

Ф. Локателлі, Італія; Г. Шукрун, Франція; М. Труман, Австралія; А. Виггенхаузер, Д. Флісер, Німеччина

Длительнодействующий активатор рецепторов эритропоэтина (CERA) у пациентов с дialisз зависимой ХБП: объединенные данные исследований III фазы

У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) часто развивается анемия. Тяжелая анемия снижает качество жизни, повышает риск кардиоваскулярных событий и смерти. Соответственно, коррекции анемии отводится центральная роль в ведении таких больных, при этом лечение препаратами железа и эрипоэзтимулирующими агентами (ЭСА) входит в стандарты терапии пациентов, находящихся на диализе. Терапевтическими целями являются коррекция анемии и поддержание стабильных уровней гемоглобина; к дополнительным задачам относятся снижение дозы и периодичности введения ЭСА.

Недавний систематический обзор с метаанализом рандомизированных исследований у пациентов с ХБП, охвативший данные 12 тыс. участников 40 исследований, показал, что эпостини обладают сопоставимой эффективностью в профилактике гемотрансфузий и имеют

преимущество по сравнению с плацебо, а также что все ЭСА являются безопасными в популяции пациентов с ХБП.

Несмотря на хорошо обозначенные терапевтические цели, поддержание Hb в оптимальном диапазоне является непростой задачей у больных ХБП, что обусловлено

негативным влиянием на результаты лечения ряда факторов, включая статус железа, сопутствующие заболевания и др. По сравнению с короткодействующими ЭСА длительнодействующий активатор рецепторов эритропоэтина (метоксополиэтиленгликоль-эпостин альфа, CERA; препарат Мирцера®, Roche) обладает длительным временем полужизни (134 ч), относительно низкой связывающей аффинностью к рецептору эритропоэтина и низким системным клиренсом; это позволяет вводить препарат один раз в месяц и значительно повышает удобство лечения для пациентов. Эффективность и безопасность CERA были продемонстрированы в исследованиях II и III фазы.

Целью настоящего анализа было установить, зависят ли эффективность и безопасность CERA от факторов кардиоваскулярного риска, пола, возраста пациентов и определенных в протоколе целевых уровней Hb.

Материалы и методы

Для анализа использовались данные 13 исследований со схожим дизайном, проведенных в период 2007-2011 гг. Критериями включения были возраст ≥18 лет; хроническая анемия почечного происхождения; концентрация Hb в целевом диапазоне; адекватный статус железа (трансферрин сыворотки >100 нг/мл и насыщение трансферрина >20% или гипохромные эритроциты <10%); длительная поддерживающая терапия ЭСА в стабильных дозах; регулярный диализ в последние 3 мес. Критерии исключения – значимое острое или хроническое кровотечение либо переливание эритроцитарной массы в последние 8 нед; гемоглобинопатия или гемолиз; активное злокачественное новообразование; дефицит витамина B₁₂ либо фолиевой кислоты; тромбоциты >500×10⁹/л или <100×10⁹/л; неконтролированная гипертензия; инфаркт миокарда, инсульт, тяжелая/нестабильная ишемическая болезнь сердца; тяжелая болезнь печени; тяжелая застойная сердечная недостаточность.

Пациенты с дialisз зависимой ХБП и анемией, получавшие ЭСА 1-3 р/нед, на протяжении 4-8 нед находились под наблюдением, во время которого средние концентрации Hb поддерживались в нижнем или верхнем целевом диапазоне (10-12 или 10,5-13 г/л соответственно). Затем начиналась 16-недельная терапия CERA 1 р/мес с титрацией дозы и последующим наблюдением в течение 8 нед (в этот период введение CERA 1 р/мес продолжали в стабильной дозе).

Помимо целевого уровня Hb, подгруппы пациентов формировались на основании исходного уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP; <5000/≥5000 нг/мл), пола (мужчины/женщины), возраста (<65/≥65 лет) и наличия факторов кардиоваскулярного риска (диабет / кардиальные факторы / сосудистые факторы / без факторов риска).

Стартовая доза CERA (Мирцера®, Roche) выбиралась на основании последней дозы предшествующего ЭСА: эпостин <8000 МЕ или дарбэпостин альфа <40 мкг = CERA 120 мкг (125 мг в исследовании ML20572); эпостин 8000-16000 МЕ или дарбэпостин альфа 40-80 мкг = CERA 200 мкг; эпостин >16000 МЕ или дарбэпостин альфа >80 мкг = CERA 360 мкг.

Конечными точками, характеризующими эффективность, были концентрация Hb; флюктуация Hb; доля пациентов, у которых поддерживалась стабильность уровня Hb (изменение Hb ≤1,0 г/дл от скрининга до периода наблюдения или поддержание в целевом диапазоне); требуемая доза CERA и количество изменений дозы.

Безопасность оценивали по общей частоте неблагоприятных событий (НС), а также по частоте тяжелых НС, кардиальных НС, тяжелых кардиоваскулярных НС, тромбоэмбологических осложнений, гипертензивных НС и сосудистых НС без гипертензии.

Результаты

В анализ включили 2060 пациентов (средний возраст – 60,6±15,6 года; 57,6% мужчин) – участников 13 исследований.

Мирцера®
метокси поліетилен гікіоль-епоєтин 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®
метокси поліетилен гікіоль-епоєтин бета
роздчин для ін'єкції
75 мкг / 0,3 мл

МИРЦЕРА®
метокси поліетилен гікіоль-епоєтин бета
роздчин для ін'єкції
50 мкг / 0,3 мл

1 шприц-тюбик і 1 голка для ін'єкції

Для підшкірного і внутрішньовеневого введення

Roche

Міжнародна непатентована назва: метокси поліетилен гікіоль-епоєтин бета. 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 гікіоль-епоєтину бета; 1 шприц-тюбик з 0,6 мл розчину для ін'єкцій містить 360 мкг метокси поліетилен гікіоль-епоєтину бета; Форма випуску: Розчин для ін'єкції. Механізм дії Мирцера® стимулює еритропоезіз шляхом взаємодії з еритропоетином, перший фактор еритропоетину, виробляється нірками і виділяється в судинне русло у відрізів на глюкозі. У відрізів на глюкозі еритропоетин взаємодіє з клітинами-попередниками еритроцитів, що приводить до збільшення числа еритроцитів. Показання для застосування: Лікування симптоматичної анемії, пов'язаної з хронічною хворобою нирок (ХХН). Протипоказання: Підвищена чутливість до метокси поліетилен гікіоль-епоєтину бета або до будь-якого компонента препаратору. Неконтрольована артеріальна гіпертенсія. Спосіб застосування і дози: Лікування симптоматичної анемії у дорослих хворих з хронічною хворобою нирок недостатності. Препаратор може застосовуватися під шкірою (п/ш) чи внутрішньовенно (в/в) з метою підвищення рівня гемоглобіну не вище 12 г/дл (7,45 ммоль/л). Пациєнтам, які не отримують гемодіаліз, рекомендується підшкірне введення з метою уникнення зниження рівня гемоглобіну вище 12 г/дл (7,45 ммоль/л) протягом 4-х тижневого періоду. При використанні такої ситуації слід викоригувати дозу препаратору Мирцера® для підшкірного введення під шкірою вище 2 г/дл (1,24 ммоль/л) протягом 4-х тижневого періоду. Після викоригування дози препаратору Мирцера® для підшкірного введення, які не отримують діаліз, рекомендовано початкова доза становити 1,2 мкг/кг маси тіла 1 раз на місяць під шкірою з метою дослідження рівня гемоглобіну вище 10 г/дл (6,21 ммоль/л). Алгоритмично, можливе призначення рекомендованої початкової дози 0,6 мкг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні під шкірою або внутрішньовеною пацієнтам, які отримують діаліз, та пацієнтам, які не отримують діаліз. При прости рівня гемоглобіну менше 1 г/дл (0,621 ммоль/л) протягом одного місяця, дозу препаратору Мирцера® можна збільшити приблизно на 25% від початкової дози. Подальше збільшення дози препаратору Мирцера® на 25% можна проводити через місяць або при зростанні рівня гемоглобіну вище 12 г/дл (7,45 ммоль/л), дозу препаратору Мирцера® зменшити приблизно на 25%. Якщо рівень гемоглобіну продовжує зростати, лікування слід перевести з місяця на місяць. Після примищення 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 препаратор Мирцера® 1 раз на місяць із застосуванням дози, які дійсною подовженої дози, що вводилася 1 раз на 2 тижні. Пацієнти, які на даний час отримують лікування засобами, що містять еритропоетин або тромбопоетин, можливі перешкоди в ефектівітеті препаратору Мирцера®.

Тинкова доза дарбэпостину альфа (мкг/тиждень), яка застосовувалася раніше підшкірно або внутрішньовено

<40	120
40-80	200
>80	360

Міжнародна непатентована назва: метокси поліетилен гікіоль-епоєтин бета. Діюча речовина: 1 шприц-тюбик з 0,3 мл розчину для ін'єкції. Показання для застосування препаратору Мирцера® при підшкірному або внутрішньовеневому введенні

<8000	120
8000-12000	200
>16000	360

Для підтримання цільового рівня гемоглобіну вище 10 г/дл (6,21 ммоль/л) місячна доза препаратора може бути збільшена приблизно на 25%. Застосування у дітей Не рекомендується лікування препаратором Мирцера® дітям віком до 18 років з відсутністю даних щодо ефективності та безпеки застосування препаратору. Побічна дія При застосуванні препаратору Мирцера® виникнення побічних реакцій можливе приблизно у 6% пацієнтів. Найбільш частою побічною реакцією була артеріальна гіпертенсія (часта побічна реакція). Головний біль, макулопапулозні висипання (рідко поширені), тромбоз шунта (непоширені), артеріальна гіпертенсія (поширені), "припливи", реакція гіперерутильності. Більші побічні реакції можуть бути обумовлені супутніми захворюваннями. Тромбопоетин (кількість тромбопоетину менше 100×10⁹/л) спостерігалася у 7% пацієнтів, які отримують лікування препаратором Мирцера®, у 4 % пацієнтів, які отримують інші засоби, що стимулюють еритропоезіз. Термін придатності 3 роки. Умови зберігання Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі від 2 до 8°C у захищенні від світла місці. Не заморожувати. Шприц-тюбик можна дістати із холодильника та зберігати одноразово при кімнатній температурі (не вище 30°C). Препаратор слід використовувати протягом цього періоду, який не повинен перевищувати 1 місяць. Якщо відпустку. За рецептром.

Література:

1. Michael Jarsch et al. Pharmacology 2008;81:63-69. 2. B. Y. Shilo. Лечачий 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, Herbert-Ewald Fink. Clin Drug Investig 2013; 33:939-940. 7. Levin et al. Lancet. 2007;370:1415-1421. 8. Инструкция для применения медицинского иммунобіологіческого препарату Мирцера® (Приказ МОЗ України от 26.11.2012 № 947)

Інформація для професіональної діяльності медичних та фармацевтических роботників. Для розмеження в спеціалізованих виданнях, предзначених для медичних установ та врачів.

ООО «РОШ УКРАЇНА»: г. Київ, ул. П.Сагайдакова, 33. Тел.: +380 44 354 30 40. Факс: +380 44 354 30 41. www.roche.ua

UA.CER.16.002

Основними причинами ХБП були артеріальна гіпертензія (28%), сахарний диабет (21%), гломерулонефрит (19%). У 73% пацієнтів присутствувало як мінімум один отягощаючий фактор чи заболевання, чаще всіого сосудисті расстройства (68%) і порушення метаболізму/питання (38%). Більшість пацієнтів (81%) на момент скринінга отримали епостін альфа чи бета.

Середній рівень гемоглобіну в період титрації становив 11,7 г/дл, в період наблюдення – 11,4 г/дл.

В обшій популяції пацієнтів стабільна концентрація Hb підтримувалася на протязі всіх періодів дослідження з флюктуаціями близько 0,5 г/дл в період наблюдення. Стабільність Hb відповідає з відповідністю конечній точці (змінення Hb $\pm 1,0$ г/дл від скринінга до періоду наблюдення чи підтримання в центральному диапазоні) сохранялась у більшості пацієнтів усіх підгруп (рис. 1).

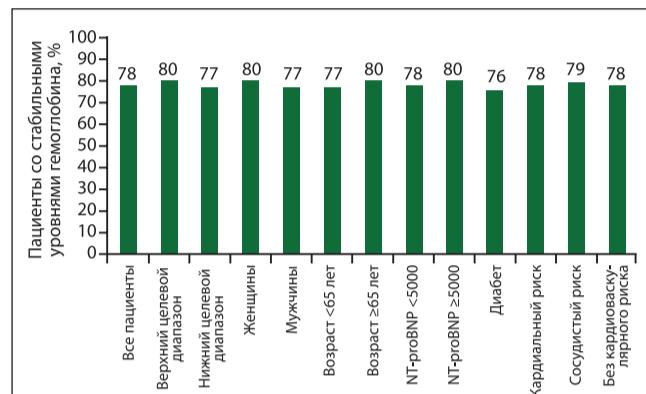


Рис. 1. Доля пацієнтів со стабільними рівнями гемоглобіну в різних підгрупах

Середня доза CERA становила 133,4 мкг в період титрації та 131,3 мкг в період наблюдення. Змінення доз потребувалось 37,4 та 18,0% пацієнтів відповідно в період титрації та наблюдення.

Середня різниця в достигнутому рівні Hb в підгрупах нижнього та верхнього центрального диапазона становила 0,4 г/дл ($p<0,0001$) (рис. 2). Флюктуації Hb були вище в підгрупі верхнього центрального диапазона (0,50 vs 0,46; $p=0,001$), однако по стабільністі Hb підгрупи не відрізнялись. Пацієнтам

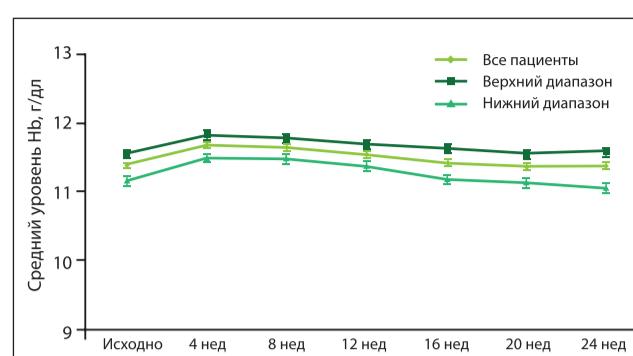


Рис. 2. Динаміка середніх рівнів гемоглобіну в трьох групах в залежності від центрального рівня гемоглобіну

в підгрупі нижнього центрального диапазона потребувалася значно більша доза CERA (124,7 vs 136,9 мкг; $p<0,001$).

По всіх конечніх точках, характеризуючих ефективність підгруп мужчин та жінок статистично не відрізнялись.

В вікових підгрупах (<65 та ≥ 65 років) достигнуті концентрації Hb, стабільність Hb, кількість змін доз та доза CERA були сопоставими; в то ж часі у пацієнтів молодіше 65 років флюктуація Hb була вища (0,51 vs 0,45 г/дл; $p<0,001$).

Пацієнти двох підгруп NT-proBNP не відрізнялись по показникам концентрації, флюктуації, стабільністі Hb та кількості змін доз, однак в підгрупі з початковою більшою дозою CERA була значно більша (124,3 vs 138,0 мкг; $p=0,002$). Крім того, в підгрупі з початковою меншою дозою NT-proBNP наблюдалася менша відносна доза CERA та менший індекс резистентності до CERA (благоприятний признак).

Ефективність CERA не залежала від факторів кардіоваскулярного ризику. Вместі з тим у пацієнтів без факторів ризику имели место значно більша флюктуація Hb (0,46 vs 0,51 г/дл; $p=0,01$), тенденція до меншої кількості змін доз, менші рівні CRP та NT-proBNP та більший індекс резистентності.

В старшій віковій підгрупі (≥ 65 років) по співставленню з пацієнтами молодіше 65 років відмічалися більші флюктуації Hb та більша частота всіх ХС (72,0 vs 59,4%; $p<0,001$),

тяжелых ХС (30,8 vs 20,0%; $p<0,001$), кардіальних ХС (8,7 vs 4,7%; $p<0,001$) та тромбоэмбологіческих ХС (3,4 vs 1,3%; $p=0,003$). Крім того, більша частота ХС зафіксувана при початковому високому рівні NT-proBNP та у пацієнтів з факторами кардіоваскулярного ризику. Високі рівні CRP асоціювалися з підвищеною частотою тяжелых, сосудистих та тромбоэмбологіческих ХС.

В цілому все вищеприведене статистично значимі відмінності були в числовому вираженні несущественными и, скоріше всіго, не имели клинического значення. У пацієнтів усіх підгруп підтримувалася стабільна концентрація Hb, середня флюктуація становила близько 0,5 г/дл. Ці результати підтверджують підсумки попередніх досліджень, продемонструвавши високу ефективність, хорошу переносимість та благоприятний профіль безпеки CERA.

Выводы

CERA в режимі введення один раз в місяць підтримує стабільні концентрації гемоглобіну во всіх підгрупах пацієнтів з хронічною анемією почевого походження, находящихся на діалізі та переведених з підтримуючою терапією коротко-действуючими ЕСА, включая больных с факторами ризику. Пацієнтам з рівнями гемоглобіну в верхньому та нижньому центральному диапазоні та больним з високими та низкими початковими рівнями NT-proBNP требувались різні дози CERA. Профіль безпеки CERA був очікуваним во всіх підгрупах пацієнтів; будь-які підвищення побочних ефектів були пов'язані не з дослідженім препаратом, а з супутніми факторами ризику.

Список літератури знаходить в редакції.

Стаття печатається в сокращенні.

Locatelli F., Choukroun G., Truman M. et al. Once-Monthly Continuous Erythropoietin Receptor Activator (C.E.R.A.) in Patients with Hemodialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: Pooled Data from Phase III Trials Adv Ther. 2016; 33: 610-625.

Переведено з англ. Алексей Терещенко

3

НОВИНИ

ПСА-тестування може надавати хибні результати

Кількість випробувань ПСА-тестів, замовлених у США для скринінгу чоловіків з приводом раку простати (РП), не змінилася за останні роки, попри нові керівні принципи, згідно з якими чоловіки не повинні використовувати ці дослідження.

Дослідники проаналізували інформацію більш ніж 275 тис. людей, які відвідали Університет Техасу Південно-західного медичного центру у 2010-2015 рр. Учені намагалися прослідкувати, чи змінилася кількість тестів ПСА після 2012 р., коли уряд США не рекомендував робити скринінг РП із використанням ПСА-тесту, незалежно від віку чоловіків.

Тестування, яким є аналіз крові, виявилося недостатньо надійним при встановленні діагнозу РП у чоловіків, які мали його, а також давало занадто багато хибних позитивних результатів у чоловіків, які його не мали, – такий висновок зробила цільова група уряду США.

У дослідженні вчені вивчили електронні медичні записи пацієнтів і виявили більше ніж 63 тис. ПСА-тестувань, замовлених протягом періоду дослідження. Вони з'ясували, що кількість тестів, замовлених на рік, була однаковою до і після анонсу нових керівних принципів у 2012 р.

Деякі попередні дослідження показали, що у 2012 р. рекомендація викликала великі зміни в скринінгу раку простати, але ці висновки були засновані на дослідженнях, які можуть бути не настільки точними, як електронні медичні записи, вважають дослідники.

Випробування ПСА має на меті дослідити рівень ПСА у крові. Аномально високі рівні ПСА можуть означати, що в людини РП, проте не завжди.

Цільова група рекомендувала не використовувати тестування ПСА, оскільки шкода від нього перевищує потенційну користь. Потенційну шкоду тестування включають у себе хибні результати, які можуть привести до неспокою, непотрібних подальших тестів та «надлишкового лікування». Це «надлишкове лікування», у свою чергу, також може мати побічні ефекти, такі як еректильна дисфункція, нетримання сечі, проблеми з контролем кишечнику.

Не всі організації рекомендують відмовитися від тестування ПСА. Американське товариство раку рекомендує чоловікам провести дискусію зі своїм лікарем з приводом проведення скринінгу ПСА у віці 50 років, якщо вони перебувають у групі ризику щодо виникнення РП, а у віці від 40 до 45 років – якщо вони мають сімейну історію РП. Більшість випадків РП з'являється вже після 60 років.

Hutchinson R., Akhtar A., Haridas J. et al. Testing and referral patterns in the years surrounding the US Preventive Services Task Force recommendation against prostate-specific antigen screening. *Cancer*. 2016 Sep 22.

Спорт покращує еректильну функцію

Існує багато доказів, що спорт сприяє підвищенню еректильної функції (ЕФ) чоловіків, але автори нового дослідження запевнили, що раніше ніхто не зважав на всі відомі докази в цілому.

«Цей сексуальний розлад може значно погрішити якість життя, але ним часто нехтуєть у клінічній практиці», – вважають дослідники на чолі з доктором Андре Сільва з Університету Порту в Португалії.

Дійсно, ця тема є дуже важливою, адже на еректильну дисфункцію (ЕД) страждають більше 8% чоловіків у віці 20-30 років та приблизно 37% чоловіків, яким не виповнилося й 70.

Для своєї роботи вчені вивчили результати 7 досліджень, проведених у 2004-2013 рр. Загалом вони включили 505 осіб (середній вік – 43-69 років), період обстеження яких становив від 8 тижнів до 2 років. 292 особи мали виконувати фізичні вправи, 213 чоловіків спортом не займалися.

ЕФ була вимірювана за допомогою Міжнародного індексу ЕФ. Значення варіювали в межах від 5 до 25. Чоловіки без ЕД мають оцінки від 22 до 25, найбільш важкий ступінь дисфункції вимірюється балами між 5 і 7.

Загалом люди, які тренувалися, мали збільшити свої бали в середньому на 3,85 пункту, в порівнянні з чоловіками, які не займалися спортом.

Серед чоловіків з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань, ішемічної хвороби серця або видalenня простати, будь-який тип вправ сприяє поліпшенню показників ЕФ. Фізичні вправи також можуть бути використані окремо або в поєднанні з препаратами для лікування ЕД.

Silva A.B., Sousa N., Azevedo L.F., Martins C. Physical activity and exercise for erectile dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. Published Online First 5 October 2016.

Насичені жири впливають на розвиток раку простати

Автори дослідження на чолі з Еммою Аллот, кандидатом технічних наук, доцентом харчування Університету Північної Кароліни в Чапел-Хілл, повідомляють, що насичені жири зазвичай містяться в продуктах тваринного походження, включаючи м'ясо і молочні продукти. Кількість цих жирів впливає на рівень холестерину в крові, що, у свою чергу, пов'язано з розвитком РП в епідеміологічних і лабораторних дослідженнях.

Таким чином, команда досліджувала можливий зв'язок насичених жирів та РП, використовуючи дані 1854 чоловіків з проекту РП Північної Кароліни, у яких нещодавно було діагностовано РП.

До цієї когорти увійшов 321 чоловік з «дуже агресивним» РП. Решта чоловіків, із середнім та низьким ступенем раку, були використані як референтна група.