

АКТИВАТОР РЕЦЕПТОРОВ ЭРИТРОПОЭТИНА ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

В.М. Ермоленко, С. Батэрдэнэ

Кафедра нефрологии и гемодиализа ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, Москва

Контакты: Валентин Михайлович Ермоленко nephrology@mail.ru

Для корреспонденции: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, РМАПО, кафедра нефрологии и гемодиализа

Обобщены данные литературы, касающиеся биологии, фармакокинетики и клинической эффективности стимулятора эритропоэза III поколения — активатора рецепторов эритропоэтина длительного действия (С.Е.Р.А. — continuous erythropoietin receptor activator, торговое название «Мирцера»), используемого для коррекции анемии у больных на диализе и с преддиализной стадией хронической почечной недостаточности. Мирцера обладает наибольшим из используемых в клинике эпоэтинов периодом полувыведения (до 130 ч), что позволяет вводить препарат 1 раз в месяц. Лечение препаратом способствует достижению целевых значений гемоглобина у большинства больных и поддержанию его на постоянном уровне. Схема введения препарата заметно экономит рабочее время медперсонала и удешевляет лечение. Побочные реакции при использовании Мирцеры развиваются не чаще, чем при применении других эпоэтинов.

Ключевые слова: *хроническая почечная недостаточность, анемия, эпоэтины, активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия (С.Е.Р.А.)*

CONTINUOUS ERYTHROPOIETIN RECEPTOR ACTIVATOR IN THE TREATMENT OF ANEMIC PATIENTS WITH CHRONIC RENAL DISEASE

V.M. Yermolenko, S. Baterdene

*Department of Nephrology and Hemodialysis, Russian Medical Academy
of Postgraduate Education, Russian Agency for Health Care, Moscow*

Contact: Valentin Mikhailovich Yermolenko nephrology@mail.ru

The paper summarizes the data available in the literature on the biology, pharmacokinetics, and clinical efficacy of the third-generation erythropoiesis stimulant — continuous erythropoietin receptor activator (С.Е.Р.А) (its trade name is Mircera) used to correct anemia in patients on dialysis and in those with predialysis-stage chronic renal failure. Mircera has the highest half-life (as long as 130 hours) among the clinically employed epoietins, which enables the agent to be administered once monthly. Treatment with this drug is instrumental in achieving the target hemoglobin values in most patients and in maintaining its constant level. The drug administration regimen noticeably saves medical staff's working time and reduces treatment cost. Adverse reactions caused by Mircera develop not more frequently than those induced by other epoietins.

Key words: *chronic renal failure, anemia, epoietin, continuous erythropoietin receptor activator (С.Е.Р.А.)*

Эпидемиология хронической болезни почек

По данным исследований, проведенных в США, Японии, Австралии и других регионах мира, хронической болезнью почек (ХБП) страдает до 16% населения в общей популяции [1]. Число больных ХБП продолжает увеличиваться как за счет более полного выявления пациентов с ранними стадиями, так

и вследствие ежегодного прироста больных с предтерминальной и терминальной почечной недостаточностью, достигающего 7% [2]. В США ХБП страдают 26,3 млн человек [3], а у 6,2 млн креатинин сыворотки превышает 1,5 мг/дл [4].

К концу 2004 г. в мире на лечении диализом, по данным анализа национальных регистров 122

стран (92% общемировой популяции), находились 1 371 000 больных и 412 000 жили с функционирующим почечным трансплантатом [5]. В США в 2004 г. в пересчете на 1 млн населения заместительная почечная терапия (ЗПТ) проводилась 1505 больным, в Японии — 2045, в Европе — 585. В России этот показатель значительно ниже, однако ежегодный прирост новых пациентов составляет 6%.

Гипорегенераторная нормоцитарная анемия с признаками гемолиза и дефицита железа наблюдается у 55—80% больных с предтерминальной уремией, но встречается и на более ранних стадиях ХБП при снижении клиренса креатинина до 40—60 мл/мин. По данным W. McClellan и соавт. [6], встречаемость анемии составляет 26,77% (из 8 млн) у пациентов с I—II стадией ХБП, 41,6% — с III, 53,6% — с IV и 75,5% — с V стадией. У больных сахарным диабетом и диабетической нефропатией вследствие наличия выраженных тубулоинтерстициальных изменений, симпатической нейропатии и ряда других факторов, нарушающих регуляцию эритропоэза и продукцию эритропоэтина (ЭРП), анемия развивается при клубочковой фильтрации ≥ 90 мл/мин у мужчин и 70 мл/мин у женщин [7].

Патогенез анемии у пациентов с ХБП и роль препаратов ЭРП

Развитие анемии у больных ХБП на стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) зависит от многих факторов, важнейшими из которых являются супрафизиологический гемолиз, обусловленный влиянием на эритроциты уремического окружения, оккультные (микрочровотечения в желудочно-кишечный тракт) и явные (взятие анализов, пункция артериовенозной фистулы) кровопотери, дефицит железа и витаминов (фолиевая кислота, витамин B₁₂), неадекватный диализ. Однако основную роль играет дефицит эндогенного ЭРП, синтезируемого в почках гормона (фактически фактора роста) с молекулярной массой 30,4 кДа, в отсутствие которого нарушается созревание эритроидных предшественников в эритроциты.

Дефицит ЭРП наиболее выражен у больных с утраченной выделительной функцией почек, и, наверное, неслучайно работа по созданию человеческого рекомбинантного ЭРП (чрЭРП) была инициирована в 1967 г. В. Scribner, одним из создателей артериовенозного шунта, обеспечивающего постоянный сосудистый доступ для проведения хронического гемодиализа. 10-летние усилия ученых ознаменовались созданием чрЭРП, который в конце 1986 г. поступил в клинику и в дальнейшем стал основным средством лечения анемии не только у больных с болезнями почек, но и при многих других заболеваниях.

Выделенный в 1977 г. Т. Miyake в чистом виде из мочи больных апластической анемией эндогенный ЭРП является гликопротеином, белковая часть ко-

торого состоит из 165 аминокислотных остатков, подвергнутых гликозилированию, с присоединением связанных с азотом (N) углеводородных цепей, несущих несколько свободных отрицательно заряженных остатков сиаловых кислот, стабилизирующих молекулу ЭРП в циркуляции [8]. Именно стабильность молекулы определяет фармакокинетические особенности и, в конечном итоге, эффективность ЭРП. Десиализация молекулы ЭРП происходит в печени, и развитие у диализных больных вирусного гепатита, нарушающего процессы десиализации, сопровождается повышением в сыворотке концентрации эндогенного ЭРП и соответствующим увеличением гемоглобина и гематокрита [9]. Содержание ЭРП в сыворотке возрастает и при гепатитах невирусной (лекарственной) этиологии [10].

В организме человека синтезируется не структурно единая молекула ЭРП, а его изоформы, различающиеся числом сиаловых остатков, что связано с различными механизмами построения ЭРП. Трансляция аминокислотной последовательности находится под строгим генетическим контролем (репликация с участием мРНК), в то время как гликозилирование является посттрансляционным процессом, в ходе которого предсинтезируемые боковые углеводные цепи добавляются к транскрибированному полипептиду. Коммерческие эпоэтины α и β состоят из смеси изоформ (от 9 до 14). Наибольшей эритропоэтической активностью обладает изоформа 14, а изоформы с меньшим числом сиаловых остатков имеют более выраженный аффинитет к рецепторам ЭРП (ЭРПР).

Созданные по генно-инженерной технологии и применяемые более 20 лет в клинике эпоэтины α и β синтезируются клетками яичников китайского хомячка, в которые внедрен ген человеческого ЭРП. Аминокислотная последовательность в обоих препаратах одинакова, а некоторые фармакокинетические различия обусловлены большей биодоступностью и более замедленной десиализацией эпоэтина β , что несколько удлиняет период его полувыведения, но заметно не отражается на эритропоэтической активности, которая практически одинакова у эпоэтина α (эпрекс) и эпоэтина β (рекормон) [11].

Одинаковая с эпоэтином α и β аминокислотная последовательность характерна для эпоэтинов ω и Δ , однако первый генерируется почечными клетками детенышей хомяка [12], а второй, впервые изготовленный в Германии, — клетками фибросаркомы [13]. В фибросаркоматозных клетках экспрессия гена ЭРП человека активируется промотором цитомегаловируса.

Протеиновые аналоги человеческого ЭРП вводят больным внутривенно (в/в) или подкожно (п/к). Из-за короткого периода полувыведения (6,8 ч — для эпоэтина α , 8,8 ч — для эпоэтина β) в/в введение

необходимо производить через день, поскольку удлинение интервала между введением и снижение концентрации чрЭРП в сыворотке <50 ЕД/мл могут вызвать апоптоз эритроидных предшественников. При п/к введении период выведения составляет 19,4 и 24,2 ч, что позволяет вводить эпоэтин β (рекормон) 1 раз в неделю или даже 1 раз в 2 нед [14]. Такая схема введения с использованием шприц-ручки особенно удобна для больных с преддиализной стадией ХПН и пациентов, находящихся на перитонеальном диализе.

Уже упоминалось, что число остатков сиаловых кислот определяет фармакокинетику чрЭРП. Этот принцип с успехом воплощен в препарате дарбэпоэтин α, в котором вместо 14 (эпрекс) насчитывается до 22 остатков сиаловых кислот, что хотя и не влияет на взаимодействие молекулы со специфическим рецептором, но удлиняет период полувыведения до 25,3 ч при в/в введении препарата и до 48,8 ч — при п/к. Молекулярная масса дарбэпоэтина α увеличена за счет дополнительных карбогидратных цепей до 37,1 кДа, а содержание углеводов в молекуле — до 52% [15]. В эндогенном ЭРП соответствующие значения составляют 30,4 кДа и 40%. Дарбэпоэтин α позволяет достигать целевых значений гемоглобина и поддерживать их у больных, находящихся на диализе, при введении 1 раз в неделю или 1 раз в 2 нед [16]. Назначение дарбэпоэтина α 1 раз в 4 нед позволяло поддерживать целевые значения гемоглобина у 83% больных как с преддиализной ХПН [17], так и у пациентов на лечении диализом [18].

Активатор ЭРП длительного действия (Мирцера)

Совершенно другой принцип применен при создании активатора ЭРП длительного действия (Мирцера). По технологии, разработанной компанией «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», на предприятиях которой 15 лет назад был создан препарат рекормон, широко используемый в России с 1991 г., к молекуле эпоэтина β посредством амидной связи между N-концевой аминокислотой или σ-аминогруппой лизина (Lys⁴⁵ или Lys⁵²) присоединен метоксиполиэтиленгликоль — вещество с молекулярной массой 30 кДа, практически удвоившее молекулярную массу объединенной молекулы. Пегилирование молекулы ЭРП, как и пегилирование других протеинов, например интерферона, увеличило период полувыведения Мирцеры до 130 ч [19], позволяя пролонгировать интервалы между введениями препарата.

Второй особенностью пегилированного эпоэтина β (торговое название «Мирцера») является его взаимодействие со специфическими рецепторами.

ЭРП, клонированный в 1989 г. [20], содержит 508 аминокислотных остатков и состоит из внеклеточного домена, реагирующего с лигандом, небольшого трансмембранного (23 аминокислотных остатка) и внутриклеточного домена. Ген, кодирующий

ЭРП, находится на 19-й хромосоме, а молекулярная масса рецептора составляет 55—56 кДа, но в зависимости от степени гликозилирования может достигать 64—78 кДа. Именно «тяжелые» ЭРП ответственны за связывание и инициацию внутриклеточного сигнала [21]. Эмбрионы мышей, нокаутированных по гену ЭРП, погибают на 10,6—13,5-й день эмбриогенеза [22], а в культуре эритроидных предшественников эритропоэз обрывается на стадии образующих колонии эритроидных единиц (КОЕэ). Более ранние стадии эритропоэза обеспечиваются тромбopoэтином, фактором стволовых клеток (ФСК), интерлейкинами-3 и 11, гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). Число ЭРП на бурстобразующих эритроидных единицах (БОЕэ) не превышает 300 на 1 клетку, но достигает 1100 на КОЕэ и эритробластах. На ретикулоцитах ЭРП практически отсутствуют [23]. Интенсивность экспрессии ЭРП контролирует чувствительность эритроидных предшественников к ЭРП, который увеличивает синтез гемоглобина в отдельном эритроците и супрессирует апоптоз пролиферирующих эритроидных клеток [24].

Одна молекула ЭРП взаимодействует на мембране эритроидных клеток с двумя ЭРП, формируя гомодимер [25], вызывающий активизацию внутриклеточного сигнала, осуществляемую фосфорилированием янус-киназой-2 (JAK-2) протеинов, ассоциированных с ЭРП. Дальнейшее проведение сигнала происходит через JAK/STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription), Ras/MAP (Ras protein/Mitogen Activated Kinase), фосфатидилинозитол-3-киназу (PI-kinase) и протеинкиназу С. Сигнал прерывается дефосфорилированием ЭРП и JAK-2 [26]. После начала сигнала комплекс ЭРП—ЭРП интернализируется и деградирует, в результате чего утрачивается возможность взаимодействия ЭРП с другими молекулами ЭРП.

По сравнению с эпоэтином β сродство Мирцеры к растворимым ЭРП снижено в 50 раз [27], она медленнее связывается с рецепторами, но гораздо быстрее высвобождается из комплекса Мирцера—рецептор и, стимулируя рецепторы, не вызывает интернализации ЭРП. Таким образом, одна молекула препарата способна взаимодействовать с несколькими парами рецепторов и этого оказывается достаточно, чтобы возбудить внутриклеточный сигнал [28].

В эксперименте и клинике Мирцера зарекомендовала себя высокоэффективным безопасным стимулятором эритропоэза.

В опытах на мышах подкожное однократное введение Мирцеры в дозе 20 мкг/кг сопровождалось в 2 раза более высоким ретикулоцитозом, чем введение эпоэтина [29]. У 42 здоровых испытуемых введение Мирцеры по 3 мкг/кг в область живота, плеча или бедра вызывало одинаковый ретикулоцитарный ответ на фоне пролонгированного периода полувыведения

длительностью 160—164 ч. Отношение клиренс/биодоступность составляло 0,64—0,68 мл/ч/кг [30].

В многоцентровом исследовании ARSTOS (Administration of С.Е. R.A. in CKD Patients to Treat Anemia with Twice-Monthly Schedule) из 324 больных с III и IV стадией ХБП 162 получали С.Е. R.A. и столько же дарбэпоэтин α . С.Е. R.A. вводили п/к 1 раз в 2 нед, дарбэпоэтин α — 1 раз в неделю в течение 28 нед (коррекционный период — 18 нед, поддерживающий — 10). В дальнейшем больным в течение 24 нед вводили С.Е. R.A. 1 раз в месяц, а дарбэпоэтин α 1 раз в 2 нед. Эритропоэтический ответ зарегистрирован у 97,5%, получавших С.Е. R.A., и у 96,3% пациентов, лечившихся дарбэпоэтином α . Прирост гемоглобина составил соответственно 2,15 и 2,0 г/дл. В поддерживающей фазе введение С.Е. R.A. 1 раз в 4 нед стабилизировало уровень гемоглобина, так же как и назначение дарбэпоэтина α 1 раз в 2 нед [31]. В другом исследовании у больных, ранее не получавших стимулирующих эритропоэз препаратов, Мирцеру вводили п/к 1 раз в неделю, 1 раз в 2 и 1 раз в 3 нед. Уровень гемоглобина в крови составил соответственно 11,2; 11,6 и 11,7 г/дл, доза препарата равнялась 0,15; 0,30 и 0,60 мкг/кг/нед [32]. У получавших Мирцеру пациентов не ускорялось прогрессирование ХПН.

Заметно чаще эффективность С.Е. R.A. оценивалась у больных на ЗПТ. В двух исследованиях сравнивался эритропоэтический ответ при в/в и п/к введении препарата. В первом из них 137 больным, получавшим в/в эпоэтины α или β , назначали внутривенно Мирцеру 1 раз в неделю, 2 нед или 4 нед в дозе 0,27; 0,53 или 0,8 мкг/кг/нед. У пациентов всех групп сохранялся стабильный уровень гемоглобина вне зависимости от интервала между введениями [33].

Во втором исследовании Мирцеру вводили п/к больным, ранее получавшим эпоэтины в/в [34]. Медиана изменения гемоглобина в течение 6 нед составила 0,11 г/дл и не зависела от кратности п/к инъекций. Таким образом, способ введения не оказывал влияния на эритропоэтический эффект Мирцеру.

К настоящему времени закончены еще 3 исследования по оценке эффективности Мирцеру при коррекции анемии у больных на гемо- или перитонеальном диализе. В исследовании MAXIMA [35], охватывающем 673 больных, 226 продолжали получать в/в эпоэтины, 223 в/в вводили Мирцеру с интервалом в 2 нед и 224 — с интервалом 4 нед. Изменения в содержании гемоглобина за 24-недельный период наблюдения не различались у больных всех 3 групп. Схожим было и число побочных реакций, что свидетельствует о безопасности С.Е. R.A.

В почти аналогичных по дизайну двух других исследованиях, включавших 908 пациентов, подтверждены высокая эффективность и безопасность Мирцеру при п/к и в/в введении [36]. В исследовании AMICUS ($n=181$) были установлены одинаковые эф-

фективность и безопасность в/в введения эпоэтина 3 раза в неделю и мирцеру — 1 раз в 2 нед [37].

Суммарно, по данным различных исследований, безопасность применения Мирцеру специально исследована у 1789 больных разного возраста, пола, расовой принадлежности. Частота нежелательных реакций (артериальная гипертензия, диарея, головная боль, боль в спине, конечностях и т.д.) оказалась практически такой же, как у 948 пациентов группы сравнения, лечившихся эпоэтинами. Пол и возраст больных также не влияли на эритропоэтическую эффективность Мирцеру [38].

Согласно международным и национальным рекомендациям [39], включая опубликованные уже в 2008 г. [40], целью коррекции анемии у больных с IV и V стадиями ХБП является поддержание гемоглобина не ниже 11 г/дл. Верхняя граница строго не оговаривается, но не должна превышать 12,0 г/дл у пожилых больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом, сосудистыми протезами. При сочетании ХБП с заболеваниями, ассоциированными с системной или локальной гипоксией, целесообразно достижение более высоких целевых значений гемоглобина, но конечную эффективность лечения определяет не только это.

Впервые S. Fishbane и S. Verus [41] обратили внимание на то, что у 90% больных, находящихся на лечении диализом, уровень гемоглобина не остается стабильным, а целевые значения его колеблются, причем на каждого больного в год приходится 3,1 отклонения, а их амплитуда достигает 2,51 г/дл. В последующем выяснилось, что отклонения, особенно в сторону снижения, сочетаются с большей частотой сопутствующей патологии, госпитализаций [42] и даже летальности [43].

Фармакокинетика Мирцеру однотипна как при п/к, так и в/в введении [44], что обеспечивает стабильный без выраженных колебаний уровень гемоглобина. По результатам анализа исследований AMICUS, MAXIMA и PROTOS установлено, что у 65,5—75,6% пациентов, лечившихся Мирцерой, амплитуда колебаний уровня гемоглобина не превышала 1%. У препаратов сравнения стабильность гемоглобина обеспечивалась в 67,0—72,2% случаев [45]. Стабильный уровень гемоглобина избавляет от необходимости корректировать дозу препарата, экономия времени персонала. Фактически Мирцеру можно вводить всего 12 раз в 1 год.

Затраты времени на введение корректирующих анемию препаратов определяют в значительной степени общую стоимость ЗПТ. По данным B. Schiller и соавт. [46] и U. Saneressig и соавт. [47], на введение эпоэтинов 98 больным на диализе за год суммарно тратится: в Германии — 78 рабочих дней, в Великобритании — 113, в США — 112. В денежном выражении эти затраты составляют 17 031 евро, 18 739 фунтов стерлингов и 48 661 американский доллар.

Соответствие доз эпоэтинов, ранее применяемых пациентами, дозам Мирцеры при смене терапии

Эпоэтины	Доза при п/к или в/в введении	Доза Мирцеры, мкг/мес
Эпоэтины α и β , ЕД/нед	<8000	120
	8000—16 000	200
	>16 000	360
Дарбэпоэтин α , мкг/нед	<40	120
	40—80	200
	>80	360

При полном переходе на лечение Мирцерой с кратностью введения 1 раз в течение 4 нед экономия времени персонала в пересчете на 100 больных составила бы в Германии 43 дня и в Великобритании — 37, а расходы центров гемодиализа сократились бы на 58 и 35% соответственно.

Подводя итоги изучения стимулятора эритропоэза III поколения, следует признать, что созданная фирмой «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» Мирцера является препаратом с уникальными фармакокинетическими свойствами, позволяющими поддерживать стабильный уровень гемоглобина у больных ХБП IV и V стадии при введении препарата 1 раз в 4 нед. Препарат одинаково эффективен у больных различного пола и возраста, а также у пациентов разной расовой принадлежности. Сахарный диабет не снижает эритропоэтическую активность Мирцеры. Ее использование позволяет экономить рабочее время персонала центров диализа и уменьшать стоимость лечения больных.

Мирцера, зарегистрированная в России в марте 2008 г., выпускается в виде готового раствора в шприц-тюбике (50 мкг/0,3 мл; 75 мкг/0,3 мл; 100 мкг/0,3 мл; 150 мкг/0,3 мл; 200 мкг/0,3 мл), которые следует хранить в холодильнике, но не замораживать. Мирцера может храниться и при комнатной температуре, при этом активность препарата не снижается. Однако необходимо помнить, что при комнатной температуре время хранения не должно превышать 30 дней. После назначения препарата уровень гемоглобина следует контролировать каждые 2 нед, варьируя в случае необходимости дозу. По достижении целевых значений содержание гемоглобина контролируют каждые 1—2 мес.

Стартовая доза Мирцеры при п/к и в/в введении наивным (ранее не получавшим терапию эпоэтинами) больным составляет 0,60 мкг/кг каждые 2 нед. При приросте гемоглобина <1,0 г/дл в течение 1 мес дозу увеличивают на 25%. В противоположной ситуации (увеличение гемоглобина >2,0 г/дл/мес) дозу уменьшают на 25%. После отмены препарата гемоглобин снижается со скоростью 0,35 г/дл/нед. При достижении целевого уровня гемоглобина Мирцеру можно вводить всего 1 раз в месяц, но при этом дозу препарата необходимо удвоить. Перевод больных, получавших эпоэтины, на лечение Мирцерой про-

изводится по схеме, приведенной в таблице.

Введение Мирцеры должно осуществляться медперсоналом, но может производиться при использовании шприц-тюбиков самим больным или его родственниками. Не рекомендуется назначать препарат детям и подросткам до 18 лет. Применение Мирцеры у беременных не изучалось.

Австралийские ученые [48] рассматривают С.Е.Р.А. как пример применения нанотехнологий в медицине.

Новые возможности коррекции анемии

В заключительной части статьи хотелось бы коротко остановиться на разрабатываемых принципиально новых методах коррекции анемии у больных с различной патологией, включая ХБП. В настоящее время первые фазы испытаний проходят препараты, в которых молекулы ЭРП объединены с человеческим альбумином, Fc-участком молекулы IgG, моноцитарным γ -КСФ (ГМ-КСФ) [49], однако последний индуцирует у экспериментальных животных образование анти-ГМ-КСФ-ЭРП-антител [50]. СТНО528 — структурно отличная от ЭРП, но обладающая ЭРП-миметическими свойствами молекула, оказалась способной увеличивать число ретикулоцитов и гемоглобин у животных и испытуемых людей в той же степени, что и дарбэпоэтин [51]. Проводятся испытания молекул ЭРП, которые попадают в организм в виде аэрозоля, трансдермально или через желудочно-кишечный тракт [52].

Более 10 лет назад было установлено, что циклические пептиды, содержащие не более 20 аминокислотных остатков, способны взаимодействовать с ЭРП и инициировать внутриклеточный сигнал, стимулирующий эритропоэз. Один из таких ЭРП-пептидов, hematide, стимулировал эритропоэз не только у экспериментальных животных и здоровых испытуемых, но и у больных ХБП. Особенно важно, что hematide не взаимодействует с анти-ЭРП-антителами и его можно применять у больных с парциальной красноклеточной аплазией.

Еще одним перспективным направлением являются попытки ингибировать пролилгидроксилазу и таким образом стабилизировать активность HIF-фактора, индуцируемого гипоксией. Как известно, первым этапом транскрипции гена ЭРП является активация HIF, открытого в 1991 г. [53], расположенного в 3'-фланкирующей области ДНК на расстоянии 120 пары оснований (вр) от сайта полиадинирования. HIF, клонированный G. Wang и G. Semenza в 1999 г., представляет собой гетеродимер, состоящий из α - и β -субъединиц, которые постоянно экспрессируются в ткани почек. В нормальных условиях

обе субъединицы быстро подвергаются деградации (α -субъединица менее стабильна), но при гипоксии деградация α -субъединицы замедляется и образующийся после объединения с β -субъединицей активный HIF-комплекс связывается с комплементарным сайтом усиливающего (enhancer) участка гена, вызывая увеличение продукции ЭРП. Инактивация HIF осуществляется тремя пролилгидроксилазами (PHD1–3), активность которых снижается при низком напряжении O_2 в ткани почек [54]. Снижение активности HIF- α -гидроксилаз стабилизирует HIF.

На каталитическую активность PHD влияют не только кислород, но и железо и 2-оксоглутарат [55], а гидроксирование HIF предупреждается созданием дефицита железа или введением аналогов 2-оксоглутарата. Аналог 2-оксоглутарата был первоначально создан для уменьшения фиброза в органах [56], но оказался способным стимулировать эритропоэз *in vivo* [57], в том числе у здоровых испытуемых и у больных с ХБП [58]. Опасность применения этого инги-

битора (FG-2216) заключается в его способности увеличивать экспрессию 100 других генов, в том числе сосудистого эндотелиального фактора роста [59], который может усиливать опухолевый рост.

GATA-1–6 — семейство транскрипционных факторов, содержащих стабильные нуклеозидные последовательности, из которых GATA-4 играет ведущую роль в экспрессии гена ЭРП и переключении печеночного эритропоэза плода в почки взрослого человека [60]. GATA-2 ингибирует транскрипцию гена и синтез ЭРП. Молекула K-11706, потребляемая перорально, взаимодействуя с GATA, способна увеличивать продукцию ЭРП и корректировать анемию у мышей, индуцированную интерлейкином-1 β и фактором некроза опухоли α .

Более отдаленной перспективой является генная терапия, лишенная побочных эффектов ЭРП, однако она требует разработки методов контроля скорости секреции ЭРП и уверенности в отсутствии онкогенных эффектов ЭРП-генов.

ЛИТЕРАТУРА

- Astor B., Muntner P., Levin A. et al. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). Arch Intern Med 2002;162:1401–8.
- Lysaght M. Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. Am J Soc Nephrol 2002;13(Suppl 1):37–40.
- Coresh J., Astor B., Greene T. et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population. Am J Kidney Dis 2003;41:1–12.
- Jones C., McQuillan G., Kusek J. et al. Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis 1998;32:992–9.
- Grassman A., Gioberge S., Moeller S., Brown G. ESRD patients in 2004: global overview of patients numbers, treatment modalities and associated trends. Nephrol Dial Transplant 2005;20:2587–93.
- McClellan W., Jurkovitz C., Abramson J. The epidemiology and control of anemia among pre-ESRD patients with chronic kidney disease. Eur J Clin Invest 2005;35(Suppl 3):58–65.
- Thomas M. Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease? Nat Clin Pract Nephrol 2007;3:20–30.
- Fisher J. Erythropoietin: physiology and pharmacology update. Exp Biol Med (Maywood) 2003;228:1–14.
- Minar E., Zazgornik J., Bayer P. Hematologic changes in patients under long-term hemodialysis and hemofiltration treatment with special reference to serum concentrations of folic acid and vitamin B 12 [in German]. Schweiz Med Wochenschr 1984;114:48–53.
- Brown S., Caro J., Ersly A., Murroy T. Spontaneous increase in erythropoietin and hematocrit value associated with transient liver enzyme abnormalities in an anephric patient undergoing hemodialysis. Am J Med 1980;68:280–4.
- Николаев А.Ю., Кleshkov П.В., Лашутин С.В. Сравнение эффективности различных препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина при почечной анемии. Клин фармакол тер 1993;(3):30–3.
- Acharya V., Sinha D., Almeida A., Pathare A. Effect of low dose recombinant human omega erythropoietin (rHuEPO) on anemia in patients on hemodialysis. J Assoc Physicians India 1995;43:539–42.
- Kwan J., Pratt R. Epoetin delta, erythropoietin produced in a human cell line in the management of anemia in predialysis chronic kidney disease patients. Curr Med Res Opin 2007;23:307–11.
- Grezzszczak W., Sulowicz W., Rutkowski B. et al. European Collaborative Group. The efficacy and safety of once-weekly and once-for two weekly subcutaneous epoetin beta in peritoneal dialysis patients with chronic renal anemia. Nephrol Dial Transplant 2005;20:936–44.
- Шило В.Ю., Денисов А.Ю. Рекомон (эпоэтин β) в лечении анемии у больных, находящихся на программном гемодиализе. Врач 2005;(2):37–40.
- Macdougall I., Padni D., Jang G. Pharmacology of darbepoetin alfa. Nephrol Dial Transplant 2007;22(Suppl 4):2–9.
- Disney A., Jersey P.D., Kirkland G. et al. Darbepoetin alfa administered monthly maintains haemoglobin concentrations in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis: a multicenter open-label Australian study. Nephrology (Carlton) 2007;12:95–101.
- Jadoul M., Yanrenterghem Y., Foret M. et al. Darbepoetin alfa administered once monthly maintains haemoglobin levels in stable dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2004;19:898–903.
- Macdougall I., Robson R., Opartha S. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (CERA) in patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:1211–5.
- Jones S., Andrea A., Haines L., Wong G. Human erythropoietin receptor: cloning expression and biologic characterization. Blood 1990;76:31–5.
- Sawyer S., Hankins W. The functional form of the erythropoietin receptor is a 78-kDa protein: correlation with cell surface expression, endocytosis and phosphorylation. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:6849–53.
- Kierran M., Perkins A., Orkin S., Zon L. Trombopoietin rescues in vitro erythroid colony formation from mouse embryos lacking the erythropoietin receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:9126–31.
- Broudy V., Lin N., Brice M. et al. Erythropoietin receptor characteristics on primary human erythroid cells. Blood 1991;77:2583–90.
- Boundurant M., Lind R., Konry M., Ferguson M. Control of globin gene transcription by erythropoietin in erythroblasts from friend virus infected mice. Mol Cell Biol 1985;5:675–83.

25. Phiollo J., Aoki H., Arakawa T. et al. Dimerization of the extracellular domain of the erythropoietin (EPO) receptor by EPO: one high-affinity and one low-affinity interaction. *Biochemistry* 1996;35:1681—91.
26. Klingmuller U., Lorenz U., Cantey L. et al. Specific recruitment of SH PTP1 to the erythropoietin receptor causes inactivation of JAK 2 and termination of proliferative signals. *Cell* 1995;80:729—38.
27. Jarsch M., Brandt M., Lanzendörfer M., Haselbeck A. 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(1):63—9.
28. Gross A., Lodish H. Cellular trafficking and degradation of erythropoietin and novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *J Biol Chem* 2006;281:2024—32.
29. Tare N., Pill J., Haselbeck A. Preclinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of CERA (continuous erythropoietin receptor activator), a new erythropoietic agent for anaemia management in patients with kidney disease (abstr). *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(Suppl 4):166.
30. Fishbane S., Pannier A., Liogier X. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of methoxy polyetylen glycol-epoetin beta are unaffected by the site of subcutaneous administration. *J Clin Pharmacol* 2007;47:1390—7.
31. Macdougall I., Walker R., Provenzano R. et al. C. E. R. A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of randomized clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:337—47.
32. Provenzano R., Besarab A., Macdougall I. et al. 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 phase II study. *Clin Nephrol* 2007;67:306—17.
33. Locatelli F., Aljama P., Barany P. et al. Revised European Best Practice Guidelines for management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 2):1—47.
34. Besarab A., Salifu M., Lunde N. et al. Efficacy and tolerability intravenous continuous erythropoietin receptor activator: a 19 week phase II multicenter, randomized, open-label, dose-finding study with a 12-month extension phase in patients with chronic kidney disease. *Clin Ther* 2007;29:629—39.
35. Levin N., Fishbane S., Valdes F. et al. Intravenous methoxy polyethylen glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomized non-inferiority trial (MAXIMA). *Lancet* 2007;370:1415—21.
36. Sulowitz W., Locatelli F., Ryckelynck J. et al. Once-monthly subcutaneous C. E. R. A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted from epoetin one to three times weekly. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1—10.
37. Klinger M., Arias M., Vargemezis V. et al. Efficacy of intravenous methoxy polyethylen glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2007;50:989—1000.
38. Levin N., Imbasciati E., Combe C. et al. Adequate Hb levels are maintained with IV C. E. R. A. (continuous erythropoietin receptor activator) administered up to once monthly in dialysis patients irrespective of age, gender, diabetic status (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2006;17:619.
39. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. *Анемия* 2006;(3):3—19.
40. Canadian Society of Nephrology Clinical Practice Guidelines for the management of anemia associated with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2008;(110):1—24.
41. Fishbane S., Berus J. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 2005;68:1337—43.
42. Ebben J., Gilbertson D., Foley R., Collins A. Hemoglobin level variability associations with comorbidity, intercurrent events and hospitalization. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1205—10.
43. Gilbertson D., Ebben J., Foley R. et al. Hemoglobin level variability associations with mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:133—8.
44. Chanu P., Gleschke R., Dougherty F. Pharmacokinetics of C. E. R. A. and stable maintenance of hemoglobin (Hb) levels with once-monthly dosing in patients with chronic kidney disease (CKD) (abstr). *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(Suppl 6):342.
45. Sulowitz W., Locatelli F., Ryckelynck J. et al. Once-monthly subcutaneous C. E. R. A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted from epoetin one to three times weekly. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1—10.
46. Schiller B., Doss S., De Cock E. et al. Activity based cost analysis of in-center anemia treatment in hemodialysis patients. *NKF 2007 Spring Clinical Meeting*. Orlando, 2007. Abstr 248.
47. Saneressig U., Sapede C., De Cock E. Time and cost for anemia management with erythropoietic stimulating agent in patients on hemodialysis (abstr). *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(Suppl 6):347—8.
48. 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;2:33—8.
49. Coscarella A., Liddi R., Bach S. et al. Pharmacokinetic and immunogenic behavior of three recombinant human GM-CSF-EPO hybrid proteins in cynomolgus monkeys. *Mol Biotechnol* 1998;10:115—22.
50. Coscarella A., Liddi R., Loreto M. et al. The rhGM-CSF-EPO hybrid protein MEN 11300 induces anti-EPO antibodies and severe anaemia in rhesus monkeys. *Cytokine* 1998;10:964—9.
51. Bugelski P.J., Capocasale R.J., Makropoulos D. et al. CNTO 530: molecular pharmacology in human UT-7EPO cells and pharmacokinetics and pharmacodynamics in mice. *J Biotechnol* 2008;134(1-2):171—80.
52. Maitani Y., Moriya H., Shimoda N. et al. Distribution characteristics of entrapped recombinant human erythropoietin in liposomes and its intestinal absorption in rats. *Int J Pharm* 1999;185:13—22.
53. Beck I., Ramirez S., Weinmann R. et al. Enhancer element at 3' - flanking region controls transcriptional response to hypoxia in the human erythropoietin gene. *J Biol Chem* 1991;266:15563—6.
54. Epstein A., Gleadle J., McNeil L. et al. C. elegans EGL-9 and mammalian homologues define a family of dioxygenases that regulate HIF prolyl hydroxylation. *Cell* 2001;107:43—54.
55. Bruegge K., Jelkmann W., Metzger E. Hydroxylation of hypoxia-inducible transcription factors and chemical compounds targeting the HIF-hydroxylases. *Curr Med Chem* 2007;14:103—12.
56. Baader E., Tschank G., Baringhaus K.H. et al. Inhibition of prolyl 4-hydroxylase by oxalyl amino acid derivatives in vitro in isolated microsomes and in embryonic chicken tissue. *Biochem J* 1994;300:525—30.
57. Safran M., Kim W. O'Connell F. et al. Mouse model for noninvasive imaging of HIF prolyl hydroxylase activity: assessment of an oral agent that stimulated erythropoietin production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:105—10.
58. Wiecek A., Piecha G., Ignacy W. et al. Pharmacological stabilization of HIF increases hemoglobin concentration in anemic patients with chronic kidney disease (abstract). *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(Suppl 5):195.
59. Maxwell P. HIF-1 an oxygen response system with special relevance to the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2712—22.
60. Dame C., Sola M., Lim K. et al. Hepatic erythropoietin gene regulation by GATA-4. *J Biol Chem* 2004;279:2955—61.