

КОРЕКЦИЯ НА АНЕМИЧНИЯ СИНДРОМ С MIRCERA, ПРИЛАГАН ВЕДНЪЖ МЕСЕЧНО, ПРИ БОЛНИ С ХРОНИЧНА БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ В ПРЕДДИАЛИЗЕН СТАДИЙ

М. Любомирова¹, И. Асенова² и Кр. Ашикова³

¹Клиника по нефрология, УМБАЛ "Александровска" – София

²МБАЛ – Монтана

³МБАЛ „Св. Анна“ – София

ANEMIA CORRECTION IN PREDIALYSIS PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE WITH CERA (MIRCERA) ADMINISTERED ONCE MONTHLY

M. Lubomirova¹, I. Asenova² and Kr. Ashikova³

¹Clinic of Nephrology, UMHAT "Aleksandrovska" – Sofia

²MHAT – Montana

³MHAT „ Sv. Anna “ – Sofia

| | |
|---|--|
| <p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p> | <p>Целта на проучването е да се проследи корекция на анемичния синдром с Mircera, прилаган веднъж месечно, при болни с хронична бъбречна недостатъчност в преддиализен стадий. Изследвани са 29 болни, 11 мъже и 18 жени на средна възраст 64.68 ± 12.94 г., средна давност на ХБН 2.89 ± 1.47 г. и на анемичния синдром 1.60 ± 0.85 г. Бъбречната функция е определена по формулата на Cockcroft-Gault – стойностите на серумния креатинин са 210 ± 64.39 $\mu\text{mol/l}$. Изследвания на Hb са правени на старта, на 3-ия и 6-ия месец от лечението с Mircera. Лечението с дългодействащото средство, стимулиращо еритропоезата – Mircera, е начална, коригираща терапия за изследваните болни. Средната прилагана доза на медикамента е 100 μg месечно (1,2 $\mu\text{g/kg}$ месечно), като приложението е еднократно месечно. Средната стойност на Hb преди лечението е 9,91 g/dl, а на 6-ия месец от лечението е 11,83 g/dl. Тази схема доведе до постигане и трайно задържане на нивата на Hb в таргетния диапазон (средните стойности на 6-ия месец от лечението са: Hb мъже 12.8 g/dl, Hb жени 11.5 g/dl). CERA (Mircera) може да се прилага еднократно месечно при стартова терапия на болни с анемия и бъбречна недостатъчност в преддиализен стадий. Медикаментът има много добър толеранс и поддържа стабилни нива на Hb с минимални вариации.</p> <p>хронична бъбречна недостатъчност, анемия, дългодействащо средство, стимулиращо еритропоезата, Mircera</p> <p><i>Д-р Мила Любомирова, д.м., Клиника по нефрология, УМБАЛ "Александровска", ул. „ Св. Г. Софийски“ № 1, 1431, София, тел. 02 9230229, e-mail: Mljubomirova@yahoo.com</i></p> |
| <p>Summary:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p> | <p>The aim of the study is to follow up the hemoglobin (Hb) levels when CERA (Mircera) was administered once monthly for correction of renal anemia. 29 patients, 11 M and 18 F, average age 64.68 ± 12.94 years, mean duration of chronic renal failure 2.89 ± 1.47 years and anemia duration 1.60 ± 0.85 years were examined. Renal function was assessed by Cockcroft-Gault formula. Mean serum creatinine was 210 ± 64.39 $\mu\text{mol/l}$. The mean dose of Mircera was 100 μg monthly (1,2 $\mu\text{g/kg}$ monthly) administered once per month. The mean hemoglobin level before treatment was 9,91 g/dl, at the 6th month of treatment it was 11,83 g/dl. CERA (Mircera) was well tolerated, when administrated once monthly. Based on this regime, target levels of Hb were reached and they were stable.</p> <p>chronic renal failure, anemia, long-acting erythropoietic stimulant, CERA, Mircera</p> <p><i>Mila Lubomirova, M. D., Clinic of Nephrology, UMHAT "Aleksandrovska", 1, Sv. G. Sofiiski Str., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 2 9230229, e-mail: Mljubomirova@yahoo.com</i></p> |

Над 50% от пациентите с хронична бъбречна недостатъчност, чиято гломерулна филтрация е под 50 ml/min, имат анемичен синдром в резултат от намалена бъбречна продукция на стимулиращия еритропоезата агент еритропоедин. Ако бъбречната анемия не се коригира, това е свързано с повишаване на риска от сърдечно-съдови заболявания и смърт при болните с ХБН, както и от сериозно влошаване на качеството им на живот [1-11, 14, 15, 20, 21]. Допреди няколко години в световен мащаб има три вида еритропоедини – ССЕР (средства, стимулиращи еритропоезата) – епоетин-алфа, епоетин-бета и дарбепоетин. От няколко години в клиничната практика навлезе качествено нов медикамент. Като продължителен активатор на еритропоеиновите рецептори (Continuous Erythropoietin Receptor Activator (**CERA**), в България е регистриран медикаментът Mirсera®. Той е модифициран рекомбинантен човешки еритропоедин (rHuEPO), инкорпориращ голяма молекула полиетилен гликол полимер, който увеличава неговата молекулна маса (≈ 60 kD) и променя фармакодинамичните и фармакокинетичните му свойства. Mirсera притежава значително по-дълъг полуживот от този на всички одобрени за употреба ССЕР (≈ 130 часа) и по-нисък свързващ афинитет към еритропоеиновия рецептор в сравнение с ероетин-бета главно поради ниската степен на свързване. Тези свойства определят характерния фармакологичен профил на Mirсera [12, 13, 16, 17]. В схемата за начална корекция на анемията необходимата доза се разпределя в два приема месечно (т.е. през две седмици), а в поддържащата фаза се прилага еднократно месечно [12, 13, 16-19]. В последната година излязоха много данни, че адекватна корекция на анемичния

синдром при преддиализно болни с ХБН може да се постигне и ако стартовата доза на Mirсera се прилага еднократно месечно [12].

Целта на проучването е да се проследи корекцията на анемията на фона на Mirсera стартова терапия с 1,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$, прилагана веднъж месечно за период от 6 месеца, и да се оцени профилът на Mirсera (s.c.), прилаган еднократно месечно при корекция на анемията при нелекувани със ССЕР пациенти с ХБН, които не са на диализа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани са 29 болни, 18 жени и 18 мъже, които са проследявани трикратно, в рамките на 6-месечен период на наблюдение, след старта на лечението с Mirсera. Пациентите са с бъбречна недостатъчност в преддиализен стадий, с доказана анемия и компенсирани железен дефицит. Анемичният синдром досега не е коригиран с други ССЕР. Основните данни за болните са отразени в табл. 1.

Проследявани са следните лабораторни показатели:

Концентрация на Hb при старта на ССЕР – първоначална корекция на анемията, на 3-ия и 6-ия месец от лечението. Желязо и желязо-свързващ капацитет се изследват при всеки контрол на кръвната картина, както и показателите на бъбречната функция. За оценка на степента на ХБН са използвани серумният креатинин и гломерулната филтрация, изчислена по формулата на Cockcroft-Gault. Средната прилагана доза на медикамента е 100 μg месечно (1,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ месечно), като приложението е еднократно месечно.

Таблица 1. Данни за включените в проучването болни

| Mirсera веднъж в месеца | Мъже | Жени | Общо |
|--------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| Брой болни | 11 | 18 | 29 |
| Средна възраст | 67 \pm 12.22 | 62.11 \pm 14.07 | 64,68 \pm 12.94 |
| Давност на ХБН | 2.66 \pm 1,26 | 2.97 \pm 1.99 | 2.89 \pm 1.47 |
| Давност на анемията | 1.45 \pm 1.99 | 1.93 \pm 0.86 | 1,60 \pm 0,85 |
| Серумен креатинин | 220 \pm 25.9 | 18495 \pm 33.8 | 210 \pm 64,39 |
| Серумен креатинин на 6-ия мес. | 235 \pm 30,20 | 203 \pm 27,94 | 221 \pm 25.78 |

РЕЗУЛТАТИ

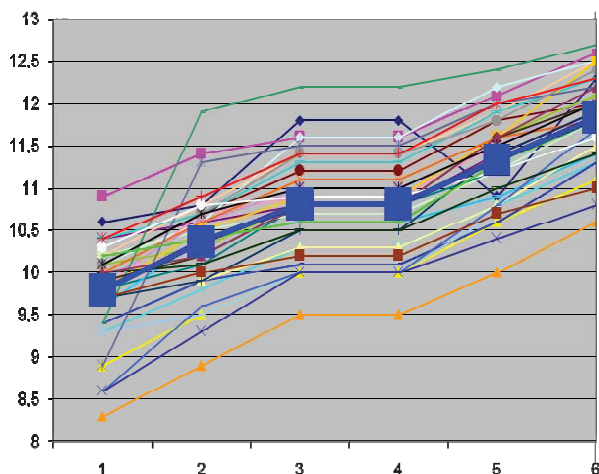
При всички 29 изследвани болни стартовата терапия със ССЕР започва, след като са наситени железните нива (насищането е с перорално или интравенозно желязо, извършено амбулаторно преди започване на лечението с

Mirсera). Стартовата доза на Mirсera е 1,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ веднъж месечно за период от 6 месеца. Средната доза е 100 μg месечно. Средните стойности на Hb в началото на лечението са 9,91 g/dl (за мъже – 9,35 g/dl, а за жените – 10.2 g/dl). След 6-месечна терапия мъжете достигат при-

целни нива от 12.8 g/dl, а средната стойност на Hb при жените е 11.5 g/dl, като средната стойност за групата е 11.83 ± 0.92 g/dl и е в необходимия диапазон на хемоглобина – прицелно ниво от 11-12 g/dl. Резултатите са резюмирани в табл. 2.

Таблица 2. Стойности на хемоглобина и желязните депа при лечение с Mircega

| | |
|------------------------------------|------------------|
| Брой болни | 29 |
| Hb при старта на лечение с Mircega | 9.91 ± 0.58 |
| Hb на 3-ия месец | 10.2 ± 0.76 |
| Hb на 6-ия месец | 11.83 ± 0.92 |
| Fe | 15.4 ± 2.10 |
| ЖСК | 51.8 ± 3.1 |



Фиг. 1. Вариации на нивата на хемоглобина на фона на лечение с Mircega веднъж месечно

От графиката се вижда, че средните нива на Hb се покачват плавно, като се достигат прицелните стойности на 6-ия месец от лечението без драстични колебания извън желаните граници. При лечение с ДДСЕ при еднократно месечно приложение на дозата при начална корекция на анемията 80% от болните достигат и поддържат стабилни нива на Hb в таргетния диапазон 11-12,5 g/dl, като по-малко от 10% са под тези нива и има около 12% болни с Hb > 12.5 g/dl.

ОБСЪЖДАНЕ

Колебанията в концентрациите на Hb обуславят тъканна хипоксия и нарушена полиорганна функция, лошо качество на живот на пациентите, по-чести хоспитализации, висока коморбидност, висока сърдечно-съдова болестност и смъртност. В проучването на Madore са изследвани 21 899 пациенти [11, 14, 15, 22]. Рискът за

смърт при Hb < 8 g/dl се удвоява в сравнение с този при Hb от 10-11 g/dl, като няма подобрение, ако Hb се качи > 11 g/dl [18]. Установено е, че когато към диагнозата ХБН се добави и анемия, това повишава от 1,2 до 2,2 пъти риска от смърт [6, 9, 11, 14, 15, 18, 22]. На практика таргетният хемоглобинов интервал е само 1 g/dl и е трудно достижим без чести корекции на еритропоетиновата доза. Това най-често води до феномена на вариабилните хемоглобинови концентрации. Решението на проблема е нова терапевтична стратегия, която максимално се доближава до физиологичния механизъм на регулация на еритропоезата и минимализира нежеланите реакции от лечението.

В световен мащаб съществува необходимост от по-ефективно лечение със ССЕ, което се изразява във: Поддържането на все повече пациенти в диапазона на препоръчаните прицелни нива на Hb, редки корекции на дозата, редукция на цикличните колебания на Hb стойности. За да се намалят цикличните колебания в Hb концентрации, трябва да има индивидуализация на лечението на анемията. Това се налага, защото всеки пациент има индивидуална чувствителност към еритропоетина. Какъв ще е индивидуалният отговор към назначената доза, е трудно да се предвиди и целта е не само да се постигнат и задържат таргетните нива на Hb, но и да се осигури максимално добро качество на живот на болния с ХБН [10, 11].

От публикуваните в литературата данни за ефекта от лечение на анемията в преддиализния и диализния стадий на ХБН се налага изводът, че Mircega подобрява ефективността и резултатите от лечението на анемичния синдром при болни с ХБН както в диализния стадий, така и в преддиализната фаза на хроничната бъбречна болест. В публикуваните проучвания след инициална терапия в доза два пъти месечно и при поддържащо лечение еднократно месечно се постигат таргетни нива на хемоглобина в диапазона 11-12,5 g/dl, като тези нива са стабилни [2, 7, 13, 16, 17, 23]. Получените от нас резултати доказват, че лечението с Mircega при стартова доза, прилагана веднъж месечно, води до: поддържане на прицелен Hb 11-12,5 g/dl, като се гарантира сигурно постигане на тези нива на Hb, стабилен Hb, медикаментът се прилага лесно, в удобни дозови форми и рядка апликация, като корекцията на дозите е удобна. Подобни данни за страната все още не са натрупани, защото разрешението за този начин на дозиране е от 2011 г., но в световен мащаб има публикации от 2006 г. както за диализни, така и за преддиализни болни. Те показват, че еднократното месечно

приложение на стартовата доза на Mirсera води до адекватна корекция и поддържане на прицелните хемоглобинови нива в същата степен, както и ако дозата се разделя в два месечни приема.

Като заключение се налага, че CERA (Mirсera) се характеризира с дълъг плазмен полуживот и много добър толеранс, като се прилага еднократно месечно при стартова терапия на новооткрит анемичен синдром при ХБН. На фона на този режим могат да се постигнат стабилни нива на хемоглобина в желаните таргетни интервали.

Библиография

- Astor, B. C. et al. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). – Arch. Intern. Med., 162, 2002, № 12, 1401-1408.
- Besara, A. et al. Efficacy and tolerability of intravenous continuous erythropoietin receptor activator: a 19 week, phase II multicenter, randomized, open-label, dose-finding study with a 12 month extension phase in patients with chronic renal disease. – Clin. Ther., 29, 2007, 626-639.
- Ebben, J. P. et al. Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. – Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 2006, № 1, 1205-1210.
- Eschbach, J. W. et al. Anemia of end-stage renal disease (ESRD). – Kidney Int., 28, 1985, № 1, 1-5.
- Fishbane, S. et al. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. – Kidney Int., 68, 2005, 1337-1343.
- Fishbane, S. Iron supplementation in renal anemia. – Semin. Nephrol., 26, 2006, 319-324.
- Gilbertson, D. T. et al. The competing risk of death vs. ESRD in Medicare beneficiaries 65+ with chronic kidney disease, CHF, and anemia. – J. Am. Soc. Nephrol., 13, 2002, 439A.
- Ikizler, T. A. et al. C-reactive protein (CRP) is a predictor of hospitalization in chronic hemodialysis patients. – J. Am. Soc. Nephrol., 8, 1997, 195A.
- Jurkovitz, C. T. et al. Is the association between renal function and risk of developing coronary heart disease modified by hemoglobin status? Results from the prospective community based Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. – J. Am. Soc. Nephrol., 13, 2002, 434A.
- KDOQI; National Kidney Foundation. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for anemia in Chronic Kidney Disease. – Am. J. Kidney Dis., 47, 2006, Suppl. 3, S11-S145.
- KDOQI; National Kidney Foundation. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 update of hemoglobin target. – Am. J. Kidney Dis., 50, 2007, 471-530.
- Lewin, N. W. et al. Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for hemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis; a randomized non-inferiority trial. (MAXIMA). – Lancet, 370, 2007, 1415-1421.
- Locatelli, F. et al. Reigener. C>E>R>A>: pharmacodynamics, pharmacokinetics and efficacy in patients with chronic kidney disease. – Expert Opin. Invest. Drugs, 16, 2007, 1649-1661.
- McClellan, W. M. et al. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. – J. Am. Soc. Nephrol., 13, 2002, № 7, 1928-1936.
- McClellan, W. M. et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. – Curr. Med. Opin. Res., 20, 2004, 1501-1510.
- Macdougall, I. C. et al. ARCTOS Study Investigators. CERA corrects anemia in patients with chronic kidney disease not in dialysis: results of a randomized clinical trial. – Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 3, 2008, 337-347.
- Macdougall, I. C. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A) in patients with chronic kidney disease. – Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 2006, № 1, 1211-1215.
- Madore, F. et al. Anemia in hemodialysis patients: variables affecting this outcome predictor. – J. Am. Soc. Nephrol., 8, 1997, № 12, 1921-1929.
- Provenzano, R. et al. The continuous erythropoietin receptor activator (CERA) corrects anemia at extended administration intervals in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a phase II study. – Clin. Nephrol., 67, 2007, 306-317.
- Silverberg, D. S. et al. The interaction between heart failure and other heart diseases, renal failure and anemia. – Semin. Nephrol., 26, 2006, 296-306.
- Silverberg, D. S. et al. Effects of treatment with epoetin beta on outcomes in patients with anemia and chronic heart failure. – Kidney Blood Press. Res., 28, 2005, 41-47.
- Stevens, L. A. et al. Anaemia, cardiovascular disease and kidney disease: integrating new knowledge in 2002. – Curr. Opin. Nephrol. Hypertens., 12, 2003, № 2, 133-138.
- Sulowicz, W. et al. PROTOS Study Investigators. Once monthly subcutaneous CERA maintaining stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly. – Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 2, 2007, 637-646.

Постъпила за печат на 5 юли 2011 г.