

А.М. МКРТУМЯН,
С.В. ПОДАЧИНА
МГМСУ

Коррекция анемии при диабетической нефропатии

Конец XX и начало XXI века знаменуются бурным ростом числа заболеваний, в основе которых лежит нарушение метаболических процессов (синдром инсулинорезистентности, ожирение, сахарный диабет, атеросклероз, подагра и многие другие). Причин для эпидемии данной группы заболеваний на сегодняшний день известно множество, где ведущими являются генетические и внешние факторы (средовые, экологические, техногенные, стрессовые и др.).

Достаточно отметить, что распространенность сахарного диабета, в частности типа 2, столь велика, что в декабре 2006 года Генеральная Ассамблея ООН приняла резолюцию, объявляющую диабет международным социально значимым заболеванием (вторым после ВИЧ) (17). Медико-социальную значимость заболеванию придают сосудистые осложнения, проявлениями которых являются кардиоваскулярные, цереброваскулярные заболевания, микроангиопатии в виде нефропатии, ретинопатии и т.д.

Компенсация сахарного диабета и стабильная нормогликемия являются непременным услови-

ем, предупреждающим развитие осложнений диабета (DCCT, 1995). Осложнения сахарного диабета – это структурные и функциональные изменения органов и систем, влияющие на качество жизни больных, работоспособность и приводящие к ранней инвалидизации. Основной причиной органных изменений у больных сахарным диабетом является поражение сосудов и нервных волокон, соответственно васкуляризирующих и иннервирующих данный орган. В условиях хронической гипергликемии и формирующейся глюкозотоксичности происходит активация ряда биохимических процессов, в частности накопление сорбитола в клетках, не ферментативное гликозилирование белков. Накопление сорбитола в клетках эндотелия (Кендыш И.Н., 1985) и нервных клетках способствует истощению запасов миоинозитола, нарушению внутриклеточной осморегуляции, в связи с чем развивается отек ткани и нарушение микроциркуляции (Viberti G., 1990). Продукты необратимого гликозилирования способствуют прогрессированию микро- и макроангиопатий, нарушению чувствительности сосудистой стенки к сосудорасширяющему действию

оксида азота, что в конечном счете приводит к развитию эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция у больных сахарным диабетом выражается в значительном повышении уровня эндотелина-1 – мощного вазоконстриктора и снижении уровня оксида азота и простоциклина – основных вазодилаторов. Гликозилирование белков форменных элементов крови, снижение активности активатора тканевого плазминогена-1 (tPA 1) способствуют повышению тромбообразования, нарушению пристеночного фибринолиза, избыточной продукции цитокинов с дополнительным повреждающим воздействием на ткани. Кроме того, хроническая гипергликемия приводит к повышению активности протеинкиназы C (ПК-C), фермента регулирующего проницаемость сосудистой стенки. ПК-C повышает активность пролиферативных процессов, активность тканевых факторов роста (1). Ускоряются процессы склерозирования, нарушается внутриорганный гемодинамика. В условиях гипергликемии существенно ускоряются процессы клеточного старения и запрограммированной гибели клеток (апоптоз).

Тяжелым осложнением сахарного диабета является нефропатия, которая является причиной летального исхода у 40% пациентов сахарным диабетом типа 1. Даже при установлении диагноза сахарного диабета типа 2 ХПН определяется у 1% больных. Диабетическое поражение почек впервые описано американскими учеными, патологоанато-

По безопасности Мирцера сопоставима с другими стимуляторами эритропоэза. В клинических исследованиях частота и характер нежелательных явлений были сходными с другими стимуляторами эритропоэза. В целом переносимость препарата была хорошей, и непредвиденных нежелательных явлений не было.

мами Киммельстилем и Вильсоном в 1936 году, при исследовании аутопсийного материала больных сахарным диабетом типа 1. Изучение механизмов развития сосудистых осложнений и фармакологические достижения позволили значительно продлить жизнь больных сахарным диабетом, что непременно приведет к росту распространенности диабетических осложнений, в том числе поражений почек. Диабетическая нефропатия (ДН) развивается у больных сахарным диабетом при неудовлетворительной компенсации углеводного обмена и имеет прямую зависимость от длительности диабета. Основной структурно-функциональной единицей почки является *нефрон*. Почки здорового человека имеют около 2 млн. нефронов. Нефрон состоит из сосудистого клубочка, капсулы и канальцевого аппарата. Сосудистый клубочек представляет собой капиллярную сеть, где происходит ультрафильтрация плазмы крови. Функция почек весьма многообразна: образование мочи, поддержание определенной концентрации электролитов и других осмоактивных веществ в крови и жидкостях организма, контроль за объемом жидкости в организме, регуляция кислотно-щелочного состояния, выведение продуктов белкового обмена, регуляция артериального давления и, что очень важно, эритропоэз. В почках образуются биологически активные вещества, действующие как локально, так и дистантно на другие органы и системы. К таким веществам относятся ренин, эритропоэтин, гормональная форма вазопрессина, простагландины, кинины.

Частота выявления ДН находится в зависимости от длительности диабета. Эта зависимость более детально изучена у больных с сахарным диабетом типа 1. Первые признаки ДН определяются у больных в первые 2-3 года заболевания (2). Эпидемиология ДН при сахарном диабете типа 2 менее изучена, так как время начала заболевания определить часто невозможно, и, как было отмечено, при постанов-

ке диагноза у части пациентов уже имеются признаки ДН. Кроме того, у больных сахарным диабетом типа 2 имеются сопутствующие заболевания, влияющие на состояние и функцию почек. Согласно классификацией С.Е. Mogensen (1983), диабетическую нефропатию делят на доклиническую и клиническую стадии. Протеинурия – это первый клинический признак патологического процесса в почках. Такие изменения, как гиперфильтрация, гиперперфузия, микроальбуминурия являются скрытыми для рутинных методов исследования. Но, зная о наличии подобных изменений в почках и причинах этих изменений, необходимо оказывать профилактическую помощь и провести дополнительные диагностические исследования. Появление протеинурии свидетельствует о поражении значительного (более 50%) числа клубочкового аппарата и о том, что процесс принял необратимый характер. С этого момента прогрессивно снижается скорость клубочковой фильтрации (СКФ) со скоростью 1 мл/мин в месяц (1), что постепенно приводит к развитию терминальной почечной недостаточности уже через 5-7 лет после появления протеинурии. Протеинурия более 3,5 г/сут может привести к развитию нефротического синдрома. Нефротический синдром у больных сахарным диабетом включает в себя протеинурию, гипоальбуминемию, гиперхолестеринемию и наличие выраженных отеков. Наличие лейкоцитурии и гематурии для ДН не характерно. Протеинурия всегда сопровождается повышением АД и прогрессивным его ростом. По данным Viberti G.C. (1992), с момента появления протеинурии теряется зависимость прогрессирования ДН от гликемии, отсутствует корреляция между СКФ и уровнем HbA1c. На прогрессирование ДН влияют артериальная гипертензия, гиперлипидемия, высокая протеинурия и ранняя манифестация диабета (J.A. Vreugel и соавт. 1996 г.). По данным М.В. Шестаковой, факторами, влияющими на прогрессирование ДН,

у больных СД типа 1 являются: декомпенсация диабета, гипертензия, протеинурия более 2 г/сут, гиперлипидемия, отсутствие систематического антигипертензивного лечения. Стадия протеинурии обязательно сочетается с прогрессированием ретинопатии, автономной и периферической нейропатии, прогрессированием ишемической

Учитывая влияние анемии на прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом и прогрессирование почечной недостаточности, исследования последних лет доказывают необходимость более раннего, додиализного, применения эритропоэтина у больных с почечной недостаточностью.

болезни сердца. Частота ретинопатии у больных с протеинурией достигает 100%. Морфологически выявляется утолщение базальной мембраны капилляров клубочков, увеличение мезангиального матрикса, который составляет более 30% от объема клубочка, склерозирование более 50% клубочкового аппарата почки, гиалиноз артериол, тубулоинтерстициальный фиброз.

По сути, почка является эндокринным органом, где синтезируется гормон *эритропоэтин*, стимулирующий образование эритроцитов в костном мозге. Недостаточная выработка этого гормона при нарушении функции почек приводит к развитию анемии, требующей заместительной терапии.

Эритропоэтин происходит от греческого erythros – красный + poietikos – создающий; эритропоэстимулирующий фактор. Гормон имеет гликопротеиновую структуру, стимулирует пролиферацию и дифференцировку эритропоэтинчувствительной клетки в морфологически распознаваемые эритро-



бласти. Впервые эритропоэтин был обнаружен Карно и Дефландром в 1906 году. В 1974 году комиссией по биохимической номенклатуре Международного союза теоретической и прикладной химии и Международного биохимического союза эритропоэтин был включен в список пептидных гормонов, полученных в чистом виде. Эритропоэтин является постоянно действующим физиологическим регулятором эритропоэза. Белковая часть гормона содержит около 340 аминокислот. Содержание эритропоэтина в крови отражает состояние костномозгового кроветворения на стадии нераспознаваемых предшественников эритроцитов. Исследование уровня эритропоэтина в крови открывает возможность более глубокого изучения процессов эритропоэза и его нарушений. Стимулятором синтеза эритропоэтина является снижение напряжения кислорода в тканях. В эксперименте снижение оксигенации почек, вызванное гипоксией, приводит к повышению уровня эритропоэтина в крови. В почках образуется как предшественник эритропоэтина (эритрогенин), который в плазме крови активизируется, соединяясь с плазменным фактором, так и его активная форма. Это, вероятно, объясняет, почему степень поражения почек не всегда коррелирует с выраженностью анемии. Местом образования гормона являются перитубулярные фибробласты интерстиции почек. Эритропоэтин определяется как в корковом веществе почки, так и в мозговом. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что при удалении почки или нарушении ее эндокринной функции эритропоэтинсинтезирующую функцию

может выполнять и печень. В эксперименте на мышцах с угнетенным эритроцитопоэзом было показано, что клеткой-мишенью для эритропоэтина являются морфологически не распознаваемые эритроидные предшественники. Эта клетка была названа эритропоэтин чувствительной клеткой. В норме концентрация эритропоэтина в крови человека составляет 10-50 МЕ/мл. Хронические заболевания почек и прогрессирование почечной недостаточности сопровождаются развитием интерстициального фиброза, и это является основной причиной снижения синтеза эритропоэтина. Кроме того, функциональное снижение эритропоэтина у больных сахарным диабетом может быть обусловлено гипергликемией и непосредственным гликозилированием самого гормона или рецепторов клеток предшественников (10). Диабетическая автономная нейропатия приводит к нарушению иннервации почек и также может быть причиной снижения выработки эритропоэтина с развитием анемии у больных сахарным диабетом. Тяжелое течение ДН часто осложняется анемией в результате снижения синтеза эритропоэтина, что еще более утяжеляет состояние больных сахарным диабетом. М.В. Шестаковой сделаны выводы о более частой встречаемости анемии у больных с сахарным диабетом по сравнению с больными, страдающими патологией почек без сахарного диабета (34,3% и 20,0% соответственно). Также была выявлена зависимость тяжести анемии и снижения СКФ. При выраженном снижении функции почек (СКФ < 30 мл/мин) анемия развивалась у 85,7% больных. Наблюдая за больными с сахарным

диабетом тип 1 и ДН и больными с патологией почек, но без сахарного диабета, исследователи сделали выводы, что анемия встречалась у больных с сахарным диабетом в 2,5 раза чаще, чем у больных без сахарного диабета при умеренном снижении СКФ (60-89 мл/мин). Зарубежные исследования также доказывают зависимость между тяжестью течения ДН и снижением уровня гемоглобина (8). Длительные наблюдения за больными с патологией почек и сахарным диабетом и без него четко свидетельствуют о более раннем развитии анемии у больных сахарным диабетом при схожих патологических процессах в почках (9). D.R. Vosman с соавторами наблюдали больных сахарным диабетом типа 1 и больных с хроническим гломерулонефритом без сахарного диабета. Уровень креатинина и протеинурия в двух группах были сопоставимы, тогда как уровень эритропоэтина у больных сахарным диабетом был значительно ниже по сравнению с больными хроническим гломерулонефритом (10). У больных с ДН и присоединившейся анемией резко ухудшается состояние сердечно-сосудистой системы. Анемия может быть как причиной, так и следствием кардиальной патологии у больных с ДН. Порочный круг патофизиологических взаимосвязей между заболеванием почек, анемией и сердечно-сосудистой патологией был назван «кардиальный анемический синдром» (15). Анемия является причиной структурных изменений миокарда, развития ИБС и ХСН, ибо снижение оксигенации тканей, повышение сердечного выброса, увеличение частоты сердечных сокращений в результате приводит к развитию гипертрофии левого желудочка. Коррекция анемии приводит к достоверному снижению выраженности гипертрофии у больных на додиализной стадии почечной недостаточности и при проведении гемодиализа (7). Анемия достоверно снижает выживаемость больных и является независимым фактором риска смерти (9). Анемия также является

Эффективность Мирцеры в лечении анемии у больных с ХБП изучалась в четырех исследованиях II фазы и шести исследованиях III фазы. Эти исследования проводились в 369 центрах в Европе, Америке, Азии, Африке, Австралии и Новой Зеландии, где были включены 2700 пациентов, среди которых 1789 получали Мирцеру.

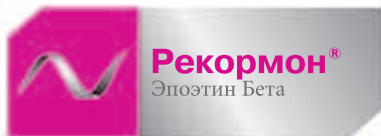


Рекормон®

ИСТОЧНИК ЭНЕРГИИ для полноценной жизни



- Оптимален для достижения целевого уровня гемоглобина^{1,2}
- Эффективен для лечения анемии на всех стадиях ХБП^{1,2}
- Уменьшает число госпитализаций³
- Улучшает качество жизни⁴



1. Levin, F. Locatelli, N. Muirhead and E. Ritz. *Nephrol Dial Transplant*; 2005; 20 (Suppl 6): vi1-vi2
2. *Nephrology Dialysis Transplantation. Revised European Best Practice Guidelines, May 2004*; (Suppl 2): ii1-ii47
3. Silverberg DS et al. *Kidney Blood Press Res* 2005; 28: 41-41
4. Ritz E et al. *Am J Kid Dis* 2007; 49: 194-206



ЗАО "Рош-Москва"
Официальный дистрибьютор
"Ф. Хоффманн - Ля Рош Лтд." (Швейцария)
Россия, 107031 Москва, Трубная площадь, дом 2,
Бизнес-центр "Неглинная Плаза"
Тел.: + 7 (495) 229-29-99
Факс: + 7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

фактором прогрессирования ДН. Шестакова М.А. и соавторы (2006) показали, что наличие анемии у больных сахарным диабетом типа 1 повышает риск развития ХПН в 3,3 раза, а у больных сахарным диабетом типа 2 – в 5,3 раза. Коррекция анемии препаратами эритропоэтина замедляет прогрессирование ХПН (5). Таким образом, ранняя коррекция анемии является профилактикой прогрессирования патологии сердца и почек у больных сахарным диабетом.

Больным с анемией в результате почечной недостаточности показано лечение эритропоэтином. Современные препараты эритропоэтина – это рекомбинантные человеческие препараты, созданные генно-инженерными технологиями. Для лечения анемии используют эритропоэтин альфа и эритропоэтин бета. Разделение на альфа и бета происходит в зависимости от карбогидратной части, соединенной с гликопротеидом. Широко используется эритропоэтин бета (РЕКОРМОН), который вводят подкожно один раз в неделю. Доза препарата определяется из расчета 60 МЕ/кг массы тела при внутривенном введении или 20 МЕ/кг массы тела при подкожном назначении, но в практике чаще начинают лечение с дозы 2000 МЕ 3 раза в неделю, а далее дозу препарата корректируют индивидуально в зависимости от скорости повышения гемоглобина. Обязательным условием лечения эритропоэтином является прием препаратов железа. В европейских рекомендациях по лечению анемии, при почечной не-

достаточности, эритропоэтин рекомендуется назначать при уровне гемоглобина менее 110 г/л. Целевым уровнем гемоглобина у больных является уровень 120 г/л. При лечении больных эритропоэтином необходимо контролировать функцию почек (СКФ и уровень креатинина крови), артериальное давление. Неэффективность терапии эритропоэтином чаще всего связана с недостатком железа в крови, но могут быть и другие причины, такие, как скрытые кровотечения, туберкулез, гиперпаратиреоз, онкологические заболевания, прием лекарственных препаратов (цитостатики, ингибиторы АПФ, теофиллин). При отсутствии подобного рода причин дозу эритропоэтина повышают вдвое.

Учитывая влияние анемии на прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом и прогрессирование почечной недостаточности, исследования последних лет доказывают необходимость более раннего, додиализного, применения эритропоэтина у больных с почечной недостаточностью. J. Cody и соавт. провели мета-анализ 16 исследований, в которых изучалась эффективность раннего назначения эритропоэтина у пациентов с почечной недостаточностью. Терапия эритропоэтином привела к повышению уровня гемоглобина, удлинению додиализного периода, улучшению общего самочувствия больных и показателей гемодинамики.

Новый препарат – активатор рецепторов эритропоэтина длитель-

ного действия (С.Е.РА – continuous erythropoietin receptor activator) МИРЦЕРА. Механизм действия препарата заключается в длительном воздействии на рецепторы эритропоэтина и оказании стабильного гемопоэтического эффекта (14). По сравнению с эпоэтином бета Мирцера обладает меньшим сродством к рецепторам и медленнее связывается с ними. Благодаря длительному периоду полувыведения и особенностям фармакокинетики, взаимодействия с рецепторами, препарат можно вводить 1 раз в месяц. Эффективность Мирцеры в лечении анемии у больных с почечной патологией изучалась в 4 исследованиях II фазы и 6 исследованиях III фазы. Исследования на животных *in vivo* показали, что Мирцера по эффективности превосходит эпоэтин и оказывает более длительное и выраженное стимулирующее действие на эритропоэз. В опытах на мышах однократное подкожное введение Мирцеры в дозе 20 мкг/кг и эпоэтина бета в сопоставимой дозе привело к увеличению среднего числа ретикулоцитов (раннего маркера активации эритропоэза) на 13% и 7,8% соответственно, что свидетельствует о более выраженной эритропоэтической активности Мирцеры. Длительность ответа на Мирцеру примерно в три дня превышало длительность действия эпоэтина. (86). Первые клинические исследования Мирцеры проводились у больных почечной анемией, не получающих ранее стимуляторы эритропоэза и находящихся на лечении перитонеальным диализом (18). В открытом рандомизированном перекрестном исследовании у таких пациентов клиренс Мирцеры после внутривенного и подкожного введения составил 0,49 и 0,90 мл/ч/кг, а средний период полувыведения – 134 и 139 ч., соответственно. Длительность периода полувыведения у больных с хронической болезнью почек была сопоставимой с таковой у здоровых добровольцев, у которых он составлял около 130 часов после внутривенного и подкожного введения (19). В рандо-

Больным с анемией в результате почечной недостаточности показано лечение эритропоэтином. Современные препараты эритропоэтина – это рекомбинантные человеческие препараты, созданные генно-инженерными технологиями. Для лечения анемии используют эритропоэтин альфа и эритропоэтин бета. Разделение на альфа и бета происходит в зависимости от карбогидратной части, соединенной с гликопротеидом. Широко используется эритропоэтин бета (РЕКОРМОН), который вводят подкожно один раз в неделю.

мизированном, перекрестном исследовании у диализных больных число ретикулоцитов-маркеров активности эритропоэза, достигало пика через 8 дней после внутривенного и подкожного введения Мирцеры и возвращалось к исходным значениям через 21 день (18). Эти данные показали, что введение Мирцеры один раз в месяц обеспечивает эффективный контроль анемии у больных с ХБП. Эффективность Мирцеры в лечении анемии у больных с ХБП изучалась в четырех исследованиях II фазы и шести исследованиях III фазы. Эти исследования проводились в 369 центрах в Европе, Америке, Азии, Африке, Австралии и Новой Зеландии, где были включены 2700 пациентов, среди которых 1789 получали Мирцеру.

Целью исследований II фазы было определение стартовых доз и переносимости Мирцеры, пути и кратность введения. В эти исследования включали пациентов, не получавших ранее стимуляторы эритропоэза. При увеличении дозы было отмечено повышение уровня гемоглобина. Исследования подтвердили переносимость и эффективность стартовой дозы 0,60 мкг/кг один раз в две недели при коррекции анемии у больных с ХБП. (20,21). Все исследования подтвердили безопасность Мирцеры и позволили выбрать оптимальную стартовую дозу и схемы применения препарата у больных с ХБП.

Результаты шести открытых, рандомизированных, многоцентровых исследований III фазы подтвердили безопасность и эффективность подкожного и внутривенного применения Мирцеры с кратностью введения до одного раза в месяц. В исследовании AMICUS проводилось лечение анемии больным с ХБП, получающих лечение диализом (22). И исследование ARCTOS, для не получающих лечение диализом больных (23). Критерием ответа на терапию было увеличение уровня гемоглобина не менее 1 г/дл по сравнению с исходным значением и концентрация гемоглобина > 11г/дл без трансфузий эритроцитарной

массы. В исследованиях титровали дозу и добивались коррекции анемии. Пациенты были рандомизированы в две группы. В первой группе пациенты получали внутривенно Мирцеру один раз в две недели, во второй группе пациенты получали эпоэтин альфа или бета (AMICUS) или дарбэпоэтин альфа (ARCTOS) три раза в неделю.

В исследовании ARCTOS отмечена высокая частота ответа на подкожное введение Мирцеры и дарбэпоэтина альфа: 97,5% и 96,3% соответственно (23). Результаты исследования AMICUS были сходными. Частота ответа на лечение составила 93,3% у больных, получавших Мирцеру внутривенно каждые 2 недели, и 91,3% у пациентов, которым был назначен эпоэтин внутривенно три раза в неделю (24). После завершения исследования пациентов, ответивших на лечение Мирцерой, повторно рандомизировали, после чего они еще в течение 24 недель получали Мирцеру один раз в месяц или в две недели раз. Результаты этих двух исследований III фазы у первичных больных, получавших и не получавших лечение диализом, показали, что терапия Мирцерой в дозе 0,60 мкг/кг каждые 2 недели дает адекватный эффект в сроки, указанные в рекомендациях. Позволяет скорректировать анемию и поддерживать стабильный контроль уровня гемоглобина при более длительном интервале дозирования и в целом хорошо переносится (25).

Четыре исследования III фазы были открытыми, рандомизированными многоцентровыми, сравнительными (MAXIMA, PRO-TOS, STRIATA, RUBRA). Изменения уровня гемоглобина оценивали у больных, которых переводили с эпоэтина альфа, эпоэтина бета или дорбэпоэтина альфа на внутривенное или подкожное введение Мирцеры. Кроме исследования RUBRA, остальные исследования предполагали наличие 4-недельного периода скрининга, 28-недельного титрования дозы, 8-недельного периода оценки ответа на лечение и 16-недельного периода оценки

безопасности. Длительность исследования составила 1 год.

Целью всех исследований было доказать, что поддерживающая терапия Мирцерой по эффективности не уступает другим стимуляторам эритропоэза и позволяет поддерживать стабильный уровень эритропоэза у больных ХБП.

В 4 клинических исследованиях III фазы было установлено, что под-

Новый препарат – активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия (C.E.R.A – continuous erythropoietin receptor activator) МИРЦЕРА. Механизм действия препарата заключается в длительном воздействии на рецепторы эритропоэтина и оказании стабильного гемопоэтического эффекта.

держивающая терапия Мирцерой обеспечивает стойкий и стабильный контроль уровня гемоглобина у пациентов, получавших ранее другие стимуляторы эритропоэза. Применение Мирцеры позволяет сократить число инъекций до 12 в год. Эффективность препарата не зависела от возраста, пола, наличия сахарного диабета.

По безопасности Мирцера сопоставима с другими стимуляторами эритропоэза. В клинических исследованиях частота и характер нежелательных явлений были сходными с другими стимуляторами эритропоэза. В целом переносимость препарата была хорошей, и непредвиденных нежелательных явлений не было.

Частое нежелательное явление при лечении всеми эритропоэз-стимулирующими средствами (ССЭ) – это артериальная гипертензия. При применении Мирцеры частота этого осложнения сопоставима с частотой при лечении другими ССЭ. На втором и третьем месте среди осложнений лечения – это диарея и назофарин-



Эффективность Мирцеры в лечении анемии у больных с почечной патологией изучалась в 4 исследованиях II фазы и 6 исследованиях III фазы. Исследования на животных *in vivo* показали, что Мирцера по эффективности превосходит эпоэтин и оказывает более длительное и выраженное стимулирующее действие на эритропоэз.

гит. Частота встречаемости этих осложнений при терапии Мирцерой, сопоставима с контрольной группой.

Важный аспект в лечении стимуляторами эритропоэза – возможность снижения повышенных уровней гемоглобина путем перерыва в лечении. После отмены Мирцеры уровень гемоглобина снижался до 13г/дл и менее в течение 4-5 недель, а после отмены эпоэтина или дарбэпоэтина альфа – через 4-6 недель (25,26).

Режим дозирования препарата: стартовая доза Мирцеры составляет 0,60 мкг/кг каждые 2 недели внутривенно или подкожно. Цель лечения – увеличение концентрации гемоглобина более 11 г/дл. Если уровень гемоглобина увеличивается менее чем на 1 г/дл в течение месяца, то дозу можно увеличить примерно на 25%. Увеличение дозы можно проводить неоднократно до достижения целевого уровня гемоглобина.

Если пациенты ранее получали какие-либо стимуляторы эритропоэза, то их можно перевести на лечение Мирцерой, подкожно или внутривенно один раз в месяц независимо от кратности введения предшествующего стимулятора эритропоэза. Оптимальный терапевтический эффект может быть достигнут только при наличии достаточных запасов железа, поэтому всем больным с сывороточным уровнем ферритина ниже 100 мкг/л или степенью насыщения трансферрина менее 20% показана заместительная терапия препаратами железа. У людей в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется. Мирцеру не рекомендуется назначать детям и подросткам до 18 лет. Мирцеру рекомендуется назначать беременным женщинам с осторожностью, так как безопасность препарата при беременности до конца не изучена. 

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М., 2000.
2. Ведение больных сахарным диабетом с терминальной почечной недостаточностью на диализе. Методические указания под редакцией И.И. Дедова и Н.А. Томилиной. 2004. 62 с.
3. Милованов Ю.С., Милованова С.Ю. Анемия при диабетической нефропатии // Лечащий врач. 2008; 3.
4. Милованов Ю.С., Козловская Л.В., Николаев А.Ю., Милованова Л.Ю. Анемия у больных с хронической почечной недостаточностью: принципы лечения // Лечащий врач. 2005; 10.
5. Ермоленко В.М., Хасабов Н.Н., Михайлова Н.А., Рекомендации по применению препаратов железа у больных с хронической почечной недостаточностью // Анемия. 2005; 2: 9-25.
6. Шестакова М.В., Козловская Л.В., Мартынов С.А., Милованов Ю.С., Моисеев С.В. Новые подходы к лечению почечной анемии при сахарном диабете // Клиническая фармакология и терапия, 2008; 2.
7. Cody J. Dali C at al., Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients. Cochrane Database Sist. Rev., 2005, 3-25.
8. Thomas M., Maclsaac R., Tsalamandris C at all., Unrecognized anemia with diabetes: a cross-sectional survey // Diabetes Care. 2003.26. 1163-1169.
9. Thomas M., Maclsaac R., Tsalamandris C at all. Anemia in patients with tipe 1 diabetes // Clin Endocrinol. Metabol.2004.,19.,4359-4363.
10. D.R. Bosman at all. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy // Diabetes Care. 2001.,495-499.
11. Шестакова М.В., Кошель Л.В., Вародин В.Ф., Дедов И.И. Факторы риска прогрессирования диабетической нефропатии у больных с длительным течением сахарного диабета по данным ретроспективного анализа. // Тер архив 2006;6;34-39.
12. Breyer J.A., Bain R.P., Evans J.K., et al. Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy// Kidney. Int.-1996.-Vol.50.-P.1651-1658.
13. Viberti G-C. Diabetic nephropathy: clinical and experimental aspects//In: Current status of prevention and treatment of diabetic complications. Elsevier Science Publishers. Amsterdam.-1990.-P.108-115.
14. Torf J. CERA: third-generation erythropoiesis-stimulating agent. Expert Opin Pharmacother., 2008.9 (5), 839-849.
15. М.В. Шестакова, С.А. Мартынов «Анемия при диабетической нефропатии: диагностика и лечение» Под редакцией академика РАН и РАМН И.И. Дедова. Москва. 2007.
16. Klinger M., Arias V., Vargimezis V., et al., AMICUS Study Investigators. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: A randomized trial. Amer. J. Kidney Dis., 2007,50 (6),989-1000.
17. Paul Zimmet <http://metabolicsyndromeinstitute.com/informations/experts-opinion/>
18. Macdougall I.C., Robson R., Jpatrna S., Liogier X., Pannier A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator in patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nefrol. 2006; 1:1211-1215.
19. Dougherty F.S., Reigner B., Jordan P., Pannier A. CERRA (continuous erythropoiesis receptor activator): dose response, pharmacokinetics and tolerability in phase I multiple ascending dose studies. J Clin. Oncol. 2004;22 (Suppl 6):v:412.
20. De Francisco A.L.M., Sulowicz W., Kinger M., Niemczyk S., Vagremezis V, Metivier F, Dougherty FS, BA16260 Study investigators erythropoietin reseptor activator (CERA) administered at extended administration intervals corrects anaemia in patients with chronic kidney disease oh dialysis a randomized multicentre, multiple-dose, phase II study. Int J Clin Pract.2006,60,1687-1696.
21. Provenzano R., Besarab A., Macdougall I.C. at all; on behalf of the BA 16528 study Investigator. The continuous erythropoietin receptor activator (CERA) corrects anemia at extended administration intervals in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a phase II study. Clin Nephrol. 2007. 67:306-317.
22. Klinger M., Arias M., Vargemesis V., Besarab A. CERA administered at extended intervals corrects Hb levels in patients with chronic kidney disease on dialysis. J am Soc Nephrol.2006;60:1687-1696.
23. Macdougall I.C., Walker R., Provenzano R., de Alvaro F., Locay H.R., CERA administered at extended intervals corrects anemia and maintains stable Hb levels in patients with chronic kidney disease not on dialysis. J am Soc Nephrol Jam Soc Nephrol/ 2006;17:619A.
24. Locatelli F., Pisoni R.L., Combe C., Bommer L., Anemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Nephrol Dial Transplant.2004,19:121-132.
25. Roche data on file: 2007.
26. Heifets M., Dougherty F.S., on behalf of the PROTOS, MAXIMA, STRIATA and RUBRA study investigators. Hemoglobine decline after withholding CERA administration is not influenced by CERA long half life. Poster Presented at the world Congress of Nephrology 2007, Rio de Janeiro, Brasil.