

Возможности оптимизации ЭПО-терапии у пациентов с ренальной анемией

Н.А. Михайлова, к.м.н.

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

Для цитирования: Михайлова Н.А. Возможности оптимизации ЭПО-терапии у пациентов с ренальной анемией // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 3. С. 24–32.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-3-24-32

В статье обсуждаются актуальные аспекты терапии ренальной анемии с использованием метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета (CERA), обладающего наиболее длительным периодом полувыведения в сравнении с другими существующими препаратами эритропоэтина. Представлены новейшие исследования, характеризующие эритропоэз-стимулирующие и плейотропные эффекты CERA, а также экономические преимущества перед короткодействующими эритропоэтинами.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, ренальная анемия, эритропоэтин, метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета, CERA, Миццера

Анемия проявляется в качестве обычного спутника уремии, при этом ее частота возрастает по мере прогрессии хронической болезни почек (ХБП). Согласно данным Национальной программы мониторинга здоровья и питания США (National Health and Nutrition Examination Survey), анемией страдают 17,4% пациентов с ХБП 3-й стадии, 50,3% – 4-й стадии, 50,4% – 5-й стадии [1]. Национальный регистр пациентов с ХБП Японии свидетельствует, что анемия выявлена у 40,1% пациентов с ХБП 4-й стадии и у 60,3% – 5-й стадии [2]. По данным Регистра заместительной почечной терапии, в РФ у 48,2% пациентов на программном гемодиализе (ПГД) уровень гемоглобина ниже 110 г/л [3]. Современная терапия ренальной анемии только на ранних стадиях может ограничиваться коррекцией железодефицита. Пациентам с ХБП 4–5-й стадий, как правило, требуется введение стимуляторов

эритропоэза, таких как рекомбинантный эритропоэтин (ЭПО), без чего трудно достичь целевого уровня гемоглобина.

Анализ базы данных Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study за 2012–2013 гг. показал, что в странах Европы ЭПО получают от 81,5 до 88,2% пациентов на ПГД, тогда как в России терапия ЭПО проводится у 77,6% пациентов [4]. При этом частота использования короткодействующих ЭПО (к-ЭПО) и пролонгированных форм ЭПО – дарбэпоэтина альфа (ДЭ) и метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета (CERA) широко варьирует в разных странах. В Бельгии, Франции и Великобритании более половины пациентов получают пролонгированные ЭПО, в то время как в России – только 20% [4]. Предпочтения в назначении того или иного вида ЭПО зависят от доступности препарата, а также от представлений врачебного сообщества об эффективности и без-

опасности конкретных форм ЭПО. Причем в вопросах безопасности до сих пор нет единого мнения не только у практикующих врачей, но и у исследователей. Это накладывает отпечаток и на определение целевого уровня гемоглобина, который бы обеспечил наилучшую выживаемость пациентов с ренальной анемией.

В рекомендациях по лечению анемии KDIGO 2012 г. [5] пациентам на додиализных стадиях ХБП эксперты не рекомендуют лечение ЭПО, если уровень гемоглобина ≥ 100 г/л, тогда как при уровне гемоглобина менее 100 г/л следует принимать решение о назначении ЭПО индивидуально (отметим, что уровни этих рекомендаций довольно низкие – 2D и 2C). Пациентам на диализе рекомендуется начинать лечение ЭПО при уровне гемоглобина между 90 и 100 г/л (уровень рекомендации более высокий – 2B). С некоторыми оговорками эксперты признают возможность

назначения ЭПО *de novo* и пациентам с уровнем гемоглобина более 100 г/л.

Согласно рекомендациям [5], уровень гемоглобина, при котором следует прекращать терапию ЭПО, составляет 115 г/л. Только у некоторых пациентов допустимо продолжение ЭПО-терапии, если без этого не достигается приемлемое качество жизни. Подобная осторожность была продиктована тем, что на момент подготовки и выхода рекомендаций данные о влиянии ЭПО-терапии на прогрессию ХБП, сердечно-сосудистую заболеваемость и общую смертность были довольно противоречивы. При дальнейшем вторичном анализе крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) удалось уточнить, что неблагоприятные эффекты связаны не столько с уровнем гемоглобина, сколько с дозой ЭПО: более высокие дозы, требовавшиеся пациентам с резистентностью к терапии, сопровождалась повышением рисков сердечно-сосудистых событий и смерти [6, 7]. К настоящему времени появилось немало исследований, которые свидетельствуют, что сохранность почечной функции и качество жизни выше при более раннем назначении ЭПО – при снижении уровня гемоглобина менее 110 г/л [8].

Следует отметить, что пролонгированные формы ЭПО (ДЭ и CERA) появились и стали широко использоваться в клинической практике значительно позже, чем к-ЭПО. Соответственно в рекомендациях KDIGO 2012 г. [5] нет конкретных данных об этих препаратах в связи с незначительным числом весомых сравнительных РКИ ЭПО-продолгов и к-ЭПО на тот момент, а опасения в отношении их безопасности остаются до сих пор. Продолжают публиковаться работы, утверждающие, что применение ЭПО-продолгов сопровождается более высокой смертностью, сердечно-сосудистой заболеваемостью, инфекциями, особенно при достижении уровня гемоглобина 100–110 г/л (по сравнению с 90–100 г/л) [9].

Целью настоящего обзора стало обобщение данных об эффективности и безопасности в лечении ренальной анемии наиболее длительно действующего ЭПО – CERA (Мирцера) и его дополнительных благоприятных свойствах, не имеющих прямого отношения к антианемическому действию.

Исследование эффективности и безопасности CERA

В 2019 г. опубликованы результаты масштабного (2818 пациентов) и наиболее продолжительного на сегодняшний день исследования MIRCERA PASS, позволившие внести ясность в отношении безопасности CERA по сравнению с другими ЭПО [10]. В данном РКИ проведено сравнение исходов ХБП (сердечно-сосудистых событий и смертности) на фоне терапии CERA и остальных видов ЭПО (к-ЭПО и ДЭ).

В каждую группу включили по 1409 пациентов с уровнем гемоглобина менее 110 г/л без железодефицита, 3/4 которых в обеих группах находились на заместительной почечной терапии (гемо- и перитонеальный диализ), 1/4 – на додиализных стадиях ХБП. Среднее время наблюдения составило 3,4 года (максимально – до 8,4 года). В течение первых семи лет исследования средние недельные дозы CERA составляли 18,8–28,0 мкг, ДЭ – 13,3–23,3 мкг, к-ЭПО – 3604–5345 МЕ. Целевым считался уровень гемоглобина 100–120 г/л, при этом в группе CERA он сохранялся на протяжении 67% времени наблюдения, а в группе других ЭПО – в течение 68%. Группы не различались по гендерно-возрастному составу, коморбидности и обмену железа [10].

Согласно результатам исследования [10], не отмечено разницы в частоте достижения комбинированной первичной конечной точки (совокупного количества нефатальных инфарктов миокарда, инсультов и смертей от любых причин): 45% в группе CERA и 46% в группе других ЭПО ($p = 0,54$). Количество достигнутых вторичных конечных точек (отдельно нефатальных и фатальных сердечно-сосудистых событий и смертей от любых причин)

также не различалось по группам. Таким образом, представленное в работе [10] РКИ убедительно доказало, что по эффективности и безопасности CERA не уступает к-ЭПО и ДЭ.

Следующей связанной с ЭПО-терапией проблемой стал вопрос о дозах, необходимых для достижения целевого уровня гемоглобина. Многочисленные исследования зафиксировали повышение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с низкой ЭПО-чувствительностью, требовавшей повышенных доз для достижения целевого уровня гемоглобина. В основном эти исследования проводились с к-ЭПО, поэтому возникла необходимость сравнить риск достижения исходов ХБП у пациентов, получающих высокие дозы к-ЭПО и ЭПО-продолгов. В опубликованном в 2020 г. исследовании [11] 229 пациентов получали к-ЭПО (альфа и бета) и 403 пациента – пролонгированные ЭПО (CERA и ДЭ). Медиана времени наблюдения составила 3,6 года. Конечными точками стали достижение терминальной ХБП и смерть от любых причин. При повышении дозы к-ЭПО > 105 МЕ/кг/нед (2500–2800 МЕ/диализ) риск достижения терминальной ХБП и смерти возрастал на 37%, увеличение дозы пролонгированных ЭПО не сопровождалось повышением риска достижения конечных точек.

Исходя из полученных данных, авторы работы [11] предлагают заменять к-ЭПО на пролонгированные ЭПО тем пациентам, которые получают высокие дозы к-ЭПО для поддержания целевого уровня гемоглобина. Недостаточная чувствительность к ЭПО и необходимость повышения дозы ЭПО тесно связаны с коморбидностью пациентов, которая возрастает у больных на ПГД по мере удлинения времени пребывания на диализе.

В недавнем исследовании MIRIAD [12] изучена взаимосвязь дозы CERA с индексом коморбидности Charlson в реальной клинической практике. У 585 пациентов на ПГД индекс коморбидности Charlson

составил ≤ 3 (12%), 4–5 (17%), 6–7 (31%), ≥ 8 (40%). При этом они получали терапию CERA с частотой введения раз в месяц в течение полугодия; средняя начальная доза CERA – 100 мкг/мес. В дальнейшем проводилась коррекция дозировки с целью сохранения уровня гемоглобина в интервале 100–120 г/л (отклонение не более ± 10 г/л) на протяжении всего исследования. Этого удалось добиться у 85% пациентов. Анализ ежемесячных средних доз CERA в группах с разной коморбидностью показал, что у пациентов с индексом Charlson ≤ 3 и уровнем С-реактивного белка < 5 мг/л доза CERA была достоверно ниже, чем в других группах. Но дозы CERA не различались в группах с индексом Charlson от 4 до 8 [12].

Таким образом, преимущество CERA по сравнению с к-ЭПО состоит в том, что его дозы остаются стабильными независимо от количества сопутствующих патологий у пациента на ПГД. Это позволяет избежать повышения риска неблагоприятных исходов, связанного с возрастанием дозы ЭПО. Учитывая приведенные данные, можно рекомендовать перевод с к-ЭПО на CERA пациентов с высоким индексом коморбидности Charlson.

Одним из осложнений ЭПО-терапии признано усугубление артериальной гипертензии. Данное неблагоприятное воздействие ЭПО реализуется как косвенно (повышение числа эритроцитов и вязкости крови), так и прямо (воздействии на ЭПО-рецепторы клеток эндотелия сосудистой стенки и стимуляция повышенного синтеза эндотелина) [13].

Японские исследователи [14] изучили влияние CERA и ДЭ на артериальное давление у пациентов с ХБП на додиализных стадиях, учитывая различия в фармакологических механизмах ЭПО-продолгов и к-ЭПО. В РКИ участвовали 38 пациентов. Средний возраст 74 года, средняя скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 20 мл/мин, уровень гемоглобина менее 110 г/л. Через 24 месяца для конечного анали-

за были доступны 27 пациентов: 14 – в группе CERA, 13 – в группе ДЭ. Не было отмечено ухудшения течения артериальной гипертензии (по уровням офисного и амбулаторного артериального давления), но авторы отметили, что большинство пациентов в обеих группах к концу наблюдения увеличили дозы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, что косвенно может свидетельствовать о наличии гипертензивного эффекта пролонгированных ЭПО. Результаты работы [14] свидетельствуют, что терапия к-ЭПО и пролонгированными ЭПО должна проводиться с постоянным контролем артериального давления и при необходимости коррекцией доз гипотензивных препаратов.

Важной проблемой в клинической практике считается замена одного вида ЭПО на другой, например в связи с нестабильностью уровня гемоглобина в период перехода пациента на заместительную почечную терапию или в условиях появления дополнительных факторов усугубления анемии.

Универсальность препарата Мирцера была продемонстрирована в исследовании [15], где 27 пациентов получали терапию CERA в режиме ежемесячных инъекций в течение 24 недель перед плановым началом перитонеального диализа (ПД) и в течение первых 24 недель ПД. Изучались стабильность поддержания уровня гемоглобина в целевом интервале, динамика дозировок CERA, индекс резистентности к терапии.

Показано, что в течение 48 недель наблюдения уровень гемоглобина постоянно находился в целевом интервале (105–115 г/л), но для поддержания его в последний месяц перед переходом на заместительную почечную терапию потребовалось увеличить дозу CERA в среднем на 50%. Через месяц после начала ПД уровень гемоглобина у части пациентов превысил верхнюю границу целевого интервала, средняя доза CERA была возвращена на додиализный уровень. Исследование [15] подтверждает возможность непрерывного продолжения терапии CERA, нача-

той на додиализных стадиях ХБП, после перехода на заместительную почечную терапию с минимальной коррекцией дозы и стабильным уровнем гемоглобина.

В РКИ [16], направленном на оценку эффективности ЭПО-продолгов в переходный период от 5-й додиализной стадии ХБП на ПГД, авторы сравнили две группы пациентов: 37 человек – на терапии CERA, 26 – на терапии ДЭ. Включались пациенты, получавшие указанный вид ЭПО в течение не менее шести месяцев до начала исследования. В обеих группах препараты вводились с интервалом раз в четыре недели в сопоставимых дозах. В результате к началу ПГД в группе CERA уровень гемоглобина ≥ 100 г/л наблюдался у 47,4% пациентов, а в группе ДЭ – у 19,2% ($p < 0,05$). Увеличение числа ретикулоцитов достоверно более выражено также при терапии CERA. Степень изменения дозировок в процессе лечения и индекс резистентности к ЭПО не различались. Эти данные свидетельствуют о более стабильном поддержании уровня гемоглобина в переходном периоде на терапии CERA, если именно этот ЭПО-продолг выбирали для лечения анемии на преддиализных стадиях ХБП.

Интересное наблюдение различного влияния ЭПО-продолгов на поддержание уровня гемоглобина у пациентки с миелодиспластическим синдромом легкого течения в сочетании с ХБП стадии 5Д опубликовано в 2017 г. [17]. Для снижения потребности в гемотрансфузиях пациентке назначили ДЭ как обладающий большей эффективностью в этом случае, чем к-ЭПО. Терапия ДЭ была адекватной, уровень гемоглобина поддерживался в целевом интервале без гемотрансфузий. Но через год была отмечена быстрая отрицательная динамика анемии и без гемотрансфузий удерживать приемлемый уровень гемоглобина уже не удавалось. Диагностическая анемия была отвергнута, антител к ЭПО не обнаружено, других причин снижения уровня гемоглобина выяв-

лено не было. Ситуацию расценили как развитие резистентности к ДЭ. Пациентку перевели на терапию CERA, которая оказалась столь успешной, что полностью избавила ее от гемотрансфузий, уровень гемоглобина превысил 100 г/л. Более чем через год рецидивов анемии не зафиксировано. Авторы наблюдения предположили, что так же, как более выраженное протективное действие ДЭ на красный росток по сравнению с к-ЭПО предотвращает апоптоз и поддерживает дифференцировку предшественников эритроцитов за счет более длительной рецепторной стимуляции, CERA превосходит в этом отношении ДЭ из-за еще более длительного периода полувыведения [17].

Лицам младше 18 лет применение CERA пока не рекомендуется в связи с недостатком сведений об эффективности и безопасности препарата у этого контингента пациентов. Вместе с тем опубликованы данные об успешном применении CERA в педиатрии. В исследовании [18] участвовали 64 пациента в возрасте от 6 до 17 лет, находящихся на ПГД и получающих к-ЭПО или ДЭ. Всех пациентов перевели на терапию CERA. Исходное соотношение доз рассчитывалось следующим образом: 4 мкг CERA раз в четыре недели на каждые 125 МЕ к-ЭПО в неделю или на каждые 0,55 мкг ДЭ в неделю.

В последующие 16 недель проходил период титрации дозы с целью поддержания уровня гемоглобина в диапазоне 100–120 г/л. Еще четыре недели занял период стабилизации, затем наблюдение продолжалось на протяжении 52 недель. Основной целью наблюдения стал сбор сведений о безопасности терапии в данной возрастной группе. К этому 52-недельному периоду оценки безопасности подошло 37 пациентов (остальные отсеялись в первые 20 недель исследования преимущественно из-за трансплантации почки) [18].

За время исследования нежелательные явления наблюдались у 73% пациентов, в том числе

у 24% – серьезные. Но только в двух случаях нежелательные явления (тромбоз сосудистого доступа) были отнесены к влиянию CERA. Артериальная гипертензия была зафиксирована как нежелательное явление у восьми пациентов, у семи из которых она проявлялась и ранее. В целом никаких новых нежелательных явлений по сравнению с уже известными данными для взрослой популяции отмечено не было [18]. Можно предположить, что по мере накопления подобных исследований CERA, как и ДЭ, будет сертифицирован для использования в педиатрической практике.

Плейотропные эффекты CERA

Еще в 2007 г. J. Menne и соавт. [19] опубликовали результаты экспериментального исследования на линии мышей, нокаутированных по рецептору к лептину, с моделью диабетической нефропатии. На фоне терапии CERA было отмечено резкое замедление процессов фиброза в почках, подтверждавшееся снижением его маркеров в клетках канальцев.

Недавно благоприятное влияние CERA на процессы фиброза в почках было подтверждено в экспериментальной работе немецких исследователей [20]. Они наблюдали за прогрессией фиброза интерстиция в группах мышей с моделью диабетической нефропатии, получавших CERA и плацебо, а также в группе контроля (здоровые мыши, получавшие плацебо). В отличие от состояния паренхимы почек у мышей, получавших плацебо, на фоне CERA отмечалось значительно меньшее количество продуцирующих матрикс миофибробластов, депозитов коллагена I типа и фибронектина, экспрессии маркера повреждения канальцевых клеток KIM-1. Объяснение заключается в способности CERA ингибировать дифференцировку миофибробластов, повышать репаративные процессы в эпителии канальцев и снижать экспрессию цитокина TGF- β 1.

Влияние CERA на сохранность функции почек у пациентов

с анемией на додиализных стадиях ХБП отражено в публикации результатов проспективного исследования MIRACLE CKD [21]. Проанализированы безопасность препарата у 4601 пациента и результаты воздействия на функцию почек в зависимости от ответа на терапию к 12-й неделе на основе сравнения групп с достигнутым уровнем гемоглобина более 110 г/л и менее 110 г/л. Сохранность почечной функции оценивалась по следующим конечным точкам: удвоение уровня креатинина, снижение СКФ менее 6 мл/мин или переход на диализ. К концу двухлетнего периода наблюдения в группе с лучшим ответом на терапию CERA (достижение уровня гемоглобина более 110 г/л к 12-й неделе) избежали конечных точек 51,47% пациентов, а в группе с уровнем гемоглобина менее 110 г/л – только 37,57%. При этом в первой группе для достижения к 12-й неделе более высокого уровня гемоглобина потребовались достоверно более низкие дозы CERA.

Авторы предположили, что лучший ответ на терапию CERA служит предиктором благоприятного почечного исхода [21]. Частота других нежелательных явлений (сердечно-сосудистые события, усугубление артериальной гипертензии) была одинаково низкой в обеих группах и не превышала 4,3%, что свидетельствует об отсутствии неблагоприятного влияния на сердечно-сосудистую заболеваемость уровня гемоглобина выше 110 г/л. Дополнительное снижение прогрессии потери функции почек отмечалось у пациентов, у которых уровень гемоглобина более 110 г/л удерживался не менее шести месяцев за время наблюдения.

Проведенные в 2005–2008 гг. исследования показали, что ЭПО (в том числе пролонгированные формы), помимо стимуляции эритропоэза и снижения ишемии тканей на фоне улучшения кислородной насыщенности крови, могут оказывать прямой протективный эффект на клетки эндотелия, кардиомиоциты, нейтроциты через стимуляцию

антиапоптотических сигнальных каскадов (JAK2/STAT5, PI3K/AKT pathways и др.).

В экспериментальной работе [22] показано кардиопротективное действие CERA при диабетической кардиомиопатии. В этом исследовании 33 мыши линии db/db (с диабетом и диабетической кардиомиопатией, характеризующейся кардиофиброзом и контрактильной дисфункцией) в возрасте шести недель разделены на три группы: первая – плацебо, вторая – получающие низкие дозы CERA раз в неделю, третья – получающие высокие дозы CERA раз в неделю. Продолжительность терапии составила 14 недель, после чего изучили биопсийный материал сердечной мышцы. Показано, что CERA обладает заметным кардиопротективным эффектом за счет подавления экспрессии цитокина TGF- β и активации атриального натрийуретического пептида и протеинкиназного сигнального пути (ANP-р и AKT pathway), препятствующего апоптозу кардиомиоцитов.

В отношении влияния на эритроциты данные противоречивы. С одной стороны, в 2016 г. опубликованы результаты исследования с участием здоровых добровольцев, показавшие, что на 10-й день после инъекции 200 мкг CERA отмечается повышение агрегации эритроцитов на 67% [23]. К 20-му дню после введения препарата оно постепенно нивелируется, что может настораживать с учетом возрастания риска тромбообразования.

С другой стороны, в 2018 г. проведено экспериментальное рандомизированное исследование на крысах (с моделью уремии), которое убедительно продемонстрировало положительное влияние CERA на измененную морфологию эритроцитов при уремии: значительно уменьшилась деформируемость эритроцитов и увеличился их обмен. Косвенным признаком улучшения обмена стало снижение повышенного в условиях уремии уровня интрацеллюлярного кальция в эритроцитах крыс на фоне терапии CERA [24]. Гипотетически, положительный эффект CERA

на морфологию эритроцитов также может быть связан с антиоксидантным действием пролонга [25].

Одним из ключевых регуляторов гомеостаза железа в организме считается гормон гепсидин, вырабатываемый клетками печени. Гепсидин блокирует абсорбцию железа в кишечнике путем деградации ферропортина в энтероцитах, обмен железа в макрофагах и выход железа из депо в клетках печени. Уровень гепсидина повышён при 3–5-й стадиях ХБП вследствие снижения его выведения почками и повышения продукции на фоне хронического воспаления, сопровождающего уремию. Ранее проводившиеся исследования показали, что ЭПО может прямо подавлять экспрессию мРНК гепсидина в клеточной культуре гепатоцитов *in vitro* [26]. Затем появились работы, которые показали возможность снижения гепсидина и улучшение обмена железа при назначении ЭПО пациентам с ренальной анемией [27]. Японские исследователи сравнили влияние на экспрессию мРНК гепсидина и его уровень при применении различных видов ЭПО (к-ЭПО и CERA) в экспериментальной работе на генетически модифицированной линии мышей [28]. Уровень гепсидина, мРНК гепсидина в гепатоцитах и уровень гемоглобина контролировали исходно и через два, пять, восемь, 11 и 14 дней после инъекции сопоставимых доз к-ЭПО и CERA, а также после инъекции того же объема 0,05%-ного раствора полиоксэтилен сорбитан моноолеата (пищевой эмульгатора) в группе контроля. В контрольной группе изменений в отслеживаемых показателях не произошло, тогда как в группах, получавших ЭПО, уровень гепсидина снижался, а гемоглобина – повышался. При этом в группе, получавшей CERA, эти процессы были существенно более выраженными и продолжались дольше.

Изучение этой темы было продолжено в наблюдательном клиническом исследовании [29], продемонстрировавшем более адекватный обмен железа, сопровождающийся снижением потребности в железе

на фоне терапии CERA по сравнению с ДЭ. В ходе исследования 33 пациента с уровнем гемоглобина 90–120 г/л, находившихся на ПГД не менее года и получавших лечение ДЭ не менее трех месяцев в дозах 10–60 мкг в неделю, были переведены на терапию CERA в сопоставимых дозах (25–150 мкг) с интервалом раз в две недели. Период наблюдения составил 12 месяцев. В целом уровень гемоглобина был стабилен на протяжении всего исследования.

Количество пациентов с уровнем гемоглобина в целевом интервале (100–120 г/л) составило 69,7–87,9%. Помимо общего анализа проводился анализ по двум группам (переведенных с низких и высоких доз ДЭ), показавший, что количество пациентов с целевым уровнем гемоглобина варьирует от 59,1 до 80,1% в группе высоких доз и от 81,8 до 100% в группе низких доз. После перевода доза CERA была стабильной (68,2–77,3 мкг в две недели), но по группам наблюдались различия. При переводе с высоких доз ДЭ доза CERA не менялась, а в группе низких доз ДЭ она достоверно снижалась к 32-й неделе и оставалась достоверно сниженной до 48-й недели (вероятно, в связи с более низкой резистентностью к ЭПО) [29]. У всех 33 пациентов после перехода на терапию CERA отмечалась тенденция к снижению дозы железа сахарата к концу исследования (10–12 недель), но статистического различия достигнуто не было ($p = 0,51$). При дополнительном анализе по группам достоверность в снижении потребности в железе была достигнута в группе низких доз. Такое сочетание снижения доз CERA и соответствующего уменьшения потребности в железе авторы объяснили более эффективным использованием депонированного в организме железа вследствие уменьшения уровня гепсидина [29].

Подводя итог влиянию на уровень гепсидина и улучшение обмена железа, можно утверждать, что CERA предпочтительнее, чем к-ЭПО и ДЭ, у пациентов с повышенной потребностью в препаратах железа.

Правила назначения препарата Мирцера ЭПО-наивным пациентам и перевода с терапии другими ЭПО (инструкция ЛС 002182/08-300611)

Вид назначения	Условие предыдущей терапии	Рекомендуемая доза CERA
ЭПО-наивный пациент	До диализа	1,2 мкг/кг/мес, подкожное введение
	На диализе	0,6 мкг/кг/2 нед, внутривенное введение
Перевод с к-ЭПО	к-ЭПО < 8000 МЕ/нед	120 мкг/мес или 60 мкг/2 нед
	к-ЭПО 8000–16 000 МЕ/нед	200 мкг/мес или 100 мкг/2 нед
	к-ЭПО > 16 000 МЕ/нед	360 мкг/мес или 180 мкг/2 нед
Перевод с ДЭ	ДЭ < 40 мкг/нед	120 мкг/мес или 60 мкг/2 нед
	ДЭ 40–80 мкг/нед	200 мкг/мес или 100 мкг/2 нед
	ДЭ > 80 мкг/нед	360 мкг/мес или 180 мкг/2 нед

Оценка предпочтений пациентов

При лечении анемии на додиализных стадиях и перитонеальном диализе, когда частота посещений лечебного учреждения не связана с проведением регулярных, жизненно необходимых процедур гемодиализа, особенно важна приверженность пациентов проводимой терапии. Для этого нужно, чтобы лечение не доставляло дополнительных неудобств в жизни пациента, к которым можно отнести частые болезненные инъекции, необходимость постоянно быть «привязанным» к лечебному учреждению, ограничивающую свободу передвижения, трудности с транспортировкой и хранением препарата в специфических условиях (в термобоксах, холодильнике). Для оценки предпочтений пациентов на додиализных стадиях ХБП, получающих ЭПО-терапию, выполнено исследование методом голосования на цифровых планшетах (PERCEPOLIS study) [30]. Голосование проводилось дважды с интервалом шесть месяцев. В исследовании участвовали 789 пациентов, среди которых наивные, то есть получавшие препараты ЭПО *de novo* при исходном опросе, а также лица, находившиеся на длительной терапии. Опросник содержал семь характеристик, относящихся к терапии ЭПО (частота и болезненность инъекций, контакт с медицинским персоналом, эффективность терапии, достигнутый уровень гемоглобина, условия получения и хранения препарата). Каждая

характеристика разделялась на несколько качественных градаций (например, уровни частоты инъекций: 1-й – ежемесячно, 2-й – раз в две недели, 3-й – еженедельно; уровни эффективности лечения: эффективно в более чем 90% случаев, эффективно в 70–90% случаев и т.д.) [30]. Согласно статистическому анализу заполненных опросников, наиболее весомой характеристикой ЭПО оказалась частота введения препарата раз в месяц, превысившая по значению даже степень эффективности терапии. Остальные характеристики пациенты оценили как малозначимые.

Экономическая составляющая терапии CERA

При оценке экономической составляющей лечения ренальной анемии предыдущие исследования показали, что введение к-ЭПО представляет дополнительную нагрузку на медицинский персонал [31]. Мирцера, пролонгированный стимулятор рецепторов к ЭПО, позволяет эффективно поддерживать целевой уровень гемоглобина при введении раз в месяц у пациентов как на додиализных стадиях ХБП, так и на заместительной диализной терапии [32, 33]. В нескольких исследованиях, посвященных экономической эффективности перевода пациентов с к-ЭПО на пролонги (CERA, ДЭ), экономический эффект оценен в денежном выражении [34, 35]. Цена терапии включает затраты на приготовление каждой дозы инъекции и время на введение препарата, а также расходный ма-

териал, необходимый для введения каждой дозы.

Исследование, сравнивавшее затраты рабочего времени и расходного материала на терапию к-ЭПО и CERA, было опубликовано в 2019 г. [36]. В течение года на терапию к-ЭПО (трижды в неделю) на каждого пациента тратится 20,3 часа против 1,1 часа на терапию CERA (раз в месяц). В денежном эквиваленте (стоимость труда медсестры) это составило 82,68 долл. США для к-ЭПО и 4,4 долл. США для CERA. Таким образом, перевод пациента с терапии к-ЭПО на CERA позволил сэкономить 78,28 долл. США. Годовая стоимость расходных материалов для инъекций составила 10,92 долл. США на одного пациента для к-ЭПО и 1,08 долл. США – для CERA, что также позволяет увеличить экономию средств. Оплата труда и стоимость расходного материала существенно различаются в разных странах, но приведенное исследование позволяет сопоставить порядок трат на терапию короткими и пролонгированными ЭПО.

Дозы CERA (Мирцера)

В таблице приведены рекомендуемые дозы CERA для начала терапии и перевода на терапию CERA с других ЭПО согласно инструкции ЛС 002182/08-300611. В дальнейшем доза препарата индивидуально корректируется по правилам, указанным в Российских национальных рекомендациях по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек [37]. В период титрации дозы (достижение целевого интервала гемогло-

бина) ежемесячный прирост гемоглобина должен соответствовать 10–20 г/л. При повышении уровня гемоглобина менее 10 г/л доза увеличивается на 25% от исходной. Если прирост уровня гемоглобина превысил 20 г/л, доза уменьшается на 25%. В период поддерживающей терапии (удержание уровня гемоглобина в целевом интервале) доза CERA не меняется, если интервал

уровней гемоглобина соответствует значениям от 100 до 120 г/л.

Заключение

CERA (Мирцера) – эффективный и безопасный препарат для лечения ренальной анемии, который не уступает другим ЭПО в снижении сердечно-сосудистых событий и общей смертности при лечении ренальной анемии. Препарат

Мирцера обладает рядом плейотропных эффектов, приводящих к снижению апоптоза кардиомиоцитов, фиброза интерстиция почек и синтеза острофазового белка гепсидина, что обеспечивает дополнительные преимущества получающим его пациентам. Препарат удобен и экономичен в применении как для пациентов, так и для медицинского персонала. 🌐

Литература

1. Stauffer M.E., Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 1. P. e84943.
2. Sofue T., Nakagawa N., Kanda E. et al. Prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease in Japan: a nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB) // PLoS One. 2020. Vol. 15. № 7. P. e0236132.
3. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. // Нефрология и диализ. 2016. Т. 18. № 2. С. 98–164.
4. Fuller D.S., Robinson B.M., Locatelli F., Pisoni R.L. Patterns of erythropoiesis-stimulating agent use in European hemodialysis patients: the dialysis outcomes and practice patterns study // Nephron. 2018. Vol. 140. № 1. P. 24–30.
5. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease // Kidney Int. Suppl. 2012. Vol. 2. № 4. P. 279–335.
6. Szczech L.A., Barnhart H.X., Inrig J.K. et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes // Kidney Int. 2008. Vol. 74. № 6. P. 791–798.
7. McCullough P.A., Barnhart H.X., Inrig J.K. et al. Cardiovascular toxicity of epoetin-alfa in patients with chronic kidney disease // Am. J. Nephrol. 2013. Vol. 37. № 6. P. 549–558.
8. Akizawa T., Tsubakihara Y., Hirakata H. et al. A prospective observational study of early intervention with erythropoietin therapy and renal survival in non-dialysis chronic kidney disease patients with anemia: JET-STREAM Study // Clin. Exp. Nephrol. 2016. Vol. 20. № 6. P. 885–895.
9. Sakauchi Y., Hamano T., Wada A., Masakane I. Types of erythropoietin-stimulating agents and mortality among patients undergoing hemodialysis // J. Am. Soc. Nephrol. 2019. Vol. 30. № 6. P. 1037–1048.
10. Locatelli F., Hannedouche T., Fishbane S. et al. Cardiovascular safety and all-cause mortality of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta and other erythropoiesis-stimulating agents in anemia of CKD: a randomized noninferiority trial // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2019. Vol. 14. № 12. P. 1701–1710.
11. Minutolo R., Garofalo C., 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. 2020. Vol. 36. № 2. P. 267–274.
12. Frimat L., Amirou M., Jaulin J.-P. et al. Impact of comorbidities on hemoglobin stability in patients with chronic kidney insufficiency on hemodialysis, treated with CERA in current practice: the MIRIADE study // Nephrol. Ther. 2019. Vol. 15. № 3. P. 162–168.
13. Krapf R., Hulter H.N. Arterial hypertension induced by erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents (ESA) // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 4. № 2. P. 470–480.
14. Ohki K., Wakui H., Uneda K. et al. Effects of erythropoietin-stimulating agents on blood pressure in patients with non-dialysis CKD and renal anemia // Kidney Dis. (Basel). 2020. Vol. 6. № 4. P. 299–308.
15. Fujimoto D., Adachi M., Miyasato Y. et al. Efficacy of continuous erythropoietin receptor activator for end-stage renal disease patients with renal anemia before and after peritoneal dialysis initiation // Clin. Exp. Nephrol. 2020. October 6. Published online.
16. Oka S., Obata Y., Torigoe K. et al. A comparative study of the hemoglobin-maintaining effects between epoetin-β pegol and darbepoetin-α in patients with chronic kidney disease during 3 months before dialysis initiation // Drugs R. D. 2017. Vol. 17. № 3. P. 389–396.
17. Ikenoue T., Naito H., Kitamura T., Hattori H. Epoetin β pegol (continuous erythropoietin receptor activator, CERA) is another choice for the treatment of anemia in myelodysplastic syndrome: a case report // J. Med. Case Rep. 2017. Vol. 11. № 1. P. 296.
18. Fischbach M., Wühl E., Reigner S.C.M. et al. Efficacy and long-term safety of C.E.R.A. maintenance in pediatric hemodialysis patients with anemia of CKD // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2018. Vol. 13. № 1. P. 81–90.
19. Menne J., Park J.-K., Shushakova N. et al. The continuous erythropoietin receptor activator affects different pathways of diabetic renal injury // J. Am. Soc. Nephrol. 2007. Vol. 18. № 7. P. 2046–2053.

КАЛИМЕЙТ

(кальция полистиролсульфонат)

Контроль калия в каждом саше¹



Показан для коррекции гиперкалиемии пациентам с хронической и острой почечной недостаточностью¹

84% пациентов достигли целевого уровня калия на 5-й день лечения²

Калимейт продемонстрировал более значимое снижение уровня калия по сравнению с группой контроля²

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
Иновационные технологии здоровья

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

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; состояние, сопровождающееся гиперкальциемией (например, гиперпаратиреоз, 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.

Пациенты 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 (возникавшими 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., Суванский район, с. Северное, мкр. Харитоново, тел./факс: +7 (4942) 650-806.

20. 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. Vol. 7. № 2. P. 15.
21. 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. Vol. 23. № 3. P. 349–361.
22. Shushakova N., Park J.K., Menne J., Fliser D. Chronic erythropoietin treatment affects different molecular pathways of diabetic cardiomyopathy in mouse // *Eur. J. Clin. Invest.* 2009. Vol. 39. № 9. P. 755–760.
23. Joré C., Brun J.-F., Varlet-Marie E. Rise in RBC aggregability and concomitant decrease in blood pressure 10 days after injection of the long acting erythropoietin analogue methoxy polyethylene glycol-epoetin- β (MIRCERA®) // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2016. Vol. 64. № 4. P. 809–816.
24. 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. Vol. 19. № 1. P. 19.
25. Bartnicki P., Fijałkowski P., Majczyk M. et al. Effect of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta on oxidative stress in predialysis patients with chronic kidney disease // *Med. Sci. Monit.* 2013. Vol. 19. P. 954–959.
26. Pinto J.P., Ribeiro S., Pontes H. et al. Erythropoietin mediates hepcidin expression in hepatocytes through EPOR signaling and regulation of C/EBPalpha // *Blood.* 2008. Vol. 111. № 12. P. 5727–5733.
27. Ashby D.R., Gale D.P., Busbridge M. et al. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease // *Kidney Int.* 2009. Vol. 75. № 9. P. 976–981.
28. Sasaki Y., Noguchi-Sasaki M., Yasuno H. et al. Erythropoietin stimulation decreases hepcidin expression through hematopoietic activity on bone marrow cells in mice // *Int. J. Hematol.* 2012. Vol. 96. № 6. P. 692–700.
29. Kawai T., Kusano Y., Yamada K. et al. Long-term maintenance of hemoglobin levels in hemodialysis patients treated with bi-weekly epoetin beta pegol switched from darbepoetin alfa: a single-center, 12-month observational study in Japan // *J. Artif. Organs.* 2019. Vol. 22. № 2. P. 146–153.
30. Vigneau C., Choukroun G., Isnard-Bagnis C. et al. «Doctor, can I have less frequent injection with highly efficient treatment?» A patient centered study using an electronic choice-based conjoint analysis (ePRO) to assess real world preferences regarding erythropoiesis stimulating agent to treat anaemia in chronic kidney disease (PERCEPOLIS study) // *Nephrol. Ther.* 2019. Vol. 15. № 3. P. 152–161.
31. De Cock E., Dellanna F., Khellaf K. et al. Time savings associated with C.E.R.A. once monthly: a time-and-motion study in hemodialysis centers in five European countries // *J. Med. Econ.* 2013. Vol. 16. № 5. P. 648–656.
32. Carrera F., Lok C.E., De Francisco A. et al. Maintenance treatment of renal anaemia in haemodialysis patients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. Vol. 25. № 12. P. 4009–4017.
33. Mann J.F., De Francisco A., Nassar G., Canaud B. Fewer dose changes with once-monthly C.E.R.A. in patients with chronic kidney disease // *Clin. Nephrol.* 2011. Vol. 76. № 1. P. 9–15.
34. Maoujoud O., Ahid S., Dkhissi H. et al. The cost-effectiveness of continuous erythropoiesis receptor activator once monthly versus epoetin thrice weekly for anaemia management in chronic haemodialysis patients // *Anemia.* 2015. Vol. 2015. P. 189404.
35. Gonzalez P., Gomez E., Vargas J. Renal anemia (RA) treatment in Mexican public health care institutions: an evaluation of the costs and consequences // *Value Health.* 2009. Vol. 12. № 7. P. A379–A380. PSY25.
36. Chacón-Araya M., Rey-Rodríguez D., De León F.R. et al. Time spent on erythropoietin stimulating agents administration in hemodialysis centers in Panama: a time and motion study // *J. Med. Econ.* 2019. Vol. 22. № 8. P. 736–741.
37. Шило В.Ю., Земченков А.Ю., Гуревич К.Я. и др. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек // *Нефрология и диализ.* 2016. Т. 18. № 1. С. 19–34.

Possibilities of EPO-Therapy Optimizing in Patients with Renal Anemia

N.A. Mikhaylova, PhD

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Nataliya A. Mikhaylova, natmikhailova@mail.ru

The article discusses the current aspects of renal anemia treatment with the use of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (CERA), which has the longest half-life in comparison with other existing erythropoietin preparations. Provided the latest studies describing the erythropoiesis-stimulating and pleiotropic effects of CERA, as well as the economic advantages over short-acting erythropoietin.

Key words: chronic kidney disease, renal anemia, erythropoietin, methoxy polyethylene glycol-epoetin beta, CERA, Myrcera