

© С.П.Оранский, Л.Н.Елисеева, 2010
УДК 616.61-06:616.155.194]-08

С.П. Оранский¹, Л.Н. Елисеева¹

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ ЭРИТРОПОЭЗСТИМУЛИРУЮЩИМИ АГЕНТАМИ ПРИ РЕНАЛЬНОЙ АНЕМИИ В ДОДИАЛИЗНОМ ПЕРИОДЕ: ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ TREAT

S.P. Oranskiy, L.N. Eliseeva

THE SAFETY PROFILE OF THERAPY ERITHROPOIESIS STIMULATING AGENTS IN RENAL ANEMIA IN THE PREDIALYSIS PERIOD: THE IMPORTANCE OF TREAT STUDY

¹ Кафедра факультетской терапии Кубанского государственного медицинского университета, г. Краснодар, Россия

РЕФЕРАТ

Эритропоэзстимулирующие средства (эритропоэтины) прочно вошли в клиническую практику при лечении ренальной анемии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). В то же время, до сих пор уточняется профиль безопасности этих препаратов в зависимости от возраста, наличия сердечно-сосудистой патологии, нарушений мозгового кровообращения, сахарного диабета и некоторых других факторов. В настоящей обзорной статье приводится анализ результатов основных клинических исследований риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне терапии эритропоэтинами – CHOIR, CREATE, а также самого последнего крупномасштабного рандомизированного плацебоконтролируемого исследования TREAT (The Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy) с применением дарбэпоэтина- α при сахарном диабете, осложненном ХБП. Организаторами исследования на большой доказательной базе (4038 пациентов) было продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий по частоте основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и общей смертности, а также очень существенное увеличение частоты инсультов на фоне курса терапии дарбэпоэтином- α – до 5% против 2,6% в группе плацебо. После обнародования результатов исследования TREAT группа экспертов сообщества European Renal Best Practice обращает внимание на необходимость более пристального контроля профиля безопасности терапии эритропоэтинами у пациентов с ХБП на фоне диабетической нефропатии, особенно при наличии в анамнезе нарушений мозгового кровообращения или кардиоваскулярной патологии, с обязательным соблюдением максимальных целевых уровней гемоглобина у такого контингента больных не более 110–120 г/л.

Ключевые слова: ренальная анемия, эритропоэтины, безопасность, инсульт, кардиоваскулярная патология.

ABSTRACT

Erythropoiesis stimulating agents (erythropoietin), firmly established in clinical practice in the treatment of renal anemia in patients with chronic kidney disease (CKD). At the same time, still be confirmed the safety profile of these drugs, depending on age, presence of cardiovascular disease, cerebrovascular events, diabetes and some other factors. In this review article an analysis of the results of major clinical studies of risk of adverse cardiovascular events during therapy with erythropoietin - CHOIR, CREATE, and the most recent large-scale randomized, placebo-controlled study TREAT (The Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy) with darbepoetin- α in diabetes mellitus complicated by chronic kidney disease are discussed. The organizers of the study on a large evidence base (4,038 patients) demonstrated no statistically significant differences in the frequency of major adverse cardiovascular events and total mortality, as well as a very significant increase in the incidence of stroke on a background therapy darbepoetin- α – up to 5% vs 2.6% in the placebo group. After the results of the study group of experts TREAT Community European Renal Best Practice highlights the need to more closely monitor the safety profile of treatment with erythropoietin in patients with CKD on the background of diabetic nephropathy, especially with a history of stroke or cardiovascular disease, subject always to the maximum target levels hemoglobin in this patient population no more than 110–120 grams per liter.

Key words: renal anemia, erythropoietin, safety, stroke, cardiovascular pathology.

В течение последних лет мировое нефрологическое сообщество выработало основные методические подходы к определению анемии при хронической

Оранский С.П. 350061, г. Краснодар. E-mail: s_oransky@inbox.ru

ческой болезни почек (ХБП), а также к принципам ее коррекции эритропоэзстимулирующими агентами (препаратами эритропоэтинов), что нашло отражение в соответствующих документах: в США

– KDOQI Guidelines about anemia (2006) [1], в Европе – Anaemia Working Group of European Renal Best Practice Guidelines (2004) [2], а в РФ – в Российских Национальных рекомендациях по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек (2006) [3].

Согласно этим документам, наличие ренальной анемии устанавливается при уровне гемоглобина менее 120 г/л у женщин и менее 135 г/л у мужчин. Основным критерием для назначения эритропоэтинов при ХБП является наличие ренальной анемии с уровнем гемоглобина менее 110 г/л. Целевыми уровнями при терапии эритропоэзстимулирующими агентами определены показатели гемоглобина 110–120 г/л и не более 130 г/л. В настоящее время не вызывает сомнения способность основных эритропоэзстимулирующих средств адекватно корригировать уровень гемоглобина при ХБП, а также улучшать прогноз пациентов. В то же время, нужно отметить, что имеются некоторые противоречия при оценке частоты сердечно-сосудистых осложнений в различных группах пациентов в зависимости от возраста, наличия сердечно-сосудистой патологии, нарушений мозгового кровообращения, сахарного диабета и некоторых других факторов.

Одним из первых крупных исследований, в которых была продемонстрирована неоднородность риска развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии эритропоэтинами, явилось исследование CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) с эпоэтином- α , в которое было включено 1432 пациента с ХБП [4]. По результатам CHOIR было установлено, что в группе пациентов с достигнутым целевым уровнем гемоглобина более 126 г/л неблагоприятные сердечно-сосудистые события (фатальные осложнения, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и нарушения мозгового кровообращения) регистрировались в среднем на 34% чаще, чем в группе с целевым уровнем гемоглобина 113 г/л. Именно после получения результатов этого исследования рекомендации NKF-KDOQI по целевым уровням гемоглобина в 2007 г. были пересмотрены до 110–120 г/л («с ограничением намеренного повышения до 130 г/л») [5], аналогичные дополнения были включены и в рекомендации European Renal Best Practice [6].

В другом клиническом исследовании CREATE (Cardiovascular Reduction Early Anemia Treatment Epoetin beta) у 603 пациентов с ХБП оценивались практически те же конечные точки, что и в CHOIR [7]. При этом, в отличие от CHOIR, была продемонстрирована безопасность эпоэтина- β при достижении различных целевых уровней гемоглобина

– как для 105–115 г/л, так и для 130–150 г/л с отсутствием значимых различий по частоте сердечно-сосудистых событий и смертности. Возможное объяснение различий результатов этих двух крупных исследований может быть связано с довольно существенными отличиями клинических характеристик групп пациентов с ХБП, получавших терапию эритропоэтинами – преобладающий контингент пациентов старше 60 лет с наличием сахарного диабета и выраженной сердечно-сосудистой патологией в исследовании CHOIR и соответственно значительно меньшая ее частота – в CREATE.

Одним из последних завершенных крупнейших исследований безопасности и эффективности эритропоэтинов при додиализной ХБП явилось рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование TREAT (The Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy), проводившееся в 623 центрах в 24 странах мира (в том числе и в России) и завершенное в конце 2009 г. [8]. Основной целью исследования TREAT была проверка гипотезы о возможном положительном влиянии дарбэпоэтина- α (аранесп, Amgen) на неблагоприятные исходы и качество жизни у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД типа 2) с наличием ХБП. В это исследование было включено 4038 пациентов с СД типа 2 с додиализной ХБП (медиана СКФ 34 мл/мин) с рандомизацией на две группы – группа, получавшая дарбэпоэтин- α (2012 человек), и группа плацебо (2026 человек).

Группы пациентов имели медиану возраста 68 лет, стаж диабета – 15,3 и 15,8 года, общую частоту сердечно-сосудистой патологии – 64 и 66,9%, ИБС – 43,2 и 45,5%, ХСН – 31,5 и 35,2%, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе – 11,5 и 10,7% при применении дарбэпоэтина- α и плацебо соответственно. Исходный уровень гемоглобина составил 105 (98–111) и 104 (98–109) г/л в группе дарбэпоэтина и плацебо соответственно, т.е. отмечалась легкая степень анемии. В качестве первичных конечных точек оценивались: общая и отдельная частота следующих событий: смерть, нефатальный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, инсульт и госпитализация по поводу ишемии миокарда. Отдельно регистрировалась частота наступления конечной (диализной) стадии ХБП.

Дарбэпоэтин- α применялся по традиционной схеме, целевой показатель гемоглобина был достигнут при использовании средней дозы препарата 176 мкг в месяц. В группе с использованием дарбэпоэтина- α был достигнут средний уровень гемоглобина 125 г/л после трех месяцев лечения и

вплоть до окончания исследования (общая продолжительность периода наблюдения составила 29,1 мес).

Суммарная общая частота смертельных исходов и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составила 31,4% в группе дарбэпоэтина- α и 29,7% – в группе плацебо ($p=0,41$), частота наступления конечной стадии ХБП также значимо не различалась – 32,4 и 30,5% соответственно. Определенной сенсацией стал показатель частоты нефатальных инсультов, который в группе дарбэпоэтина- α с очень высокой достоверностью ($p<0,001$) почти в два раза превышал значение в группе плацебо – 101 пациент (5%) против 53 (2,6%)! На фоне применения дарбэпоэтина- α также была отмечена большая частота венозных тромбозов – у 2% пациентов против 1,1% в группе плацебо ($p=0,02$) и артериальных тромбозов – 8,9 против 7,1% ($p=0,04$) соответственно.

В обсуждении результатов исследования TREAT его авторы указывают, что полученные данные по увеличению частоты инсультов на фоне терапии дарбэпоэтином- α , безусловно, являются клинически важными, поскольку они не фиксировались ни в предыдущих исследованиях, ни в метаанализах. В то же время, необходимо обратить внимание на следующие моменты: в исследовании TREAT включались только больные сахарным диабетом типа 2 пожилого возраста с выраженным сердечно-сосудистым риском, но с легкой степенью анемии, в отличие от контингента пациентов в CHOIR и CREATE. Таким образом, кажущееся противоречие между TREAT и двумя другими крупными исследованиями эффективности эпоэтинов при ХБП может быть объяснено именно этими важными фактами, что, конечно же, не умаляет его значимости.

Учитывая особую важность исследования TREAT для реальной клинической практики, в журнале *Nephrology Dialysis Transplantation* в 2010 г. была обозначена особая позиция экспертов сообщества European Renal Best Practice [9]. В частности, обращено внимание, что примерно половина пациентов в группе плацебо в этом исследовании из этических соображений при уровне гемоглобина ниже 90 г/л получали лечение очень малыми дозами дарбэпоэтина- α с отменой препарата сразу же после превышения этого уровня. Кроме того, пациентам в группе плацебо несколько более часто назначались препараты железа, а также проводились гемотранфузии. В связи с этим показатель гемоглобина в группе плацебо увеличился от 104 г/л исходно до 112 г/л к окончанию исследования. Указанные факты могут ставить под

некоторое сомнение абсолютные различия групп, хотя, по-видимому, учитывая современный уровень знаний по проблеме и этические аспекты, становится малореальным планирование исследования с формированием плацебо-групп без коррекции анемии.

Анализ результатов исследования TREAT совершенно определенно демонстрирует необходимость большой осторожности при терапии анемии при ХБП с выполнением всех существующих рекомендаций, а также индивидуальной оценкой риска осложнений у конкретного больного. Экспертами European Renal Best Practice были отмечены также необычно высокие средние дозы дарбэпоэтина- α , использовавшиеся в исследовании TREAT – 175 мкг в месяц, превышавшие в несколько раз дозы для аналогичных целевых групп пациентов в Европе, в связи с чем подчеркнута необходимость дальнейшего сравнительного анализа неблагоприятного влияния различных доз эритропоэстимулирующих агентов.

В выводах к своим комментариям экспертным сообществом European Renal Best Practice рекомендовано обратить пристальное внимание нефрологов на контингент больных с диабетической нефропатией, осложненных ХБП, особенно с анамнезом нарушений мозгового кровообращения или сердечно-сосудистой патологии. У этих пациентов, вероятно, наиболее целесообразен целевой уровень гемоглобина в пределах 110–120 г/л «при соблюдении баланса риск–польза терапии». Интересно, что в западной медицинской практике в настоящее время при принятии решения нефрологом о назначении терапии эритропоэтинами считается обязательным получение отдельного информированного согласия пациента после обсуждения ее необходимости и потенциальных рисков.

Учитывая изложенные факты, не вызывает сомнения необходимость дальнейшего обсуждения проблемы оптимизации и повышения безопасности терапии эритропоэстимулирующими агентами при ХБП, в связи с чем запланированы или выполняются новые клинические исследования. После получения комплекса новых данных экспертами European Renal Best Practice под эгидой KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) планируется ревизия существующих рекомендаций по лечению анемии при ХБП, новая редакция которых должна появиться в 2011 г.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: S1-S146

2. Locatelli F, Aljama P, Barany P et al. European Best Practice Guidelines Working Group Revised European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: ii1-ii47

3. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. *Анемия* 2006 (3): 3-19

4. Singh AK, Szczech L, Tang KL et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355:2085-2098

5. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 471-530

6. Zoccali C, Abramowicz D, Cannata-Andia JB et al. European Best Practice Guidelines; European renal best

practice. European best practice quo vadis? From European Best Practice Guidelines (EBPG) to European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2162-2166

7. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Eng J Med* 2006; 335: 2071-2084

8. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019-2032

9. Locatelli F, Aljama P, Canaud B. Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp® Therapy (TREAT) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2846-2850

Поступила в редакцию 15.09.2010 г.

Принята в печать 17.11.2010 г.