

# Оценка безопасности и лечебной эффективности нового отечественного средства, стимулирующего эритропоэз (эпоэтин $\beta$ ), у больных, находящихся на программном гемодиализе

*Л.С. Бiryukova, А.И. Ушакова, Н.И. Камшилова, И.В. Осе, А.В. Акимов, Т.Ф. Скобелева, А.Л. Бадмаев*

*Городская клиническая больница № 52, Москва; ООО «Фармапарк», Москва*

## Evaluation of safety and therapeutic efficacy of a new erythropoiesis stimulating epoetin $\beta$ product in maintaining stable target hemoglobin level in patients on chronic hemodialysis

*L.S. Biryukova, A.I. Ushakova, N.I. Kamshilova, I.V. Ose,*

*A.V. Akimov, T.F. Skobeleva, A.L. Badmayev*

*City clinical hospital № 52, Moscow; Pharmapark LLC, Moscow*

**Ключевые слова:** нефрогенная анемия, эритропоэтин, биоаналоги, Эпостим.

В ходе открытого клинического исследования 31 гемодиализный пациент был переведен с терапии препаратами рч-ЭПО иных производителей на равные дозы препарата ЭПОСТИМ® – нового препарата эритропоэтина, произведенного из собственной фармсубстанции «Фармапарк» (Россия). Исследование показало полную адекватность проводимой анти-анемической терапии в сопоставимых дозах и сохранение стабильного уровня гемоглобина. В течение исследования не возникло необходимости возврата пациентов на предшествующий препарат. Нежелательных явлений, связанных с применением препарата (внутривенно), индивидуальной непереносимости или реакций на введение не выявлено.

In an unmasked study 31 hemodialysis patients were transferred from rh-EPO products of other manufacturers to the equal doses of EPOSTIM®, a new erythropoietin product manufactured by Pharmapark LLC (Russia) from in-house produced pharmacological substance. The study has demonstrated that the alternative antianemic therapy in comparable doses is adequate and maintains stable hemoglobin level. In the course of the study none of the patients had to be switched back to the original therapy. No adverse effects attributable to the product, individual intolerance or local reactions were observed.

**Key words:** renal anemia, erythropoietin, biosimilars, Epostim.

Анемия является наиболее ранним и частым осложнением хронической болезни почек (ХБП) [4]. Снижение гемоглобина (Hb) менее 120 г/л, а именно такой уровень Hb принят ВОЗ в качестве критерия диагностики анемии, может возникнуть уже при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 60 мл/мин [1, 8]. Частота анемии нарастает по мере дальнейшего снижения СКФ и к началу заместительной почечной терапии выявляется у подавляющего большинства больных [2].

Анемия любого генеза сопровождается ухудшением ка-

чества жизни – снижением толерантности к физическим нагрузкам, слабостью, нарушением когнитивных способностей, более частыми болезнями, сексуальными дисфункциями. При анемии хронической почечной недостаточности (ХПН) в 20–30 раз возрастает кардиоваскулярная летальность (КВЛ).

У диализных больных КВЛ в десятки раз выше, чем в общей популяции [7]. Риск летального исхода увеличивается при нарастании степени анемии [12]. И после трансплантации почки при длительно сохраняющейся анемии риск реципиента умереть (в четверти случаев от кардиоваскулярного заболевания – КВЗ), а также потерять почечный

трансплантат и возобновить лечение диализом почти в 2,5 раза выше, чем в отсутствие анемии [11].

Таким образом, с одной стороны, анемия является симптомом ХПН и в то же время фактором неблагоприятного прогноза в отношении выживаемости как диализных пациентов, так и реципиентов с трансплантированной почкой. С другой стороны, с увеличением продолжительности жизни человека ХБП могут стать пандемией, при этом возрастает доля сосудистых поражений – диабетической нефропатии, гипертонического нефроангиосклероза, ишемической нефропатии с последующим развитием почечной недостаточности и нефрогенной анемии [5]. Поэтому коррекция анемии является и, вероятно, долгое время будет оставаться актуальной проблемой.

Установлено, что основным патогенетическим механизмом нефрогенной анемии является дефицит эндогенного эритропоэтина – гликопротеина, который регулирует скорость образования предшественников эритроцитов и вырабатывается, главным образом, интерстициальными фибробластами почек. При воспалительных заболеваниях, склеротических изменениях в почках уменьшается и количество интерстициальных фибробластов, и выработка эритропоэтина (ЭПО). При уремии концентрация ЭПО в крови больных ХПН во много раз ниже, чем у больных с такой же выраженностью анемии другой природы [3].

В чистом виде эндогенный ЭПО был получен в 1977 г. [10]. В 1985 г. при анемии ХПН впервые был применен рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рч-ЭПО) [6]. В 1990 г. лицензирован первый лекарственный препарат на основе генно-инженерного ЭПО.

До ЭПО проблема лечения нефрогенной анемии решалась, главным образом, путем гемотрансфузий, применения препаратов железа и андрогенов. Внедрение в клиническую практику рч-ЭПО изменило подход к коррекции анемии. Результаты многих рандомизированных исследований продемонстрировали, что применение ЭПО позволяет устранить анемический синдром, улучшить качество жизни и значительно уменьшить потребность в гемотрансфузиях, а также несколько снизить КВЛ.

И хотя за истекшие 20 лет накоплен большой опыт по применению рч-ЭПО не только у больных ХПН, но и при анемиях, сопровождающих многие хронические заболевания, необходимость оптимизировать коррекцию анемии сохраняется. По-прежнему обсуждаются вопросы об уровне целевого Hb и стабильности его поддержания. В соответствии с ERBP, 2009 [9] уровень целевого Hb для всех больных должен лишь несколько превышать 110 г/л, а необходимость более высоких значений Hb должна определяться у каждого пациента индивидуально. Для больных с КВЗ или сахарным диабетом рекомендуется поддерживать Hb на уровне менее 120 г/л, в то время как у пациентов без сопутствующих коморбидных состояний нормализация уровня Hb улучшит качество жизни и, возможно, снизит риск возникновения побочных осложнений анемии. Вариабельность уровня Hb также сопровождается ростом кардиоваскулярных осложнений (в частности ГЛЖ, внезапной смертью) [13].

Кроме того, в настоящее время истекает срок лицензии нативных препаратов. Создаются биоаналоги средств, стимулирующих эритропоэз (ССЭ), – эритропоэтины, одним из которых является отечественный препарат ЭПОСТИМ®.

**Целью** работы явилась оценка результатов внутривенного применения для коррекции анемии у диализных

больных отечественного ССЭ препарата ЭПОСТИМ®.

ЭПОСТИМ® – эпоэтин бета, производится фармацевтическим предприятием «Фармапарк», входящим в группу компаний «Биопроект». ЭПОСТИМ – рч-ЭПО, идентичный эндогенному ЭПО, состоит из 165 аминокислот в той же последовательности, с молекулярной массой около 30 кДа. Период полувыведения при внутривенном введении составляет 5–6 часов, при подкожном введении удлинняется до 16–24 часов. Выпускается в ампулах с дозой 1, 2, 4, 5, 10 тыс. МЕ в 1 мл. Зарегистрирован в России в 2007 г.

## Материалы и методы

В данном клиническом исследовании принял участие 31 взрослый пациент: 20 мужчин (64,5%) и 11 женщин (35,5%) в возрасте от 26 до 82 лет ( $57,3 \pm 16,6$ ) с установленным диагнозом «хроническая болезнь почек, терминальная хроническая почечная недостаточность, нефрогенная анемия».

У 8 из 31 пациента (25,8%) исходным заболеванием, приведшим к развитию ХПН, был гломерулонефрит (у 6 – хронический, у 2 – быстро прогрессирующий), у 5 (16,1%) – гипертоническая болезнь, по 4 человека (12,9%) страдали сахарным диабетом, нефропатией неясного генеза и почечнокаменной болезнью (из них у 3 – пиелонефрит, у 1 – состояние после резекции единственной почки), у 3 (9,6%) – аномалия развития мочевыводящих путей, хронический пиелонефрит, по одному пациенту – гранулематоз Вегенера, заболевание предстательной железы с обтурационной нефропатией, поликистоз печени и почек. Из сопутствующих заболеваний отмечены патология сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения II ФК, атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз сосудов сердца, нижних конечностей), желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, вне обострения; хронический калькулезный холецистит, хронический гепатит В и С, хронический гастродуоденит, хронический эрозивный гастрит), патология бронхолегочной системы (хронический бронхит). Ни у кого из пациентов в течение 4 месяцев, предшествующих исследованию, не зарегистрировано кровотечение.

Длительность лечения гемодиализом варьировала от 1,5 до 17 лет. У всех пациентов проводилось по 3 сеанса гемодиализа в неделю продолжительностью 4–5 часов, КТ/В составляла 1,25/1,82.

Пациентам, включенным в исследование, препарат ЭПОСТИМ® вводился внутривенно (предложено выпускающим предприятием). Начальная доза и кратность введения препарата ЭПОСТИМ® были аналогичны дозе и кратности введения предшествующего препарата рч-ЭПО, при введении которых сохранялись стабильные целевые значения гемоглобина в течение не менее 4 недель до начала исследования. Все пациенты в течение исследования получали Венофер 100 мг/нед внутривенно.

Перед включением в исследование и затем каждые две недели проводился клинический осмотр, в ходе которого контролировались: масса тела, температура тела, артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыханий, регистрировались жалобы и клинические показатели. Во время клинического осмотра также оценивались клинические проявления анемии (слабость, утомляемость, головокружение, одышка при физической нагрузке, миалгии, сердцебиение, нарушение менструального цикла, бледность

кожи и слизистых оболочек, приглушенность тонов сердца, систолический шум) и лабораторные показатели (уровень гемоглобина).

Каждые 4 недели проводился развернутый клинический анализ крови с определением эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, цветового показателя, ретикулоцитов, лейкоцитов и тромбоцитов; с целью контроля показателей обмена железа и мониторинга развития побочных эффектов определялись уровни сывороточного железа, ферритина, трансферрина и коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ); кроме того, выполнялся биохимический анализ крови с определением общего белка и альбумина, непрямого и прямого билирубина, аминотрансфераз, калия, натрия, кальция, фосфора.

В течение исследования коррекцию дозы препарата ЭПОСТИМ® в случае необходимости проводили согласно инструкции по медицинскому применению.

Общее время лечения составляло 90 дней. Пациенты, участвовавшие в исследовании, находились под наблюдением врача в течение всего исследования.

### Результаты исследования

По результатам клинического и биохимического анализов крови у всех пациентов на начало исследования зарегистрировано отсутствие признаков железодефицита (сывороточное железо  $12,7 \pm 2,7$  мкмоль/л, ферритин  $407,6 \pm 258,9$  мкг/л, трансферрин  $202,7 \pm 107,5$  ммоль/л, КНТЖ  $27,7 \pm 6,4\%$ ), адекватная функция печени и лабораторные признаки терминальной почечной недостаточности.

К началу исследования уровень Hb колебался от 84 до 126 г/л, в среднем по группе  $101,42 \pm 9,19$  г/л. При анализе средних значений показателей Hb в целом по группе видно, что уже к 4-й неделе лечения препаратом ЭПОСТИМ® уровень Hb статистически значимо ( $p = 0,039$ ) повышается по сравнению с началом исследования до  $108,37 \pm 15,49$  г/л, а с 6-й недели – статистически достоверно ( $p < 0,01$ ) до  $108,17 \pm 12,54$  г/л, и остается стабильным в течение всего исследования, составляя  $110,83 \pm 13,19$ ;  $114,78 \pm 13,14$  и  $120,00 \pm 11,60$  г/л на 8, 10 и 13-й неделе исследования соответственно (рис. 1).

К 4-й неделе применения препарата ЭПОСТИМ® у 16 пациентов был достигнут целевой уровень Hb  $110-130$  г/л. У 2 пациентов, досрочно закончивших исследование на 4-й неделе, целевой Hb достигнут не был, однако у них также наблюдалось повышение концентрации Hb с 90 до 95 и 96 г/л соответственно, что свидетельствует о положительном эффекте препарата.

Средние недельные дозы препарата ЭПОСТИМ®, потребовавшиеся для достижения указанного результата, показаны на рис. 2.

К 13-й неделе исследования наблюдалось статистически достоверное ( $p < 0,01$ ) увеличение содержания ретикулоцитов в периферической крови с  $8,58 \pm 2,59$  до  $10,54 \pm 1,28\%$ . Увеличение уровня ретикулоцитов свидетельствует о подтвержденном специфическом действии препарата ЭПОСТИМ® (рис. 3).

У всех пациентов отмечено также увеличение числа эритроцитов и показателя гематокрита, увеличение также статистически достоверно (рис. 4).

У всех пациентов на фоне применения препарата ЭПОСТИМ® отмечено уменьшение клинических проявлений

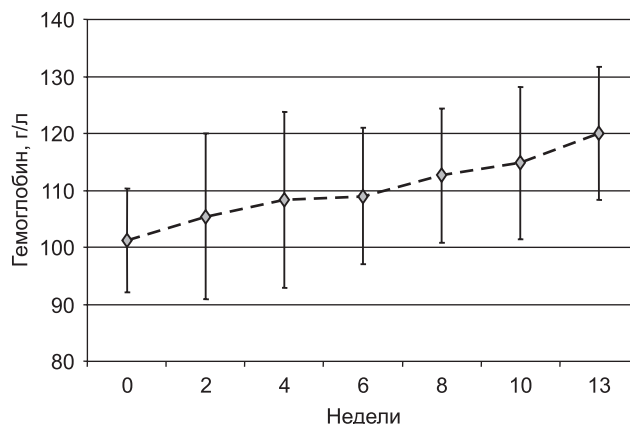


Рис. 1. Динамика уровня гемоглобина в течение исследования

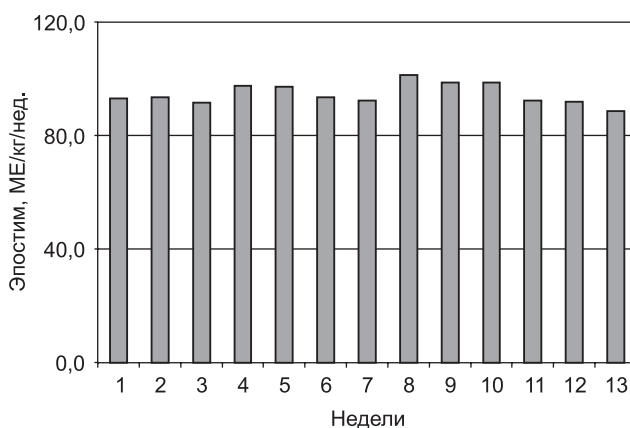


Рис. 2. Средняя недельная доза Эпостима в течение исследования

анемии, таких как слабость, головокружение, бледность кожных покровов, бледность слизистых (рис. 5).

Антианемический эффект препарата ЭПОСТИМ® является дозозависимым. Коррекция дозы препарата проведена у 11 больных. При достижении максимального целевого показателя Hb 130 г/л четверым больным была произведена отмена препарата. При отмене препарата ЭПОСТИМ® антианемический эффект сохранялся в течение значительного времени, от 6 недель и более. У 7 больных для поддержания стабильного уровня Hb потребовалось увеличение дозы препарата.

В течение всего исследования не было потребности в переливании эритроцитарной массы ни у одного пациента.

Пациенты, включенные в исследование, были переведены с других препаратов рч-ЭПО на ЭПОСТИМ®, в том числе 21 пациент – с препарата эпокрин, 3 пациента – с препарата мирцера, по 2 пациента – с препаратов аранесп, рекормон и эритрогимин, один пациент ранее получал препарат эпекс. Замена препаратом ЭПОСТИМ® других препаратов рч-ЭПО в сопоставимых дозах позволяла сохранять стабильные уровни гемоглобина. В течение исследования не возникло необходимости возврата пациента на предшествующий препарат рч-ЭПО.

Исследование показало полную адекватность проводимой антианемической терапии при переводе с препаратов рч-ЭПО иных производителей на препарат ЭПОСТИМ®.

В течение исследования пациенты, страдающие гипер-

тонической болезнью, получали рутинную комбинированную антигипертензивную терапию. Не было зафиксировано каких-либо гемодинамических симптомов, потребовавших назначения терапии, превышающей обычную для данной категории пациентов. Повышение артериального давления

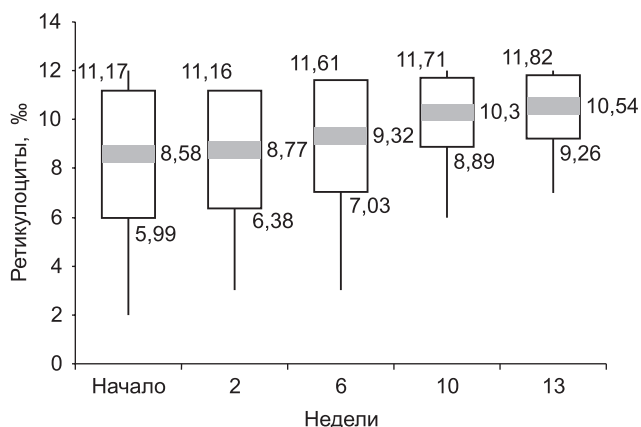


Рис. 3. Динамика концентрации ретикулоцитов в течение исследования

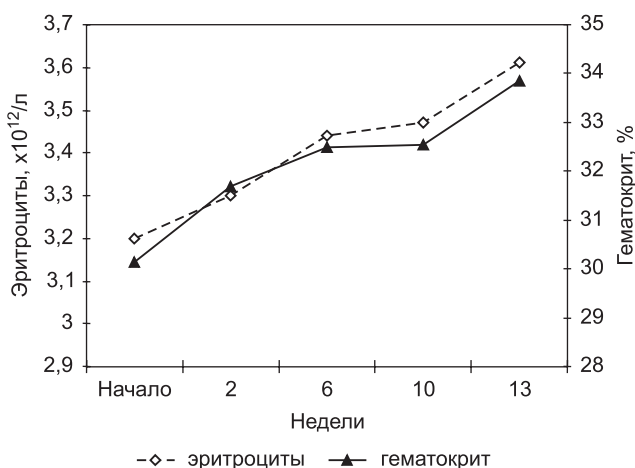


Рис. 4. Динамика числа эритроцитов и гематокрита в течение исследования

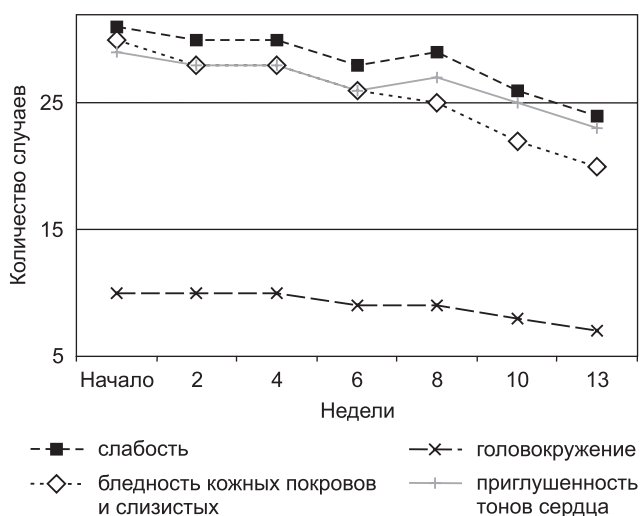


Рис. 5. Динамика клинических проявлений анемии

в течение исследования было зарегистрировано только у пациентов, страдающих гипертонической болезнью, и было связано с основным заболеванием (табл. 1).

Нежелательных реакций и серьезных нежелательных реакций не зарегистрировано. Аллергических реакций на введение препарата ЭПОСТИМ® у пациентов не отмечалось. Отмечается хорошая переносимость препарата ЭПОСТИМ®.

В течение исследования не было зарегистрировано достоверных изменений уровня тромбоцитов, лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (табл. 2).

Объективно при исследовании биохимических показателей у пациентов, получавших препарат ЭПОСТИМ®, статистически достоверных различий значений билирубина, трансаминаз, мочевины, креатинина и электролитов до и после исследования не зарегистрировано. Статистически достоверное увеличение сывороточного железа связано с предусмотренным протоколом парентеральным введением препаратов железа (табл. 3).

У всех пациентов, получавших препарат ЭПОСТИМ®, не было зарегистрировано значимых и стабильных изменений показателей пульса и частоты дыхания. Температура тела у всех пациентов находилась в пределах нормальных значений.

### Обсуждение

ЭПОСТИМ® при внутривенном введении оказался столь же эффективным в отношении коррекции анемии у большинства диализных больных, как и другие ЭПО (эпокрин, аранесп, эпрекс – эритропоэтины альфа; рекормон, эритрогим – эритропоэтины бета; мирцера – эпоэтин бета (метоксиполиэтиленгликоль)).

При смене предшествующего ЭПО на ЭПОСТИМ® в аналогичной дозе уровень гемоглобина оставался либо стабильным, либо достигались более высокие значения (в среднем был достигнут целевой уровень гемоглобина). Только у 7 больных (22%) для поддержания стабильного уровня гемоглобина потребовалось увеличение дозы пре-

Таблица 1  
Динамика артериального давления в течение исследования

Недели	Артериальное давление, мм рт. ст.	
	систолическое	диастолическое
Начало	137,82 ± 24,48	75,18 ± 10,67
13	141,09 ± 25,45	76,09 ± 13,14

Таблица 2  
Средние значения тромбоцитов, лейкоцитов и СОЭ в течение исследования

	Неделя	Значение	p
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	Начало	209,00 ± 49,25	
	13	220,75 ± 55,31	0,417
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	Начало	6,20 ± 1,49	
	13	6,03 ± 1,34	0,650
СОЭ, мм/ч	Начало	29,77 ± 16,57	
	13	27,38 ± 14,08	0,565

Таблица 3  
Динамика биохимических показателей

Показатель	Неделя	Значение	p
Белок, г/л	0	72,84 ± 4,5	
	13	74,78 ± 2,47	0,067
Альбумин, г/л	0	39,9 ± 2,4	
	13	40,39 ± 3,2	0,524
Билирубин непрямой, ммоль/л	0	9,85 ± 3,85	
	13	9,42 ± 3,35	0,670
АЛТ, ЕД/л	0	22,76 ± 9,89	
	13	27,96 ± 34,32	0,426
АСТ, ЕД/л	0	23,63 ± 9,54	
	13	20,96 ± 11,51	0,356
Мочевина, ммоль/л	0	19,43 ± 4,91	
	13	19,89 ± 4,47	0,728
Креатинин, мкмоль/л	0	799,74 ± 185,63	
	13	830,43 ± 177,24	0,543
Натрий, ммоль/л	0	137,58 ± 1,63	
	13	137,83 ± 0,94	0,521
Кальций, ммоль/л	0	2,38 ± 0,2	
	13	2,33 ± 0,26	0,468
Фосфор, ммоль/л	0	1,88 ± 0,41	
	13	1,9 ± 0,36	0,845
Калий, ммоль/л	0	4,9 ± 0,53	
	13	5,04 ± 0,37	0,260
Железо сыворотки, мкмоль/л	0	12,76 ± 2,66	
	13	15,61 ± 3,27	0,001
Ферритин, мкг/л	0	407,59 ± 258,93	
	13	514,04 ± 260,4	0,237
Трансферрин, ммоль/л	0	202,33 ± 107,51	
	13	216,33 ± 52,05	0,670
КНТЖ, %	0	27,73 ± 6,38	
	13	32,63 ± 7,18	0,036

парата. Таким образом, как и на фоне других эритропоэтинов, на фоне применения препарата ЭПОСТИМ® также выявляется небольшая вариабельность уровня достигнутого гемоглобина, однако у всех больных при соответствующей корректировке дозы препарата согласно инструкции медицинского применения уровень гемоглобина сохранялся в целевом коридоре.

Индивидуальной непереносимости или реакций на введение исследуемого препарата на протяжении всего исследования не зафиксировано.

### Выводы

Препарат ЭПОСТИМ® при внутривенном введении эффективен в поддержании стабильного уровня гемогло-

бина, достигнутого введением других препаратов ЭПО при лечении нефрогенной анемии у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, позволяет достичь и сохранять стабильные уровни целевого гемоглобина. При применении препарата ЭПОСТИМ® наблюдается статистически достоверное увеличение уровня гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов, гематокрита, что свидетельствует о выраженном гемопозитическом действии препарата.

Применение ЭПОСТИМА в лечении пациентов, находящихся на программном диализе, показало сопоставимую эффективность и безопасность исследуемого препарата с другими препаратами ЭПО (биоаналогами и оригинальными препаратами).

### Литература

1. *Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону* / М.: Практика, 2002. Т. 1. 1507 с.
2. *Добронравов В.А., Смирнов А.В.* Анемия и хроническая болезнь почек // *Анемия*. 2005. №2. С. 2–8.
3. *Ермоленко В.М., Иващенко М.А.* Уремия и эритропоэтин. М.: 2001. 153 с.
4. *Carrera F., Disney A., Molina M.* Extended dosing intervals with erythropoiesis – stimulating agents in chronic kidney disease: a review of clinical data // *NDT*. 2007. Vol. 22 (suppl. 4). P. 19–30.
5. *Coresh J., Selvin E., Lesley A.S. et al.* Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States // *JAMA*. 2007. Vol. 298 (17). P. 2038.
6. *Eschbach J.W. et al.* Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease // *Ann. Intern. Med.* 1989. Vol. III. P. 992–1000.
7. *Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al.* The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease // *Am J Kidn Dis.* 1996. Vol. 28. P. 53–61.
8. *Hori W.H. et al.* OPTA: optimal treatment of anemia in patients with chronic kidney disease // *NDT*. 2007. Vol. 22 (suppl. 3). P. 20–26.
9. *Locatelli F., Covic A., Eckardt K. et al.* Anemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anemia Working group of European Renal Best Practice (ERBP) // *NDT*. 2009. Vol. 24. P. 348–354.
10. *Miyake T., Kung C.K., Goldwasser E.* Purification of human erythropoietin // *J. Biol. Chem.* 1977. Vol. 252. P. 5558–5564.
11. *Molnar M.Z. et al.* Anemia is associated with Mortality in Kidney transplanted patients – a prospective cohort study // *Am J Transpl.* 2007. Vol. 7. P. 818–824.
12. *Valderrabano F., Jofre R., Lopez-Gomez J.M.* Quality of life in end-stage renal disease patients // *Am J Kidn. Dis.* 2001. Vol. 38. P. 443–464.
13. *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.

Дата получения статьи: 25.03.2011  
Дата принятия к печати: 21.04.2011