

# Роль и место пролонгированного эритропоэтина Мирцера® в лечении ренальной анемии

Н.А. Михайлова, к.м.н.

Адрес для переписки: Наталия Алексеевна Михайлова, natmikhailova@mail.ru

Для цитирования: Михайлова Н.А. Роль и место пролонгированного эритропоэтина Мирцера® в лечении ренальной анемии. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (2): 24–32.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-2-24-32

*После открытия эритропоэтина и выделения его гена в начале 80-х гг. прошлого века в терапии ренальной анемии произошли революционные изменения, связанные с внедрением в клиническую практику рекомбинантного эритропоэтина, которые в дальнейшем позволили отказаться от гемотрансфузий. Помимо короткодействующих эритропоэтинов на их основе были синтезированы пролонгированные эритропоэз-стимулирующие препараты (ЭСА), среди которых метоксиполиэтиленгликоль эпоэтин бета (Мирцера) остается единственным способным поддерживать стабильный целевой уровень гемоглобина при введении один раз в месяц. Многочисленные клинические исследования доказали не меньшую эффективность и безопасность Мирцеры в сравнении с другими ЭСА. Но кроме прямого воздействия на прогениторные клетки красного ростка у Мирцеры были выявлены и важные плейотропные эффекты: нефро- и кардиопротективный, железосберегающий, улучшающий качество эритроцитов. Совокупность высокой гемопоэтической эффективности и плейотропного действия делает Мирцера наиболее перспективным препаратом в терапии ренальной анемии на всех стадиях ХБП.*

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, ренальная анемия, метоксиполиэтиленгликоль эпоэтин бета, длительный активатор эритропоэтиновых рецепторов, Мирцера

## Введение

Исследования индукции эритропоэза в ответ на гипоксию в 50-х гг. прошлого века показали, что существует гуморальный фактор, который стимулирует дифференцировку эритроцитов из прогениторных клеток красного ростка костного мозга. Этот фактор в дальнейшем назвали эритропоэтином (ЭПО). L.O. Jacobson и соавт. в своих экспериментальных работах продемонстрировали, что индуцируемый гипоксией эритропоэз значительно снижается у крыс после нефрэктомии, доказав таким образом роль почек в продукции ЭПО [1]. В связи с этим анемия – частое осложнение хронической болезни почек (ХБП) [2], прогрессирующее по мере потери действующей паренхимы, которое является основной причиной повышенной заболеваемости и смертности пациентов с уремией [3]. Долгое время единственным способом борьбы с анемией на поздних стадиях ХБП оставались регулярные гемотрансфузии.

В 1977 г. был получен очищенный ЭПО [4], а в 1983 г. клонирован его ген, что позволило создать рекомбинантный человеческий ЭПО (рчЭПО) для клинической практики [5]. Благодаря этим научным открытиям был сделан гигантский шаг вперед в терапии ренальной анемии, практически избавивший пациентов от необходимости гемотрансфузий.

Первый препарат из разряда рекомбинантных эритропоэз-стимулирующих агентов (ЭСА) – рчЭПО альфа – был одобрен для клинического применения в 1989 г. рчЭПО альфа стал широко применяться у пациентов на программном гемодиализе (ПГД), которые получали его во время процедуры трижды в неделю, в соответствии с его фармакокинетическими характеристиками. Ежемесячно у этих пациентов оценивали необходимость в коррекции дозы в зависимости от контрольных показателей гемоглобина. Такой подход сопряжен с частым посещением пациентами медучреждения и существенными трудовыми затратами медперсонала. Но популяция пациентов

с ХБП, страдающих анемией, не ограничивается теми, кто получает ПГД. В нее входят также пациенты на додиализных стадиях и получающие перитонеальный диализ. У этих пациентов столь интенсивная терапия способствует заметному ухудшению качества жизни. Следующим шагом в терапии ренальной анемии стало создание дарбэпоэтина (ДЭ), пролонгированного рчЭПО альфа, который мог эффективно поддерживать целевой уровень гемоглобина при введении один раз в неделю или у части пациентов даже один раз в две недели [6, 7]. Расписание введения ДЭ один раз в две недели (самостоятельно или в поликлинике) облегчило жизнь стабильных пациентов, не нуждающихся в частом посещении врача, и повысило приверженность пациентов терапии ЭСА на додиализных стадиях ХБП и на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД), но не решило полностью проблему. Некоторые исследователи демонстрировали возможность успешного перевода 75% [8] и 80% [9] пациентов на введение ДЭ один раз в месяц. Однако, как показали длительные исследования, колебания в уровне гемоглобина пациентов были существенными и увеличивали риск смерти [10]. Наконец, в 2007 г. был одобрен для клинического использования эритропоэтин бета интегрированный с полимерной молекулой (метоксиполиэтиленгликольбутановой кислотой). Препарат получил название метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета (МНН) или длительный активатор эритропоэтиновых рецепторов (CERA – continuous erythropoiesis receptor activator). Но чаще используется торговое название Мирцера® (М). Благодаря своему строению М связывается с эритропоэтиновыми рецепторами (ЭР) в 48 раз менее прочно и остается связанной с ними на 50% короче, чем обычный ЭПО [11]. При этом период полувыведения М в 15 раз длиннее, чем у ЭПО. Такие свойства М обеспечили возможность многократного связывания с ЭР и большую биологическую активность в отношении стимуляции эритропоэза [12]. При назначении

М максимальное повышение уровня ретикулоцитов достигается на восьмой день и возвращается к исходному к 21-му дню. Такая фармакодинамика соответствует как внутривенному, так и подкожному введению препарата [13]. Следует отметить, что к настоящему времени в клинической практике используют многочисленные биоаналоги всех инновационных препаратов рчЭПО короткого действия и ДЭ. И только М не имеет биоаналогов и представлена на рынке фармпрепаратов в единственном числе.

### Исследования эффективности и безопасности в сравнении с другими ЭСА

В процессе подготовки к регистрации были проведены многочисленные мультицентровые международные рандомизированные исследования (РКИ) III фазы, которые продемонстрировали, что М не уступает по эффективности и безопасности короткодействующим рчЭПО и ДЭ. Основные из этих исследований представлены в таблице [14–19].

Во всех исследованиях были достигнуты конечные точки, представлявшие собой повышение уровня гемоглобина до целевого интервала в те же сроки, что и в группах сравнения, и его стабильное поддержание на протяжении периода наблюдения (от 12 до 24 недель). Профиль безопасности М не уступал рчЭПО и ДЭ.

Если на начальных этапах внедрения М преобладали исследования в популяции диализных пациентов, то в последующие годы было опубликовано множество исследований с участием пациентов на третьей – пятой додиализных стадиях ХБП, как не получавших ранее ЭПО, так и переключенных с короткодействующих рчЭПО или ДЭ (наиболее известные среди них – CORDATUS [20], MICENAS II [21], MINEVRA [22], MERCUR [23], OCEANE [24], SUPRA [25]). Результаты этих исследований также демонстрировали высокую эффективность и безопасность М в достижении и поддержании целевого уровня гемоглобина при интервале введения один раз в две недели и один раз в месяц.

#### Основные регистрационные исследования эффективности и безопасности препарата Мирцера

Название РКИ	N/продолжит.	Стадия ХБП	Группы сравнения	Средние дозы М
PROTOS [14]	576/52 нед	5Д (ПГД)	1) рчЭПО 3 р/нед 2) М 1 р/2 нед 3) М 1 р/4 нед	1) 28 мкг/нед – 1 р/2 нед 2) 38 мкг/нед – 1 р/4 нед
RUBRA [15]	336/36 нед	5Д (ПГД)	1) рчЭПО 3 р/нед 2) М 1 р/2 нед без изменения варианта введения п/к или в/в	30 мкг/нед
AMICUS [16]	181/24 нед	5Д (ПГД и ПАПД)	1) рчЭРП 2–3 р/нед 2) М 1 р/2 нед	30 мкг/нед
MAXIMA [17]	673/52 нед	5Д (ПГД и ПАПД)	1) рчЭРП 2–3 р/нед 2) М 1 р/2 нед 3) М 1 р/4 нед	1) мкг/нед – 1 р/2 нед 2) мкг/нед – 1 р/4 нед
STRIATA [18]	313/52 нед	5Д (ПГД и ПАПД)	1) ДЭ 1 р/1–2 нед 2) М 1 р/2 нед	0,35 мкг/кг/нед
ARCTOS [19]	324/52 нед	3–4	1) ДЭ 1 р/нед 2) М 1 р/2 нед 3) М 1 р/4 нед	0,34 мкг/кг/нед

### Плейотропные эффекты Мирцеры

В прошедшее десятилетие активно изучалась возможность плейотропного влияния ЭПО, связанного с тем, что ЭР расположены не только на прогениторных клетках эритроидного ростка, но и во многих других органах и тканях, в частности в почках и сердце [26, 27]. К настоящему времени опубликованы работы, доказывающие наличие плейотропных эффектов у М, причем в ряде случаев они превосходят таковые у других ЭПО.

#### Ренопротективный и кардиопротективный эффекты Мирцеры

В экспериментальных исследованиях было показано, что М обладает ренопротективным воздействием при нефротическом синдроме за счет активации Аксигнального пути в подоцитах (внутриклеточный путь ингибирования процессов апоптоза, стимулятор пролиферации), позволяющего увеличить синтез подоцина и нефрина и, таким образом, уменьшить проницаемость клубочкового фильтрационного барьера [28]. Также экспериментальные данные свидетельствуют, что М способна подавлять восполнение пула макрофагов M2, что способствует замедлению гломерулосклероза [29], и ослабляет пролиферацию миофибробластов, снижая интерстициальный фиброз [30]. Известно, что прогрессия ХБП во многом зависит от степени оксидативного стресса [31]. Полученные в эксперименте на модели ХБП у крыс данные о предотвращении эндотелиальной дисфункции вследствие снижения степени оксидативного стресса при применении М [32] подтвердились и в клинических исследованиях. J. Ipo и соавт. [33] опубликовали результаты исследования, проведенного с целью проверки нефропротективного воздействия М, обусловленного снижением оксидативного стресса. В исследование было включено 39 пациентов с додиализными стадиями ХБП (средняя скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 17,5 мл/мин) и уровнем гемоглобина < 11 г/дл. Все пациенты получали М в дозе 50 мкг в месяц. Целевой интервал гемоглобина был установлен на уровне 11–13 г/дл, дозу М не изменяли, если уровень гемоглобина не выходил за рамки целевого интервала. Наблюдение продолжалось в течение двух лет или до достижения конечной точки (удвоение уровня креатинина или переход на заместительную почечную терапию). Для оценки оксидативного стресса мониторировали активные метаболиты кислорода в плазме крови и биологический антиоксидантный потенциал с интервалом 1–3 месяца. В течение первых трех месяцев определяли чувствительность к терапии М и индекс резистентности к ЭПО. Анализ полученных результатов показал, что более высокая чувствительность к М является достоверным предиктором лучшей выживаемости почек. У всех пациентов на фоне терапии М повышался антиоксидантный потенциал и снижался уровень активных метаболитов кислорода, но у пациентов с большей чувствительностью к М степень снижения оксидативного стресса была выше. Подтверждением того, что М превосходит в нефропротекции короткие рчЭПО, были результаты,

полученные в работе J.Y. Choi и соавт. [34]: переключение пациентов на додиализных стадиях ХБП с рчЭПО на М в сопоставимой дозе один раз в месяц не только обеспечило поддержание гемоглобина в целевом диапазоне при уменьшении дозы в течение исследования, но и снизило дисфункцию тромбоцитов и эндотелия, согласно динамике соответствующих маркеров. Еще одна работа по оценке нефро- и кардиопротективного эффекта терапии М и его взаимосвязи с лабораторными маркерами повреждения миокарда и паренхимы почек была опубликована Р. Bartnicki и соавт. в 2016 г. [35]. В исследование было включено 25 пациентов с четвертой стадией ХБП и 20 здоровых некурящих лиц в качестве контрольной группы. Все пациенты с ХБП имели артериальную гипертензию и получали гипотензивные препараты (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и диуретики). Большая часть пациентов страдала ишемической болезнью сердца и в прошлом подвергалась стентированию коронарных сосудов, некоторые пациенты в дополнение к этому имели хроническую сердечную недостаточность. После терапии М (средняя продолжительность 227 дней) и увеличения уровня гемоглобина достоверно повысилась фракция сердечного выброса и уменьшился конечный диастолический объем левого желудочка, что сопровождалось достоверным снижением уровня NT-proBNP, металлопротеиназа 9 (ММР 9) и некоторых провоспалительных цитокинов. Уровень СКФ достоверно не изменился. Полученные результаты свидетельствуют о наличии кардиопротективного эффекта М у пациентов на додиализных стадиях ХБП с исходно существенно выраженной сердечно-сосудистой патологией. Сходные результаты опубликованы в недавней статье корейских исследователей. Несмотря на непродолжительный период терапии М (12 недель) 11 пациентов с уровнем гемоглобина ниже 10 г/дл, были получены достоверные данные снижения индекса массы левого желудочка и индекса объема левого предсердия [36]. Параллельная коррекция анемии с помощью М и замедление скорости прогрессии ХБП были продемонстрированы в проспективном обсервационном исследовании MIRACLE-CKD с участием 2851 пациента с 3–5-й додиализными стадиями ХБП [37]. Достижение уровня гемоглобина более 11 г/дл сопровождалось повышением коэффициента выживаемости органа с 37,6 до 51,5%. Первой попыткой разделить положительный нефропротективный эффект коррекции анемии от истинного независимого нефропротективного действия М было исследование PRIMAVERA на популяции пациентов третьей стадии ХБП без анемии. Пациенты были отобраны из числа страдающих диабетической нефропатией (ДН) (более 50%) и в посттрансплантационном периоде (более 40%) [38]. 235 пациентов были рандомизированы в группу М (n = 118) и в контрольную плацебо-группу (n = 117). Исходный уровень гемоглобина в группе лечения был 12,9 г/дл, в группе плацебо – 12,7 г/дл. Исходный уровень расчетной СКФ (MDRD) составил

в группе М 40,7 мл/мин, в группе плацебо – 39,8 мл/мин. Средняя доза М в течение 24 месяцев исследования практически не менялась и соответствовала 30 мкг в месяц исходно и 29,6 мкг в месяц на 23-м месяце (что в два-три раза меньше обычно назначаемой дозы при терапии анемии). Первичной конечной точкой была годовая потеря СКФ. Результаты не различались по группам к концу исследования. По мнению авторов, неудача попытки оценить независимое нефропротективное действие М была связана с ошибкой в выборе популяции: хотя в целом пациенты с ДН и с трансплантированной почкой относятся к группе повышенного риска прогрессирования ХБП, в данном случае состав групп был слишком гетерогенен по СКФ (третья стадия покрывает большой интервал СКФ от 59 до 30 мл/мин) и по другим факторам риска (протеинурия, выраженность артериальной гипертензии и др.). Кроме того, не удалось набрать запланированного количества пациентов в 400 человек, что позволило бы избежать значительной статистической погрешности. Недавно были опубликованы результаты исследования сравнения короткодействующих ЭПО (альфа/бета) и пролонгов (М и ДЭ) на прогрессию ХБП и смертность у пациентов на додиализных стадиях ХБП [39]. Авторы обобщили данные, полученные в четырех обсервационных исследованиях, сформировав в результате две группы: 229 пациентов, получавших короткие ЭПО, и 403 пациента, получавших М и ДЭ. Продолжительность наблюдения составила 3,6 года. Сравнение по группам в целом не выявило различий в частоте достижения комбинированной конечной точки (терминальная ХБП и смерть от любых причин). Но стратификация каждой группы по дозировкам ЭСА выявила интересную закономерность: в то время как доза коротких ЭПО выше 105 МЕ/кг/нед увеличивала риск терминальной стадии/смерти более чем в два раза, возрастание дозы М или ДЭ не сказывалось отрицательно на прогнозе. В приведенном исследовании группа пролонгированных ЭСА была смешанной, а в ретроспективном анализе данных национального регистра ПГД пациентов Кореи, целью которого было сравнение влияния типа ЭСА на выживаемость пациентов на ПГД, М и ДЭ, изучали раздельно. Количество пациентов составило 38 043 в группе ЭПО, 10 054 в группе ДЭ и 2253 в группе М. Период сбора данных охватывал около 10 лет. Многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что наименьший риск смерти наблюдался у пациентов, получавших М [40].

#### Влияние Мирцеры на обмен железа при ренальной анемии

Пациенты с ХБП, особенно на поздних стадиях, часто страдают железодефицитом, что является наиболее значимым фактором развития резистентности к терапии ЭПО [41]. Таким образом, адекватное восполнение запасов железа является обязательным условием успешного применения ЭСА и достижения максимальной эффективности ЭПО при минимальных дозировках.

Ключевым регулятором обмена железа является белок гепсидин, продуцируемый гепатоцитами, который присоединяется к ферропортину (белку-экспортеру клеточного железа в макрофагах, гепатоцитах и энтероцитах) и провоцирует его поглощение клеткой и деградацию, способствуя снижению кишечной абсорбции железа и его освобождению из гепатоцитов и ретикулоэндотелиальной системы [42]. Экспрессию гепсидина подавляют железодефицит, анемия, гипоксия и стимуляция эритропоэза, что обеспечивает пополнение запасов железа вследствие высвобождения биодоступного железа из энтероцитов и тканевых депо. Напротив, повышение уровня гепсидина наблюдается при перегрузке железом и при воспалении. Состояние хронического воспаления характерно для большей части пациентов с ХБП [43], поэтому даже при наличии железодефицита уровень гепсидина не снижается, что препятствует нормальному эритропоэзу. В условиях стимуляции эритропоэза и повышенной потребности в железе на фоне терапии ЭПО дефицит железа вследствие повышенного уровня гепсидина возрастает еще больше. Кроме того, известно, что в процессе эритропоэза эритробласты продуцируют эритроферон, который регулирует синтез гепсидина в гепатоцитах и, таким образом, тоже участвует в обмене железа [44]. Следовательно, увеличить доступность железа можно двумя путями: усилив синтез эритроферона или снижая напрямую синтез гепсидина. Возможности влияния различных ЭСА на оба механизма улучшения обмена железа при ХБП проверялись в различных исследованиях. Длительно действующие ЭСА обладают способностью снижать уровень гепсидина. В исследовании M. Kakimoto-Shino и соавт. [45] пациенты на ПГД получали бета-ЭПО в течение трех месяцев для достижения Hb > 9 г/дл, а затем были рандомизированы в две группы: пациенты первой группы (n = 34) получали М в дозе, адекватной предшествовавшей дозе бета-ЭПО один раз в месяц, второй (n = 37) – продолжили получать бета-ЭПО. Все пациенты получали в/в препараты железа 40 мг/нед. Целевыми были уровни гемоглобина 10–11 г/дл, ферритина 50–200 нг/мл, TSAT 20–40%. Показатели обмена железа (ферритин) и уровень гепсидина снижались после инъекции М, достигая минимума на седьмой день, с последующим восстановлением до исходного к концу четвертой недели, и практически не менялись в группе бета-ЭПО, что свидетельствовало о повышении доступности железа, его интенсивном использовании в процессе эритропоэза, индуцированного М. Как следствие улучшения обмена железа на фоне терапии М, уровень гемоглобина повышался в значительно большей степени в первой группе, чем во второй. В другом исследовании сравнивали влияние на уровень гепсидина двух пролонгированных ЭСА: М и ДЭ [46]. Оба препарата снижали уровень гепсидина, но М была в этом отношении более эффективна. Той же группой исследователей в 2016 г. было проведено новое исследование, теперь уже направленное на определение влияния ДЭ и М на синтез эритроферона. С этой целью контролировались уровни эритроферона



и гепсидина у пациентов на ПГД, получающих ДЭ или М (по 10 пациентов в каждой группе) без железодефицита. В качестве контроля использовали группу здоровых добровольцев. Исходный уровень эритроферона был одинаковым во всех трех группах, а после начала терапии ДЭ и М эритроферон в этих группах возрастал (в группе М на несколько дней позже, чем в группе ДЭ, но максимальные уровни не различались по группам), а в контроле не менялся. Динамика уровня гепсидина обратно коррелировала с динамикой уровня эритроферона [47]. Интересно, что влияние М на уровень гепсидина не зависит от режима ее введения при отсутствии у пациентов железодефицита, но в группе с железодефицитом и параллельным с терапией М введением железа более короткий промежуток между инъекциями М сочетается с большим снижением гепсидина, лучшей усвояемостью железа и способствует снижению эффективной дозы М [48]. Дополнительным подтверждением снижения требуемых доз железа для поддержания адекватного уровня гемоглобина на фоне терапии М стало перекрестное исследование М. Masumoto и соавт. [49]. Пациенты в течение 30 месяцев получали короткие ЭПО, а затем были переключены на М в сопоставимой дозе в течение следующих 30 месяцев. Было продемонстрировано, что сопоставимые с короткими ЭПО дозы М достоверно повышали уровень гемоглобина, при этом насыщение трансферрина повышалось, а ферритин снижался при более низких дозах железа. Это, по мнению авторов, свидетельствует о более физиологичном эритропоэзе, не требующем значительного снабжения железом.

#### Взаимосвязь между Мирцерой, препаратами железа и уровнем FGF23

Начиная со второй стадии ХБП у пациентов повышается уровень фактора роста фибробластов 23 (FGF23), гормона костной ткани, вырабатываемого остеоцитами, в ответ на снижение экскреции фосфатов. Накопленные к настоящему времени данные показывают, что повышение секреции FGF23 также индуцируется дефицитом железа, введением ЭСА, воспалением, гипоксией и др. [50, 51]. FGF23 обладает кардиотоксическим действием и способствует развитию гипертрофии левого желудочка [52], подавляет миграцию нейтрофилов, что способствует развитию иммунодефицита [53] и стимулированию секреции интерлейкина 6 (ИЛ-6) и обуславливает усиление воспаления [54]. Получены убедительные свидетельства, что метаболизм FGF23 связан с ренальной анемией и реакцией на введение ЭСА. У мышей, нокаутированных по FGF23, развивалась эритремия вследствие подавления апоптоза прогениторных клеток эритроидного ростка и повышенного уровня ЭПО, а введение FGF23 снижало у них эндогенный ЭПО и провоцировало анемию [55]. В настоящее время определяют не только концентрацию интактного FGF23 (iFGF23), но и С-концевые фрагменты FGF23 (сFGF23), которые появляются в процессе деградации FGF23. Дефицит железа, воспаление и ЭПО ускоряют расщепление FGF23 [56]. В экспериментальных рабо-

тах было показано, что сFGF23 ослабляет ингибирующее действие iFGF23 на эритропоэз и метаболизм железа [57]. С учетом того факта, что введение железа подавляет расщепление iFGF23 и снижает уровень сFGF23, можно сделать вывод: одновременное введение железа и ЭПО может ингибировать гемопоэз, вызванный ЭСА. В исследовании Т. Iwasaki и соавт. [58] изучали эффект совместного внутривенного введения железа с М на биомаркеры, связанные с гемопоэзом, включая гепсидин и эритроферон, а также маркеры воспаления и уровни iFGF23 и сFGF23 у пациентов на ПГД. С этой целью девяти пациентам вводили М в дозе 109 мкг, а повторно, через четыре недели, вводили М в той же дозе совместно с 40 мг железа сахарата. После первого изолированного введения М деградация FGF23 усиливалась, повышался уровень эритроферона, снижались уровень гепсидина и маркеры воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ-6), дополнение второго введения М железом сахаратом нивелировало эти положительные сдвиги, индуцированные М.

#### Влияние Мирцеры на качество эритроцитов

Диаметр эритроцита – 8  $\mu\text{m}$ , диаметр сосудов капиллярного русла – 5–10  $\mu\text{m}$ . Для нормального снабжения кислородом тканей эритроцит должен обладать достаточной эластичностью и способностью к обратимому деформированию. Эти свойства снижены при ХБП, что способствует преждевременному разрушению эритроцитов. Повышение внутриклеточного кальция отражает снижение эластичности эритроцитов. В эксперименте на модели ХБП у крыс сравнивали влияние терапии М на индекс эластичности, внутриклеточное содержание кальция, продолжительность жизни эритроцитов. У крыс с ХБП отмечались падение индекса эластичности, повышение содержания кальция в клетках и снижение продолжительности жизни эритроцитов по сравнению с интактными крысами. После терапии М в дозах, достаточных для поддержания нормального уровня гемоглобина, значительно повышалась эластичность эритроцитов, нормализовалось содержание кальция и увеличилась продолжительность жизни эритроцитов [59].

В исследовании, представленном на Неделе нефрологии в Сан-Диего в 2018 г., было показано, что увеличение объема эритроцитов ( $\text{MCV} \geq 96 \text{ fl}$ ) на 29% повышает риск ранней смерти у пациентов на ПАПД по сравнению с теми, у кого  $\text{MCV}$  соответствовал 90–93 fl [60]. В РКИ М. G. Uriol-Rivera и соавт. (2021) 33 пациента на ПГД были рандомизированы в группы терапии ЭПО-бета и М в режиме один раз в месяц. Наблюдение продолжалось шесть месяцев. Изучали динамику уровня гемоглобина, показателей обмена железа, RDW и MCV эритроцитов. Было показано, что уровни гемоглобина по группам достоверно не различались, но лечение М сопровождалось нормализацией RDW и снижением среднего MCV с 96 до 93 fl, в то время как в группе пациентов, получавших ЭПО-бета, RDW не менялся, а средний MCV оставался повышен до 94,5 fl [61].

# КАЛИМЕЙТ

(кальция полистиролсульфонат)

## Контроль калия в каждом саше<sup>1</sup>



**Показан для коррекции гиперкалиемии пациентам с хронической и острой почечной недостаточностью<sup>1</sup>**

**84% пациентов достигли целевого уровня калия на 5-й день лечения<sup>2</sup>**

**Калимейт продемонстрировал более значимое снижение уровня калия по сравнению с группой контроля<sup>2</sup>**

ДАННЫЙ МАТЕРИАЛ ЯВЛЯЕТСЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМ МАТЕРИАЛОМ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫМ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ, ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТОЛЬКО В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА И НИ В КОЕЙ МЕРЕ ЕЕ НЕ ЗАМЕНЯЕТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ СЛЕДУЕТ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.

РУ: ЛП-003329 от 24.11.2015

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Калимейт, РУ: ЛП-003329 от 24.11.2015.  
2. А.В. Ватазин, Е.М. Шилов, Н.Ю. Хозяинова, В.М. Ермоленко, А.Ю. Земченков, А.М. Есаян, Л.Ю. Моргунов, Н.А. Михайлова, А.А. Смоляков, М.Ю. Самсонов. Новые возможности коррекции гиперкалиемии у пациентов с хронической болезнью почек. Журнал «Нефрология», 2016. Том 20, №40, стр. 47-53.



**Р-ФАРМ**  
Инновационные  
технологии  
здоровья

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения КАЛИМЕЙТ (КАЛЦИМАТ)

Регистрационный номер: ЛП-003329

Международное непатентованное название (МНН)/ группировочное название: Кальция полистиролсульфонат

Лекарственная форма: порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

Фармакотерапевтическая группа: метаболическое средство

Показания к применению: гиперкалиемия, вызванная острой или хронической почечной недостаточностью.

Противопоказания: кишечная непроходимость, гиперчувствительность к полистиролсульфонату в анамнезе; состояния, сопровождающиеся гиперкальциемией (например, гиперальбуминемия, множественная миелома, саркоидоз, метастатическая карцинома); уровень калия в плазме ниже 5 ммоль/л; детский возраст до 18 лет в связи с недостаточ-

стью данных по эффективности и безопасности; совместное применение с сорбитолом.

С осторожностью:

- у пациентов, подверженных запорам (риск возникновения непроходимости кишечника или его прободения);
- у пациентов со стенозом кишечника (возможно возникновение непроходимости кишечника или его прободения);
- у пациентов с желудочно-кишечными язвами (возможно обострение симптомов).

Способ применения и дозы: взрослые пациенты: стандартная суточная доза составляет 15-30 г, она должна быть разделена на 2-3 приема. Препарат разводят в небольшом количестве воды (30-50 мл) или 3-4 мл сладкой пищи или жидкости (кроме соков, богатых калием, – апельсинового, ананасового,

виноградного, томатного) на 1 г порошка. В случае необходимости приготовленную суспензию можно ввести с помощью гастрального зонда толщиной 2-3 мм. При приготовлении суспензии следует избегать вдыхания препарата из-за риска развития острого бронхита.

Приведенная выше доза является средней и может быть индивидуально скорректирована в зависимости от уровней электролитов у конкретного пациента. Применение кальция полистиролсульфоната следует прекратить при снижении уровня калия ниже 5 ммоль/л.

Пациентам пожилого возраста (старше 65 лет): так как у пациентов пожилого возраста часто отмечается снижение активности физиологических процессов, при назначении кальция полистиролсульфоната пациентам пожилого возраста реко-

мендуется осуществлять более пристальное медицинское наблюдение и применять меньшие дозы препарата.

Побочное действие: самыми часто сообщаемыми нежелательными побочными реакциями, связанными с приемом препарата (возникшими у >1% пациентов), были гипокалиемия, анорексия, запор, тошнота, дискомфорт в желудке.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: АО «Р-Фарм», Российская Федерация, 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1, тел: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38, e-mail: info@rpharm.ru  
Производитель: АО «ОРТАТ», Россия, 157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново, тел./факс: +7 (4942) 650-806.

Таким образом, компенсация ренальной анемии и снижение ишемии на фоне терапии М связаны не только со стимуляцией эритропоэза и улучшением обмена железа, но и с непосредственным влиянием на качество эритроцитов.

### Заключение

Мирцера является высокоэффективным ЭСА, единственным среди прочих, способным обеспечивать стабильный целевой уровень гемоглобина при введении один раз в месяц. Такой фармако-

динамический профиль делает ее предпочтительным препаратом для лечения анемии у пациентов на додиализных стадиях ХБП и у пациентов на ПД. Особые плейотропные эффекты Мирцеры, касающиеся улучшения обмена железа, нефро- и кардиопротекции, снижения уровня FGF23 и улучшения качества эритроцитов, позволяют рекомендовать перевод стабильных пациентов с ренальной анемией на всех стадиях ХБП с короткодействующих ЭПО на терапию Мирцерой с целью улучшения качества жизни и исходов ХБП. 🌐

### Литература

- Jacobson L.O., Goldwasser E., Fried W., Plzak L. Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature*. 1957; 179 (4560): 633–634.
- Astor B.C., Muntner P., Levin A., et al. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch. Intern. Med.* 2002; 162 (12): 1401–1408.
- Ma J.Z., Ebben J., Xia H., Collins A.J. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10 (3): 610–619.
- Miyake T., Kung C.K., Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J. Biol. Chem.* 1977; 252 (15): 5558–5564.
- Jacobs K., Shoemaker C., Rudersdorf R., et al. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature*. 1985; 313 (6005): 806–881.
- Brunkhorst R., Bommer J., Braun J., et al. Darbepoetin alfa effectively maintains haemoglobin concentrations at extended dose intervals relative to intravenous or subcutaneous recombinant human erythropoietin in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19 (5): 1224–1230.
- Locatelli F., Canaud B., Giacardy F., et al. Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEpo). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18 (2): 362–369.
- Provenzano R., Bhaduri S., Singh A.K. Extended epoetin alfa dosing as maintenance treatment for the anemia of chronic kidney disease: the PROMPT study. *Clin. Nephrol.* 2005; 64 (2): 113–123.
- Disney A., Jersey P.D., Kirkland G., et al. Darbepoetin alfa administered monthly maintains haemoglobin concentrations in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis: a multicentre, open-label, Australian study. *Nephrology (Carlton)*. 2007; 12 (1): 95–101.
- Gilbertson D.T., Ebben J.P., Foley R.N., et al. Hemoglobin level variability: associations with mortality. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3 (1): 133–138.
- Jarsch M., Brandt M., Lanzendorfer M., Haselbeck A. Comparative erythropoietin receptor binding kinetics of CERA and epoetin-beta determined by surface plasmon resonance and competition binding assay. *Pharmacology*. 2008; 81 (1): 63–69.
- Tare N., Pill J., Haselbeck A. Preclinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of CERA (Continuous Erythropoiesis Receptor Activator): a new erythropoietic agent for anaemia management in patients with kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18 (4): 166.
- MacDougall I.C., Robson R., Opatrna S., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (CERA) in patients with chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1: 1211–1215.
- Sulowicz W., Locatelli F., Ryckelynck J.P., et al. Once-monthly subcutaneous CERA maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2 (4): 637–646.
- Spinowitz B., Coyne D.W., Lok C.E., et al. CERA maintains stable control of hemoglobin in patients with chronic kidney disease on dialysis when administered once every two weeks. *Am. J. Nephrol.* 2008; 28 (2): 280–289.
- Klinger M., Arias M., Vargemezis V., et al. 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. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 50 (6): 989–1000.
- Levin N.W., Fishbane S., Canedo F.V., et al. Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA). *Lancet*. 2007; 370 (9596): 1415–1421.
- Canaud B., Mingardi G., Braun J., et al. Intravenous C.E.R.A. maintains stable haemoglobin levels in patients on dialysis previously treated with darbepoetin alfa: results from STRIATA, a randomized phase III study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23 (11): 3654–3661.

19. MacDougall I.C., Walker R., Provenzano R., et al. C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3 (2): 337–347.
20. Roger S.D., Locatelli F., Woitas R.P., et al. C.E.R.A. once every 4 weeks corrects anaemia and maintains haemoglobin in patients with a chronic kidney disease not on dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 3980–3986.
21. Martinez-Castelao A., Cases A., Coll E., et al. C.E.R.A. administered once monthly corrects and maintains stable hemoglobin levels in chronic kidney disease patients not on dialysis: The observational study MICENAS II. *Nefrologia.* 2015; 35 (1): 80–86.
22. Cases A., Portoles J., Calls J., et al. Beneficial dose conversion after switching from higher doses of shorter-acting erythropoiesis-stimulating agents to C.E.R.A. in CKD patients in clinical practice: Minerva study. *Int. Urol. Nephrol.* 2014; 46 (10): 1983–1995.
23. Koch M., Hendrich D., Faust J., et al. Initial use of once-monthly administration of C.E.R.A. is effective and safe in correcting renal anemia in non-dialysis patients: The MERCUR trial. *Clin. Nephrol.* 2012; 78 (3): 189–197.
24. Frimat L., Mariat C., Landais Y., et al. Anemia management with C.E.R.A. in routine clinical practice: Oceane (Cohorte Mircera patients non-dialyses), a national, multicenter, longitudinal, observational prospective study, in patients with chronic kidney disease not on dialysis. *BMJ Open.* 2013; 3: e001888.
25. Heidenreich S., Leristikov F., Zinn S., et al. Monthly administration of a continuous erythropoietin receptor activator provides efficient haemoglobin control in non-dialysis patients during routine clinical practice. *Clin. Drug Investig.* 2012; 32 (2): 99–110.
26. Bartnicki P., Kowalczyk M., Rysz J. The influence of the pleiotropic action of erythropoietin and its derivatives on nephroprotection. *Med. Sci. Monit.* 2013; 19: 599–605.
27. Parfrey P.S., Lauve M., Latremouille-Viau D., Lefebvre P. Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: a meta-analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4 (4): 755–762.
28. Aizawa K., Takeda S., Tashiro Y., et al. Renoprotection by continuous erythropoietin receptor activator in puromycin aminonucleoside induced nephrotic syndrome. *Am. J. Nephrol.* 2012; 36 (5): 419–426.
29. Aizawa K., Tashiro Y., Hirata M., et al. Renoprotective effect of epoetin beta pegol by the prevention of M2 macrophage recruitment in Thy-1 rats. *J. Nephrol.* 2014; 27 (4): 395–401.
30. Fischer C., Deininger N., Wolf G., Loeffler I. CERA attenuates kidney fibrogenesis in the db/db mouse by influencing the renal myofibroblast generation. *J. Clin. Med.* 2018; 7 (2): 15.
31. Nuhu F., Bhandari S. Oxidative stress and cardiovascular complications in chronic kidney disease, the impact of anaemia. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018; 11 (4): 103.
32. Serizawa K., Yogo K., Tashiro Y., et al. Epoetin beta pegol prevents endothelial dysfunction as evaluated by flow-mediated dilation in chronic kidney disease rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; 767: 10–16.
33. Ino J., Kasama E., Kodama M., et al. Early responsiveness to continuous erythropoietin receptor activator predicts renal prognosis and is determined by a novel antioxidative marker in non-dialysis chronic kidney disease: a prospective, observational, single-center study. *Clin. Exp. Nephrol.* 2020; 24 (7): 590–597.
34. Choi J.Y., Yang C.W., Kim Y.H., et al. Effect of conversion from ESA with shorter half-life to CERA once monthly for maintaining Hb concentration in pre-dialysis CKD patients. *Kidney Blood Press. Res.* 2013; 37 (4–5): 259–268.
35. Bartnicki P., Rysz J., Franczyk B., et al. Impact of continuous erythropoietin receptor activator on selected biomarkers of cardiovascular disease and left ventricle structure and function in chronic kidney disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016; 2016: 9879615.
36. Lim J., Yu C.J., Yu H., Ha S.J. Erythropoietin therapy improves endothelial function in patients with non-dialysis chronic kidney disease and anemia (EARNEST-CKD). *Medicine.* 2021; 100: 42 (e27601).
37. Hayashi T., Uemura Y., Kumagai M., et al. Effect of achieved hemoglobin level on renal outcome in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients receiving epoetin beta pegol: MIRcerA CLinical Evidence on Renal Survival in CKD patients with renal anemia (MIRACLE-CKD Study). *Clin. Exp. Nephrol.* 2019; 23 (3): 349–361.
38. Fliser D., Dellanna F., Koch M., et al. Early low-dose erythropoiesis-stimulating agent therapy and progression of moderate chronic kidney disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32 (2): 279–287.
39. Minutolo R., Garofalo G., Chiodini P., et al. Types of erythropoiesis-stimulating agents and risk of end-stage kidney disease and death in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36: 267–274.
40. Kang S.H., Kim B.L., Son E.J., et al. Comparison of patient survival according to erythropoiesis-stimulating agent type of treatment in maintenance hemodialysis patients. *J. Clin. Med.* 2023; 12: 625.
41. Zumbrennen-Bullough K., Babitt J.L. The iron cycle in chronic kidney disease (CKD): from genetics and experimental models to CKD patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29: 263–273.
42. Tomosugi N., Kawabata H., Wakatabe R., et al. Detection of serum hepcidin in renal failure and inflammation by using Protein Chip System. *Blood.* 2006; 108 (4): 1381–1387.
43. Kuragano T., Shimonaka Y., Kida A., et al. Determinants of hepcidin in patients on maintenance hemodialysis: role of inflammation. *Am. J. Nephrol.* 2010; 31: 534–540.
44. Kautz L., Jung G., Valore E.V., et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat. Genet.* 2014; 46: 678–684.



45. Kakimoto-Shino M., Toya Y., Kuji T., et al. Changes in hepcidin and reticulocyte hemoglobin equivalent levels in response to continuous erythropoietin receptor activator administration in hemodialysis patients: a randomized study. *Ther. Apher. Dial.* 2014; 18 (5): 421–426.
46. Onuma S., Honda H., Kobayashi Y., et al. Effects of long-term erythropoiesis-stimulating agents on iron metabolism in patients on hemodialysis. *Ther. Apher. Dial.* 2015; 19 (6): 582–589.
47. Honda H., Kobayashi Y., Onuma S., et al. Associations among erythroferrone and biomarkers of erythropoiesis and iron metabolism, and treatment with long-term erythropoiesis-stimulating agents in patients on hemodialysis. *PLoS One.* 2016; 11 (3): e0151601.
48. Kawai Y., Toya Y., Wakui H., et al. Potential effective treatment of shortening continuous erythropoietin receptor activator treatment interval combined with iron supplementation in hemodialysis patients. *J. Pharmacol. Sci.* 2021; 147 (1): 118–125.
49. Masumoto M., Kuragano T., Takata C., et al. Long-acting erythropoiesis-stimulating agent (ESA) induces physiological erythropoiesis via improvement of iron availability. *Int. Urol. Nephrol.* 2022; 54 (5): 1079–1084.
50. Martin A., David V., Quarles L.D. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol. Rev.* 2012; 92: 131–559.
51. Flamme I., Ellinghaus P., Urrego D., Krüger T. FGF23 expression in rodents is directly induced via erythropoietin after inhibition of hypoxia inducible factor proline hydroxylase. *PLoS One.* 2017; 1: 12 (10).
52. Faul C., Amaral A.P., Oskouei B., et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J. Clin. Invest.* 2011; 121 (11): 4393–4408.
53. Rossaint J., Unruh M., Zarbock A. Fibroblast growth factor 23 actions in inflammation: a key factor in CKD outcomes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32 (9): 1448–1453.
54. Almroth G., Lönn J., Uhlin F., et al. Fibroblast growth factor 23, hepatocyte growth factor, interleukin-6, high-sensitivity C-reactive protein and soluble urokinase plasminogen activator receptor. Inflammation markers in chronic haemodialysis patients? *Scand. J. Immunol.* 2013; 78 (3): 285–290.
55. Coe L.M., Madathil S.V., Casu C., et al. FGF-23 is a negative regulator of prenatal and postnatal erythropoiesis. *J. Biol. Chem.* 2014; 289 (14): 9795–9810.
56. David V., Martin A., Isakova T., et al. Inflammation and functional iron deficiency regulate fibroblast growth factor 23 production. *Kidney Int.* 2016; 89 (1): 135–146.
57. Agoro R., Park M.Y., Le Henaff C., et al. C-FGF23 peptide alleviates hypoferrremia during acute inflammation. *Haematologica.* 2021; 106 (2): 391–403.
58. Iwasaki T., Fujimori A., Nakanishi T., et al. Saccharated ferric oxide attenuates haematopoietic response induced by epoetin beta pegol in patients undergoing haemodialysis. *BMC Nephrology.* 2021; 22: 124.
59. Aizawa K., Kawasaki R., Tashiro Y., et al. Epoetin beta pegol for treatment of anemia ameliorates deterioration of erythrocyte quality associated with chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2018; 19 (1): 19.
60. Kalantar S., Kleine C.E., Park C., et al. Mean corpuscular volume and mortality in peritoneal dialysis. Presented at the American Society of Nephrology's Kidney Week 2018 conference in San Diego, Oct. 23–28. Poster TH-PO380.
61. Uriol-Rivera M.G., Obrador-Muleta A., Jimenez-Mendoza S., et al. Monthly continuous erythropoietin receptor activator versus weekly epoetin-beta, similar hemoglobinization but different anisocytosis degree in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *J. Hematol.* 2021; 10 (6): 255–265.

## The Role and Place of Prolonged Erythropoietin Mircera® in the Treatment of Renal Anemia

N.A. Mikhailova, PhD

*Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow*

Contact person: Natalia A. Mikhailova, natmikhailova@mail.ru

*After the discovery of erythropoietin and the isolation of its gene in the early 80s of the last century, revolutionary changes occurred in the treatment of renal anemia associated with the introduction of recombinant erythropoietin into clinical practice, which made it possible to refuse blood transfusions. Later, in addition to short-acting erythropoietins, long-acting erythropoiesis-stimulating drugs (ESA) were synthesized on their basis, among which methoxypolyethylene glycol epoetin beta (Mircera) remains the only one capable of maintaining a stable target hemoglobin level when administered once a month. Numerous clinical studies have proven that Mircera is no less effective and safe than other ESAs. But in addition to the direct effect on the progenitor cells of the erythroid lineage, Mircera also revealed important pleiotropic effects: nephro- and cardioprotective, iron-saving, improving the quality of erythrocytes. The combination of high hematopoietic efficacy and pleiotropic action makes Mircera the most promising drug in the treatment of renal anemia at all stages of CKD.*

**Key words:** chronic kidney disease, renal anemia, methoxy polyethylene glycol-epoetin beta, continuous erythropoiesis receptor activator, CERA