А. Мартинез-Кастелао, А. Касес, Э. Колл и др., Испания

У пациентов с хронической болезнью почек, не находящихся на диализе, препарат Мирцера®, назначаемый 1 раз в месяц, корригирует и поддерживает стабильными уровни гемоглобина: результаты исследования MICENAS II

Анемия – частое осложнение хронической болезни почек (ХБП), основной причиной которого является дефицит эритропоэтина. Терапия эритропоэзстимулирующими агентами (ЭСА) у пациентов с ХБП и анемией повышает уровни гемоглобина, уменьшает потребность в переливаниях крови, улучшает качество жизни и способствует регрессу гипертрофии левого желудочка.

ЭСА отличаются высокой эффективностью в ведении анемии почечного происхождения, тем не менее при использовании этих препаратов остается ряд нерешенных вопросов, таких как целевой уровень гемоглобина. В Европейском руководстве по оптимальному ведению заболеваний почек (ERBP, 2009 г.) у пациентов с ХБП целевой диапазон гемоглобина составляет 110-120 г/л, при этом указывается, что он должен быть индивидуализированным с учетом возраста и сопутствующих заболеваний пациента. В то же время публикация результатов исследований CHOIR, CREATE и TREAT вызвала обеспокоенность относительно безопасности более высоких целевых уровней гемоглобина у пациентов с ХБП. В недавних метаанализах было установлено, что жесткая коррекция анемии с помощью ЭСА ассоциируется с повышенным риском развития артериальной гипертензии, инсульта и тромбоза сосудистого доступа при несущественном улучшении качества жизни и отсутствии положительного влияния на гипертрофию левого желудочка по сравнению с частичной коррекцией анемии.

Цели лечения анемии у пациентов с ХБП – частично скорригировать уровни гемоглобина и поддерживать их стабильными в целевом диапазоне на протяжении большей части времени, избегая колебаний уровня гемоглобина и используя как можно более низкую дозу ЭСА. Решению этих задач помогают регулярный мониторинг анемии, назначение препаратов железа и избегание частых изменений дозы ЭСА.

Несмотря на то что все доступные ЭСА обладают сопоставимыми эффективностью и безопасностью, при назначении этих препаратов конкретному пациенту следует учитывать различия в фармакокинетике и фармакодинамике, периодичности и пути назначения, а также в стабильности уровня гемоглобина.

CERA (continuous erythropoietin receptor activator – длительно действующий активатор рецепторов эритропоэтина, препарат Мирцера®) был синтезирован путем интеграции крупной метокси полиэтилен гликольполимерной цепи в молекулу эритропоэтина, что придало ей новые свойства (ускоренная диссоциация от рецептора эритропоэтина и более длительное время полувыведения). После регистрации CERA в Европе (2007 г.) было проведено несколько постмаркетинговых исследований, в которых изучалось применение препарата у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе. Целью настоящего исследования было оценить результаты лечения анемии препаратом Мирцера® в аналогичной популяции больных в условиях реальной клинической практики.

Методы

Ретроспективное многоцентровое наблюдательное исследование проводилось в 19 амбулаторных нефрологических отделениях Каталонии (Испания). Набор пациентов осуществляли на протяжении 2010 г. Данные получали в виде электронных индивидуальных регистрационных форм. Все пациенты предоставили информированное согласие, и исследование было одобрено этическими комитетами всех участвующих клиник.

В исследование включали взрослых (≥18 лет) пациентов с анемией и ХБП 3, 4 и 5 стадии (расчетная скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м^2), не находящихся на диализе и получавших CERA не менее 6 мес, у которых имелись биохимические и гематологические данные относительно анемии в начале лечения CERA, а также значения гемоглобина через 3 и 6 мес после старта терапии.

Несоответствие вышеуказанным критериям и необходимость в диализе на момент включения служили критериями исключения.

Каждый исследователь собирал данные из историй болезни всех пациентов, которые находились на лечении CERA по крайней мере 6 мес и соответствовали критериям включения.

Таблица 1. **Демографические и клинические характеристики пациентов**

Возраст, лет	66,6±17,4
Индекс массы тела, кг/м^2	27,1±4,6
Стадия ХБП, n (%)	
3	108 (40,4)
4	125 (46,8)
5	34 (12,7)
Пол, n (%)	
Женщины	139 (52,1)
Мужчины	128 (47,9)
Давность диагноза ХБП, лет	8,4±8,8
Трансплантация почки, %	101 (38,5)
Время после трансплантации почки, лет	7,2±4,7
Этиология ХБП, n (%)	
Диабетическая нефропатия	49 (18,4)
Сосудистая патология	46 (17,2)
Первичный гломерулонефрит	33 (12,4)
Пиелонефрит – интерстициальный нефрит	25 (9,4)
Поликистозная болезнь почек	25 (5,6)
Наследственная/врожденная	6 (2,2)
Системное заболевание	4 (1,5)
Не известно	42 (15,7)
Другая	39 (14,6)

Таблица 2. **Основные характеристики пациентов с ХБП с трансплантированной почкой и не подвергавшихся трансплантации**

	Пациенты с трансплантированной почкой	Пациенты, не подвергавшиеся трансплантации	Всего	p
Возраст, лет	52,7±15,8	75,8±11,1	66,6±17,4	<0,0001
Индекс массы тела, кг/м^2	25,5±4,7	28,0±4,4	27,1±4,6	0,0033
CERA, мкг/мес				
Стартовая доза	84,1±33,7	87,6±36,8	86,3±35,6	0,1945
Финальная доза	85,0±47,2	87,3±45,2	86,5±45,8	0,6905

Таблица 3. **Дозы CERA у пациентов с опытом и без опыта лечения ЭСА**

CERA, мкг/мес	Пациенты, ранее не получавшие ЭСА	Пациенты, переведенные на CERA с других ЭСА	Всего	p
Стартовая доза	85,4±36,5	87,2±34,8	86,3±35,6	0,1945
Финальная доза	81,2±44,4	91,5±46,8	86,5±45,8	0,6905

Таблица 4. **Уровни гемоглобина и статус железа в зависимости от предшествующего опыта лечения ЭСА**

	Пациенты, ранее не получавшие ЭСА	Пациенты, переведенные на CERA с других ЭСА	Всего	p
До начала терапии CERA				
Гемоглобин, г/л	102±9	115±12	108±13	<0,0001
Fe, мкг/мл	68,7±41,1	59,6±30,6	64,7±37,0	0,4727
Ферритин, нг/мл	170,4±138,9	163,7±180,7	167,2±159,4	0,2263
TSAT, %	27,0±19,9	22,7±11,1	25,2±16,8	0,9371
После 6 мес терапии CERA				
Гемоглобин, г/л	116±13	117±14	117±13	0,5429
Fe, мкг/мл	71,0±43,3	65,0±28,1	68,2±37,0	0,7368
Ферритин, нг/мл	166,3±140,6	196,1±173,8	180,7±157,6	0,2844
TSAT, %	25,9±16,3	24,9±12,5	25,5±14,6	0,8059

Таблица 5. **Лечение CERA в соответствии с инструкцией по применению препарата**

	n=10	n=78	n=43
Предшествующая недельная доза дарбэпоэтина альфа, мкг/нед	<40	40-80	>80
Предшествующая недельная доза эпоэтина бета, МЕ/нед	<8000	8000-16000	16000
Месячная доза CERA (мкг/мес), рекомендованная инструкцией по применению	120	200	360
Месячная доза CERA (мкг/мес), медиана (минимум-максимум)	75 (50-100)	75 (50-150)	100 (30-250)
Месячная доза CERA (мкг/мес), m±SD	72,5±18,4	79,5±22,7	105,0±49,1

Примечание: для 6 пациентов доза предшествующего ЭСА не указана.

Таблица 6. **Доза CERA, рассчитанная на 1 кг массы тела, у пациентов, ранее не получавших ЭСА, в начале и в конце исследования**

	m±SD	Медиана	Минимум	Максимум
Стартовая доза, мкг/кг/1 раз в месяц	1,3±0,8	1,1	0,4	2,0
Финальная доза, мкг/кг/1 раз в месяц	1,1±0,5	0,9	0,4	2,0

Результаты

Изначально для участия в исследовании был набран 331 пациент, однако 64 больных были исключены из-за несоответствия критериям включения (ХБП 2 стадия, отсутствие анемии и т.п.). В итоге в анализ вошли 267 пациентов, большинство из которых имели ХБП 3 или 4 стадии (табл. 1). Наиболее частыми причинами ХБП были диабет и сосудистая патология. 38,5% пациентов имели функционирующую трансплантированную почку (табл. 2).

У больных, не подвергавшихся трансплантации, диагноз ХБП был установлен в среднем 8,4±8,9 года назад. У пациентов с пересаженной почкой с момента трансплантации прошло 7,1±4,7 года.

Анемия была диагностирована в среднем за 4,3±4,1 года, а терапия ЭСА начата за 3,0±2,4 года до включения. Средние уровни гемоглобина до начала лечения ЭСА составили 102±9 г/л. 48,2% пациентов ранее не получали ЭСА; 58,1% больных перешли на терапию CERA с другого ЭСА – эритропоэтина бета (n=85; средняя месячная доза 16 694±11 180 МЕ) или дарбэпоэтина альфа (n=50; средняя суточная доза 90,5±56 мкг) (табл. 3).

Аналитические данные относительно анемии представлены в таблице 4. У пациентов, ранее не получавших ЭСА, уровни гемоглобина на начальном этапе терапии CERA были более низкими, а в конце лечения они значительно повысились. В то же время

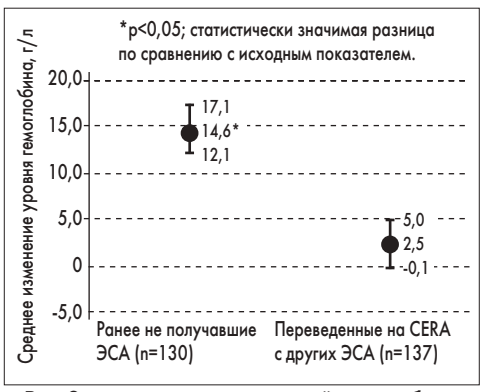

Рис. Среднее изменение уровней гемоглобина (уровень гемоглобина в конце исследования минус исходный уровень гемоглобина) после 6 мес терапии CERA в зависимости от предшествующего опыта лечения ЭСА

у больных, переведенных на CERA с других ЭСА, значимых изменений уровня гемоглобина не наблюдалось (рис.). Показатели обмена железа оставались стабильными на протяжении всего исследования.

Большинство пациентов, не получавших ранее ЭСА, начали лечение CERA в режиме 1 раз в месяц, несмотря на то что на момент включения в исследование рекомендованный междозовый интервал для коррекции анемии составлял 2 нед. Почти все больные, переведенные на CERA с другого ЭСА (92,0%), начали терапию CERA согласно рекомендованной схеме 1 раз в месяц.

Как в начале, так и в конце исследования CERA чаще всего назначался в дозе 75 мкг 1 раз в месяц. Дозы, использовавшиеся у пациентов, ранее получавших другие ЭСА, были ниже рекомендованных инструкцией при переводе на CERA.

У пациентов, ранее не получавших ЭСА, стартовая доза CERA с поправкой на массу тела составила 1,3 мкг/кг/мес; финальная доза у больных этой подгруппы, достигших уровней гемоглобина >110 г/л, составила 1,1 мкг/кг/мес.

Дополнительное лечение анемии в начале исследования включало препараты железа (40,7% пациентов), фолиевую кислоту (12,6%) и витамин B_{12} (7,4%). В конце исследования эти цифры существенно не изменились (38,5; 14,0 и 7,3% соответственно). Железодефицит (ферритин сыворотки <100 мкг/л или индекс насыщения трансферрина TSAT <20%) был диагностирован у 25% больных, их них 45,6% не получали препаратов железа.

Обсуждение

Результаты исследования показали, что у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе, применение CERA 1 раз в месяц в условиях реальной клинической практики эффективно корригирует и поддерживает уровни гемоглобина. У пациентов, не получавших ранее ЭСА, целевые уровни гемоглобина достигались при назначении CERA в средней стартовой дозе 1,3 мкг/кг/мес, как это рекомендуется в инструкции к препарату. В то же время у больных, переведенных на CERA с других ЭСА, требуемые дозы были ниже по сравнению с рекомендуемыми в инструкции.

Средние уровни гемоглобина, достигнутые с помощью терапии CERA как у ранее не получавших ЭСА (116 г/л), так и уже имевших опыт применения ЭСА пациентов (117 г/л), оставались в высокой степени стабильными на протяжении исследования и находились в рекомендованном диапазоне (110-120 г/л; ERBP, 2009 г.).

Эффективность и безопасность CERA у пациентов с ХБП были продемонстрированы в рандомизированных контролируемых исследованиях. Тем не менее большинство этих исследований проводились с участием больных, находящихся на диализе. Следовательно, опыт применения CERA у пациентов с ХБП, не получающих диализ, является более ограниченным как в условиях клинических исследований, так и в рутинной практике.

У пациентов, ранее не получавших ЭСА, средние уровни гемоглобина статистически значимо повысились на 14,6 г/л и достигли 116 г/л; у больных, переведенных на CERA с других ЭСА, изменения уровня гемоглобина были минимальными (с исходных 115 до 117 г/л). Средняя доза CERA, необходимая для достижения и поддержания целевых уровней гемоглобина, составила 75 мкг/мес независимо от опыта предыдущего лечения ЭСА. Практически такая же доза использовалась в исследовании OASIS в похожей популяции.

Результаты у ранее не получавших ЭСА пациентов согласуются с данными исследований ARCTOS (междозовый интервал 2 нед), CORDATUS (1 мес) и SUPRA (1 мес). При этом дозы, требовавшиеся для достижения целевых уровней гемоглобина, соответствовали рекомендованным в инструкции к препарату, что подтверждает их применимость в условиях реальной клинической практики. Необходимо подчеркнуть, что в настоящем исследовании большинство пациентов, ранее не получавших ЭСА, начали лечение CERA по схеме 1 раз в месяц, притом что на тот момент еще не были опубликованы результаты исследований CORDATUS и SUPRA.

У пациентов, перешедших на исследуемый препарат с других ЭСА, средняя доза CERA была ниже дозы, рекомендуемой инструкцией по применению. Это согласуется с данными других исследований и подтверждает, что у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе, доза CERA, необходимая для поддержания стабильных уровней гемоглобина после перевода с короткодействующих ЭСА, составляет <120 мкг/мес. Полученный результат заслуживает дальнейшего изучения, поскольку в новых руководствах рекомендуется применять ЭСА в как можно более низкой дозе, позволяющей достичь целевых уровней гемоглобина, для минимизации риска развития неблагоприятных событий. Таким образом, эффективность более низкой дозы может иметь как клиническую, так и экономическую значимость. Исследование OCEANE также подтвердило эффективность и безопасность CERA в ведении анемии у пациентов с ХБП на этапе додиализа, в том числе перенесших трансплантацию почки. Однако в отличие от исследования OCEANE в настоящем исследовании эффективные дозы CERA (как и уровни гемоглобина и статус железа) были одинаковыми у пациентов с трансплантированной почкой и у больных, не подвергавшихся этой процедуре. Следует отметить, что дозы CERA, применявшиеся у пациентов с трансплантированной почкой, соответствовали таковым в исследовании Anemia Trans Study.

ХБП ассоциируется со сниженной абсорбцией железа и плохой гастроинтестинальной переносимостью пероральных препаратов железа. У пациентов с ХБП и анемией для оптимизации эритропоэза и достижения адекватного ответа на ЭСА необходима нормализация статуса железа. У больных с железодефицитом терапия пероральными или внутривенными препаратами железа позволяет использовать ЭСА в более низкой дозе и повышает вероятность поддержания уровней гемоглобина в целевом диапазоне. В настоящем исследовании адекватный статус железа имели 75% пациентов, однако среди больных с железодефицитом препараты железа получали менее половины. Таким образом, несмотря на последние достижения в коррекции дефицита железа у пациентов с ХБП, возможности для совершенствования все еще сохраняются.

Проведение исследования в условиях реальной клинической практики делает его результаты репрезентативными для широкой популяции больных ХБП, не находящихся на диализе.

Выводы

Ведение анемии с помощью препарата Мирцера® у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе, позволяет эффективно достигать целевых уровней гемоглобина и поддерживать их в терапевтическом диапазоне. При этом у пациентов, переведенных на CERA с короткодействующих ЭСА, требовались более низкие дозы по сравнению с рекомендованными в инструкции по применению препарата. Схема назначения 1 раз в месяц продемонстрировала эффективность независимо от предшествующего опыта терапии ЭСА.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.

Martinez-Castelao A., Cases A., Coll E. et al. C.E.R.A. administered once monthly corrects and maintains stable hemoglobin levels in chronic kidney disease patients not on dialysis: the observational study MICENAS II. Nefrologia. 2015; 35(1): 80-6.

Перевел с англ. ***Алексей Терещенко***

Мирцера®

метокси полиетилен гликоль-эпоэтин бета

- позволяет достигать и длительно удерживать уровень целевого Hb[3,4,5]
- первый активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия[1,2]
- удобный режим дозирования: 1 инъекция в месяц, п/к или в/в введение[7,8]
- эффективная коррекция анемии на всех стадиях ХБП[6,8]

МИРЦЕРА®/Mircera®
Міжнародна непатентована назва: methoxy polyethylene glycol-epoetin beta. **Діюча речовина:** 1 шприц-тюбик з 0,3 мл розчину для ін'єкцій містить 30, 50, 75, 100, 120, 150, 200, 250 мкг метокси поліетилен гліколь-епоетину бета; 1 шприц-тюбик з 0,6 мл розчину для ін'єкцій містить 360 мкг метокси поліетилен гліколь-епоетину бета; **Форма випуску.** Розчин для ін'єкцій **Механізм дії Мирцера®** стимулює еритропоез шляхом взаємодії з рецепторами до еритропоетину на клітинах-попередниках кісткового мозку. Природний гормон еритропоетин, первинний фактор еритроїдного розвитку, виробляється нирками і виділяється в судинне русло у відповідь на гіпоксію. У відповідь на гіпоксію еритропоетин взаємодіє з клітинами-попередниками еритропоезу, що призводить до збільшення числа еритроцитів. **Показання для застосування** Лікування симптоматичної анемії, пов'язаної з хронічною хворобою нирок (ХХН). **Протипоказання** Підвищена чутливість до метокси поліетилен гліколь-епоетину бета або до будь-якого компонента препарату. Неконтрольована артеріальна гіпертензія **Спосіб застосування і дози** *Лікування симптоматичної анемії у дорослих хворих з хронічною нирковою недостатністю* Препарат може застосовуватися під шкірно (п/ш) чи внутрішньовенно (в/в) з метою підвищення рівня гемоглобіну не вище 12 г/дл (7,45 ммоль/л). Пацієнтам, які не отримують гемодіаліз, рекомендується підшкірне введення з метою уникнення пункції периферичних вен. Мирцера® вводиться підшкірно в ділянку живота, плеча чи стегна. Вказані ділянки однаково підходять для підшкірного введення. Слід уникати підвищення рівня гемоглобіну вище ніж 2 г/дл (1,24 ммоль/л) протягом 4-х тижневого періоду. При виникненні такої ситуації слід відкоригувати дозу препарату Мирцера®. *Для пацієнтів, які не отримують діаліз*, рекомендована початкова доза становить 1,2 мкг/кг маси тіла 1 раз на місяць під шкірно з метою досягнення рівня гемоглобіну вище 10 г/дл (6,21 ммоль/л). Альтернативно, можливе призначення рекомендованої початкової дози 0,6 мкг/кг маси тіла 1 раз на2 тижні під шкірно або внутрішньовенно пацієнтам, які отримують діаліз, та пацієнтам, які не отримують діаліз. При прирості рівня гемоглобіну менше 1 г/дл (0,621 ммоль/л) протягом одного місяця, дозу препарату Мирцера® можна збільшити приблизно на 25 % від початкової дози. Подальше збільшення дози препарату Мирцера® на 25% можна проводити через місяць до досягнення індивідуального цільового рівня гемоглобіну. При зростанні рівня гемоглобіну більше ніж на 2 г/дл (1,24 ммоль/л) в перший місяць лікування або при зростанні рівня гемоглобіну до 12 г/дл (7,45 ммоль/л), дозу препарату Мирцера® зменшують приблизно на 25 %. Якщо рівень гемоглобіну продовжує зростати, лікування слід перервати до моменту зниження рівня гемоглобіну, після чого відновити введення препарату Мирцера® в дозі, яка приблизно на 25% менша від попередньої дози. Після припинення лікування рівень гемоглобіну знижується приблизно на 0,35 г/дл (0,22 ммоль/л) на тиждень. Корекція дози препарату не повинна проводитися частіше одного разу на місяць. Пацієнтам, які отримують препарат Мирцера® з частотою 1 раз на 2 тижні, та у яких рівень гемоглобіну перевищує 10 г/дл (6,21 ммоль/л), можливе призначення препарату Мирцера® 1 раз на місяць із застосуванням дози, яка дорівнює подвоєній дозі, що вводилася з частотою 1 раз на 2 тижні. *Пацієнти, які на даний час отримують лікування засобами, стимулюючи миеритропоез* Початкові дози препарату Мирцера®

Тижнева доза дарбепоетину альфа (мкг/тиждень), яка застосовувалася раніше підшкірно або внутрішньовенно	Тижнева доза епоетину (одиниць/тиждень), яка застосовувалася раніше підшкірно або внутрішньовенно	Місячна доза (мкг/1 раз на місяць) препарату Мирцера® при підшкірному або внутрішньовенному введенні
<40	< 8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	> 16000	360

Для підтримання цільового рівня гемоглобіну вище 10 г/дл (6,21 ммоль/л) місячна доза препарату може бути збільшена приблизно на 25%. *Застосування у дітей* Не рекомендується лікування препаратом Мирцера® дітям віком до 18 років у зв'язку з відсутністю даних щодо ефективності та безпеки застосування препарату. **Побічна дія** При застосуванні препарату Мирцера® виникнення побічних реакцій можливе приблизно у 6% пацієнтів. Найбільш частою побічною реакцією була артеріальна гіпертензія (часта побічна реакція). Головний біль, макуло-папульозні висипання (рідко поширені), тромбоз шунта (непоширені), артеріальна гіпертензія (поширені), «припливи», реакції гіперчутливості. Всі інші побічні реакції, пов'язані з лікуванням препаратом Мирцера®, реєструвалися рідко і в більшості випадків були легкого або середнього ступеню тяжкості. Ці побічні реакції можуть бути обумовлені супутніми захворюваннями. Тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів менше 100×109/л) спостерігалась у 7% пацієнтів, які отримували лікування препаратом Мирцера®, і у 4 % пацієнтів, які отримували інші засоби, що стимулюють еритропоез. **Термін придатності.**3 роки. **Умови зберігання** Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі від 2 до 8°С у захищеному від світла місці. Не заморожувати. Шприц-тюбик можна дістати із холодильника та зберігати одноразово при кімнатній температурі (не вище 30°С). Препарат слід використати протягом цього періоду, який не повинен перевищувати 1 місяць. **Умови відпуску**. За рецептом.

Литература:
1. Michael Jarsch et al. Pharmacology 2008;81:63–69. 2. В. Ю. Шило. Лечащий врач, 09/08. 3. Naro Ohashi et al. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease 2012:5 53-60. 4. M.Kessler et al. Hemodialysis International 2010; 14:233–239. 5. W.Sulowicz et al. Clin J Am Soc Nephrol 2: 637-646, 2007. 6. Fuat Bozkurt, Heribert-Ewald Fink. Clin Drug Investig (2013) 33:939–940. 7. Levin et al. Lancet. 2007;370:1415-1421. 8. Инструкция для применения медицинского иммунобиологического препарата Мирцера® (Приказ МОЗ Украины от 26.11.2012 № 947)

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей.
ООО «РОШ УКРАИНА» г. Киев , ул. П.Сагайдачного, 33 Тел.: +380 44 354 30 40 Факс: +380 44 354 30 41 www. roche.ua

UA.CER.16.002