

*«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО  
XXII Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)»*

# ЭВОЛЮЦИЯ РЧЭПО, МЕСТО ПРОЛОНГОВ В ЛЕЧЕНИИ НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ

Ряснянский Владимир Юрьевич

Медицинский директор  
Группа компаний НефроМед

Доцент кафедры нефрологии и диализа  
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО, 26.05.2023, Санкт-Петербург

# Раскрытие возможного конфликта интересов

- Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании АО «Р-Фарм».

- АО «Р-Фарм» не рекомендует применять препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению. В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминаемые в данной презентации, могут различаться.

- Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями. Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу.

- **Информация о раскрытии финансовой заинтересованности.**

- Настоящим лектор подтверждает, что он оказывает услуги в области научной и образовательной деятельности (включая, среди прочего, подготовку обзоров научной литературы, обучающих и информационных материалов, участие в клинических исследованиях и экспертных советах и пр.) АО «Р-Фарм».



# ПЛАН

- 1. Распространённость и значение анемии при ХБП**
- 2. Причины и патогенез анемии при ХБП**
- 3. Место пегилированного эпоэтина бета в лечении нефрогенной анемии**

Доклад Ряснянского В.Ю.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

# Распространённость и значение анемии при ХБП

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

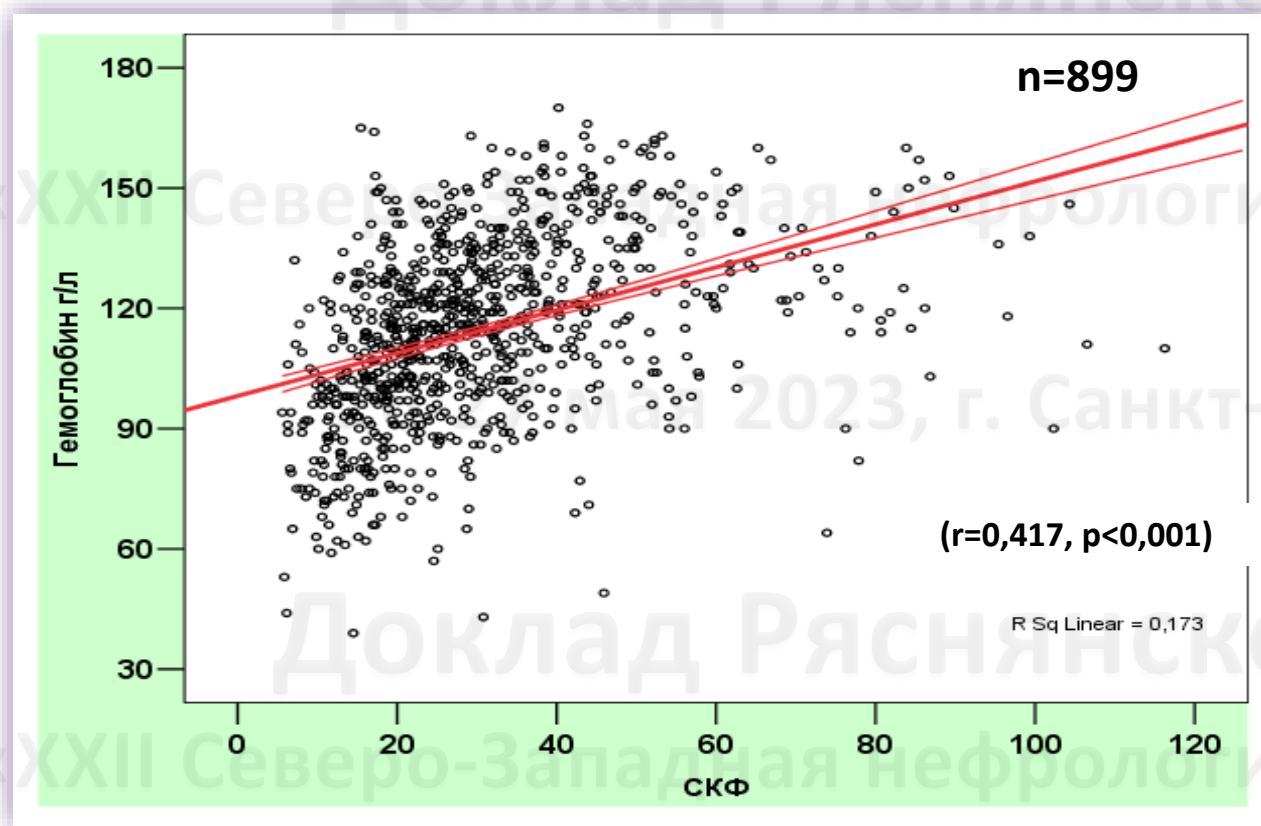
Доклад Ряснянского В.Ю.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

Анемия при ХБП ≠ Нефрогенная анемия

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# УРОВЕНЬ ГЕМОГЛОБИНА И СКФ (ГНЦ, СПБ, 2005Г)



Данные не  
«испорченные»  
назначением  
эпоэтина

# Risk of Anemia in Patients with Newly Identified Chronic Kidney Disease – A Population-Based Cohort Study

**Table 3** Risk of Newly Measured Anemia in Patients with Any Newly Identified CKD Stages 3–5, Stratified by Sex, Age, and Comorbidity on the Index Date, Northern Denmark, 2009–2016

	N of Patients	N of Patients with Events	Person-Years at Risk	0–1 Year Risk (95% CI)	0–2 Year Risk (95% CI)	0–3 Year Risk (95% CI)	0–5 Year Risk (95% CI)	Incidence Rate per 100 Person-Years (95% CI)
<b>Age</b>								
- <65 years	9533	4327	21,876.4	32.2 (31.2–33.1)	38.8 (37.8–39.8)	43.5 (42.4–44.6)	51.2 (50.0–52.4)	19.8 (19.2–20.4)
- 65+ years	46,407	29,287	76,182.1	44.4 (43.9–44.8)	54.4 (53.9–54.9)	61.2 (60.7–61.7)	71.0 (70.5–71.5)	38.4 (38.0–38.9)
<b>Sex</b>								
- Male	23,541	15,302	37,022.5	47.6 (47.0–48.3)	57.0 (56.4–57.7)	63.5 (62.9–64.2)	72.5 (71.8–73.2)	41.3 (40.7–42.0)
- Female	32,399	18,312	61,036.0	38.4 (37.8–38.9)	47.9 (47.3–48.5)	54.4 (53.8–55.0)	64.2 (63.5–64.8)	30.0 (29.6–30.4)
<b>Charlson Comorbidity Index category</b>								
- Low (CCI score = 0)	30,843	16,020	64,593.7	33.8 (33.3–34.4)	42.8 (42.3–43.4)	49.4 (48.8–50.0)	59.7 (59.0–60.4)	24.8 (24.4–25.2)
- Medium (CCI score = 1–2)	20,563	13,972	29,361.0	50.0 (49.3–50.7)	60.0 (59.3–60.7)	66.7 (66.0–67.4)	75.7 (75.0–76.4)	47.6 (46.8–48.4)
- High (CCI score = 3+)	4534	3622	4103.8	64.9 (63.5–66.3)	74.8 (73.5–76.1)	79.9 (78.6–81.2)	85.4 (84.1–86.6)	88.3 (85.4–91.2)
<b>Diabetes</b>								
- Yes	11,931	8434	16,118.8	52.2 (51.3–53.1)	63.3 (62.4–64.2)	70.1 (69.2–71.0)	79.0 (78.1–79.9)	52.3 (51.2–53.5)
- No	44,009	25,180	81,939.7	39.6 (39.1–40.0)	48.6 (48.1–49.1)	55.0 (54.5–55.5)	64.6 (64.1–65.2)	30.7 (30.4–31.1)
<b>Cardiovascular disease</b>								
- Yes	21,462	14,708	30,035.0	50.8 (50.1–51.5)	61.1 (60.5–61.8)	67.3 (66.6–68.0)	75.9 (75.2–76.6)	49.0 (48.2–49.8)
- No	34,478	18,906	68,023.5	37.0 (36.5–37.5)	45.9 (45.3–46.4)	52.5 (52.0–53.1)	62.6 (61.9–63.2)	27.8 (27.4–28.2)

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; CI, confidence interval; CCI, Charlson Comorbidity Index.

- 55,940 пациентов с впервые диагностированной ХБП 3-5 ст. без анемии.
- Через год анемия у 42.3%
- Через 5 лет анемия у 67.7%.
- Риск анемии с ХБП 5 в 5.42 выше, чем при ХБП 3а.

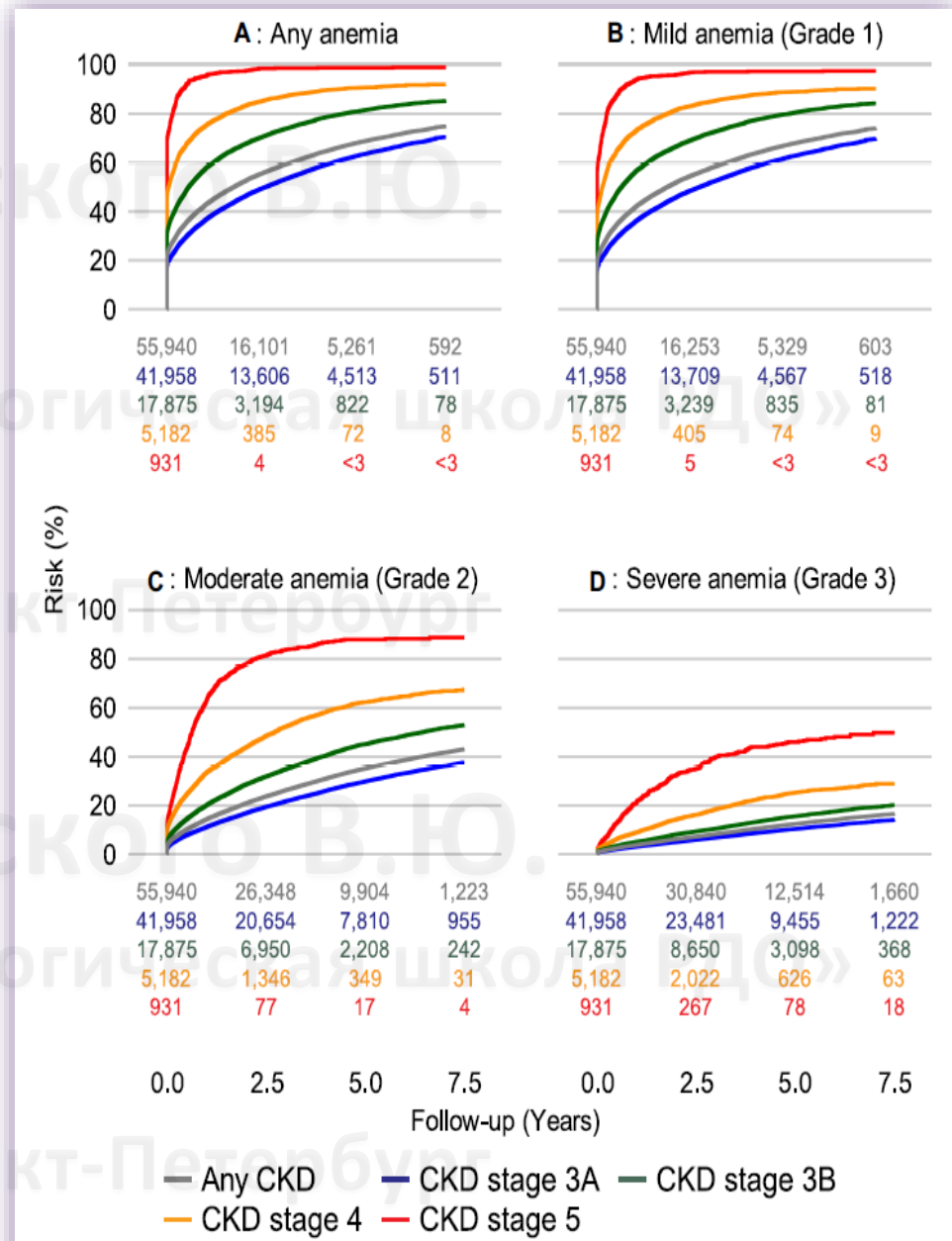


Figure 2 Cumulative risk of developing any anemia (Panel A) and anemia of varying severity (Panels B–D), according to newly identified CKD stage: any CKD (grey curve), stage 3a (blue curve), 3b (green curve), stage 4 (yellow curve), stage 5 (red curve).

Research Article

**The Impact of CKD Anaemia on Patients: Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes—A Systematic Literature Review**

Identification

Screening

Eligibility

Included

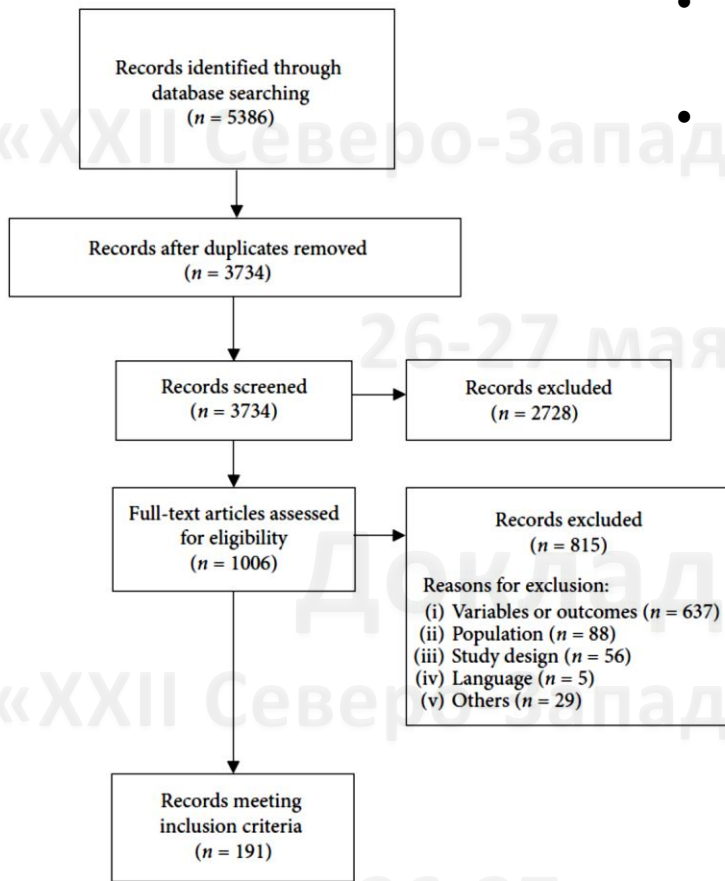


FIGURE 1: PRISMA flow diagram.

# СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР. АНЕМИЯ ПРИ ХБП: ЧАСТОТА, ФАКТОРЫ РИСКА, ИСХОДЫ.

- 191 исследование включено в обзор (с 2002 по 2018 гг), пациенты получающие и не получающие диализ
- **Факторы риска анемии:** стадия ХБП, пол, возраст, альбуминурия, диабет, TSAT, ферритин, креатинин, назначение/доза ЭПО, СРБ

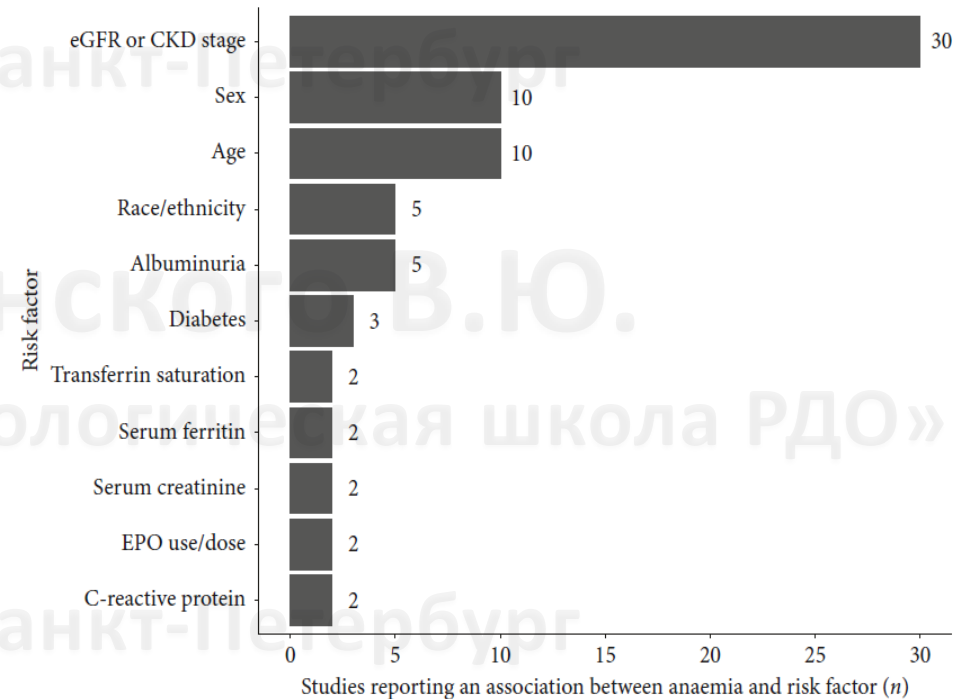


FIGURE 2: Risk factors associated with the presence of anaemia identified by more than one included study.

Research Article

**The Impact of CKD Anaemia on Patients: Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes—A Systematic Literature Review**

# СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР. АНЕМИЯ ПРИ ХБП: ЧАСТОТА, ФАКТОРЫ РИСКА, ИСХОДЫ.

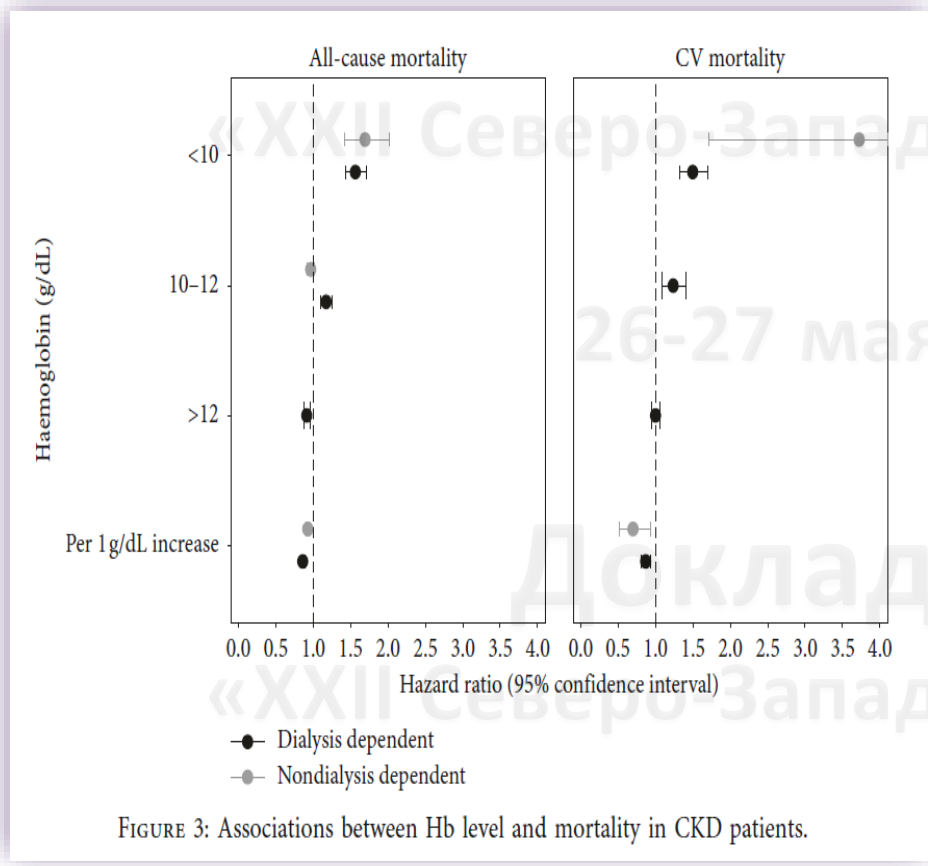


FIGURE 3: Associations between Hb level and mortality in CKD patients.

- Риск смерти у пациентов получающих диализ при Hb <100, 100–120, и >120 г/л был равен 1.56 (1.43–1.71), 1.17 (1.09–1.26), and 0.91 (0.87–0.96), соответственно.
- Похожая закономерность отмечена и для пациентов на додиализных стадиях, а также для рисков госпитализации, сердечно-сосудистых осложнений и прогрессии ХБП.

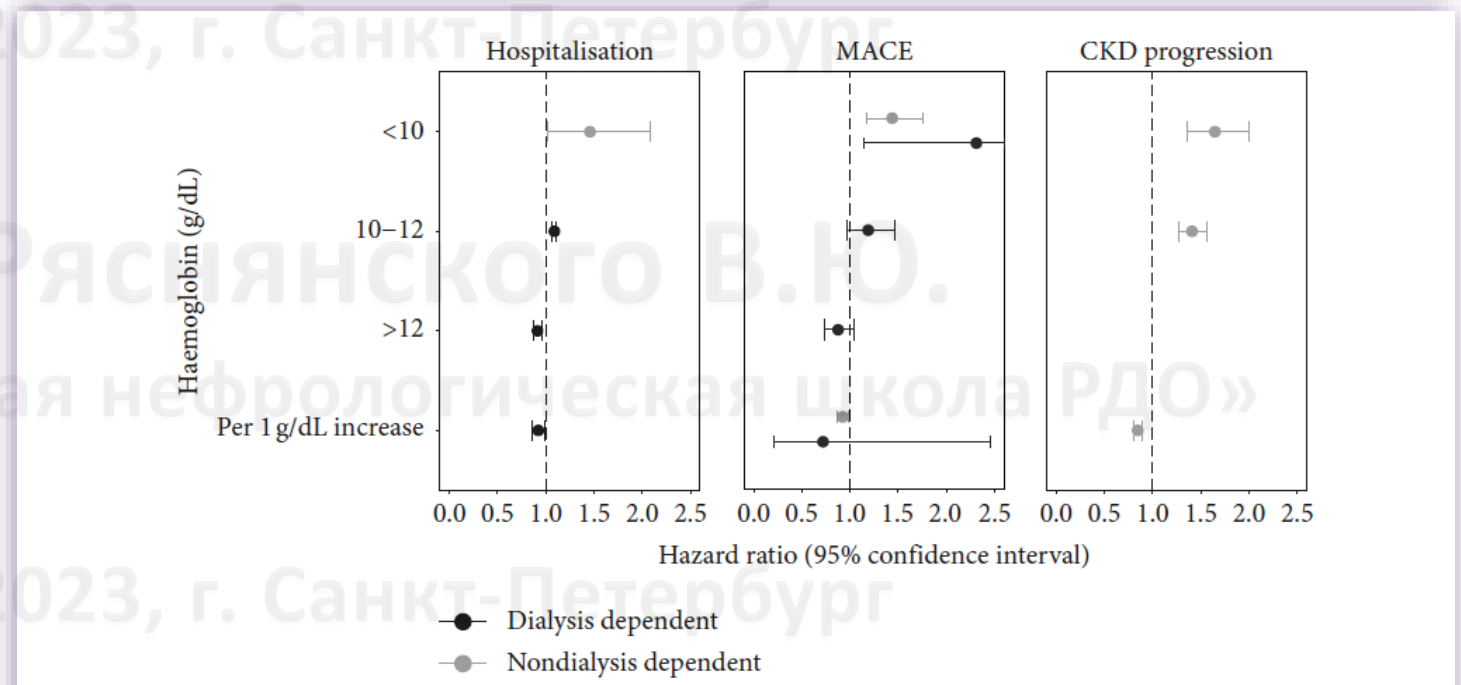


FIGURE 4: Associations between Hb level and hospitalisation, MACE, and CKD progression in CKD patients.



# ИНТЕРПРЕТАЦИЯ И ОБЗОР ДАННЫХ ПО КАЧЕСТВУ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОЛУЧАЮЩИХ НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ

Доклад Ряснянского В.Ю.

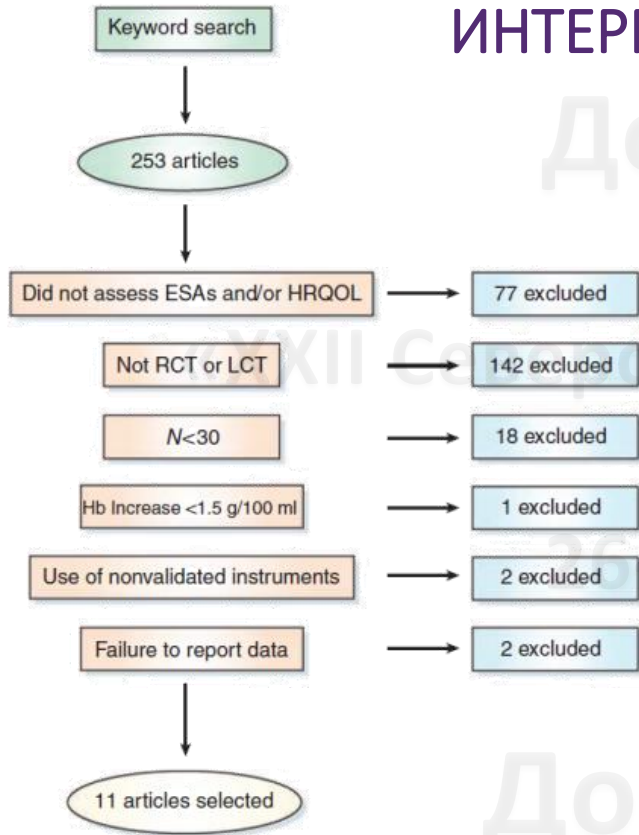
XXII Северо-Западная нефрологическая школа «РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Доклад Ряснянского В.Ю.

XXII Северо-Западная нефрологическая школа «РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург



- Показатели качества жизни на фоне терапии анемии значительно нарастают при повышении гемоглобина до 100-120
- Их рост отмечается и дальше до уровня 120-140 г/л хотя и в меньшей степени

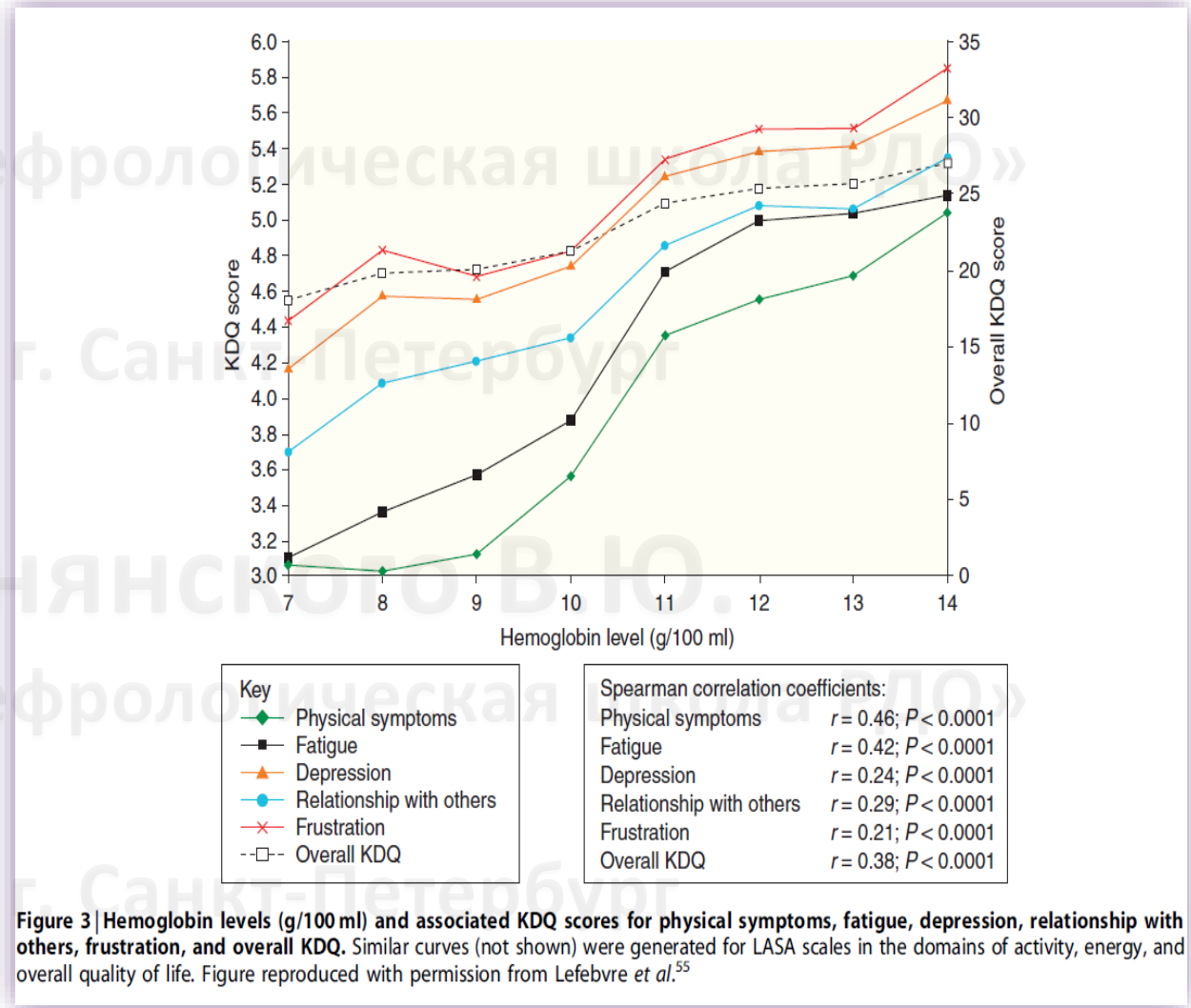


Figure 3 | Hemoglobin levels (g/100 ml) and associated KDQ scores for physical symptoms, fatigue, depression, relationship with others, frustration, and overall KDQ. Similar curves (not shown) were generated for LASA scales in the domains of activity, energy, and overall quality of life. Figure reproduced with permission from Lefebvre et al.<sup>55</sup>

# ИЗМЕНЕНИЕ РИСКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА И ДОЗЫ ЭПОЭТИНОВ НА ДОДИАЛИЗНЫХ СТАДИЯХ

Types of erythropoiesis-stimulating agents and risk of end-stage kidney disease and death in patients with non-dialysis chronic kidney disease

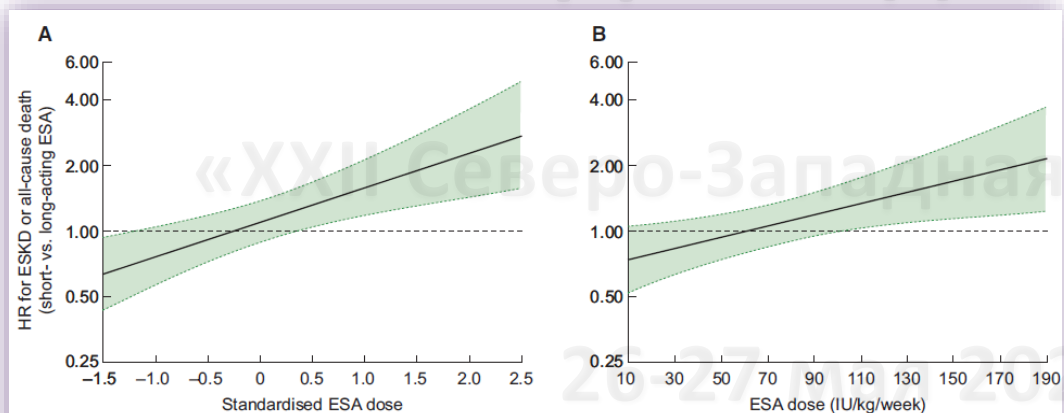


FIGURE 1: Adjusted HR (solid line) and 95% CIs (green area) of the primary endpoint associated with doses of ESA [(A) standardized, (B) not standardized] in CKD patients receiving short-acting versus long-acting ESAs.

Table 3. Multivariable Cox analysis estimating the risk of ESKD and all-cause mortality across tertiles of either short- or long-acting ESAs

	Short-acting ESA dose			Long-acting ESA dose		
	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3
<b>Primary endpoint (ESKD or death)</b>						
Number of events	50	55	61	73	87	75
Crude incidence rate (% per 1 year)	19.6	20.3	32.7	15.8	21.6	19.2
HR (95% CI)	Ref	1.47 (0.98–2.22)	<b>2.07 (1.37–3.12)*</b>	Ref	1.03 (0.74–1.43)	1.01 (0.71–1.43)
<b>ESKD</b>						
Number of events	35	31	38	44	56	48
Crude incidence rate (% per 1 year)	13.7	11.4	20.4	9.5	13.9	12.3
HR (95% CI)	Ref	1.01 (0.60–1.72)	<b>1.80 (1.08–2.99)*</b>	Ref	0.80 (0.52–1.23)	0.79 (0.50–1.24)
<b>All-cause death</b>						
Number of events	15	24	23	29	31	27
Crude incidence rate (% per 1 year)	5.9	8.9	12.3	6.3	7.7	6.9
HR (95% CI)	Ref	<b>2.27 (1.13–4.55)</b>	<b>2.28 (1.11–4.72)</b>	Ref	1.39 (0.81–2.40)	1.37 (0.77–2.42)

Analyses were adjusted for age, sex, BMI, active smoking, diabetes, systolic BP, eGFR, serum albumin, Hb, log-transformed CRP, TSAT, log-transformed serum ferritin, log-transformed proteinuria, log-transformed PTH, use of RAS inhibitors and iron supplementation and stratified by cohort. Significant HRs are indicated in bold. \*P < 0.05 versus corresponding tertile of long-acting ESA. Ref, reference.

- Риск композитного события (диализ, трансплантация, общая летальность повышается при высоких дозах ЭПО**
  - Эта ассоциация связана с типом ЭПО, повышаясь в 2 раза при назначении короткодействующих препаратов
  - Пациенты, получавшие **короткодействующие препараты ЭПО в дозах >105МЕ/кг/нед** быстрее прогрессировали до ТХПН или чаще умирали
- Вывод.** Корректировать анемию предпочтительно наименьшими дозами, там где дозы повышаются предпочтительно использовать пролонги

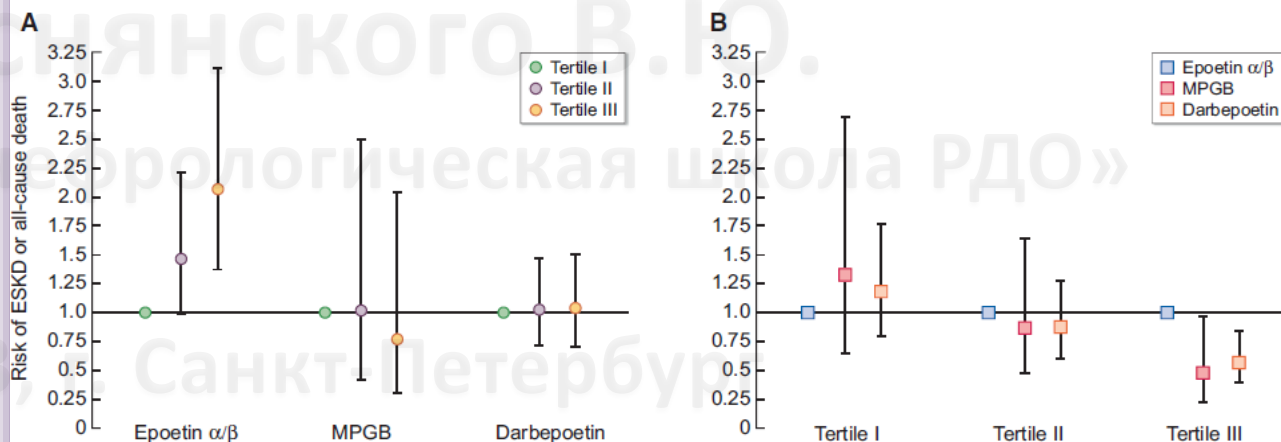
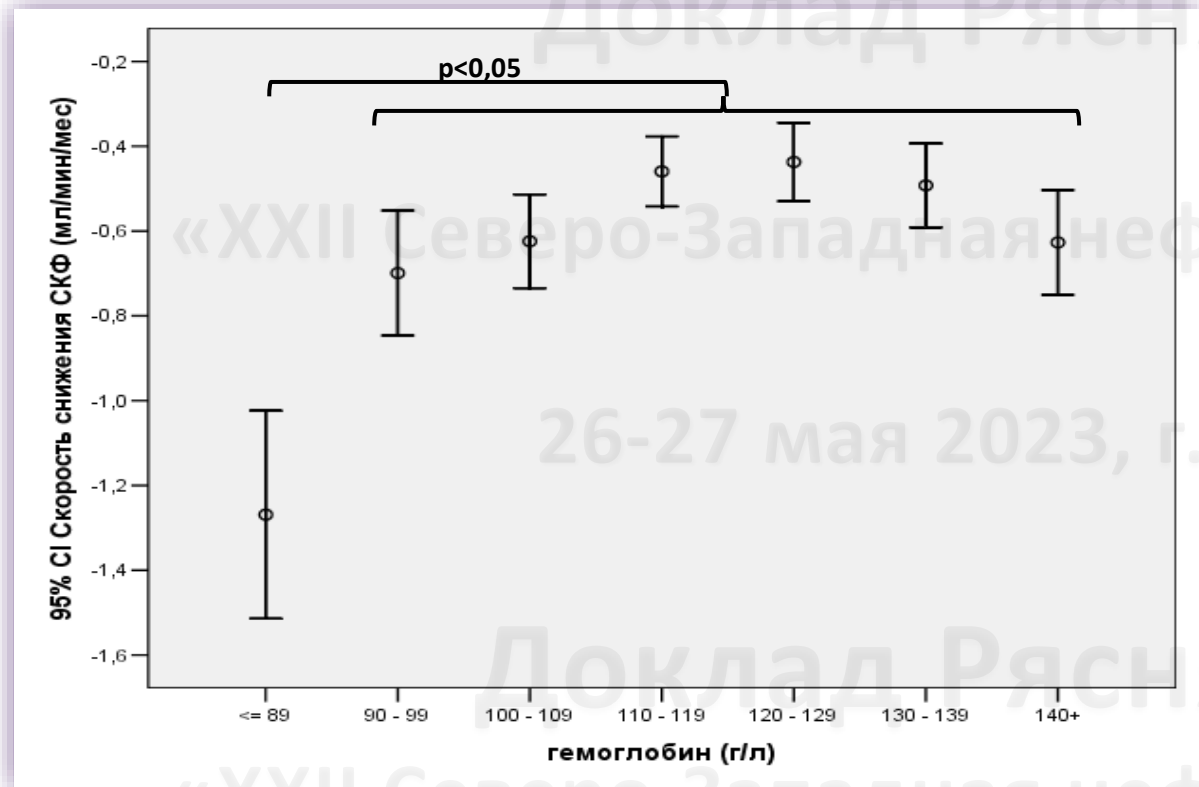


FIGURE 2: Comparison of (A) the risk of the primary endpoint (ESKD or death) across dose tertiles of short-acting ESA (epoetin  $\alpha/\beta$ ), MPGB or darbepoetin and (B) among short-acting ESAs (epoetin  $\alpha/\beta$ ), MPGB and darbepoetin in each tertile of ESA dose.

# СКОРОСТЬ ИЗМЕНЕНИЯ СКФ И ГЕМОГЛОБИН



Низкий уровень гемоглобина традиционно считается фактором риска прогрессии ХБП. По нашим данным мы могли констатировать значимое нарастание скорости падения СКФ при снижении гемоглобина ниже 90 г/л

гемоглобин (г/л)	N	Mean	Std. Deviation
<= 89	818	-1,27	3,574
90 - 99	1 196	-0,70	2,596
100 - 109	2 526	-0,62	2,834
110 - 119	3 571	-0,46	2,522
120 - 129	3 322	-0,44	2,722
130 - 139	2 388	-0,49	2,470
140+	2 554	-0,63	3,184
Total	16 375	-0,57	2,786



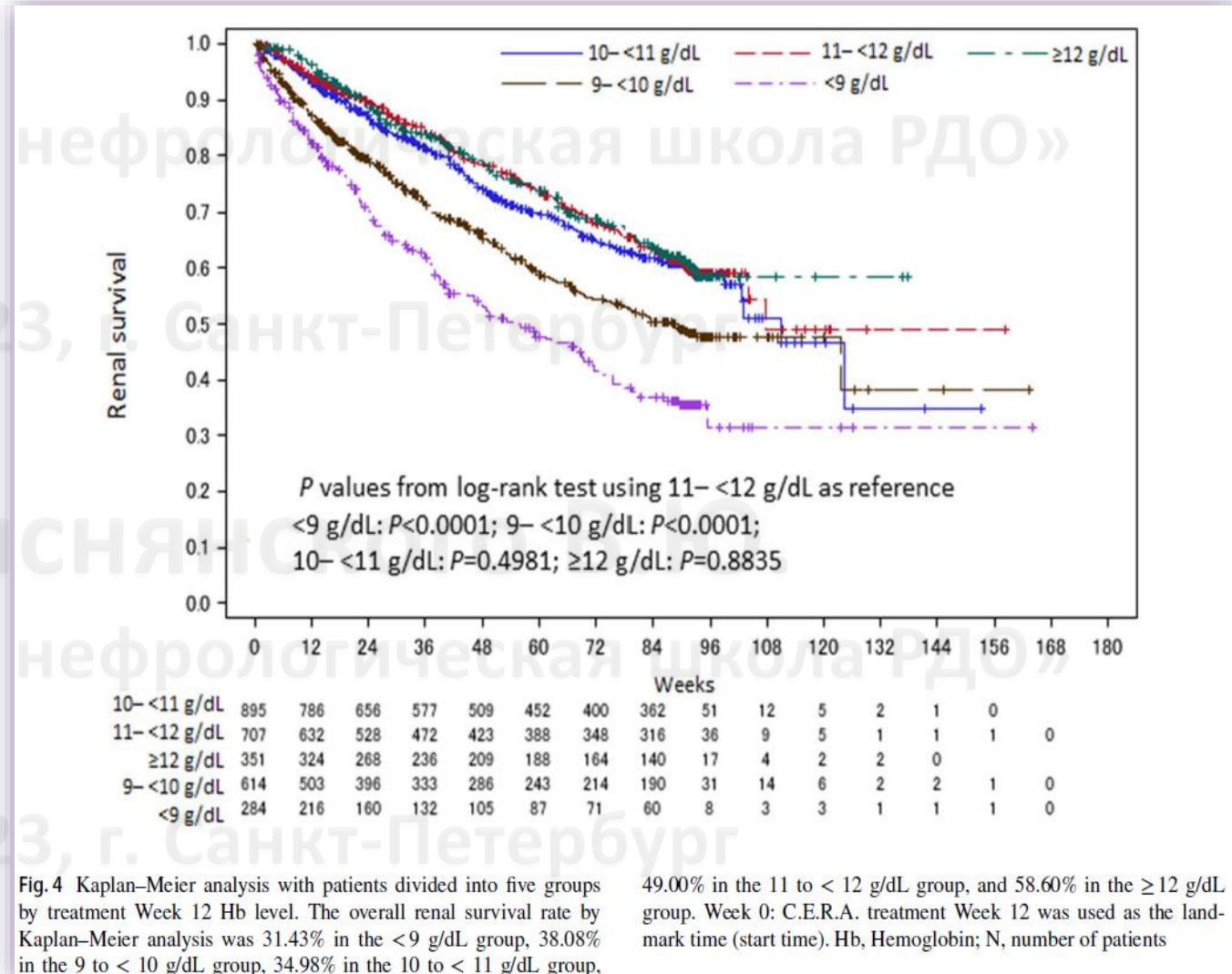
## Effect of achieved hemoglobin level on renal outcome in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients receiving epoetin beta pegol: MIRcerA CLinical Evidence on Renal Survival in CKD patients with renal anemia (MIRACLE-CKD Study)

Terumasa Hayashi<sup>1</sup> · Yukari Uemura<sup>2</sup> · Michiko Kumagai<sup>3</sup> · Masashi Kimpara<sup>3</sup> · Hiroyuki Kanno<sup>3</sup> · Yasuo Ohashi<sup>4</sup> · MIRACLE-CKD Study Group

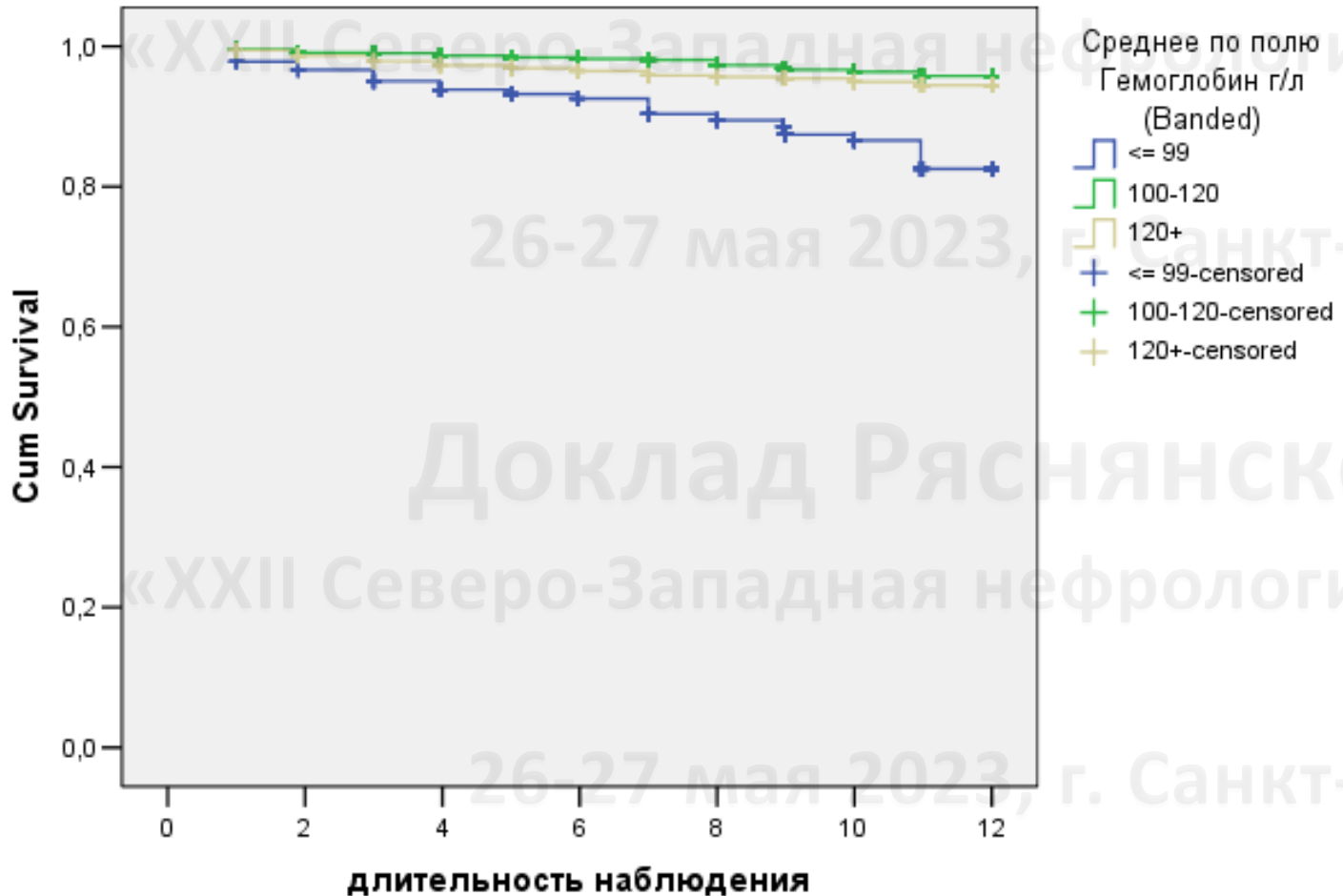
Received: 5 March 2018 / Accepted: 24 September 2018 / Published online: 5 October 2018  
© The Author(s) 2018

n=2851, многоцентровое проспективное  
обсервационное исследование  
Почечная выживаемость и отсутствие удвоения  
креатинина при лечении пегилированным  
эпоэтином бета (C.E.R.A.)  
37.57% при гемоглобине < 11 г/дл  
51.47% при гемоглобине ≥ 11 г/дл

# ПОЧЕЧНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ ДОСТИЖЕНИИ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ ГЕМОГЛОБИНА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ПЕГИЛИРОВАННЫМ ЭПОЭТИНОМ БЕТА



# Годичная выживаемость в зависимости от среднего уровня гемоглобина (n=3094). Данные группы компаний НефроМед



Case Processing Summary

гемогл	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
<= 99	508	77	431	84,8%
100-120	2062	79	1983	96,2%
120+	524	27	497	94,8%
Overall	3094	183	2911	94,1%

Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	103,349	2	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	98,731	2	,000

Test of equality of survival distributions for the different levels of Среднее по полю Гемоглобин г/л (Banded).

# Выводы

1. Анемия при ХБП чрезвычайно распространённая проблема, ассоциируемая не только со стадией ХБП, но и рядом клинических и демографических факторов, определяющих коморбидность
2. Риски ассоциируемые с анемией обязывают ее лечить

Доклад Ряснянского В.Ю.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

**Причины и патогенез анемии при ХБП**

Доклад Ряснянского В.Ю.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# СОСТАВЛЯЮЩИЕ НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ

Доклад Ряснянского В.Ю.

ХБП

Воспаление

Уремия

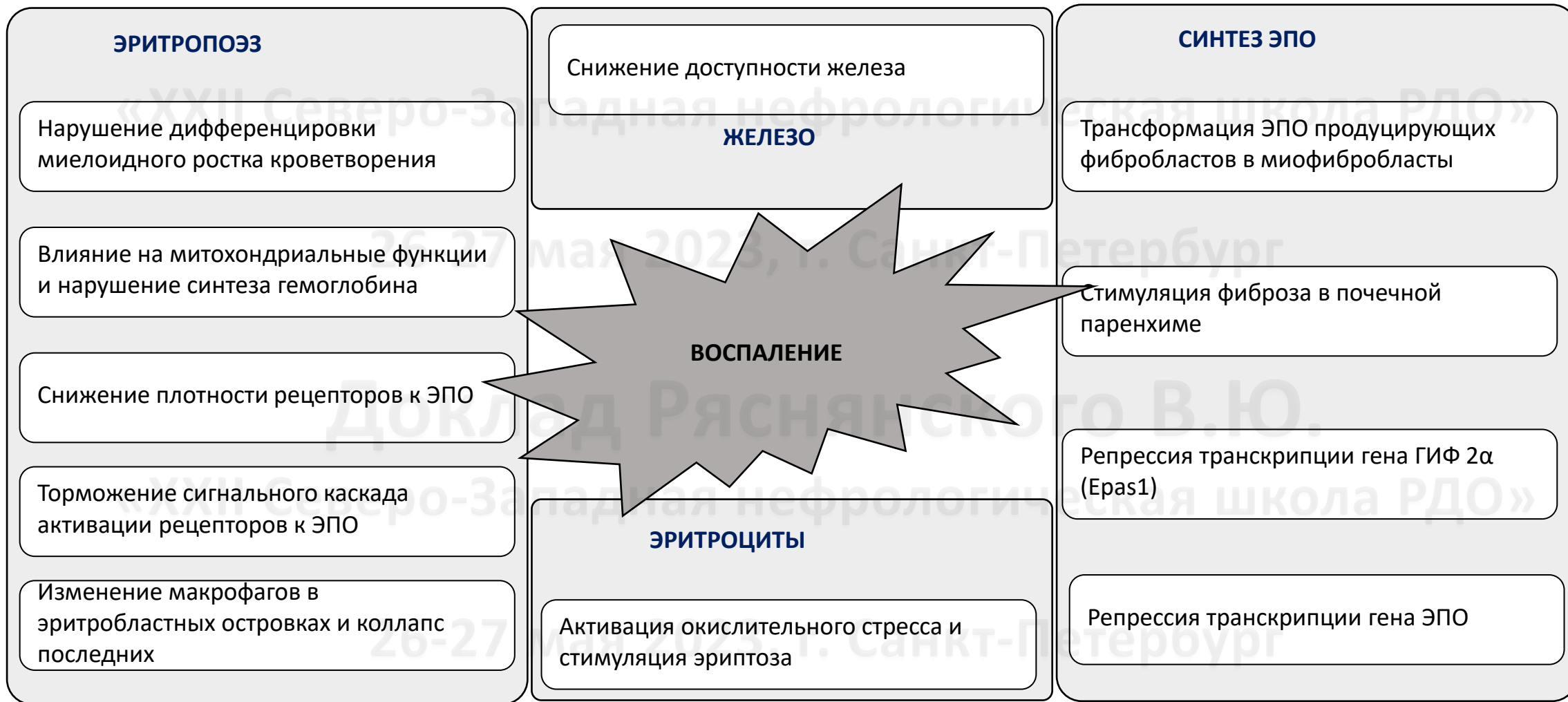
Эриптоз

Дефицит ЭПО

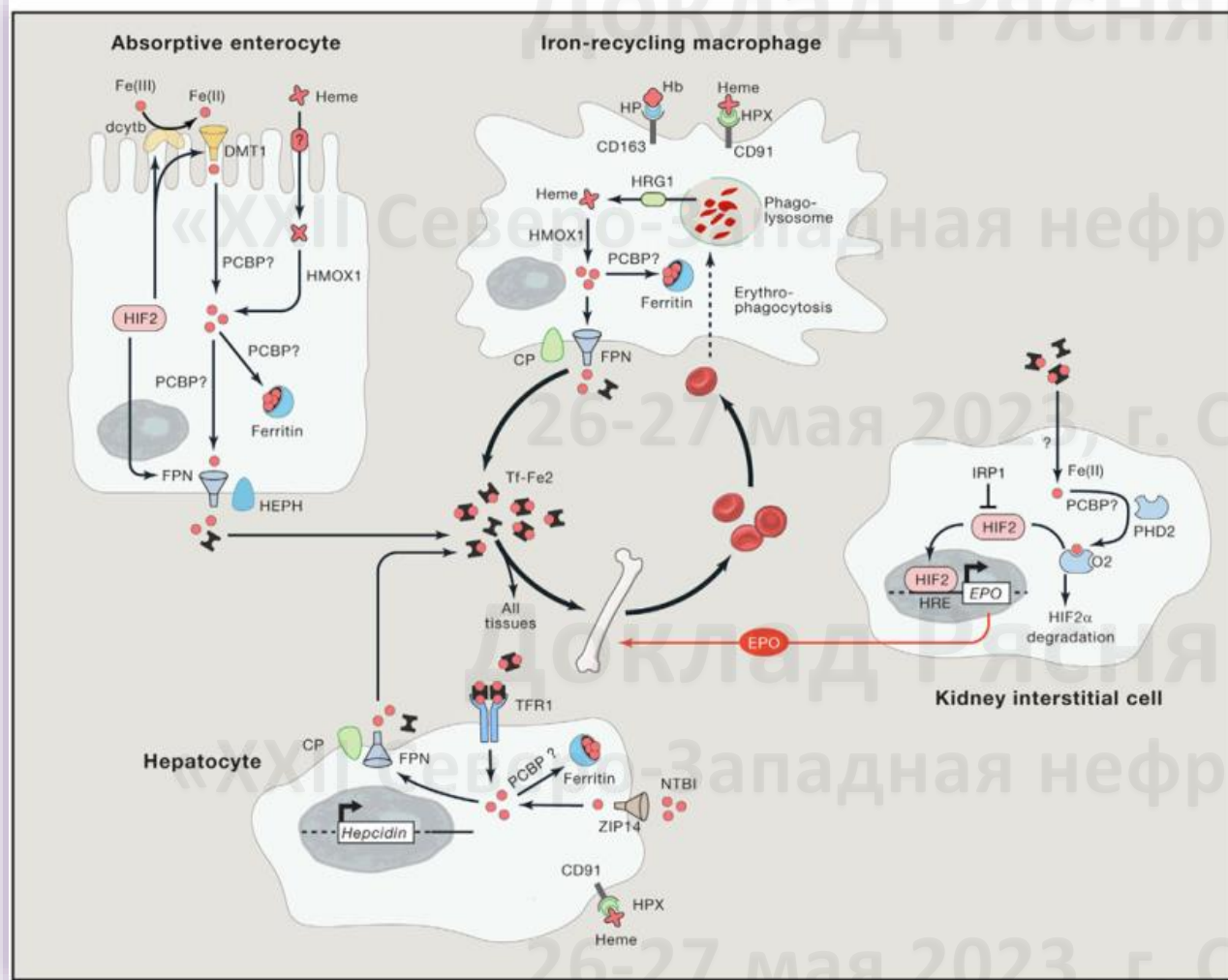
Блок железа



# Звенья патогенеза нефрогенной анемии, ассоциированные с воспалением



# ГОМЕОСТАЗ ЖЕЛЕЗА



Влияние ХБП на гомеостаз железа:

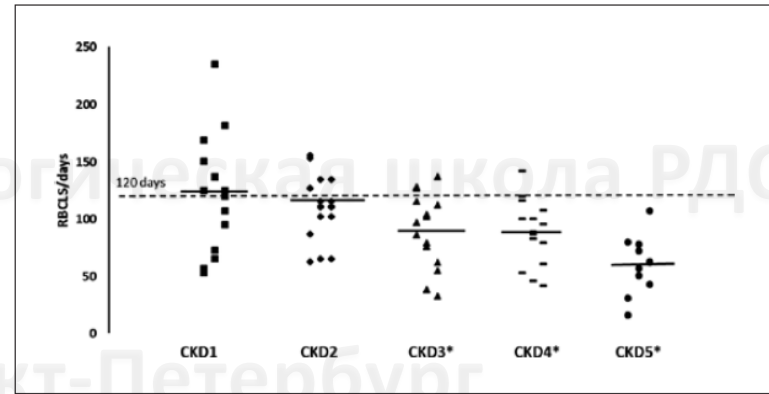
1. Снижение доступности через **гепсидиновый** механизм
2. Снижение выработки **эритроферрона** на фоне снижения ЭПО
3. Потеря железа при массивной **протеинурии**
4. Скрытые **ЖКТ** кровотечения на фоне уремии
5. Потери железа при проведении **гемодиализа**

# СНИЖЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХБП

Доклад Ряснянского В.Ю.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2022 г. Санкт-Петербург



**Fig. 1.** RBC lifespan across CKD stages. \* RBC lifespan is significantly shorter in stages 3, 4, and 5 than in stages 1 and 2 ( $p < 0.05$ ). RBC, red blood cell; CKD, chronic kidney disease.

**Table 1.** Renal anemia indicator data by CKD stage group

Indicator	CKD stage				
	1	2	3	4	5
Hb, g/L	134±16	146±20	122±23*	99±20*	99±19*
RBC lifespan, days	122±50	112±26	90±32*	88±28*	60±24*
EPO, IU/L	9.0±4.1	7.7±4.9	11.1±5.7	10.6±4.5	7.2±4.7
Ret/ $10^6 \mu\text{L}$	0.07 (0.05–0.07)	0.06 (0.05–0.09)	0.07 (0.04–0.1)	0.05 (0.04–0.07)	0.04 (0.03–0.05)*
Ferritin, ng/mL	99 (60–178)	161 (109–329)	283 (143–448)	149 (79–378)	203 (115–390)
Folic acid, ng/mL	10.2 (8.7–16.1)	13.4 (8.5–15.5)	14.2 (10.3–18.4)	15.6 (14.2–18.2)	15.6 (14.9–18.4)
Vitamin B12, pg/mL	402 (364–541)	434 (415–503)	517 (394–837)	540 (438–723)	509 (404–965)

\* Significantly shorter than CKD stage 1 ( $p < 0.05$ ).

RBC lifespan, serum EPO, and (Hb) data are means  $\pm$  SD. Serum ferritin, folic acid, vitamin B12, and Ret data are medians (interquartile ranges).

Hb, hemoglobin; CKD, chronic kidney disease; RBC, red blood cell; EPO, erythropoietin; Ret, reticulocyte count.

- Снижение длительности жизни эритроцитов с ХБПЗ
- Падение ретикулоцитов с ХБП5

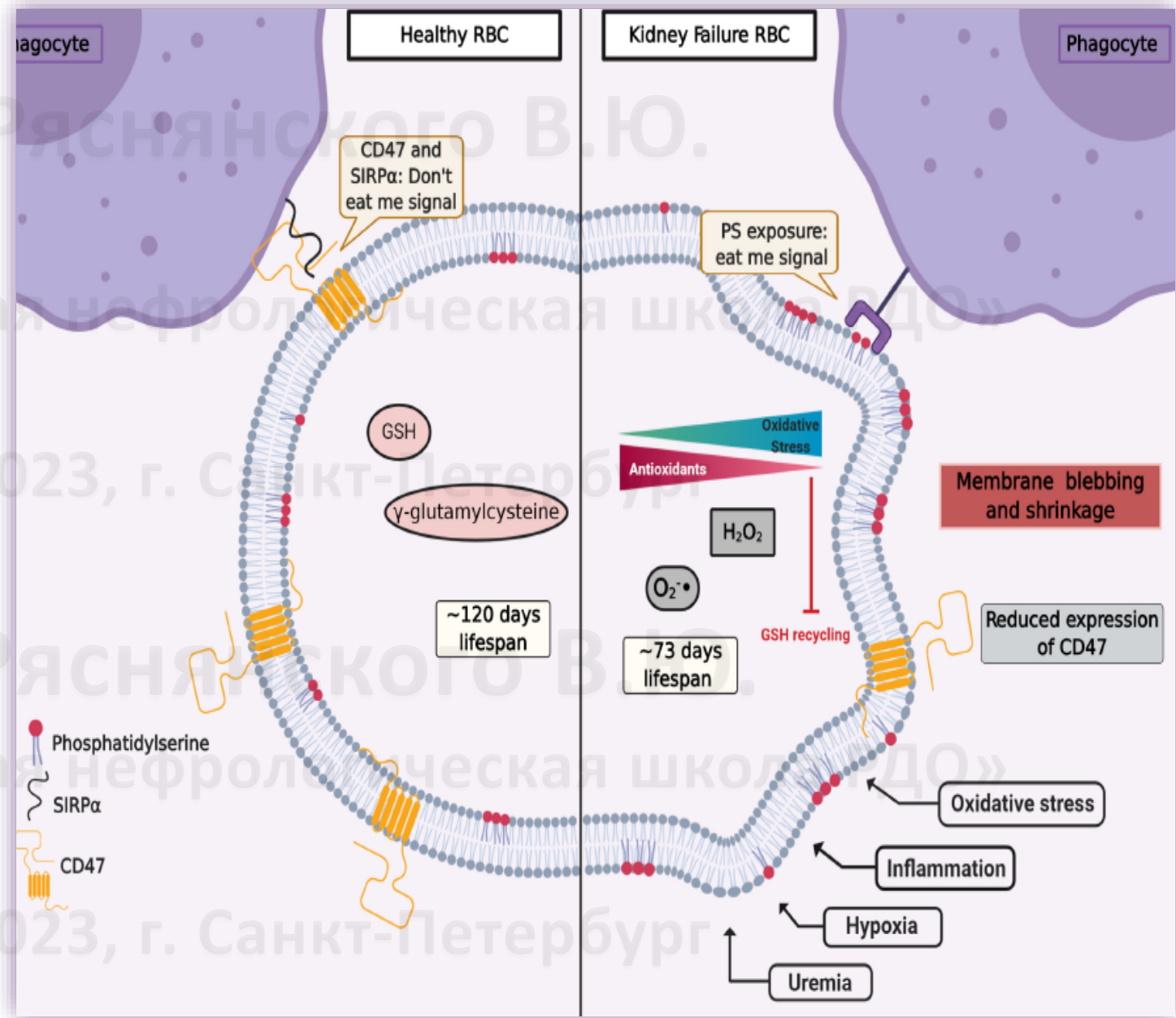
26-27 мая 2022 г. Санкт-Петербург

# ЭРИПТОЗ МЕХАНИЗМЫ

## Причины:

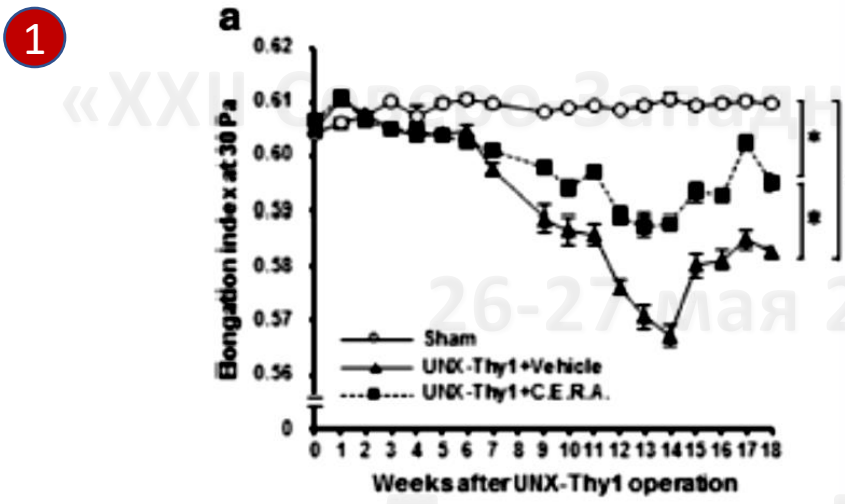
- ✓ Оксидативный стресс
- ✓ Воспаление
- ✓ Гипоксия
- ✓ Уремия

1. Нарушение регуляции ионных каналов
2. Накопление внутриклеточного кальция
3. Активация кальций-активируемых протеаз и разрушение цитоскелета
4. Нарушение реполяризации
5. Перемещение на поверхность фосфатидилсерина запускающего эритрофагоцитоз
6. Снижение экспрессии CD47 (снижающего риск эритрофагоцитоза)



Epoetin beta pegol for treatment of anemia ameliorates deterioration of erythrocyte quality associated with chronic kidney disease

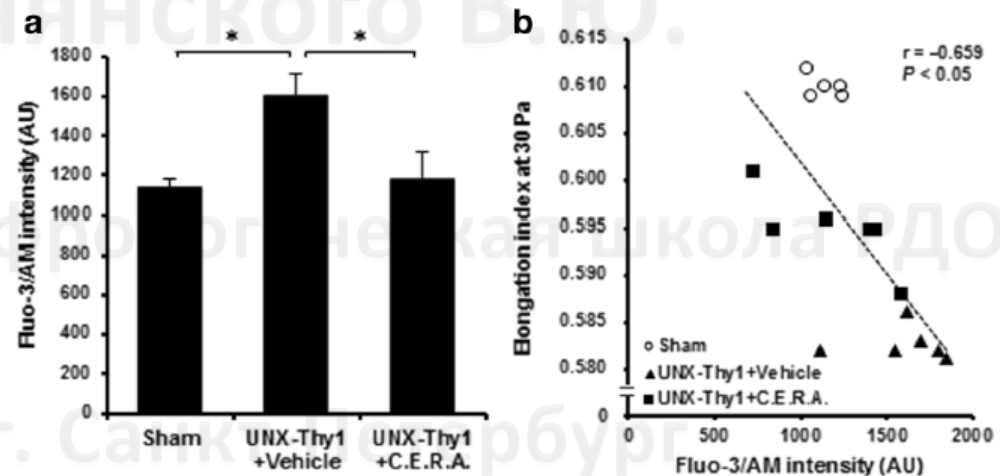
Ken Aizawa



**Fig. 3** Erythrocyte deformability. Erythrocyte deformability is shown as the value of the elongation index. **a** Compared with the stable erythrocyte deformability status in the Sham group, erythrocytes in the UNX-Thy1 + Vehicle group showed a significant deterioration of deformability. C.E.R.A. treatment in UNX-Thy1 group significantly improved erythrocyte deformability. **b** A significant negative correlation was observed between MCV and erythrocyte deformability. Values are shown as mean  $\pm$  SEM. \*,  $P < 0.05$  (a, two-way ANOVA followed by Tukey's test; b, Pearson's correlation test). Sham,  $n = 5$ ; UNX-Thy1 + Vehicle,  $n = 6$ ; UNX-Thy1 + C.E.R.A.,  $n = 6$

# ПЕГИЛИРОВАННЫЙ ЭПОЭТИН БЕТА И ЭРИПТОЗ

2

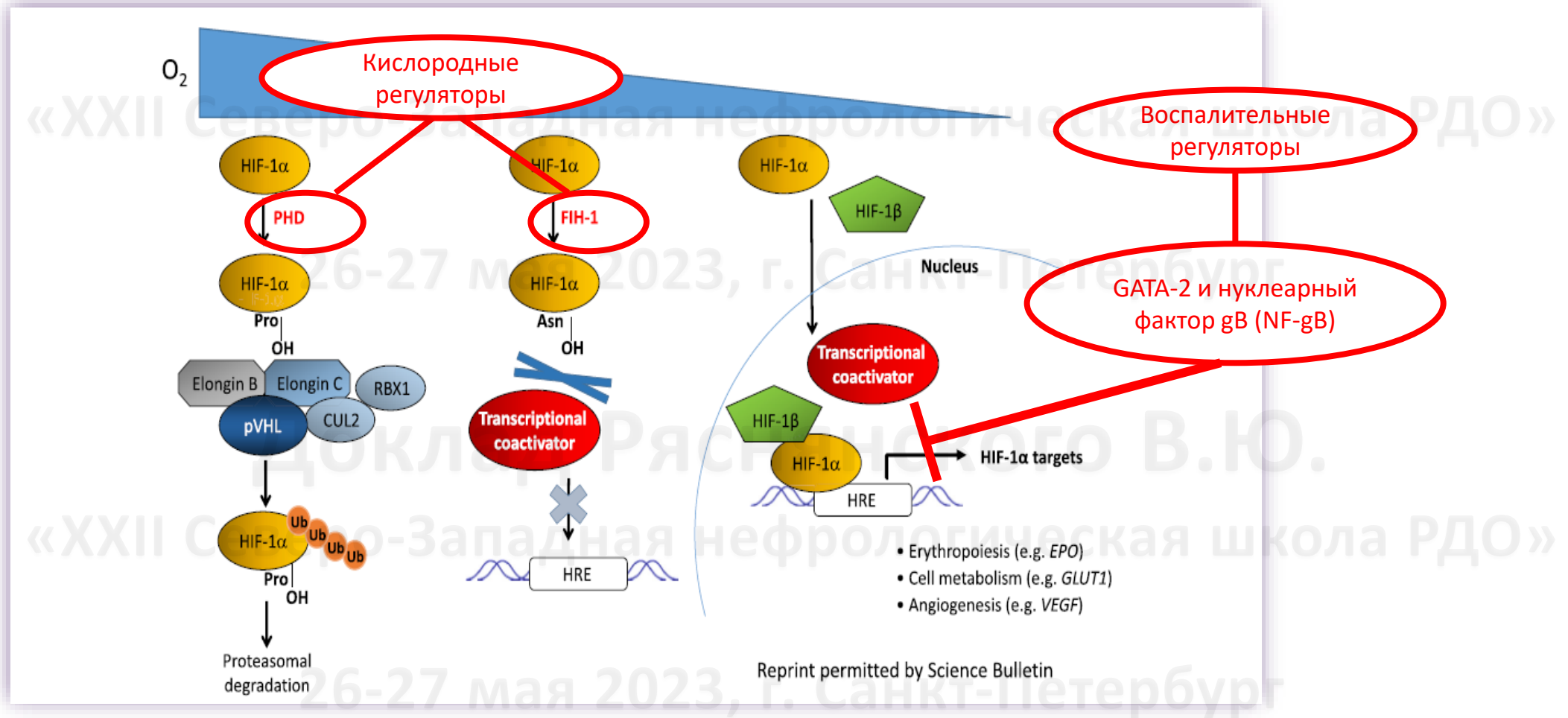


**Fig. 5** Intracellular calcium level in erythrocytes. **a** Intracellular calcium level as assessed by Fluo-3/AM intensity was significantly increased in erythrocytes in the UNX-Thy1 + Vehicle group compared with those in the Sham group. C.E.R.A. treatment in the UNX-Thy1 group significantly decreased intracellular calcium level to nearly the same level as in the Sham group. **b** A significant negative correlation was observed between intracellular calcium level in erythrocytes and erythrocyte deformability. Values are shown as mean  $\pm$  SEM. \*,  $P < 0.05$  (a, Tukey's test; b, Pearson's correlation test). Sham,  $n = 5$ ; UNX-Thy1 + Vehicle,  $n = 6$ ; UNX-Thy1 + C.E.R.A.,  $n = 6$

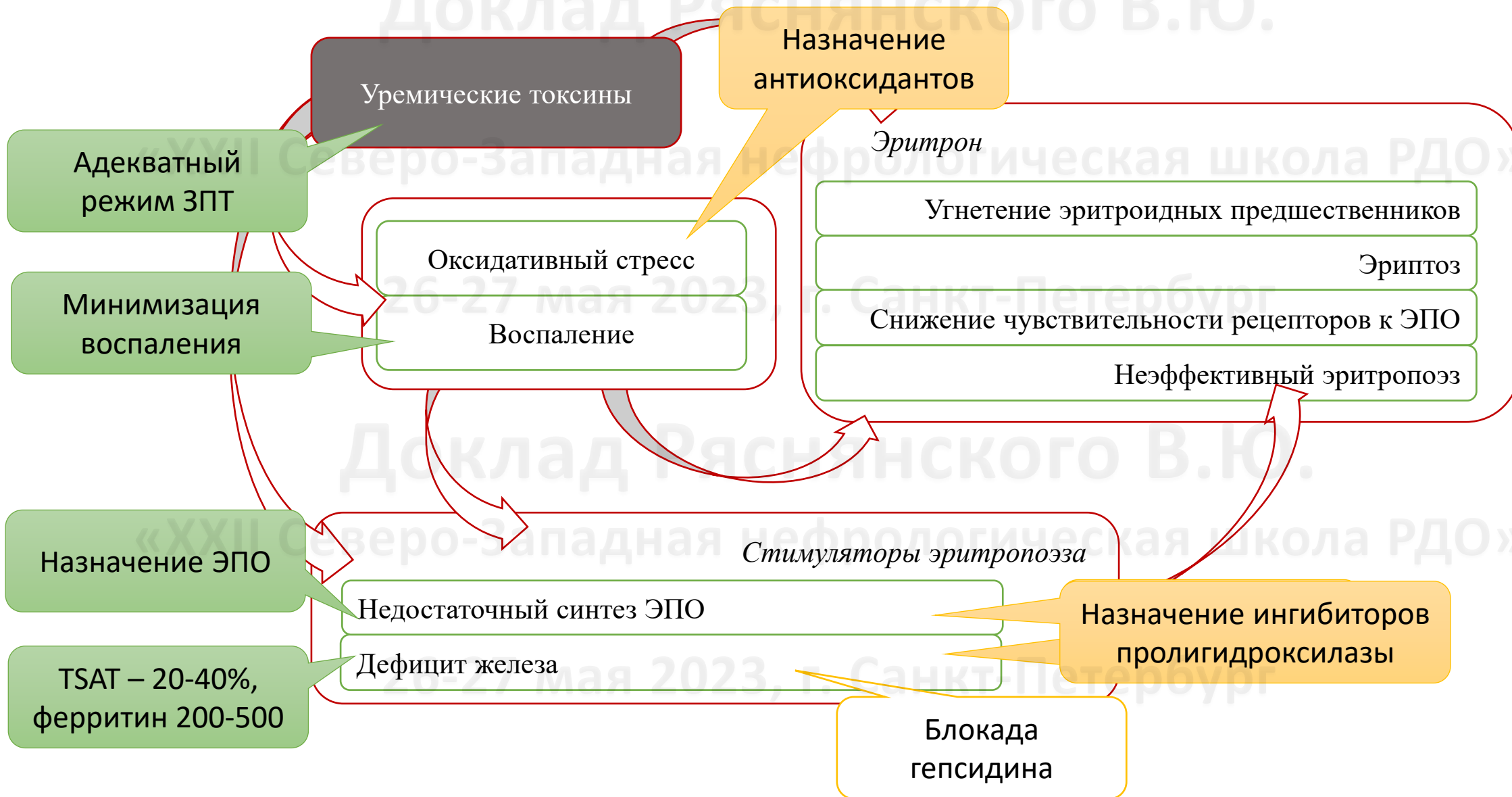
- 1 Стойкость к деформации эритроцитов у крыс прогрессивно снижалась при ХБП. При назначении С.Е.Р.А. в дозах позволяющих адекватно контролировать гемоглобин эти нарушения были частично обратимы.
- 2 Внутриклеточный кальций повышающийся при ХБП(ключевое звено эриптоза) под действием С.Е.Р.А. нормализовался

# СХЕМА РЕГУЛЯЦИИ HIF-1A В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УСЛОВИЙ НОРМО- ИЛИ ГИПОКСИИ

Доклад Ряснянского В.Ю.



# Патогенез развития нефрогенной анемии и методы коррекции



# Выводы

1. Анемия при ХБП чрезвычайно распространённая проблема, ассоциируемая не только со стадией ХБП, но и рядом клинических и демографических факторов
2. Риски ассоциируемые с анемией обязывают ее лечить
3. Патогенез анемии при ХБА - имеет многофакторный характер, в котором дефицит эритропоэтина изначально вторичен



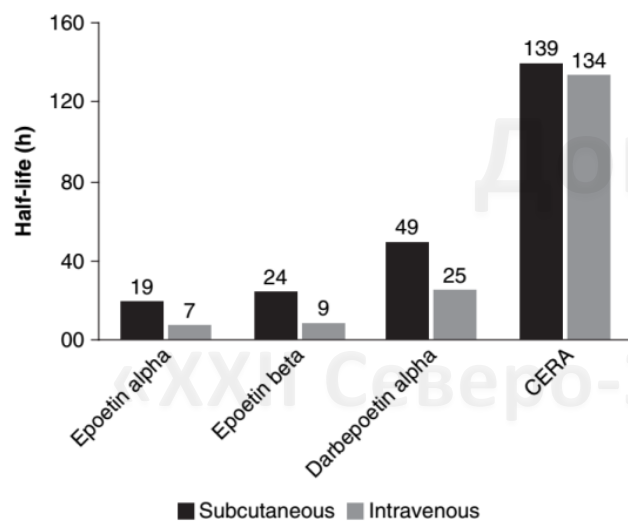


Figure 1. Half-life of epoetin alpha and beta [56], darbepoetin [57] and CERA [30].

Действующее вещество	Период полувыведения (ч)	
	M ± m	
	В/в	П/к
Эпоэтин альфа <sup>2</sup>	6.8 ± 0.6	19.4 ± 2.5
Эпоэтин бета <sup>2</sup>	8.8 ± 0.5	24.2 ± 2.6
Дарбопоэтин альфа <sup>3</sup>	25.3 ± 2.2	48.8 ± 5.2
CERA <sup>1</sup>	133 ± 9.8	137 ± 21.9

## МЕСТО ПЕГИЛИРОВАННОГО ЭПОЭТИНА БЕТА В ЛЕЧЕНИИ НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ

<sup>1</sup>Dougherty et al 2004

<sup>2</sup>Halstenson et al 1991

<sup>3</sup>Macdougall et al 1999

Topf 2008

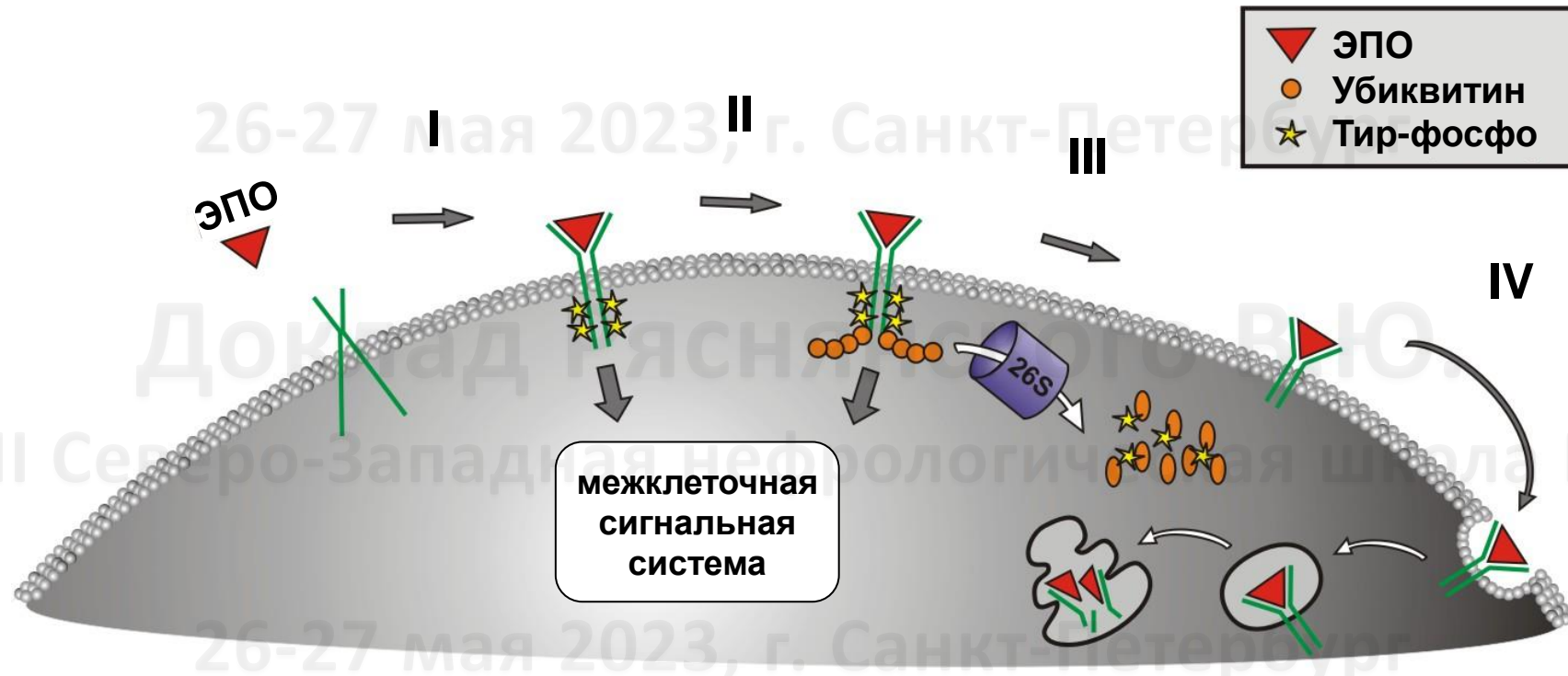
# Выделение ЭПО человека и синтез рчЭПО

- **1977** Takaji Miyake, Charles Kung, and Eugene Goldwasser выделили и очистили человеческий эритропоэтин из мочи больных апластической анемией
- **1983** две группы ученых (под руководством Fu-Kuen Lin и Kenneth Jacobs), клонировали и экспрессировали ген человеческого ЭПО клетках яичника китайского хомячка, что позволило получить рчЭПО
- **1986** Joseph W. Eschbach с коллегами в США, Christopher G. Winearls с коллегами в Англии показали, что рчЭПО может корректировать анемию при ХБП
- **1989** первый рекомбинантный человеческий эритропоэтин получил разрешение FDA для лечения нефрогенной анемии

# Активация рецептора эритропоэтином

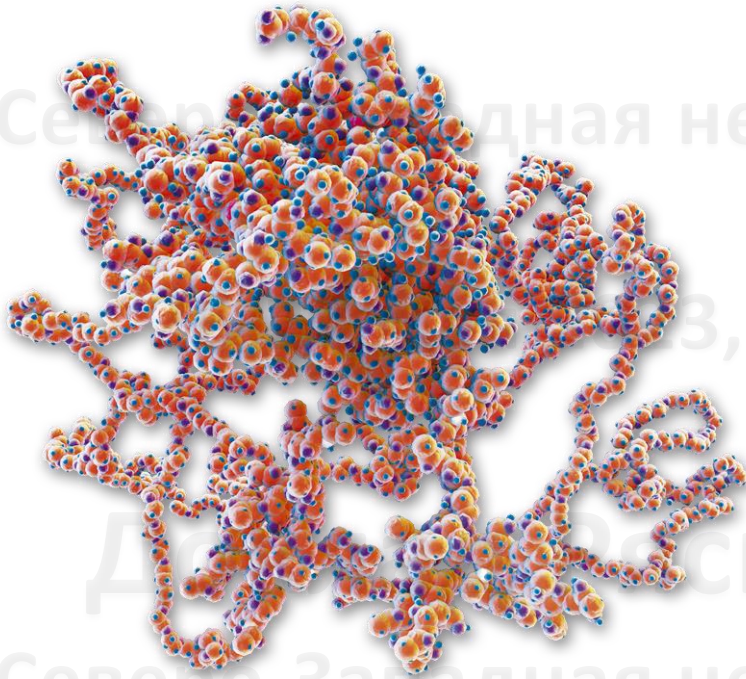
Доклад Ряснянского В.Ю.

Комплекс ЭПО/ЕРО-R интернализуется и подвергается протеолитической деградации



# C.E.R.A. -

## активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия



**Молекулярная масса  
~60 000 Да**

*На изображении представлена  
возможная структура C.E.R.A. с точки зрения художника*

- C.E.R.A. — первый активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия для лечения анемии

- химически синтезированный
- наличие амидных связей между N-концевой аминогруппой или ε-аминогруппой лизина, и метоксиполиэтиленгликольбутановой кислотой.

# ОБЫЧНЫЕ ВОПРОСЫ ПРИ ВЫБОРЕ ПРЕПАРАТА

1. Безопасность
2. Эффективность
3. Практические вопросы применения –кому и как (конвертация)
4. Удобство
5. Стоимость

# С.Е.Р.А. В Программу исследований III фазы включено > 2300 пациентов

Название исследования	ARCTOS	AMICUS	MAXIMA	PROTOS	STRIATA	RUBRA
Номер исследования	BA 16738	BA 16736	BA 16739	BA 16740	BA 17283	BA 17284
Публикации	Macdougall I et al. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:337-347	Klinger M et al. Am J Kidney Dis 50:989-1000	Levin N et al. Lancet 2007; 370: 1415–21	Sulowicz W et al. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2: 37-646	Canaud B et al. Nephrol Dial Transplant. 2008 Nov;23(11):3654-61	Spinowitz B et al. Am J Nephrol 2008;28:280–289
Условия	Корректирующая — п/к Не на диализе	Корректирующая — в/в Диализ	Поддерживающая — в/в Диализ	Поддерживающая — п/к Диализ	Поддерживающая — в/в Диализ	Поддерживающая терапия — в/в / п/к Диализ
Частота введения препарата	Корр.: 1 р./2 нед. Поддерж.: 1 р./2 нед., 1 р./мес.	Корр.: 1 р./2 нед. Поддерж.: 1 р./2 нед., 1 р./мес.	1 р./2 нед., 1 р./мес.	1 р./2 нед., 1 р./мес.	1 р./2 нед.	1 р./2 нед.
Препарат сравнения	Дарбэ 1 р./нед.	Эпо 3 р./нед.	Эпо 1–3 р./нед.	Эпо 1–3 р./нед.	Дарбэ 1 р./нед., 1 р./2 нед.	Эпо 1–3 р./нед.
Количество пациентов	324	182	673	572	313	336
Продолжительность	53 нед.	53 нед.	53 нед.	53 нед.	53 нед.	37 нед.
Целевой Hb *	11–13 г/дл	11–13 г/дл	10,5–13,0 г/дл	10,0–13,5 г/дл	10,0–13,5 г/дл	10,0–13,5 г/дл

\* Примечание: во время исследования были рекомендованы более высокие целевые показатели Hb по сравнению с действующими клиническими рекомендациями

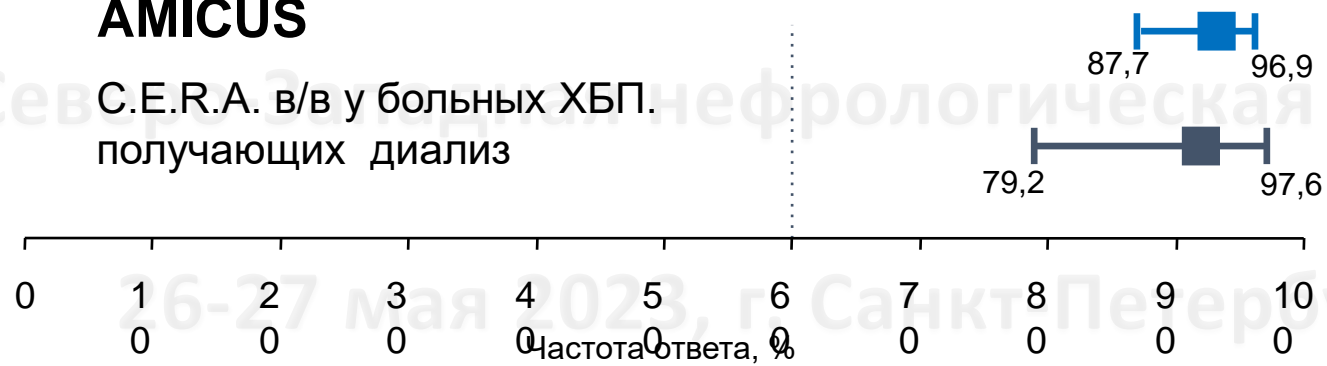
1 р./2 нед. — один раз в две недели; 1 р./мес. — один раз в месяц.

# Коррекция анемии: высокая частота ответа при введении С.Е.Р.А. в/в и п/к

Доклад Ряснянского В.Ю.

## AMICUS

С.Е.Р.А. в/в у больных ХБП, получающих диализ

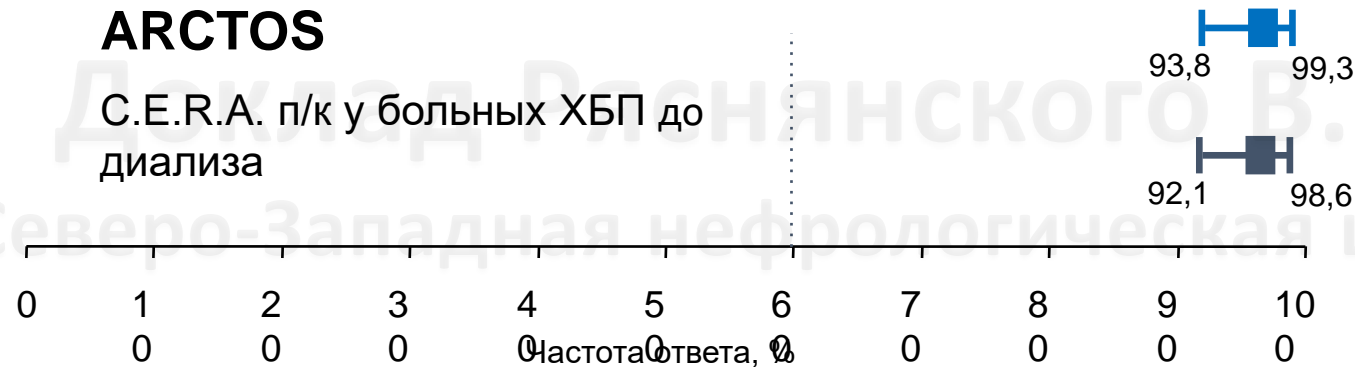


С.Е.Р.А. 1  
р./2 нед.  
(n = 135)  
Эпоэтин 3  
р./нед.  
(n = 46)

ITT-популяция

## ARCTOS

С.Е.Р.А. п/к у больных ХБП до диализа



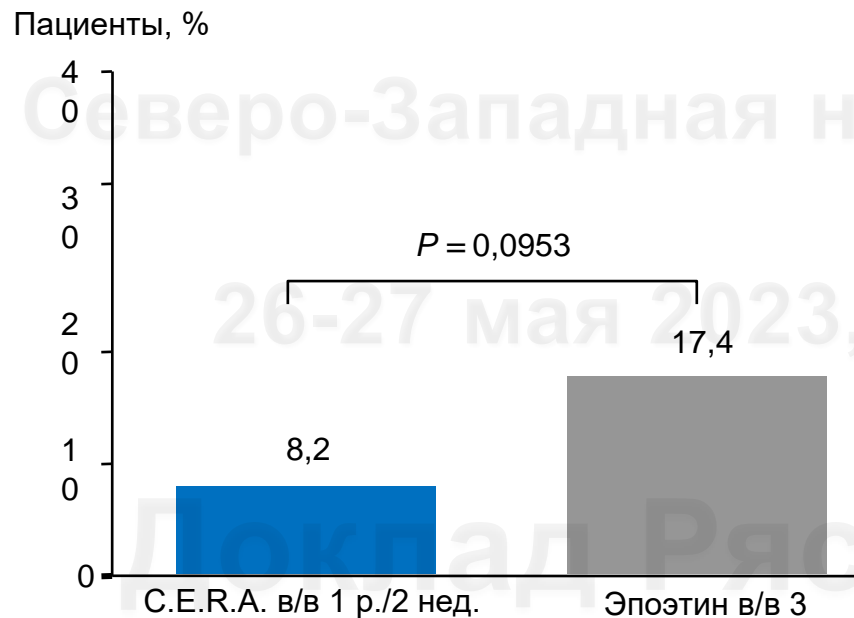
С.Е.Р.А. 1  
р./2 нед.  
(n = 162)  
Дарбэпоэтин  
альфа 1 р./нед.  
(n = 162)

Критерии ответа: повышение Hb  $\geq 1$  г/дл по сравнению с исходным значением Hb  $\geq 11$  г/дл в период коррекции без переливания эритроцитарной массы

Hb — гемоглобин; в/в — внутривенно; 1 р./2 нед. — один раз в две недели; 1 р./нед. — один раз в неделю; п/к — подкожно; 3 р./нед. — три раза в неделю.

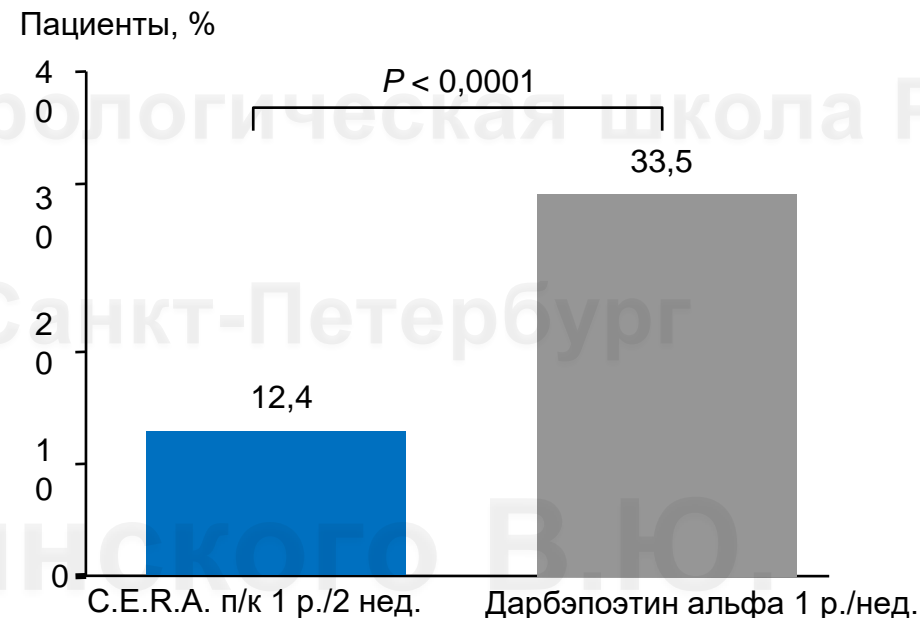
Klinger et al. *Am J Kidney Dis.* 2007;50:989-1000; Macdougall et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:337-347.

# С.Е.Р.А. Коррекция анемии: у меньшего количества пациентов зарегистрирован уровень Hb > 13 г/дл в первые 8 недель терапии



**AMICUS**

С.Е.Р.А. в/в у больных ХБП на диализе



**ARCTOS**

С.Е.Р.А. п/к у больных ХБП без диализа

ИТТ-популяция  
Данные за первые  
8 недель  
исследований

Примечание: во время исследования были рекомендованы более высокие целевые показатели Hb по сравнению с действующими клиническими рекомендациями

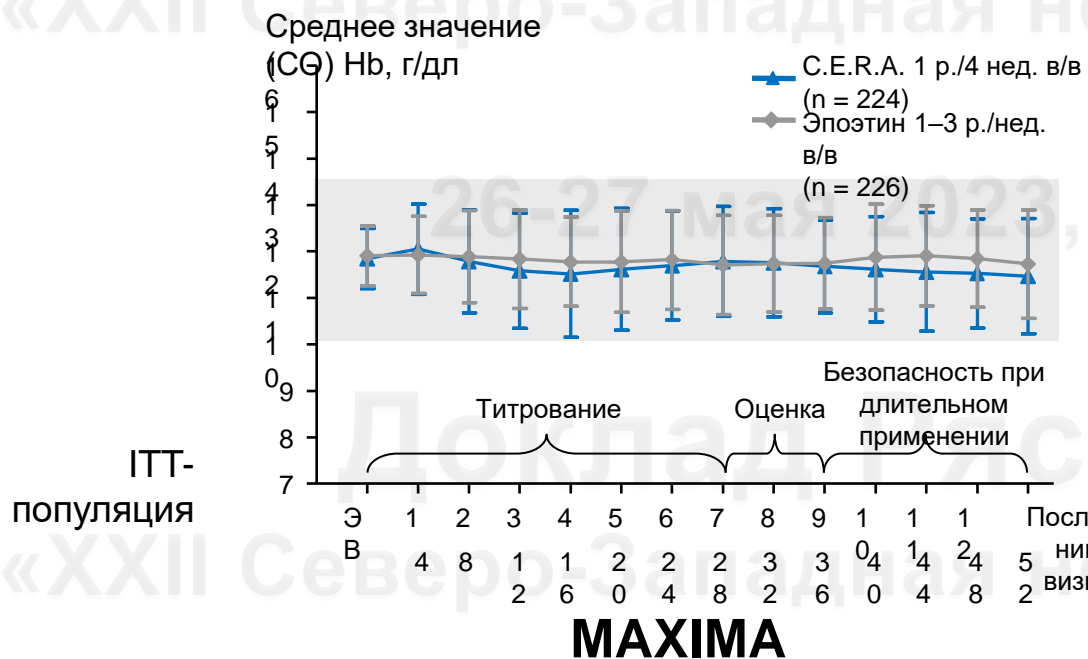
Hb — гемоглобин; в/в — внутривенно; 1 р./2 нед. — один раз в две недели; 1 р./нед. — один раз в неделю; п/к — подкожно; 3 р./нед. — три раза в неделю.

Klinger et al. *Am J Kidney Dis.* 2007;50:989-1000; Macdougall et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:337-347.

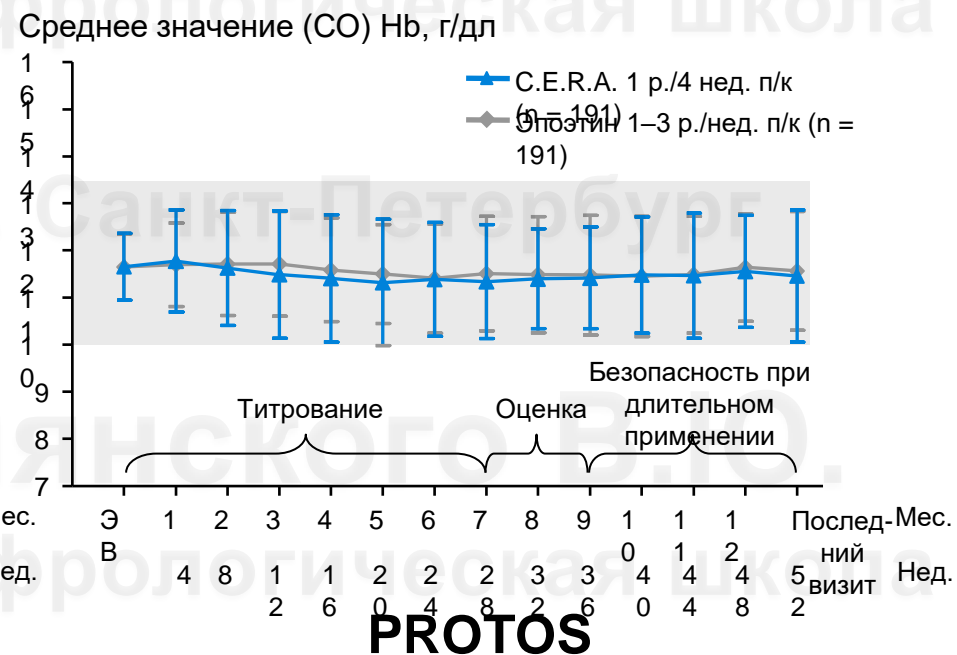


# Поддерживающая терапия: С.Е.Р.А. в/в и п/к 1р./мес. обеспечивает стабильный и устойчивый контроль Hb

Исследования MAXIMA и PROTOS: включенные пациенты были стабильны при применении эпоэтина альфа или бета на этапе включения



С.Е.Р.А. в/в у больных ХБП на диализе



С.Е.Р.А. п/к у больных ХБП на диализе

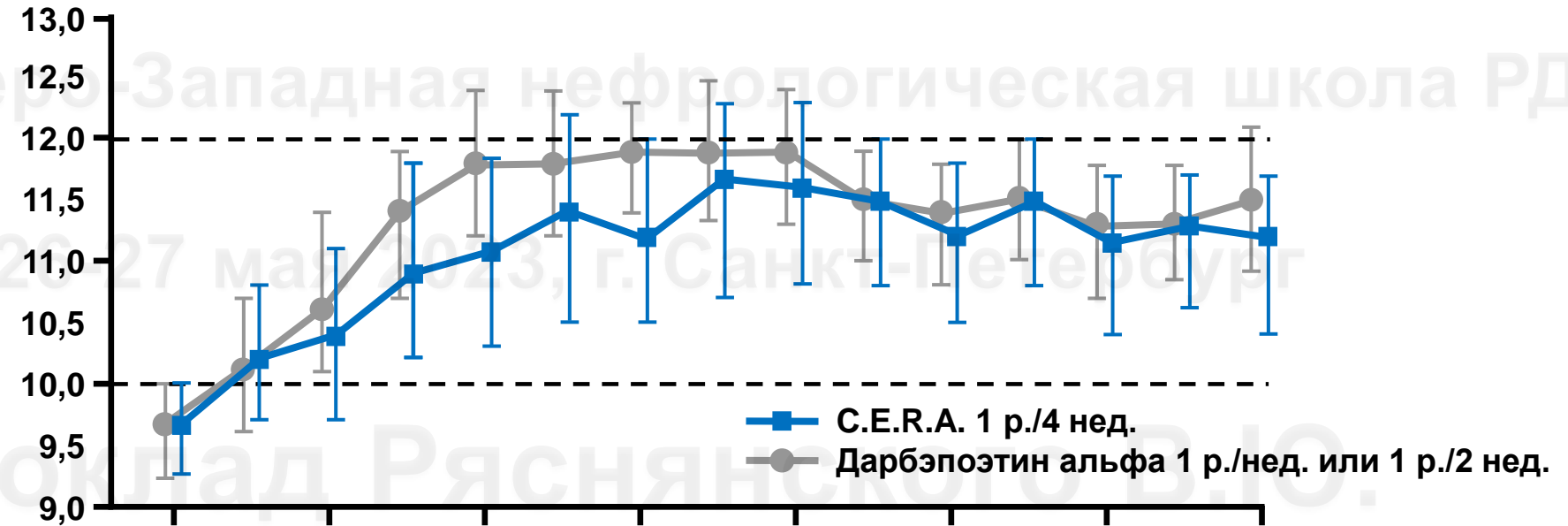
Примечание: во время исследования были рекомендованы более высокие целевые показатели Hb по сравнению с действующими клиническими рекомендациями

Hb — гемоглобин; в/в — внутривенно; 1 р./4 нед. — один раз в четыре недели; 1 р./нед. — один раз в неделю; п/к — подкожно; 3 р./нед. — три раза в неделю.

**CORDATUS: С.Е.Р.А. при п/к введении 1р/4 нед обеспечивает плавное и устойчивое повышение уровня Hb по сравнению с дарбэпоэтином альфа 1 р./нед. или 1 р./2 нед. (первичные додиализные).**

Доклад Ряснянского В.Ю.

Медиана (МКР) Hb,  
г/дл



Исходный	4	8	12	16	20	24	28
С.Е.Р.А. 1 р./4 нед. (n)	153	149	148	149	144	142	140
Дарбэпоэтин альфа 1 р./нед. или 1 р./2 нед. (n)	154	148	147	145	145	140	136

Концентрация гемоглобина повышалась на 0,23 г/дл в неделю по сравнению с 0,28 г/дл в неделю в исследовании С.Е.Р.А. и дарбэпоэтина альфа соответственно в течение первых 6 недель

## A threshold trajectory was revealed by isolating the effects of hemoglobin rate of rise in anemia of chronic kidney disease

Gregory Fusco, Ali Hariri, Carlos Vallarino, Ajay Singh, Peter Yu and Lesley Wise

*Ther Adv Drug Saf*  
2017, Vol. 8(10) 305–318  
DOI: 10.1177/  
2042098617716819  
© The Author(s). 2017.  
Reprints and permissions:  
[http://www.sagepub.co.uk/  
journalsPermissions.nav](http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)

**Table 5a.** Hazard ratios throughout milestones [comparing trajectories B (slow), C' (medium) and D' (fast)].

Comparison trajectory	Reference trajectory	Milestone	Hb milestone range	HR	95% CI	p value
B (slow)	D' (fast)	–	–	0.20	[0.11, 0.39]	<0.0001
B (slow)	C' (medium)	–	–	0.34	[0.19, 0.62]	0.0004
C' (medium)	D' (fast)	–	–	0.60	[0.42, 0.85]	0.005

Hb, hemoglobin; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

### Abstract

**Background:** To assess cardiovascular risk among various hemoglobin (Hb) rates of rise (RoR) in chronic kidney disease (CKD) patients with anemia who have initiated therapy with erythropoiesis stimulating agents (ESAs).

**Methods:** Observational cohort of CKD patients initiating ESA therapy from the Centricity® database, 1990–2011. Proportional hazards models tested the hypothesis that a slower Hb RoR ( $0 < \text{g/dl/month} \leq 0.125$ ) is associated with a lower cardiovascular (CV) incidence [composite of fatal/nonfatal myocardial infarction (MI) and stroke] compared with faster RoR ( $0.125 < \text{g/dl/month} \leq 2.0$ , and  $>2.0 \text{ g/dl/month}$ ).

**Results:** A total of 9220 patients receiving ESAs were followed for an average of 3.1 years. Slow (group B) RoR versus medium (group C') and fast (group D') RoR in Hb, throughout all Hb milestones, was associated with lower risk of the composite endpoint [B (slow) versus D' (fast) [hazard ratio (HR) = 0.20 (0.11, 0.39),  $p < 0.0001$ ]; B versus C' (medium) [HR = 0.34 (0.19, 0.62),  $p = 0.0004$ ], and C' versus D' [HR = 0.60 (0.42, 0.85),  $p = 0.005$ ]]. Within achieved Hb milestones, HRs were: B versus D' at milestone  $\geq 14.1 \text{ g/dl}$  [HR = 0.17 (0.05, 0.56);  $p = 0.004$ ] and at milestone 12.6–14.0 [HR = 0.18 (0.07, 0.46),  $p = 0.0004$ ].

**Conclusion:** Rapid Hb rise is associated with adverse CV outcomes, with markedly lower risk for rates below a threshold trajectory of 0.125 g/dl/month, even with complete correction.

# Поддерживающая терапия: сопоставимая переносимость С.Е.Р.А. и эпоэтинов короткого действия

## MAXIMA <sup>1</sup>

Наиболее частые нежелательные явления (НЯ)

С.Е.Р.А. каждые 4 недели в/в (n = 220)

Эпоэтин 1–3 р./нед. в/в (n = 225)

Диарея	12 %	13 %
Назофарингит	18 %	11 %
Артериальная гипертензия	13 %	16 %
Тромбоз артериовенозного протеза	12 %	14 %
Инфекция верхних дыхательных путей	14 %	11 %
Головная боль	8 %	11 %
Задержка жидкости	10 %	8 %
Мышечные спазмы	9 %	11 %

## PROTOS <sup>2</sup>

Наиболее частые НЯ

С.Е.Р.А. каждые 4 недели п/к (n = 190)

Эпоэтин 1–3 р./нед. п/к (n = 191)

Артериальная гипертензия	16 %	13 %
Процедурная гипотензия	15 %	10 %
Назофарингит	10 %	9 %
Головная боль	11 %	10 %

НЯ, зарегистрированные у  $\geq 10$  % пациентов в популяциях исследования безопасности MAXIMA и PROTOS

В/в — внутривенно; 1 р./4 нед. — один раз в четыре недели; 1 р./нед. — один раз в неделю; п/к — подкожно; 3 р./нед. — три раза в неделю.

Доклад Ряснянского В.Ю.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# **ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ПОСЛЕ РЕГИСТРАЦИИ**

**ВН21260**

Доклад Ряснянского В.Ю.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

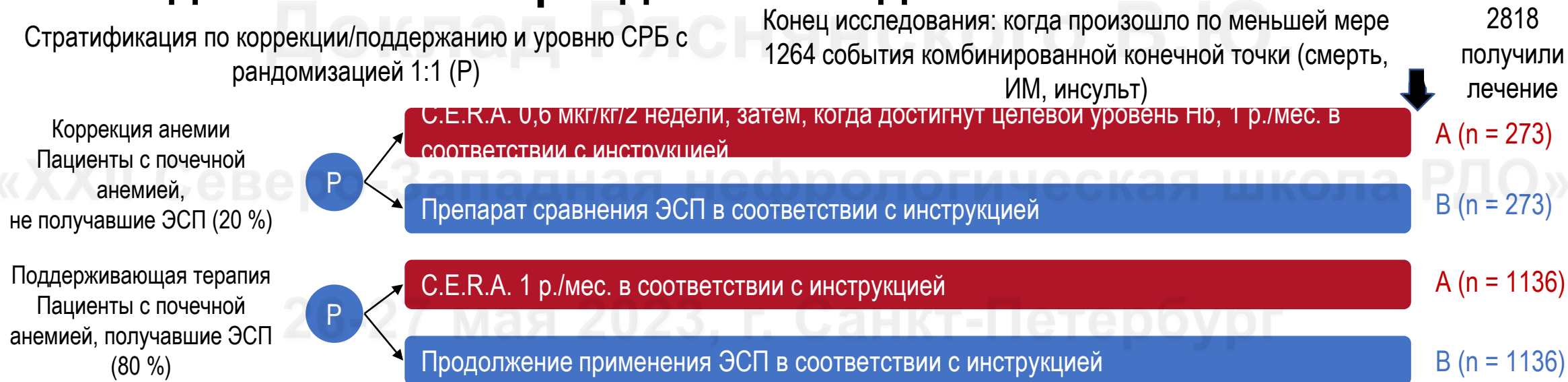
26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# Опорные исследования не выявили различий по профилю безопасности между С.Е.Р.А. и препаратами сравнения ЭСП, но...

- В более поздних клинических исследованиях наблюдался дисбаланс сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, получавших С.Е.Р.А., по сравнению с препаратами сравнения <sup>1</sup>
- Основываясь на этих выводах, FDA и EMA поручили провести исследование сердечно-сосудистой безопасности после утверждения в рамках плана управления рисками для С.Е.Р.А.
- Пострегистрационное исследование безопасности (PASS, ВН21260, [NCT00773513](#)) было проведено для определения того, не уступает ли С.Е.Р.А. препаратам сравнения, эпоэтину альфа/бета и дарбэпоэтину альфа, в отношении смертности от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с анемией и запущенной или терминальной стадией хронического заболевания почек (пациенты на диализе и те, кто не получает заместительную почечную терапию)

<sup>1</sup> Mircera European Public Assessment Report: Scientific Discussion. European Medicines Agency  
([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Scientific\\_Discussion/human/000739/WC500033669.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000739/WC500033669.pdf))

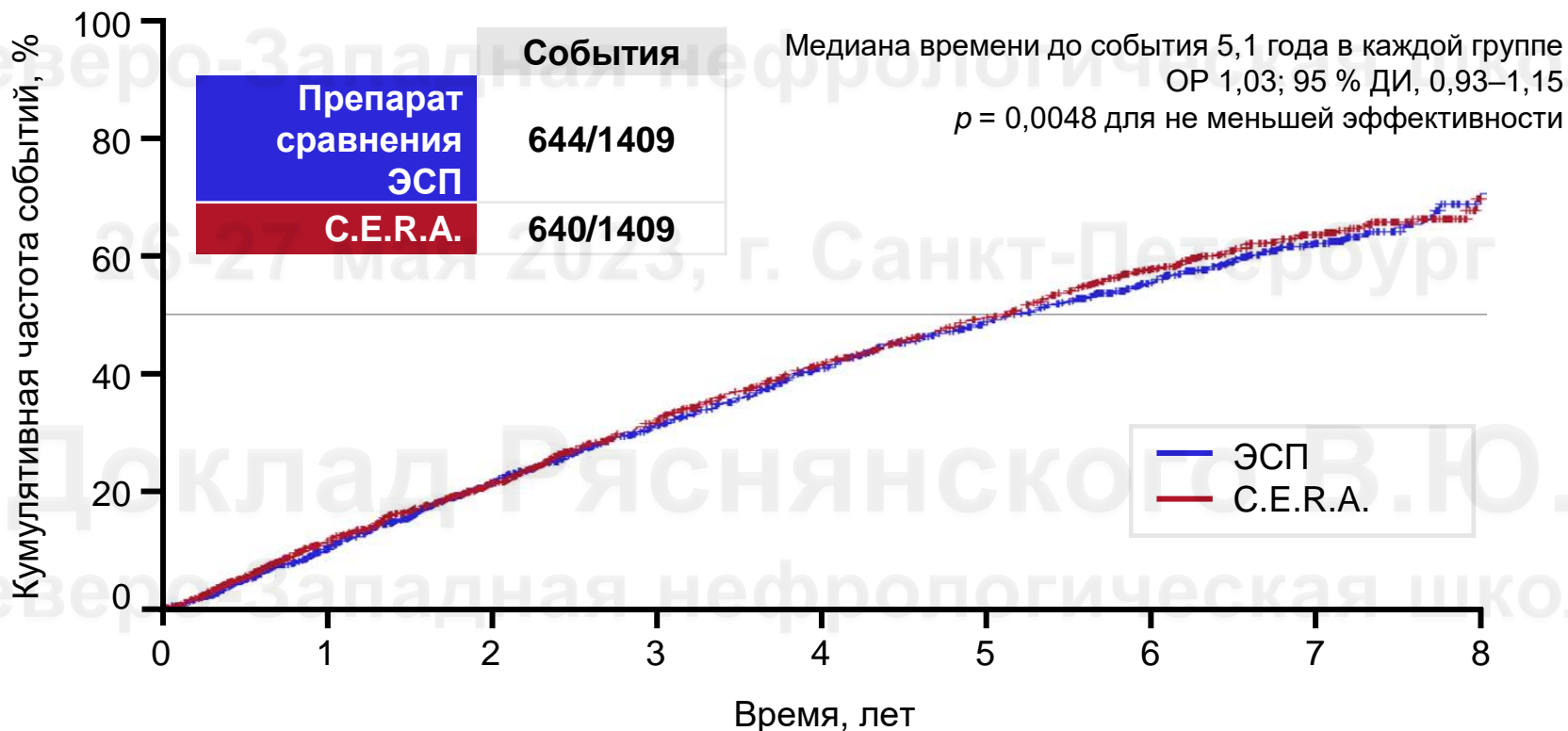
# PASS — это исследование не меньшей эффективности с самым длительным периодом наблюдения



- Многоцентровое рандомизированное открытое исследование не меньшей эффективности
  - Не меньшую эффективность определяли по **верхней границе двустороннего 95 % ДИ ОР < 1,20 (нескорректированные ОР для разницы между группами)**
- Первичная конечная точка: комбинированная конечная точка сердечно-сосудистой заболеваемости (ИМ или инсульт без летального исхода) и смертности от всех причин
  - *Все события, рассмотренные комитетом по экспертной оценке конечных точек, не допущенным к рандомизационным кодам*
- Вторичные конечные точки: отдельные компоненты первичной конечной точки
- Вторичные цели: ЖК кровотечение, тромбозэмболические явления, парциальная красноклеточная аплазия
- Запланированные сроки: 30 месяцев набора, 18 месяцев лечения для достижения необходимого количества событий
- Исследование PASS, в которое было включено 2825 пациентов в 186 центрах в 27 странах в период с 12 декабря 2008 года по 9 ноября 2011 года с датой прекращения базы данных 16 ноября 2017 года, является самым длительным по продолжительности последующего наблюдения из всех исследований лечения анемии при хроническом заболевании почек

# PASS: сходные показатели ССЗ и смертности в группе С.Е.Р.А. и группе контроля с ЭСП (первичная конечная точка)

Комбинация смертности от всех причин и несмертельного ИМ или инсульта

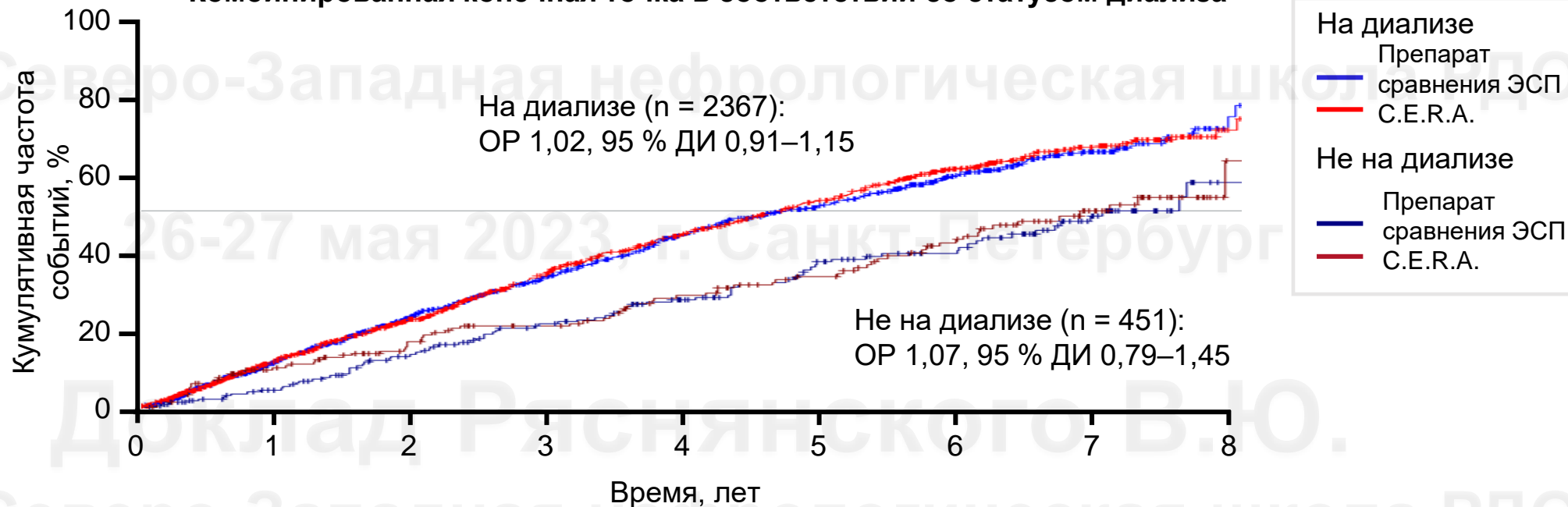


Препарат сравнения ЭСП	1409	1151	905	715	553	429	284	132	17
С.Е.Р.А.	1409	1091	861	682	539	425	268	131	15



# PASS: отсутствие различий между С.Е.Р.А. и препаратами сравнения ЭСП по комбинированной первичной конечной точке в зависимости от проведения ЗПТ

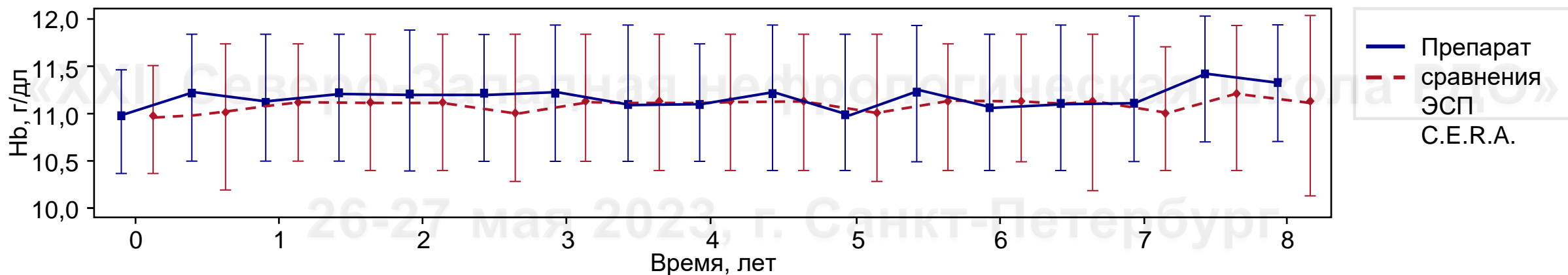
Комбинированная конечная точка в соответствии со статусом диализа



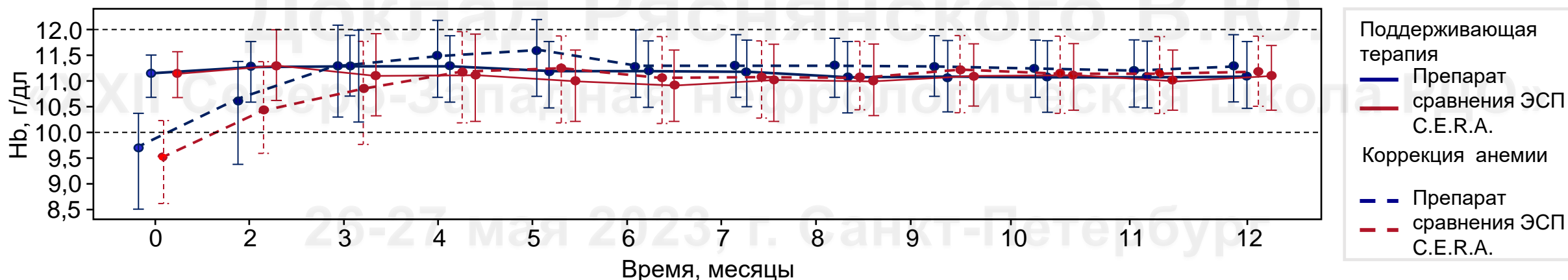
Препарат сравнения ЭСП	1173	944	729	567	431	335	206	91	10
С.Е.Р.А.	1194	918	716	553	429	333	201	94	11
Препарат сравнения ЭСП	236	207	175	147	121	94	76	39	7
С.Е.Р.А.	215	173	145	128	109	91	67	35	4

# PASS: уровни гемоглобина сопоставимы между группами лечения

## Гемоглобин в течение всего периода исследования



## Гемоглобин в первый год



# PASS: Профиль безопасности С.Е.Р.А. согласуется с установленным профилем безопасности ЭСП

Пациенты, n (%)	Препарат сравнения ЭСП (n = 1409)	С.Е.Р.А. (n = 1409)
Пациенты с любыми НЯ	1340 (95,1)	1351 (95,9)
Пациенты с любыми серьезными НЯ	1123 (79,7)	1097 (77,9)
Летальные исходы	557 (39,5)	558 (39,6)
Наиболее частые НЯ		
Артериальная гипертензия	446 (31,7)	462 (32,8)
Диарея	274 (19,4)	280 (19,9)
Пневмония	239 (17,0)	243 (17,2)

Не сообщалось о случаях парциальной красноклеточной аплазии, опосредованной антителами

# PASS: средние уровни гемоглобина или дозы ЭСП были связаны с вероятностью развития события

- Уровни гемоглобина ниже 10 г/дл были связаны с почти трехкратным риском возникновения первичной конечной точки по сравнению с контрольной категорией 10–11 г/дл
- У пациентов с гемоглобином 11–12 г/дл или  $\geq 12$  г/дл риск был значимо меньше, чем у контрольной категории 10–11 г/дл

Средний уровень гемоглобина за 3 месяца до события (по сравнению с контрольной группой 10–11 г/дл)

г/дл	ОР (95 % ДИ)	p-значение
< 10	2,79 (2,43–3,21)	< 0,001
<i>От 10 до 11</i>	<i>Референсное значение</i>	
От 11 до < 12	0,71 (0,61–0,82)	< 0,001
$\geq 12$	0,68 (0,55–0,83)	< 0,001

Квартиль средней дозы ЭСП за 3 месяца до события (по сравнению с контрольным первым квартилем)

	ОР (95 % ДИ)	p-значение
<i>Первый квартиль</i>	<i>Референсное значение</i>	
Второй квартиль	1,28 (1,08–1,51)	0,004
Третий квартиль	1,39 (1,17–1,65)	< 0,001
Четвертый квартиль	2,52 (2,16–2,94)	< 0,001

Риск смерти в зависимости от уровня гемоглобина (n=3094). Данные группы компаний НефроМед

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Среднее по полю Гемоглобин г/л (Banded) (<= 99 г/л / 99+ г/л)	4,180	3,063	5,703
For cohort статус = 0	3,698	2,801	4,881
For cohort статус = 1	,885	,852	,919
N of Valid Cases	3094		

Среднее по полю Гемоглобин г/л (Banded) \* статус Crosstabulation

		статус		Total	
		0	1		
Среднее по полю Гемоглобин г/л (Banded)	<= 99 г/л	Count 77	Count 431	Count 508	
	% within Среднее по полю Гемоглобин г/л (Banded)	15,2%	84,8%	100,0%	
99+ г/л	Count	106	2480	2586	
	% within Среднее по полю Гемоглобин г/л (Banded)	4,1%	95,9%	100,0%	
Total		Count 183	Count 2911	Count 3094	
		% within Среднее по полю Гемоглобин г/л (Banded)	5,9%	94,1%	100,0%

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

1. Общая летальность
2. Основные сердечно-сосудистые события
3. Тромбозы сосудистого доступа
4. Онкологические заболевания
5. Артериальная гипертензия
6. Гиперкалиемия
7. Гемотрансфузии
8. Потребность в препаратах железа
9. Гемоглобин в конце исследования
10. Изменения гемоглобина в период исследования
11. Достижение целевого уровня гемоглобина
12. Превышение целевого уровня гемоглобина
13. Доза эпоэтина в конце исследования
14. Потребность в повышении дозы
15. Потребность в снижении дозы
16. Госпитализации
17. Показатели запасов железа в конце исследования и при дальнейшем наблюдении

## Разницы в показателях безопасности не выявлено

## Доклад Ряснянского В.Ю.

Эффективность не отличается, разница по влиянию CERA на клинические исходы по сравнению с другими эпоэтинами имеет низкую степень достоверности

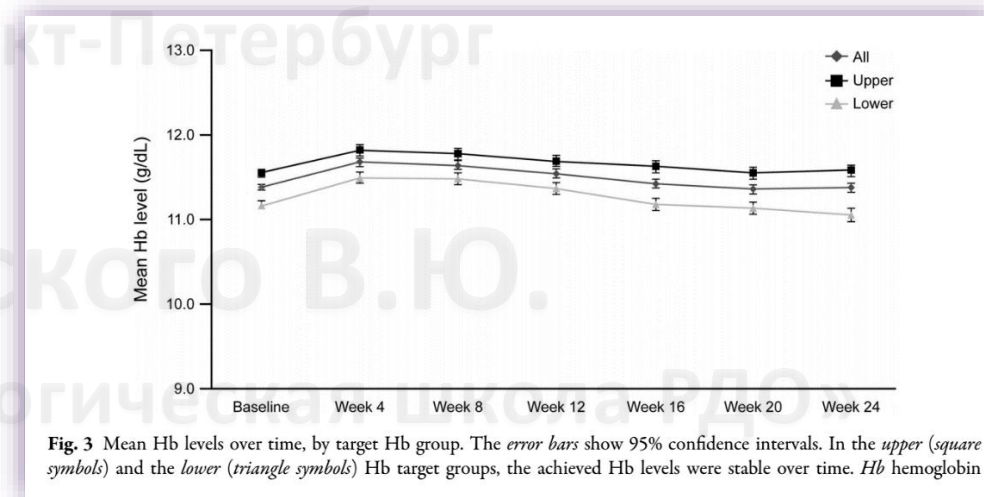
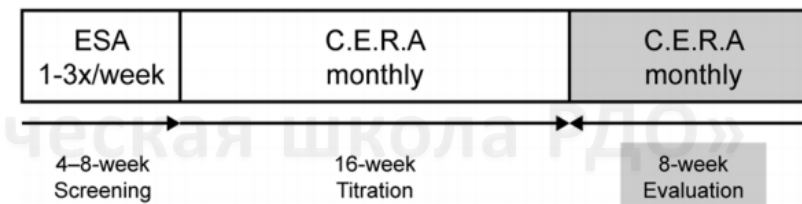
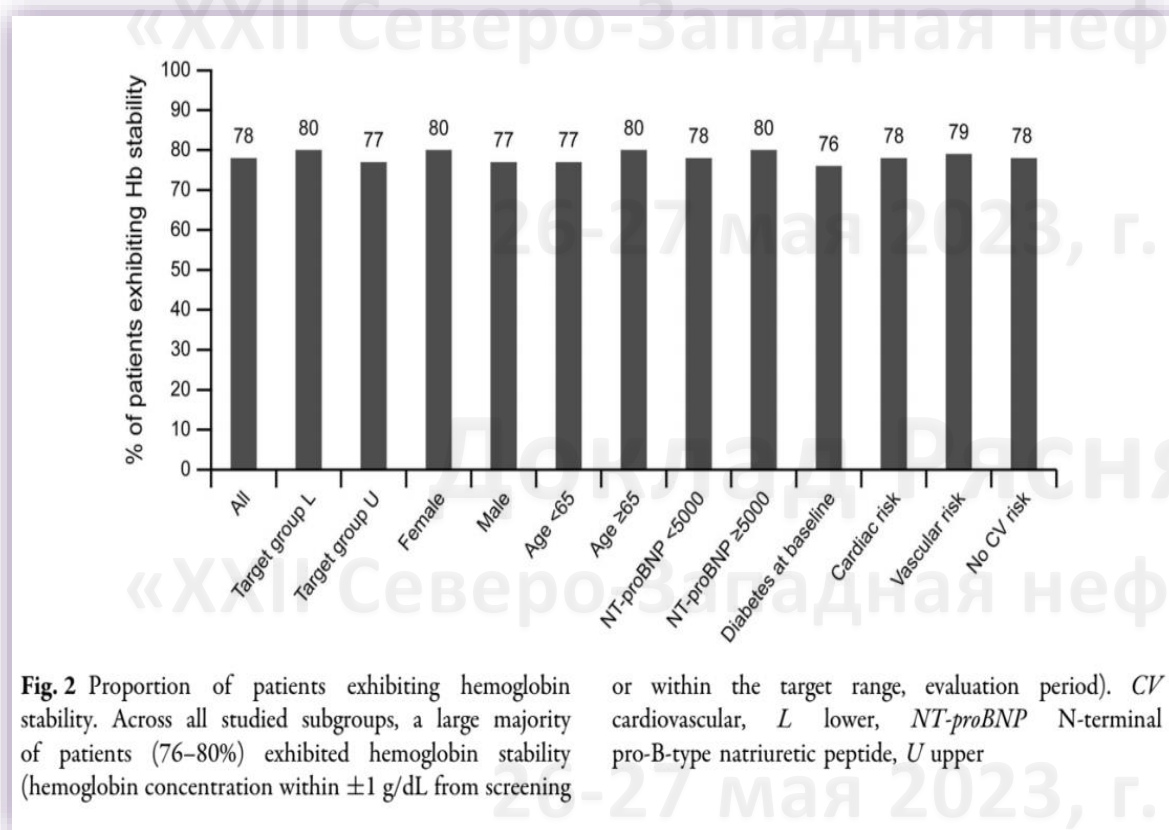
- Сравнительная величина дозы ниже по сравнению с эпоэтинами короткого действия
- Особенности коррекции дозы препарата при сравнении с дарбопоэтином: реже требуется повышать, но чаще снижать дозу

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# ОБОБЩЁННЫЕ ДАННЫЕ 13 РКИ 3 СТАДИИ ОЦЕНИВАЮЩИХ НАЗНАЧЕНИЕ С.Е.Р.А. С ЧАСТОТОЙ 1 РАЗ В МЕСЯЦ У ПАЦИЕНТОВ ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕМОДИАЛИЗ (N 2060)

Доклад Ряснянского В.Ю.

Для пациентов, получавших **С.Е.Р.А.** со стабильным уровнем гемоглобина оставила 78%

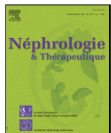






Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



Article original

Impact des comorbidités sur la stabilité de l'hémoglobine chez des patients insuffisants rénaux chroniques en hémodialyse, traités par CERA en pratique courante : l'étude MIRIADE



# ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНОСТИ НА СТАБИЛЬНОСТЬ ГЕМОГЛОБИНА У ПАЦИЕНТОВ ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕМОДИАЛИЗ И ПЕГИЛИРОВАННЫЙ ЭПОЭТИН БЕТА

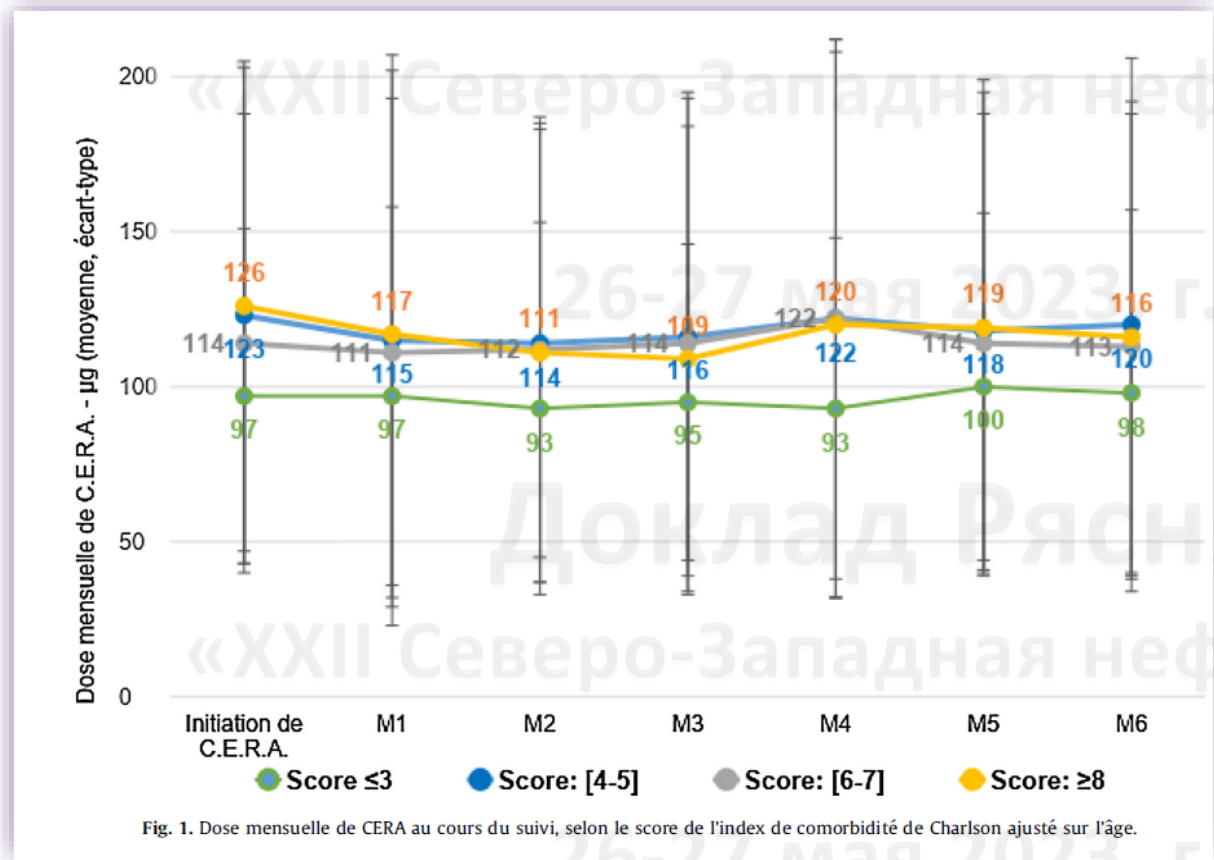
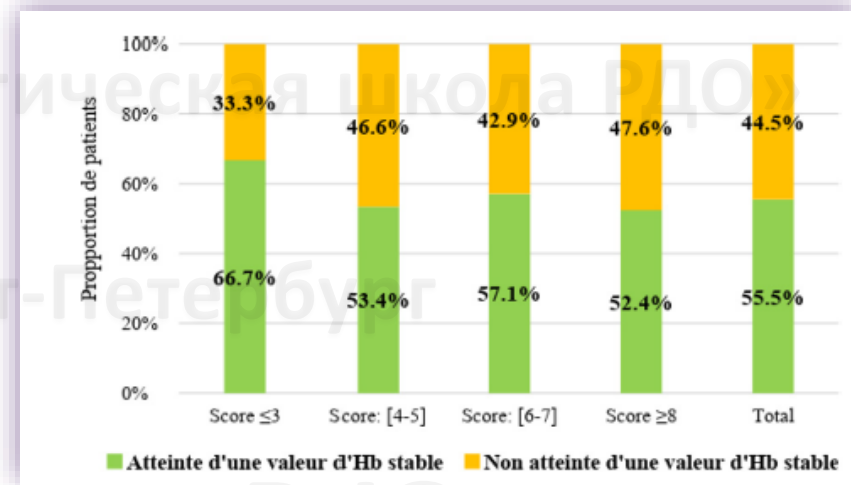


Fig. 1. Dose mensuelle de CERA au cours du suivi, selon le score de l'index de comorbidité de Charlson ajusté sur l'âge.



N= 644 лечение CERA, проспективное мультицентровое исследование, длительность 6 мес  
4 (< 1%) – 1 серьёзное неблагоприятное событие, связанное с терапией

Несмотря на коморбидность стабильный гемоглобин в пределах целевых цифр достигнут у большинства на относительно невысоких дозах препарата.

**ИНСТРУКЦИЯ**

по медицинскому применению лекарственного препарата

**МИРЦЕРА®**

**Регистрационный номер**

ЛСР-002182/08

ЛСР-003049/09

**Торговое наименование**

Мирцера®

**Международное непатентованное название**

-

**Химическое название**

Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета

**Лекарственная форма**

Раствор для внутривенного и подкожного введения

Большинство пациентов в РФ получает рчЭПО в дозах менее 8000 МЕ/нед, конверсия, предлагаемая в инструкции довольно агрессивна

Предшествующая доза		Доза препарата Мирцера®	
Эпоэтина (ЕД/неделя)	Дарбэпоэтина альфа (мкг/неделя)	1 раз в месяц (мкг/месяц)	1 раз в 2 недели (мкг/2 недели)
<8000	<40	120	60
8000 - 16000	40-80	200	100
>16000	>80	360	180

# Long- Versus Short-Acting Erythropoiesis-Stimulating Agent Type and Mortality



data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)

Angelo Karaboyas<sup>1</sup>, Friedrich K. Port<sup>1</sup>, Ziad A. Massy<sup>2</sup>, Francesco Locatelli<sup>3</sup>, Aleix Cases<sup>4</sup>, Kosaku Nitta<sup>5</sup>, Sophie Liabeuf<sup>6</sup>, Kitty J. Jager<sup>7</sup> and Bruce M. Robinson<sup>1,8</sup>

**Table 1.** Erythropoiesis-stimulating agent use and dose, by region

Characteristic	North America <sup>a</sup>	Japan	Europe <sup>b</sup>
Patients, <i>N</i>	48,118	5547	12,041
ESA type, %			
Epoetin	59	37	52
Darbepoetin	37	53	41
Epoetin beta pegol	4	9	7
Mean dose per week			
Epoetin, units	16,532	4807	9991
Darbepoetin, µg	52	31	44
Epoetin beta pegol, µg	42	27	42
Empirical dose conversion			
EPO:darbepoetin	320	153	228
EPO:epoetin beta pegol	390	181	240

EPO = epoetin alfa or beta; ESA = erythropoiesis-stimulating agent.

Subcutaneous EPO was converted to intravenous EPO at a ratio of 1:15:1.<sup>56</sup>

<sup>a</sup>The United States and Canada.

<sup>b</sup>Belgium, France, Germany, Italy, Spain, Sweden, and the United Kingdom.

## 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

Alberto Martínez-Castelao<sup>1</sup>, Aleix Cases<sup>2</sup>, Elisabeth Coll<sup>3</sup>, Jordi Bonal<sup>4</sup>, Josep M. Galceran<sup>5</sup>, Joan Fort<sup>6</sup>, Francesc Moreso<sup>1</sup>, Josep-Vicens Torregrosa<sup>2</sup>, Lluís Guirado<sup>3</sup>, Pilar Ruiz<sup>7</sup>, Investigators of the Micenas II study\*

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona; <sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona; <sup>3</sup> Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. Barcelona; <sup>4</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Germans Trias i Pujol. Barcelona; <sup>5</sup> Servicio de Nefrología. Fundación Althaia. Manresa, Barcelona; <sup>6</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona; <sup>7</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Dos de Maig. Barcelona

Nefrología 2015;35(1):80-6

Назначение Мирцеры с частотой 1 раз в месяц корректирует и поддерживает стабильным гемоглобин у пациентов, не получающих диализ

**Table 5.** Treatment with C.E.R.A. according to the Summary of Product Characteristics (SPC)

	n=10	n=78	n=43
Previous weekly dose of darbepoetin alpha (µg/week)	<40	40-80	>80
Previous weekly dose of epoetin (IU/week)	<8,000	8,000-16,000	16,000
Monthly dose of C.E.R.A. (µg/month) as recommended in the C.E.R.A. SPC	120	200	360
Monthly dose of C.E.R.A. (µg/month), median (minimum-maximum)	75 (50-100)	75 (50-150)	100 (30-250)
Monthly dose of C.E.R.A. (µg/month), mean±SD	72.5±18.4	79.5±22.7	105.0±49.1

Note: In 6 patients the dose for previous ESA was not indicated.

**Tabla 6.** Weight-adjusted dose of C.E.R.A. in naïve patients at the beginning and at the end of the study

	Mean±SD	Median	Minimum	Maximum
Initial dose (µg/kg/once monthly)	1.3±0.8	1.1	0.4	2.0
Final dose (µg/kg/once monthly)	1.1±0.5	0.9	0.4	2.0

**Efficacy of a Simple Dosage Scheme to Convert From Shorter-acting Erythropoiesis-stimulating Agent to Continuous Erythropoietin Receptor Activator in Kidney Transplantation Patients**

A. Sánchez-Escuredo\*, F. Batista, A. Cases, and J.-V. Torregrosa

Nephrology and Renal Transplant Unit, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain

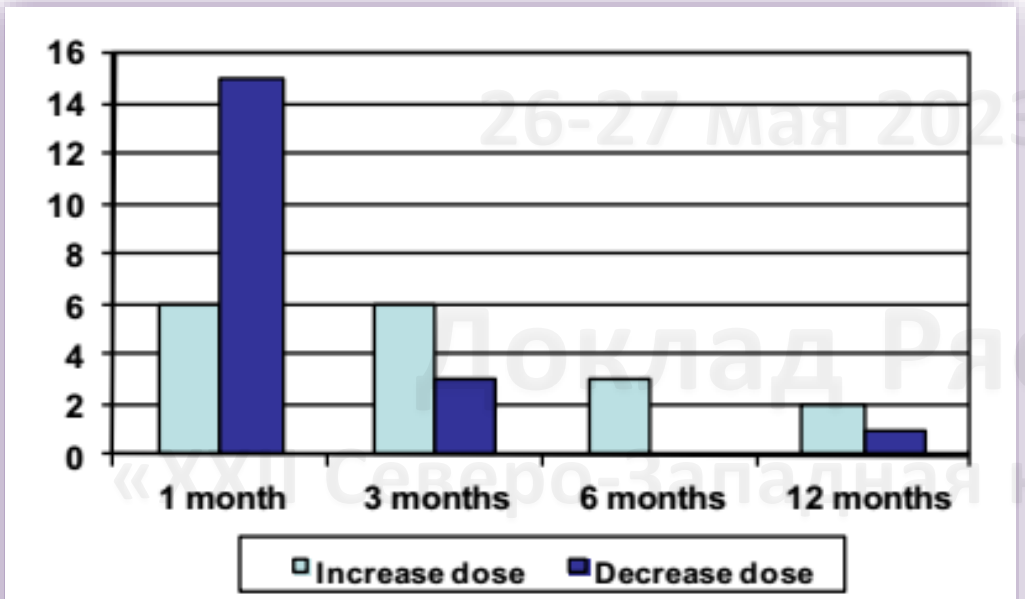
**Эффективность простой схемы конверсии дозировок у пациентов после трансплантации почки**

Доклад Ряснянского В.Ю.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Calculated weekly previous doses of ESAs		CERA montly Doses conversion to CERA (µg/month)
Darbepoetina alfa (µg/week)	Epoetina (UI/week)	
<30	<5000	75
30-50	5000-8.000	100
>50	>8.000	150



**Fig 2.** Percentage of increased or decreased CERA dose during the follow-up period.

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

В первый месяц чаще приходилось снижать дозу



News

**ATC/DDD Index**

Updates included in the  
ATC/DDD Index

ATC/DDD methodology

ATC

DDD

ATC/DDD alterations,  
cumulative lists

ATC/DDD Index and  
Guidelines

Use of ATC/DDD

Courses

Meetings/open session

Deadlines

Links

Postal address:  
WHO Collaborating Centre  
for Drug Statistics  
Methodology  
Norwegian Institute of  
Public Health  
P.O.Box 4404 Nydalen  
0403 Oslo  
Norway

Visiting/delivery address:  
Marcus Thranes gate 6  
0473 Oslo  
Norway

Tel: +47 21 07 81 60  
E-mail: [whocc@fhi.no](mailto:whocc@fhi.no)

[Copyright/Disclaimer](#)

[New search](#) [Show text from Guidelines](#)

**B BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS**

B03 **ANTIANEMIC PREPARATIONS**

B03X **OTHER ANTIANEMIC PREPARATIONS**

B03XA **Other antianemic preparations**

ATC code	Name	DDD	U	Adm.R	Note
B03XA01	<a href="#">erythropoietin</a>	1	TU	P	
B03XA02	<a href="#">darbepoetin alfa</a>	4.5	mcg	P	
B03XA03	<a href="#">methoxy polyethylene glycol-epoetin beta</a>	4	mcg	P	
B03XA04	<a href="#">peginesatide</a>				

[List of abbreviations](#)

Last updated: 2017-12-20

Если сравнивать средние дневные дозы, то  
конвертирующий фактор для  
пегилированного эпоэтина бета  $1000/4 = 250$

3000 ME (нед) =  $3000/250=12$  мкг (нед)=48 мкг/мес

4000 ME (нед) =  $4000/250=16$  мкг (нед)=64 мкг/мес

6000 ME (нед) =  $6000/250=24$  мкг (нед)=96 мкг/мес

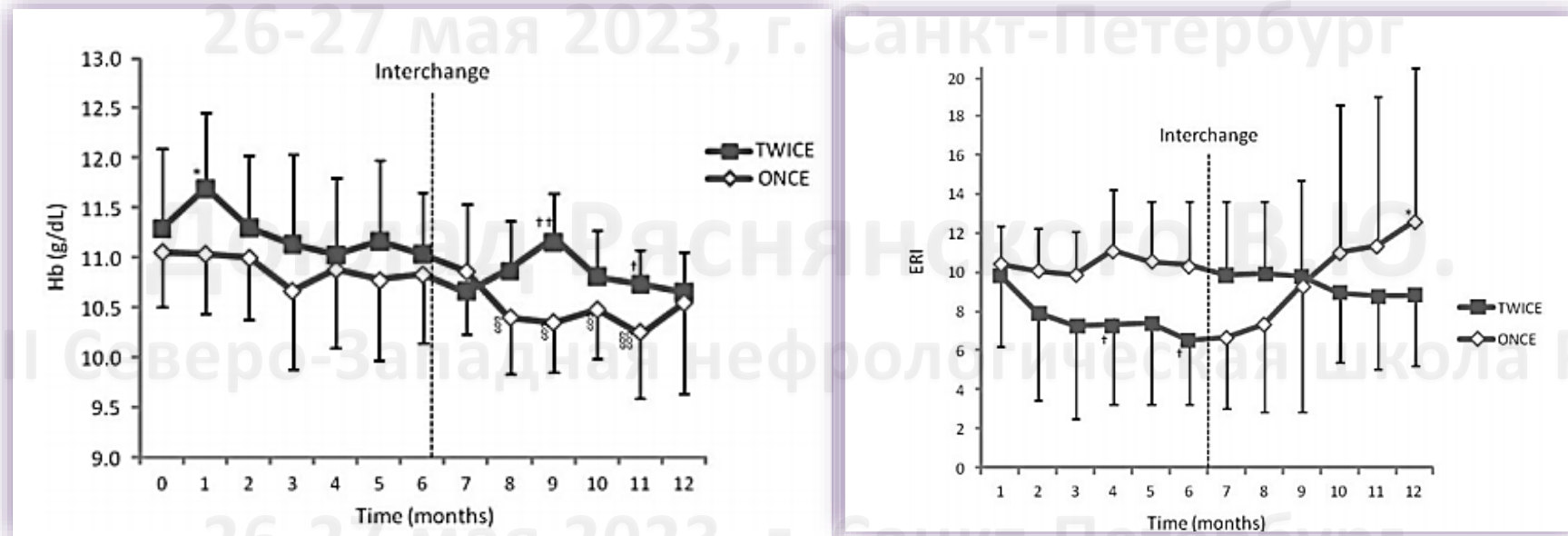
## Twice-Monthly Administration of a Lower Dose of Epoetin Beta Pegol Can Maintain Adequate Hemoglobin Levels in Hemodialysis Patients

Yuki Morikami,<sup>1</sup> Akira Fujimori,<sup>1</sup> Shioko Okada,<sup>1</sup> Mai Kumei,<sup>1</sup> Noriko Mizobuchi<sup>2</sup> and Makoto Sakai<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Blood Purification and Kidney Center and <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Kohnan Hospital, Kobe, Japan

Назначение CERA 2 раза в месяц в меньшей дозе (по сравнению с введением 1 р/мес) позволяет поддерживать адекватный гемоглобин

Перекрёстное исследование: две группы больных 1 раз в месяц и 2 раза в месяц, через 6 мес – кратность назначения между группами меняется



Если цель - дополнительно сэкономить

# Выводы

1. Анемия при ХБП чрезвычайно распространённая проблема, ассоциируемая не только со стадией ХБП, но и рядом клинических и демографических факторов
2. Риски ассоциируемые с анемией обязывают ее лечить
3. Патогенез анемии при ХБА - имеет многофакторный характер, в котором дефицит эритропоэтина изначально вторичен
4. Профиль безопасности пролонгированных не отличается от короткодействующих препаратов ЭПО
5. При переходе с коротких рчЭПО на CERA следует учитывать эффект уменьшения первоначально рассчитанной дозы
6. Мирцера (метоксиполиэтиленгликоль эпоэтин бета) как препарат выбора предлагает стабильный результат и удобство

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

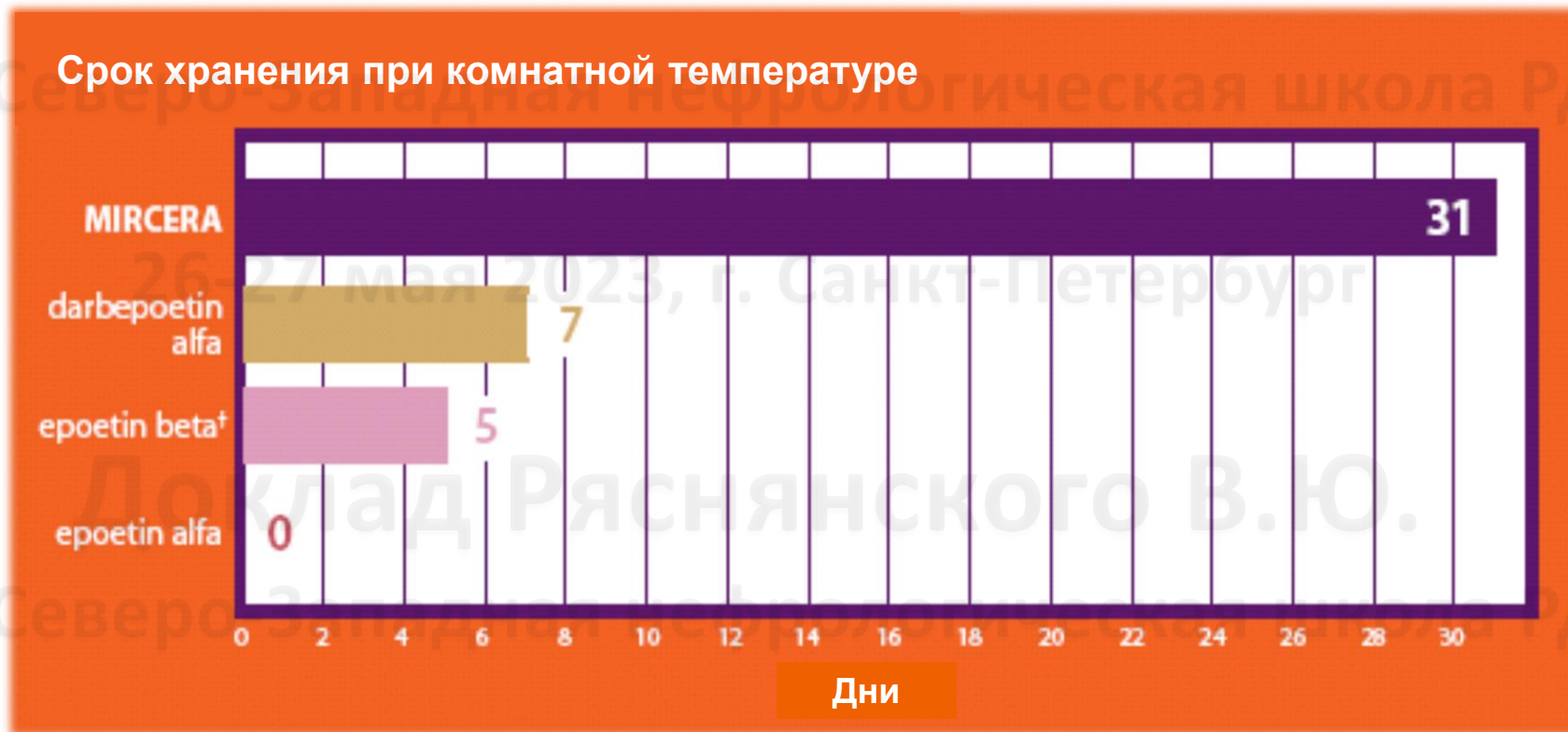




# CERA – СОХРАНЯЕТ СВОЙСТВА ПРИ КОМНАТНОЙ ТЕМПЕРАТУРЕ

Мирцера может храниться вне холодильника в течение 1 месяца

Срок хранения при комнатной температуре



Нарушение холодной цепи не приводит к нарушению стабильности молекулы и активности препарата

# C.E.R.A: удобство для пациента и персонала

Удобный режим дозирования в фазе поддержки

**1 раз в месяц = всего 12 инъекций в год**

Экономия рабочего времени персонала центров диализа



Доклад Ряснянского В.Ю.

«XXI Северо-западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Спасибо за внимание

Ряснянский Владимир Юрьевич

[meddir@nephromed.ru](mailto:meddir@nephromed.ru)

<https://nephromed.ru/>



26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург