

# Об относительной безопасности препаратов железа для парентерального введения

Гленн М. Чертов, Филлип Д. Мэсон, Одд Вааге-Нильсен, Ярл Ахльмен

## On the relative safety of parenteral iron formulations

Glenn M. Chertow<sup>1</sup>, Phillip D. Mason<sup>2</sup>, Odd Vaage-Nilsen<sup>3</sup>, Jarl Ahlmén<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Division of Nephrology, Department of Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA;

<sup>2</sup> Oxford Kidney Unit, Churchill Hospital, Oxford, UK;

<sup>3</sup> Nebo a/s, Holbaek, Denmark;

<sup>4</sup> Department of Renal Medicine, Skaraborgs Hospital, Skövde, Sweden

*Ключевые слова:* нежелательные побочные реакции (НР), препарат декстрана железа, препарат железа для парентерального введения, комплекс натрия и глюконата железа.

**Общая информация.** Препараты железа для внутривенного введения, как правило, используют для эффективной коррекции анемии у больных хроническими заболеваниями почек на поздних стадиях и в терминальной стадии почечной недостаточности. Для выявления различий в профилях безопасности определенных лекарственных препаратов может быть недостаточно статистической мощности рандомизированных клинических исследований.

**Методы.** Мы получили данные от Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA), США, о нежелательных явлениях (НЯ), связанных с тремя лекарственными формами железа для внутривенного введения, за 1998–2000 гг. Мы оценили относительный риск [соотношение вероятностей (СВ)] развития побочных реакций (НР) на фоне применения декстрана железа с более высокой молекулярной массой и комплекса натрия и глюконата железа в сравнении с декстраном железа с более низкой молекулярной массой по методу таблиц 2 × 2.

**Результаты.** Общее количество НР, зарегистрированных на фоне парентерального введения железа, составило 1981 на ~21 060 000 доз препаратов, что в результате соответствует  $9,4 \times 10^{-5}$  или ~94 явления на миллион доз. Общее количество серьезных НР было существенно выше у пациентов, получавших декстран железа с более высокой молекулярной массой (СВ 5,5, 95% доверительный интервал (ДИ) 4,9–6,0) и комплекс натрия и глюконата железа (СВ 6,2, 95% ДИ 5,4–7,2) по сравнению с больными, получавшими декстран железа с более низкой молекулярной массой. Мы отметили существенно более высокий уровень угрожающих жизни НР, в том числе с летальными исходами, анафилактикоидную реакцию, остановку сердца и угнетение дыхания, у больных, получавших декстран железа с более высокой молекулярной массой, по сравнению с больными, которым вводили декстран железа с более низкой молекулярной массой. Для выявления различий в частоте развития НР, угрожающих жизни пациентов, на фоне применения декстрана железа с более низкой молекулярной массой по сравнению с комплексом натрия и глюконата железа статистической мощности исследования было недостаточно.

**Выводы.** Нежелательные НР при парентеральном введении препаратов железа развиваются редко. По результатам наблюдений частота развития общих и специфических НР была существенно выше среди пациентов, получавших декстран железа с более высокой молекулярной массой и комплекс на-

Перевод сделан по заказу фирмы «Вифор (Интернэшнл) Инк.», Швейцария.

**Авторское право:**

© Автор 2008. Опубликовано Издательством Оксфордского Университета от имени Европейской Нефрологической Ассоциации – Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантологии.

Все права защищены; ни одна часть данной публикации не может быть воспроизведена, сохранена в поисковых системах или скопирована в какой-либо форме при помощи каких-либо средств: электронных, механических, путем фотокопирования, записи и др. без предварительного получения письменного разрешения от Издателей. Для получения разрешений, пожалуйста, направляйте электронные письма на адрес: [journals.permissions@oxfordjournals.org](mailto:journals.permissions@oxfordjournals.org)

**Отказ от ответственности:**

Авторами, редакторами и издателями были предприняты все необходимые меры предосторожности с целью проверки названий лекарственных средств и дозировок, результатов опытов и клинических исследований, опубликованных в данной статье. Мнение авторов может не совпадать с мнением редакторов и издателей. Вся ответственность за использование и дозировку лекарственных средств, упомянутых в данной статье и переводах данных материалов, лежит на практикующих врачах. Редакторы и издатели не берут на себя обязательства по рассмотрению претензий, связанных с возможным ущербом. Пожалуйста, проинформируйте редакторов в случае обнаружения каких-либо ошибок.

Издательство Оксфордского Университета и Европейская Нефрологическая Ассоциация – Европейская Ассоциация Диализа и Трансплантологии не берут на себя ответственности и каких-либо обязательств в отношении точности перевода, в отношении ошибок, пропусков или неточностей, а также в отношении возможных последствий. Единственным лицом, ответственным за перевод, опубликованный в данном переиздании, является переводчик – Е.В. Кабаева.

**трия и глюконата железа, чем среди больных, получавших декстран железа с более низкой молекулярной массой. Эти данные могут служить руководством для клиницистов, так как непосредственного сравнения различных лекарственных форм железа для внутривенного введения в ходе клинических исследований не проводилось.**

### Введение

Несмотря на возможность использования рекомбинантного эритропоэтина, анемия, тем не менее, остается существенной проблемой для больных хроническими заболеваниями почек на поздних стадиях и в терминальной стадии почечной недостаточности. Дефицит железа обычно осложняет течение обоих заболеваний и протекает более тяжело у пациентов на гемодиализе [1]. Потери крови в гемодиализаторе и рутинные потери небольших объемов (5–10 мл) крови у пациентов с постоянным катетером объясняют формирование существенного дефицита крови у больных на гемодиализе. Скрытое желудочно-кишечное кровотечение, потери крови при использовании антикоагулянтов и случайная потеря крови из артериовенозных фистул и трансплантатов также способствуют уменьшению объема крови и недостатку железа. В среднем, поддерживающий гемодиализ сопровождается потерей, как минимум, 1–1,5 г элементарного железа в год [2].

Пероральные препараты железа неэффективны и относительно плохо переносятся больными хроническими заболеваниями почек на поздних стадиях [3]. Результаты сравнительных исследований препаратов железа для приема внутрь и для внутривенного введения четко доказали преимущество внутривенных препаратов в восполнении запасов железа [4]. Как результат, парентеральное введение препаратов железа в сочетании с эритропоэтином было признано стандартной практикой для большинства международных программ поддерживающей терапии при гемодиализе, которая была одобрена профессиональными обществами США, Европы и других стран [1, 5]. В 1980–1990 гг. в США широко использовались некоторые лекарственные формы декстрана железа. Несмотря на эффективное восполнение запасов железа, энтузиазм по поводу применения этих препаратов сдерживался риском развития нежелательных ПР, особенно анафилаксии. Появились и более современные лекарственные препараты железа, не содержащие декстран, которые при равной эффективности оказались более безопасными, чем декстран-содержащие лекарственные формы железа.

Данные последних клинических отчетов Fresenius Medical Care North America Fletes et al. [6] предоставили сведения о частоте развития ПР на фоне применения препаратов декстрана железа за 6-месячный период. В текущем исследовании мы намеревались провести анализ всей популяции больных на гемодиализе в США, используя данные FDA (США) и Всемирной Организации Здравоохранения. Объединив отчеты за 1998–2000 гг., мы стремились оценить в целом ПР, развившиеся при применении двух препаратов декстрана железа, которые отличаются по молекулярной массе и структуре молекулы декстрана (Инфед® и Дексферрум®), и препарата комплекса натрия и глюкона-

та железа (Феррлецит®). Мы также поставили задачу определить относительную частоту развития специфических ПР. Так как ПР, связанные с парентеральным введением препаратов железа, развиваются редко, для получения достоверных результатов оценки безопасности необходимо было провести межгрупповой анализ популяции больных.

### Материалы и методы

Всемирная Организация Здравоохранения (Упсала, Швеция) предоставила сообщения обо всех нежелательных лекарственных явлениях, развившихся при парентеральном введении препаратов железа, зарегистрированных в FDA за период 1998–2000 гг. Летальные исходы были подробно проанализированы, и их дублирование было исключено. Специфические ПР были классифицированы согласно FDA-критериям по системам органов. Тем не менее подробной клинической информации, включая наличие диализа, у больных, у которых развились ПР, получено не было.

Частоту развития ПР определяли путем деления количества общих или специфических ПР на количество выданных флаконов препарата. Объем флакона с комплексом натрия и глюконата железа (62,5 мг) был меньше, чем объем флаконов обоих препаратов декстрана железа (100 мг). Таким образом, мы рассчитали нескорректированную частоту развития ПР и частоту ПР, соотношенную к 100 мг железа в препарате глюконата железа в растворе глюкозы.

Мы классифицировали 17 типов ПР в качестве серьезных нежелательных лекарственных явлений. Они включали: летальный исход, остановку сердца, инфаркт миокарда, кому, анафилактический шок, анафилактоидные реакции, судороги, аритмию, апноэ, угнетение дыхания, тахикардию, брадикардию, аллергическую реакцию, повышение артериального давления, гипотонию, цианоз и крапивницу. Дополнительно мы распределили эти ПР по подклассам: угрожающие жизни (летальный исход, анафилактоидные реакции, остановка сердца и угнетение дыхания) и не угрожающие жизни ПР (все остальные). Декстран железа с низкой молекулярной массой (Инфед® в США, Космофер® вне США) использовался в группе сравнения (как референтный препарат). Мы оценивали относительный риск (соотношение вероятностей (СВ)) развития нежелательных явлений, связанных с применением декстрана железа с высокой молекулярной массой (Дексферрум®) и комплекса натрия и глюконата железа (Феррлецит®), по методу таблиц 2 × 2. Уровень статистической значимости определяли по критерию  $\chi^2$ , скорректированному по Yates. Доверительные интервалы (ДИ) рассчитывались методом Fleiss [7]. Двусторонние р-значения <0,05 были признаны статистически значимыми.

Таблица

**Серьезные ПР, классифицированные в зависимости от лекарственной формы железа для парентерального введения**

Нежелательная ПР	Феррлецит® (n = 1 083 000)	Дексферрум® (n = 5 058 000)	Инфед®* (n = 14 919 000)	СВ Феррлецит® в сравнении с Инфедом®	СВ Дексферрум® в сравнении с Инфедом®
Смерть	1	11	9	1,5 (0,1–11,7)	3,6 (1,4–9,4)
Анафилактическая реакция	3	14	28	1,5 (0,4–5,0)	1,5 (0,7–2,9)
Аллергическая реакция	7	4	13	7,4 (2,7–19,9)	0,9 (0,3–3,0)
Отек лица	1	10	5	2,8 (0,1–23,9)	5,8 (1,9–19,7)
Зуд	10	57	19	7,3 (3,1–16,4)	8,8 (5,1–15,4)
Крапивница	5	24	10	6,9 (2,1–21,8)	7,0 (3,2–15,7)
Боль в спине	15	94	23	9,0 (4,5–17,3)	12,1 (7,5–19,5)
Остановка сердца	0	25	14	0 (0–5,1)	5,3 (2,6–10,7)
Боль в груди	23	87	33	9,6 (5,5–13,8)	7,8 (5,5–11,8)
Тахикардия	2	24	10	2,8 (0,4–13,3)	7,0 (3,2–15,7)
Гипотония	23	72	35	9,1 (5,2–15,8)	6,1 (4,0–9,3)
Одышка	18	107	57	4,4 (2,5–7,6)	5,5 (4,0–7,7)
Угнетение дыхания	0	13	7	0 (0–10,8)	2,3 (1,0–4,9)
Тошнота	15	43	21	9,8 (4,8–19,9)	6,0 (3,5–10,5)
Рвота	9	23	9	13,8 (5,0–37,7)	7,5 (3,3–17,4)
Потливость	5	32	9	7,7 (2,2–24,9)	10,5 (4,8–23,6)
<i>Всего</i>	271	1112	598	6,2 (5,4–7,2)	5,5 (4,9–6,0)

\* Примечание переводчика: Инфед® в России продается под торговой маркой Космофер®.

Два дополнительных случая смерти зарегистрированы при применении декстрана железа (лекарственная форма неизвестна). Если дополнительные случаи смерти связаны с применением Инфед®, то СВ и 95% ДИ для соотношения Феррлецит® и Инфед® составят 1,3 (0,1–9,3).

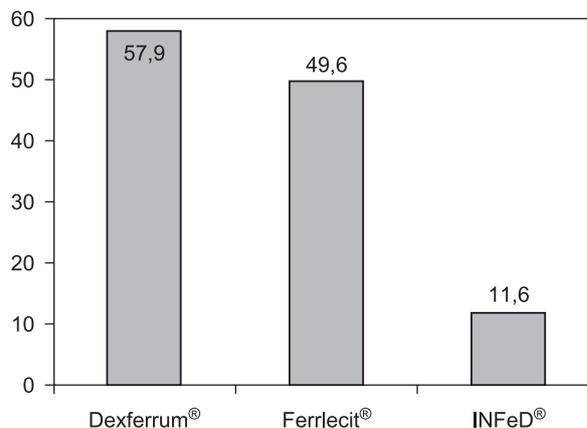
**Результаты****Частота развития нежелательных лекарственных явлений**

Общее количество ПР на фоне парентерального введения препаратов железа составило 1981 на ~21 060 000 введенных доз препарата, что в результате соответствует  $9,4 \times 10^{-5}$  или ~94 явления на миллион доз. Двадцать один пациент умер от нежелательных ПР (0,0001%). Количество пациентов, у которых развились ПР при парентеральном введении препаратов железа, было меньше, чем фактическое количество ПР. Среднее количество ПР, отмеченное у одного пациента, составило 3,6; 3,0 и 3,1 при использовании Феррлецита®, Дексферрума® и Инфед® соответственно.

**Относительная частота развития нежелательных лекарственных явлений в зависимости от лекарственной формы препарата**

В табл. показано фактическое количество ПР при введении каждого препарата железа. Последние две колонки демонстрируют СВ и 95% ДИ для каждой ПР при сравнении Феррлецита® и Дексферрума® с Инфедом®. Общее количество ПР было существенно выше у пациентов, получавших декстран железа с более высокой молекулярной массой (СВ 5,5, 95% ДИ 4,9–6,0) и комплекс натрия и глюконата железа (СВ 6,2, 95% ДИ 5,4–7,2) по сравнению с больными, получавшими декстран железа с более низкой молекулярной массой. Соотношение частоты летальных исходов, связанных с применением декстрана железа с высоким молекулярным весом и декстрана железа с низ-

ким молекулярным весом, составило 3,6 (1,4–9,4). Риски развития других специфических ПР (включая угрожающие и не угрожающие жизни больного ПР) повысились в 2–12 раз у пациентов, получавших декстран железа с высоким молекулярным весом, по сравнению с теми, кому вводили декстран железа с низкой молекулярной массой. Риски развития нежелательных ПР, не угрожающих жизни пациента (включая другие аллергические реакции, боль в спине, боль в груди, одышку и рвоту помимо остальных ПР), увеличились в 4–14 раз у пациентов, получавших комплекс натрия и глюконата железа. В отличие от них риск развития ПР, угрожающих жизни больного (смерть, анафилактическая реакция, остановка сердца и угнетение дыхания), существенно не отличался при сравнении декстрана железа с низкой молекулярной массой и комплекса натрия и глюконата железа в связи с низкой частотой этих ПР. На рис. представлен обзор общей



**Рис.** Общее количество серьезных ПР на миллион доз в 100 мг

частоты развития серьезных нежелательных лекарственных явлений на миллион доз препарата (соотнесенных к 100 мг железа для внутривенного введения на одну дозу).

### **Включение неспецифических нежелательных лекарственных явлений**

221 нежелательная ПР, связанная с применением декстран-содержащего препарата железа, и 5 ПР (включая 2 летальных исхода), связанных с применением глюконата железа, отмечены только по генерическому названию препарата. Если бы мы приписали все 221 ПР, зарегистрированных на фоне применения декстрана железа, группе терапии декстраном железа с низкой молекулярной массой (Инфед®), мы не избежали бы увеличения риска развития ПР, связанных с введением альтернативных лекарственных форм. При этих исключительных допущениях соотношение вероятностей (СВ) и 95% доверительный интервал для Дексферрума® для всех ПР уменьшились бы до 4,0 (3,7–4,3), а для Феррлецита® до 4,6 (4,0–5,3).

### **Соотношение альтернативного объема флакона и общее количество ПР**

Результаты, описанные выше, стандартизированы к 100 мг железо-эквивалентов. Если допустить, что Феррлецит® вводился только в дозе 62,5 мг, то соотношение вероятностей (СВ) и 95% доверительный интервал (ДИ) на дозу препарата (а не на 100 мг) уменьшатся с 6,2 (5,4–7,2) до 4,2 (3,6–4,9). Если допустить, что Феррлецит® вводился в дозе 125 мг, то СВ и 95% ДИ на дозу повысятся до 7,8 (6,7–9,0).

### **Обсуждение**

Эффективность препаратов железа для парентерального введения в поддержании эффективности эритропоэза не вызывает сомнений [1]. Несмотря на доступность ряда отчетов с данными по безопасности применения препаратов железа для парентерального введения, дизайн и условия проведения клинических исследований существенно различались. В более ранние исследования не включали пациентов с заболеванием почек на последней стадии, и многие описанные нежелательные ПР были вызваны препаратами железа для внутривенного введения в лекарственных формах, которые в настоящее время уже не применяются [8]. Несколько недавно проведенных исследований посвящены непосредственному сравнению различных лекарственных форм препаратов железа для парентерального введения [9, 10].

R. Fletes с соавт. [6] определяли частоту развития ПР при введении декстрана железа в условиях клинической практики, а также идентифицировали факторы риска и исходы ПР, связанные с применением декстрана железа. Авторы выявили 165 предполагаемых нежелательных ПР после 841 252 внутривенных введений декстрана железа за 6-месячный период исследования, что соответствует общей частоте развития ПР 0,000196% или примерно 20 ПР на 100 000 доз препарата. Несмотря на наличие статистически достовер-

ных различий между случаями, а также в когорте из >85 000 пациентов, авторы не смогли выявить клинически значимые различия в характеристиках больных, у которых были зарегистрированы нежелательные ПР на фоне применения декстрана железа. *Post hoc* анализ выявил, что частота развития нежелательных лекарственных явлений, связанных с применением декстрана железа с высокой молекулярной массой (Дексферрум®), была в 8 раз выше, чем при использовании препаратов сравнения. Этот показатель не смогли объяснить только различиями в характеристиках больных или оборудования.

J.T. McCarthy с соавт. [11] охарактеризовали ПР, связанные с применением декстрана железа и развившиеся в ходе 665 курсов парентеральной терапии декстраном железа у 254 пациентов за 5-летний период. Применение декстрана железа с высокой молекулярной массой сопровождалось существенно более высокой частотой развития ПР, чем терапия декстраном железа с низкой молекулярной массой, а именно: с частотой ПР у 11 больных из 197 (5,6%) в сравнении с 10 из 468 (2,1%) ( $p = 0,02$ ). Между двумя группами больных отсутствовали различия в уровне гемоглобина и сывороточной концентрации ферритина (т. е. в эффективности).

Сравнительно недавно V. Michael с соавт. [12] представили результаты плацебоконтролируемого, рандомизированного исследования с применением комплекса натрия и глюконата железа (Феррлецит®) у пациентов на гемодиализе. Общая частота развития ПР была чрезвычайно низкой. По сравнению с плацебо при применении Феррлецита® существенно повысилась лекарственная непереносимость (непереносимость определялась как нежелательное лекарственное явление, препятствующее повторному введению препарата). Авторы отметили высокозначимые различия в частоте развития ПР при применении декстрана железа и комплекса натрия и глюконата железа (2,47 в сравнении с 0,44%,  $p < 0,0001$ ). Эти данные позволили авторам сделать заключение, что «необходимо прекратить рутинное применение декстрана железа у пациентов на гемодиализе».

Следует провести более тщательный анализ результатов контролируемых исследований. Авторы выполнили метаанализ данных четырех объединенных исследований, хотя отсутствовала информация о качестве исследований, гетерогенности или других факторах, которые могли бы указывать на целесообразность метааналитического исследования. R.D. Hamstra с соавт. [8] описали частоту развития угрожающих жизни явлений у 471 больного и 10 заключенных с дефицитом железа при наличии или отсутствии других почечных аутоиммунных или воспалительных заболеваний. В этом исследовании использовали Имферон® – препарат декстрана железа с высокой молекулярной массой, который был отозван FDA в 1990 г. и вскоре изъят из продажи. В этом исследовании были использованы стандартные дозировки декстрана железа в диапазоне 250–500 мг. Контролем служил препарат Феридекс®, водный коллоидный суперпарамагнитный железа оксид, связанный с декстраном, используемым в качестве радиоcontrastной среды (для магнитно-резонансной томографии) [13]. Феридекс®

никогда не применялся для лечения железодефицитной анемии или в контексте заболевания почек на поздней стадии. На самом деле, публикации, описывающие эффективность Феридекса® при томографии, сконцентрированы на пациентах с очаговыми поражениями печени (например, гепатоцеллюлярная карцинома, метастазы в печени) [14]. G. Faich и J. Strobos [15] ссылались на неопубликованные данные из сетевой базы данных 100 больниц, согласно которым авторы рассматривали одновременное внутривенное введение декстрана железа и адреналина во время госпитализации как доказательство развития ПР. Авторы не предоставили подробную информацию о 5 предполагаемых ПР и не смогли установить различия между разными лекарственными формами декстрана железа. Четвертым контролем было хорошо организованное открытое исследование декстрана железа с низкой молекулярной массой (Инфед®) у 573 пациентов на гемодиализе, получавших лечение в течение 2 лет [16]. У 27 из 573 (4,7%) пациентов развились ПР, из которых четыре (0,7%) классифицированы как серьезные (требовали госпитализации). Хотя частота развития ПР была выше, но единицей оценки был пациент, а не дозировка препарата, как в исследовании, проведенном В. Michael с соавт. [12]. Если бы количество доз декстрана железа, введенных за 2 года, оценивали консервативно, по 20 доз одному пациенту (по 1 г элементарного железа в год, меньше, чем обычные потери железа), то общая частота развития ПР на одну дозу декстрана железа составила бы 0,24%. В исследовании, проведенном S. Fishbane с соавт., частота развития ПР, препятствующих повторному введению декстрана железа, хотя и не рассчитывалась, но составила бы, вероятно, <0,24%. Напротив, в ходе исследования, проводимого В. Michael с соавт. [12], нежелательные лекарственные явления, признанные исследователем возможно или вероятно связанными с применением исследуемого препарата, развились у 3,9% пациентов, получивших однократно комплекс натрия и глюконата железа (Феррлецит®). Этот показатель был существенно выше, чем в группе плацебо (2,5%,  $p = 0,0006$ ). Многие исследователи изучали связь между лабораторными показателями обмена железа и исходами у пациентов на гемодиализе и обычно демонстрировали гиперферритинемию, которая сопровождалась повышенным показателем смертности и заболеваемости. Неизвестно, имеет ли отношение эта связь к передозировке железа или к сопутствующему воспалению. Несколько эпидемиологических исследований были посвящены определению взаимосвязи обеспечения внутривенного введения железа и ассоциированных исходов. H.I. Feldman с соавт. [17] отметили 11% увеличение риска смерти и 12% повышение риска госпитализации, связанного с применением >10 флаконов железа для внутривенного введения за период в 6 месяцев при исследовании в США >5000 пациентов с заболеванием почек на поздней стадии. Отсутствовали записи об использованных в этом исследовании лекарственных формах железа.

Немедленные или краткосрочные токсические проявления, вызванные применением железа, объяснялись способностью свободного железа индуцировать окислительный стресс и относительными защит-

ными и аллергическими свойствами углеводных составляющих (например, декстран, глюконат и сахараза). Наиболее тщательное экспериментальное исследование в этой области было опубликовано R.A. Zager с соавт. [18], который сравнивал три широко используемые лекарственные формы железа (декстран железа с низкой молекулярной массой и комплекс натрия и глюконата железа, описанный выше, и сахарат железа) и олигосахарид железа на *in vitro* заместителях окислительной травмы. Говоря вкратце, все парентеральные препараты оказались прооксидантами, хотя относительные эффекты различных лекарственных препаратов зависели от конкретной исследуемой модели. Несмотря на провокационный характер исследования, полученные к настоящему времени данные не могут объяснить наблюдаемые нами данные.

В этих анализах существуют несколько важных ограничений. У нас отсутствует подробная клиническая информация о пациентах, получавших парентеральные препараты железа. Мы не знаем, имелись ли у пациентов, получавших лечение, заболевания почек на поздних стадиях, хронические заболевания почек или другие заболевания, связанные с дефицитом железа (например, потери крови в результате меноррагии) и воспалением (например, ревматоидный артрит и другие аутоиммунные заболевания). Тем не менее пациенты на гемодиализе составляют большинство больных, которым внутривенно вводят препараты железа в США (A.J. Collins, личное сообщение). Невозможно исключить смешивания по показанию или предпочтительному поставщику, но это вряд ли объясняет многократное увеличение риска развития нежелательных лекарственных явлений, связанных с парентеральным введением железа. Ранее были установлены различия между препаратами декстрана железа с низкой и высокой молекулярной массой [6, 11]. Возможно, врачи могут быть более внимательны к пациентам, получающим комплекс натрия и глюконата железа (Феррлецит®). В связи с тем, что последний препарат широко не использовался при заболеваниях почек на поздних стадиях, частота ПР может быть больше. Однако маловероятно, что отмеченные ошибки могут объяснить существенные различия между препаратами. Учитывая добровольный характер сообщений о нежелательных лекарственных явлениях, возможно, что не все ПР были тщательно проанализированы, в частности ПР легкого течения. Серьезные ПР, такие, как перечисленные в табл., наиболее вероятно будут замечены при любых обстоятельствах. Мы не включили данные о сахаре железа, так как этот препарат редко использовался в исследуемый период времени. Эти данные необходимо добавить после достижения достаточного срока применения сахара железа (пациент-лет). В заключении данные, используемые для анализа, были получены не в ходе рандомизированного клинического исследования. Однако, если речь идет об исключительно редких ПР, таких, как серьезные нежелательные лекарственные явления, связанные с парентеральным введением препаратов железа, данные клинической практики могут быть более впечатляющими, чем результаты клинических исследований, так как мощность клинических исследований для

выявления редких, но клинически значимых явлений обычно весьма ограничена. Эти результаты подчеркивают важность постоянного наблюдения и активного сообщения о нежелательных ПР [19]. К.Е. Lasser с соавт. [20] отметили, что в инструкции по применению у >10% одобренных FDA в период с 1975 по 1999 гг. препаратов был внесен новый раздел предостережений, выделенный черным шрифтом, или же препараты были отозваны с рынка.

Таким образом, используя данные, полученные с помощью FDA Medwatch программы, мы показали увеличение риска развития нежелательных ПР при сравнении декстрана железа с высокой и низкой молекулярной массой и при сравнении комплекса натрия и глюконата железа с декстраном железа с низкой молекулярной массой. Несмотря на то что абсолютный риск развития ПР низкий, реальные значения этих повышенных рисков превышали таковые, которые можно было ожидать от смешанных или отмеченных ошибок. Так как практически невозможно провести крупномасштабные, длительные сравнительные клинические исследования различных лекарственных препаратов железа для парентерального введения (из-за ограниченной мощности и больших расходов), эти данные можно использовать в качестве руководства для принятия решения о выборе препарата. Мы не выявили более благоприятного терапевтического эффекта, связанного с применением декстрана железа с высокой молекулярной массой (при увеличении риска ПР), по сравнению с декстраном железа с низкой молекулярной массой. Мы не смогли подтвердить или опровергнуть утверждение о том, что применение препаратов железа для парентерального введения, не содержащих декстран, сопровождалось пониженным риском наступления смерти, развития анафилактических реакций, остановки сердца или угнетения дыхания. Необходимо провести дополнительное исследование для определения оптимальной лекарственной формы, дозировки и режима парентерального введения препарата железа у пациентов на гемодиализе.

**Благодарность.** Благодарность была выражена в устной форме во время Всемирного Конгресса Нефрологов в Берлине, Германия (9 июня, 2003 г.).

**Положение о конфликте интересов.** O.V.-N. является сотрудником компании Nebo a/s, Датская компания, отвечающая за маркетинг препарата КосмоФер, декстрана железа с низкой молекулярной массой. O.V.-N. был включен в качестве соавтора рукописи, которая была единогласно одобрена другими авторами, за свой интеллектуальный вклад в эту работу. G.M.C. проводил статистические анализы, и авторы коллектив-

но отвечали за интерпретацию данных, без вмешательства O.V.-N. или других сотрудников компании Nebo a/s.

## Литература

1. *NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000.* Am J Kidney Dis 2001; 37 (Suppl. 1): S182–S238.
2. *Nissenson AR, Strobos J.* Iron deficiency in patients with renal failure. Kidney Int (Suppl.) 1999; 69: S18–S21.
3. *Wingard RL, Parker RA, Ismail N, Hakim RM.* Efficacy of oral iron therapy in patients receiving recombinant human erythropoietin. Am J Kidney Dis 1995; 25: 433–439.
4. *Macdougall I.C.* Strategies for iron supplementation: oral versus intravenous. Kidney Int (Suppl.) 1999; 69: S61–S66.
5. *Hori WH, Jacobs C, Macdougall I.C., Valderrabano F, Parrando I, Thompson K.* European best practice guidelines 14–16: inadequate response to epoetin. Nephrol Dial Transplant 2000; 15 (Suppl. 4): 43–50.
6. *Fletes R, Lazarus JM, Gage J, Chertow GM.* Suspected iron dextran-related adverse drug events in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2001; 37: 743–749.
7. *Fleiss J.L.* Confidence intervals for the odds ratio in case-control studies: the state of the art. J Chronic Dis 1979; 32: 69–77.
8. *Hamstra RD, Block MH, Schocket AL.* Intravenous iron dextran in clinical medicine. J Am Med Assoc 1980; 243: 1726–1731.
9. *Kosch M, Babner U, Bettger H, Matzkies F, Teschner M, Schaefer RM.* A randomized, controlled parallel-group trial on efficacy and safety of iron sucrose (Venofer) vs iron gluconate (Ferrlecit) in haemodialysis patients treated with rHuEpo. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 1239–1244.
10. *Fisbbane S, Kowalski EA.* The comparative safety of intravenous iron dextran, iron saccharate, and sodium ferric gluconate. Semin Dial 2000; 13: 381–384.
11. *McCarthy JT, Regnier C.E., Loebertmann C.L., Bergstralh E.J.* Adverse events in chronic hemodialysis patients receiving intravenous iron dextran – a comparison of two products. Am J Nephrol 2000; 20: 455–462.
12. *Michael B, Coyne D.W., Fisbbane S.* et al. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: adverse reactions compared to placebo and iron dextran. Kidney Int 2002; 61: 1830–1839.
13. <http://www.berleximaging.com/pdf/Feridex.pdf>.
14. *Schultz J.F., Bell J.D., Goldstein R.M., Kubn JA, McCarty T.M.* Hepatic tumor imaging using iron oxide MRI: comparison with computed tomography, clinical impact, and cost analysis. Ann Surg Oncol 1999; 6: 691–698.
15. *Faich G, Strobos J.* Sodium ferric gluconate complex in sucrose: safer intravenous iron therapy than iron dextrans. Am J Kidney Dis 1999; 33: 464–470.
16. *Fisbbane S, Ungureanu V.D., Maesaka JK, Kaupke C.J., Lim V, Wish J.* The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1996; 28: 529–534.
17. *Feldman H.I., Santanna J, Guo W.* et al. Iron administration and clinical outcomes in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 734–744.
18. *Zager RA, Johnson A.C., Hanson S.Y., Wasse H.* Parenteral iron formulations: a comparative toxicologic analysis and mechanisms of cell injury. Am J Kidney Dis 2002; 40: 90–103.
19. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/>.
20. *Lasser K.E., Allen P.D., Woolhandler S.J., Himmelstein D.U., Wolfe S.M., Bor D.H.* Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. J Am Med Assoc 2002; 287: 2215–2220.