



Эритропоэтины длительного действия в лечении нефрогенной анемии

¹ Университетская
клиническая больница
№ 3 ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздравсоцразвития
России,
консультативно-
поликлиническое
отделение

² НИИ уронефрологии
и репродуктивного
здоровья ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздравсоцразвития
России, отдел
нефрологии

³ ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздравсоцразвития
России, кафедра
терапии
и профзаболеваний
МПФ

К.м.н. Л.Ю. МИЛОВАНОВА¹, д.м.н. Ю.С. МИЛОВАНОВ²,
д.м.н., проф. Л.В. КОЗЛОВСКАЯ³

В статье обсуждаются подходы к оптимизации стратегии применения препаратов, стимулирующих эритропоэз, при хронической болезни почек. Представлены результаты рандомизированных контролируемых исследований успешного применения эритропоэтина длительного действия – препарата Мирцера – в лечении нефрогенной анемии.

Анемия относится к модифицируемым факторам риска сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической болезнью почек (ХБП). Коррекция анемии, особенно ранняя, еще на додиализном этапе, не только улучшает качество жизни больных, но и может замедлить прогрессирование ХБП и предупредить сердечно-сосудистые осложнения на этапе регулярно гемодиализа (ГД) [1–8]. В этой связи коррекция нефрогенной анемии остается важным и обязательным компонентом лечения больных ХБП.

Стандартная практика ведения анемии при ХБП претерпела значительные изменения

после опубликования в 2007 г. пересмотренных рекомендаций рабочей группы National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI). Согласно новым данным, целевой уровень гемоглобина (Hb) почечных больных, получающих препараты, стимулирующие эритропоэз (erythropoiesis stimulating agents, ESAs), в целом должен составлять 11–12 г/дл (не более 13,0 г/дл), «поскольку возможности причинения вреда от высокого Hb превышают потенциальную пользу от улучшения качества жизни и снижения частоты трансфузий» [8–13]. Длительно существующий низкий уровень Hb (< 11 г/дл) до

начала применения эпоэтина, а также продолжительный период достижения целевого уровня Hb 11–12 г/дл увеличивает риск госпитализаций и летального исхода [14–23]. Однако, по мнению большинства исследователей, значительную трудность представляет удержание пациентов в узком коридоре целевого Hb [15, 24–29]. Именно поэтому важной задачей терапии анемии у больных ХБП является уменьшение колебаний (вариабельности) фактического уровня гемоглобина от оптимального целевого диапазона уровня Hb в сторону как снижения, так и повышения.

Одним из подходов к решению этой задачи может быть применение эпоэтинов длительного действия, в частности нового представителя эпоэтинов – активатора рецепторов эритропоэтина длительного действия (метокси-полиэтиленгликоль) – эпоэтина бета (препарат Мирцера). Препарат третьего поколения Мирцера отличается от стимулятора эритропоэтина короткого действия эпоэтина бета наличием бо-



лее длинной полимерной цепочки в структуре своей молекулы [30]. По молекулярной массе Мирцера примерно в 2 раза превосходит стандартный эритропоэтин. Пониженное сродство к рецепторам эритропоэтина и более длительное взаимодействие с ними обеспечивают постоянную стимуляцию эритропоэза. Мирцера характеризуется самым длительным периодом полувыведения среди всех ESAs (табл.) [31–34], что позволяет увеличить интервал дозирования и приводит к плавному росту уровня Hb и его стабильному контролю на фоне поддерживающей терапии. Следует отметить, что внутривенные и подкожные введения препарата биоэквивалентны.

При терапевтических концентрациях стимуляторов эритропоэза короткого действия возможно насыщение рецепторов эритропоэтина; при этом не обязательно происходит активация дополнительных рецепторов. За счет короткого периода выведения несвязанные молекулы эпоэтина быстро удаляются из организма, не оказывая воздействия на рецепторы. Кроме того, внутриклеточный ответ на эритропоэтины продолжается в течение нескольких минут после освобождения лигандов из комплекса с рецепторами, поэтому для стимуляции эритропоэза стойкое связывание с рецепторами не требуется [35]. В то же время длительный период полувыведения и особенности взаимодействия с рецепторами препарата Мирцера обеспечивают более продолжительный эффект по сравнению с эпоэтинами короткого действия, определяя более высокую общую активность Мирцеры в лечении нефрогенной анемии.

Эффективность Мирцеры в лечении анемии у больных с ХБП изучалась в 4 исследованиях II фазы и 6 исследованиях III фазы. В целом в эти исследования, проводившиеся в 369 центрах Европы (в том числе в РФ), Америке, Азии, Африке, Австралии и Новой Зеландии, были включены

2700 пациентов, среди которых 1789 получали Мирцеру [36–47]. Полученные данные исследований II фазы позволили выбрать стартовые дозы для исследований III фазы и подтвердили возможность введения препарата с длительными интервалами. Результаты 6 открытых рандомизированных исследований III фазы показали безопасность и эффективность введения препарата Мирцера с кратностью введения до 1 раза в месяц как в фазу коррекции (ARCTOS, AMICUS) [34, 46], так и поддерживающей терапии анемии (MAXIMA, PROTOS, STRIATA, RUBRA).

С целью изучения эффективности препарата Мирцера в сравнении с другими стимуляторами эритропоэза в исследовании AMICUS пациенты контрольной группы получали эпоэтин альфа или эпоэтин бета, а в исследовании ARCTOS – дарбэпоэтин альфа. Эффективность препарата Мирцера (1 раз в 2 недели) при коррекции анемии у диализных больных и больных на додиализном этапе подтверждена высокой частотой ответа на лечение – 97,5% в исследовании ARCTOS и 93,3% в исследовании AMICUS. В течение первых 8 недель исследования ARCTOS доля пациентов, у которых отмечалось повышение уровня Hb более 13,0 г/дл, в группе дарбэпоэтина альфа была намного выше, чем в группе Мирцеры (соответственно 33,5% и 12,4%; $p < 0,0001$). Различия сохранялись на протяжении фазы подбора дозы и оценки ответа на лечение. В течение 28 недель доля паци-

Мирцера – это единственный препарат, который может вводиться один раз в месяц, обеспечивая стабильный и стойкий контроль уровня гемоглобина. Целевые значения достигаются независимо от предыдущего применения других стимуляторов эритропоэза, а также от возраста и пола больных и сопутствующих заболеваний.

ентов, у которых отмечено повышение уровня Hb более 13,0 г/дл, составила 80,6% и 67,7% в группах соответственно ($p < 0,0082$) [30]. Следовательно, применение Мирцеры позволяло у большего числа больных поддерживать уровень Hb в узком целевом диапазоне 11–12 мг/дл.

В исследованиях MAXIMA, PROTOS, STRIATA, RUBRA подтверждено, что поддерживающая терапия препаратом Мирцера в течение года по эффективности не уступает применению других стимуляторов эритропоэза и позволяет удерживать уровень Hb в пределах целевых значений у больных с ХБП [30, 48].

При прямом переходе с эритропоэтинов короткого действия на лечение стимулятором эритропоэза длительного действия Мирцера удавалось сохранить стабильный уровень Hb, при этом число инъекций Мирцеры могло составлять 12 в год. При анализе подгрупп было установлено, что внутривенное или подкож-

Таблица. Периоды полувыведения ($M \pm m$, ч) различных препаратов, стимулирующих эритропоэз

Препарат	Способ введения	
	внутривенно	подкожно
Мирцера [32]	133 ± 9,8	137 ± 21,9
Эпоэтин альфа [33]	6,8 ± 0,6	19,4 ± 2,5
Эпоэтин бета [33]	8,8 ± 0,5	24,2 ± 2,6
Дарбэпоэтин альфа [34]	25,3 ± 2,2	48,8 ± 5,2



ное введение препарата Мирцера при введении один раз в месяц обеспечивает стабильный контроль Hb, который не зависит от возраста, пола, способа введения предшествующих стимуляторов эритропоэза и наличия сахарного диабета [18, 30, 37]. Способность препарата Мирцера восстанавливать и поддерживать стабильный уровень Hb у больных с различными стадиями ХБП в сочетании с уменьшением кратности введения препарата обеспечивает предсказуемый контроль его уровня и упрощает лечение анемии для врачей и пациента.

По безопасности препарат Мирцера сопоставим с другими стимуляторами эритропоэза. В клинических исследованиях частота и характер нежелательных явлений были сходными при применении Мирцеры и эпоэтина альфа, эпоэтина бета и дарбэпоэтина альфа [30]. Большинство нежелательных реакций при лечении Мирцерой по сравнению с эпоэтином бета были легкими или умеренными: артериальная гипертония (у 13% и 14% пациентов соответственно), диарея (у 11% и 11% пациентов), назофарингит (у 11% и 10%). Частота серьезных нежелательных явлений при лечении препаратом Мирцера была несколько ниже, чем в группе сравнения (соответственно 37% и 40%) [30]. В то же время на фоне лечения Мирцерой относительно чаще встречались пневмония (соответственно 2,4% и 3,1%) и инфаркт миокарда (1,7% и 1,9%).

В соответствии с рекомендациями по применению стимулятора эритропоэза длительного действия Мирцера, во время лечения следует постоянно мониторировать артериальное давление, добиваясь его контроля [34]. Пациентов целесообразно информировать о важности регулярного приема гипотензивных препаратов и соблюдения диеты. Если артериальное давление плохо контролируется с помощью медикаментозных и немедикаментозных методов, то следует снизить дозу препарата Мирцера

Возможность стабильного контроля уровня гемоглобина при минимальном числе инъекций — это главное преимущество препарата Мирцера. Применение Мирцеры в лечении анемии позволяет снизить риск инъекционных осложнений, повысить качество жизни больных, способствовать замедлению темпов прогрессирования хронической болезни почек и в конечном счете уменьшить затраты на лечение.

или отменить его [49]. В клинических исследованиях препарата Мирцера примерно у 27% больных на додиализном этапе ХБП и 26% больных, получавших лечение диализом, потребовалось усилить гипотензивную терапию. У некоторых больных с ХБП при лечении препаратом Мирцера, как и другими стимуляторами эритропоэза, развивались гипертоническая энцефалопатия и/или судороги [30, 36, 37].

Безопасность препарата Мирцера в достаточной мере не оценена у больных с гемоглобинопатиями, кровотечениями, судорожным синдромом, числом тромбоцитов $> 500 \times 10^9/\text{л}$, активностью системного заболевания, опухолями, поэтому в таких случаях следует соблюдать осторожность при применении препарата [34].

По данным U. Saureiss и соавт., опубликованным в 2007 г. [50], стоимость лечения анемии препаратами короткого действия (инъекции 3 р/нед) в центре гемодиализа Германии составляла в среднем 17 000€/100 больных, в Великобритании — 18 379€/100 больных (без учета стоимости эпоэтинов). Было рассчитано, что в случае замены эпоэтинов короткого действия стимулятором эритропоэза длительного действия Мирцера (инъекции 1 р/мес) расходы на лечение анемии в центре гемодиализа Германии могли бы снизиться на 58%, а в Великобритании — на 35%.

Таким образом, Мирцера — это единственный препарат, который может вводиться один раз в месяц, обеспечивая стабиль-

ный и стойкий контроль уровня Hb независимо от предыдущего применения других стимуляторов эритропоэза. В фазу коррекции введение препарата Мирцера каждые две недели приводило к плавному и постоянному росту уровня Hb, целевые значения достигались у 97,5% пациентов. У больных, получавших стимуляторы эритропоэза короткого действия, установлена возможность прямого перехода на применение Мирцеры 1 раз в месяц. При этом стабильный контроль уровня Hb отмечался как при внутривенном, так и при подкожном введении препарата вне зависимости от возраста и пола больных и сопутствующих заболеваний. В клинических исследованиях переносимость препарата Мирцера пациентами с ХБП была хорошей, причем профиль безопасности был сопоставим с таковым эпоэтинов альфа, бета и дарбэпоэтина альфа. Возможность стабильного контроля уровня Hb при снижении числа инъекций дает преимущество препарату Мирцера перед другими препаратами, стимулирующими эритропоэз, в лечении анемии у пациентов. Кроме того, сокращение числа инъекций позволяет освободить время медперсонала, снизить риск инъекционных осложнений, повысить качество жизни больных и способствовать замедлению темпов прогрессирования ХБП. Применение препарата Мирцера в лечении анемии у больных различными стадиями ХБП с анемией дает возможность в конечном счете уменьшить затраты на лечение. 🌐

Литература
→ С. 70

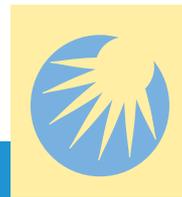


Литература

41. Cheung A., Rocco M.V., Yan G. et al. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. № 2. P. 546–555.
42. Okuno S., Ishimura E., Kohno K. et al. Serum beta2-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. P. 571–577.
43. Cheung A.K., Greene T., Leypoldt J.K. et al. Association between serum 2-microglobulin level and infectious mortality in hemodialysis patients // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3. № 1. P. 69–77.
44. Kyle R.A., Gertz M.A. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases // *Semin. Hematol.* 1995. Vol. 32. № 1. P. 45–59.
45. Gertz M.A., Kyle R.A., Greipp P.R. Response rates and survival in primary systemic amyloidosis // *Blood.* 1991. Vol. 77. № 2. P. 257–262.

Л.Ю. МИЛОВАНОВА, Ю.С. МИЛОВАНОВ, Л.В. КОЗЛОВСКАЯ Эритропоэтины длительного действия в лечении нефрогенной анемии

1. McClellan W., Aronoff S.L., Bolton W.K. et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease // *Curr. Med. Res. Opin.* 2004. Vol. 20. № 9. P. 1501–1510.
2. Orbador G.T., Roberts T., St Peter W.L. et al. Trends in anemia at initiation of dialysis in the United States // *Kidney Int.* 2001. Vol. 60. № 5. P. 1875–1884.
3. Bansal N., Tighiouart H., Weiner D. et al. Anemia as a risk factor for kidney function decline in individuals with heart failure // *Am. J. Cardiol.* 2007. Vol. 99. № 8. P. 1137–1142.
4. Tong P.C., Kong A.P., So W.Y. et al. Hematocrit, independent of chronic kidney disease, predicts adverse cardiovascular outcomes in chinese patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 11. P. 2439–2444.
5. Kovesdy C.P., Trivedy B.K., Kalantar-Zaden K., Anderson J.E. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2006. Vol. 69. № 3. P. 560–564.
6. Li S., Foley R.N., Collins A.J. Anemia and cardiovascular disease, hospitalization, and stage renal disease, and death in older patients with chronic kidney disease // *Int. Urol. Nephrol.* 2005. Vol. 37. № 2. P. 395–402.
7. Thorp M.L., Johnson E.S., Yang X. et al. Effect of anemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and end stage renal disease among patients with chronic renal disease // *Nephrology.* 2009. Vol. 14. № 2. P. 240–246.
8. Drüeke T.B., Locatelli F., Cyne N. et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 20. P. 2071–2084.
9. Gouva C., Nicolopoulos P., Ionnidis J., Siamopoulos K. Teating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial // *Kidney Int.* 2004. Vol. 66. № 2. P. 753–760.
10. Lefebvre P., Vekeman F., Sarokhan B. et al. Relationship between hemoglobin level and quality of life in anemic patients with chronic kidney disease receiving epoetin alfa // *Curr. Med. Res. Opin.* 2006. Vol. 22. № 10. P. 1929–1937.
11. Милованов Ю.С., Козловская Л.В., Николаев А.Ю. и др. Анемия у больных с хронической почечной недостаточностью // *Лечащий врач.* 2005. № 7. С. 16–21.
12. Hunsicker L.G. The consequences and costs of chronic kidney disease before ESRD // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. № 5. P. 1363–1364.
13. Fishbane S., Berns J.S. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin // *Kidney Int.* 2005. Vol. 68. № 3. P. 1337–1343.
14. Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 20. P. 2085–2098.
15. Nissenson A.R., Collins A.J., Hurlley J. et al. Opportunities for improving the care of patients with chronic renal insufficiency: current practice patterns // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001. Vol. 12. № 8. P. 1713–1720.
16. London R., Solis A., Goldberg G.A. et al. Examination of resource use and clinical Interventions associated with chronic kidney disease in a managed care population // *J. Manag. Care Pharm.* 2003. Vol. 9. № 3. P. 248–255.
17. Cody J., Daly C., Campbell M. et al. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anemia in pre-dialysis patients // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 3. CD003266.
18. Ayus J.C., Go A.S., Valderrabano F. et al. Effects of erythropoietin on left ventricular hyretrophy in adults with severe chronic renal failure and hemoglobin < 10 g/dl // *Kidney Int.* 2005. Vol. 68. № 2. P. 788–795.
19. Heung M., Mueller B.A., Segal J.H. Optimising anemia management in hospitalized patients with end-stage renal disease // *Ann. Pharmacother.* 2009. Vol. 43. № 2. P. 276–282.
20. Rice L., Alfrey C.P. The negative regulation of red cell mass by neocytolysis: physiologyc and pathophysiologic manifestations // *Cell. Physiol. Biochem.* 2005. Vol. 15. № 6. P. 245–250.
21. Fishbane S. Recombinant human erythropoietin: has treatment reached its full potential? // *Semin. Dial.* 2006. Vol. 19. № 1. P. 1–4.
22. Ebben J.P., Gilbertson D.T., Foley R.N., Collins A.J. Hemoglobin level variability: association with comorbidity, intrcurrent events, and hospitalizations // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 1. № 6. P. 1205–1210.
23. Gilbertson D., Ebben J., Collins A. The effects of hemoglobin variability on hospitalization and mortality // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. Suppl. 4. Iv169. Abstract SP458.
24. Besarab A., Bolton W.K., Browne J.K. et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. № 9. P. 584–590.
25. Besarab A., Goodkin D.A., Nissenson A.R. The normal hematocrit study: follow-up // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 4. P. 433–434.
26. Phrommintikul A., Haas S.J., Elsik M., Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis // *Lancet.* 2007. Vol. 369. № 9559. P. 381–388.
27. Strippoli G.F., Navaneethan S.D., Craig J.C. Hemoglobin and hematocrit targets for the anemia of chronic kidney disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 4. CD003967.
28. Feldman H.I., Israni R.K., Yang W., Fishbane F., Joffe M. Hemoglobin variability and mortality among hemodialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 583A. Abstract SA-PO034.
29. Gilbertson D.T., Ebben J.P., Foley R.N. et al. Hemoglobin level variability: association with mortality // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3. № 1. P. 133–138.
30. Data on file. F. Hoffmann-La Roche, 2007.
31. Aranesp® Summary of Product Characteristics. Amgen Ltd., 2007 // emc.medicines.org.uk.
32. Dougherty F.C., Reigner B. C.E.R.A. (Continuous Erythropoietin Receptor Activator): dose-response, pharmacokinetics and tolerability in phase I multiple ascending dose studies // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. Suppl. P. 603. Abstract 6692.
33. Halstenson C.E., Macres M., Kats S.A. et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa and epoetin beta // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1991. Vol. 50. № 6. P. 702–712.



34. *Macdougall I.C., Gray S.J., Elston O. et al.* Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999. Vol. 10. № 11. P. 2392–2395.
35. *Gross A.W., Lodish H.F.* Cellular trafficking and degradation of erythropoietin and novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. № 4. P. 2024–2032.
36. *Sulowicz W., Locatelli F., Ryckenlynck J.-P. et al.* Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis converted directly from epoetin one to three times weekly // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 2. № 4. P. 637–646.
37. *Levin N.W., Fishbane S., Zeig S. et al.* Intravenous (IV) C.E.R.A. (continuous erythropoietin receptor activator) administered once every 2 weeks or once monthly maintains hemoglobin levels in patients with chronic kidney disease on dialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. Suppl. 4. Iv. 11. Abstract SO023.
38. *Locatelli F., Villa G., de Francisco A.L. et al.* Effect of a continuous erythropoietin receptor activator C.E.R.A. on stable hemoglobin in patients with chronic kidney disease on dialysis: once monthly administration // *Curr. Med. Res. Opin.* 2007. Vol. 23. № 5. P. 969–979.
39. *Besarab A., Salifu M.O., Lunde N.M. et al.* Efficacy and tolerability of 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. Vol. 29. № 4. P. 626–639.
40. *Spinowitz B., Coyne D.W., Fraticelli F. et al.* C.E.R.A. (continuous erythropoietin receptor activator) administered once every 2 weeks via pre-filled syringe (PFS) maintains stable Hb levels in patients with chronic kidney disease on dialysis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 395A. PUB376.
41. *De Francisco A.L., Sulowicz W., Klinder M. et al.* Continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) administered at extended administration intervals corrects anemia in patients with chronic kidney disease on dialysis: a randomized, multicenter, multiple-dose, phase II study // *Int. J. Clin. Pract.* 2006. Vol. 60. № 12. P. 1687–1696.
42. *Feldman H.I., Joffe M., Yang W. et al.* Causal analysis of hemoglobin variability and mortality among hemodialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 583A. Abstract SA-PO035.
43. *Macdougall I.C., Walker R., Provenzano R. et al.* C.E.R.A. (continuous erythropoietin receptor activator) administered at extended administration intervals corrects anemia and maintains stable Hb levels in patients with chronic kidney disease not on dialysis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. № 3. P. 619. Abstract SA-PO208.
44. *Provenzano R., Besarab A., Macdougall I.C. 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 a phase II study // *Clin. Nephrol.* 2007. Vol. 67. № 5. P. 306–317.
45. *Canaud B., Braun J., Locatelli F. et al.* Intravenous (IV) C.E.R.A. (continuous erythropoietin receptor activator) administered once every 2 weeks maintains stable hemoglobin levels in patients with chronic kidney disease on dialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. Suppl. 4. Iv. 157. Abstract SP425.
46. *Klinder M., Arias M., Vargremezis W. et al.* C.E.R.A. (continuous erythropoietin receptor activator) administered at extended administration intervals corrects Hb levels in patients with chronic kidney disease on dialysis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. № 3. P. 620A. Abstract SA-PO212.
47. *Шило В.Ю.* Мирцера – новая эра в лечении ЭПО-дефицитной анемии // *Нефрология и диализ.* 2008. № 3–4. С. 192–198.
48. *Dean B.B., Dylan M., Gano A. Jr. et al.* Erythropoiesis-stimulating protein therapy and the decline of renal function: a retrospective analysis of patients with chronic kidney disease // *Curr. Med. Res. Opin.* 2005. Vol. 21. № 7. P. 981–987.
49. MIRCERA: Summary of Product Characteristics. Roche Products Ltd., 2007 // emc.medicines.org.uk.
50. *Saueressing U., Sapede C., de Cock E.* Staff time and costs for anemia management with erythropoietic stimulating agents in patients on hemodialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22. Suppl. 6. P. vi347–vi348.

О.Н. ВЕТЧИНИКОВА

Современная медикаментозная терапия вторичного (почечного) гиперпаратиреоза

1. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) // *Kidney Int. Suppl.* 2009. Vol. 76. № 113. P. 113–120.
2. *Slatopolsky E., Brown A., Dusso A.* Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism // *Kidney Int.* 1999. Vol. 73. P. 14–19.
3. *Бикбов Б.Т., Томилина Н.А.* Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2009 гг. (отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) // *Нефрология и диализ.* 2011. № 3. С. 150–248.
4. *Борисов А.В., Мордик А.И., Борисова Е.В., Ермакова И.П.* Распространенность вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) до и на фоне лечения активными метаболитами витамина Д₃ в популяции больных амбулаторного диализного центра // *Нефрология и диализ.* 2006. № 2. P. 147–151.
5. *Ветчинникова О.Н., Губкина В.А., Ватазин А.В. и др.* Варианты течения ренальной остеопатии у больных на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе // *Нефрология и диализ.* 2007. № 4. С. 427–432.
6. *Ермоленко В.М., Родионова С.С., Павлов Е.А. и др.* Спектр и лечение ренальной остеодистрофии у больных на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (собственные данные и обзор литературы) // *Нефрология и диализ.* 2004. № 2. С. 164–169.
7. *Billa V., Zhong A., Bargman J. et al.* High prevalence of hyperparathyroidism among peritoneal dialysis patients: a review of 176 patients // *Perit. Dial. Int.* 2000. Vol. 20. № 3. P. 315–321.
8. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 42. Suppl. 3. P. 1–201.
9. *Malluche H.H., Monier-Faugere M.C., Koszewski N.J.* Use and indication of vitamin D and vitamin D analogues in patients with renal bone disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17. Suppl. 10. P. 6–9.
10. *Ritzerfeld M., Klasser M., Mann H.* Альфакальцидол в лечении почечной остеодистрофии // *Остеопороз и остеопатии.* 2003. № 1. С. 35–37.
11. *Schömig M., Ritz E.* Management of disturbed calcium metabolism in uremic patients: Use of vitamin D metabolites // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. Vol. 15. Suppl. 5. P. 18–24.
12. *Fukagawa M., Okazaki R., Takano K. et al.* Regression of parathyroid hyperplasia by calcitriol-pulse therapy in patients on long-term dialysis // *N. Engl. J. Med.* 1990. Vol. 323. № 6. P. 421–422.
13. *Hudson J.Q.* Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: focus on clinical consequences and vitamin D therapies // *Ann. Pharmacother.* 2006. Vol. 40. № 9. P. 1584–1593.
14. *Coyne D.W., Grieff M., Ahya S.N. et al.* Differential effects of acute administration of 19-Nor-1,25-dihydroxy-vitamin D₂ and 1,25-dihy-