

# Мирцера®: эффективный способ решения проблемы анемии у больных с хронической болезнью почек

**Несмотря на то что в последние годы эритропоэстимулирующие агенты (ЭСА) все чаще находят применение в клинической практике, лечение анемии при хронической болезни почек (ХБП) по-прежнему остается серьезной проблемой для специалистов.**

Проведенные рандомизированные клинические исследования, которые предположительно должны были продемонстрировать преимущества нормализации содержания гемоглобина (Hb) в крови пациентов с ХБП, не находящихся на диализе, дали неполный ответ в отношении правильности проводимого лечения. Это послужило предпосылкой для многократных пересмотров рекомендаций по лечению анемии, создавших ряд трудностей в их реализации на практике.

Помимо частой смены представлений о подходах к лечению анемии при ХБП, значительные сложности в процессе курации таких больных представляют интеркуррентные состояния, сопутствующие заболевания и факторы, ответственные за развитие резистентности к ЭСА (например, дефицит железа). В ходе крупных клинических исследований была определена группа пациентов, слабо реагирующих на терапию ЭСА, а также имеющих высокий риск формирования устойчивости к ЭСА (больные диабетом, лица с/без предшествующего инсульта, пациенты с ишемической болезнью сердца, больные онкологического профиля). При этом было доказано, что назначение высоких доз ЭСА в связи с отсутствием или слабым ответом пациента на введение этих препаратов ассоциируется с увеличением частоты сердечно-сосудистых событий.

На протяжении последних лет особое внимание было уделено вопросам удобства и простоты применения ЭСА, в том числе возможности удлинения междозового интервала при использовании этих лекарственных средств. Это послужило предпосылкой для разработки и выведения на рынок компанией «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (г. Базель, Швейцария) препарата Мирцера® (метокси полиэтилен гликоль-эпоэтин β) – активатора рецепторов эритропоэтина длительного действия (CERA – continuous erythropoietin receptor activator), отличающегося длительным периодом полураспада, позволившим уменьшить кратность применения этого препарата до 1 раза в месяц. Подобный режим дозирования способствовал существенному повышению приверженности к терапии, а соответственно, и ее эффективности.

В 2009 г. во Франции было начато многоцентровое обсервационное проспективное исследование OCEAN (Cohorte Mircea patients non-dialyses), организованное для изучения возможности лечения анемии у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе, и участников с трансплантированной почкой при помощи CERA. Исследование было окончено в 2011 г., при этом максимальная длительность наблюдения за каждым пациентом составляла 12 мес. В качестве первичной конечной точки было выбрано количество больных, которым на фоне 6 мес лечения CERA удалось достигнуть уровня Hb 10–12 г/дл (целевой уровень, рекомендованный Европейским агентством по лекарственным средствам в 2007 г.). Схема терапии (доза, путь и условия введения препарата) также являлась частью первичной конечной точки. В свою очередь, вторичными конечными точками исследования стали следующие

показатели: количество больных, у которых на фоне 12 мес лечения CERA концентрация Hb в крови возросла до 10–12 г/дл, вариабельность уровня Hb, гематокрита и лабораторных параметров, используемых для мониторинга анемии, ХБП и переносимости CERA.

Всего в исследовании OCEAN приняли участие 616 пациентов: 524 (85%) больных, не находящихся на диализе, и 92 (15%) человека с трансплантированной почкой, из которых 134 и 19 участников, соответственно, досрочно выбыли из исследования по различным причинам.

### Пациенты, не находящиеся на диализе

Из 524 больных, вошедших в эту группу, 253 (48%) ранее не получали лечение CERA. На момент включения в исследование 82% пациентов имели по крайней мере одно сопутствующее заболевание или кардиоваскулярный фактор риска помимо артериальной гипертензии, которая регистрировалась у 90% пациентов в исследовании и требовала лечения, в том числе с применением 2–3 различных антигипертензивных препаратов (57% случаев). На протяжении 3 мес до начала терапии 5% CERA-наивных пациентов и 3% лиц, получавших эти препараты ранее, было проведено переливание крови.

### Больные с трансплантированной почкой

Из 92 больных с трансплантированной почкой 22 (24%) участника были CERA-наивными. В начале исследования у 77% пациентов обнаружилось по крайней мере одно сопутствующее заболевание или фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии, не считая артериальной гипертензии, выявленной у 96% испытуемых. Параллельно с CERA пациенты получали иммуносупрессивные (100%) и гормональные (25%) препараты. Переливание крови в предшествующие 3 мес осуществлялось двум пациентам – одному CERA-наивному больному и одному, использовавшему эти препараты ранее.

ЭСА, назначаемые пациентам обеих групп до момента их включения в исследование, были представлены darbэпоэтином α, эпоэтином β и эпоэтином α в форме для подкожного введения.

### Лечение CERA

Практически все исследуемые (99%) получали CERA в виде подкожных инъекций, которые они делали в домашних условиях с частотой 1 раз в месяц или 1 раз в 2 нед. Среднемесячная доза препарата при частоте назначения 1 раз в месяц составила 98±54 мкг (для пациентов, не находящихся на диализе) и 128±70 мкг (для лиц с трансплантированной почкой). Если режим дозирования предусматривал двукратное введение препарата в течение месяца, то его стартовые дозы для CERA-наивных больных и лиц с трансплантированной почкой, ранее получавших CERA-терапию, составили 0,61±0,25 и 0,78±0,29 мкг/кг соответственно. После первых 6 мес наблюдения

доза препарата Мирцера® была скорректирована и составила в среднем 102±68 мкг для CERA-наивных пациентов и 125±76 мкг для лиц с трансплантированной почкой, ранее получавших CERA-терапию, соответственно. Спустя 12 мес среднемесячная дозировка CERA в обеих группах больных была незначительно увеличена. При необходимости наряду с CERA испытуемым назначались препараты железа, фолиевая кислота и витамин B<sub>12</sub>.

Эпизоды временного прекращения лечения, отмеченные за весь период наблюдения (12 мес), были связаны с уровнем Hb (72% случаев среди пациентов, не находящихся на диализе, и 88% – среди больных, перенесших трансплантацию почки) и отсутствием приверженности больных к терапии (28% случаев в группе пациентов с ХБП, не находящихся на диализе, и 12% – у лиц с трансплантированной почкой).

### Результаты лечения

#### Пациенты, не находящиеся на диализе

На момент включения в исследование средний уровень Hb в данной когорте больных составлял 10,7±1,4 г/дл; к 6-му месяцу терапии CERA этот показатель возрос до 11,7±1,5 г/дл и сохранялся на уровне 11,6±1,4 г/дл к 12-му месяцу наблюдения. К 6-му месяцу терапии достигнуть первичной конечной точки удалось у 45% пациентов, в том числе в подгруппе ЭСА-наивных больных с исходным уровнем Hb <10 г/дл – у 53% испытуемых. В целом к 6-му и 12-му месяцам исследования у 80 и 97% ЭСА-наивных пациентов соответственно концентрация Hb возросла на 1 г/дл от исходного уровня или достигла целевых показателей (10–12 г/дл).

Изменение уровня Hb во время исследования (средняя величина ± стандартная ошибка средней величины) у пациентов без диализа (1А) и у больных с трансплантированной почкой (1Б) на фоне лечения ЭСА представлено на рисунке 1.

#### Больные с трансплантированной почкой

Перед назначением CERA средний уровень Hb у пациентов с трансплантированной почкой составлял 10,5±1,3 г/дл; к 6-му месяцу терапии его концентрация возросла до 11,5±1,3 г/дл. К 12-му месяцу наблюдения содержание Hb в крови у 76 и 87% пациентов данной группы было в пределах 10–12,5 и 10–13 г/дл соответственно. При этом к 6-му месяцу лечения достигнуть первичной конечной точки исследования удалось у 47% пациентов, в том числе у 7 участников подгруппы ЭСА-наивных больных с исходным уровнем Hb <10 г/дл (n=10).

В целом к 6-му и 12-му месяцам исследования у 94 и 100% ЭСА-наивных пациентов соответственно наблюдался прирост концентрации Hb – на 1 г/дл от исходного уровня либо вплоть до целевых значений.

Количество больных, достигших целевых показателей Hb (10–12 г/дл) в течение 12 мес терапии CERA, показано на рисунке 2: в группе пациентов, не находящихся на диализе (2А), и участников с трансплантированной почкой (2Б).

### Побочные эффекты

В ходе исследования побочные эффекты CERA-терапии развились у 5% испытуемых (n=29), в связи с чем у 2% больных (n=11) возникла необходимость модифицировать схему лечения либо прекратить терапию. В том числе у 4 пациентов с ХБП, не находящихся на диализе, было зарегистрировано 6 серьезных побочных эффектов.

Наиболее частым побочным эффектом, связанным с назначением CERA, была тромбоцитопения, которая в 87% случаев носила слабовыраженный характер. Кроме того, отмечались гастроинтестинальные кровотечения, случаи необъяснимого снижения эффективности лечения, тромбоэмболические осложнения.

### Выводы

Исследование OCEAN показало, что использование препарата Мирцера® позволяет значительно упростить процесс лечения анемии у пациентов с ХБП. В частности, около половины участников на протяжении первых 6 мес терапии и 40% больных в течение 12 мес наблюдения не нуждались в коррекции дозы препарата. Это имеет ключевое значение, поскольку корректировка дозы ЭСА является одной из ведущих причин вариабельности уровня Hb, ассоциируемой с увеличением заболеваемости и смертности пациентов. В исследовании OCEAN количество больных, у которых содержание Hb находилось в рамках целевого диапазона, оставалось стабильным на протяжении всего периода наблюдения.

Таким образом, результаты исследования OCEAN подтверждают высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности препарата Мирцера® в лечении анемии на фоне ХБП у пациентов, не находящихся на диализе, и у больных с трансплантированной почкой.

Статья печатается в сокращении.

Перевел с англ. Антон Проїдак

