

Новый эритропоэз-стимулирующий препарат Аранесп (дарбэпоэтин альфа) в коррекции анемии почечного генеза

В. Ю. Шило

Рабочая группа по анемии (РГА);

Центр диализа при ГКБ № 20, г. Москва

Novel erythropoiesis stimulating agent Aranesp (darbepoetin alfa) in renal anemia management

V. Yu. Shilo

Anemia Working Group (AWG Russia);

International Dialysis Center based at City Hospital #20, Moscow, Russia

Ключевые слова: хроническая болезнь почки, ренальная анемия, рчЭПО, хроническая почечная недостаточность, диализ.

Введение. Анемия является наиболее ранним и частым осложнением хронической почечной недостаточности (ХПН) и обычно развивается при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 60–40 мл/мин, хотя может наблюдаться и на ранних стадиях хронической болезни почек (ХБП). Анемия вносит существенный вклад в высокую кардио-васкулярную смертность, характерную для больных ХПН, как уже находящихся на заместительной терапии, так и ожидающих диализа. В отличие от других факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, нефрогенная анемия является потенциально изменяемым фактором. Коррекция анемии эритропоэз-стимулирующими препаратами существенно снижает заболеваемость и смертность больных на заместительной почечной терапии (ЗПТ), уменьшает и практически устраняет потребность в гемотрансфузиях, улучшает качество жизни и социальную реабилитацию больных. Анемия при ХБП носит характер гипорегенераторной, нормохромной и нормоцитарной, со сниженным числом ретикулоцитов, и имеет множественный генез. Основными причинами развития анемии при ХПН являются недостаток выработки эндогенного эритропоэтина (ЭПО), уменьшение срока жизни эритроцитов в условиях уремического окружения (гемолиз), дефицит железа. Таким образом, почечную анемию можно характеризовать как гипорегенераторную (ЭПО-дефицитную) с признаками гемолиза и дефицита железа. Ведущее значение в развитии анемии при ХПН принадлежит дефициту эндогенного ЭПО. Уремии свойственен не столько абсолютный, сколько относительный дефицит эндогенного ЭПО. Концентрация ЭПО в крови больных ХПН во много раз ниже, чем у больных с такой же тяжестью анемии другой

этиологии. В доэритропоэтиновую эру проблема лечения анемии решалась главным образом путем гемотрансфузий, применения препаратов железа и андрогенов. Внедрение в клиническую практику с конца 80-х годов прошлого века препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) революционным образом изменило подход к коррекции нефрогенной анемии, как и представления об адекватности диализной терапии в целом. Результаты рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали, что их применение позволяет устранить анемический синдром и уменьшить потребность в гемотрансфузиях у пациентов как на преддиализной стадии, так и на ГД, снизить заболеваемость и смертность больных за счет сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений при соблюдении рекомендованных целевых значений уровня гемоглобина [1]. Немаловажное значение имеет повышение качества жизни, улучшение когнитивных функций и возможность сохранения трудоспособности. Профилактика и коррекция анемии рчЭПО предотвращает и/или способствует обратному развитию гипертрофии миокарда левого желудочка, а также снижает увеличенный вследствие анемии сердечный выброс.

Химическая структура. Эритропоэтины первого поколения, рчЭПО альфа и бета, по своей химической структуре были идентичны нативному ЭПО и представляли собой гликопротеид с молекулярной массой 30,4 кДа. В структуре молекулы ЭПО выделяют единую полипептидную цепочку из 165 аминокислот, подвергнутую гликозилированию с присоединением 4 сложных N-связанных углеводородных цепей (замещение 3 аспарагиновых и одного серинового участ-

Адрес для переписки: 129327, Москва, ул. Ленская, 15–4. Центр диализа при ГКБ № 20
E-mail: nephrolog@mail.ru

ков), имеющих несколько отрицательно заряженных свободных сиаловых остатков, определяющих активность ЭПО [13]. Оказалось, что вырабатывается не единая гомогенная молекула, а смесь различных изоформ, определяемых по числу свободных сиаловых остатков. Это связано с тем, что гликозилирование рчЭПО является посттранскрипционным процессом и не находится под таким же строгим генетическим контролем, как и трансляция рчЭПО мРНК. N-связанные боковые углеводные цепи предсинтезируются различными ферментами и являются доступными для посттрансляционного добавления к полипептиду рчЭПО. Каждая изоформа обладает собственной биоактивностью. Наибольшей эритропоэтической активностью обладает изоформа 14. С другой стороны, изоформы с меньшим числом остатков сиаловой кислоты имеют большее сродство к рецептору ЭПО (ЭПО-Р), но более короткий период циркуляции. Очищенные коммерческие препараты ЭПО альфа и бета состоят из смеси изоформ от 9 до 14 [2].

Эпоэтины альфа и бета имеют относительно небольшой период полувыведения, что диктует необходимость вводить их в фазу коррекции не реже 3 раз в неделю, и только в поддерживающую фазу лечения допускается подкожное введение 1 раз в неделю (табл.). Закономерно, что длительное время усилия клиницистов и фармацевтов были направлены на создание препаратов нового поколения с большим периодом полувыведения, что позволило бы применять более удобные схемы их введения (1 раз в неделю, и даже 1 раз в 2 недели), что представлялось особенно актуальным для больных в преддиализном периоде, на перитоне-

альном диализе или после аллотрансплантации почки. Обычная стратегия замедления скорости выведения биомолекул состоит в их пегилировании, димеризации или синтезе белковых и полипептидных элементов. При создании дарбэпоэтина был применен новаторский подход, в целом направленный на повышение активности и снижение клиренса, заключающийся в направленном перегликозилировании – присоединении 2 дополнительных N-связанных углеводородных участков с активными сиаловыми остатками к базовой молекуле ЭПО, так называемый «гликоинженеринг», или сайт-направленный мутагенез [26]. В результате была создана принципиально новая молекула дарбэпоэтина альфа с массой до 37,1 кДа, имеющая 5 участков гликозилирования, а число свободных сиаловых групп доведено до 22 (рис. 2). Дарбэпоэтин альфа имеет меньшее сродство к рецептору, чем ЭПО альфа и бета, что перевешивается значительно большей активностью и длительным периодом полувыведения [20]. Как и препараты ЭПО альфа и бета, дарбэпоэтин продуцируется овариальными клетками китайского хомячка, подвергнутыми включению гена дарбэпоэтина. Аминокислотная последовательность дарбэпоэтина отличается от таковой человеческого ЭПО в 5 положениях, что и позволило осуществить присоединение дополнительных ветвей углеводов к аспарагиновым остаткам в положениях 30 и 88 без разрушения общей конформации молекулы (рис. 1). Таким образом, дарбэпоэтин отличается от ЭПО высоким содержанием углеводов и сиаловых остатков, более высокой молекулярной массой и увеличенным отрицательным зарядом [23].

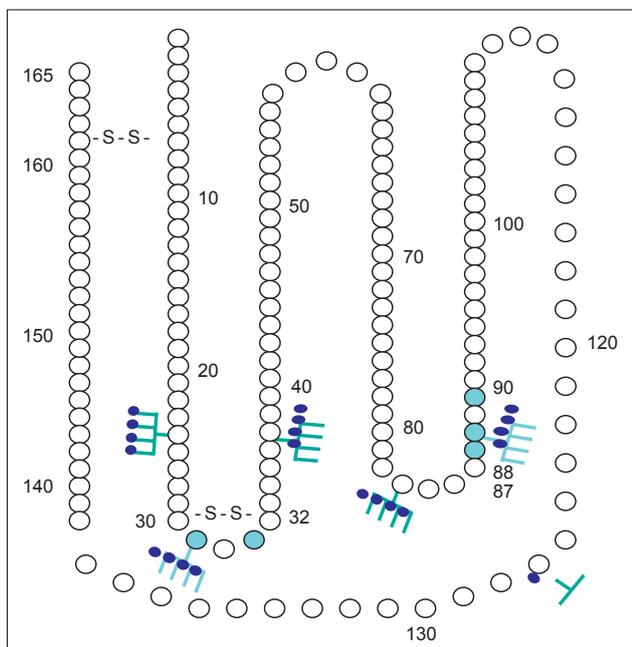


Рис. 1. Аминокислотная последовательность молекулы дарбэпоэтина альфа (замена 5 аминокислот в полипептидной цепочке методом сайт-направленного мутагенеза позволила создать 5 сайтов гликозилирования, из которых 2 дополнительных в положениях 30 и 80). Адаптировано из Lin F-K, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 1985; 82: 7580–7584 и Elliott S, et al. Nature Biotechnol. 2003; 21: 414–421

Таблица
Сравнительная характеристика рчЭПО альфа и бета и дарбэпоэтина альфа
(адаптировано из Deicher R, Horl WH, 2004 [11])

	Эпоэтин-α	Эпоэтин-β	Дарб-эпоэтин-α
Содержание углеводов, %	40	40	52
Число N-связанных углеводных цепей	3	3	5
Период полувыведения, часы:			
внутривенный путь,	4–11	8,8–10,4	18–25,3
подкожный путь	19–25,3	24	48,8
Биодоступность (п/к путь), %	30–36	15–50	37
Клиренс (в/в путь), мл/час × кг	8,1–8,6	7,9	2,0
Частота введения (раз в неделю)	1–3	0,5–3	0,25–1

Механизм действия. Полагают, что, подобно рчЭПО, дарбэпоэтин альфа связывается с ЭПО-рецептором клеток-предшественников эритропоэза, активируя внутриклеточные сигнальные механизмы, хотя и имеет сниженное на 23% сродство к рецептору по сравнению с рчЭПО. Активация ЭПО-Р ведет к его фосфорилированию и полимеризации, открывая участки связывания для внутриклеточных сигнальных

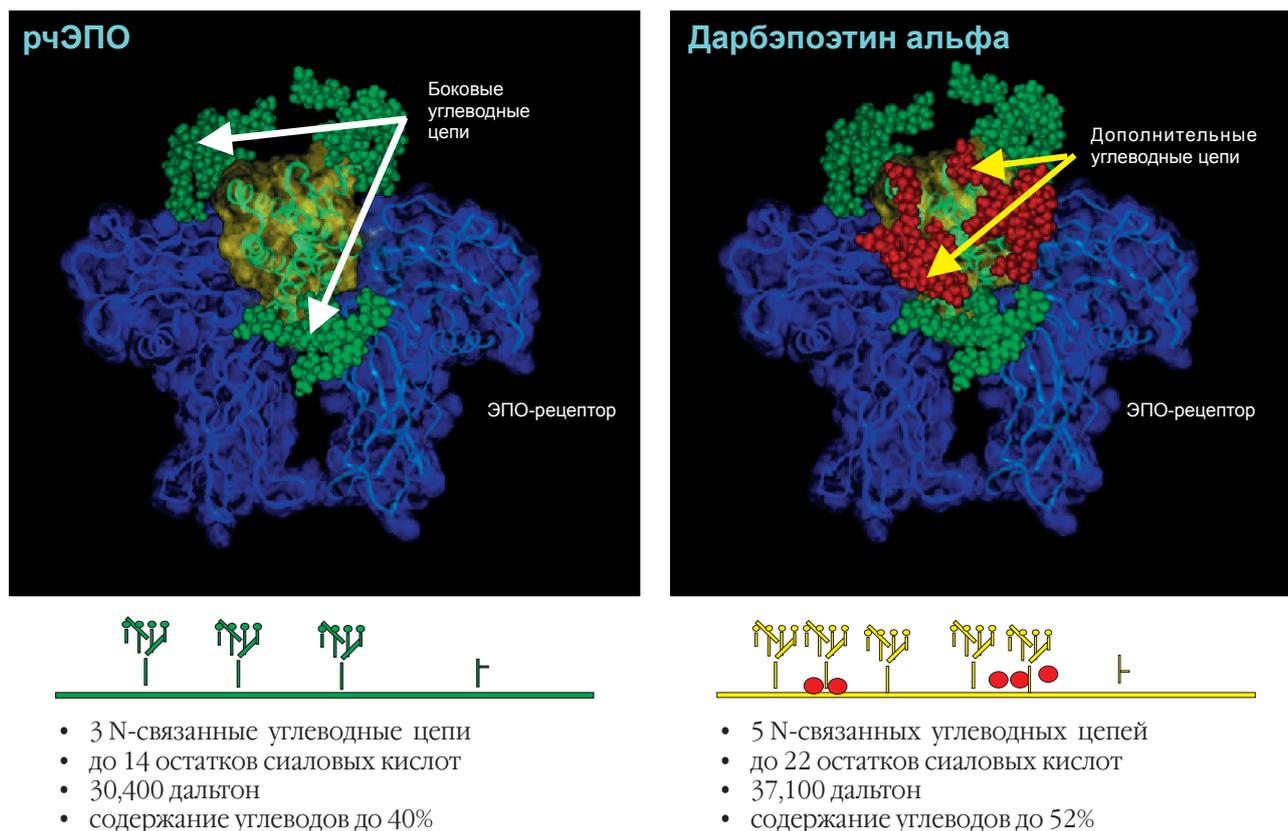


Рис. 2. Сравнение структуры молекулы дарбэпоэтина альфа (справа) и рчЭПО (слева). Стрелками показаны 2 дополнительные тетра-антенные N-связанные углеводные цепи, благодаря чему число свободных сиаловых остатков возросло до 22, что привело к большей эритропоэтической активности молекулы дарбэпоэтина вследствие удлинения периода полувыведения (пояснения в тексте).
Адаптировано из Sinclair AM, Elliott S, 2005 [26].

белков (Ras/митоген-активирующей киназы, киназы-3-фосфатидил-инозитола, транскрипционного фактора STAT), что способствует пролиферации, дифференциации и выживанию клеток эритроидного роста [13]. Несмотря на сниженное сродство к рецептору, дарбэпоэтин обладает большей биологической активностью и примерно втрое большим периодом полувыведения, чем ЭПО альфа. В первых исследованиях по влиянию дарбэпоэтина альфа на эритропоэз на мышах внутривенное введение данного препарата в дозе 2,5 мкг/кг 3 раза в неделю приводило к достоверному повышению гематокрита с 23 до 34 [12]. В указанной дозе при обоих способах введения дарбэпоэтин альфа показал в 3,6 раза большую активность, чем рчЭПО, назначаемый 3 раза в неделю. При введении 1 раз в неделю гемопоэтическая активность дарбэпоэтина была в 13–14 раз выше, чем рчЭПО [12]. В двух первых рандомизированных исследованиях с повышением дозы, проведенных на 75 гемодиализных пациентах и 47 пациентах на перитонеальном диализе, дарбэпоэтин альфа, вводимый внутривенно и подкожно в дозе 0,45 и 0,75 мг/кг/нед. 1 или 3 раза в неделю в течение 4 недель, приводил к повышению уровня гемоглобина более чем на 1 г/дл у 60–80% пациентов, при этом разница между введением 1 раз в неделю и 3 раза в неделю отсутствовала [18]. Меньшие дозы (0,075 или 0,225 мг/кг/нед.) повышали уровень гемоглобина ≥ 1 г/дл у 0–40% пациентов. Путем подбора и титрования дозы уровень гемоглобина уда-

лось повысить с исходных 8,4–8,7 г/дл до 10–13 г/дл к 16-й неделе и поддерживать в течение 52 недель.

Фармакокинетический профиль. У пациентов на перитонеальном диализе средняя скорость полувыведения дарбэпоэтина альфа при однократном в/в введении была 25,5 часа, что примерно в 3 раза больше, чем у рчЭПО (8,5 часа). После подкожной инъекции скорость полувыведения для дарбэпоэтина оказалась примерно вдвое выше – 48,8 часа. Такая разница свидетельствует о том, что период полувыведения при подкожном введении определяется не только скоростью элиминации препарата из пространства крови, но и медленной адсорбцией из подкожной клетчатки в зоне инъекции. Биодоступность дарбэпоэтина при подкожном введении составляет 36,9%, что очень схоже с рчЭПО [19]. Площадь под кривой концентрации в сыворотке была значительно выше для дарбэпоэтина, а клиренс ниже, чем у ЭПО. Объем распределения у дарбэпоэтина оказался сходным с рчЭПО (52,4 против 48,7 мл/кг), что примерно соответствует объему плазмы. Фармакокинетика дарбэпоэтина изучалась и при длительном подкожном [3] и внутривенном применении [14]. Дарбэпоэтин назначали внутривенно 3 раза в неделю и 1 раз в неделю и сравнивали с рчЭПО 3 раза в неделю. Так же как и в предыдущих исследованиях с однократной дозой, период полувыведения дарбэпоэтина при длительном внутривенном применении оказался примерно в 3 раза больше, чем у рчЭПО. Более того,

фармакокинетика дарбэпоэтина оказалось близкой к линейной, при этом не наблюдалось аккумуляции препарата при обоих режимах введения (1 раз в неделю, 3 раза в неделю) в течение 48 недель. В другом исследовании 16 пациентам дарбэпоэтин вводили подкожно 1 раз в неделю, а фармакокинетический профиль исследовали ежедневно в 1-ю и 8-ю неделю в длительной поддерживающей фазе лечения. Результаты подтвердили отсутствие влияния дозы и времени приема на фармакокинетику и не выявили аккумуляции дарбэпоэтина при длительном подкожном применении. Распределение препарата изучали в небольшом педиатрическом исследовании на 12 пациентах [17]. И при в/в, и при п/к введении дарбэпоэтина его фармакокинетика у детей не отличалась от взрослых. Однако при сравнении времени появления пика концентрации после подкожного введения оказалось, что у детей абсорбция дарбэпоэтина из подкожной клетчатки происходит быстрее (36,2 часа у детей и 54,1 часа у взрослых), что справедливо и для рчЭПО.

Метаболизм и элиминация. Как уже отмечено, дарбэпоэтин обладает удлиненным периодом полувыведения и замедленным клиренсом по сравнению с рчЭПО. Точные механизмы, объясняющие замедленный клиренс дарбэпоэтина альфа и его метаболизма, до конца не выяснены. Снижение уровня ЭПО в крови описывается двойной затухающей экспонентой, и первая фаза быстрого снижения может быть обусловлена связыванием с эндотелиальными и эритроидными клетками. В то время как печень, почки и костный мозг рассматриваются в качестве возможных сайтов деградации ЭПО и дарбэпоэтина, первичным звеном его метаболизма является эритропоэтическая ткань через механизм ЭПО-рецептор-индуцированного захвата. В таком случае разница между быстрым удалением десалированного ЭПО и замедленным клиренсом дарбэпоэтина обусловлена различием в сродстве к ЭПО-рецептору [23].

Клинические исследования дарбэпоэтина. Программа клинических испытаний дарбэпоэтина подразумевала исследования трех основных этапов лечения нефрогенной анемии: стадии коррекции, конверсии рчЭПО на дарбэпоэтин и длительной фазы поддерживающего лечения дарбэпоэтином. Исследования фазы коррекции подразумевали изучение эффекта дарбэпоэтина у пациентов с ренальной анемией, не получавших ранее рчЭПО («ЭПО-наивных»). Исследования фазы конверсии оценивали способность дарбэпоэтина контролировать уже достигнутый уровень гемоглобина при помощи рчЭПО при переводе больных на дарбэпоэтин. И, наконец, исследования поддерживающей фазы должны были определить, способен ли дарбэпоэтин длительно сохранять целевой уровень гемоглобина.

Стадия коррекции. Исследования проводились у больных с анемией, вызванной ХБП, как находящихся на преддиализной стадии [15, 24, 28, 29], так и уже получающих гемодиализ или перитонеальный диализ [8, 32]. Критериями включения были наличие анемии ($Hb < 10$ г/дл или < 11 г/дл), адекватные запасы железа, определяемые по уровню ферритина сыворотки > 100 мкг/л и насыщению трансферрина $> 20\%$, и отсутствие в анамнезе лечения препаратами рчЭПО по край-

ней мере в течение 12 недель. У преддиализных пациентов исследование дарбэпоэтина проводили в 3 группах больных с различной СКФ: 30 мл/мин, 40 мл/мин и 70 мл/мин [15, 24, 28]. Из исследований исключались пациенты с неконтролируемой гипертензией (диастолическое давление > 100 или > 110 мм Hg), сердечной недостаточностью, недавними гемотрансфузиями, гематологическими, инфекционными, воспалительными заболеваниями и другими состояниями, влияющими на гемопоез. Доза титровалась для прироста гемоглобина ≥ 1 г/дл/или достижения целевого уровня гемоглобина 11–12 или 11–13 г/дл. Препараты железа назначались для поддержания уровня ферритина ≥ 100 мкг/л и насыщения трансферрина $\geq 20\%$. Эффективность дарбэпоэтина в лечении пациентов с ХБП, не получающих диализ, изучена в 4 мультицентровых исследованиях продолжительностью 24 или 52 недели [15, 24, 28, 29]. Стартовые дозы дарбэпоэтина составляли от 0,45 (при введении 1 раз в неделю) до 0,75 мкг/кг (1 раз в 2 недели), вводимого подкожно. Было установлено, что дарбэпоэтин альфа эффективно стимулировал эритропоэз у большинства пациентов как при введении 1 раз в неделю, так и 1 раз в 2 недели. Во всех исследованиях были достигнуты первичные конечные точки (прирост гемоглобина либо достижение целевых его уровней). В самом крупном по числу больных 24-недельном исследовании [29] средняя доза дарбэпоэтина к моменту достижения $Hb > 11$ г/дл (первичная конечная точка) составила 63,6 мкг 1 раз в 2 недели. Вторичный анализ продемонстрировал сходные результаты, достигнутый целевой уровень гемоглобина удавалось хорошо контролировать до конца исследований при введении сниженных доз дарбэпоэтина 1 раз в неделю и 1 раз в 2 недели.

У больных на диализе эффективность дарбэпоэтина в фазу коррекции оценена в открытом многоцентровом контролируемом исследовании продолжительностью 20 недель, в котором пациенты получали либо дарбэпоэтин 1 раз в неделю в стартовой дозе 0,45 мкг/кг (подкожно и внутривенно), либо эпоэтин альфа в дозе 50 МЕ/кг 3 раза в неделю [8]. В исследование включались лишь пациенты, не получавшие до этого препараты рчЭПО («ЭПО-наивные»). В первичном анализе оценивался ответ на терапию по достижению целевого уровня гемоглобина (> 11 г/дл). Вторичный анализ подразумевал сравнение дозы препарата к моменту достижения целевого гемоглобина и к 20-й неделе лечения, темпы прироста гемоглобина, колебания уровня гемоглобина в ходе исследования и необходимость в гемотрансфузиях. Удовлетворительный эритропоэтический ответ (первичная точка) у большинства пациентов был получен в обеих группах сравнения. И в группе дарбэпоэтина, и в группе эпоэтина альфа в течение первых 4 недель лечения прирост гемоглобина составил более 1 г/дл. Целевой уровень гемоглобина был достигнут к 8–10-й неделе и оставался стабильным до конца исследования.

Конверсия и поддерживающая фаза. Наиболее показательными являются два клинических исследования, которые были посвящены проверке эффективности и безопасности перевода пациентов с анемией с обычного режима терапии рчЭПО на дарбэпоэтин с уменьшенной частотой введения последнего [22, 31].

В исследования включались пациенты с хорошим ответом на рчЭПО, у которых удалось достичь и успешно поддерживать целевой уровень гемоглобина. Целью исследований было подтвердить гипотезу, согласно которой дарбэпоэтин сможет эффективно поддерживать необходимый уровень гемоглобина, ранее достигнутый при помощи рчЭПО, несмотря на более редкое его введение. Первичной конечной точкой была принята разница в уровне гемоглобина между его исходным значением, в период лечения рчЭПО и в контрольную фазу лечения дарбэпоэтином (20–24 недели). В двойное слепое Североамериканское исследование и исследование в Европе и Австралии вошли стабильные пациенты, поддерживающие уровень гемоглобина в ходе 4-недельного скринингового и начального периода от 9,5 до 12,5 г/дл. Далее пациенты были рандомизированы либо в группу рчЭПО, где продолжали лечение в прежней дозе, либо в группу дарбэпоэтина, который вводили в эквивалентной недельной дозе, но с меньшей частотой. Дозы дарбэпоэтина определяли, используя стандартную формулу для выравнивания белковой массы обеих молекул: 1 мг дарбэпоэтина равен 200 МЕ рчЭПО. Путь введения оставляли прежним. В двойное слепое Североамериканское исследование вошли 507 пациентов на гемодиализе, рандомизированных в пропорции 1:2 в 2 группы: первая получала 1 раз в неделю дарбэпоэтин и 2 раза в неделю плацебо в/в, больным второй группы продолжали вводить рчЭПО в той же дозе в/в 3 раза в неделю. Средний уровень гемоглобина оставался стабильным в обеих группах от начала исследования до контрольной фазы, разница между группами составила всего 0,16 г/дл и была статистически недостоверной и клинически не значимой [22]. В Евро-Австралийском исследовании в 31 центре, принявшем участие в исследовании, 522 пациента на гемо- и перитонеальном диализе были рандомизированы с соотношением 2:1 в группы дарбэпоэтина и рчЭПО подкожно и внутривенно. Пациенты, которым рчЭПО вводился 2 или 3 раза в неделю, переводились на дарбэпоэтин 1 раз в неделю, тем же, кто получал рчЭПО 1 раз в неделю, назначали эквивалентную дозу дарбэпоэтина 1 раз в 2 недели. Всего дарбэпоэтин получали 347 больных, контрольную группу составили 175 пациентов, которым продолжали вводить рчЭПО в прежней дозе и тем же путем. Среднее значение гемоглобина в обеих группах оставалось стабильным, с незначительной разницей уровней гемоглобина в исходный и контрольный периоды (0,03 г/дл для дарбэпоэтина и 0,06 для рчЭПО). Разница в уровне гемоглобина между группами в контрольный период (24–32 недели) была статистически недостоверна и клинически не значима. В группе дарбэпоэтина у 97% пациентов, получавших препарат 1 раз в неделю, и у 95% из получавших 1 раз в 2 недели удавалось хорошо контролировать уровень гемоглобина, невзирая на его более редкое введение. Таким образом, по среднему уровню гемоглобина, недельной дозе, частоте коррекции дозы группы дарбэпоэтина и рчЭПО достоверно не различались, независимо от пути введения препарата, даже если дарбэпоэтин вводился 1 раз в 2 недели. При исследовании влияния пути введения на дозу было установлено, что дозы дарбэпоэтина были примерно равными при внутривенном и подкожном введении. Напротив, дозы рчЭПО достоверно различались и при

подкожном пути введения оказались на 22% меньше [31]. Вывод, который можно сделать из обоих исследований, состоит в том, что дарбэпоэтин, вводимый 1 раз в неделю или 1 раз в 2 недели, столь же эффективен, как рчЭПО при стандартных режимах терапии.

Для определения эффективности дарбэпоэтина в поддерживающую фазу 703 пациента в Евро-Австралийском исследовании были переведены с рчЭПО на дарбэпоэтин и получали его в течение 1 года. Пациентам, получавшим рчЭПО 1 раз в неделю ($n = 157$), дарбэпоэтин назначался 1 раз в 2 недели, а тем, кому рчЭПО вводили 2 раза в неделю ($n = 203$) и 3 раза в неделю ($n = 343$), число введений дарбэпоэтина сократили до 1 раза в неделю. Доза дарбэпоэтина титровалась, с тем чтобы уровень гемоглобина был не меньше 1 г/дл и не больше 1,5 г/дл от исходного уровня и находился в диапазоне 9–13 г/дл. К 36-й неделе средний уровень гемоглобина отличался от исходного на 0,08 г/дл, и эта разница была статистически и клинически не значима. Средние недельные дозы дарбэпоэтина были эквивалентны недельным дозам рчЭПО до начала исследования, у 95% пациентов уровень гемоглобина не выходил за пределы установленного целевого диапазона при его введении 1 раз в неделю и у 89% – 1 раз в 2 недели.

Целый ряд исследований, проведенных впоследствии, подтвердил, что введение дарбэпоэтина 1 раз в две недели практически столь же эффективно, как и 1 раз в неделю, независимо от пути введения. В частности, к таким выводам пришли авторы объединенного анализа 8 многоцентровых исследований по этой проблеме [21]. Эту точку зрения разделяют авторы другого обзора, подчеркивая, что более редкое введение дарбэпоэтина не требует коррекции дозы и не зависит от пути введения. В предпринимающихся попытках вводить подкожно стандартные рчЭПО 1 раз в неделю или специально отобранным больным 1 раз в две недели, как правило, требовалось увеличение дозы. Авторы обзора резюмируют, что если рекомендация по введению дарбэпоэтина 1 раз в 2 недели опирается на большой объем хорошо выполненных контролируемых исследований, то возможность более редкого введения препаратов рчЭПО еще нуждается в дополнительной проверке в контролируемых исследованиях с рандомизацией больных [7]. В последние годы проведены исследования по еще более редким режимам введения дарбэпоэтина: 1 раз в 3 недели, и даже 1 раз в месяц [30]. Дарбэпоэтин столь же эффективно контролировал уровень гемоглобина у больных на гемодиализе [16] и в преддиализный период ХБП при изменении частоты его введения с 1 раза в 2 недели на 1 раз в месяц [9].

Эффективность дарбэпоэтина у детей и подростков. Немногочисленные публикации свидетельствуют о том, что дарбэпоэтин эффективен в педиатрической практике. В небольшом исследовании 7 детей (средний возраст 11,5 года), находящихся на гемодиализе и получавших в/в эпоэтин альфа в течение 6 мес., были переведены на в/в дарбэпоэтин альфа 1 раз в неделю в дозе 1,59 мкг/кг. Такой режим привел к избыточному первоначальному повышению гемоглобина у 6 детей, что потребовало временного прекращения введения препарата и последующего снижения дозы. Далее в течение 3 мес. средний уровень гемоглобина стабилизировался и составил 11,8 г/дл, а доза дар-

бэпоэтина альфа оказалась равной 0,51 мкг/кг/нед. Через 6 мес. гемоглобин был равен 11,4 г/дл, а средняя доза 0,55 мкг/кг/нед. [10]. В другом мультицентровом педиатрическом исследовании продолжительностью 6 мес. 10 пациентам (средний возраст 11,2 года) с ренальной анемией, еще не находящимся на диализе, назначался дарбэпоэтин в дозе 0,45 мкг/кг/нед., в то время как 29 детей, получавших рчЭПО, из которых 23 находились на диализе, были переведены с рчЭПО на дарбэпоэтин. Доза дарбэпоэтина устанавливалась на основании коэффициента конверсии рчЭПО: дарбэпоэтин альфа 200:1. У ЭПО-«наивных» пациентов уровень гемоглобина возрос с 9,5 до 11,7 г/дл, при этом средняя доза дарбэпоэтина составила 0,34 мкг/кг/нед.; у больных, переведенных с рчЭПО на дарбэпоэтин, уровень гемоглобина через 6 мес. терапии вырос с 11,1 до 11,5 г/дл, а средняя доза дарбэпоэтина альфа к 6 мес. была равна 0,73 мкг/кг/нед. [4].

Безопасность и переносимость. В проведенных клинических исследованиях переносимость дарбэпоэтина в целом была хорошей и не отличалась в худшую сторону от рчЭПО. В интегрированный анализ по безопасности FDA, в котором объединены данные клинических исследований дарбэпоэтина II и III фазы, вошли данные 1538 пациентов, получавших дарбэпоэтин, и 600, получавших рчЭПО. Большинство побочных эффектов в обеих группах относились к мягким и средним, а доля больных, потребовавших прекращения терапии в связи с развитием побочных эффектов, составила 2% среди получавших дарбэпоэтин и 4% – рчЭПО. Общая частота нежелательных побочных эффектов была в целом ниже в группе дарбэпоэтина, за исключением боли или дискомфорта в месте инъекции при подкожном введении дарбэпоэтина. Как правило, боль и дискомфорт возникали после первой инъекции, обычно были слабой интенсивности и впоследствии проходили самостоятельно. По таким наиболее значимым побочным эффектам, как гипертензия, тромбоз сосудистого доступа, судорожные припадки, ОНМК и ишемии миокарда, которые могут иметь потенциальную связь с приемом эритропоэз-стимулирующих препаратов, разницы между дарбэпоэтином и рчЭПО по данным анализа FDA не выявлено [32]. Однако тот же анализ не показал связи между гипертензией, тромбозом доступа и другими побочными эффектами с уровнем гемоглобина или темпами его прироста. Среди побочных эффектов различной степени тяжести наиболее часто ($\geq 10\%$ больных) наблюдались гипертензия (до 19%), одышка (до 17%), артралгии (15%), боль в животе (13%), тошнота, рвота (13%), головная боль (11%), отеки (9–11%), общая слабость (11%), бронхит (11%), другие респираторные инфекции (10%). Число побочных эффектов не различалось и при различных интервалах введения дарбэпоэтина. У педиатрических пациентов в 2 случаях лечения дарбэпоэтином потребовалось временно прекратить лечение (на 2 недели) и увеличить дозу антигипертензивных препаратов в связи с возникновением гипертензии, отмечалось по одному случаю болей в животе и тромбоза доступа, в то же время не отмечено ни одного случая возникновения боли в месте инъекции. Серьезные побочные эффекты встречались с одинаковой частотой у получавших

рчЭПО и дарбэпоэтин, за исключением более высокой частоты инфекционных осложнений и сепсиса у пациентов азиатского происхождения, получавших рчЭПО [23]. В обобщенном анализе восьми европейских многоцентровых исследований серьезные побочные эффекты при введении дарбэпоэтина 1 раз в неделю зарегистрированы у 24% пациентов, в то время как при его назначении 1 раз в 2 недели они наблюдались у 18% больных [21]. Число побочных эффектов, расцененных как имевших возможную связь с приемом препарата, было сходным при введении дарбэпоэтина 1 раз в неделю и 1 раз в 2 недели (9% vs 8%); 1% побочных эффектов относился к категории серьезных. Определенный интерес представляют данные по иммуногенности дарбэпоэтина. Возможность появления антител к дарбэпоэтину исследовалась у 2600 пациентов на протяжении более 2 лет [20], и до настоящего времени только у 1 пациента к нему обнаружены антитела [25]. При отмене дарбэпоэтина происходит постепенное и плавное снижение уровня гемоглобина, темпы которого не отличаются от рчЭПО [20].

Назначение и дозы. Дарбэпоэтин официально разрешен к применению в США и европейских странах для лечения анемии почечного генеза. Он также одобрен для лечения индуцированной химиотерапией анемии при злокачественных опухолях. В Российской Федерации дарбэпоэтин альфа (Аранесп) зарегистрирован в июле 2007. Пациентам на диализе дарбэпоэтин может назначаться подкожно или внутривенно в стартовой дозе 0,45 мкг/кг 1 раз в неделю, после стабилизации Hb возможен переход на введение один раз в две недели. Пациентам с анемией, вызванной ХБП, в преддиализном периоде дарбэпоэтин назначают в дозе 0,75 мкг/кг раз в две недели с переходом на введение 1 раз в месяц в поддерживающую фазу. В случае перевода больных с рчЭПО на дарбэпоэтин в европейских странах, включая Россию, начальная доза определяется текущей дозой рчЭПО, деленной на 200. Однако точный коэффициент конверсии все еще является предметом дискуссии [27]. Некоторые авторы полагают, что дарбэпоэтин является более мощным средством, чем рчЭПО, несмотря на равное содержание белка и более редкое введение [11]. Разница в активности в пользу дарбэпоэтина может повышаться при переводе больных с высоких доз эритропоэтина. Так, при дозах рчЭПО (тип не определен) 2500–4999 МЕ в неделю коэффициент конверсии составляет 300:1, а при дозах 18 000–33 999 МЕ равен 433:1 [5]. При использовании рекомендованного инструкцией эквивалентного пересчета можно говорить о фармакоэкономических преимуществах перевода на дарбэпоэтин, так как последующее снижение его дозы может достигать 32% [23]. Могут наблюдаться индивидуальные вариации чувствительности к дарбэпоэтину, как и к рчЭПО.

Заключение. На основании приведенных результатов клинических исследований можно сделать ряд выводов и обобщений, касающихся применения дарбэпоэтина в лечении анемии при ХБП. У пациентов, не получавших лечение рчЭПО, дарбэпоэтин, вводимый 1 раз в неделю, обеспечивает такой же прирост гемоглобина, как и рчЭПО 3 раза в неделю.

У пациентов, получавших рчЭПО, дарбэпоэтин при любом пути введения (внутривенно и подкожно) и увеличенном интервале введения (1 раз в неделю или 1 раз в 2 недели) по меньшей мере столь же эффективен, как и препараты рчЭПО. В стадии коррекции при гемодиализе эффективная стартовая доза дарбэпоэтина составляет 0,45 мкг/кг/нед. как при внутривенном, так и при подкожном введении. В поддерживающую фазу после достижения целевого уровня гемоглобина рекомендуется перевод на введение дарбэпоэтина 1 раз в две недели. После перевода больных с рчЭПО на дарбэпоэтин с коэффициентом 200:1 достигнутый ранее уровень гемоглобина удается успешно поддерживать при удобстве более редкого введения. Больным, которые получали рчЭПО 2–3 раза в неделю, дарбэпоэтин назначают 1 раз в неделю, а получавшие рчЭПО 1 раз в неделю могут быть переведены на 1 инъекцию дарбэпоэтина в 2 недели. Известно, что имеется существенная разница в дозе, достигающая до 30%, между подкожным и внутривенным путями введения рчЭПО при одном и том же гемопоэтическом эффекте, поэтому с целью экономии препараты эпоэтина стараются вводить подкожно, в том числе и больным на диализе [6]. В то же время для дарбэпоэтина достоверной разницы между подкожным и внутривенным путями введения не выявлено, что объясняют удлиненным периодом его полувыведения. Это дает определенные преимущества дарбэпоэтину при лечении пациентов на гемодиализе, например позволяет переводить их с подкожного введения рчЭПО на более комфортный внутривенный путь (с учетом наличия сосудистого доступа) безо всякого снижения эффекта в той же дозе. Ранее была доказана возможность введения пациентам, не нуждающимся в диализе, дарбэпоэтина 1 раз в месяц с той же эффективностью, что и 1 раз в 2 недели. Пациентам на диализе также возможно введение 1 раз в месяц, что было продемонстрировано в одном из последних клинических исследований, однако эта рекомендация еще нуждается в дополнительной проверке в многоцентровых, контролируемых исследованиях. Дарбэпоэтин имеет сходный с рчЭПО профиль безопасности и в целом хорошо переносится. Немаловажно, что антитела к дарбэпоэтину встречаются значительно реже, чем к любым препаратам рчЭПО. Таким образом, дарбэпоэтин альфа зарекомендовал себя как эффективный и безопасный препарат в лечении анемии почечного генеза, не уступающий по гемопоэтическому эффекту рчЭПО, но обладающий при этом рядом преимуществ, расширяющих возможности фармакотерапии. Неслучайно в ряде стран Аранесп (дарбэпоэтин альфа) является препаратом выбора для коррекции нефрогенной анемии.

Литература

1. *Пересмотренные Европейские Рекомендации по оптимальной практике лечения анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью. REBPG for the Management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure* (пер. с англ.). Анемия, 3 2005: 1–60.
2. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий. Москва, 2003: 448.
3. Allon M, Kleinman K, Walczyk M, Kaupke C, Messer-Mann L, Olson K, Heatherington AC, Maroni BJ. Pharmacokinetics and pharma-

codynamics of darbepoetin alfa and epoetin in patients undergoing dialysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 72(5): 546–555.

4. *Andr'e J-L, Boudalliez B, Broux F et al.* Effectiveness of Aranesp (darbepoetin alfa) as anemia treatment in pediatric patients with chronic renal failure (CRF) [abstract no. PP398]. Poster presented at the 39th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Nephrology; 2005: 10–13; Istanbul.
5. *Barnett AL, Cremieux PY.* Dose conversion from epoetin alfa to darbepoetin alfa for patients with chronic kidney disease receiving hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2003; 23 (5): 690–694.
6. *Besarab A, Reyes CM, Hornberger J.* Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (3): 439–446.
7. *Carrera F, Disney A, Molina M.* Extended dosing intervals with erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease: a review of clinical data. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22 (Suppl 4): iv19–iv30. Review.
8. *Coyme D, Ling BN, Toto R et al.* Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) corrects anemia in dialysis patients when administered at reduced dose frequency compared with recombinant-human erythropoietin (r-HuEPO) [abstract no.SU264]. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: A1380.
9. *Disney A, Jersey PD, Kirkland G et al.* Darbepoetin alfa administered monthly maintains haemoglobin concentrations in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis: a multicentre, open-label, Australian study. *Nephrology (Carlton).* 2007; 12(1): 95–101.
10. *De Palo T, Giordano M, Palumbo F et al.* Clinical experience with darbepoietin alfa (NESP) in children undergoing hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 2004; 19 (3): 337–340.
11. *Deicher R, Horl WH.* Differentiating factors between erythropoiesis-stimulating agents: a guide to selection for anaemia of chronic kidney disease. *Drugs.* 2004; 64(5): 499–509. Review.
12. *Egrie JC, Browne JK.* Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl. 3): 3–13.
13. *Fisher JW.* Erythropoietin: physiology and pharmacology update. *Exp Biol Med* (Maywood) 2003; 228 (1): 1–14.
14. *Graf H, Lacombe J-L, Braun J et al.* Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) effectively maintains hemoglobin when administered at a reduce dose frequency compared with r-HuEPO. *JASN.* 2000; 11: A1217.
15. *Hertel J, Locay H, Scarlata D et al.* Aranesp (darbepoetin alfa) administered every other week (Q2W) corrects and maintains hemoglobin (Hb) in chronic kidney disease (CKD) patients [abstract no. 57] *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (4): A31.
16. *Jadoul M, Vanrenterghem Y, Foret M et al.* Darbepoetin alfa administered once monthly maintains haemoglobin levels in stable dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (4): 898–903.
17. *Lerner GR, Kale FS, Warady BA et al.* Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) in pediatric patients with CRF and ESRD. *JASN.* 2000; 11: A1317.
18. *Macdougall IC, Matcham J, Gray SJ.* Correction of anaemia with darbepoetin alfa in patients with chronic kidney disease receiving dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (3): 576–581.
19. *Macdougall IC.* An overview of the efficacy and safety of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16 (Suppl 3): 14–21. Review.
20. *Macdougall IC, Padbi D, Jang G.* Pharmacology of darbepoetin alfa. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22 (Suppl 4): iv2–iv9. Review.
21. *Mann J, Kessler M, Villa G, Martinez-Castelao A, Feldt-Rasmussen B, Cruz J, Horl WH, Mattin C, Praml C, Wilkie M.* Darbepoetin alfa once every 2 weeks for treatment of anemia in dialysis patients: a combined analysis of eight multicenter trials. *Clin Nephrol.* 2007; 67(3): 140–148.
22. *Nissenson AR, Swan SK, Lindberg JS et al.* Randomized, controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 110–118.
23. *Robinson DM, Stephanie EE.* Darbepoetin alfa. Its Use in Anemia Associated with Chronic Kidney Disease. *Biodrugs* 2005; 19 (5): 327–343.
24. *Locatelli F, Olivares J, Walker R et al.* Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2001; 60 (2): 741–747.
25. *Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, Macdougall IC, Macleod A, Horl WH, Wiecek A, Cameron S.* Erythropoiesis-stimulating agents and antibody-mediated pure red-

cell aplasia: here are we now and where do we go from here? *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(2): 288–293.

26. *Sinclair AM, Elliott S*. Glycoengineering: the effect of glycosylation on the properties of therapeutic proteins. *J Pharm Sci*. 2005; 94(8): 1626–1635. Review.

27. *Scott SD*. Dose conversion from recombinant human erythropoietin to darbepoetin alfa: recommendations from clinical studies. *Pharmacotherapy* 2002; 22 (9 Pt 2): 160S–165S.

28. *Suranyi MG, Lindberg JS, Navarro J et al*. Treatment of anemia with darbepoetin alfa administered de novo once every other week in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2003; 23 (2): 106–111.

29. *Toto RD, Pichette V, Navarro J et al*. Darbepoetin alfa effectively treats anemia in patients with chronic kidney disease with de

novo every-other-week administration. *Am J Nephrol* 2004; 24 (4): 453–460.

30. *Trachsler J, Burkhalter F, Gautbier T et al*. Extended dosing with darbepoetin alfa administered every other week or once monthly in hemodialysis patients with CKD. Poster presented at ERA-EDTA Congress, Barcelona 2007. QUALIS evaluation.

31. *Vanrenterghem Y, Barany P, Mann JF et al*. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62 (6): 2167–2175.

32. *Unger EF*. US FDA Medical officer clinical review: STN103951 darbepoetin alfa, Amgen Inc [online]. Available from URL: http://www.fda.gov/cder/biologics/review/ARANESP_Med_Officer_Review.pdf [Accessed 2005 Jun 27].