

Железа изомальтозат 1000: новый препарат железа для внутривенного введения для лечения дефицита железа у больных с хронической почечной недостаточностью

Björn Wikström ¹, Sunil Bhandari ², Peter Barany ³, Philip A. Kalra ⁴, Søren Ladefoged ⁵, Jan Wilske ⁶, Lars L. Thomsen ⁷

¹ Department of Renal Medicine, Uppsala University, Uppsala - Sweden

² Department of Renal Medicine, Hull and East Yorkshire Hospitals NHS Trust, and Hull York Medical School, East Yorkshire - UK

³ Department of Renal Medicine, CLINTEC, Karolinska Institutet, Stockholm - Sweden

⁴ Department of Renal Medicine, Salford Royal Hospital, Salford - UK

⁵ Department of Nephrology, University Hospital of Copenhagen, Copenhagen - Denmark

⁶ Department of Renal medicine, Värnamo Hospital, Värnamo - Sweden

⁷ Pharmacosmos A/S, Holbaek – Denmark

Абстракт

Справочная информация: пациенты с хронической болезнью почек (ХБП), часто страдают от железодефицитной анемии, требующей лечения внутривенными препаратами железа. Это исследование было проведено для оценки безопасности железа изомальтозата 1000 (Monofer) у пациентов с ХБП. Вторая цель заключалась в оценке влияния этого препарата на железодефицитную анемию.

Методы: открытое, несравнительное, мультицентровое исследование с участием 182 пациентов с ХБП (n=161 на диализе и n=21 с додиализной ХБП), которым вводили железа изомальтозат 1000 либо внутривенно болюсно по 100-200 мг железа 4 раза за период наблюдения, либо всю общую необходимую дозу препарата быстро однократно в начале исследования. Большинство пациентов (82%) получали постоянно эритропоэтины, доза которых должна была оставаться постоянной в ходе исследования. Часть пациентов была переведена с парентеральной поддерживающей терапии препаратами железа (n=144), другая часть ранее их не получала (n=38). Частота нежелательных явлений (НЯ) и изменения маркеров железодефицитной анемии оценивались в течение 8 недель по сравнению с исходными данными.

Результаты: Девятнадцать связанных с лечением НЯ возникли у 13 пациентов (7,1%) и после 584 процедур введения (3,3%). Не наблюдалось анафилактических реакций или реакций гиперчувствительности замедленного типа. Не было выявлено клинически значимых изменений в обычных клинических лабораторных исследованиях или нарушений жизненно важных функций. Гемоглобин увеличился с 99,2 г/л (SD=9,0) в начале исследования до 111,2 г/л (SD=14,7) на 8-й неделе у пациентов, не получавших парентерального железа (p <0,001), и немного увеличилась или стабилизировались у больных, находящихся до исследования на поддерживающей терапии. Ферритин сыворотки крови, уровень железа и коэффициент насыщения трансферрина значительно увеличивались при каждом посещении.

Выводы: железа изомальтозат 1000 клинически хорошо переносится, безопасен и эффективен. Эта новая форма внутривенного железа может быть предложена к применению, дополнив имеющийся набор препаратов для лечения анемии при ХБП.

Ключевые слова: анемия, хроническая болезнь почек, внутривенное введение препаратов железа, дефицит железа

Введение

Анемия часто встречается при хронической болезни почек (ХБП)¹ и приводит к повышенной заболеваемости и летальности²⁻⁴. Диагностика и абсолютного, и функционального дефицита железа у этих пациентов имеет решающее значение для правильного выбора лечения⁵. Внедрение эритропоэз-стимулирующих агентов (ЭСА) и насыщение железом путем внутривенного его введения сыграли центральную роль в оптимальной коррекции этой анемии⁶⁻¹⁰. Некоторые исследования даже предполагают, что внутривенное железо часто способствует увеличению гемоглобина и без ЕСА¹¹. Несмотря на различные имеющиеся препараты железа для внутривенного введения¹², по-прежнему существует потребность в улучшенных препаратах.

Новый препарат железа для внутривенного введения железа изомальтозат 1000 является химической модификацией изомальто-олигосахаридов со средней молекулярной массой 1000 дальтон и состоит из 3-5 единиц глюкозы с низким иммунологической активностью. В молекуле железа изомальтозата 1000 ионы железа сильно связаны в изомальтозатной матрице, что позволяет происходить контролируемому, медленному высвобождению биологического железа для захвата железосвязывающими белками, с минимальным риском развития токсичности, свойственной свободному железу. В настоящей работе описывается первый клинический этап III фазы оценки использования железа изомальтозата 1000, вводимого без тестовой дозы либо путем повторных болюсных инъекций, либо быстрой высокодозной однократной инфузии железа пациентам с ХБП (в протоколе исследования определяется как общая доза инфузии [ОДИ]).

Материалы и методы

Это открытое несравнительное исследование безопасности было проведено в 15 центрах в 3 странах (6-в Дании, 7-в Швеции и 2-в Великобритании). Критерии отбора были основаны на клинических рекомендациях Национального института здравоохранения и клинического мастерства (NICE)⁶. В исследование включались пациенты старше 18 лет с ХБП додиализной или диализной стадии, с уровнем сывороточного ферритина <800 мкг/л и прогнозируемой продолжительностью жизни как минимум больше 12 месяцев, которые не получали лечения парентеральным железом и имели уровень гемоглобина (Hb) ≤ 110 г/л в начале исследования (критерии А), или кто был готов изменить текущую поддерживающую терапию парентеральным железом на железа изомальтозат 1000 и имели уровень гемоглобина ≤ 130 г/л в начале исследования (критерии В). Все пациенты подписали информированное согласие.

Были исключены пациенты с другими возможными причинами анемии, гемохроматозом, гемосидерозом, данными об имевшейся ранее гиперчувствительности к декстрану железа или моно- и дисахаридным комплексам, поливалентной аллергии в анамнезе, циррозом печени или гепатитом, текущими инфекциями или ревматоидным артритом, беременные или в настоящее время кормящие грудью, имевшие активное кровотечение, плановое хирургическое вмешательство в ходе исследования или принимавшие участие в любом другом клиническом исследовании в течение 3 месяцев до скрининга.

Пациенты выполнили 6 визитов за 8-недельный период исследования. По решению исследователя, железа изомальтозат 1000 (Monofer) вводили либо как внутривенную болюсную инъекцию 100-200 мг железа/доза в начале и на 1, 2 и 4 неделях (последнее введение могло состоять из оставшейся дозы железа, если общая расчетная потребность в железе превышала 800 мг), или как однократное введение полной дозы насыщения железом в начале исследования. Общая рассчитываемая потребность в железе (ОПЖ) и вводимая кумулятивная доза для каждого пациента были рассчитаны по формуле Ganzoni¹³. При введении всей дозы, железа изомальтозат 1000 разводили в 100-500 мл 0,9% физиологического раствора и вводили в течение более 30-60 мин (0-10 мг железа/кг

в течение 30 мин, 11-20 мг железа/кг в течение 60 минут) в начале исследования. Внутривенные болюсные инъекции 100-200 мг железа производили в неразбавленном виде или разведенными в 10-20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида медленно (не более 50 мг железа/мин).

Первичными конечными точками исследования были нежелательные явления (НЯ), серьезные нежелательные явления (СНЯ), связанные с лечением НЯ, данные физикального обследования, показатели жизненно важных функций (артериальное давление, пульс, вес), ЭКГ, гематологические (общий анализ крови, гемоглобин, эритроцитарные индексы, тромбоциты) и биохимические (натрий, калий, креатинин, альбумин, мочевины, билирубин, АЛТ, щелочная фосфатаза). Параметры оценивались в начале исследования и на 1, 2, 4 и 8 неделях. Вторичными конечными точками были значение гемоглобина, коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) и концентрация сывороточного ферритина на 1, 2, 4 и 8 неделях, изменение от исходного для каждого из этих параметров.

Исследование придерживалось Хельсинкской декларации, было утверждено соответствующими комитетами по этике и соответствовало Международной конференции по гармонизации (ICH) принципов надлежащей клинической практики¹⁴.

Статистические методы

Состояние жизненно важных органов, физическое обследование и ЭКГ представлены описательной статистикой. Частота НЯ и СНЯ была представлена как количество и процент пациентов и событий, соответственно, и сведено в таблицу согласно медицинскому словарю терминологии регулирующей деятельности (MedDRA)¹⁵. Группы сравнивали, используя точный критерий Фишера. Лабораторные данные были сведены в таблицу и представлены в виде абсолютных значений и как изменение по сравнению с исходным. Между группами применялась смешанная модель повторных исследований ANCOVA для сравнения средних изменений параметров эффективности лечения (Hb, КНТ и сывороточный ферритин) от исходного уровня к концу исследования, с использованием в качестве факторов: лечения, посещения и производной «лечение/воздействие посещения», и базовых значений, как ковариатов. Каждое значение в ходе лечения сравнивалось с исходным значением с помощью *t*-теста.

Результаты

Пациенты, вошедшие в исследование (n=182), получили по меньшей мере 1 дозу железа изомальтозата 1000 (38 пациентов, не получавших ранее препаратов парентерального железа [критерии А], и 144 пациента, переведенных с другого препарата железа [критерии В]). На рисунке 1 показана схема проведения исследования. Средний исходный гемоглобин, ферритин и TSAT в соответствии с критериями А и В приведены в таблице I. Другие исходные условия и демографические клинические характеристики исследуемой популяции приведены в таблице II. Средняя разовая доза на курс лечения и средняя кумулятивная введенная доза на одного пациента в ходе исследования в соответствии со статусом диализа, режимом дозирования и критериями включения А или В, подробно изложены в таблице III.

НЯ, независимо от того, связаны ли они с исследуемым препаратом, были зарегистрированы у 62 % пациентов. Наблюдаемые НЯ были легкой или умеренной интенсивности. Никакой разницы в зависимости от способа введения препарата в частоте НЯ выявлено не было: при болюсном введении (60 % пациентов) и ОДИ (68% больных) ($p=0,46$; точный критерий Фишера). Девятнадцать из зарегистрированных нежелательных явлений были классифицированы как возможно или вероятно связанные с исследуемым препаратом (табл. IV) и называются "связанными НЯ". Ряд связанных НЯ, которые произошли после первого, второго, третьего и четвертого введения железа изомальтозата 1000 были № 8, 2, 3 и 5, соответственно, и в 1 случае, количество предварительных доз не

может быть определено. У трех пациентов (1,6 %) сообщили о более, чем одном, связанном с лечением, НЯ: у одного пациента было 2 эпизода тошноты; у другого пациента возникли эпизоды диареи, гриппоподобного состояния, гипергидроза, низкие значения сывороточного ферритина и боли в суставах; у третьего пациента обнаружили геморрагическую кисту в правой почке и зуд. Два из НЯ, которые были определены лечащим врачом (исследователем), как возможно связанные с лечением, соответствовали критериям СНЯ: сепсис с золотистым стафилококком и нестабильная стенокардия.

Были зарегистрированы две смерти, расцененные как не связанные с исследуемым препаратом (одна – по неизвестной причине, а другая – вследствие пневмонии). Не сообщалось об острых анафилактических реакциях или реакциях гиперчувствительности замедленного тип. Не было никаких клинически значимых изменений в обычных клинических лабораторных исследованиях или состоянии жизненно важных функций организма.

Среднее максимальное увеличение уровня гемоглобина среди всех, вошедших в исследование пациентов, составило 7,9 г/л (SD=9,9, $p<0,001$). НЬ увеличился с 99,2 г/л (SD=9,0) в начале исследования до 111,2 г/л (SD=14,7) на 8-й неделе у пациентов, не получавших парентерального железа ($p < 0,001$), и стабилизировался у больных, получавших препараты железа ранее (114,9 г/л в начале исследования, 117,5 г/л на 8 неделе, $p=0,05$; табл.1). На рисунке 2 показаны изменения этих параметров в группах пациентов, получавших лечение болюсами препарата и в виде однократной инфузии. Среднее максимальное увеличение по сравнению с исходным для гемоглобина составило 7,9 г/л (SD=10,1, $p<0,001$) у пациентов на диализе и 8,5 г/л (SD=8,8, $p<0,001$) у пациентов на додиализной стадии.

Обсуждение

Пациенты получали лечение двумя различными способами дозирования без тестовой дозы. Примерно у 20 % пациентов полная доза насыщения железом была введена за одну быструю инфузию в начале исследования. Перыдущие исследования показывают, что этот метод однократного быстрого введения всей полной дозы насыщения имеет фармако-экономические преимущества, связанные с сокращением числа амбулаторных визитов, необходимых для каждого негоспитализированного пациента^{16,17}.

Частота связанных с лечением НЯ у наблюдаемых пациентов составила 7,1%. Тип связанных с лечением НЯ, определенных в этом исследовании, соответствовал представленным в литературе^{7,18}. Частота НЯ, потребовавших назначения лечения была только 3,3% , без разницы между болюсным способом введения и ОДИ. Не было обнаружено тенденции увеличения частоты событий НЯ в процессе накопления дозы железа изомальтозата 1000.

В 3-х случаях НЯ были классифицированы исследователем как возможно связанные с лечением без очевидной причины. Это отражает широкое толкование взаимосвязи, что не всегда подразумевает причинную, а просто предлагает хронологическую связь. У одного пациента, получавшего препарат в виде болюсного введения, увеличение ферритина сыворотки от 750 мкг/л в начале исследования до максимум 1100 мкг/л, было расценено исследователем как НЯ, что повлекло за собой уменьшение режима дозирования железа. В 2-х случаях НЯ считались серьезными и, возможно, связанными с исследуемым препаратом. Один из них – нестабильная стенокардия, а другой – сепсис с стафилококком. Оба случая разрешились с помощью специализированного лечения. Про стенокардию ранее сообщалось при исследованиях железа сахара¹⁹. Тем не менее, в контексте предварительного медицинского анамнеза этого пациента и временного интервала между введением препарата и события, причинно-следственная связь может быть поставлена под сомнение. Кроме того, в случае септицемии, причинно-следственная связь может быть сомнительна, и литературные данные, подтверждающие роль в/в железа в повышении риска инфицирования, являются спорными²⁰. В то время как такие эффекты

в настоящее время не могут быть исключены, следует отметить, что ХБП²¹ и диализ^{22,23}, сами по себе связаны со значительными рисками инфекционных осложнений. Статистически значимое среднее увеличение всех параметров эффективности (Hb, КНТ и ферритин) наблюдалось в течение долгого времени в общей смешанной популяции ХБП/диализа, которые также получали лечение ЭСА в постоянной дозировке. Наиболее выраженные изменения были обнаружены у больных в группе ОДИ, получавших более высокие кумулятивные дозы по сравнению с пациентами, получавшими лечение болюсами. Все эти параметры были в пределах рекомендованных целевых значений в соответствии с текущими рекомендациями NICE⁶.

Среди вошедших в исследование пациентов 79% были переведены с поддерживающей терапии парентеральным железом на железа изомальтозат. Целью в этой группе пациентов было стабилизировать гемоглобин.

Исследование было ограничено, имея открытый неконтролируемый дизайн в смешанной популяции ХБП с широкими критериями включения, где схема лечения определялась лечащим врачом (исследователем). Поэтому выводы о безопасности и эффективности не были оценены по отношению к сравниваемому препарату или плацебо. Тем не менее, основная цель исследования безопасности изомальтозата 1000 в естественных клинических условиях у больных с ХБП как на диализе, так и с додиализной стадией ХБП и с различными клинически значимыми режимами дозирования была осуществлена.

В заключение следует отметить, что железа изомальтозат 1000, вводимый пациентам ХБП как в виде повторных болюсных инъекций, так и быстрой инфузии полной насыщающей дозы, без тестовой дозы, безопасен, хорошо переносится и приводит к улучшению показателей обмена железа и лечения анемии, с высоким профилем безопасности.

Список литературы

1. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Iron status and hemoglobin level in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2783-2786.
2. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:610-619.
3. Collins AJ, Li S, St Peter W, et al. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2465-2473.
4. Ofsthun N, Labrecque J, Lacson E, Keen M, Lazarus JM. The effects of higher hemoglobin levels on mortality and hospitalization in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2003;63:1908-1914.
5. Fusaro M, Munaretto G, Spinello M, et al. Soluble transferrin receptors and reticulocyte hemoglobin concentration in the assessment of iron deficiency in hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2005;18:72-79.
6. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Anemia management in chronic kidney disease: national clinical guideline for management in adults and children. London: Royal College of Physicians; 2006. Available at: <http://guid-ance.nice.org.uk/cg39>. Accessed November 24, 2010.
7. Fishbane S, Maesaka JK. Iron management in end stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1997;29:319-333.
8. Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, et al; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2019-2032.
9. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006;355:2071-2084.
10. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;355:2085-2098.
11. Gotloib L, Silverberg D, Fudin R, Shostak A. Iron deficiency is a common cause of anemia in chronic kidney disease and can often be corrected with intravenous iron. *J Nephrol.* 2006;19(2):161-167.
12. Macdougall IC. Evolution of iv iron compounds over the last century. *J Ren Care.* 2009;35(Suppl 2):8-13.
13. Ganzoni AM. [Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities] [article in German]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1970;100:301-303.
14. European Medicines Agency. ICH topic E 6 (R1) guideline for good clinical practice: note for guidance on good clinical practice. (CPMP/ICH/135/95). 2002. Available at: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf>. Accessed November 24, 2010.
15. Medical Dictionary for Regulatory Activities. Chantilly, VA, USA: Maintenance and Support Services Organization. Available at: <http://www.meddrmsso.com/>. Accessed November 24, 2010.

16. Peebles G. Clinical management: where medicine meets management – pumping iron. *Health Serv J.* 2004;114:28-29.
17. Bhandari S, Naudeer S. Improving efficiency and value in health care: intravenous iron management for anemia associated with chronic kidney disease: linking treatment to an out-patient clinic, optimizing service provision and patient choice. *J Eval Clin Pract.* 2008;14:996-1001.
18. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmen J. Up- date on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:378-382.
19. Critchley U, Dundar Y. Adverse events associated with intra- venous iron infusion (low-molecular-weight iron dextran and iron sucrose): a systematic review. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine.* 2007;9:8-36.
20. Maynor L, Brophy DF. Risk of infection with intravenous iron therapy. *Ann Pharmacother.* 2007;41:1476-1480.
21. Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006;13:199-204.
22. Laupland KB, Ross T, Gregson DB. Staphylococcus aureus bloodstream infections: risk factors, outcomes, and the influence of methicillin resistance in Calgary, Canada, 2000-2006. *J Infect Dis.* 2008;198:336-343.
23. Parkins MD, Gregson DB, Pitout JD, Ross T, Laupland KB. Population-based study of the epidemiology and the risk factors for Pseudomonas aeruginosa bloodstream infection. *Infection.* 2010;38:25-32.

Received: July 02, 2010 Revised: August 20, 2010 Accepted: August 25, 2010

Рис. 1 -Блок-схема исследования.

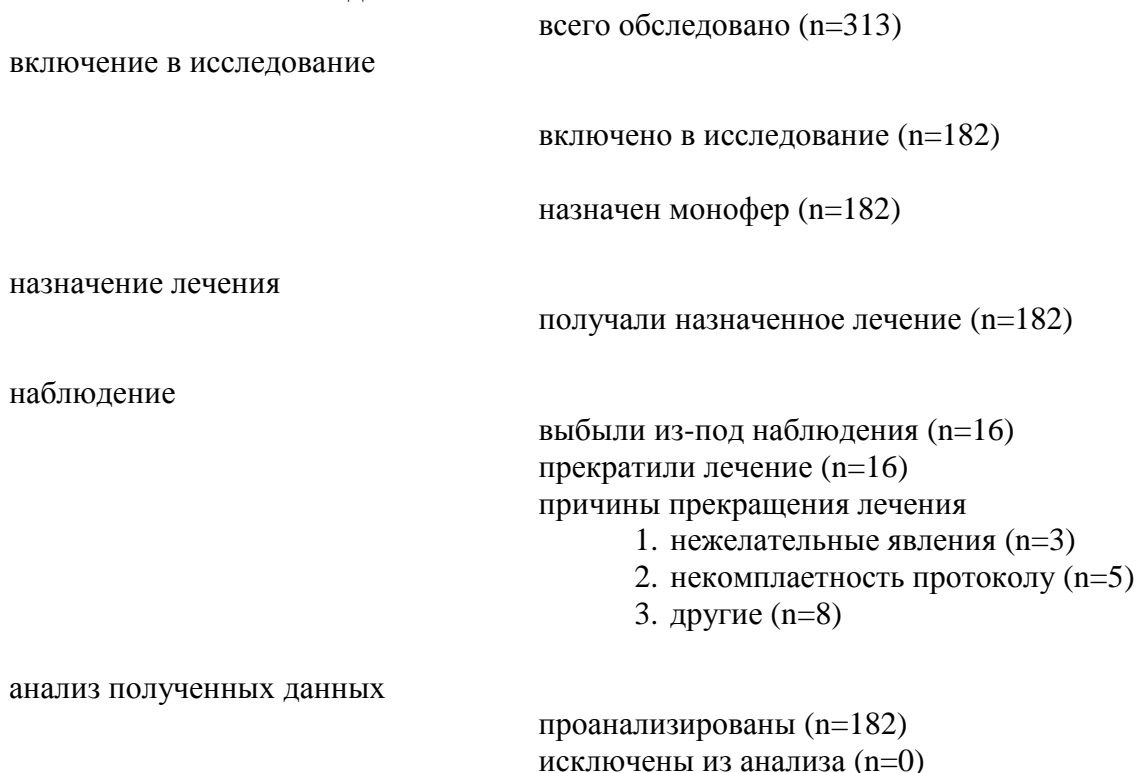


Рис. 2 - Изменение параметров эффективности от исходного уровня до 8-й недели (идентичные методы измерения) по режиму дозирования: болюс, общая доза инфузии (ОДИ) и все пациенты. Изменения гемоглобина (Hb) (А) , ферритина (В) и насыщения трансферрина (КНТ) (С) . Была значительная разница в среднем изменении исходного уровня до 8-й недели в Hb и ферритине между больными, лечеными болюсами и ОДИ. Среднее изменение от исходного уровня для гемоглобина составило 2,0 г/л (SD=10,9,

p=0,042) у больных, получавших лечение болюсами, и 9,8 г/л (SD=14,5, p<0,001) у больных, получавших лечение ОДИ (p=0,015, между этими группами). Вертикальные полосы представляют среднее ± SE.

Таблица 1

Показатели	Критерии А (группа пациентов, не получавших лечения в/в железом на момент включения в исследование)	p	Критерии В (группа пациентов, переведенных с другого препарата железа)	p
Количество	38 (19 додиализных, 19 диализных больных, 24 получали ЭСА)		144 (2 додиализных, 142 диализных больных, 126 получали ЭСА)	
Гемоглобин, г/л (SD)				
На момент начала исследования	99,2 (9,0)		114,9 (10,3)	
На 8-й неделе	111,2 (14,7)	<0,001	117,5 (11,7)	0,0504
Максимальное значение по сравнению с исходным	112 (14,4)	<0,001	121,6 (11,1)	<0,001
Сывороточный ферритин, мкг/л (SD)				
На момент начала исследования	231,0 (154,0)		380,4 (194,7)	
На 8-й неделе	407,1 (301,5)	<0,001	408,0 (234,3)	0,006
Максимальное значение по сравнению с исходным	722,5 (360,1)	<0,001	501,2 (270,7)	<0,001
Коэффициент насыщения трансферрина железом, %, (SD)				
На момент начала исследования	18,9 (11,3)		21,7 (9,6)	
На 8-й неделе	23,4 (12,2)	0,084	23,0 (10,8)	0,089
Максимальное значение по сравнению с исходным	34,2 (22,3)	<0,001	28,6 (11,1)	<0,001

Таблица 2

Характеристика больных, вошедших в исследование

Показатель	Значение
Количество участников, чел. (%)	182 (100)
Пол, чел., (%)	
Мужчины	128 (70,3)
Женщины	54 (29,7)

Этническая принадлежность, чел., (%)	
Белые	181 (99,5)
Афроамериканцы	0 (0,0)
Азиаты	0 (0,0)
Другие	1 (0,5)
Возраст, вес, рост	
Средний возраст, лет (SD) (диапазон)	63,3 (13,8) (21-90,7)
Средний вес, кг (SD) (диапазон)	79,4 (17,4) (42,6-142,7)
Средний ИМТ-(SD) (диапазон)	27,0 (5,5) (16,9-45,5)
Диализ, креатинин, альбумин	
Количество больных на диализе, чел.	161
Количество больных не на диализе, чел.	21
Сывороточный креатинин, мкмоль/л, среднее (SD)	
Все больные	658 (241)
Диализные больные	706, (216.)
Додиализные больные	325 (131)
Сывороточный альбумин, мкмоль/л, среднее (SD)	
Все больные	585,5 (51,28)
Диализные больные	586,17 (51,42)
Додиализные больные	573,42 (64,64)
ЭСА (доза постоянная в течение всего исследования)	
Количество больных, получавших ЭСА	150 (82%)
Средняя длительность лечения ЭСА до начала исследования, мес.	23,1
Лечение препаратами железа	
Количество больных, переведенных с других препаратов	144
Средняя длительность лечения препаратами железа до начала исследования, мес.	16,8
Общая заболеваемость	
Ишемическая болезнь сердца, чел., (%)	44 (24,2)
Артериальная гипертензия, чел., (%)	142 (78)
Сахарный диабет, чел., (%)	62 (34,0)

Таблица 3

	Болюсное введение	ОДИ	Критерии А	Критерии В	Диализ	Додиализ	Все
Средняя однократная доза на пациента							
Количество	142	40	38	144	161	21	182
Среднее	104,7	975,3*	948,7	122,0	208,7	953,5	294,6
SD	24,2	238,0	305,9	111,1	300,8	222,5	377,4
Общая кумулятивная доза на пациента							
Количество	142	40	38	144	161	21	182
Среднее	398,8	992,5**	1008,6	402,8	470,9	976,7	529,3
SD	107,9	219,9	229,2	104,2	237,4	195,2	283,3

ОДИ-инфузия всей дозы одномоментно (общая доза инфузии)

* - ОДИ в начале исследования, время: менее 10 мг железа/кг: 30 минут; 10-20 мг/кг: 60 минут

** - если доза железа превышала 20 мг/кг, эту ОДИ давали в два приема с недельным интервалом, так, 2 пациента получили инфузии 463 мг и 225 мг, соответственно.

Таблица 4

Нежелательные явления, классифицированные исследователем как связанные или возможно связанные с введением железа изомальтозата 1000

Нежелательное явление	Случай	Событие*	Режим лечения	Связь с железа изомальтозатом	
2 серьезных	1	Нестабильная стенокардия	ОДИ 1400 мг	Возможна	
	2	Сепсис, обусловленный золотистым стафилококком	Болюс по 100 мг	Возможна	
17 несерьезных	3	Тошнота	Болюс по 100 мг	Возможна	
		Тошнота		Возможна	
	4	Высокий уровень сывороточного ферритина**	Болюс по 100 мг	Возможна	
	5	Запор	Болюс по 100 мг	Возможна	
	6	Гастроинтестинит	Болюс по 100 мг	Возможна	
	7	Низкий уровень сывороточного ферритина**	Болюс по 100 мг	Возможна	
	8		Диаррея	Болюс по 100 мг	Возможна
			Гриппоподобное состояние		Возможна
			Гипергидроз		Возможна
			Низкий уровень сывороточного ферритина**		Возможна
			Артралгия		Возможна
	9	Геморрагическая киста	Болюс по 100 мг	Возможна	
	10	Головная боль	Болюс по 100 мг	Возможна	
11	Тошнота	Болюс по 100 мг	Возможна		
12	Диспноэ	Болюс по 100 мг	Возможна		
13	Боли в животе	Болюс по 100 мг	Возможна		

* предпочтительный термин по классификации MedDRA

** 2 случая низкого уровня ферритина, классифицированные исследователем как НЯ, состояли в резком падении уровня ферритина ниже значения, полученного в начале исследования. В другом случае повышение ферритина с 750 мкг/л в начале исследования до 1100 мкг/л было квалифицировано как связанное с лечением НЯ, поскольку потребовало изменения режима дозирования железа в сторону уменьшения (согласно

протоколу, лабораторные результаты, приводящие к изменению в лечении, должны быть доложены как НЯ).