

Мельник А.А.

Специализированный медицинский центр «Оптима-фарм», г. Киев, Украина

Гипоксией индуцированный фактор для лечения анемии при хронической болезни почек

For cite: *Почки*. 2018;7(4):311-321. doi: 10.22141/2307-1257.7.4.2018.148522

Резюме. Исследования в области кислородзависимой регуляции эритропоэза предоставили новые данные о патогенезе анемии, связанной с хронической болезнью почек, что привело к разработке терапевтических средств для лечения. Новым классом агентов для лечения анемии при хронической болезни почек являются ингибиторы фермента пролилгидроксилазы, которые стабилизируют гипоксией индуцируемый фактор, являющийся ключевым регулятором эритропоэза и метаболизма железа. В настоящее время клинические исследования III фазы проходят такие препараты, как Roxadustat (FG-4592), Vadadustat (AKB-6548), Daprodustat (GSK1278863) и II фазы — Molidustat (BAY 85-3934).

Ключевые слова: анемия; хроническая болезнь почек; гипоксией индуцированный фактор; ингибитор пролилгидроксилазы; роксадустат; вададустат; дапродустат; молидустат; обзор

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) — это нарушения структуры и функции почек, которые присутствуют в течение 3 и более месяцев с последствиями для здоровья. ХБП является огромной проблемой общественного здравоохранения во всем мире с существенным увеличением роста новых случаев. В исследовании Global Burden of Disease [1], опубликованном в 2015 г., отмечается, что смертность от ХБП за последние 10 лет увеличилась на 31,7 % и занимает 17-е место среди ведущих причин летальных исходов [2].

Хроническая болезнь почек приводит к различным системным расстройствам, включая анемию, которая начинает проявляться, когда скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляет < 60 мл/мин/1,73 м² (стадия III) [3]. При ХБП анемия встречается в 2 раза чаще (15,4 %) по сравнению с основной популяцией (7,6 %). Распространенность анемии возрастает на каждой стадии ХБП: 1-я стадия — 8,4 %, 2-я стадия — 14,6 %, 3–4-я стадии — 26,4 % и 5-я стадия — 53,4 % [4]. Анемия у пациентов с ХБП может быть вызвана одним или комбинацией из нескольких факторов. К этим факторам относятся дефицит эритропоэтина, потеря крови,

снижение продолжительности жизни эритроцитов, хроническое воспаление, инфекционные заболевания, гемолитическая болезнь, увеличение гепсидина, вторичный гиперпаратиреоз, гипотиреозидизм, гемолиз эритроцитов, недостаток питания (дефицит витамина В₁₂, фолиевой кислоты, железа), увеличение воспалительных цитокинов. Симптомами анемии являются усталость, бледность кожи, одышка, головокружение, учащенное сердцебиение. До 1990 г. для лечения тяжелой анемии, особенно у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, использовали введение лекарственных препаратов на основе железа, андрогены (нандролон) и переливание крови. К сожалению, это приводило к осложнениям в виде трансфузионных реакций, сенсibilизации и перенасыщения организма железом [5]. Так, при введении железа возможны проявления его токсичности, потенциального неблагоприятного стимулирующего действия на рост бактерий, а также прямого влияния на клетки и их повреждение [6]. Существенным недостатком препаратов железа является образование реактивных форм кислорода — гидроксильных радикалов (окисление Fe²⁺ → Fe³⁺).

Основными причинами анемии при ХБП считаются относительный дефицит в продуцировании эритропоэтина (ЭПО), а также дефицит железа и воспаление [7] (рис. 1).

ЭПО является одним из гормонов почек и представляет собой гликопротеин (40% углеводного компонента) с м.в. 34 кДа, который стимулирует выработку эритроцитов. Его роль заключается в том, чтобы контролировать продукцию эритроцитов путем регуляции дифференциации и пролиферации эритроидного предшественника клеток в костном мозге (рис. 2).

В последние три десятилетия при недостатке ЭПО применяют эритропоэзстимулирующие агенты (ЭСА), обычно в комбинации с железом. Классификация ЭСА представлена в табл. 1.

Впервые ЭПО был идентифицирован как медиатор клеточного ответа на гипоксию в 50-х годах XX века [8]. После очистки ЭПО из 2550 л мочи пациентов с анемией [9] была идентифицирована его 165-я аминокислотная последовательность [10], что привело к эффективному клонированию гена ЭПО в 1985 г. [11, 12]. Рекомбинантный человеческий эритропоэтин был одобрен FDA (Управление по контролю за продуктами и лекарствами США) в 1989 г. [13, 14]. В исследованиях было показано, что лечение пациентов с использованием человеческо-

го эритропоэтина повышает уровень гемоглобина, уменьшает необходимость переливания крови и улучшает качество жизни [15]. В последнее время появились новые возможности лечения анемии у пациентов с ХБП, которые включают использование эритропоэтиновых агентов длительного действия, а также агонистов рецептора эритропоэтина (табл. 2) [16].

Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с терапией ЭСА, являются гипертония и тромбоэмболические осложнения [17, 18]. У пациентов, получавших ЭСА, отмечались головная боль, тахикардия, отек, одышка, тошнота, рвота, диарея, местные реакции на инъекцию препаратом. Целью дальнейшей работы исследователей, работающих в этой области, было найти «святой Грааль», т.е. целевые агенты для терапии анемии, которые бы не имели побочных эффектов. Как показали научные исследования, проводимые на протяжении последних лет, такими лекарственными препаратами могут стать ингибиторы фермента пролилгидроксилазы.

Гипоксией индуцированный фактор

Эритропоэзстимулирующие агенты, которые применяются для лечения анемии при ХБП, имеют большое количество недостатков и могут спровоцировать неблагоприятные события, что приведет

Таблица 1. Классификация различных эритропоэзстимулирующих агентов

Экзогенные ЭПО	Эпоэтин и аналоги
	ЭПО-миметики
Агенты, стимулирующие ЭПО	Ингибиторы пролилгидроксилазы
	GATA-ингибиторы (семейство транскрипционных факторов)
Агенты с другим механизмом действия	Антигепсидин-агенты
	Антиактивин-агенты

Таблица 2. Рекомбинантные эритропоэтиновые агенты и агонисты рецепторов эритропоэтина для лечения анемии

Лекарственный препарат	Молекула	Способ введения	Рекомендуемая доза	Побочные эффекты
Первая генерация				
Эпоэтин альфа (Epreon®/Procrit®)	Рекомбинантный эритропоэтин	Подкожно/внутривенно	50–100 IU/кг три раза в неделю	Помутнение зрения, боли в теле, диспноэ, головокружение, лихорадка
Вторая генерация				
Дарбэпоэтин альфа (Aranesp®)	Рекомбинантный эритропоэтин	Подкожно/внутривенно	0,45 мкг/кг 1 раз в неделю	Увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний
		Подкожно	0,75 мкг/кг 1 раз в 2 недели	
Третья генерация				
Метоксиполиэтилен-гликоль-эпоэтин бета (Mircera®)	Активатор рецептора эритропоэтина	Подкожно/внутривенно	0,6 мкг/кг 1 раз в 2 недели	Гипертензия, диарея, головная боль, инфекция верхних дыхательных путей
Пегинесатид (Omontys®)	Агонист рецептора эритропоэтина	Подкожно/внутривенно	0,04–0,08 мг/кг 1 раз в месяц	

к повышенному риску тромбоза, сердечно-сосудистым осложнениям, инфаркту миокарда, тромбоэмболии и смерти [19, 20]. Новые прогрессивные научные исследования показали, что в ответ на снижение напряжения кислорода в крови продуцируются факторы, которые регулируют экспрессию генов, участвующих в эритропоэзе. Так, в 1992 г. был идентифицирован продуцируемый гипоксией фактор (HIF), а в 1995 г. это соединение выделено в чистом виде [21, 22]. HIF представляет собой гетеродимерный белок, состоящий из 2 компонентов: лабильной HIF- α и стабильной HIF- β субъединиц. HIF- α имеет 3 субъединицы — HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α . В синтезе эритропоэтина HIF-1 α принимает участие в эмбриональном состоянии и теряет свои функциональные свойства после рождения. Он также принимает участие в процессах ангиогенеза, опосредуемых VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), и анаэробном метаболизме глюкозы. HIF-2 α является наиболее важной субъединицей, которая экспрессируется в больших количествах в клетках организма, включая эндотелиальные клетки, гепатоциты, кардиомиоциты, глиальные клетки, пневмоциты и перитубулярные интерстициальные клетки почек. HIF-2 α отвечает за контроль синтеза ЭПО у взрослых и метаболизм железа.

Механизм действия HIF

Активность HIF регулируется путем гидроксирования 2 пролиновых остатков (в положении 402 и 564). Это осуществляется ферментом пролилгидроксилазой из семейства HIF-PH, также известным как фермент пролилгидроксилазный домен (PHD), который состоит из PHD1, PHD2 и PHD3 [23, 24].

При нормоксии HIF-2 α не принимает участие, поэтому он инактивируется гидроксированием через протеасомный процесс деградации, индуцированный пролилгидроксилазой. Напротив, в ситуации гипоксии, когда необходимо увеличить количество эритроцитов для улучшения транспорта кислорода, стабилизация HIF-2 α осуществляется через ингибирование пролилгидроксилазы. В ряде исследований показано, что HIF-2 α является главной субъединицей, участвующей в регуляции экспрессии гена ЭПО и транспорте железа при гипоксии [25–27]. HIF активирует продуцирование эритропоэтина, трансферрина, церулоплазмينا и рецептора трансферрина, что способствует увеличению транспорта железа из плазмы к тканям (рис. 3). HIF-1 α играет решающую роль в регуляции клеточного цикла гемопоэтических стволовых клеток, которые локализованы при гипоксии в нишах костного мозга. В ответ на стресс, каковым является кровопотеря, гемопоэтические стволовые клетки быстро дифференцируются для регенерации эритроцитов. Стабилизация HIF-1 α при действии HIF-PH стимулирует гемопоэз через влияние на стволовые клетки костного мозга *in vivo*, которые не

зависимы от ЭПО. Поэтому ингибиторы HIF-PH могут увеличить гемоглобин по сравнению с обычными эритропоэзстимулирующими агентами.

HIF-2 α экспрессируется в перитубулярных фибробластах, которые считаются основным местом продуцирования ЭПО в почках, и является ключевым фактором ответа на гипоксию. Однако в определенных ситуациях HIF-1 α контролирует ранний ответ на гипоксию. Убиквитин лигаза связывается с супрессором опухолевого белка Гиппеля — Линдау (VHL — von Hippel — Lindau) вместе с куллином-2, элонгином C, Rbx1 и распознает HIF-1 α , подготавливая его для протеасомного разрушения. PHD1–PHD3 являются негемо-железосодержащими диоксигеназами, для которых необходимы кислород, 2-оксоглутарат как косубстраты и железо, аскорбат как кофакторы для проявления их ферментативной активности. Кроме того, активность PHD может модулироваться рядом метаболических промежуточных продуктов, включая реактивный кислород, аскорбат, сукцинат, фумарат и оксид азота. Кислородзависимая регуляция HIF в основном связана с деградацией HIF- α -субъединиц, которая начинается с гидроксирования ферментами HIF-PH субъединицы HIF- α [28]. Так как для регуляции гипоксией индуцированного фактора ферментами HIF-PH требуется кислород, то при снижении его уровня пролил-гидроксирования не происходит. Это приводит к димеризации HIF- α с HIF- β и их аккумуляции в ядре для регуляции HIF целевых генов [29] (рис. 4).

Ингибиторы HIF-пролил-4-гидроксилазы

Ингибиторы HIF-пролил-4-гидроксилазы являются соединениями, которые обратимо ингибируют каталитическую активность PHD, представляют собой новый перспективный класс лекарственных препаратов, которые активируют HIF и увеличивают эндогенный ЭПО, одновременно стимулируя метаболизм железа [30] (табл. 3).

I. Roxadustat (FG-4592)

Roxadustat (роксадустат), также известный как FG-4592, представляет собой первую в своем классе небольшую молекулу, которая является ингибитором пролилгидроксилазы (HIF-PH) и в настоящее время проходит клинические исследования фазы III для лечения анемии при ХБП [31]. Это совместная разработка компаний Fibrogen, Inc., Astellas Pharma и Astra Zeneca [32]. Молекула роксадустата — это аналог 2-оксоглутарата, который стабилизирует HIF- α (рис. 5).

Фармакодинамика роксадустата

Роксадустат ингибирует деградацию HIF- α , после чего HIF- α димеризуется с HIF- β и транслоцируется в ядро, где происходит активирование транскрипционного ответа на гипоксию путем активации

эритропоэза (рис. 6). В клинических исследованиях фазы I и II было показано, что роксадустат стимулирует эритропоэз с продуцированием эндогенного эритропоэтина и подавлением гепсидина как непрямого регулятора абсорбции железа. При супрессии гепсидина увеличивается всасывание железа из тонкой кишки и происходит его выделение из мест хранения.

Фармакокинетика

Роксадустат вводится перорально и имеет период полувыведения 12 ч. Для оценки действия роксадустата проводилось измерение эндогенного эритропоэтина и таких показателей железа, как общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), степень насыщения трансферрина железом (СНТЖ) и уровни гепсидина. При введении роксадустата в дозе 1,0 или 2,0 мг/кг два или три раза в неделю эндогенный ЭПО увеличивался после 4 часов от момента введения и достигал пика через 10 часов. К исходному уровню эндогенный ЭПО возвращался через 24–48 часов независимо от полу-

ченной дозы. После 6-недельного наблюдения отмечались снижение СНТЖ и увеличение ОЖСС, а также значительное снижение гепсидина [33].

Клинические исследования роксадустата

Лечение анемии у пациентов с ХБП, не проходящих диализ

В фазе II рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [34] была проведена оценка лечения роксадустатом у пациентов с ХБП на стадии 3–4 (СКФ 15–59 мл/мин/1,73 м² с анемией (гемоглобин (Hb) ≤ 11,0 г/дл)). Пациенты, включенные в исследование для получения роксадустата в дозах 0,7, 1,0, 1,5 и 2,0 мг/кг, были рандомизированы для получения роксадустата или плацебо дважды в неделю в течение 4 недель или трижды в неделю в течение 26 дней. Последующие 12 недель после лечения проводилось наблюдение. Пациенты не получали аналоги ЭПО, железо внутривенно, андрогены или трансфузию эритроцитов. В исследовании отмечено увеличение Hb ≥ 1 г/дл с первого дня и последующие 2 недели. В общей сложности было рандомизировано 117 пациентов, у которых были сопоставимые исходные данные. Отмечено увеличение Hb (в зависимости от вводимой дозы) у пациентов, получавших роксадустат, по сравнению с плацебо. При введении дозы роксадустата 1,5–2,0 мг/кг трижды в неделю зафиксирован более быстрый ответ Hb по сравнению с группами, получавшими ее дважды в неделю. В отчетах сообщалось о 52 побочных реакциях. Серьезные побочные реакции зарегистрированы у 5 % пациентов, получавших роксадустат, и 4 % — плацебо. Серьезные побочные реакции включали сосудистые события, перелом шейки бедра, боли в груди некардиального характера и одышку. Не отмечено случаев сердечно-сосудистого поражения или тромбоэмболии. Общими побочными эффектами для роксадустата были диарея, головная боль, боли в спине и усталость.

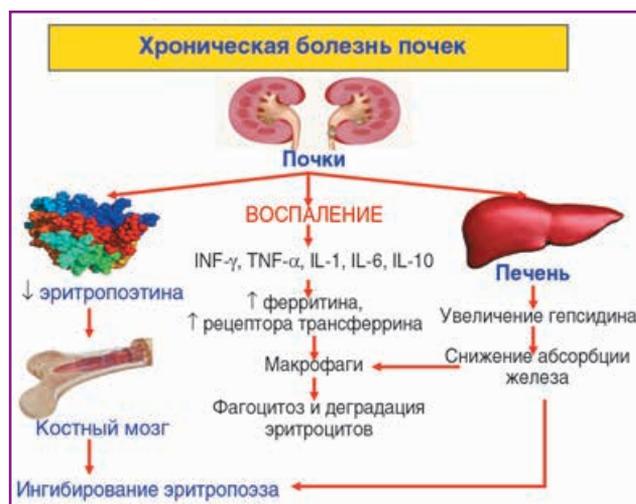


Рисунок 1. Патофизиология анемии при хронической болезни почек

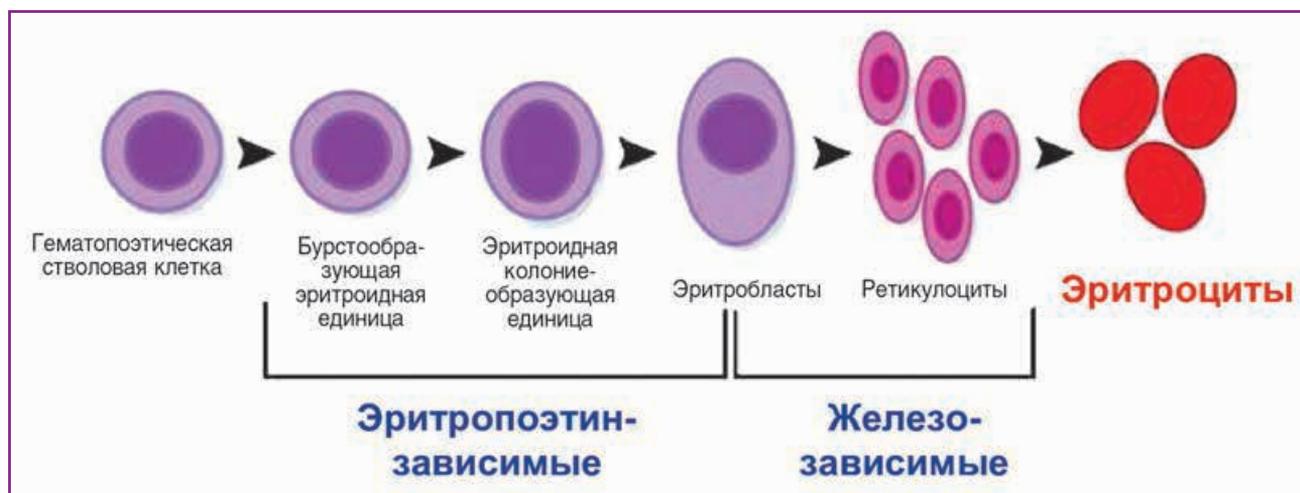


Рисунок 2. Нормальный эритропоэз

Лечение анемии у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе

В открытом рандомизированном исследовании изучали действие роксадустата и экзогенного железа на анемию у пациентов, находящихся на гемодиализе (ГД) [35]. В исследование были включены 60 пациентов. Из них — 24 пациента, проходящих ГД и не получающих дополнительно экзогенного железа, 12 пациентов находились на ГД, 12 пациентов — на перитонеальном диализе, получающих железо перорально, и 12 пациентов — на ГД, получающих железо внутривенно. Средняя доза железа перорально составляла 71 ± 50 мг, тогда как доза внутривенного железа была 50 или 62,5 мг в неделю. Роксадустат в дозе 4–4,3 мг/кг вводили 3 раза в неделю. Пациенты, включенные в данное исследование, имели средний возраст 50 ± 15 лет, из них 52 % — мужчины со средним временем от начала первого ГД $2,2 \pm 0,9$ месяца, базовым уровнем Hb $8,3 \pm 1,0$ г/дл. Среднее значение Hb увеличилось ≥ 2 г/дл в течение 7 недель. Кроме того, общее среднее изменение от базовой линии Hb составило $3,1 \pm 0,2$ г/дл. Ответ Hb был выше у пациентов, получавших железо, чем у тех, кто его не получал. Реакция была одинаковой

независимо от пути введения железа. Уровни гепсидина уменьшились во всех группах. При этом наибольшее снижение (80 %) наблюдалось у пациентов на ГД, не получавших железа. Неблагоприятные события отмечались у 50 % пациентов (характерны для пациентов, находящихся на диализе). Наиболее частыми неблагоприятными событиями были гипертензия (10 %) и снижение СНТЖ (6,7 %). Было два сообщения о смертельных исходах, которые не были связаны с роксадустатом.

Лечение анемии у пациентов с ХБП, находящихся на диализе, которые ранее принимали эпоэтин альфа

В фазе II рандомизированного открытого исследования оценили безопасность и эффективность роксадустата у пациентов на поддерживающей диализной терапии, которым внутривенно вводился эпоэтин альфа. Часть I исследования была проведена у пациентов в течение 6 недель с последующим 8-недельным наблюдением и оценкой роксадустата в дозах 1,0, 1,5, 1,8 и 2,0 мг/кг три раза в неделю по сравнению с эритропоэтином. Часть II составляла 19 недель с последующим 4-не-

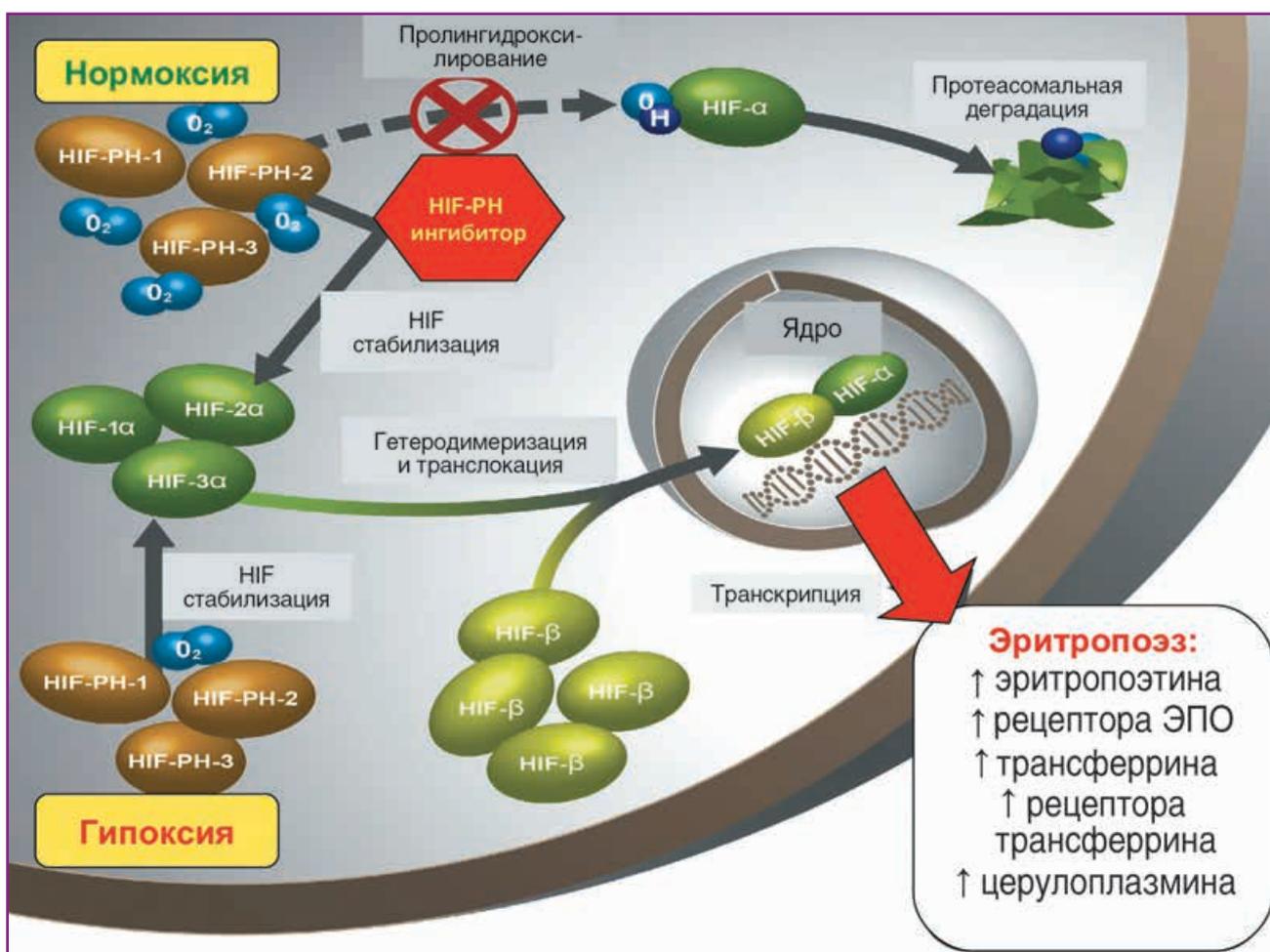


Рисунок 3. HIF — ключевой фактор транскрипции, который продуцирует физиологический ответ на снижение уровня кислорода в тканях, активируя экспрессию определенных генов

дельным наблюдением у 90 пациентов в 6 когортах с различными стартовыми дозами роксадустата для сравнения с аналогами ЭПО, равными 90 U/кг/неделю. В части I исследования пациенты, получавшие самую низкую дозу роксадустата 1,0 мг/кг трижды в неделю, имели сопоставимую скорость ответа Hb от -0,5 г/дл или выше от базовой линии по сравнению с аналогом ЭПО. У пациентов, получавших пулированный роксадустат, отмечено среднее увеличение Hb от исходного на 0,3 г/дл по сравнению с пациентами, получавшими только аналог ЭПО. В части II исследования пациенты, получавшие роксадустат, достигли уровень Hb в течение 4 недель из 19 недель лечения по сравнению с аналогами ЭПО. Таким образом, роксадустат был более эффективен по сравнению с аналогами ЭПО для поддержания уровня Hb у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, не получавших внутривенно железо в дозе 1,5 мг/кг, при введении трижды в неделю. Профили безопасности были сопоставимы между роксадустатом и аналогами ЭПО.

Текущие клинические исследования

В настоящее время проводятся 9 клинических исследований III фазы изучения безопасности, эффективности и долгосрочных эффектов роксадустата у пациентов с различными стадиями ХБП, включая пациентов на диализе и не проходящих диализ. В исследованиях сравнивают применение роксадустата по сравнению с плацебо и контролем, таким как дарбэпоэтин альфа и эпоэтин альфа. Данные исследования должны прежде всего оценить роль роксадустата в возникновении побочных эффектов при сердечно-сосудистых событиях и злокачественных образованиях.

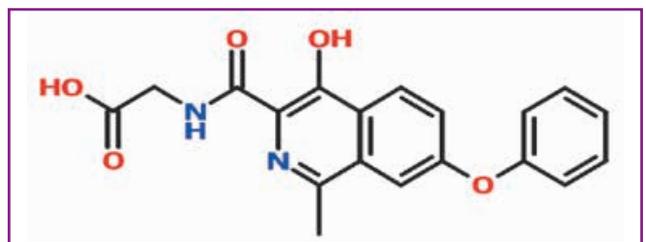
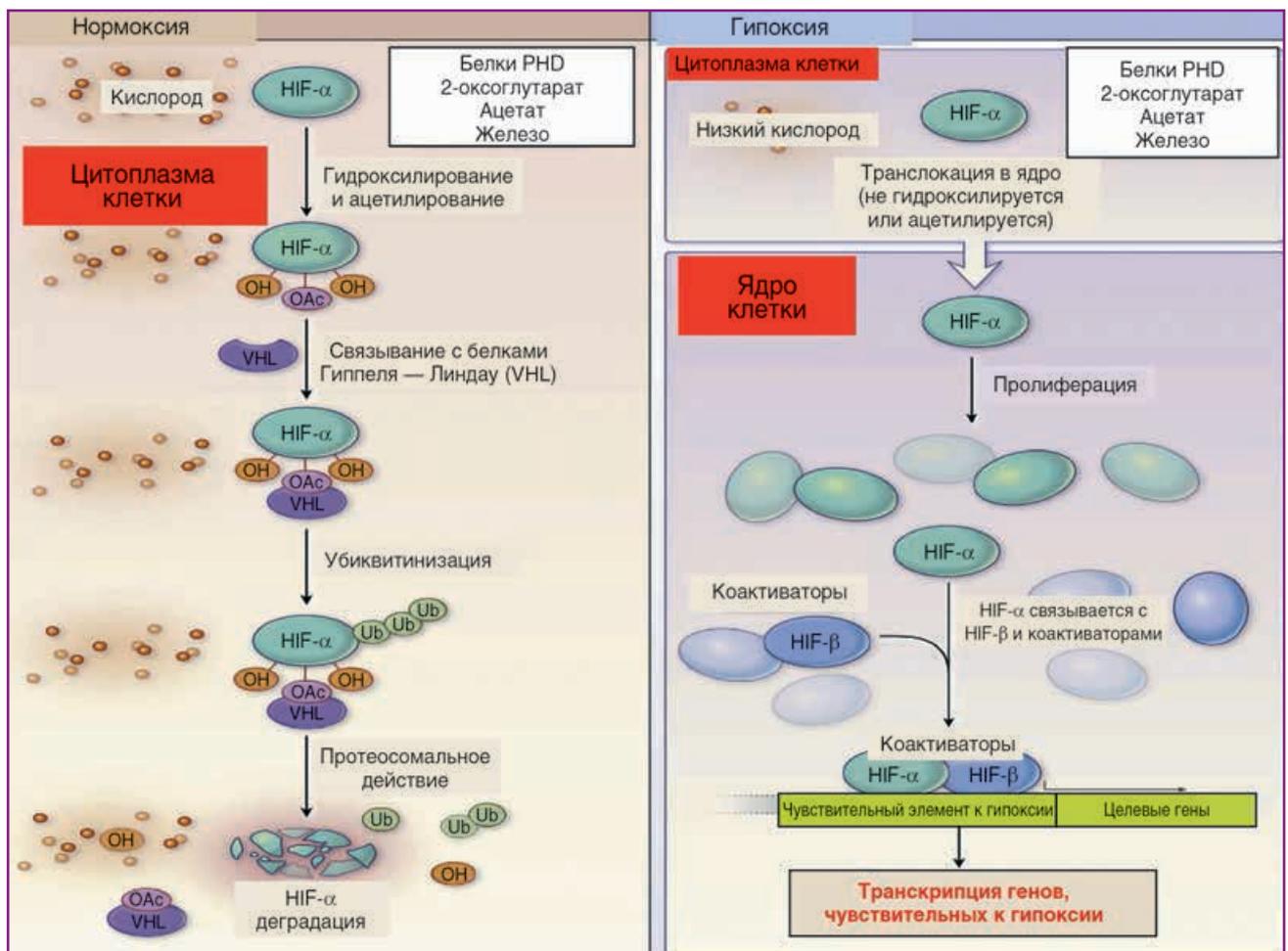


Рисунок 5. Структурная формула роксадустата



В условиях нормоксии HIF-α гидроксилируется пролилгидроксилазой и подвергается протеосомной деградации

В гипоксических условиях HIF-α не подвергается деградации, транслицирует в ядро, связывается с HIF-β и инициирует транскрипцию генов эритропоэтина

Рисунок 4. Регуляция HIF при нормоксии и гипоксии

II. Vadadustat (AKB-6548)

Vadadustat (вададустат), известный как AKB-6548 (компания Akebia Therapeutics), представляет собой молекулу, которая является мощным ингибитором гипоксией индуцируемого фактора пролилгидроксилазы (HIF-PH) (рис. 7).

Механизм действия вададустата заключается в ингибировании HIF-PH, что приводит к стабилизации и увеличению HIF. В свою очередь, HIF повышает продуцирование гемоглобина и эри-

троцитов, сохраняя при этом нормальные уровни эритропоэтина (рис. 8). Данный дифференцированный механизм действия является более безопасным, чем у инъекционных рекомбинантных стимуляторов эритропоэтина, что позволяет избежать супрафизиологических уровней ЭПО и насыщения ЭПО-рецепторов в течение длительного периода времени. Стабилизация HIF2- α отмечается при пероральном применении вададустата один раз в день.

Таблица 3. Клинические исследования лекарственных препаратов — ингибиторов пролилгидроксилазы

Название лекарственного препарата	Молекула	Компания-производитель	Ингибитор фермента	Период полувыведения (часы)	Дозировка	Фаза клинических исследований
Roxadustat	FG-4592	Fibro Gen, Inc./Astellas Pharma Inc./Astra Zeneca	HIF-PHD1-3	12	3 р/нед	Фаза III
Vadadustat	AKB-6548	Akebia Therapeutics	Неспецифичный	4,5	Ежедневно	Фаза III
Daprodustat	GSK1278863	GlaxoSmithKline	HIF-PHD2, 3	4	Ежедневно	Фаза III
Molidustat	BAY 85-3934	Bayer	HIF-PHD2	Данных нет	Ежедневно	Фаза II
	JTZ-951	Japan Tobacco, Inc.	Неспецифичный			Фаза II
	JNJ-42905343	Janssen Pharmaceuticals	Неспецифичный			Доклинические исследования

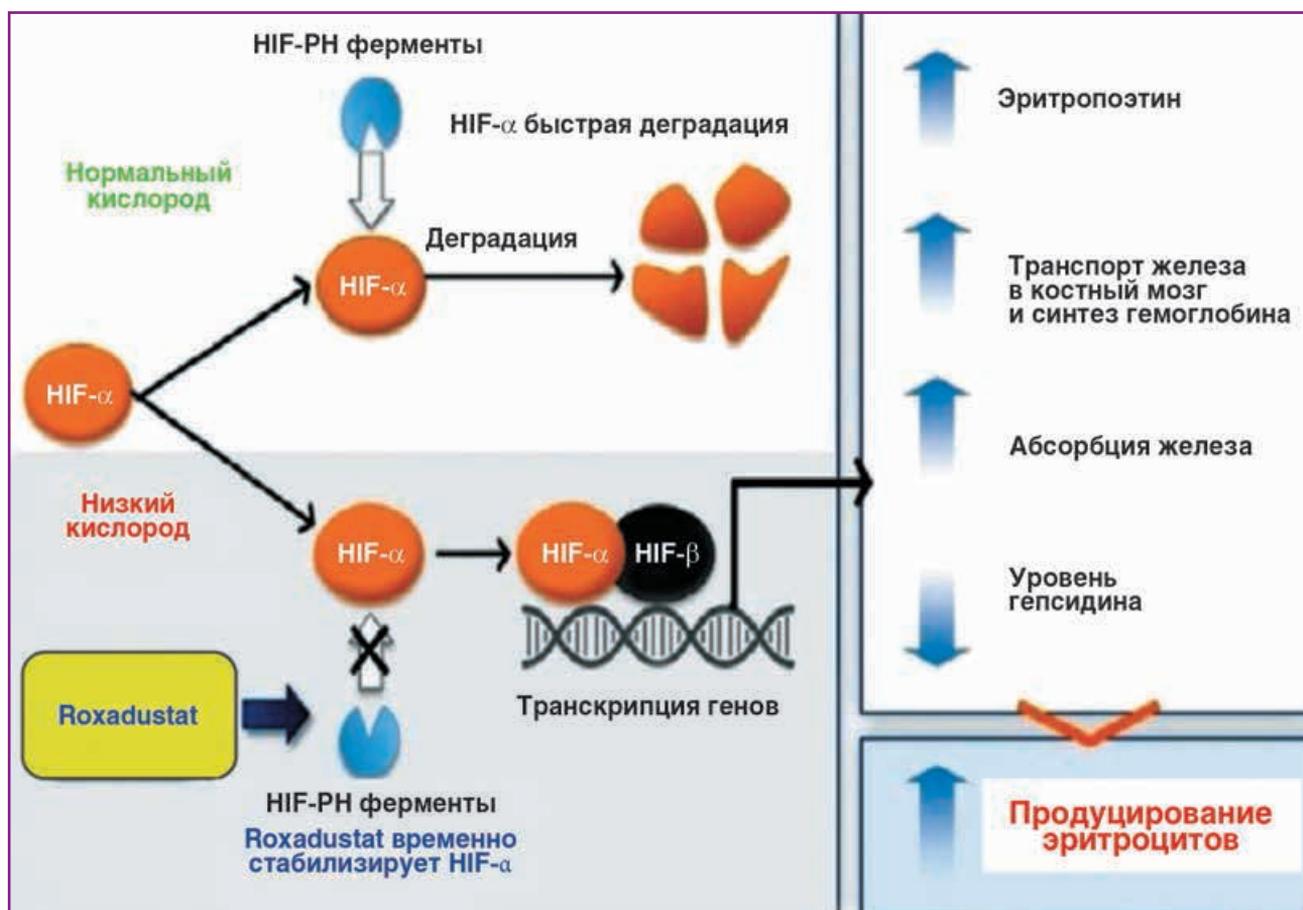


Рисунок 6. Механизм действия роксадустата

Клинические исследования вададустата

Участники исследования (недиализные пациенты) с ХБП ($n = 93$) были рандомизированы для приема возрастающих доз вададустата (240, 370, 500, 630 мг) или плацебо один раз в день в течение 6 недель [36]. Все участники получали 50 мг перорального железа ежедневно. Вададустат значительно увеличивал уровни Hb дозозависимым образом по сравнению с плацебо. 78 % участников в группе 630 мг достигли ответа Hb ≥ 1 г/дл в течение 6 недель. Кроме того, индексы железа изменились в сторону повышения эритропоэза дозозависимым образом через снижение гепсидина и ферритина и увеличение общей железосвязывающей способности. В последующей стадии IIb двойного слепого плацебо-контролируемого исследования участники были рандомизированы на три когорты, получающие титруемые дозы вададустата (начальная доза — 450 мг) или плацебо один раз в день в течение 20 недель [37]. В конце 20-й недели большинство участников, получающих вададустат, достигли первичной конечной точки (средний уровень Hb $\geq 11,0$ г/дл или увеличение Hb $\geq 1,2$ г/дл выше исходного уровня) по сравнению с плацебо (53,9 % против 10,3 %, $p < 0,001$). В исследовании фазы II была отмечена хорошая переносимость препарата, а побочные явления сравнимы с типичными проявлениями при ХБП. Вададустат находится на этапе

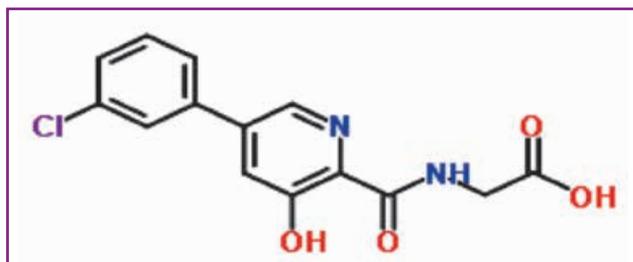


Рисунок 7. Структурная формула вададустата

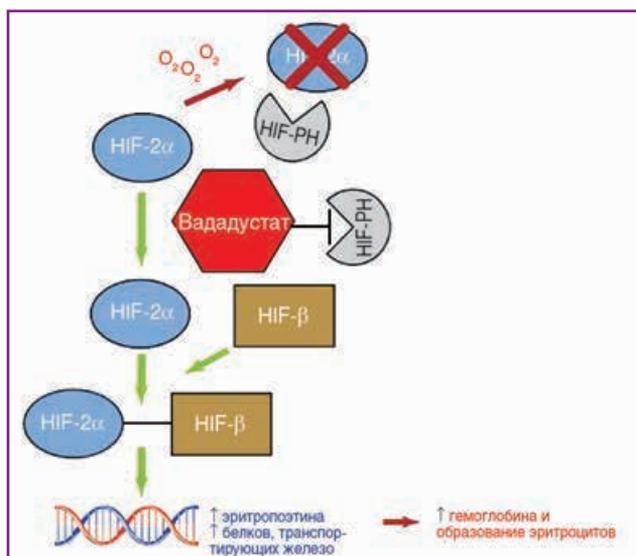


Рисунок 8. Механизм действия вададустата

III фазы клинических исследований, которая состоит из двух программ — «недиализные пациенты» и «пациенты на диализе» — соответственно под названиями PRO2ТЕСТ ($n = \sim 3100$) и INNO2VATE ($n = \sim 2600$), где одним из компонентов является дарбэпоэтин альфа [38].

III. Daprodustat (GSK-1278863)

Daprodustat (дапродустат), GSK1278863, компании GlaxoSmithKline — это молекула для ингибирования гипоксией индуцируемого фактора пролилгидроксилазы (рис. 9).

Дапродустат обладает способностью к образованию прочных связей с ферментом и подвергается окислительному метаболизму в печени при действии CYP2C8 с периодом полувыведения 4 ч в дозе 100 мг.

Фармакодинамика дапродустата

Дапродустат продемонстрировал дозозависимое увеличение различных фармакодинамических маркеров, таких как ЭПО, абсолютное количество ретикулоцитов, уровень Hb, ОЖСС и дозозависимое снижение гепсидина, ферритина.

Клинические исследования дапродустата

В доклинических исследованиях было показано, что дапродустат ингибирует PHD2 и PHD3 и, таким образом, стабилизирует как HIF-1 α , так и HIF-2 α *in vitro* [39]. В фазе I с возрастающей дозой дапродустата до 300 мг проводились исследования у пациентов с анемией, имеющих 3-ю и 4-ю стадии ХБП, и у здоровых пациентов [40]. Концентрации гемоглобина и эндогенный ЭПО увеличивались дозозависимым образом. Кроме того, лечение дапро-

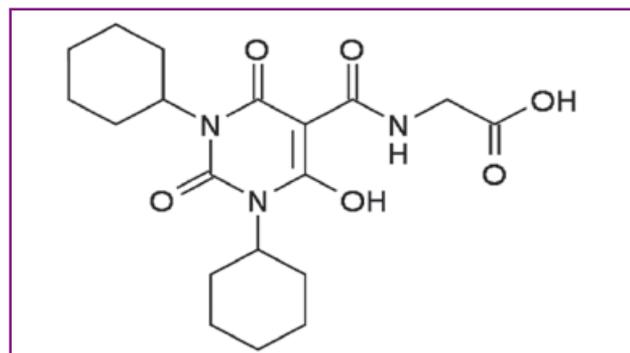


Рисунок 9. Структурная формула дапродустата



Рисунок 10. Структурная формула молидустата

дустатом приводило к дозозависимым изменениям эритропоэза и снижению уровня гепсидина в сыворотке без изменения уровней VEGF у пациентов на ГД и не получавших ГД с 3–5-й стадией ХБП [41]. Эти результаты были подтверждены в двухфазных исследованиях Па [42]. В данных исследованиях пациенты были разделены на негемодиализных и гемодиализных, получавших дапродустат в течение 4 недель в дозах 0,5, 2,0 и 5 мг для оценки его безопасности и эффективности. В первом, недиализном, исследовании пациенты с 3–5-й стадией ХБП не использовали рекомбинантный человеческий эритропоэтин в течение последних 7 недель. Второе исследование (группа пациентов на ГД) проводилось у лиц, получавших диализ 3 раза в неделю и адекватно реагирующих на рекомбинантный человеческий эритропоэтин. 73 пациента были рандомизированы в исследовании на недиализных, из них 59 (81 %) завершили исследования в последующие 5 и 54 недели. 100 % недиализных пациентов имели сердечно-сосудистые факторы риска на исходном уровне, включая гипертонию (97 %), гиперлипидемию (76 %) и диабет (69 %). В исследовании пациентов на ГД было рандомизировано 83 пациента, из которых 70 (84 %) завершили исследование с последующим наблюдением. Аналогичным образом 95 % участников на гемодиализе имели сердечно-сосудистые факторы риска, включая гипертонию (95 %), гиперлипидемию (57 %) и диабет (45 %). В течение 4-недельного периода лечения в исследовании недиализных пациентов среднее наблюдаемое изменение от исходного уровня (CFB) — скорость повышения гемоглобина для дапродустата в дозе 0,5, 2,0 и 5 мг — составило 0,121, 0,121 и 0,951 г/дл соответственно по сравнению с –0,15 г/дл для плацебо. Были отмечены 5 нежелательных эффектов у пациентов, получавших дапродустат: тошнота у 2 пациентов в недиализной группе и у 3 — анемия в гемодиализной группе. Однако побочные явления, связанные с действием препарата в данных исследованиях, не были четко различимы. Несмотря на это, случаи смерти не зафиксированы в обеих группах.

IV. Molidustat BAY 85-3934

Molidustat (молидустат), BAY 85-3934, компании Bayer HealthCare является новым ингибитором гипоксией индуцируемого фактора пролилгидроксилазы, который стимулирует образование эритропоэтина и эритроцитов (рис. 10).

Клинические исследования молидустата

В исследовании фазы IIb пациенты (n = 121) со стадиями ХБП 3–5, которые не находились на гемодиализе, лечились по одной из пяти схем дозирования молидустата, при которой варьировались доза и частота введения (n = 101), или плацебо (n = 20) [43]. Молидустат увеличил уровни ЭПО в сыворотке

в зависимости от дозы после 16-недельного периода исследования. В другой фазе исследования 124 пациента, получавших стабильное лечение дарбэпоэтином, были рандомизированы либо для перехода на молидустат (начальная доза — 25,50 и 75 мг), либо остались на дарбэпоэтине в течение 16 недель. Средний уровень гемоглобина был увеличен в большей степени у пациентов, получавших молидустат [44]. Молидустат, как правило, хорошо переносился и имел профиль неблагоприятных событий, сопоставимый с таковым для плацебо. Наиболее распространенными неблагоприятными явлениями, возникающими при лечении, были инфекции, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, сосудистые и ренально/уренальные расстройства.

Другие кандидаты HIF-PHI

В настоящее время активно проводятся исследования препаратов для лечения анемии у пациентов с ХБП такими компаниями, как Japan Tobacco, Inc. (молекула JTZ-951), Janssen Pharmaceuticals (молекула JNJ-42905343) и Akros Pharma, Inc. (молекула NCT0197164) [45].

Выводы

Понимание процессов кислородзависимой регуляции эритропоэза и взаимосвязь между эритропоэтином, содержанием железа, хроническим воспалением открывают новые возможности для внедрения в практическую медицину новых терапевтических лекарственных препаратов для лечения анемии у пациентов с ХБП. Этими средствами в самое ближайшее время могут стать ингибиторы HIF-PHI. Данные препараты имеют пероральный путь введения, что является существенным преимуществом перед внутривенным/подкожным введением эритропоэзстимулирующих агентов. Хотя многочисленные данные клинических исследований свидетельствуют о том, что стратегия стабилизации HIF для стимулирования эритропоэза у пациентов с заболеванием почек клинически эффективна, тем не менее существует несколько проблем в плане безопасности их применения. К ним относятся проангиогенное действие, неблагоприятные сердечно-сосудистые и метаболические эффекты, которые необходимо тщательно оценить в долгосрочных исследованиях. Также одной из существенных проблем, связанных с долгосрочным использованием данных агентов, является воздействие на опухоль, поскольку активация HIF в гипоксических условиях помогает уже существующей опухоли выживать и продолжать рост. Знания о влиянии системной активации HIF на физиологию и патофизиологию человека все еще являются ограниченными и остаются активной областью изучения.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. Wang H, Naghavi M, Allen C, et al; GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1459-1544. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
2. Neuen BL, Chadban SJ, Demaio AR, Johnson DW, Perkovic V. Chronic kidney disease and the global NCDs agenda. *BMJ Glob Health*. 2017 Jul 6;2(2):e000380. doi: 10.1136/bmjgh-2017-000380.
3. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of Anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Oct;23(10):1631-4. doi: 10.1681/ASN.2011111078.
4. Li Y, Shi H, Wang WM, et al. Prevalence, awareness, and treatment of anemia in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease: First multicenter, cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jun;95(24):e3872. doi: 10.1097/MD.00000000000003872.
5. Macdougall IC, Obrador GT. How important is transfusion avoidance in 2013? *Nephrol Dial Transplant*. 2013 May;28(5):1092-9. doi: 10.1093/ndt/gfs575.
6. Vaziri ND. Safety issues in iron treatment in CKD. *Semin Nephrol*. 2016 Mar;36(2):112-8. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.02.005.
7. Artunc F, Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:2900-2908. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Oct;22(10):2900-8. doi: 10.1093/ndt/gfm316.
8. Windsor JS, Rodway GW. Heights and haematology: the story of haemoglobin at altitude. *Postgrad Med J*. 2007 Mar;83(977):148-51. doi: 10.1136/pgmj.2006.049734.
9. Miyake T, Kung CK, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem*. 1977 Aug 10;252(15):5558-64.
10. Goldwasser E. Erythropoietin and its mode of action. *Blood Cells*. 1984;10(2-3):147-62.
11. Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, et al: Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985; 313: 806-810.
12. Lin FK, Suggs S, Lin CH, Browne JK, et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985 Nov;82(22):7580-4.
13. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, et al. The Use of Recombinant Human Erythropoietin (r-HuEPO): Effect in End-Stage Renal Disease (ESRD). In: Friedman HL, Beyer BS, DeSanto D, Giordano M, eds. *Prevention of Chronic Uremia*. Philadelphia, PA: Field and Wood Inc; 1989. 148-155pp.
14. Takeuchi M, Kobata A. Structures and functional roles of the sugar chains of human erythropoietins. *Glycobiology*. 1991 Sep;1(4):337-46. doi:10.1093/glycob/1.4.337.
15. Stone WJ, Graber SE, Krantz SB, et al. Treatment of the anemia of predialysis patients with recombinant human erythropoietin: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Med Sci*. 1988 Sep;296(3):171-9.
16. Horowitz J, Collazo-Maldonado R. Ironing Out the Details: New Anemia Treatments for Patients with Chronic Kidney Disease. *Graduate Medical Education Journal of Methodist Health System*. 2016;13(2):1-7.
17. AHFS Drug Information. *AHFS 2013 Drug Information*. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2013.
18. *Drug Information Handbook (International Ed)*. 21st ed. Hudson, OH: Lexi-Comp; 2013. 2387 p.
19. Del Vecchio L, Locatelli F. An overview on safety issues related to erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of anaemia in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Aug;15(8):1021-30. doi: 10.1080/14740338.2016.1182494.
20. Unger EF, Thompson AM, Blank MJ, Temple R. Erythropoiesis-stimulating agents – time for a reevaluation. *N Engl J Med*. 2010 Jan 21;362(3):189-92. doi: 10.1056/NEJMp0912328.
21. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol*. 1992 Dec;12(12):5447-54.
22. Wang GL, Semenza GL. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem*. 1995 Jan 20;270(3):1230-7.
23. Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, et al. Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation. *Science*. 2001 Apr 20;292(5516):468-72. doi: 10.1126/science.1059796.
24. Ivan M, Kondo K, Yang H, et al. HIF α targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O₂ sensing. *Science*. 2001 Apr 20;292(5516):464-8. doi: 10.1126/science.1059817.
25. Vogel S, Wottawa M, Farhat K, et al. Prolyl hydroxylase domain (PHD) 2 affects cell migration and F-actin formation via RhoA/rho-associated kinase-dependent cofilin phosphorylation. *J Biol Chem*. 2010 Oct 29;285(44):33756-63. doi: 10.1074/jbc.M110.132985.
26. Lee DC, Sohn HA, Park ZY, et al. A lactate-induced response to hypoxia. *Cell*. 2015 Apr 23;161(3):595-609. doi: 10.1016/j.cell.2015.03.011.
27. Tanaka T, Nangaku M. Recent advances and clinical application of erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents. *Exp Cell Res*. 2012 May 15;318(9):1068-73. doi: 10.1016/j.yexcr.2012.02.035.
28. Epstein AC, Gleadle JM, McNeill LA, et al. C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation. *Cell*. 2001 Oct 5;107(1):43-54.
29. Gupta N, Wish JB. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis*. 2017 Jun;69(6):815-826. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.12.011.
30. Locatelli, Fishbane S, Block GA, Macdougall IC. Targeting Hypoxia-Inducible Factors for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients. *Am J Nephrol*. 2017;45(3):187-199. doi: 10.1159/000455166.
31. Besarab A, Provenzano R, Hertel J, et al. Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Oct;30(10):1665-73. doi: 10.1093/ndt/gfv302.
32. US National Institutes of Health. Roxadustat. *Clinical Trials*. <http://www.clinicaltrials.gov>. Accessed 18 Nov 2016.

33. Provenzano R, Besarab A, Wright S, et al. Roxadustat (FG-4592) versus epoetin alfa for anemia in patients receiving maintenance hemodialysis: a Phase 2, randomized, 6- to 19-week, open-label, active-comparator, dose-ranging, safety and exploratory efficacy study. *Am J Kidney Dis.* 2016 Jun;67(6):912-24. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.020.
34. Becker K and Saad M. A New Approach to the Management of Anemia in CKD Patients: A Review on Roxadustat. *Adv Ther.* 2017 Apr;34(4):848-853. doi: 10.1007/s12325-017-0508-9.
35. Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, et al. Roxadustat (FG-4592): correction of anemia in incident dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Apr;27(4):1225-33. doi: 10.1681/ASN.2015030241.
36. Martin ER, Smith MT, Maroni BJ, Zuraw QC, deGoma EM. Clinical trial of Vadadustat in patients with anemia secondary to stage 3 or 4 chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2017;45(5):380-388. doi: 10.1159/000464476.
37. Pergola PE, Spinowitz BS, Hartman CS, Maroni BJ, Haase VH. Vadadustat, a novel oral HIF stabilizer, provides effective anemia treatment in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016 Nov;90(5):1115-1122. doi: 10.1016/j.kint.2016.07.019.
38. European Medicines Agency (EMA). Vadadustat PIP decision, P/0035/2017. Available from: <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-001944-pip01-16>. Accessed 31 July 2017.
39. Brigandi RA, Biju M, Ariazi JL, Kumar S, Duffy KJ, Erickson-Miller CL. Prolyl hydroxylase inhibitors reduce hepcidin levels and affect multiple iron-modulating proteins. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:722A.
40. Brigandi RA, Russ SF, Oei C, et al. Modulation of erythropoietin by prolyl hydroxylase inhibitor in renal impaired patients in a single dose cross-over study. *J Am Soc Nephrol.* 2011;23:203A.
41. Brigandi RA, Johnson B, Oei C, et al. A novel hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor (GSK1278863) for anemia in CKD: a 28-day, phase 2a randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2016 Jun;67(6):861-71. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.11.021.
42. Holdstock L, Meadowcroft AM, Maier R, et al. Four-week studies of oral hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor GSK1278863 for treatment of anemia. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Apr;27(4):1234-44. doi: 10.1681/ASN.2014111139.
43. Macdougall IC, Akizawa T, Berns J, Lentini S, Bernhardt T. Molidustat increases hemoglobin in erythropoiesis stimulating agents (ESA)-naive anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis (CKD-ND). Vienna, 53rd Congress European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, 2016. SO036.
44. Macdougall IC, Akizawa T, Berns J, Lentini S, Bernhardt T, Kruger T. Safety and efficacy of molidustat in erythropoiesis stimulating agents (ESA) pre-treated anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis (CKD-ND). Vienna, 53rd Congress European Renal Association- European Dialysis and Transplant Association, 2016. SP309.
45. Barrett TD, Palomino HL, Brondstetter TI, et al. Prolyl hydroxylase inhibition corrects functional iron deficiency and inflammation-induced anaemia in rats. *Br J Pharmacol.* 2015 Aug;172(16):4078-88. doi: 10.1111/bph.13188.

Получено 20.08.2018

Мельник О.О.

Спеціалізований медичний центр «Оптима-фарм», м. Київ, Україна

Гіпоксією індукований фактор для лікування анемії при хронічній хворобі нирок

Резюме. Дослідження в галузі кисеньзалежної регуляції еритропоезу надали нові дані про патогенез анемії, пов'язаної з хронічною хворобою нирок, що призвело до розробки терапевтичних засобів для лікування. Новим класом агентів для лікування анемії при хронічній хворобі нирок є інгібітори ферменту пролілгідроксилази, які стабілізують гіпоксією індукований фактор, що є ключовим

регулятором еритропоезу та метаболізму заліза. Сьогодні клінічні дослідження III фази проходять такі препарати, як Roxadustat (FG-4592), Vadadustat (AKB-6548), Daprodustat (GSK1278863) і II фази — Molidustat (BAY 85-3934).

Ключові слова: анемія; хронічна хвороба нирок; гіпоксією індукований фактор; інгібітор пролілгідроксилази; роксадустат; вададустат; дапродустат; молідустат; огляд

O.O. Melnyk

Specialized Medical Center "Optima-pharm", Kyiv, Ukraine

Hypoxia-inducible factor for the treatment of anemia in chronic kidney disease

Abstract. Studies in the field of oxygen-dependent regulation of erythropoiesis provided new data on the pathogenesis of anemia associated with chronic kidney disease, which led to the development of therapeutic agents for treatment. A new class of agents for the treatment of anemia in chronic kidney disease are prolyl hydroxylase inhibitors, which stabilize hypoxia-inducible factor that is the key regulator of

erythropoiesis and iron metabolism. Currently, drugs such as roxadustat (FG-4592), vadadustat (AKB-6548), daprodustat (GSK1278863) are undergoing phase III clinical trials, and molidustat (BAY 85-3934) — phase II.

Keywords: anemia; chronic kidney disease; hypoxia-inducible factor; prolyl hydroxylase inhibitor; roxadustat; vadadustat; daprodustat; molidustat; review