

Оценка эффективности и безопасности нового отечественного препарата – эритропоэтина альфа

(Обзор литературы и отчет открытого многоцентрового исследования)

А.Ю. Земченков, Р.П. Герасимчук, Т.Г. Костылева, А.С. Навасардян, С.Е. Хорошилов
СПБГМА им. И.И. Мечникова,
ГУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург,
ГУЗ «Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина»,
Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко

An evaluation of the efficacy and safety of the new domestically produced epoietin α produced in Russia

A review and report of an open multicenter study

A.Yu. Zemchenkov, R.P. Gerasimchuk, T.G. Kostyleva, A.S. Navasardian, S.E. Horoshilov

Ключевые слова: почечная анемия, эритропоэтин, биоаналоги

Результаты наблюдательных исследований и клинических испытаний сформировали современные представления о целевых параметрах коррекции анемии при хронической болезни почек, хотя некоторые вопросы остались без определенного ответа и служат предметом оживленной дискуссии, представленной в кратком обзоре. Дополнительные вопросы вызывает расширяющийся спектр доступных эритропоэз-стимулирующих средств: все ли они эквивалентны в отношении требуемой дозы, клинической эффективности и возможных побочных эффектов? В настоящем исследовании представлен результат перевода 51 гемодиализного пациента с терапии традиционными оригинальными препаратами эритропоэтина альфа и бета на равные дозы Эральфона – новой лекарственной формы эритропоэтина альфа в предварительно заполненных шприцах, выпускаемых ЗАО «Сотекс» из фармзубстанции, производимой ФГУП «ГосНИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России (С.-Петербург). Эральфон вводился внутривенно после диализа. В результате перевода уровень гемоглобина не изменился: как в среднем по группе – от 117 ± 6 г/л (исходно) до 116 ± 6 г/л, – так и в отношении динамики индивидуальных значений – среднее изменение составило $-0,46$ г/л (95% ДИ $-1,79 \pm 0,84$), $p = 0,46$. Исходная средняя недельная доза составила 5118 ± 2819 МЕ/нед. и не отличалась от конечной – 5034 ± 2719 МЕ/нед. ($p > 0,5$). Нежелательных явлений, связанных с применением препарата, индивидуальной непереносимости или реакций на внутривенное введение в коротком исследовании не зафиксировано. Ухудшения течения артериальной гипертензии не зафиксировано.

The results of observational studies and clinical trials have formed a contemporary view on the anemia correction targets in patients with chronic kidney disease. However some questions remain unsolved and are the subject of active discussion which are presented in a short review. Expansion of available drugs which stimulate erythropoiesis arise additional concern about their bioequivalence (dosing, clinical effect, adverse events). This study presents the results of transferring of 51 hemodialysis patients from treatment with original epoietin α and β to the treatment with the same doses of Eralfon – a new pharmaceutical dosage formulation of epoietin α in pre-filled syringes produced by ЗАО «Sotex» out of pharmacological substance manufactured by the State Scientific Research Institute of Highly Pure Biopreparations (St.-Petersburg). Eralfon was injected intravenously. After changing the drugs the hemoglobin level in the whole group remained the same (117 ± 6 g/l vs 116 ± 6 g/l); individual changes were also not significantly different from zero: the mean hemoglobin level change was $-0,46$ g/l (95% CI $-1,79 \pm 0,84$), $p = 0,46$. The mean baseline weekly epoietin dose was 5118 ± 2819 IU/week and did not differ from mean final Eralfon dose 5034 ± 2719 IU/week ($p > 0,5$). There was neither adverse event related to investigated new drug nor individual intolerance or allergic reactions in a short-term study. The blood pressure level was also stable.

Key words: renal anemia, erythropoietin, biosimilars.

Уже самое первое описание клинического применения эритропоэтина (ЭПО) представляло собой демонстрацию противоречия между возможностью, с одной стороны, достичь результата (в 1986 г. это отказаться от гемотрансфузий у пациентов с исходным средним гемоглобином 61 г/л, который за 12 недель повысился в среднем до 103 г/л) и, с другой стороны, получить серьезные нежелательные эффекты (среди всего 10 пациентов – один эпизод «гипертонической

энцефалопатии» и два тромбирования сосудистого доступа) [37]. По истечении 25 лет применения эритропоэтина мы по-прежнему не имеем точного ответа на эти сомнения.

Несомненный успех в повышении качества жизни и физической активности пациентов (наряду с отказом от гемотрансфузий) с самых первых лет использования ЭПО сопровождался последующими демонстрациями связи более высоких уровней коррекции анемии (до 130 г/л и выше) с лучшей выживаемостью пациентов в эпидемиологиче-

Адрес для переписки: 191104, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56
Телефон: (812) 275-73-36. Земченков Александр Юрьевич
E-mail: zemchenkov@nephro.ru

ских (наблюдательных) исследованиях [26, 31]. В ранних небольших (по 10 пациентов) исследованиях коррекция анемии приводила к позитивной динамике левожелудочковой гипертрофии и других признаков ремоделирования [21, 22]. В противоположность этим ранним наблюдениям в недавнем крупном исследовании на преддиализных пациентах (CREATE) более полная коррекция анемии (целевой гемоглобин – более 130 г/л) приводила к едва уловимым преимуществам в отношении динамики левожелудочковой гипертрофии, а в отношении небольшой группы (около 20%) с эксцентрической гипертрофией наблюдалось ухудшение выживаемости при более полной коррекции анемии. В то же время неблагоприятный эффект левожелудочковой гипертрофии на выживаемость продемонстрирован совершенно отчетливо [10].

Эпидемиологические данные о связи лучшей выживаемости с более высокими уровнями гемоглобина подталкивали авторов серии международных и национальных рекомендаций к выбору все более высоких целевых значений гемоглобина, хотя первое предупреждение проявилось (но фактически не было учтено) в крупном исследовании Besarab в 1998 году [2]. Исследование было остановлено комитетом по безопасности из-за более высокой частоты тромбозов фистул и протезов; в обосновании прекращения исследования звучало и суждение, что «различие в летальности между группами оказалось достаточным, чтобы сделать очень маловероятным предположение о том, что продолжение исследования выявит преимущества в группе пациентов с нормализацией гемоглобина; результаты приближались к статистической значимости вывода о большей летальности в группе с полной нормализацией гемоглобина» [2]. Более того, повторный анализ с более полным учетом всех данных продемонстрировал значимо более высокий риск смерти в группе с гемоглобином 130–150 г/л: 1,28 (95% ДИ 1,06–1,56; $p = 0,01$) [13, 3].

Доза применяемого в повседневной практике диализных центров развитых стран ЭПО продолжала расти на протяжении 1990-х и первой половины 2000-х годов, вместе с ней рос средний уровень гемоглобина, но не изменялась общая летальность [7]. В рекомендациях K/DOQI 2006 года целевой гемоглобин был повышен до 120–130 г/л (с оговоркой «нет убедительных свидетельств преимуществ от повышения Hb выше 130 г/л» [19]). И только появление серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) среди диализных пациентов [2, 28] и среди додиализных пациентов [9, 33] с последовавшим мета-анализом [30] заставило пересмотреть рекомендации и понизить в них целевой уровень гемоглобина до 110–120 г/л, а также высказать категорическое суждение о неприемлемости уровней гемоглобина выше 130 г/л у диализных и додиализных пациентов, получающих эритропоэз-стимулирующие средства (ЭСС) [18]. В большинстве проводившихся к тому времени исследований с целевым гемоглобином выше 130 г/л набор пациентов был остановлен [16, 15], но самое крупное рандомизированное исследование TREAT, в котором у додиализных пациентов с диабетической нефропатией терапией дарбэпоэтином достигали гемоглобина в 130 г/л, было решено продолжить. К сожалению, ничего неожиданного не произошло: группа пациентов с достигнутой коррекцией гемоглобина до 125 г/л (интерквартильный размах – 120–128 г/л) имела почти в два раза более высокий риск нарушений мозгового кровообращения (1,92; 95% ДИ 1,38–2,68; $p < 0,001$), хотя 5% рост риска общей летальности и 6% рост риска сердечно-сосудистой летальности не достигли статистической зна-

чимости, равно как и 6% рост риска достижения еще одной комбинированной конечной точки: терминальной почечной недостаточности или смерти. Обнадешивающими были только очень скромные преимущества лечения дарбэпоэтином: меньше пациентов нуждались в реваскуляризации миокарда (4,2% vs 5,8%, относительный риск – 0,71; 95% ДИ 0,54–0,94; $p = 0,02$); у пациентов в лечебной группе в большей степени улучшились показатели опросника по шкале слабости (FACT-Fatigue score), но не по шкалам опросника SF-36 [29].

Последний опубликованный мета-анализ, включивший в себя публикации по март 2010 года [27], продемонстрировал увеличение риска артериальной гипертензии (на 67%) и развития острых нарушений мозгового кровообращения (на 51%) как неблагоприятных исходов лечения в группе с высоким целевым гемоглобином. Связанные с высоким целевым гемоглобином увеличение общей (на 9%) и сердечно-сосудистой (на 15%) летальности, равно как и частота достижения потребности в диализе (на 8%), статистической значимости не достигли.

Исследование TREAT напомнило еще одну давнюю дискуссию: среди пациентов с предсуществовавшими онкологическими заболеваниями (348 человек) в группе лечения частота смерти от рака была выше, чем в группе плацебо (14/188 vs 1/160 пациентов, $p = 0,002$) [29]. Вместе с недавно опубликованным мета-анализом рандомизированных исследований в онкологии, показавшим 17% рост летальности при применении ЭПО [35], это служит дополнительным предостережением. Тем более что рост показателей качества жизни, по данным мета-анализа, включившего 11 РКИ, коснулся лишь части доменов (физическое функционирование +2,9 пункта; общее восприятие здоровья +2,7 пункта; социальное функционирование +1,3 пункта и ментальное здоровье +0,3 пункта), да и в них – по своей величине – не может быть признан клинически значимым [4].

Показательна ситуация с применением ЭПО в терапии сердечной недостаточности (без выраженного снижения функции почек). В серии исследований продемонстрировано, что в результате происходит увеличение длительности переносимой физической нагрузки (на 9%; $p = 0,03$), снижение класса NYHA: (ОР: –1,46; $p = 0,0009$), увеличение расстояния 6-минутной ходьбы (ОР: 1,42; $p = 0,01$), снижение уровня β -натрийуретического пептида (ОР: 0,54; $p = 0,03$), увеличение максимального потребления кислорода (ОР: 0,93; $p = 0,00001$). Ведется проверка этих данных в крупном РКИ RED-HF (2600 пациентов с NYHA II–IV и фракцией выброса $\leq 40\%$, рандомизируемых в группы с достижением дарбэпоэтином гемоглобина в 130 г/л vs плацебо) [23].

Однако уже опубликованы результаты другого РКИ в аналогичной популяции пациентов с сердечной недостаточностью (FAIR-HF) [1]: коррекция дефицита железа приводила к сопоставимым результатам в отношении улучшения симптоматики, функциональной активности и параметров качества жизни. Следует, впрочем, отметить, что результат терапии не различался в группах с исходной анемией и без нее.

Интересны и два рандомизированных исследования по применению ЭПО, связанных не с коррекцией анемии, а в расчете на «цитопротективный» эффект: при ОНМК (РКИ с 522 пациентами с ишемическим ОНМК в бассейне СМА) применение ЭПО привело к более высокой летальности в лечебной группе (16% vs 9%; $p < 0,01$) [11], а при ранней стадии острого почечного повреждения (выявленного по маркерам в моче) применение двух доз ЭПО не разделило лечебную и контрольную группу по исходам [12].

По данным Австралийского регистра (1794 реципиента), выживаемость пациентов после трансплантации была ожидаемо хуже, если до АТП существовала анемия; но выживаемость была хуже и в тех подгруппах, где до АТП проводилась терапия ЭПО с достижением высокого гемоглобина (относительный риск смерти при достижении Hb 140 г/л в 2,8 раза превышал таковой для Hb 125 г/л). Высокий уровень Hb, не связанный с применением ЭПО, напротив, уменьшал относительный риск смерти [14].

В то же время дополнительный анализ результатов исследования CHIOR дал новые обнадеживающие результаты. Как известно, по данным первичного анализа рандомизация в группу с высоким целевым гемоглобином связана была с возрастанием относительного риска смерти на 44–62%. Но при включении в модель регрессионного анализа наряду с целевым гемоглобином факта недостижения целевого гемоглобина именно последний фактор становился значимым, а целевой гемоглобин статистическую значимость утрачивал. Более того, если наряду с целевым гемоглобином в модель Кокса включался факт использования высокой дозы (не важно, для достижения какого целевого Hb!), значимым оказывалось это обстоятельство, а не целевой Hb. При включении в модель всех трех характеристик значимой оказывалась только высокая доза [34]. Таким образом, неблагоприятным фактором становилась невозможность достичь целевого гемоглобина или высокие дозы, необходимые для его достижения, то есть резистентность к терапии ЭПО. По данным Австрийского регистра, недостаточный ответ на ЭПО увеличивал риск смерти как при низком уровне гемоглобина (95 г/л), так и при высоком уровне гемоглобина (135 г/л) в сравнении с референтным уровнем (110 г/л) на 106 и 64% соответственно [17]. Многие возможные причины для такой резистентности известны и сами по себе связаны с неблагоприятными исходами. Возможно, в популяции пациентов, не отягощенных этими факторами, достижение и более высоких уровней гемоглобина низкими дозами ЭПО даст пациентам преимущества. Высказывается не подтвержденная (пока?) в исследованиях гипотеза о том, что всем пациентам с анемией следует назначать некоторую дозу ЭПО, которая в референтной группе пациентов приводит к оптимальной коррекции анемии; недостижение результата требует поиска и исправления других причин анемии [6]. Стоит помнить и о том, что большинство РКИ, говорящих об опасности высокого целевого гемоглобина, проведены на популяциях пациентов, весьма отягощенных неблагоприятными факторами (табл. 1).

Помимо целевого гемоглобина важным критерием эффективности терапии ЭПО является стабильность достигнутого результата. Целый ряд факторов могут иметь значение (табл. 2). В ряде исследований продемонстрировано неблагоприятное влияние variability уровня гемоглобина на выживаемость пациентов, сопоставимое по силе с влиянием выраженной анемии: если относительный риск смерти увеличивался на 19% (на каждые 10 г/л снижения Hb), то variability Hb в пределах 10 г/л была связана с увеличением риска на 33%, а в пределах 15 г/л – на 53% [38]. При этом продемонстрирована возможность поддерживать одинаково стабильный уровень гемоглобина при помощи ЭСС как длительного, так и короткого действия [25]. Более того, по данным Австралийского регистра, применение дарбэпоэтина было связано с большей variability уровня гемоглобина, чем применение ЭПО-альфа (на 9% у ГД-пациентов при в/в применении, на 17% – при подкож-

ном; на 19% при подкожном применении у додиализных пациентов и на 26% – у перитонеальных пациентов) [36]. В реанализе данных рандомизированного исследования по контролю анемии показано, что скорость *увеличения* гемоглобина под действием ЭСС является фактором риска смерти (на 24% в расчете на каждый г/л роста Hb в неделю), тогда как скорость *снижения* уровня гемоглобина фактором риска не является. С увеличением дозы ЭСС на 1000 МЕ связан рост риска смерти на 12% [20].

Таким образом, мы можем поставить себе определенные (пусть и не окончательно подтвержденные) **цели** в коррекции анемии. Какой выбор **средств** предоставляется сейчас для этого?

Ген эритропоэтина человека впервые был клонирован в 1983 году, что открыло возможность клинической разработки рекомбинантного ЭПО, который имеет ту же последовательность аминокислот, но иную структуру присоединенных углеводородных цепей, что существенно влияет на его функциональную активность.

Патент на первый (а потому – альфа) рекомбинантный

Таблица 1

Отягощенность сердечно-сосудистыми и другими неблагоприятными факторами у пациентов на старте некоторых рандомизированных исследований

Название исследования	NHS [2]	CREATE [9]	CHOIR [33]	TREAT [29]
Средний возраст, лет	65	59	66	68
Доля сахарного диабета, %	56	26		100
Индекс массы тела, кг/м ²		27	30	30
ИБС, %	30			44
Сердечная недостаточность, %	45	32	23	33
Инфаркт миокарда, %	24		15	18
ОНМК, %			10	11
Мерцательная аритмия, %			9	11
Шунтирование коронарных артерий, %	20		15	

Таблица 2

Факторы, способные оказать влияние на variability уровня гемоглобина

Факторы, связанные с пациентом	Факторы, связанные интеркуррентными состояниями	Факторы, связанные принятой практикой
– хр. воспаление (как часть синдрома ХПН и хронической инфекции) – гиперпаратиреоз – запасы железа – нутриционный статус – гематологич. нарушения – длительность жизни эритроцитов – междиализная прибавка веса	– инфекция – острое воспаление – госпитализация – кровотечение/гемолиз – парциальная красноклеточная аплазия – медикаменты	– модальность диализа – техника взятия проб Hb – variability наборов для анализа – адекватность диализа – протокол лечения анемии

ЭПО (рЭПО) принадлежит компаниям Amgen и Kirin, которые представляют его на рынке США как Erogen и ESPO соответственно. Патент на ЭПО-альфа располагает Johnson & Johnson (Procrit – в США и Eprex – вне США). Суммарные продажи ЭПО-альфа превысили в 2005 году 6 миллиардов USD. В Европе патент на ЭПО-альфа истек в 2004 году, а в США полностью истек в 2013.

Патентом на ЭПО-бета, первоначально принадлежавшим Genetics Institute, располагают компании Roche и Chugai, поставляющие его на рынки (вне США) под названиями Neo-Recormon и Erogen соответственно. В 2005 году их суммарные продажи составили более 1,7 млрд USD. Европейский патент на ЭПО-бета истек в 2006 году.

Как ЭПО-альфа, так и ЭПО-бета продуцируются культурой клеток яичников китайского хомячка (первый – из геномного, второй – из копийного гена). Патентная «чистота» следующего эритропоэтина – ЭПО-омега – была обеспечена использованием культуры клеток зародышевой почки китайского хомячка. ЭПО-омега приобретен у Elanex Pharmaceuticals компанией Baxter и распространяется в ряде стран (вне Европы) под названием Epremax. Первый эритропоэтин – ЭПО-дельта, продуцируемый клеточной культурой не млекопитающих, а человека, разработан компаниями Transkaryotic и Aventis и представлялся в Европе компанией Shire Pharmaceuticals с 2007 года. Гликозилирование пептида в культуре человеческих клеток обеспечивает более близкий спектр изоформ гормона естественному ЭПО и предположительно меньшую иммуногенность, но неблагоприятные рыночные условия вынудили компанию свернуть его производство.

Оба ведущих производителя ЭПО в последующем разработали следующее поколение, в которых дополнительным гликозилированием (Angen – darbepoietin alfa, 2001) или пегилированием (Roche – continuous erythropoietin receptor activator [CERA], 2007) добивались резкого удлинения периода полужизни (и действия) препаратов, что позволяло вводить их раз в неделю/две недели/месяц и давало надежду добиться меньшей вариабельности уровня гемоглобина. В настоящее время ведется широкий поиск и разработка новых ЭСС; по меньшей мере, семь из них находятся в стадии клинических испытаний, а 25 – на стадиях преклинических исследований и разработок [24]. Часть из них представляет собой модификации молекулы эритропоэтина, другая часть эритропоэз-стимулирующих пептидов не имеет ничего общего с аминокислотной последовательностью естественного ЭПО, или даже не является пептидами.

С истечением патентной защиты оригинальных препаратов ЭПО и ранее – в странах, где они не были запатентованы – развернулось производство препаратов эритропоэтинов альфа и бета, которые стало принято называть не дженериками, а биоаналогами, поскольку сложное биопроизводство считается невозможным воспроизвести буквально [5]. В соответствии с положениями Европейского фармакологического агентства (European Medicines Agency – EMEA) демонстрация эквивалентности дозы для достижения равного терапевтического результата недостаточна для признания биоэквивалентности биоаналогов [32] в отличие от дженериков – относительно простых химических соединений. Ввиду сложности молекулярных структур протеинов и сложности биологического производства рекомбинантных белков минимальные отклонения могут привести к существенной модификации белков, которые сложно или почти невозможно выявить даже самыми совершенными современными технологиями.

Поэтому положения EMEA требуют преклинические и клинические испытания биоаналогов после выхода на рынок дополнять серией продолжительных наблюдений за эффективностью и безопасностью нового препарата. По сути, условием выхода на европейский рынок является существование плана последующего постоянного наблюдения (буквально *pharmacovigilance* – фармакологической *бдительности*).

Эритропоэтин-альфа (Эпокрин) производится в Санкт-Петербургском НИИ особо чистых биопрепаратов (ФГУП «ГосНИИ ОЧБ» ФМБА России) с 1998 года и с тех пор широко использовался в Санкт-Петербурге (а также в Северо-Западном федеральном округе и других регионах), являясь до вступления в действие системы Дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО) для нескольких сотен пациентов петербургских диализных центров практически единственным доступным ЭПО. Хотя применяемые дозы для достижения близких целевых значений гемоглобина для эпокрина и оригинальных препаратов ЭПО-альфа и ЭПО-бета в исторических сравнениях и у разных групп пациентов не отличались, результатов прямых сопоставлений их эффективности и безопасности в доступной литературе не представлено.

В настоящем многоцентровом исследовании мы сопоставили эффективность и безопасность новой лекарственной формы ЭПО-альфа (в предзаполненных шприцах), производимой ЗАО «Фармфирма «Сотекс» из фармсубстанции рекомбинантного эритропоэтина ФГУП «ГосНИИ ОЧБ» ФМБА России, – Эральфон® с оригинальными препаратами ЭПО-альфа и ЭПО-бета.

Материалы и методы

В исследование в пяти центрах (Санкт-Петербург, Москва, Самара) включены пациенты (51), которые на протяжении трех предшествующих месяцев получали постоянную дозу ЭПО-альфа (Эпрекс) или ЭПО-бета (Рекормон) и концентрация гемоглобина у которых находилась в диапазоне 105–125 г/л. Критериями включения служили также достаточный уровень запасов железа (сывороточный ферритин >100 нг/мл) и насыщение трансферрина (TSAT) >20%; стабильный режим гемодиализа в течение 3 последних месяцев с однополувым Kt/V $\geq 1,2$ на скрининговом визите. Основными критериями исключения служили неудовлетворительный контроль артериальной гипертензии (АД выше 170/100 мм рт. ст., несмотря на медикаментозное лечение), застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда или инсульт, тяжелая или нестабильная ишемическая болезнь сердца, тяжелое заболевание печени в течение предыдущих 3 месяцев (по усмотрению исследователя), неконтролируемый или клинически выраженный вторичный гиперпаратиреоз; наличие причин для анемии, не связанных с ХПН; проведение гемодиализа на временном сосудистом доступе. Все пациенты дали письменное информированное согласие, и исследование было одобрено локальными этическими комитетами. Все пациенты закончили исследование по протоколу. Основные характеристики пациентов представлены в табл. 3.

После включения в исследование (скрининговый период – 2 недели, в ходе которого подтверждалось соответствие пациента критериям включения и исключения) лечение анемии проводилось у всех пациентов (одна группа исследования по протоколу) внутривенным введением препарата Эральфон® в конце сеанса диализа в экстракорпоральный

диализный контур в дозах и кратности введения, первоначально определенным предшествовавшим назначением другого ЭСС, а затем корректируемого по мере необходимости в соответствии со схемой коррекции (табл. 4). Исследование состояло из 4 недель периода адаптации дозы (ПАД) и 8 недель периода оценки эффективности и безопасности (ПОЭБ).

В ходе исследования продолжалась терапия препаратами железа в соответствии с установленной в центрах практикой (внутривенное введение Венофера® или Космофера® по 50–100 мг в неделю под контролем уровня ферритина и насыщения трансферрина с учетом уровня С-реактивного белка). Для предотвращения развития токсичности у пациентов с сывороточным ферритином >800 нг/мл или TSAT >50% препараты железа временно отменяли до достижения уровня ферритина <800 нг/мл и TSAT <50%.

Результаты

Основным критерием оценки эффективности в данном исследовании является доля пациентов, поддерживающих среднюю концентрацию гемоглобина в пределах

Таблица 3

Основные демографические и клинико-лабораторные показатели

Параметр	Среднее значение и стандартное отклонение, или медиана, или доли	95% доверительный интервал или доля в %
Возраст, лет	55 ± 16	
Длительность ЗПТ, мес.	46	23÷89
Число пациентов (муж./жен.)	51 (25/26)	
Основной диагноз		
Артериальная гипертензия	9	18%
Гломерулонефриты	18	35%
Интерстициальные нефриты	4	8%
Пиелонефрит, МКБ	15	29%
Диабетическая нефропатия	5	10%
Сопутствующая патология		
АД выше 140/90	8 мужчин и 5 женщин	32% и 19%
Стенокардия II/III ФК	3 мужчины и 2 женщины	12% и 8%
Язвенная болезнь	2 мужчины и 2 женщины	8% и 8%
Трехразовый режим диализа в нед.	51/51 пациент	100%
Обеспеченная доза диализа (Kt/V)	1,50 ± 0,23	
С-реактивный белок, мг/л	3,1	2,7÷6,8
Калий плазмы, ммоль/л	5,7	4,5÷5,9
Альбумин, г/л	42 ± 3	

±10 г/л от исходного значения и в диапазоне между 105 и 125 г/дл. Эффективность оценивали по доле пациентов, поддерживающих среднюю концентрацию гемоглобина в течение 8 недель периода оценки эффективности и безопасности в пределах целевого диапазона (между 6-й и 14-й неделями после 4-недельного периода адаптации дозы). Все пациенты сохранили среднее значение в пределах целевого диапазона: ±10 г/л от среднего значения из трех определений в период скрининга («исходного значения») и в пределах 105–125 г/л. Таким образом, основной критерий эффективности достигнут в 100% случаев.

Вторичные критерии эффективности

1. **Изменение концентрации гемоглобина между исходным значением и в период оценки эффективности и безопасности.** Среднее значение исходного уровня гемоглобина составило 117 ± 6 г/л, в период оценки эффективности и безопасности – 116 ± 6 г/л; таким образом, среднее значение уровня гемоглобина в группе пациентов не изменилось.

Среднее значение изменения уровня гемоглобина от исходного к среднему за ПОЭБ исследования не отличалось от 0: среднее изменение составило –0,46 г/л (95% ДИ –1,79÷0,84), $p = 0,46$. Распределение изменений уровня гемоглобина представлено на рис. 1.

Среднее значение изменения уровня гемоглобина не отличалось существенно от 0 и при анализе отдельно по центрам; в двух центрах изменения уровня гемоглобина достигли статистической значимости, но клинического значения не имели (менее 3 г/л) и были разнонаправленными

Таблица 4

Схема коррекции доз Эральфона®

	Уровень гемоглобина	Коррекция дозы
Обязательная коррекция дозы по результату одного определения	Одно значение >130 г/л	Лечение приостановить до снижения Hb ниже 130 г/л, затем возобновить в дозе, на 25% ниже предыдущей
	Одно значение Hb ниже 95 г/л	Увеличить дозу на 25%
	Повышение Hb >20 г/л за 4 недели	Снизить дозу на 25%
	Снижение Hb >20 г/л за 4 недели	Увеличить дозу на 50%
Обязательная коррекция дозы по результатам двух определений	Два последовательных значения >125 г/л и <130 г/л, или превышение от исходного значения составляет более 10 г/л	Снизить дозу на 25%
	Два последовательных значения <105 г/л и >95 г/л, или снижение от исходного значения составляет более 10 г/л	Увеличить дозу на 25%
Возможная коррекция дозы по усмотрению исследователя	Два последовательных значения >120 г/л	Можно снизить дозу на 25%
	Два последовательных значения <110 г/л	Можно увеличить дозу на 25%

(рис. 2). Среднее значение изменения уровня гемоглобина не отличалось от 0 и при анализе раздельно по диагнозам основного заболевания.

2. Доля пациентов, у которых концентрация гемоглобина в течение 8 недель ПОЭБ поддерживается на уровне 105–125 г/л.

У трех пациентов за период оценки эффективности и безопасности уровень гемоглобина опустился ниже 105 г/л, что было скорректировано к следующему визиту (через 2 недели) увеличением дозы Эральфона® на 25%. У трех пациентов уровень гемоглобина возрос выше 130 г/л, причем у одного из них – в период оценки эффективности и безопасности, что потребовало временной отмены препарата с возобновлением терапии после снижения гемоглобина ниже 125 г/л в дозе, сокращенной на 25%.

Таким образом, в период оценки эффективности и безопасности четыре пациента из 51 вышли из целевого диапазона уровня гемоглобина на период до двух недель каждый, и доля пациентов, у которых концентрация Hb в течение 8 недель ПОЭБ поддерживается на уровне 105–125 г/л, составила 92%.

3. Время, в течение которого концентрация гемоглобина поддерживалась на уровне 105–125 г/л за 8 недель ПОЭБ.

Время поддержания гемоглобина в целевом диапазоне составило 400 пациенто-недели из 408 пациенто-недель наблюдения в ПОЭБ (за вычетом 8 недель у четырех пациентов, вышедших на срок до двух недель из диапазона 105–125 г/л), то есть в среднем 98% времени лечения после периода коррекции дозы.

4. Изменение недельной дозы ЭПО.

Средняя недельная доза в период скрининга (равная ранее назначенной дозе другого ЭСС) составила 5118 ± 2819 МЕ/нед. и не отличалась от назначенной в период оценки эффективности и безопасности – 5034 ± 2719 МЕ/нед. (p > 0,5). Средняя недельная доза не изменилась и при анализе раздельно по центрам.

Среднее значение индивидуальных изменений недельной дозы не отличалось от 0: среднее изменение дозы составило –146 МЕ/нед. (95% ДИ – 631 ÷ 340), p = 0,56. Среднее значение изменения недельной дозы не отличалось от 0 ни при анализе раздельно по центрам, ни при анализе раздельно по диагнозам основного заболевания.

Таблица 5

Направления изменения дозы Эральфона® в период адаптации дозы и в период оценки безопасности и эффективности

Направление	Весь период	ПАД	ПОЭБ
Вверх	6	4 (67%)	2 (33%)
Вверх–вниз	9	6 (67%)	3 (33%)
Вниз	8	6 (75%)	2 (25%)
Вниз–вверх	3	2 (67%)	1 (33%)
Всего вверх*	18	12 (67%)	6 (33%)
Отменено	9 (50%)		
Всего вниз*	20	14 (70%)	6 (30%)
Отменено	3 (15%)		

* – учитываются и те изменения, которым непосредственно предшествовало или за которым сразу следовало противоположное изменение («вверх–вниз» и «вниз–вверх»).

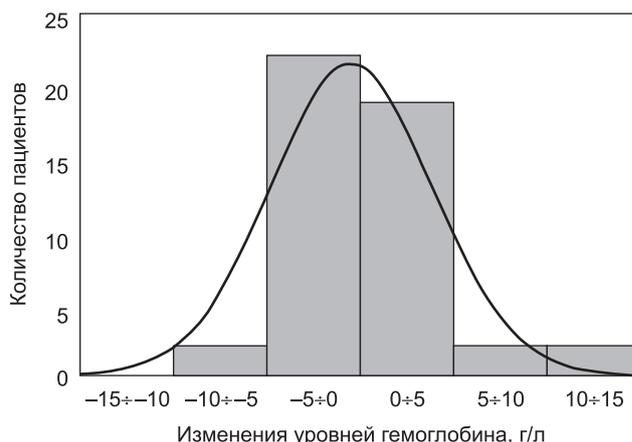


Рис. 1. Распределение индивидуальных изменений уровней гемоглобина от исходного к среднему за период оценки эффективности и безопасности

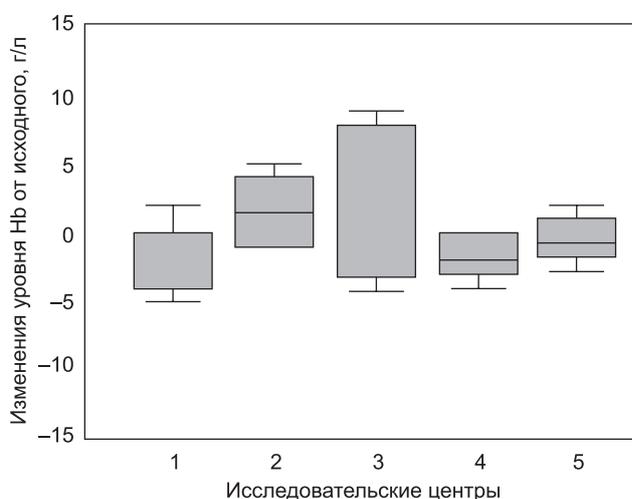


Рис. 2. Среднее значение индивидуальных изменений уровня гемоглобина от исходного к конечному по исследовательским центрам

5. Доля пациентов, которым потребовалась любая модификация дозы во время периода адаптации дозы (ПАД) и в период оценки эффективности и безопасности (ПОЭБ).

Общее количество модификаций дозы Эральфона® в целом и раздельно в период адаптации дозы и в период оценки эффективности и безопасности представлено в табл. 5.

Обращает на себя внимание, что более двух третей изменений проводились в периоде адаптации дозы. Существенным представляется факт, что половина увеличений дозы была отменена на следующем визите, что, вероятно, говорит о неоправданно быстрой реакции на снижение гемоглобина; в то же время из снижений дозы в ближайшее время было отменено только 15% таких изменений. Таким образом, в период оценки эффективности и безопасности потребовалось 12 модификаций дозы у 8 пациентов (16,9%), а в период адаптации дозы – 26 модификаций у 18 пациентов (35%), или за весь период – 38 модификаций у 26 пациентов (при этом, возможно, 24 из них у 12 пациентов были необоснованны). Безусловно необходимыми были 14 модификаций – у 27% пациентов за 14 недель, включая

период перевода на иное ЭСС.

В период оценки эффективности и безопасности потребовалось 12 модификаций дозы у 8 пациентов (16,9%): шесть – увеличение на 25% и шесть – уменьшение на 25%. Возможно, часть из этих изменений, выполненных в строгом соответствии с протоколом, была клинически не оправданной, поскольку за тремя из пяти увеличениями дозы последовало уменьшение дозы на следующем визите; за одним из трех уменьшений дозы последовало увеличение дозы на следующем визите. Изменения дозы за период оценки эффективности и безопасности сохранились до окончания исследования у 4 пациентов (8%), из них у двух – в сторону увеличения на 25% (4% из 51 пациента) и у двух – в сторону уменьшения на 25% (4%). Большое количество изменений в дозе ЭЭС было связано с большей вариабельностью уровня гемоглобина и в недавно опубликованном крупном исследовании из Испании [8].

Оценка безопасности

1. Нежелательные явления

За время исследования зафиксировано 4 нежелательных явления, ни одно из которых не расценено как связанное с исследуемым препаратом: обострение язвенной болезни (один пациент), острое респираторное вирусное заболевание (два пациента), обострение вторичного пиелонефрита у пациента с поликистозом почек (один пациент).

Индивидуальной непереносимости или реакций на внутривенное введение исследуемого препарата не зафиксировано.

2. Серьезные нежелательные явления

За время проведения исследования серьезных нежелательных явлений не зафиксировано. Госпитализаций пациентов по любому поводу не зарегистрировано. Летальных исходов не было.

3. Течение артериальной гипертензии.

Для целей настоящего исследования артериальная гипертензия регистрировалась при артериальном давлении выше 140 и 85 мм. рт. ст. Среди пациентов, проходивших исследование, у 16 (31%) во время скрининга зафиксирована ранее существовавшая артериальная гипертензия, которая сохранялась на протяжении исследования, ее течение не изменилось. Новых пациентов с артериальной гипертензией в ходе исследования не выявлено. Артериальное давление в период скрининга составило в среднем 127 ± 12 и 83 ± 5 мм рт. ст., а в период оценки эффективности и безопасности препарата 129 ± 10 и 82 ± 3 мм рт. ст. ($p > 0,5$). Индивидуальные изменения артериального давления составили -1 ± 4 и $+2 \pm 3$ мм рт. ст. ($p > 0,5$).

Не произошло достоверных изменений артериального давления и в подгруппе пациентов с артериальной гипертензией ($n = 16$, 31% всех пациентов). Артериальное давление в этой подгруппе в период скрининга составило в среднем 149 ± 14 и 87 ± 7 мм рт. ст., а в период оценки эффективности и безопасности препарата 151 ± 12 и 86 ± 8 мм рт. ст. ($p > 0,5$). Индивидуальные изменения артериального давления составили $+2 \pm 5$ и -3 ± 6 мм рт. ст. ($p > 0,5$).

4. Состояние сосудистого доступа

Не зафиксировано изменений в функционировании сосудистого доступа. Все пациенты получали диализ на артериовенозной фистуле. Вмешательств на артериовенозных фистулах в ходе исследования не производилось.

Заключение

В ходе проведения клинического исследования среди 51 пациента на стабильном режиме гемодиализа показано, что перевод пациентов с других эритропоэз-стимулирующих средств (Эпрекс, Рекормон) на равные дозы Эральфона®:

- не привел к изменению среднего уровня гемоглобина,
- не привел к заметной вариабельности уровня гемоглобина за период оценки эффективности и безопасности,
- не привел в ходе коррекции дозы по протоколу исследования к изменению требуемых доз ЭПО (как в отношении средних доз в группе и по подгруппам, так и при анализе индивидуальных изменений доз).

В ходе короткого исследования не зафиксировано нежелательных явлений, связанных с исследуемым препаратом. Уровни артериального давления остались стабильными, доля пациентов с артериальной гипертензией не изменилась. Не зафиксировано ухудшения функционирования сосудистого доступа для диализа. Индивидуальной непереносимости или реакций на внутривенное введение исследуемого препарата не зафиксировано.

Таким образом, исследованный отечественный препарат эритропоэтина продемонстрировал сопоставимую эффективность с оригинальными препаратами и не проявил в ходе короткого исследования снижения переносимости и безопасности. Подтверждение необходимого уровня безопасности и хорошей переносимости требуется в ходе тщательного наблюдения за продолжающимся клиническим применением препарата.

Литература

1. Anker S.D., Comin Colet J., Filippatos G. et al. FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 25. P. 2436–2448.
2. Besarab A., Bolton W.K., Browne J.K. et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. P. 584–590.
3. Besarab A., Goodkin D.A., Nissenson A.R. The normal hematocrit study – follow-up // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 4. P. 433–434.
4. Clement F.M., Klarenbach S., Tonelli M. et al. The impact of selecting a high hemoglobin target level on health-related quality of life for patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis // Arch. Intern. Med. 2009. Vol. 169. № 12. P. 1104–1112.
5. Covic A., Cannata-Andia J., Cancarini G. et al. Biosimilars and biopharmaceuticals: What the nephrologists need to know – A position paper by the ERA-EDTA Council // Nephrol. Dial. Transplant. 2008. Vol. 23. P. 3731–3737.
6. Coyne D.W. From anemia trials to clinical practice: understanding the risks and benefits when setting goals for therapy // Semin. Dial. 2008. Vol. 21. № 3. P. 212–216.
7. Coyne D.W. Influence of industry on renal guideline development // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2007. Vol. 2. № 1. P. 3–7.
8. DeFrancisco A.L., Macdougall I.C., Carrera F. et al. Intercurrent events and comorbid conditions influence hemoglobin level variability in dialysis patients // Clin. Nephrol. 2009. Vol. 71. № 4. P. 397–404.
9. Druke T.B., Locatelli F., Clyne N. et al. CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355. P. 2071–2084.
10. Eckardt K.U., Scherhag A., Macdougall I.C. et al. Left ventricular geometry predicts cardiovascular: Outcomes associated with anemia correction in CKD // J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 20. P. 2651–2660.
11. Ehrenreich H., Weissenborn K., Prange H. EPO Stroke Trial Group. Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke // Stroke. 2009. Vol. 40. № 12. P. 647–656.
12. Endre Z.H., Walker R.J., Pickering J.W. et al. Early intervention with erythropoietin does not affect the outcome of acute kidney injury (the EARLYARF trial) // Kidney Int. 2010. Vol. 77. № 11. P. 1020–1030.
13. FDA Briefing Report and Errata. Sept 2007. www.fda.gov.

14. *Heinze G., Kainz A., Horl W.H., Oberbauer R.* Mortality in renal transplant recipients given erythropoietins to increase haemoglobin concentration: cohort study // *B.M.J.* 2009. Vol. 339. P. 1010–1013.
15. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00279084?order=32> (NEPH-RODIAB2 Study)
16. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00364845?order=26> (STIMULATE Study)
17. *Kainz A., Mayer B., Kramar R. et al.* Association of ESA hypo-responsiveness and haemoglobin variability with mortality in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. May 26. [Epub ahead of print].
18. KDOQI: Anemia in CKD: 2007 update of hemoglobin target // *Am. J. Kidney. Dis.* Vol. 50. 2007. P. 471–530.
19. KDOQI: Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease // *Am. J. Kidney. Dis.* 2006. Vol. 47. P. S11–S145.
20. *Lau J.H., Gangji A.S., Rabbat C.G. et al.* Impact of haemoglobin and erythropoietin dose changes on mortality: a secondary analysis of results from a randomized anaemia management trial // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. Jun 8 [Epub ahead of print].
21. *London G.M., Zins B., Pannier B. et al.* Vascular changes in hemodialysis patients in response to recombinant human erythropoietin // *Kidney. Int.* 1989. Vol. 36. P. 878–882.
22. *Macdougall I.C., Lewis N.P., Saunders M.J. et al.* Long-term cardio-respiratory effects of amelioration of renal anaemia by erythropoietin // *Lancet.* 1990. Vol. 335. P. 489–493.
23. *McMurray J.J., Anand I.S., Diaz R. et al.* RED-HF Committees and Investigators: Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED-HF): A Phase III, anaemia correction, morbidity mortality trial // *Eur. J. Heart. Fail.* 2009. Vol. 11. № 8. P. 795–801.
24. *Mikhail A., Covic A., Goldsmith D.* Stimulating erythropoiesis: Future perspectives // *Kidney. Blood. Press. Res.* 2008. Vol. 31. P. 234–246.
25. *Nessonsen A.R.* Poster presented at 39th Annual Meeting of American Society of Nephrology, November 14–19, 2006; San Diego, Calif.
26. *Ofsthun N., Labrecque J., Lacson E. et al.* The effects of higher hemoglobin levels on mortality and hospitalization in hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2003. Vol. 63. № 5. P. 1908–1914.
27. *Palmer S.C., Navaneethan S.D., Craig J.C. et al.* Systematic Review: Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients With Chronic Kidney Disease // *Ann. Intern. Med.* 2010. May 3 [Epub ahead of print].
28. *Parfrey P.S., Foley R.N., Wittreich B.H. et al.* Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. № 7. P. 2180–2189.
29. *Pfeffer M.A., Burdman E.A., Chen C.Y. et al.* TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. № 21. P. 2019–2032.
30. *Phrommintikul A., Haas S.J., Elsik M. et al.* Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis // *Lancet.* 2007. Vol. 369. № 9559. P. 381–388.
31. *Port F.K., Pisoni R.L., Bommer J. et al.* Improving outcomes for dialysis patients in the international Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 1. P. 246–255.
32. *Schellekens H.* Biosimilar therapeutics – what do we need to consider // *NDT Plus.* 2009. Vol. 2. Suppl. 1. P. i27–i36.
33. *Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. et al.* CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. P. 2085–2098.
34. *Szczech L.A., Barnhart H.X., Inrig J.K. et al.* Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes // *Kidney Int.* 2008. Vol. 74. № 6. P. 791–798.
35. *Tonelli M., Hemmelgarn B., Reiman T. et al.* Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis // *CMAJ.* 2009. Vol. 180. № 11. P. 62–71.
36. *Walker R., Pussell B.A.* Australian Renal Anaemia Group. Fluctuations in haemoglobin levels in haemodialysis, pre-dialysis and peritoneal dialysis patients receiving epoetin alpha or darbepoetin alpha // *Nephrology (Carlton).* 2009. Vol. 14. № 7. P. 689–695.
37. *Winearls C.G., Oliver D.O., Pippard M.J. et al.* Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis // *Lancet.* 1986. Vol. 2. P. 1175–1178.
38. *Yang W., Israni R.K., Brunelli S.M. et al.* Hemoglobin Variability and Mortality in ESRD // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18. № 12. P. 3164–3170.

Получено 03.08.2010 – принято к печати 27.09.2010