

© Колесник М. О., Суржко Л. М., 2011

УДК 616.61:616.155.194] - 08

М. О. КОЛЕСНИК, Л. М. СУРЖКО
ВИКОРИСТАННЯ ДАРБЕПОЕТИНУ АЛЬФА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ У ХВОРИХ
НЕФРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ

M. KOLESNYK, L. SURZHKO
USING OF DARBEPOETIN ALFA FOR TREATMENT OF ANEMIA IN PATIENS WITH CKD

ДУ “Інститут нефрології НАМН України”

Ключові слова: *хронічна хвороба нирок, анемія, дарбепоетин альфа, ендогенний еритропоетин, рівень гемоглобіну.*

Key words: *chronic kidney disease, anemia, darbepoetin alfa, endogenous erythropoietin, haemoglobin level.*

Резюме: *в статті розглянуті питання ефективності використання дарбепоетину альфа для лікування анемії у хворих нефрологічного профілю. Оцінки шляхів введення та дозування, переходу від застосування рекомбінантного людського еритропоетину до використання дарбепоетину альфа.*

Summary: *in this article the matters about effectiveness of using of darbepoetin alfa for treatment of anemia in patients with CKD are considered. Estimates of the ways of administration and dosage, switching from therapy of human recombinant erythropoietin to darbepoetin alfa.*

Анемія — найбільш раннє та часте ускладнення хронічної хвороби нирок (ХХН), яке призводить до негативних серцево-судинних наслідків і підвищення рівня смертності [6, 13] Основною причиною розвитку анемії у хворих на ХХН є як абсолютний так і відносний дефіцит ендогенного еритропоетину (ЕПО). Тому логічним було впровадження в клінічну практику лікування анемії у хворих на ХХН рекомбінантного людського еритропоетину (рлЕПО), що дозволило мінімізувати необхідність в гемотрансфузіях.

На сьогодні існує декілька поколінь рлЕПО. Препарати першої генерації, як правило, необхідно вводити декілька разів на тиждень, що пов'язано із їх нетривалим періодом напіврозпаду і низькою стабільністю гемопоетичного ефекту. Такий режим введення препаратів вияв-

Колесник Микола Олексійович
Тел. (044) 455 93 77

ляється досить обтяжливим як для пацієнтів, так і для медичного персоналу. З метою спрощення введення препаратів і підвищення комплаєнсності хворих створені і продовжують створюва-

тись нові еритропоезстимулюючі засоби (ЕСЗ), які вводяться рідше препаратів першої генерації рлЕПО [Таблиця 1].

Таблиця 1.

Інтервали дозування ЕСЗ для пацієнтів з ХХН (F. Carrera and M. Burnier, 2009) [8]

	3х/2х тиждень	1х тиждень	1х 2тижні	1х місяць
Епоетин α (епрекс®)	+	–	–	–
Епоетин α біологічно подібний (Абсамед®, бінокріт®, Епоетин α Неха1®)	Тільки в/в	Тільки в/в для терапії підтримки	–	–
Епоетин β (неорекормон®)	+	тільки п/ш	тільки п/ш	–
Пегільований епоетин β (мірцера®)	–	–	Тільки для фази корекції	Тільки для попередньо лікованих
Дарбепоедин α (Аранесп®)	–	+	Для підтримки на ГД і корекції до ГД, п/ш	п/ш для підтримки, для пацієнтів не на діалізі

Один із препаратів ЕПО другого покоління - дарбепоедин альфа (ДА, аранесп®) – стимулює еритропоез за таким же механізмом, як і ендогенний еритропоедин. ДА містить 5 N-зв'язаних вуглеводних ланцюги, в той час, як ендогенний гормон і рекомбінантні людські еритропоедини мають всього 3 ланцюги. Додаткові залишки цукрів, з молекулярної точки зору, не відрізняються від таких, які є в складі ендогенного гормону. Два додаткові N-зв'язані вуглеводні ланцюги (порівнянно з рлЕПО) надають молекулі ДА більшу метаболічну стабільність *in vivo*, що дозволяє вводити його як діалізічним хворим, так і в переддіалізічний період [4].

Одне з перших фармакокінетичних досліджень ДА проведено Macdougall IC et al. (1999) у 11 хворих на ХХН 5ст. Встановлено, що середній період напіврозпаду ДА після однієї ін'єкції приблизно в 3 рази довший, ніж у рлЕПО (25,3 год. проти 8,5 год.), різниця 16.8 год. (95% довірчий інтервал, 9.4-24.2 год.; P=0.0008) при внутрішньовенному (в/в) введенні. При підшкірному (п/ш) введенні, середній період напіврозпаду ДА складає 48,8 год. (в межах від 33,5 до 68,0 год.) [28]. Аналогічні дані отримані Allon et al. (2000) – середній період напіврозпаду ДА у 47 пацієнтів із ХХН 23,6 год. порівняно з рлЕПО 8,5год., тобто також в 3 рази довший [3].

Подальші дослідження препарату ДА були спрямовані на вивчення наступних моментів: корегуючий потенціал ДА, можливість тривалої підтримки Нб в межах цільових рівнів, у тому числі при переході від терапії рлЕПО на лікування ДА.

Macdougall et al. (1998); Vanrenterghem et al. (1999); Coyne et al. (2000); Nissenson et al. (2000); Graf et al. (2000) досліджували ефективність препарату ДА у пацієнтів з ХХН та анемією, як тих, що отримували діаліз, так і тих, що не потребу-

вали замісної ниркової терапії. Рандомізовані дослідження були розпочаті одночасно за майже однаковими протоколами і вивчали дозозалежність ефективності ДА при довенному введенні у пацієнтів на гемодіалізі (ГД) і при підшкірному застосуванні у хворих на перитонеальному діалізі (ПД) [27]. Обидва протоколи лікування включали рандомізацію пацієнтів для введення ДА 1 раз або 3 рази на тиждень, використовуючи 4 послідовні режими дозування (0,075; 0,225; 0,45 і 0,75 мг/кг/тиждень). 78 пацієнтів лікувались ГД і 58 пацієнтів – ПД. Спостерігалось дозозалежне зростання Нб в обох дослідженнях без суттєвої різниці між введенням ДА 1 р/тиж. чи 3р/тиж. Дози 0,45 і 0,75 мг/кг/тиж. забезпечували оптимальну відповідь на терапію (визначену, як зростання Нб від 1 до 3 г/дл протягом перших 4-х тижнів) у 60-70% пацієнтів. Результати досліджень явились підґрунтям для визначення початкової дози ДА (0,45-0,75 мг/кг/тиждень) для старту терапії анемії у хворих нефрологічного профілю.

Дослідження Coyne et al. (2000) були спрямовані на порівняння ефективності корекції анемії ДА і рлЕПО у хворих на ХХН на діалізі, та без нього. Початкова доза ДА становила 0,45 мг/кг/тиждень. В першому випадку в дослідженні приймали участь 122 пацієнти, серед яких 91 отримували ДА (0.45 мг/кг/тиж. в/в чи п/ш) і 31 пацієнт – рлЕПО (50 Од/кг 3 р/тиж. в/в чи п/ш). Середнє збільшення Нб за перші 4 тижні лікування становило 1,1 г/дл, у пацієнтів, що отримували ДА і 1,33 г/дл у групі рлЕПО. До 20 тижня рівень Нб в обох групах був в межах 11-13 г/дл [10]. В другому випадку до дослідження СRI (chronic renal insufficiency) було залучено 166 пацієнтів із ХХН, анемією, що не отримували діалізу, серед яких 129 отримували ДА (0,45 мг/кг 1 раз на тиждень п/ш) і 37 отримували рлЕПО (50

ОД/кг 2р./тиж. п/ш). Відсоток пацієнтів, що досягли необхідного рівня Hb був подібний в обох групах (93% ДА проти 92% рлЕПО) із середньою прибавкою Hb на 1,38 г/дл (для ДА) і 1,4 г/дл (рлЕПО) протягом 4 тижнів.

Декілька досліджень [33, 37, 40] підтвердили, що пацієнти з цільовими рівнями Hb, які були досягнуті як за допомогою п/ш, так і в/в введення рлЕПО, успішно переходили на лікування ДА з подовженим інтервалом дозування (1р./тиж. чи 1р./2тиж.), яке забезпечувало стабільний рівень Hb (середні допустимі значення змін від 0,08 до 0,16 г/дл) [14, 33].

У подвійному сліпому дослідженні North American hemodialysis trial [33], 507 пацієнтів, були рандомізовані у співвідношенні 1:2: перша група отримувала в/в ДА 1р./тиж. + плацебо 2р./тиж., друга – продовжувала отримувати рлЕПО 3р./тиж. Дозу ДА було розраховано за формулою перетворення: 1 мг ДА=200 ОД рлЕПО. Не було помічено статистично значущої відмінності в концентрації Hb протягом періоду спостереження (від 21 до 28 тиж.).

В European/Australian мультицентровому дослідженні [40] 522 пацієнти (як на ГД, так і на ПД) були рандомізовані у співвідношенні 2:1: перша група пацієнтів отримували ДА, друга – рлЕПО без змін шляху введення. Пацієнти, що попередньо отримували 2 чи 3р./тиж. рлЕПО були переведенні на ДА 1р./тиж., хворі, що були на терапії рлЕПО 1р./тиж. – на ДА 1р./2тиж. Не знайдено статистично значущої відмінності в концентрації Hb між двома групами за період дослідження (24-32 тижні). Доза ДА була без змін незалежно від шляху введення протягом всього часу дослідження, а тижнева доза при п/ш введенні рлЕПО була на 22% нижчою порівняно

із в/в. Дослідження Graf et al. (2000) також підтвердило здатність ДА підтримувати цільовий рівень Hb протягом періоду лікування [14].

Таким чином, важливого значення в терапії хворих ХХН набуває частота введення ЕСА для підтримання цільового рівня Hb. ДА призначається рідше, ніж біологічно подібні епоетини. У таблиці 2 підсумовані результати клінічних досліджень, які підтверджують ефективність і безпечність введення ДА 1р./2тиж. і 1р./міс. у пацієнтів з ХХН, які не отримували діаліз [1, 2, 12, 15-17, 24, 39]. В таблиці 3 підсумовані дослідження, що підтвердили ефективність введення ДА 1р./тиж. і 1р./2тиж. у хворих на діалізі [9, 11, 29, 30, 40].

Існує ряд досліджень, які свідчать про можливість використання ДА в режимі 1р./місяць, що дозволило підтримувати цільовий рівень Hb [20, 24, 36]. За даними Jadoul M. Et al. [20] у 30 із 36 (83%) пацієнтів Hb підтримувався в межах від 10 до 13 г/дл (середня концентрація Hb за період спостереження складала 11,2±0,6 г/дл). Аналогічні дані представлені Ling et al. (2005) і Trachslar et al. (2009), які продемонстрували, що застосування ДА 1 р./міс. здатне підтримати необхідну концентрацію Hb у 85% пацієнтів, які завершили дослідження [24, 36].

Результати зазначених вище досліджень свідчать про те, що переведення на терапію ДА має наступні особливості: пацієнти, що отримували епоетин альфа чи бета 2р./тиж. чи 3р./тиж. можуть бути переведені на введення ДА 1 р./тиж., в той час як ті, що отримували їх 1р./тиж. можуть бути переведені на введення ДА 1р./2тиж. Введення ДА 1р./міс. рекомендовано пацієнтам до діалізу, які досягли цільового Hb у режимі 1р./2 тиж.

Таблиця 2

Studies of darbepoetin alfa administered at extended dosing intervals in CKD patients not on dialysis [8]

Studies of CKD patients not on dialysis	Number of patients	Study design	Treatment + evaluation period	Hb target (g/dL)	Outcome
Hertel et al. [15]	524	rHuEPO QW→DA Q2W Multicentre	Up to 52 weeks (evaluation weeks 20–32)	≤12	Mean (SD) baseline Hb (g/dL) = 11.2 (1.27) Mean (SD) evaluation Hb (g/dL) = 11.4 (0.04)
Hertel et al. [16]	911	No previous ESA→DA Q2W Multicentre	Up to 52 weeks (evaluation weeks 20–32)	≤12	Mean (SD) baseline Hb (g/dL) = 9.9 (1.0) LSM evaluation Hb (g/dL) = 11.54 [95% CI, 11.47–11.61]
Toto et al. [39]	608	No previous ESA→DA Q2W Multicentre, open label	Up to 24 weeks	11–13	Patients in Hb target range: 96% [95% CI, 94–98]
Ling et al. [24]	97	DA Q2W→DA QM Multicentre, open label	29 weeks (evaluation weeks 21–29)	10–12	Patients in Hb target range: 79% [95% CI, 71–87]

Продовження таблиці 2

Agarwal et al. [1]	98	DA Q2W→DA QM Multicentre, open label	29 weeks (evaluation weeks 21–29)	10–12	Patients in Hb target range, by age: <65 years: 80% [95% CI, 68–92] ≥65 years: 79% [95% CI, 68–90] ≥75 years: 80% [95% CI, 64–96]
Agarwal et al. [2]	152	DA Q2W→DA QM Multicentre, open-label	28 weeks (evaluation weeks 25–33)	11–13	Mean Hb ≥11.0 g/dL in 76% [95% CI, 68–83] of patients receiving at least one dose of DA Mean Hb >11.0 g/dL in 85% [95% CI, 78–91] of patients completing the study
Hoggard et al. [17]	442	EA Q1W/Q2W→DA QM (then preference at week 21) Multicentre, open-label	28 weeks (assessed week 21 for preference)	10–12	86% [95% CI, 79–91] of patients previously receiving EA Q1W preferred DA QM at week 21 Overall (regardless of previous EA dosing frequency), 88% [95% CI, 84–91] of patients preferred DA QM at week 21
Disney et al. [12]	66	Q2W→DA QM Multicentre, open-label	28 weeks (evaluation weeks 21–33)	10–13	83% [95% CI, 74–92] of patients had a mean Hb ≥10 g/dL)

BIW, twice per week; CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; DA, darbepoetin alfa; EA, epoetin alfa; ESA, erythropoiesis-stimulating agent; Hb, haemoglobin; LSM, least squares mean;

QM, every month; Q2W, every 2 weeks; QW, every week; rHuEPO, recombinant human erythropoietin (epoetin alfa or epoetin beta); SD, standard deviation; SE, standard error; TIW, three times per week.

Таблиця 3

Studies of darbepoetin alfa administered at extended dosing intervals in CKD patients receiving dialysis [8].

Studies of CKD patients not on dialysis	Number of patients	Study design	Treatment + evaluation period	Hb target (g/dL)	Outcome
Martinez Castelao et al. [30]	826	rHuEPO BIW/TIW or QW→ DA QW or Q2W, respectively Multicentre	24 weeks (evaluation weeks 21–24)	10–13	Mean change in Hb: –0.09 g/dL [95% CI, –0.2 to 0.0]
Del Vecchio et al. [11]	950	rHuEPO BIW/TIW or QW→ DA QW or Q2W, respectively	24 weeks (evaluation weeks 21–24)	10–13	Mean change in Hb: –0.10 g/dL [95% CI, –0.18 to –0.02]
Vanrenterghem et al. [40]	522	rHuEPO BIW/TIW or QW→ DA QW or Q2W, respectively versus continued rHuEPO Open label	52 weeks (evaluation weeks 25–32)	9–13 (and within –1.0 and +1.5 of baseline)	Mean (SE) change in Hb: DA group: –0.03 (0.11) g/dL

Продовження таблиці 3

Carrera et al. [9]	105	DA QW→DA Q2W Single centre, open label	12 months (switch after 6 months)	11–13	Mean (SD) Hb (g/dL): Baseline: 11.75 (1.66) 6 months: 11.46 (1.6) 12 months: 11.54 (1.6) During QW dosing: 65% of patients maintained Hb levels within the target range During Q2W dosing: 81% of patients maintained Hb levels within the target range
Mann et al. [29]	1101	rHuEPO QW→DA Q2W Multicentre pooled analysis of eight randomized trials	24 weeks (evaluation weeks 21–24)	10–13	Mean (SD) Hb 11.53 (0.77) g/dL at baseline and 11.35 (1.04) g/dL at evaluation [mean change of -0.27 g/dL (95% CI, -0.2 to 0.34)] 85% of patients maintained Hb levels within the target range

BIW, twice per week; CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; DA, darbepoetin alfa; EA, epoetin alfa; ESA, erythropoiesis-stimulating agent; Hb, haemoglobin; LSM, least squares mean;

QM, every month; Q2W, every 2 weeks; QW, every week; rHuEPO, recombinant human erythropoietin (epoetin alfa or epoetin beta); SD, standard deviation; SE, standard error; TIW, three times per week.

Цікавими є спостереження Tolman et al. (2005) (одноцентрове, відкрите дослідження, 217 пацієнтів, 9 місяців спостереження), які співвідносили ефективність рЛЕПО і ДА у 2х групах хворих. У всіх хворих було досягнуто цільового рівня Hb рЛЕПО в режимі 2р./тиж. Перша група була переведена на введення рЛЕПО 1р./тиж., друга переведена на ДА 1р./тиж. Рівень Hb знаходився під постійним контролем комп'ютерної системи. При будь-яких відхиленнях Hb від ці-

льового рівня проводилась відповідна корекція дози. В результаті дослідження встановлено, що застосування рЛЕПО в режимі 1 р./тиж. на кінець дослідження потребувало збільшення дози препарату на +24% (із 107 до 133 Од/кг/тиж.), в той час як використання ДА призвело до зниження дози на -20% (із 0,59 до 0,46 мг/кг/тиж.). (рис. 1) Вражаючим є те, що середня доза рЛЕПО (133 Од/кг/тиж.) за 9 місяців була на 44% вища ніж середня доза ДА (92 Од/кг/тиж.) [37].

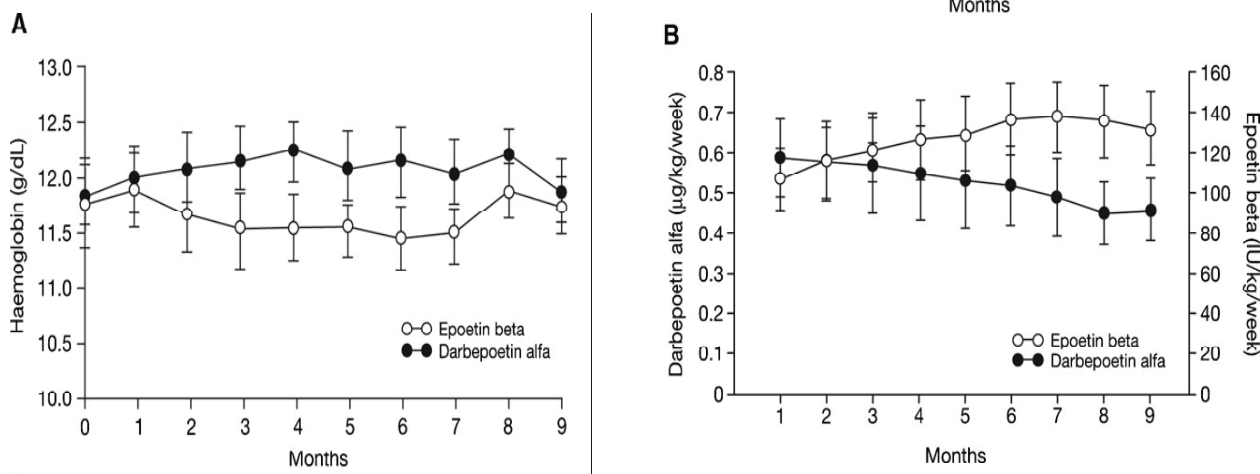


Рис. 1. Mean haemoglobin [95% confidence interval (CI)] (A) and mean dose (95% CI) levels (B) after switching from epoetin beta three times weekly to once weekly dosing with either darbepoetin alfa or epoetin beta [37].

Ряд інших досліджень також продемонстрували різні ступені збереження дози після переведення з рлЕПО на ДА 1р./тиж. чи 1р./2тиж. [7, 18, 23, 25, 30, 31, 33] (таблиця 4). Результати недавніх метаналізів, включаючи дослідження Nissenon et al. (2002) [33] Molina et al. (2004) [31]

і Tolmann et al. (2005) [37] показали, що ДА більш дозорациональний порівняно з рлЕПО (епоетин альфа чи бета) [38]. Аналіз включав 250 пацієнтів на ДА і 372 – на рлЕПО. Рациональність дози ДА по відношенню до рлЕПО складала 32% ($p < 0,0001$).

Таблиця 4

Dose savings on switching from epoetin alfa or epoetin beta BIW or TIW to darbepoetin alfa QW or Q2W [8]

Studies of CKD patients not on dialysis	Number of patients	Study design	Treatment + evaluation period	Hb target (g/dL)	Outcome
Tolman et al. [37]	217	EB TIW→DA QW versus EB TIW→EB QW Single centre, open label	9 months	11–12	Change in mean dose on conversion to DA: –20% (0.59 to 0.46 µg/kg/week) Change in mean dose on conversion to EB QW: +24% (107 to 133 IU/kg/week)
Molina et al. [31]	112	rHuEPO s.c.→rHuEPO i.v. versus rHuEPO s.c.→DA QW s.c. or i.v.	24 weeks (evaluation at weeks 8, 16 and 24)	11–13	DA group: 25% decrease in REI by week 24 rHuEPO group: 39% increase in REI by week 24
Hrl et al. [18]	250	rHuEPO BIW/TIW →DA QW	24 weeks (evaluation weeks 21–24)	10–13	Change in mean dose on conversion to DA: –13.3% [36.7 (95% CI 33.9–39.7) to 31.8 µg/week (95% CI 28.7–35.2)]
Nissenon et al. [33]	507	rHuEPO TIW→DA QW versus continued rHuEPO TIW Multicentre, double-blind	28 weeks (evaluation weeks 21–28)	9–13	Change in mean (SD) dose on conversion to DA: Decrease from 63.18 (49.27) to 54.18 (47.56) µg/week Change in mean (SD) dose with continued rHuEPO: increase from 12 706 (10 349) to 13 639 (12 805) U/week
Bock et al. [5]	132	rHuEPO BIW/TIW or QW→DA QW or Q2W, respectively Multicentre, open-label	24 weeks (evaluation weeks 21–24)	Within ± 1 of baseline levels (10.8–13)	Change in mean DA dose: –25% (34.7 ± 2.1 to 26.0 ± 1.8 µg; P < 0.0001)
Locatelli et al. [25]	343	rHuEPO BIW/TIW or QW→DA QW or Q2W, respectively Multicentre, open label	24 weeks (evaluation weeks 21–24)	10–13	Change in mean DA dose: i.v. group: 25.2 to 21.5 µg/week; P = 0.004 s.c. group: 20.8 to 22.7 µg/week; P = 0.014
Brunkhorst et al. [7]	1502	rHuEPO BIW/TIW or QW→DA QW or Q2W, respectively Multicentre, open label	24 weeks (evaluation weeks 21–24)	10–13	Change in mean dose on conversion to DA: i.v. group: decrease from 23.23 [95% CI 22.34–24.17] to 19.92 µg/week [95% CI 19.02–20.87] s.c. group: decrease from 22.95 [95% CI 21.90–24.06] to 21.61 µg/week [95% CI 20.36–22.94]

Продовження таблиці 3

Kessler et al. [23]	1008	rHuEPO BIW/TIW or QW→DA QW or Q2W, respectively Multicentre	24 weeks (evaluation weeks 21–24)	10–13	Change in median dose on conversion to DA: i.v. group: decrease from 27.3 to 22.3 µg/week s.c. group: increase from 22.9 to 23.3 µg/week
Martinez Castela et al. [30]	826	rHuEPO BIW/TIW or QW→DA QW or Q2W, respectively Multicentre	24 weeks (evaluation weeks 21–24)	10–13	Change in mean dose on conversion to DA: i.v. group: –19.7% [95% CI –24.9 to –14.2] s.c. group: –4.7% [95% CI –8.5 to –0.7]

CI, confidence interval; DA, darbepoetin alfa; EB, epoetin beta; i.v., intravenous; QW, once weekly; Q2W, every 2 weeks; REI, resistance index (weekly dose per kg/haemoglobin level); rHuEPO, recombinant human erythropoietin (epoetin alfa or epoetin beta); s.c., subcutaneous; SD, standard deviation; TIW, three times per week.

Результати дослідження EFIXNES також підтверджують зменшення дози ДА (загалом на 25%) при переведенні з терапії рлЕПО [5]. При цьому встановлено, що найбільше зниження дози ДА відмічається в групі пацієнтів, які на початку лікування отримували великі дози рлЕПО (зменшення на 8% для пацієнтів, чия початкова доза складала <3000 Од/тиж. проти зменшення на 37% у групі із початковою дозою 7000–10000 Од/тиж.).

Ряд досліджень був присвячений вивченню переходу пацієнтів на ГД із терапії ДА на терапію рлЕПО (епоетину бета) і засвідчив, що еквівалентні дози рлЕПО гірше утримують рівень Нв в межах цільових значень. Після переходу середній рівень Нв зменшився із 11,4 до 11,1 г/дл ($p=0,0016$), що викликало необхідність збільшити дозу епоетину бета на 13% [8]. Отже, однією із основних переваг, яку отримано при переведенні хворих на ХХН, які лікувались препаратами першого покоління на терапію ДА – є зниження дози останнього. Дослідження, присвячені переведенню хворих на терапію ДА 1р./тиж. чи 1р./2 тиж., продемонстрували можливість його застосування без зміни дози (Таблиця 4) [5, 7, 18, 23, 25, 30, 31, 33, 37]

Важливим є вивчення профілю безпечності і структури побічних ефектів дарбепоетину альфа. За даними цих досліджень загальний відсоток пацієнтів, що припинили лікування через побічні явища склав 2% для ДА і 4% для рлЕПО. Між хворими, які отримували ДА або рлЕПО не було достовірної різниці за частотою гіпертензії (23% проти 26%), цереброваскулярних порушень (<1% проти 1%), судом (1% проти 2%), інфаркту міокарда (2% проти 2%), тромбозу судинного доступу (8% проти 14%), транзиторної ішемічної атаки (<1% проти 1%). Летальні наслідки мали місце у 6% пацієнтів [32] обох груп і були переважно пов'язані із серцево-судинними ускладненнями (3% для ДА і 5% для рлЕПО).

Відсоток пацієнтів із рівнем Нв, визначеним,

як нестабільний, був подібний як при лікуванні ДА (35%), так і при терапії рлЕПО (38%) [32].

В дослідженні TREAT 4038 хворих на ХХН та цукровий діабет II типу (ШКФ 20–60 мл/хв. на 1,73 м²) були рандомізовані на 2 групи: I група – 2012 отримували ДА; (цільовий рівень Нв 13 г/дл) і 2026 пацієнтів II групи – плацебо з можливістю введення ДА, якщо рівень Нв зменшувався нижче 9г/дл [34]. В результаті дослідження спостерігався підвищений ризик фатального чи нефатального інсульту у групі з ДА (101 пацієнт) порівняно з групою плацебо (53 пацієнти) (відносний ризик 1,92; 95%; довірчий інтервал 1,38 – 2,68, $P<0,001$).

У пацієнтів, лікованих рлЕПО, може розвинути парціальна червоноклітинна аплазія червоного кісткового мозку [19, 21, 26]. На даний час існує щонайменше два задокументовані випадки антитілоспровокованої парціальної червоноклітинної аплазії кісткового мозку у пацієнтів, що отримували ДА [21].

Таким чином, аналіз проведених досліджень свідчить про те, що дарбепоетин альфа є препаратом, у якого середній період напіврозпаду після однократного введення приблизно в 3 рази довший ніж у рлЕПО. Клінічні дослідження, проведені на пацієнтах, які не отримували рлЕПО впродовж 12 тижнів, довели що ДА ефективний для корекції анемії у пацієнтів, які попередньо не отримували стимуляторів еритропоезу. Доведено також, що пацієнти, які досягли цільового рівню Нв підшкірним або довшим введенням рлЕПО можуть переводитись на терапію ДА.

Якщо рівень Нв підвищується/знижується більше/менше 1 г/дл і наближається до верхньої/нижньої межі цільового рівня (10–12 г/дл), доза ДА має бути відповідно зменшена/збільшена приблизно на 25% [22]. Рівень Нв необхідно контролювати кожні 1–2 тижні від початку терапії ДА, до досягнення цільового рівня Нв. Після цього рівень Нв необхідно визначати кожні 4–6 тижнів.

Таким чином, препарат дарбепоедин альфа є ефективним лікарським засобом, який розширює можливості оптимальної корекції анемії і може бути препаратом вибору для лікування останньої у хворих нефрологічного профілю як до діалізу, так і під час лікування ГД або ПД.

ЛІТЕРАТУРА

1. Agarwal A. An open-label study of darbepoetin alfa administered once monthly for the maintenance of haemoglobin concentrations in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis / A. Agarwal, M. Silver, J. Reed [et al.] // *J IntMed.* – 2006. – 260. – P. 577–585
2. Agarwal A. Once-monthly darbepoetin alfa for maintaining hemoglobin levels in older patients with chronic kidney disease / A. Agarwal [et al.] // *J AmMed Dir Ass.* - 2007. – 8. – P. 83–90.
3. Allon M. The pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) following intravenous administration is time- and dose-linear / M. Allon [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2000. – 11. – P. A1308.
4. ARANESP™ Summary of Product Characteristics. Amgen Inc., Thousand Oaks (CA), USA, 2011.
5. Bock H. A. Darbepoetin alpha in lower-than-equimolar doses maintains haemoglobin levels in stable haemodialysis patients converting from epoetin alpha/beta / H. A. Bock [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2008. – 23. – P. 301–308
6. Bradbury B. D., Fissell R. B., Albert J. M. [et al.] Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) / B. D. Bradbury, R. B. Fissell, J. M. Albert [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2007. – 2. – P. 89–99.
7. Brunkhorst R. Darbepoetin alfa effectively maintains haemoglobin concentrations at extended dose intervals relative to intravenous or subcutaneous recombinant human erythropoietin in dialysis patients / R. Brunkhorst [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2004. – 19. – P. 1224–1230.
8. Carrera F. Use of darbepoetin alfa in the treatment of anaemia of chronic kidney disease: clinical and pharmacoeconomic considerations / F. Carrera, M. Burnier // *NDT Plus* (2009) 2 [Suppl 1]: i9–i17.
9. Carrera F. The efficacy of intravenous darbepoetin alfa administered once every 2 weeks in chronic kidney disease patients on haemodialysis / F. Carrera [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2006. – 21. – P. 2846–2850.
10. Coyne D. Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) corrects anemia in dialysis patients when administered at reduced dose frequency compared with recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) / D. Coyne [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2000. – 11. – P. 1380.
11. Del Vecchio L. Italian study on the treatment of anaemia in chronic dialysis patients switched over to less frequent doses of darbepoetin from human recombinant erythropoietin (rHuEPO) / L. Del Vecchio [et al.] // *G Ital Nefrol.* – 2004. – 21. – P. 259–266.
12. Disney A. Darbepoetin alfa administered monthly maintains haemoglobin concentrations in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis : a multicentre, openlabel, Australian study / A. Disney [et al.] // *Nephrology.* – 2007. – 12. - P. 95–101.
13. Foley R. N. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease / R. N. Foley // *Am J Kidney Dis.* – 1996. – 28. – P. 53–61.
14. Graf H. Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) effectively maintains Hb (Hb) when administered at a reduced dose frequency compared with recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) in ESRD patients / H. Graf [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2000. – 11. - A1317.
15. Hertel J. Darbepoetin alfa administered every other week maintains haemoglobin levels over 52 weeks in patients with chronic kidney disease converting from once-weekly recombinant human erythropoietin : results from Simplify the Treatment of Anemia with Aranesp (STAAR) / J. Hertel [et al.] // *Am J Nephrol.* – 2006. – 26. – P. 149–156.
16. Hertel J. E. Darbepoetin alfa administration to achieve and maintain target haemoglobin levels for 1 year in patients with chronic kidney disease / J. E. Hertel [et al.] // *Mayo Clin Proc.* – 2006. – 81. – P. 1188–1194.
17. Hoggard J. Preference for monthly darbepoetin alfa dosing in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis / J. Hoggard [et al.] // *Curr Med Res Opin.* - 2006. – 22. – P. 2023–2030.
18. Hrl W. H. J for the Osterreichische Aranesp Studiengruppe. Treatment of renal anemia with darbepoetin alfa : results of an Austrian multicenter study / W. H. Hrl [et al.] // *Wien Klin Wochenschr.* – 2002. – 114. – P. 967–971.
19. Howman R., Kulkarni H. Antibody-mediated acquired pure red cell aplasia (PRCA) after treatment with darbepoetin // R. Howman, H. Kulkarni // *Nephrol Dial Transplant.* – 2007. – 22. – P. 1462.
20. Jadoul M. Darbepoetin alfa administered once monthly maintains haemoglobin levels in stable dialysis patients / M. Jadoul [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2004. – 19. – P. 898.
21. Jacob A. Antibody-mediated pure red cell aplasia in a dialysis patient receiving darbepoetin alfa as the sole erythropoietic agent / A. Jacob [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* - 2006. – 21. – P. 2963.
22. KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anaemia in chronic kidney disease // *Am J Kidney Dis.* – 2006. – 47. - S11–S145.
23. Kessler M. For the Groupe de l'etude NESP. Darbepoetin-alfa treatment of anemia secondary to chronic renal failure in dialysis patients : results of

- a French multicenter study / M. Kessler [et al.] // *Nephrol Ther.* – 2006. – 2. – P. 191–199.
24. Ling B. Darbepoetin alfa administered once monthly maintains haemoglobin concentrations in patients with chronic kidney disease / B. Ling [et al.] // *Clin Nephrol.* – 2005. – 63. – P. 327–334.
 25. Locatelli F. Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEpo) / F. Locatelli [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2003. – 18. – P. 362–369.
 26. Macdougall I. C. Antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA) : epidemiology, immunogenicity and risks / I. C. Macdougall // *Nephrol Dial Transplant.* – 2005. – 20. – Suppl 4:iv9.
 27. Macdougall I. C. Novel erythropoiesis stimulating protein. *Semin nephrol* / I. C. Macdougall // 2000. – 20. – P. 375–381.
 28. Macdougall I. C. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients / I. C. Macdougall // *J Am Soc Nephrol.* – 1999. – 10. – P. 2392.
 29. Mann J. Darbepoetin alfa once every 2 weeks for treatment of anemia in dialysis patients : a combined analysis of eight multicenter trials / J. Mann [et al.] // *Clin Nephrol.* – 2007. – 67. – P. 140–148.
 30. Martinez Castela A. Multicenter study of darbepoetin alfa in the treatment of anemia secondary to chronic renal insufficiency on dialysis / A. Martinez Castela [et al.] // *Nefrologia.* – 2003. – 23. – P. 114–124.
 31. Molina M. Change of EPO treatment from subcutaneous epoetin to intravenous epoetin or darbepoetin alfa / M. Molina [et al.] // *Nefrologia.* – 2004. – 24. – P. 564–571.
 32. Nissenson A. R. Novel erythropoiesis stimulating protein for managing the anemia of chronic kidney disease / A. R. Nissenson // *Am J Kidney Dis.* – 2001. – 38. – P. 1390.
 33. Nissenson A. R. Randomized, controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients / A. R. Nissenson [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2002. – 40. – P. 110–118.
 34. Pfeffer M. A. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease / M. A. Pfeffer [et al.] // *N Engl J Med.* – 2009. – 361. – P. 2019.
 35. Rao M., Pereira B. J. Optimal anemia management reduces cardiovascular morbidity, mortality, and costs in chronic kidney disease / M. Rao, B. J. Pereira // *Kidney Int.* – 2005. – 68. – P. 1432–1438.
 36. Trachsler J. Parameters for successful monthly extended dosing of darbepoetin-alpha in patients undergoing hemodialysis / J. Trachsler [et al.] // *Clin Nephrol.* – 2009. – 71. – P. 697.
 37. Tolman C. Structured conversion from thrice weekly to weekly erythropoietic regimens using a computerized decision-support system : a randomized clinical study / C. Tolman [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2005. – 16. – P. 1463–1470.
 38. Torres P. U. , Maetzel A. Dose efficiency of Aranesp R_ (darbepoetin alfa) compared with epoetin alfa/beta in dialysis patients — a meta analysis / P. U. Torres , A. Maetzel // Presented at 44th ERA-EDTA Congress, 21–24 June 2007. - Barcelona, Spain.
 39. Toto R. D. Darbepoetin alfa effectively treats anemia in patients with chronic kidney disease with de novo every-other-week administration / R. D. Toto [et al.] // *Am J Nephrol.* – 2004. – 24. – P. 453–460.
 40. Vanrenterghem Y. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients / Y. Vanrenterghem [et al.] // *Kidney Int.* – 2002. – 62. – P. 2167.

Надійшла до редакції 10.05.11

Прийнята до друку 12.05.11