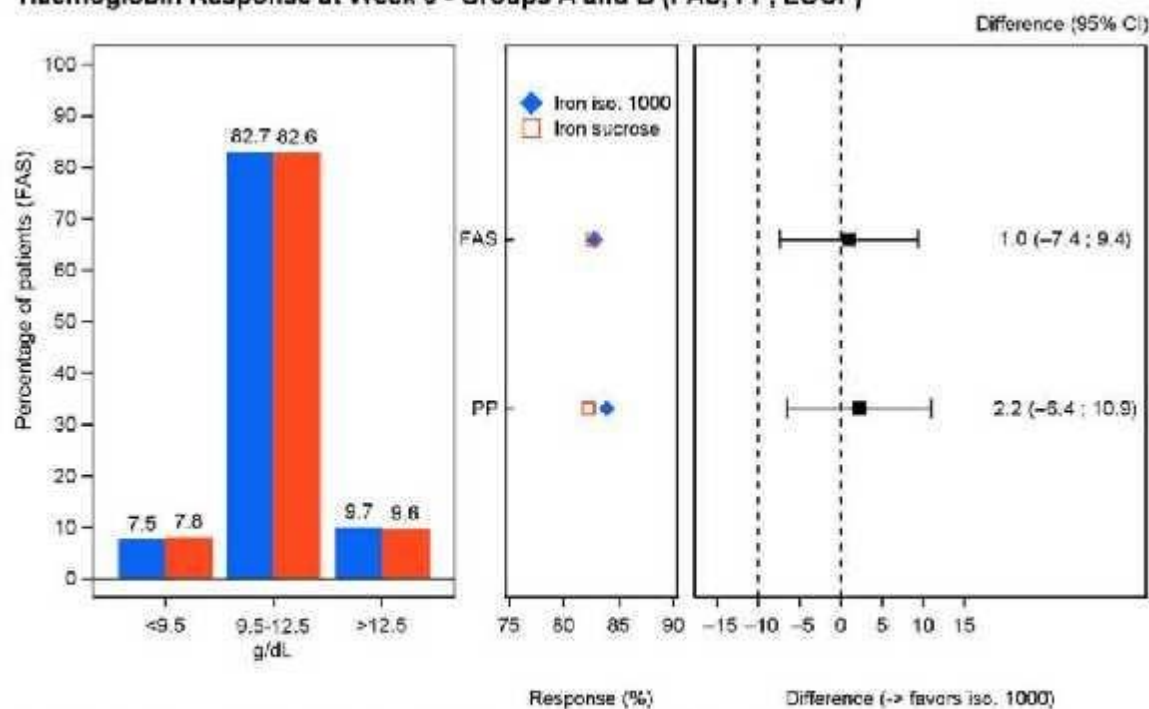
Фактор конверсии для железа в сыворотке: $|\mu\text{g/dL} \times 0.179 = |\mu\text{кмоль/Л}$.

Ожидаемый уровень эффекта для лабораторных параметров, включая его точность, представлены для группы А в сравнении с Б в таблице 4, группы А1 в сравнении с Б в таблице 5, группы А2 в сравнении с Б- в Таблице 6, и группы А1 в сравнении с А2- в Таблице 7.

Изменения в концентрации Гб и ретикулоцитах. Уровни Гб и абсолютные изменения Гб в различных терапевтических группах представлены на Рисунках 3 и 4. Не выявлено статистически значимых изменений в содержании Гб от исходного показателя на 2-й, 4-й и 6-й неделях между группами А и Б (Таблица 4, Рисунок 5). Сходные результаты наблюдались, при сравнении подгрупп А1 и А2 (Таблица 7) и при сравнении подгрупп А1 и А2 с группой Б, кроме 2-й недели, когда повышение содержания Гб по сравнению с исходным уровнем было значительно больше в подгруппе А1 в сравнении с группой Б ($P = 0.05$) (Таблицы 5 и 6, Рисунок 6).

Наблюдалось статистически значимое повышение количества ретикулоцитов на 1-й неделе в группе А в сравнении с группой Б ($P < 0.001$), и сходные данные были установлены при сравнении подгрупп А1 и А2 с группой Б (А1 в сравнении с Б: $P < 0.001$, А2 в сравнении с Б: $P = 0.02$) (Таблицы 4-6). Никаких статистически значимых изменений в количестве ретикулоцитов не наблюдалось по сравнению с исходным уровнем на 2-й, 4-й и 6-й неделях в группах А и Б (Таблица 4), и никаких статистически значимых изменений не наблюдалось в количестве ретикулоцитов в подгруппах А1 и А2 (Таблица 7).

Haemoglobin Response at Week 6 - Groups A and B (FAS, PP, LOCF)



Response: Haemoglobin in 9.5 - 12.5 g/dL (both included). Non-inferiority margin: -10 percentage-points
 Estimates from generalised linear model using the identity link function with treatment and stratum as factors, and baseline value as covariate
 FAS: Full Analysis Set, PP: Per-protocol Analysis Set, LOCF: Last observation carried forward, CI: Confidence interval
 Iron iso. 1000 = Iron isomaltoside 1000

Рисунок 2: Реакция Гб на 6-й неделе.

6

Absolute Haemoglobin (g/dL)	Абсолютное содержание гемоглобина (г/дл)
Diff.to Sucrose (95% CI) g/dL	Различие с сахарозным комплексом железа (95% доверительный интервал) г/дл
Iron iso.1000 Iron iso.1000 single dose Iron iso.1000 split dose Iron sucrose split dose	изомальтозат железа 1000 изомальтозат железа 1000однократная доза изомальтозат железа 1000 фракционированная доза сахарозный комплекс железа фракционированная доза
Estimates (mean and 95% CI) from a mixed model with repeated measures with strata and country as factors, treatment*week interaction, and baseline value as covariate FIGURE 3: Hb concentration over time by treatment group	Рассчитывается (среднее значение и 95% доверительный интервал) из смешанной модели с повторными измерениями со стадиями и страной в качестве факторов, взаимосвязью эффекта лечения и недели исследования и изначальным значением как ковариантами. Концентрация гемоглобина у экспериментальной группы в динамике

Table 4. Laboratory parameters: estimated effect size and its precision, Group A versus B, FAS

Laboratory parameter, time point (number of subjects)	Iron isomaltoside 1000 (Group A), least-square mean estimate ^a	Iron sucrose (Group B), least-square mean estimate ^a	Difference estimates (95% CI)	P-value
Haemoglobin (g/dL)				
Week 2 (Group A: 219, Group B: 115)	0.107	-0.00664	0.114 (-0.0314;0.259)	0.1
Week 4 (Group A: 213, Group B: 114)	0.0631	0.00852	0.0546 (-0.113;0.223)	0.5
Week 6 (Group A: 216, Group B: 113)	-0.00694	-0.0277	0.0208 (-0.204;0.246)	0.9
Serum-iron (µg/dL)				
Week 1 (Group A: 221, Group B: 112)	7.27	4.04	3.24 (-1.17;5.7)	0.1
Week 2 (Group A: 220, Group B: 115)	5.39	3.29	2.1 (-4.45;8.65)	0.5
Week 4 (Group A: 212, Group B: 114)	3.22	5.72	-2 (-7.06;3.07)	0.4
Week 6 (Group A: 216, Group B: 113)	4.08	4.01	0.0598 (-5.29;5.86)	0.9
Transferrin saturation (%)				
Week 1 (Group A: 221, Group B: 111)	0.453	0.98	-0.52 (-2.4;8.33)	0.4
Week 2 (Group A: 220, Group B: 115)	0.137	-1.05	1.2 (-3.35;3.75)	0.4
Week 4 (Group A: 212, Group B: 114)	-0.631	0.366	-0.997 (-3.09;1.1)	0.3
Week 6 (Group A: 216, Group B: 113)	-0.0497	-0.029	-0.0207 (-2.12;2.08)	0.9
Serum-ferritin (ng/mL)				
Week 1 (Group A: 221, Group B: 113)	147	39.1	108 (88;128)	<0.001
Week 2 (Group A: 220, Group B: 115)	135	11.3	123 (96.4;150)	<0.001
Week 4 (Group A: 212, Group B: 114)	126	76.4	49.3 (18.2;80.5)	0.002
Week 6 (Group A: 216, Group B: 114)	130	145	-15.3 (-54.2;24.1)	0.4
Reticulocyte count (%)				
Week 1 (Group A: 212, Group B: 108)	0.165	0.0106	0.154 (0.066;0.242)	<0.001
Week 2 (Group A: 211, Group B: 111)	0.0933	0.0494	0.0439 (-0.0473;0.135)	0.3
Week 4 (Group A: 206, Group B: 110)	0.0949	0.0647	0.0302 (-0.0644;0.122)	0.5
Week 6 (Group A: 207, Group B: 109)	0.105	0.0327	0.0727 (-0.028;0.173)	0.2

Conversion factor for serum-iron: µg/dL × 0.179 = µmol/L.

^aLeast-square means from repeated measures model with treatment, visit, stratum (serum ferritin <100 versus ≥100 ng/mL) and country as factors, baseline value as a covariate and the interaction between treatment and visit.

Таблица 4. Лабораторные параметры: предполагаемая величина эффекта и его точность, Группа А vsГруппа Б, полная выборка пациентов для анализа

Laboratoryparameter, timepoint (numberofsubjects) – Лабораторный параметр, контрольный момент времени (количество субъектов)

Ironisomaltoside 1000 (GroupA), least-squaremeanestimate^a– изомальтозат железа 1000 (ГруппаА), средняя оценка оценка методом наименьших квадратов^a

Ironsucrose (GroupB), least-squaremeanestimate^a– сахарозный комплекс железа (ГруппаБ), средняя оценка оценка методом наименьших квадратов^a

Differenceestimates (95% CI) – Оценка разности (95% доверительный интервал)

P-value – р-величина

Haemoglobin (g/dL) - Гемоглобин (г/дл)

Serum-iron (µg/dL) - Сывороточное железо (мкг/дл)

Transferrinsaturation (%) - Уровень насыщения трансферрина (%)

Serum-ferritin (ng/mL) - Ферритин сыворотки (нг/мл)

Количество ретикулоцитов (%)

коэффициент пересчета для сывороточного железа: мкг/дл×0.179=мкмоль/л

^aСредние значения, полученные из модели наименьших квадратов с терапией, визитом, стадией (ферритин сыворотки <100 vs≥100 нг/дл) и страной в качестве факторов, исходным значением в качестве коварианта и взаимодействием терапии и визита

week - неделя

Table 5. Laboratory parameters: estimated effect size and its precision, Group A1 versus B, FAS

Laboratory parameter, time point (number of subjects)	Iron isomaltoside 1000 (Group A1), least-square mean estimate ^a	Iron sucrose (Group B), least-square mean estimate ^a	Difference estimates (95% CI)	P-value
Haemoglobin (g/dL)				
Week 2 (Group A1: 110, Group B: 115)	0.155	-0.00664	0.162 (0.00389;0.321)	0.05
Week 4 (Group A1: 109, Group B: 114)	0.0958	0.00852	0.0873 (-0.109;0.284)	0.4
Week 6 (Group A1: 110, Group B: 113)	-0.0256	-0.0277	0.00213 (-0.245;0.25)	0.9
Serum-iron (µg/dL)				
Week 1 (Group A1: 112, Group B: 112)	15.1	4.04	11.1 (5.72;16.5)	<0.001
Week 2 (Group A1: 111, Group B: 113)	6.64	3.29	3.35 (-3.66;10.4)	0.3
Week 4 (Group A1: 109, Group B: 114)	5.6	3.72	0.114 (-5.65;5.43)	0.9
Week 6 (Group A1: 110, Group B: 113)	2.64	4.04	-1.4 (-7.41;4.6)	0.6
Transferrin saturation (%)				
Week 1 (Group A1: 112, Group B: 111)	3.29	0.98	-3.19 (-18.1;11.7)	0.7
Week 2 (Group A1: 111, Group B: 112)	1.3	-1.06	2.39 (-0.997;6.19)	0.2
Week 4 (Group A1: 109, Group B: 114)	0.211	0.366	-0.155 (-2.53;2.21)	0.9
Week 6 (Group A1: 110, Group B: 113)	-0.696	-0.029	-0.667 (-3.3;1.97)	0.5
Serum-ferritin (ng/mL)				
Week 1 (Group A1: 112, Group B: 113)	252	39.1	213 (184;242)	<0.001
Week 2 (Group A1: 111, Group B: 112)	236	11.3	225 (189;265)	<0.001
Week 4 (Group A1: 109, Group B: 114)	155	76.4	78.6 (38.1;119)	<0.001
Week 6 (Group A1: 110, Group B: 113)	103	145	-41.8 (-83.6;0.0552)	0.05
Reticulocyte count (%)				
Week 1 (Group A1: 107, Group B: 108)	0.209	0.0106	0.199 (0.0863;0.311)	<0.001
Week 2 (Group A1: 106, Group B: 111)	0.105	0.0494	0.0559 (-0.0546;0.166)	0.3
Week 4 (Group A1: 105, Group B: 110)	0.087	0.0647	0.0223 (-0.0959;0.14)	0.7
Week 6 (Group A1: 106, Group B: 109)	0.101	0.0327	0.0687 (-0.0575;0.195)	0.3

Conversion factor for serum-iron: µg/dL × 0.179 = µmol/L.

^aLeast-square means from repeated measures model with treatment, visit, stratum (serum ferritin <100 versus ≥100 ng/mL) and country as factors, baseline value as a covariate and the interaction between treatment and visit.

Таблица 5. Лабораторные параметры: предполагаемая величина эффекта и его точность, Группа А1 vsГруппа Б, полная выборка пациентов для анализа

Laboratoryparameter, timepoint (numberofsubjects) – Лабораторный параметр, контрольный момент

времени (количество субъектов)

Ironisomaltoside 1000 (GroupA1), least-squaremeanestimate^a– изомальтозат железа 1000 (ГруппаА1), средняя оценка оценка методом наименьших квадратов^a

Ironsucrose (GroupB), least-squaremeanestimate^a– сахарозный комплекс железа (ГруппаБ), средняя оценка оценка методом наименьших квадратов^a

Differenceestimates (95% CI) – Оценка разности (95% доверительный интервал)

P-value – p-величина

Haemoglobin (g/dL) - Гемоглобин (г/дл)

Serum-iron (µg/dL) - Сывороточное железо (мкг/дл)

Transferrinsaturation (%) - Уровень насыщения трансферрина (%)

Serum-ferritin (ng/mL) - Ферритин сыворотки (нг/мл)

Количество ретикулоцитов (%)

коэффициент пересчета для сывороточного железа: мкг/дл×0.179=мкмоль/л

^aСредние значения, полученные из модели наименьших квадратов с терапией, визитом, стадией (ферритин сыворотки <100 vs≥100 нг/дл) и страной в качестве факторов, исходным значением в качестве коварианта и взаимодействием терапии и визита

week - неделя

Table 6. Laboratory parameters: estimated effect size and its precision, Group A2 versus B, FAS

Laboratory parameter, time point (number of subjects)	Iron isomaltoside 1000 (Group A2), least-square mean estimate ^a	Iron sucrose (Group B), least-square mean estimate ^a	Difference estimates (95% CI)	P-value
Haemoglobin (g/dL)				
Week 2 (Group A2: 109, Group B: 115)	0.0589	-0.00664	0.0655 (-0.1159;0.240)	0.5
Week 4 (Group A2: 104, Group B: 114)	0.0304	0.00852	0.0219 (-0.1936;0.237)	0.8
Week 6 (Group A2: 106, Group B: 113)	0.0117	-0.0277	0.0395 (-0.2466;0.325)	0.8
Serum-iron (µg/dL)				
Week 1 (Group A2: 109, Group B: 112)	-0.591	4.04	-4.63 (-9.65;0.397)	0.07
Week 2 (Group A2: 109, Group B: 115)	4.14	3.29	0.85 (-6.42;8.12)	0.8
Week 4 (Group A2: 103, Group B: 114)	1.84	5.22	-3.88 (-10.12;2.32)	0.2
Week 6 (Group A2: 106, Group B: 113)	5.51	4.04	1.48 (-5.55;8.5)	0.7
Transferrin saturation (%)				
Week 1 (Group A2: 109, Group B: 111)	-2.89	6.98	-9.88 (-24.75;0.1)	0.2
Week 2 (Group A2: 109, Group B: 115)	-1.26	-1.06	-0.197 (-2.64;2.25)	0.9
Week 4 (Group A2: 103, Group B: 114)	-1.87	0.366	-2.84 (-4.31;0.634)	0.1
Week 6 (Group A2: 106, Group B: 113)	0.297	-0.029	0.826 (-1.82;3.48)	0.5
Serum-ferritin (ng/mL)				
Week 1 (Group A2: 109, Group B: 113)	41.8	39.1	2.62 (-16.3;21.6)	0.8
Week 2 (Group A2: 109, Group B: 115)	33.3	11.3	21.9 (-4.33;48.2)	0.1
Week 4 (Group A2: 103, Group B: 114)	96.5	76.4	20.1 (-14.3;54.4)	0.3
Week 6 (Group A2: 106, Group B: 114)	157	145	11.7 (-34.5;57.8)	0.6
Reticulocyte count (%)				
Week 1 (Group A2: 105, Group B: 108)	0.12	0.0106	0.109 (0.01549;0.203)	0.02
Week 2 (Group A2: 105, Group B: 111)	0.0815	0.0494	0.0319 (-0.0738;0.137)	0.5
Week 4 (Group A2: 99, Group B: 110)	0.103	0.0667	0.0381 (-0.0899;0.142)	0.5
Week 6 (Group A2: 101, Group B: 109)	0.109	0.0327	0.0768 (-0.0417;0.195)	0.2

Conversion factor for serum-iron: µg/dL × 0.179 = µmol/L

^aLeast-square means from repeated measures model with treatment, visit, baseline serum-ferritin <100 versus ≥100 ng/mL and country as factors, baseline value as a covariate and the interaction between treatment and visit.

Таблица 6. Лабораторные параметры: предполагаемая величина эффекта и его точность, Группа А2 vsГруппа Б, полная выборка пациентов для анализа

Laboratoryparameter, timepoint (numberofsubjects) – Лабораторный параметр, контрольный момент времени (количество субъектов)

Ironisomaltoside 1000 (GroupA2), least-squaremeanestimate^a– изомальтозат железа 1000 (ГруппаА2), средняя оценка оценка методом наименьших квадратов^a

Ironsucrose (GroupB), least-squaremeanestimate^a– сахарозный комплекс железа (ГруппаБ), средняя оценка оценка методом наименьших квадратов^a

Differenceestimates (95% CI) – Оценка разности (95% доверительный интервал)

P-value – p-величина

Haemoglobin (g/dL) - Гемоглобин (г/дл)

Serum-iron (µg/dL) - Сывороточное железо (мкг/дл)

Transferrinsaturation (%) - Уровень насыщения трансферрина (%)

Serum-ferritin (ng/mL) - Ферритин сыворотки (нг/мл)

Количество ретикулоцитов (%)

коэффициент пересчета для сывороточного железа: мкг/дл×0.179=мкмоль/л

^aСредние значения, полученные из модели наименьших квадратов с терапией, визитом, стадией

(ферритин сыворотки <100 vs ≥100 нг/дл) и страной в качестве факторов, исходным значением в качестве коварианта и взаимодействием терапии и визита

week - неделя

Table 7. Laboratory parameters estimated effect size and its precision, Group A1 versus A2, FAS

Laboratory parameter, time point (number of subjects)	Iron isomaltoside 1000 (Group A1), least-square mean estimate ^a	Iron isomaltoside 1000 (Group A2), least-square mean estimate ^a	Difference estimates (95% CI)	P-value
Hemoglobin (g/dL)				
Week 2 (Group A1: 110, Group A2: 109)	0.155	0.0589	0.0966 (-0.0797;0.273)	0.3
Week 4 (Group A1: 109, Group A2: 104)	0.0958	0.0304	0.0654 (-0.171;0.302)	0.6
Week 6 (Group A1: 110, Group A2: 105)	-0.0255	0.0117	-0.0373 (-0.325;0.25)	0.8
Serum-iron (µg/dL)				
Week 1 (Group A1: 112, Group A2: 109)	15.1	-0.501	15.7 (10;21.5)	<0.001
Week 2 (Group A1: 111, Group A2: 109)	6.64	4.14	2.5 (-1.2;3.21)	0.4
Week 4 (Group A1: 109, Group A2: 103)	5.6	1.84	3.77 (-1.2;9.73)	0.2
Week 6 (Group A1: 110, Group A2: 105)	2.64	5.51	-2.88 (-10.1;4.39)	0.1
Transferrin saturation (%)				
Week 1 (Group A1: 112, Group A2: 109)	3.79	-2.89	6.68 (4.2;9.11)	<0.001
Week 2 (Group A1: 111, Group A2: 109)	1.33	-1.26	2.79 (-0.633;6.22)	0.1
Week 4 (Group A1: 109, Group A2: 103)	0.211	-1.42	1.68 (-0.751;4.12)	0.2
Week 6 (Group A1: 110, Group A2: 105)	0.895	0.797	1.09 (-4.56;1.18)	0.2
Serum-ferritin (ng/mL)				
Week 1 (Group A1: 112, Group A2: 109)	252	43.8	210 (183;238)	<0.001
Week 2 (Group A1: 111, Group A2: 109)	236	33.3	203 (167;244)	<0.001
Week 4 (Group A1: 109, Group A2: 103)	159	96.5	58.5 (16.5;100)	0.006
Week 6 (Group A1: 110, Group A2: 105)	103	157	-53.4 (-93.9;-13)	0.01
Reticulocyte count (%)				
Week 1 (Group A1: 107, Group A2: 105)	0.209	0.12	0.0891 (-0.021;0.199)	0.1
Week 2 (Group A1: 106, Group A2: 105)	0.105	0.0813	0.024 (-0.0894;0.138)	0.7
Week 4 (Group A1: 105, Group A2: 99)	0.087	0.103	-0.0158 (-0.142;0.11)	0.8
Week 6 (Group A1: 106, Group A2: 104)	0.101	0.109	-0.0087 (-0.146;0.13)	0.9

Conversion factor for serum iron: µg/dL × 0.179 = µmol/L.

^aLeast square means from repeated measures model with treatment, visit, stratum (serum ferritin <100 versus ≥100 ng/mL) and country as factors, baseline value as a covariate and the interaction between treatment and visit.

Таблица 7. Лабораторные параметры: предполагаемая величина эффекта и его точность, Группа А1 vs Группа А2, полная выборка пациентов для анализа

Laboratory parameter, time point (number of subjects) – Лабораторный параметр, контрольный момент времени (количество субъектов)

Iron isomaltoside 1000 (Group A1), least-square mean estimate^a – изомальтозат железа 1000 (Группа А1), средняя оценка оценка методом наименьших квадратов^a

Iron sucrose (Group A2), least-square mean estimate^a – сахарозный комплекс железа (Группа А2), средняя оценка оценка методом наименьших квадратов^a

Difference estimates (95% CI) – Оценка разности (95% доверительный интервал)

P-value – p-величина

Hemoglobin (g/dL) - Гемоглобин (г/дл)

Serum-iron (µg/dL) - Сывороточное железо (мкг/дл)

Transferrin saturation (%) - Уровень насыщения трансферрина (%)

Serum-ferritin (ng/mL) - Ферритин сыворотки (нг/мл)

Количество ретикулоцитов (%)

коэффициент пересчета для сывороточного железа: мкг/дл × 0.179 = мкмоль/л

^aСредние значения, полученные из модели наименьших квадратов с терапией, визитом, стадией (ферритин сыворотки <100 vs ≥100 нг/дл) и страной в качестве факторов, исходным значением в качестве коварианта и взаимодействием терапии и визита

Absolute Hemoglobin (g/dL)	Абсолютное содержание гемоглобина (г/дл)
Diff. to Sucrose (95% CI) g/dL	Различие с сахарозным комплексом железа (95% доверительный интервал) г/дл
Iron iso.1000	изомальтозат железа 1000
Iron iso.1000 single dose	изомальтозат железа 1000 однократная доза
Iron iso.1000 split dose	изомальтозат железа 1000 фракционированная доза
Iron sucrose split dose	сахарозный комплекс железа фракционированная доза
Estimates (mean and 95% CI) from a mixed model with repeated measures with strata and country as factors, treatment*week interaction, and baseline value as covariate	Рассчитывается (среднее значение и 95% доверительный интервал) из смешанной модели с повторными измерениями со стадиями и страной в качестве факторов, взаимосвязью эффекта лечения и недели

FIGURE 3: Hb concentration over time by treatment group	исследования и изначальным значением как ковариантами. Концентрация гемоглобина у экспериментальной группы в динамике
Change in Haemoglobin (g/dL)	Изменения в показателях гемоглобина (г/дл)
Diff.to Sucrose (95% CI)	Различие с сахарозным комплексом железа
Change from BL (95% CI) g/dL	Изменения по сравнению с изначальным показателем (95% доверительный интервал) г/дл
Iron iso.1000	изомальтозат железа 1000
Iron iso.1000 single dose	изомальтозат железа 1000однократная доза
Iron iso.1000 split dose	изомальтозат железа 1000 фракционированная доза
Iron sucrose split dose	сахарозный комплекс железа фракционированная доза
Estimates (mean and 95% CI) from a mixed model with repeated measures with strata and country as factors, treatment*week interaction, and baseline value as covariate	Рассчитывается (среднее значение и 95% доверительный интервал) из смешанной модели с повторными измерениями со стадиями страной в качестве факторов, взаимосвязью эффекта лечения и недели исследования и изначальным значением как ковариантами.
FIGURE 4: Change in Hb concentration over time by treatment group	РИСУНОК 4: Изменения в показателях концентрации гемоглобина у экспериментальной группы в динамике

Изменения в концентрации железа в сыворотке, насыщении трансферрина и ферритина в сыворотке. Произошло увеличение количества железа в сыворотке и его концентрации в трансферрине от базисной линии к 1-й, 2-й, 4-й и 6-й неделям в обеих группах А и Б; однако никаких статистически значимых изменений в группах лечения не наблюдалось (Таблица 4). В первую неделю наблюдалось статистически более значимое увеличение сывороточного железа в подгруппе А1 по сравнению с группой Б ($P < 0.001$) (Таблица 5), и в подгруппе А1 сравнительно с подгруппой А2 ($P < 0.001$) (Таблица 7). Также, в первую неделю произошло статистически более весомое увеличение насыщенности трансферрина в подгруппе А1 в сравнении с подгруппой А2 ($P < 0.001$) (Таблица 7). Примечательно, что группа Б продемонстрировала очень большой разброс в показателях насыщения трансферрина в первую неделю, по сравнению с группой А (График 6).

Произошло значительное увеличение концентрации ферритина в сыворотке от исходного уровня к 1-й, 2-й и 4-й неделям в группе А сравнительно с группой Б (1-я и 2-я недели: $P < 0.001$; 4-я неделя: $P = 0.002$) (Таблица 4). Эта разница была явной только в группе А1 ($P < 0.001$), но не в группе А2 (Таблицы 5 и 6, График 6). Никаких статистически важных изменений в концентрации ферритина в сыворотке не наблюдалось от базисной линии к 6-й неделе в группах А и Б. Статистически заметное увеличение ферритина в сыворотке происходило в подгруппе А1 относительно подгруппы А2 в 1-ю, 2-ю и 4-ю недели (1-я и 2-я недели: $P < 0.001$; 4-я неделя: $P = 0.007$), а на 6-й неделе – наоборот ($P = 0.01$) (Таблица 7). В общей сложности 9/113 (8%) и 4/113 (4%) столкнулись с ферритинемией (т.е. >1000 нг/мл) в группах А1 и А2, соответственно. Статистически значимой разницы между группами не было ($P = 0.25$).

Изменения в общем качестве жизни. Изменение в качестве жизни (средние показатели) измерялось по полному набору анализов ($N = 341$).

Не наблюдалось статистически значимой разницы в уровне энергии пациентов, способности совершать рутинные действия и общем КЖ между группами А и Б (Дополнительные данные, Таблица 1).

Все исследования безопасности проводились на соответствующем наборе анализов (N=344).

Как для изомальтозата, так и для железо-сахарозного комплекса, большая часть побочных эффектов оказалась слабой или умеренной и не связанной с испытуемым препаратом. Доли пациентов с побочными эффектами [группа А: 110/230 (47.8%); группа Б: 47/114 (41.2%)] были схожи (Таблица 8). Связанные с побочным эффектом наблюдались у 12/230 (5.2%) пациентов группы А и у 3/114 (2.6%) пациентов группы Б. Один пациент сообщил о неблагоприятных реакциях на препарат. Следовательно, было 12 неблагоприятных реакций у 230 пациентов (5.2%) группы А [непереносимость лекарства, повышенная чувствительность, диспепсия, недомогание, мышечные спазмы и парестезия в подгруппе А1 и непереносимость лекарства, тревожность, запор, зуд (2 случая) и крапивница в подгруппе А2] и у 5 из 114 (4.4%) пациентов группы Б (сухость во рту, одышка, озноб, стафилококковая бактериемия и дискомфорт в конечностях). Из этих неблагоприятных реакций три были представлены как серьёзные (группа А: 1/230 (0.4%); группа Б: 2/114 (1.8%); повышенная чувствительность в группе А и стафилококковая бактериемия и затруднение дыхания в группе Б. Затруднение дыхания и аллергическая реакция случились во время инъекций и были устранены с введением антигистаминных препаратов и лечением кортикостероидами. Жизненно важные признаки не были затронуты, и оба пациента полностью восстановились в короткий срок.

Три пациента в группе А погибли во время испытания, и ещё два пациента умерли между обследованием и рандомизацией, не подвергаясь воздействию тестируемого препарата. Во всех случаях эти события были признаны исследователем не связанными и вызванными другими факторами, будь то медицинская история/состояние пациента или единичных случаев автомобильной аварии. Наблюдаемый уровень смертности соответствовал ожидаемому в этой группе людей в данный отрезок времени.

Haemoglobin Over Time, by Treatment Group – Groups A and B	Гемоглобин в динамике, в экспериментальной группе – группы А и Б
Group A: iron iso. 1000 Group B: iron sucrose split dose	Группа А: изомальтозат железа 1000 Группа Б: сахарозный комплекс железа фракционированная доза
Least square means (95% CI) from a repeated measures analysis with strata and country as factors, treatment*week interaction, and baseline value as covariate Iron iso.1000 = iron isomaltoside 1000	Средние значения, полученные методом наименьших квадратов (95% доверительный интервал) из анализа повторных измерений со стадиями и страной в качестве факторов, взаимосвязью эффекта лечения и недели исследования и изначальным значением как ковариантами. Ironiso. 1000 = изомальтозат железа 1000
FIGURE 5: Hbovertimebytreatmentgroup	РИСУНОК 5: Гемоглобин в динамике в экспериментальной группе

Изотопы железа 1000 = изомальтозат железа 1000

Никакой разницы в результатах данных безопасности, относящихся к жизненно важным признакам, или параметрах безопасности между группами замечено не было. Низкое число пациентов, к которым применили как изомальтозат 1000, так и сахарат железа [3/230 (1.3%) в сравнении с 3/114 (2.6%)], сообщили о гипофосфатемии, определённой как <2 мг/дл; однако ни один случай не рассматривался как побочный эффект.

BiochemistryOverTime, by Treatment Group – Groups A1, A2 and B	Биохимия в динамике, в экспериментальной группе – группы А1, А2 и Б
Percentage	Процентное отношение
Haemoglobin over Time	Гемоглобин в динамике

Transferrin saturation over time	Насыщение трансферрина в динамике
Ferritin over time	Ферритин в динамике
Study Week	Неделя исследования
A1: iron iso. 1000 single dose A2: iron iso. 1000 split dose B: iron sucrose split dose	A1: изомальтозат железа 1000 однократная доза A2: изомальтозат железа 1000 фракционированная доза B: сахарозный комплекс железа фракционированная доза
Least square means (95% CI) from a repeated measures analysis with strata and country as factors, treatment*week interaction, and baseline value as covariate Iron iso.1000 = iron isomaltoside 1000 P-values <0.05 are indicated	Средние значения, полученные методом наименьших квадратов (95% доверительный интервал) из анализа повторных измерений со стадиями страной в качестве факторов, взаимосвязью эффекта лечения и недели исследования и изначальным значением как ковариантами. Ironiso. 1000 = изомальтозат железа 1000 р-величины <0.05 указаны
FIGURE 6: Hb, serum-ferritin and TSAT over time by treatment group	РИСУНОК 6: Гемоглобин, ферритин сыворотки крови и уровень насыщения трансферрина в экспериментальной группе в динамике

Изотопы железа 1000 = изомальтозат железа 1000

Значения P<0.05 отмечены

Таблица 8. Сводка по побочным эффектам для изомальтозата железа 1000 (разово и при дробном дозировании) и сахарозного комплекса железа.

Количество субъектов	Изомальтозат железа 1000, однократная доза (n=114)	Изомальтозат железа 1000, фракционированная доза (n=116)	Сахарозный комплекс железа (n=114)
Нежелательные явления, n (%)	51 (45)	59 (51)	47 (41)
Нежелательная реакция на препарат, n (%)	6 (5)	6 (5)	3 (3)
Серьезные нежелательные явления, n (%)	9 (8)	13 (11)	6 (5)
Серьезные нежелательные реакции на препарат, n (%)	1 (<1)	-	2 (2)
Подозреваемая непредвиденная серьезная нежелательная	-	-	1 (<1)

реакция, n (%)			
----------------	--	--	--

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство (82%) пациентов сохраняли уровень гемоглобина между 9.5 и 12.5 г/дл на 6-й неделе, что подтверждает, что оба препарата железа показали одинаковую эффективность в эквивалентных дозах. В общей сложности у 18% пациентов из обеих групп лечения А и Б уровень гемоглобина был за пределами целевого диапазона 9.5-12.5 г/дл на 6-й неделе, из которых у ~7.5% уровень гемоглобина <9.5 г/дл, а у 9.6% гемоглобин >12.5 г/дл (График 2). Среднее значение гемоглобина на исходном уровне не отличалось между группами лечения и оставалось стабильным в пределах целевого диапазона на протяжении всего исследования, как показано на Графике 3. Причина, по которой у некоторых отдельных пациентов повысился уровень гемоглобина, вероятно, связана с эффектом от лечения препаратами железа, которое привело к улучшению производства эритроном гемоглобина у 9.6% пациентов, в то время как снижение гемоглобина могло быть связано с рядом факторов, таких как кровотечение, потерей факторов свертывания крови при диализе и недостаточностью насыщения железом при проведении терапии. Следует иметь в виду, что показатель содержания транспортного и запасного железа в периферической крови является малоэффективным для обнаружения истощения запасов железа для костного мозга. Даже пациенты с достаточным запасом железа в костном мозге иногда могут получить прибавку уровня гемоглобина после терапии железом. Однако этот количественный эффект ниже у пациентов, не страдающих дефицитом железа [16].

Средняя концентрация железа в сыворотке и трансферрина увеличилась от исходного уровня к 6-й неделе в обеих группах лечения без различий между ними. Сывороточный ферритин первоначально увеличился с 500 нг в одном болюсе по сравнению с раздельным дозированием, как можно было ожидать.

Максимальный рост значений наблюдался на 6-й неделе с повышением до ~600 нг/мл с последующим устойчивым снижением до исходного уровня в течение 6-недельного периода. В противоположность этому, наблюдался устойчивый рост при раздельном дозировании также к 6-й неделе. Клиническая значимость этих данных для оптимального руководства дозированием остаётся спекулятивной, но в соответствии с текущими клиническими практическими рекомендациями, уровень сывороточного ферритина, как правило, ниже, чем у пациентов с гемохроматозом, у которых начинает происходить отложение железа [17]. В настоящее время на основании данных от результатов диализа и исследования образцов практики, ведётся мониторинг 120 средств диализа в США, и в более чем четверти этих сооружений уровни ферритина превышают 800 нг/мл. Действительно, концентрации сыворотки ферритина были не меньше 800 нг/мл у 34% пациентов и >1200 нг/мл у 11% пациентов [18].

Ограниченность исследования в том, что оно не обеспечивает долгосрочные данные по безопасности. Однако, кажется, что краткосрочные профили безопасности железа изомальтозата 1000 и сахарозы железа одинаковы. Большинство побочных эффектов в обеих группах лечения были слабыми или умеренными и не имели отношения к исследуемому препарату. Было сообщено о трёх случаях неблагоприятной реакции, один на железоизомальтозат 1000 (0.4% пациентов) и два на сахарозу железа (1.8% пациентов). Хотя железоизомальтозат 1000 и показал более низкий процент негативных эффектов, исследование по изучению потенциальных систематических различий между неблагоприятными реакциями начато не было. Аллергические реакции были редкими в каждой из групп только с одним случаем, требовавшим вмешательства с антигистамином и стероидом в обеих группах. Жизненно важные показатели остались нетронуты, и оба пациента восстановились. Текущие результаты аналогичны другим исследованиям, в которых как изомальтозат железа 1000, так и сахароза железа, показали хороший профиль безопасности у пациентов с ХБП [19, 20, 21].

Случай стафилококковой инфекции рассматривался как связанный, возможно, с сахарозой железа. Основанные на литературе, аргументы, поддерживающие связь IV железа с риском инфекции, спорны. Несколько небольших обследований людей с ХБП указывают на повышенный риск инфицирования, связанный с лечением IV железом [22]. Эта ассоциация была связана с неустойчивым действием железа как необходимым фактором для патогенного роста [23, 24]. Однако другие эпидемиологические исследования не выявили взаимосвязи между внутривенным введением IV железа и инфекционными заболеваниями [25]. Более того, ХБП сама по себе связана со значительными инфекционными осложнениями, которые случаются 3-4 раза в общем у всего населения [26-28].

Данное исследование изучило только краткосрочную безопасность. Что же касается долгосрочной, недавно было сообщено, что изомальтозат 1000 железа IV и сахароза железа имеют разную стабильность,

сахароза, предположительно, высвобождает более лабильное железо [12]. Так как некоторые исследования связали нестабильное железо с инфекциями и сердечно-сосудистой заболеваемостью, долгосрочный профиль безопасности продуктов может отличаться [29, 30].

В заключении, это рандомизированное исследование продемонстрировало полноценность изомальтозата железа 1000 по сравнению с сахарозой железа в поддержании уровня гемоглобина у пациентов с гемодиализом. Профиль безопасности железа изомальтозата 1000 был сопоставим с железной сахарозой, и оба препарата одинаково переносились с краткосрочным профилем безопасности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Дополнительные сведения можно найти онлайн на <http://ndt.oxfordjournals.org>.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают глубокую признательность и благодарят всех исследователей и персонал, проводивший испытания, за статистическую поддержку от Йенса-Кристиана Слотта Дженсена, Слотта Стэта и медицинскую помощь Евы-Марии Дэмсгаард Нильсен в редактировании рукописи. Ева-Мария Дэмсгаард Нильсен является сотрудником Фармакосмос А/С. Испытания проводились при поддержке Фармакосмос А/С.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Все исследователи/учреждения получили плату за пациента. С.Б. получил спикерские и консультативные сборы от Фармакосмос А/С. П.А.К. получил спикерские и консультативные выплаты и помощь с поездками от Фармакосмос А/С, Вифор и Такеда. Учреждение Дж.-К. получило исследовательскую помощь в проведении испытаний. П.А. не разглашает дальнейшие испытания. Учреждение Дж.Х.К. получило исследовательскую помощь в проведении испытаний, а также поддержку от других производителей IV-железа. А.М.Е. больше не разглашает детали исследований. Л.Л.Т. нанят в Фармакосмос А/С. Й.К.М. получил консультационные сборы и гонорар от Фармакосмос А/С, равно как и от других производителей IV-железа. Д.У.К. теперь консультант Фармакосмос А/С, Вифор и Керикс, а ранее выступал консультантом от Уотсон (ныне Актавис) и Санофи Авентис.

Список литературы:

1. Senger JM, Weiss RJ. Hematologic and erythropoietin responses to iron dextran in the hemodialysis environment. *ANNA J* 1996; 23: 319–323 [Google Scholar PubMed](#)
2. Locatelli F, Aljama P, Barany P et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(Suppl 2): ii1–ii47 [Google Scholar PubMed](#)
3. Albaramki J, Hodson EM, Craig JC et al. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD007857 [Google Scholar PubMed](#)
4. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 3[1], <http://www.kidney-international.org> (17 December 2014, date last accessed) [Google Scholar](#)
5. Bhandari S, Brownjohn A, Turney J. Effective utilization of erythropoietin with intravenous iron therapy. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23: 73–78 [Google Scholar CrossRef PubMed](#)
6. Fishbane S, Frei GL, Maesaka J. Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 41–46 [Google Scholar CrossRef PubMed](#)
7. Macdougall IC, Tucker B, Thompson J et al. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1996; 50: 1694–1699 [Google Scholar CrossRef PubMed](#)
8. Besarab A, Frinak S, Yee J. An indistinct balance: the safety and efficacy of parenteral iron therapy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2029–2043 [Google Scholar PubMed](#)
9. Horl WH, Macdougall IC, Rossert J et al. OPTA-therapy with iron and erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: iii2–iii6
10. Taylor JE, Peat N, Porter C et al. Regular low-dose intravenous iron therapy improves response to erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1079–1083 [Google Scholar CrossRef PubMed](#)
11. Schiesser D, Binet I, Tsinalis D et al. Weekly low-dose treatment with intravenous iron sucrose maintains iron status and decreases epoetin requirement in iron-replete haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:

12. Jahn MR, Andreasen HB, Futterer S et al. A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltoside 1000 (Monofer), a new intravenous iron preparation and its clinical implications. *Eur J Pharm Biopharm* 2011; 78: 480–491 [Google Scholar](#) [CrossRef](#) [PubMed](#)
13. Zager RA, Johnson AC, Hanson SY et al. Parenteral iron formulations: a comparative toxicologic analysis and mechanisms of cell injury. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 90–103 [Google Scholar](#) [CrossRef](#) [PubMed](#)
14. Zager RA, Johnson AC, Hanson SY. Parenteral iron nephrotoxicity: potential mechanisms and consequences. *Kidney Int* 2004; 66: 144–156 [Google Scholar](#) [CrossRef](#) [PubMed](#)
15. European Medicine Agency. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines, EMA/377372/2013, 28 June 2013 [Google Scholar](#)
16. Stancu S, Barsan L, Stanciu A et al. Can the response to iron therapy be predicted in anemic nondialysis patients with chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 : 409–416 [Google Scholar](#) [CrossRef](#) [PubMed](#)
17. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(Suppl 1): S4–S8 [Google Scholar](#) [CrossRef](#) [PubMed](#)
18. Pisoni RL, Fuller DS, Bieber BA et al. The DOPPS practice monitor for US dialysis care: trends through August 2011. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 160–165 [Google Scholar](#) [CrossRef](#) [PubMed](#)
19. 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 [Google Scholar](#) [CrossRef](#) [PubMed](#)
20. 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: 152 [Google Scholar](#) [CrossRef](#)
21. 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 [Google Scholar](#) [CrossRef](#) [PubMed](#)
22. Maynor L, Brophy DF. Risk of infection with intravenous iron therapy. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1476–1480 [Google Scholar](#) [CrossRef](#) [PubMed](#)
23. Bullen JJ, Rogers HJ, Spalding PB et al. Natural resistance, iron and infection: a challenge for clinical medicine. *J Med Microbiol* 2006; 55: 251–258 [Google Scholar](#) [CrossRef](#) [PubMed](#)
24. Nairz M, Schroll A, Sonnweber T et al. The struggle for iron – a metal at the host-pathogen interface. *Cell Microbiol* 2010; 12: 1691–1702 [Google Scholar](#) [CrossRef](#) [PubMed](#)
25. Hoen B, Paul-Dauphin A, Kessler M. Intravenous iron administration does not significantly increase the risk of bacteremia in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002; 57: 457–461 [Google Scholar](#) [CrossRef](#) [PubMed](#)
26. Fuller DS, Pisoni RL, Bieber BA et al. The DOPPS practice monitor for US dialysis care: trends through December 2011. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 342–346 [Google Scholar](#) [CrossRef](#) [PubMed](#)
27. Brookhart MA, Freburger JK, Ellis AR et al. Infection risk with bolus versus maintenance iron supplementation in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 1151–1158 [Google Scholar](#) [CrossRef](#) [PubMed](#)
28. Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13: 199–204 [Google Scholar](#) [CrossRef](#) [PubMed](#)
29. Kuo KL, Hung SC, Lee TS et al. Iron sucrose accelerates early atherogenesis by increasing superoxide production and upregulating adhesion molecules in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 2596–2606 [Google Scholar](#) [CrossRef](#) [PubMed](#)
30. Fell LH, Zawada AM, Rogacev KS et al. Distinct immunologic effects of different intravenous iron preparations on monocytes. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 809–822 [Google Scholar](#) [CrossRef](#) [PubMed](#)