

177. Yokoyama M, Tabori C, Miller E, Hogberg M. The effects of antibiotics in the weanling pig diet on growth and the excretion of volatile phenolic and aromatic bacterial metabolites. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 1417–1424.

178. Yokozawa T, Mo ZL, Oura H. Comparison of toxic effects of methylguanidin, guanidinosuccinic acid and creatinine in rats with adenin-induced chronic renal failure. *Nephron* 1989; 51: 388–392.

179. Young G, Woodrow G, Kendall S. et al. Increased plasma lepton/fat ratio in patients with chronic renal failure: a cause of malnutrition? *NDT* 1997; 12: 2318–2323.

180. Yu X, Li Y, Xiong Y. Increase of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in serum of high cholesterol fed rabbits. *Life Sci* 1994; 54: 753–758.

181. Zoccali C, Bode-Beger S, Mallamaci F. et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2113–2117.

182. Zoccali C, Benedetto F, Maas R. et al. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 490–496.

183. Zoccali C, Mallamaci F, Mass R. et al. Left ventricular hypertrophy, cardiac remodeling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 339–345.

184. Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and uremic toxin coming of age? *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 186–202.

Мирцера – новая эра в лечении ЭПО-дефицитной анемии

(Обзор литературы)

В.Ю. Шило

**Центр диализа при ГКБ № 20, кафедра нефрологии ФПДО МГМСУ,
Рабочая группа по анемии, г. Москва**

Mircera – new era in the management of EPO-deficiency anemia

Review

V.Yu. Shilo

Ключевые слова: ХБП, терминальная ХПН, эпоэтин бета, нефрогенная анемия, CERA (continuous erythropoietin receptor activator).

Введение

Анемия почечного генеза, или нефрогенная анемия, наблюдается у подавляющего большинства пациентов на диализе и имеет многофакторный генез, характеризующийся главным образом сочетанием дефицита продукции эндогенного эритропоэтина (ЭПО), источника доступного для эритропоэза пула железа и резистентности костного мозга к действию ЭПО. Еще пару десятилетий назад единственным методом лечения анемии у больных на гемодиализе были повторные многократные гемотрансфузии. Переливая ежемесячно от одной до нескольких доз эритроцитарной массы гемодиализному больному, временно удавалось поднять уровень гемоглобина до 7–9 г/дл, однако при частых задержках с переливанием очередной порции крови его значение быстро снижалось до исходного (6–7 г/дл и даже меньше). Наряду с риском аллергических, анафилактических и посттрансфузионных реакций переливание крови приводило к перегрузке больных железом, распространению переносимой с кровью парентеральной вирусной инфекции (гепатиты В и С, ВИЧ и др.) и НЛА-иммунизации больных, что ухудшало результаты последующей трансплантации почки.

Внедрение в клиническую практику препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) революционным образом изменило стратегию лечения нефрогенной анемии и позволило практически отказаться от гемотрансфузий в лечении стабильных пациентов на хроническом диализе [8]. Препараты рчЭПО оказались высокоэффективными средствами коррекции почечной анемии у большинства пациентов, а наиболее частой причиной резистентности к ним оказался функциональный (реже абсолютный) дефицит железа, преодолеваемый совместным назначением рчЭПО и внутривенных препаратов железа [1]. Первые результаты применения рчЭПО продемонстрировали, что их назначение позволяет не только устранить анемический синдром и уменьшить потребность в гемотрансфузиях, но и снизить заболеваемость и смертность больных за счет профилактики сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений. Наряду с этим коррекция анемии препаратами рчЭПО повышает качество жизни, улучшает когнитивные функции, сексуальную активность и способствует сохранению трудоспособности как у пациентов на диализе, так и в преддиализных стадиях хронической болезни почек (ХБП), что, несомненно, имеет важное медико-социальное значение [1].

E-mail: nephrolog@mail.ru

Фармакология средств, стимулирующих эритропоэз (ССЭ)

Эндогенный стимулятор эритропоэза ЭПО был впервые выделен из мочи больных с апластической анемией Miyake в 1977 г. [17]. За этим последовало клонирование гена ЭПО Якобсом (Jacobs) в 1985 г. [7] и первое применение эпоэтина-альфа в клинике Эшбахом (Eschbach) в 1987 г. [8]. Препараты первого поколения, эпоэтины альфа и бета, биологически идентичны нативному ЭПО и представляют собой сиалогликопротеидный гормон с молекулярной массой 30,4 кДа. Оба продукта синтезированы в культуре овариальных клеток китайского хомячка (СНО), в которые включена кДНК гена человеческого ЭПО. Не удивительно, что аминокислотная последовательность полипептидной цепочки обоих эпоэтинов идентична и состоит из 165 аминокислот, а разница заключается в процессе и уровне ее гликозилирования (путем присоединения до 3 N-связанных разветвленных боковых углеводных цепей). Оказалось, что в организме вырабатывается не единая гомогенная молекула, а смесь различных ее изоформ, определяемых по числу свободных сиаловых остатков в боковых цепях (до 14). Как оказалось, наибольшей эритропоэтической активностью обладает изоформа 14. С другой стороны, изоформы с меньшим числом остатков сиаловой кислоты имеют большее сродство к рецептору ЭПО (ЭПО-R), но более короткий период циркуляции. Очищенные коммерческие препараты ЭПО альфа и бета состоят из смеси изоформ от 9 до 14 [1].

В отличие от эпоэтинов альфа и бета, эпоэтин омега вырабатывается в другой линии клеток из почки детеныша китайского хомячка (ВНК). Еще одним эпоэтином, получившим недавно одобрение Европейского медицинского агентства (ЕМА) для лечения нефрогенной анемии, стал эпоэтин дельта. Он синтезируется в культуре опухолевых клеток фибросаркомы человека (линия HT-1080). Его также называют ген-активированным эпоэтином, так как экспрессия нативного гена ЭПО активируется трансформацией клеток при помощи цитомегаловирусного промотора [14].

При создании дарбэпоэтина альфа, ССЭ II поколения, привлеклось во внимание, что чем больше в изоформе цепей гликозилирования и свободных сиаловых остатков, тем сильнее ее эритропоэтические свойства вследствие удлинения периода полувыведения. Так как наибольшее число сиаловых остатков в молекуле рчЭПО несли 3 N-концевые углеводородные цепи, методом сайт-направленного мутагенеза к базовой молекуле рчЭПО были присоединены еще 2 дополнительных углеводородных цепи, тем самым их общее число возросло до 5, а число сиаловых остатков с 14 доведено до 22. В результате была создана новая молекула дарбэпоэтина альфа с возросшей массой с 30,4 до 37,1 кДа и увеличенным содержанием углеводов с 40% до примерно 52%. Дарбэпоэтин альфа имеет меньшее сродство к рецептору, чем ЭПО альфа или бета, что перевешивается его возросшей активностью и более длительной циркуляцией. Так, период полувыведения дарбэпоэтина альфа при внутривенном введении по сравнению с эпоэтином альфа (8,5 часа) увеличен в 3 раза и составляет 25,3 часа; при под-

кожном введении время полувыведения дарбэпоэтина вдвое превышает показатель эпоэтина альфа (48 против 24 часов). Такие фармакологические свойства позволяют вводить дарбэпоэтин существенно реже, чем эпоэтины короткого действия. Его эффективность доказана при введении 1 раз в нед. в фазе коррекции и 1 раз в 2 нед. в поддерживающей фазе у большинства пациентов как на диализе, так и в предиализных стадиях ХБП. **(Более редкое введение дарбэпоэтина (1 раз в мес.) возможно только у части специально отобранных пациентов, клинически стабильных и хорошо отвечающих на введение с частотой 2 раза в мес., как правило, еще не получающих диализ, однако пока не ясно, не придется ли при этом увеличивать кумулятивную дозу препарата [14].)**

Нерешенные вопросы коррекции анемии препаратами рчЭПО: циклические флуктуации уровня гемоглобина

Под циклическими флуктуациями уровня гемоглобина подразумевают его нефизиологические спонтанные колебания, составляющие примерно 1,5 г/дл по амплитуде вверх или вниз от некоей равновесной точки, с длительностью цикла не менее 8 нед. [22]. Как показали специально проведенные исследования, изучавшие вариабельность гемоглобина по времени, в течение 1 года 90% стабильных пациентов на диализе демонстрируют хотя бы 1 цикл флуктуаций гемоглобина, а в среднем число таких циклов составляет 3,3 на 1 пациента в год со средней амплитудой в 2,5 г/дл. В другом исследовании по результатам 1-го квартала 2000 г. больные были разделены на категории по уровню гемоглобина (<11, 11–12 и >12 г/дл). Только 8% из нижней группы и только 18% верхней группы демонстрировали стабильность уровня гемоглобина в последующем квартале [11]. Разнонаправленные флуктуации уровня гемоглобина с длительностью каждого цикла в среднем около 5 нед. были установлены в большом когортном исследовании по материалам базы данных крупной цепочки диализных центров FMC North America, причем наибольшие колебания демонстрировали пациенты с гемоглобином за пределами целевого диапазона [3]. Циклические колебания гемоглобина ассоциированы со множеством факторов, среди которых наиболее важными считают изменения дозы рчЭПО. Так, в одном из исследований на одного пациента в год приходилось в среднем 6,1 случая коррекции дозы, тем не менее авторы подвергают сомнению, что подобные изменения дозы рчЭПО являются определяющими в индукции циклическости гемоглобина. Другими факторами, возможно связанными с вариабельностью уровня гемоглобина, считают госпитализации, терапию железом, нутриционный статус, наличие воспаления и особенности клинической практики в конкретном лечебном учреждении. Клиническое значение циклической вариабельности уровня гемоглобина может оказаться высоким. Гилбертсон (Gilbertson et al., 2008) изучил данные 115 118 (!) пациентов на гемодиализе, которым лечение препаратами рчЭПО оплачивалось по программе Medicare. В этом исследовании 90% пациентов демонстрирова-

ли циклические колебания гемоглобина, и эти флуктуации были достоверным предиктором риска смерти. Результаты данного исследования убедительно свидетельствуют о том, что чем дольше больной находится в целевом диапазоне (11–12,5 г/дл), тем ниже у него риск смертности [5]. Некоторые авторы полагают, что плохой прогноз при циклических колебаниях гемоглобина объясняется флуктуациями в доставке кислорода тканям и эпизодами ишемии миокарда, как только уровень гемоглобина значимо снижается.

Мирцера: теоретические предпосылки

Очевидно, что хотя в лечении нефрогенной анемии достигнут несомненный прогресс, тем не менее еще остается немало проблем, требующих своего решения. Лечение препаратами рчЭПО короткого действия, которые необходимо вводить 3 раза в нед., являетсяременительным для пациентов и медицинского персонала, нагрузка на который постоянно растет. С учетом эпидемиоподобного роста заболеваемости хронической почечной недостаточностью во всем мире и постоянно растущего числа больных, требующих диализной терапии, возникает клиническая потребность в препаратах с более удобным режимом введения. Другим аргументом в пользу создания препаратов ССЭ более длительного действия является циклическая вариабельность гемоглобина, когда его уровень нередко выходит за пределы целевого диапазона. Это требует постоянно пересматривать дозу ССЭ, что также увеличивает нагрузку на персонал. По крайней мере, частично эти флуктуации гемоглобина объясняют использованием препаратов с коротким периодом действия. Таким образом, появление препарата мирцера было предопределено реальными клиническими нуждами в подобном лекарственном средстве.

Мирцера: фармакология и механизм действия

Препарат мирцера стал первым представителем нового класса ССЭ III поколения – так называемый активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия (CERA). Создатели препарата справедливо посчитали, что возможности гипергликозилирования молекулы ЭПО для существенного удлинения времени ее циркуляции уже исчерпаны, и использовали иной, новаторский подход. В его основу легла идея, что период полувыведения можно удлинить, если к активному веществу (в данном случае эпоэтину бета) присоединить большую молекулу, которая будет замедлять его клиренс. В результате компании «Ф. Хоффманн-Ля Рош» удалось синтезировать новый препарат, в котором большая полимерная цепочка метоксиполиэтиленгликоля интегрирована с эпоэтин бета через амидные связи между N-терминальными аминокислотными группами аланина и σ -терминальными концами аминокислотных групп лизина (Lys⁴⁵ or Lys⁵²) с помощью кислотного линкера (сукцимидил-бутановой кислоты), используя нанотехнологии (рис.). Так как масса полимера составляет примерно 30 кДа, молекулярная масса нового препарата оказалась вдвое выше (60 кДа), чем

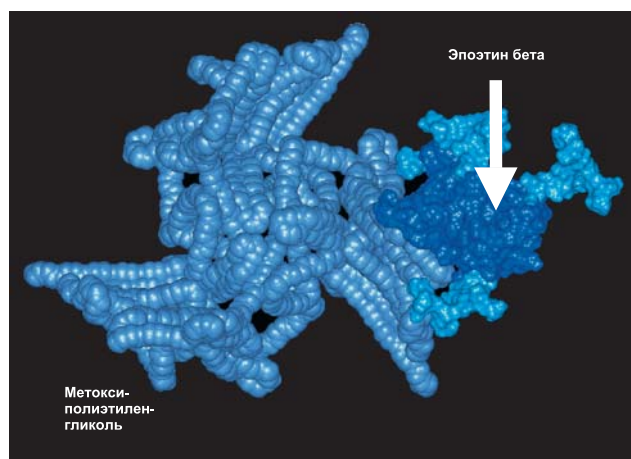
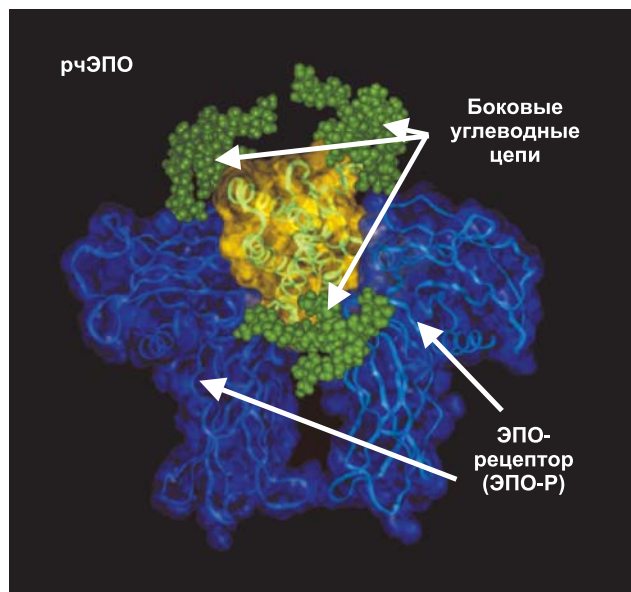


Рис. Сравнение молекулы человеческого рекомбинантного эритропоэтина (рчЭПО) 30,4 кДа и мирцеры (60 кДа) (пояснения в тексте)

у эпоэтина бета (30,4 кДа). Мирцера имеет принципиальные различия от ССЭ I и II поколения в плане взаимодействия с рецептором и по фармакокинетическим характеристикам. В сравнении с эпоэтином бета мирцера демонстрирует низкое сродство к рецептору, легко диссоциирует после взаимодействия с растворимым ЭПО-Р и обладает низкой активностью в отношении пролиферации клеток *in vitro* [6]. Полагают, что связь мирцеры с рецептором настолько непрочная, что не позволяет ему осуществить захват и интернализацию препарата, поэтому повторяющиеся стимуляция, активация и диссоциация с ЭПО-Р обуславливают длительную активность и больший период выведения. Другими словами, как и в случае с дарбэпоэтином альфа, более слабое взаимодействие с рецептором значительно перевешивается большей стабильностью *in vivo* и более длительной стимуляцией ЭПО-Р [18]. Как и ранее при пегилировании других лекарственных биопротеинов, время полувыведения мирцеры многократно увеличилось и составило 130 часов, что примерно в 6 раз больше, чем у дарбэпоэтина альфа

Таблица
Фармакокинетика мирцеры и других средств, стимулирующих эритропоэз

Препарат	Популяция	Средний (\pm SE) период полувыведения (часы)	
		в/в	п/к
Эпоэтин альфа	Здоровые лица ¹	6,8 \pm 0,6	19,4 \pm 2,5
Эпоэтин бета	Здоровые лица ¹	8,8 \pm 0,5	24,2 \pm 2,6
Дарбэпоэтин альфа	Диализные пациенты ²	25,3 \pm 2,2	48,8 \pm 5,2
	Пациенты с ХБП ^{3*}	–	69,6 (29,8)#
Мирцера	Здоровые лица ⁴	133 \pm 9,8	137 \pm 21,9
	Диализные пациенты ^{4, 5}	134 \pm 19	139 \pm 20

¹ Halstenson et al. Clin Pharmacol Ther 1991; 50: 702–712.

² Macdougall et al. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 2392–2395.

³ Padhi et al. Clin Pharmacokinet 2006; 45: 503–510.

⁴ Macdougall et al. Am J Kidney Dis 2006; 47: A41.

⁵ Macdougall et al. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 759A.

Среднее (SD).

* Недиализные пациенты с ХПН.

при в/в введении, что подтверждает осуществимость гипотезы более редкого введения препарата и удлинения интервалов между инъекциями [15]. Путь введения мирцеры практически не оказывает влияния на скорость ее элиминации (табл.), и периоды полувыведения при п/к и в/в введении примерно равны, что, безусловно, является еще одним достоинством мирцеры и дает врачу возможность выбора более удобного способа назначения (на гемодиализе – в/в, преддиализный период, перитонеальный диализ и трансплантации – п/к).

Исследования эффективности и безопасности

Доклинические исследования *in vitro*. Эритропоэтическая активность мирцеры *in vitro* была изучена в культуре клеток острой миелоидной лейкемии (UT-7) путем оценки влияния на пролиферацию клеток, которые экспрессируют на своей поверхности ЭПО-Р. По сравнению с эпоэтином мирцера стимулирует меньшую пролиферацию клеток UT-7 в диапазоне концентрации 0,003–3 Ед/мл. Тем не менее в экспериментах на мышах с нормоцитемией мирцера вызывает больший ретикулоцитарный ответ, чем эпоэтин бета. Это, вероятно, объясняется теми характеристиками связи с рецептором и фармакокинетикой, которые описаны выше [18].

Доклинические исследования *in vivo*. Доклинические исследования на моделях животных при введении разовых и повторных доз мирцеры в/в и п/к в диапазоне 0,75–20 мкг/кг демонстрируют, что мирцера является более мощным стимулятором эритропоэза, чем эпоэтин, как по амплитуде, так и продолжительности ретикулоцитарного ответа.

Клинические исследования I фазы. Исследования I фазы продемонстрировали дозозависимое увеличение числа ретикулоцитов как при п/к, так и в/в введении мирцеры здоровым лицам. В рандомизированном исследовании с разовым введением возрас-

тающих доз мирцеры здоровые добровольцы получали либо мирцеру в дозах от 0,4–3,2 мкг/кг в/в и от 0,1–3,2 мкг/кг, либо плацебо. В другом рандомизированном исследовании здоровым лицам назначались повторные возрастающие дозы мирцеры 3-кратно в/в в диапазоне от 0,4–3,2 мкг/кг либо 4-кратно подкожно в той же дозе с двухнедельным интервалом с плацебо-контролем. Пик эффекта по числу ретикулоцитов наблюдался на 7-й день после в/в и 10-й день п/к введения. Повторные дозы значимо не влияли на фармакокинетику, аккумуляции препарата не наблюдалось при в/в введении 1 раз в нед., а при подкожном введении 1 раз в 2 нед. она была незначительной. Переносимость мирцеры в целом была хорошей, серьезных побочных эффектов не документировано [15].

Исследования II фазы в популяции пациентов с ренальной анемией. Эффективность мирцеры была изучена в исследованиях II фазы у пациентов с анемией, не получавших ранее ССЭ (ЭПО-наивных), как на преддиализных стадиях ХБП, так и на диализе. Исследовалось действие препарата в фазе коррекции и последующего поддерживающего лечения. Так, де Франциско (de Francisco, 2003) изучал эффективность мирцеры в группе из 61 диализного пациента (≥ 18 лет; Hb 8–11 г/дл; время нахождения на гемодиализе ≥ 1 мес. и на перитонеальном диализе ≥ 2 мес.). Последовательно протестированы 3 дозы с 3 различными интервалами введения. Пациенты I группы рандомизированы в подгруппы и получали мирцеру в дозе 0,15 мкг/кг в нед., 0,30 мкг/кг 1 раз в 2 нед. или 0,45 мкг/кг 1 раз в 3 нед. Пациенты II группы получали 0,3 мкг/кг, а III группы – 0,45 мкг/кг 1 раз в нед. В первые 6 нед. дозы были фиксированы, далее разрешалась коррекция дозы согласно уровню гемоглобина и наблюдение продолжалось еще 12 нед. Ответ получен при всех дозировках и интервалах. Средний прирост Hb составил 0,84, 1,15 и 1,11 г/дл в ходе первых 6 нед. фиксированных доз и 1,15, 2,50 и 2,35 г/дл в течение последующих 12 нед. в группах с малой, промежуточной и высокой дозой соответственно. Быстрота ответа зависела от дозы: медиана времени достижения целевого гемоглобина в группе с низкой дозой составила 52 дня, в промежуточной 38 дней и в группе с высокой дозой 30 дней. Серьезных побочных эффектов не отмечалось. Таким образом, исследование продемонстрировало мощную эритропоэтическую эффективность препарата мирцера и благоприятный профиль безопасности [4]. R. Provenzano et al. в исследовании BA16528 изучали эффективность п/к введения мирцеры у 65 преддиализных пациентов с ХБП, не получавших ранее рчЭПО. Пациенты получали препарат п/к в дозах 0,15, 0,30 или 0,60 мкг/кг в нед. 1 раз в нед., 1 раз в 2 нед. либо 1 раз в 3 нед. Длительность наблюдения составила 18 мес. Влияние мирцеры на прирост гемоглобина было дозозависимым, но при этом не зависело от частоты введения препарата. Достигнутый эффект сохранялся до конца исследования [19]. Далее больные наблюдались в продленной фазе поддерживающей терапии длительностью 54 нед., в ходе которой больные сохраняли режим введения мирцеры 1 раз в нед., 1 раз в 2 нед. либо 1 раз в 3 нед. с целью поддержания уровня Hb в диапазоне 11–12 г/дл. В этот период иссле-

дования средние уровни Hb, который измеряли ежемесячно, составили 11,3 г/дл при еженедельном введении, 11,4 г/дл при введении 1 раз в 2 нед. и 11,7 при назначении 1 раз в 3 нед. Препарат в целом хорошо переносился больными, а результаты исследования убедительно показали, что мирцера обеспечивает стабильный контроль анемии у пациентов с ХБП, еще не находящихся на диализе [19].

Клинические исследования III фазы. Программа III фазы клинических исследований мирцеры была обширной и всеобъемлющей и стала самой масштабной в истории применения ССЭ. Всего в исследование было набрано 2400 пациентов из 29 стран Европы (в том числе России), Африки, Австралии и Америки, из которых 1450 получали мирцеру. Препарат изучался у ЭПО-наивных пациентов с ХБП и на диализе (исследования ARCTOS, AMICUS), в фазе коррекции и продленной поддерживающей фазе, при внутривенном и подкожном введении, при сравнении с короткими эпоэтинами и дарбэпоэтином, а также исследовалась конверсия с других ССЭ на мирцеру (MAXIMA, PROTOS, STRIATA, RUBRA).

В исследовании ARCTOS 324 пациента с ХБП, не нуждающиеся в диализе и не получавшие до этого ССЭ, были поровну (1:1) распределены в группы, получавшие п/к мирцеру 1 раз в 2 нед. или дарбэпоэтин альфа 1 раз в нед. в течение фазы коррекции продолжительностью 18 нед., последующего 10-недельного периода наблюдения и оценки. Далее пациенты, получавшие мирцеру, распределялись в 2 подгруппы и получали препарат либо 1 раз в 2 нед., либо 1 раз в мес., а получавшие дарбэпоэтин либо оставались на прежнем режиме введения 1 раз в нед., либо могли получать его 1 раз в 2 нед. в течение следующих 24 нед. Первичными точками были число ответов на терапию в фазе коррекции и изменения гемоглобина (сравнение исходного и достигнутого к 18–28-й нед.). В результате число ответивших составило в группе мирцеры 97,5%, а в группе дарбэпоэтина альфа – 96,3%. Средний прирост Hb составил 2,15 г/дл (для мирцеры) и 2,00 г/дл (для дарбэпоэтина альфа). Проведенный анализ продемонстрировал, что мирцера, вводимая 1 раз в 2 нед., так же эффективна, как и дарбэпоэтин альфа при еженедельном назначении у ЭПО-наивных пациентов, не находящихся на диализе [16]. В исследовании AMICUS, проведенном в популяции пациентов на гемодиализе и перитонеальном диализе, мирцера, вводимая в/в, продемонстрировала гладкий и постепенный подъем гемоглобина в соответствии с Европейскими рекомендациями EBPG¹ [13]. Средний уровень Hb в исследовании AMICUS возрастал и в группе мирцеры, и группе эпоэтина и к концу периода коррекции составил соответственно $12,0 \pm 1,11$ и $12,1 \pm 1,35$ г/дл. Средний прирост гемоглобина к окончанию периода коррекции был равен $2,70 \pm 1,45$ в группе, получавшей мирцеру, и $2,56 \pm 1,31$ г/дл в группе эпоэтина альфа или бета. Среди пациентов, получавших мирцеру, было меньше пациентов с превышением установленного верхнего уровня гемоглобина (13 г/дл) в течение первых 8 нед. лечения (8,2 и 17,4% соответственно). Побочные эффекты были предсказуемы для дан-

ной популяции, большинство из них не имело связи с приемом препарата, а по их числу группы не различались. Авторы исследования делают вывод, что мирцера, назначаемая в фазе коррекции 1 раз в 2 нед. в/в, столь же эффективна, как и эпоэтин, вводимый в/в 3 раза в нед., обеспечивает предсказуемую и контролируемую коррекцию анемии у пациентов на диализе [9].

В исследовании RUBRA изучали эффективность прямой конверсии с эпоэтина альфа или бета (1–3 раза в нед.) на мирцеру (1 раз в 2 нед.) с целью поддержания стабильного уровня гемоглобина у пациентов с ХБП на диализе. В исследование вошло 336 диализных пациентов, рандомизированных 1:1 в группы: в одной больные продолжали получать эпоэтин в той же дозе, тем же способом и интервалом введения, в другой переводились на мирцеру 1 раз в 2 нед., которую вводили тем же путем, как и эпоэтин. Исследование продолжалось 36 нед. Дозировки титровались, чтобы отклонение уровня гемоглобина от исходного до исследуемого в оценочный период (нед. 29–36) было минимальным ($\pm 1,0$ г/дл) и не выходило за пределы диапазона 10,0–13,5 г/дл. Среднее отклонение уровня Hb для мирцеры и эпоэтина было 0,088 и 0,030 г/дл соответственно (уровень Hb в конечной точке был 11,93 и 11,86 г/дл соответственно). Результаты исследования показали, что мирцера при введении с двухнедельным интервалом так же эффективно поддерживала стабильный уровень гемоглобина, как и эпоэтин, вводимый 1–3 раза в нед. В исследовании STRIATA продемонстрирована возможность успешной конверсии с в/в дарбэпоэтина альфа на в/в введение мирцеры 1 раз в 2 нед. [2].

В исследованиях MAXIMA ($n = 673$, в/в введение) и PROTOS ($n = 572$, п/к введение) на протяжении 1 года мирцера, вводимая 1 раз в мес., эффективно поддерживала стабильный уровень гемоглобина, ранее достигнутый введением эпоэтина 1–3 раза в нед. [12, 23]. Как показал сводный анализ 4 исследований поддерживающей фазы, при лечении мирцерой требовалось реже корректировать дозу на всех этапах терапии, чем при лечении препаратом сравнения ($p < 0,0001$).

Безопасность мирцеры. В исследованиях как II, так и III фазы мирцера в целом хорошо переносилась, побочные эффекты были предсказуемы для данной популяции и для других ССЭ, непредвиденных побочных эффектов не отмечено. В исследованиях II фазы у пациентов на диализе наиболее частыми побочными эффектами были гипотензия (8,0%), судороги (4,3%), гипертензия (3,0%), головная боль (2,8%) и назофарингит (2,1%). Наиболее частыми серьезными побочными эффектами были гипотензия (5 случаев), инфаркт миокарда (5), целлюлит (4), панкреатит (4). В исследованиях III фазы, по данным 6 исследований, наиболее частыми побочными эффектами были гипотензия (мирцера/препарат сравнения – 13:14%), диарея (11:11%), назофарингит (11:10%), головная боль (9:9%), ОРВИ (9:8%), мышечные судороги (8:8%), гипотензия в ходе диализа и др. Таким образом, характер и частота побочных эффектов препарата мирцера не отличаются от таковых при лечении эпоэтинами альфа и бета или дарбэпоэтином альфа [18].

¹ EBPG – European Best Practice Guidelines.

Мирцера: способ назначения и дозы

Применение мирцеры в лечении анемии почечного генеза одобрено ЕМА² в Евросоюзе и FDA³ в США. В этом году мирцера официально зарегистрирована в РФ и в ближайшее время станет широко доступна врачам-нефрологам. Упаковка мирцеры представляет собой уже привычные врачам предварительно заполненные шприц-тюбики, герметично упакованные в индивидуальные пластмассовые контейнеры с пружиной. Доступны многообразные дозировки от 50 до 250 мкг с маркировкой упаковок соответствующим цветом. ЭПО-наивным пациентам в фазе коррекции мирцеру назначают в стартовой дозе 0,6 мкг/кг п/к или в/в 2 раза в мес. После достижения целевого уровня гемоглобина (11 г/дл) можно переходить на введение препарата 1 раз мес. в удвоенной дозе. Стандартная доза в фазе коррекции для больного массой 70–80 кг составляет 50 мкг 1 раз в 2 нед., а стандартная доза в фазе поддерживающей терапии – 100 мкг 1 раз в мес. Не следует превышать уровень гемоглобина выше 12 г/дл, особенно больным пожилого возраста, с высоким сердечно-сосудистым риском, диабетикам, больным с проблемным сосудистым доступом на гемодиализе [21]. В случае превышения уровня гемоглобина 13 г/дл лечение следует прекратить и возобновить при его снижении менее 11–11,5 г/дл. Отменять лечение можно в любой момент, развитие синдрома отмены в отношении мирцеры не описано. Обычно темпы снижения гемоглобина при отмене препарата составляют 0,3 г/дл в нед. Больные, получавшие эпоэтин или дарбэпоэтин, могут быть сразу переведены на мирцеру с режимом введения 1 раз в мес. Назначаемая доза мирцеры определяется дозой ранее вводимого ССЭ, алгоритм назначения дозы при конверсии очень прост и подробно описан в прилагаемой инструкции по применению препарата. Как показали результаты специального исследования, фармакокинетика препарата мирцера не меняется у больных с существенным поражением печени, следовательно, препарат может назначаться данной категории больных без изменения дозы [10].

Еще одним несомненным практическим достоинством мирцеры является возможность прерывать холодовую цепь, иными словами, хранить препарат вне холодильника при комнатной температуре до 1 мес.

Заключение

Анемия – наиболее частый и ранний признак ХБП и почечной недостаточности. Профилактика и коррекция анемии играет важную роль в кардио- и ренопротекции больных на преддиализных стадиях ХБП. У диализных пациентов адекватная коррекция анемии до рекомендованных значений снижает заболеваемость и смертность больных, главным образом, за счет уменьшения сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений [20]. Результаты рандомизированных

контролируемых исследований продемонстрировали, что использование ССЭ способствует значительному повышению уровня гемоглобина, а также резкому снижению потребности в гемотрансфузиях. Однако возможности коррекции анемии при помощи эпоэтинов с коротким механизмом действия ограничены и требуют их частого введения (до 3 раз в нед.), регулярного пересмотра дозы и, следовательно, частого посещения врача, что создает дополнительную нагрузку на персонал и неудобства больным. Клиницисты все настойчивее ожидали появления стимуляторов эритропоэза нового поколения, обладающих более удобными режимами дозирования. Таким препаратом, ознаменовавшим наступление новой эры в лечении почечной анемии, стал препарат мирцера. Мирцера – первый представитель нового класса лекарственных средств (активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия) – представляет собой инновационный препарат с иным механизмом действия по сравнению с эпоэтинами короткого действия или дарбэпоэтином альфа. Присоединение к молекуле эпоэтина бета полимерной цепочки метоксиполиэтиленгликоля придало новому препарату уникальные свойства взаимодействия с ЭПО-рецептором [6] и обеспечило длительный период полувыведения (~130 ч как при в/в, так и п/к назначении) [15], что позволяет вводить его 2 раза в мес. в фазе коррекции и 1 раз в мес. в фазу поддерживающей терапии. Удлиненные интервалы введения в сочетании со стабильным ответом обеспечивают хороший контроль уровня гемоглобина в заданном целевом диапазоне, позволяют реже изменять дозы. Удобные режимы дозирования экономят время медперсонала, позволяют пациентам реже посещать врача, что повышает связанное с лечением качество жизни и комплаентность больных к проводимому лечению.

Выводы

1. Мирцера – первый и единственный активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия, обладающий уникальным механизмом взаимодействия с ЭПО-рецептором и характеризующийся самым длительным периодом полувыведения из всех доступных ССЭ.
2. Мирцера эффективна и безопасна в коррекции нефрогенной анемии на всех стадиях ХБП и может назначаться 1 раз в 2 нед. в фазу коррекции и 1 раз в мес. в поддерживающую фазу лечения, обеспечивая постепенный подъем и последующее поддержание стабильного уровня гемоглобина.
3. При конверсии с любого доступного ССЭ мирцера обеспечивает стабильность уровня гемоглобина и реже требует коррекции дозы.
4. Назначаемые дозы мирцеры при подкожном и внутривенном пути введения одинаковы, что расширяет возможности терапии и позволяет выбрать наиболее подходящий способ введения.
5. Мирцера обеспечивает наиболее удобный режим дозирования, сокращает трудозатраты персона-

² Европейское медицинское агентство.

³ Агентство по контролю над лекарственными средствами и пищевыми продуктами.

ла и создает дополнительные удобства для пациентов, повышая качество их лечения в целом.

Литература

1. Шило В.Ю., Хасабов Н.Н. Анемия при хронической болезни почек. Лечащий врач 2008; 1: 25–31.
2. Canaud B, Mingardi G, Braun J, Aljama P, Kerr P.G, Locatelli F, Villa G, Van Vlem B, McMabon A.W., Kerloëguen C., Beyer U. on behalf of the STRIATA Study Investigators. Intravenous C.E.R.A. maintains stable haemoglobin levels in patients on dialysis previously treated with darbepoetin alfa: results from STRIATA, a randomized phase III study. *Nephrol Dial Transplant* 2008 Aug 26. [Epub ahead of print] PMID: 18586762.
3. Collins AJ, Brenner RM, Ofman JJ, Chi EM, Stuccio-White N, Krishnan M, Solid C, Ofstun N.J., Lazarus J.M. Epoetin alfa use in patients with ESRD: an analysis of recent US prescribing patterns and hemoglobin outcomes. *Am J Kidney Dis* 2005; 46 (3): 481–488.
4. de Francisco AL, Sulowicz W, Klinger M, Niemczyk S, Vargemzis V, Metivier F, Dougherty F.C., Oguey D. BA16260 Study Investigators. Continuous Erythropoietin Receptor Activator (C.E.R.A.) administered at extended administration intervals corrects anaemia in patients with chronic kidney disease on dialysis: a randomised, multicentre, multiple-dose, phase II study. *Int J Clin Pract* 2006; 60 (12): 1687–1696. Erratum in: *Int J Clin Pract* 2007; 61 (10): 1776–1777.
5. Gilbertson D.T., Ebben J.P., Foley R.N., Weinbandl E.D., Bradbury B.D., Collins AJ. Hemoglobin level variability: associations with mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (1): 133–138.
6. Jarsch M, Brandt M, Lanzendörfer M. et al. Comparative erythropoietin receptor binding kinetics of C.E.R.A. and epoetin-beta determined by surface plasmon resonance and competition binding assay. *Pharmacology* 2008; 81: 63–69.
7. Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, Neill S.D., Kaufman R.J., Mufson A, Seebra J, Jones S.S., Hewick R, Fruttsch E.F. et al. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985; 313 (6005): 806–810.
8. Eschbach J.W., Egrie J.C., Downing M.R., Browne J.K., Adamson J.W. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1990; 323 (14): 999–1000.
9. Klinger M, Arias M, Vargemzis V, Besarab A, Sulowicz W, Gerntholtz T, Ciechanowski K, Dougherty F.C., Beyer U. Efficacy of intravenous methoxypolyethyleneglycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial (AMICUS). *Am J Kidney Dis* 2007; 50 (6): 989–1000.
10. Kupcová V, Sperl J, Pannier A, Jordan P, Dougherty F.C., Reigner B. The effect of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics and haematological response of C.E.R.A. *Curr Med Res Opin* 2008; 24 (7): 1943–1950.
11. Lacson E Jr, Ofstun N, Lazarus J.M. Effect of variability in anemia management on hemoglobin outcomes in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (1): 111–124.
12. Levin N.W., Fishbane S, Valdés Cañedo F. et al. Intravenous methoxy polyethyleneglycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA). *Lancet* 2007; 370: 1415–1421.
13. Locatelli F, Aljama P, Bárány P. et al. European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl. 2): ii1–ii47.
14. Macdougall I.C. Novel erythropoiesis-stimulating agents: a new era in anemia management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (1): 200–207.
15. Macdougall I.C., Robson R, Opatma S. 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.
16. Macdougall I.C., Walker R, Provenzano R, de Alvaro F, Locay H.R., Nader P.C., Locatelli F., Dougherty F.C., Beyer U. ARCTOS Study Investigators. C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Mar; 3 (2): 337–347.
17. Miyake T, Kung C.K., Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 1977; 252 (15): 5558–5564.
18. Panchapakesan U, Sumual S, Pollock C. Nanomedicines in the treatment of anemia in renal disease: focus on CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator). *Int J Nanomedicine* 2007; 2 (1): 33–38.
19. Provenzano R, Besarab A, Macdougall I.C., Ellison D.H., Maxwell A.P., Sulowicz W, Klinger M, Rutkowski B, Correa-Rotter R, Dougherty F.C. BA 16528 Study Investigators. The continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) corrects anemia at extended administration intervals in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a phase II study. *Clin Nephrol* 2007; 67 (5): 306–317.
20. Regidor D.L., Kopple J.D., Kovesdy C.P. et al. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1181–1191.
21. Singh A.K., Fishbane S. The optimal hemoglobin in dialysis patients – a critical review. *Semin Dial* 2008; 21 (1): 1–6. Review.
22. Singh A.K., Milford E, Fishbane S, Keitbi-Reddy S.R. Managing anemia in dialysis patients: hemoglobin cycling and overshoot. *Kidney Int* 2008; 74 (5): 679–683.
23. Sulowicz W, Locatelli F, Ryckelynck J.-P. et al. on behalf of the PROTOS study investigators. Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains 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* 2007; 2: 637–646.