



Нефрогенная анемия: новые физиологические подходы к терапии на основе имитации гипоксических ответов

Айтбаев К.А.¹ • Муркамилов И.Т.² • Фомин В.В.³

Айтбаев Кубаныч Авеневич – д-р мед. наук, профессор¹

Муркамилов Илхом Торбекович – канд. мед. наук, врач-нефролог, ассистент кафедры факультетской терапии им. М.Е. Вольского – М.М. Миррахимова²

✉ 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92, Киргизская Республика.

Тел.: 0312 620991, 0557 221983.

E-mail: murkamilov.i@mail.ru

Фомин Виктор Викторович –

чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1, директор клиники факультетской терапии имени В.Н. Виноградова³

Нефрогенная анемия относится к модифицируемым факторам риска прогрессирования хронической болезни почек и характеризуется снижением уровней гемоглобина, гематокрита и числа циркулирующих эритроцитов. Ранее, в доэритропоэтиновую эпоху, адекватная коррекция анемии у пациентов с хронической болезнью почек осуществлялась преимущественно путем гемотрансфузий. Однако разработка и внедрение в клиническую практику три десятилетия назад рекомбинантного человеческого эритропоэтина революционным образом повлияли на эффективность лечения почечной анемии. Сегодня оно основано на использовании экзогенных эритропоэз-стимулирующих агентов – эпоэтина и его аналогов, а также пероральных или парентеральных введений железа. Вместе с тем данный подход, несмотря на высокую эффективность у большинства пациентов, имеет и отрицательные стороны. Колебания уровня гемоглобина, повышение риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений, а также развитие дефицита железа и хронического воспаления становятся дополнительными факторами патогенеза анемии, связанной с почечной недостаточностью. Актуальной остается разработка эффективных и в то же время безопасных методов терапии почечной анемии, создаются новые препараты, основанные главным образом на физиологических подходах. Один из них – фармакологическая активация реакций гипоксия-индуцибельного фактора HIF (англ. hypoxia-inducible factor), основного гормонального регулятора эритропоэза, который стимулирует выработку эндогенного эритропоэтина. У больных с почечной недостаточностью, как известно, активация данного фактора в ответ на гипоксию нарушена, вследствие чего не стимулируется выработка эритропоэтина. В обзорной статье

мы рассмотрели новые механистические взгляды на гипоксическую регуляцию эритропоэза и производство эритропоэтина почками, а также изложили вновь обнаруженные взаимосвязи между синтезом эритропоэтина, обменом железа и хроническим воспалением. Кроме того, детально обсуждаются проводимые в настоящее время клинические испытания фармакологических HIF-активаторов (FG-4592, GSK1278863, АКВ-6548, BAY85-3934 и др.) в качестве нового всеобъемлющего подхода к лечению нефрогенной анемии. Несмотря на то что первоначальные результаты клинических испытаний свидетельствуют о высокой эффективности HIF-активаторов при лечении почечной анемии (хорошо переносятся, повышают и поддерживают уровень гемоглобина в целевом диапазоне, увеличивают общую способность к связыванию железа и снижают сыровоточные уровни как ферритина, так и гепсидина), существуют некоторые проблемы, имеющие отношение к безопасности. Они включают проангиогенные и неблагоприятные сердечно-сосудистые и метаболические осложнения, возможность развития которых должна быть тщательно оценена в долгосрочных клинических испытаниях.

Ключевые слова: анемия, хроническая болезнь почек, эритропоэтин, воспаление, железо, клинические испытания, HIF-активаторы

Для цитирования: Айтбаев КА, Муркамилов ИТ, Фомин ВВ. Нефрогенная анемия: новые физиологические подходы к терапии на основе имитации гипоксических ответов. Альманах клинической медицины. 2017;45(7):565–74. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-565-574.

Поступила 26.01.2017;
принята к публикации 02.03.2017

¹ Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины; 720040, г. Бишкек, ул. Т. Молдо, 3, Киргизская Республика

² Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева; 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92, Киргизская Республика

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

Почечная анемия относится к модифицируемым факторам риска прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) и характеризуется уменьшением уровней гемоглобина, гематокрита и числа циркулирующих эритроцитов. Обычно снижение количества эритроцитов в крови происходит в том случае, когда в циркуляцию поступает меньше эритроцитов, чем удаляется из нее. При анемии, ассоциированной с почечной недостаточностью, это уменьшение, как правило, служит следствием недостаточного эритропоэза, не способного заменить 2×10^{11} стареющих эритроцитов, удаляющихся ежедневно из обращения, и редко вызвано повышенными потерями или разрушением эритроцитов. Гемоглобин, основной железосодержащий белок эритроцитов, переносит кислород из легких в другие ткани для того, чтобы обеспечить клеточное дыхание. При анемии сниженный транспорт кислорода вызывает гипоксию тканей, которая посредством активации гипоксия-индуцибельного фактора (англ. hypoxia-inducible factor – HIF) стимулирует выработку эритропоэтина, основного гормонального регулятора эритропоэза. Этот классический ответ на гипоксию значительно ухудшается у пациентов с почечной недостаточностью, так как именно почки – основной источник эритропоэтина в физиологических и гипоксических условиях. Терапия с использованием рекомбинантного человеческого эритропоэтина уменьшает почечный дефицит эритропоэтина, но при этом приводит к дефициту железа и хроническому воспалению, которые становятся дополнительными факторами патогенеза анемии, связанной с почечной недостаточностью.

В данном обзоре рассмотрены новые механизмы взгляды на гипоксическую регуляцию эритропоэза и производство эритропоэтина почками, а также изложены вновь обнаруженные взаимосвязи между синтезом эритропоэтина, производством эритроцитов, обменом железа и хроническим воспалением. Кроме того, детально обсуждаются результаты проводимых в настоящее время клинических испытаний фармакологических HIF-активаторов в качестве нового перспективного физиологического подхода к лечению почечной анемии.

Патофизиология почечной анемии

Дефицит эритропоэтина

Почечная анемия в основном обусловлена недостаточным производством эритроцитов вследствие дефицита эритропоэтина. У большинства

пациентов с клубочковой фильтрацией < 30 мл/мин/1,73 м² развивается анемия [1]. При этом у больных с почечной недостаточностью регистрируют значительно более низкие уровни эритропоэтина по сравнению с пациентами, имеющими аналогичные степени анемии, но сохранившую функцию почек [2]. Кроме того, среди пациентов с почечной недостаточностью люди с наличием почек имеют более высокие уровни эритропоэтина плазмы и гематокрита, чем с удаленной или отсутствующей почкой [2]. Данный факт указывает на то, что больные почки могут сохранять остаточное производство эритропоэтина.

Дефицит эритропоэтина при нефрогенной анемии носит не абсолютный, а относительный характер, так как эритропоэтинпродуцирующих клеток (англ. erythropoietin-producing cell – EPC) у пациентов с ХБП достаточно, чтобы вырабатывать необходимое количество эритропоэтина (они сохраняются даже в пораженных почках, имеются в печени и других тканях) [3–5]. Тем не менее в этих клетках не происходит эффективной стимуляции продукции эритропоэтина в ответ на гипоксические сигналы вследствие быстрой инактивации HIF-2 α , одного из компонентов HIF, пролил-4-гидроксилазами (англ. prolyl-4-hydroxylase domain – PHD) [6]. По этим причинам HIF-2 α становится важной мишенью для медикаментозной терапии почечной анемии посредством разработки рекомбинантных ингибиторов пролил-4-гидроксилазы (PHD inhibitors – PHIs) – фармакологических активаторов реакций HIF.

Дефицит эритропоэтина, связанный с почечной болезнью, увеличивает апоптоз эритроидных клеток-предшественников в эритропоэтинзависимый период, что приводит к снижению производства ретикулоцитов. Экзогенная эритропоэтиновая терапия с помощью рекомбинантного человеческого эритропоэтина и других эритропоэз-стимулирующих агентов (ЭСА), таких как дарбэпоэтин альфа и эпоэтин бета, позволяет существенно улучшить гематологические показатели при почечной анемии. У некоторых пациентов, однако, имеются субоптимальные ответы или им требуется применение очень высоких доз ЭСА. У эритропоэтин-устойчивых пациентов, как правило, выявляются сопутствующие патологические состояния – значительное воспаление и/или дефицит железа, которые ингибируют синтез эритропоэтина и оказывают негативное воздействие на эритропоэтические клетки-предшественники.



Роль воспаления

Системное воспаление при почечной недостаточности часто вызывается аутоиммунными заболеваниями и инфекциями, обусловленными диабетом и/или использованием внутрисосудистых устройств. У пациентов с почечной остеодистрофией [7] – состоянием, которое сопряжено с эритропоэтиновой резистентностью, – повышены провоспалительные цитокины костного мозга. Связь между воспалением и сниженным эритропоэзом была продемонстрирована в исследованиях, где уровни сывороточного эритропоэтина у анемических пациентов без почечной недостаточности, но с воспалением, были сравнительно ниже, чем у аналогичных анемических пациентов без воспаления [8]. На крысиной модели воспаления было показано, что для подавления выработки почечного эритропоэтина интерлейкин 1 β действует опосредованно через фактор некроза опухоли (англ. tumor necrosis factor – TNF) [9]. При этом в мышинной модели воспаления, которое сопровождалось обострением хронической почечной недостаточности, происходила трансформация почечных эритропоэтинпродуцирующих фибробластоподобных клеток в пролиферирующие миофибробласты [10]. Помимо подавляющего воздействия на производство эритропоэтина некоторые воспалительные цитокины, в том числе интерлейкин 6, TNF и интерферон-гамма (IFN- γ) [11], ингибировали дифференцировку эритропоэтических клеток-предшественников. IFN- γ индуцировал фактор транскрипции PU.1 (специфичен для миелоидных клеток), подавляя эритроидную дифференцировку и способствуя гранулоцит-моноцитарной дифференциации эритроидных клеток [12]. На стадии эритропоэтинзависимости IFN- γ усиливал экспрессию индуцирующих апоптоз членов семейства рецепторов TNF [13]. На более поздних стадиях эритропоэза, когда для производства гемоглобина требовалось железо, воспаление и/или инфекция ограничивали доставку железа в костный мозг посредством индуцирования транскрипции HAMP (англ. hepcidin antimicrobial peptide), который кодирует непосредственно гепсидин [14]. В свою очередь, гепсидин связывается с экспортером железа ферропортином, что приводит к его интернализации и разрушению и, следовательно, подавлению экспрессии ферропортина во всех клетках [15]. К ключевым клеткам, которые снабжают эритроидные клетки железом для синтеза гемоглобина и зависят от гепсидина, относятся макрофаги, утилизирующие железо из фагоцитирующих

стареющих эритроцитов, гепатоциты (основные клетки для хранения железа) и энтероциты двенадцатиперстной кишки, поглощающие диетическое железо.

Эффекты дефицита железа

Несмотря на то что воспаление ограничивает доступ к железу для синтеза гемоглобина, абсолютный дефицит железа происходит при ассоциированной с ХБП анемии из-за периодической потери крови вследствие проведения процедур гемодиализа. Так, эритроциты, которые содержат $\frac{2}{3}$ железа в организме, теряются в следующих случаях: 1) в диализных аппаратах и связанных с ними трубках; 2) после диализных кровотечений из мест сосудистого доступа; 3) в результате периодического отбора проб крови для проведения лабораторных исследований. Эти потери крови от 4 до 8 раз выше, чем обычные ежедневные потери в 1–2 мг железа, которые происходят через желудочно-кишечный тракт и кожу в физиологических условиях [16]. Именно они и приводят к дефициту железа в организме, поскольку даже дополнительного перорального введения железа недостаточно, чтобы восполнить эти потери [17]. В нормальных условиях гемоглобсинтезирующие эритроидные клетки выступают самыми крупными потребителями железа (потребляют около 25 мг в день), а макрофаги, фагоцитирующие стареющие эритроциты и утилизирующие железо из распавшегося гемоглобина, – самыми крупными поставщиками. После кровотечения или гемолиза мобилизация накопленного и утилизированного железа, а также поглощение дуоденального железа увеличиваются при содействии эритроферрона – гормона, вырабатываемого эритропоэтинстимулированными эритробластами, в результате чего уменьшается производство гепсидина [18]. При почечной болезни вследствие дефицита эритропоэтина и хронического воспаления происходит сокращение числа эритробластов – источников эритроферрона.

В условиях дефицита железа его использование эритроидными клетками ограничивается, в то время как требующие железа важные процессы в неэритроидных клетках сохраняются. Белки IRP1 и IRP2 (англ. iron regulatory proteins), регулирующие обмен железа, связываются с IRE_s (англ. iron responsive elements) в 5'-нетранслируемых областях (англ. untranslated regions – UTRs) и 3'-UTRs мРНК, которые контролируют экспрессию белков, участвующих в клеточном импорте, экспорте и хранении



железа [19]. В железонасыщенных клетках IRP1 обладает активностью аконитазы с железосерным кластером в своем активном центре, а IRP2 быстро деградирует. В железодефицитных клетках IRP1 и IRP2 связываются с IRE_s, а поскольку IRP1 не хватает своего кластера железа и серы, IRP2 стабилизируется. IRP, связанные с 5'-UTR IRE_s мРНК, ингибируют трансляцию и экспрессию, тогда как IREs, связанные с 3'-UTRs мРНК, стабилизируют их, увеличивая трансляцию и экспрессию. В большинстве клеток ферропортин мРНК регулируется 5'-IRE_s, а полученное в результате снижение экспорта железа сберегает уровни внутриклеточного железа. В условиях дефицита железа IRPs демонстрируют повышенное связывание с 5'-IRE_s двух других мРНК, участвующих в эритропоэзе: HIF-2α и ALAS2 (англ. 5-aminolevulinic acid synthase). Связывание IRP1 с 5'-IRE в HIF-2α мРНК ингибирует HIF-2α трансляцию в почечные корковые эритропоэтинпродуцирующие клетки [20–22] с относительно сниженными уровнями HIF-2α белка, сокращая производство эритропоэтина, несмотря на наличие гипоксии в корковом веществе почек, обусловленное уменьшением числа циркулирующих эритроцитов.

Количество вырабатываемого эритропоэтина при железодефицитной анемии значительно больше, чем при анемиях, обусловленных почечной недостаточностью или хроническим воспалением (например, ассоциированных со злокачественными новообразованиями, инфекцией или аутоиммунными заболеваниями). Именно поэтому IRP-опосредованное ограничение HIF-2α трансляции предполагает сокращение синтеза эритропоэтина в почках при железодефицитной анемии по сравнению с нежелезодефицитными, приобретенными анемиями сходной тяжести, такими как гемолитическая или мегалобластная анемия. Дефицит железа приводит также к связыванию IRP с 5'-IRE мРНК, кодирующим фермент ALAS2. Он контролирует скорость синтеза порфирина [23], который уменьшает накопление протопорфирина и гема в эритроблестах. Снижение гема, в свою очередь, повышает активность HRI (англ. haeme-regulated inhibitor), который подавляет синтез белка эритробластов [24]. По этой причине дефицит железа приводит к уменьшению продукции эритропоэтина, что снижает количество эритроидных клеток-предшественников в эритропоэтинзависимый период, а HRI ингибирует синтез белка эритробластов в гемоглобинсинтезирующий период, в результате чего образуется меньшее количество более

мелких эритроцитов, содержащих меньшие количества гемоглобина.

Стабилизация HIF для лечения почечной анемии

Сегодня использование ЭСА и внутривенное введение препаратов железа представляют собой основу терапии почечной анемии. Однако данный подход, несмотря на высокую эффективность у большинства пациентов, имеет и такие негативные стороны, как колебания уровня гемоглобина и повышение риска развития сердечно-сосудистых осложнений [25, 26]. Этим определяется огромный терапевтический потенциал фармакологической активации реакций HIF. Данный метод обеспечивает более физиологический подход к лечению почечной анемии, снижая сердечно-сосудистые риски, связанные с терапией рекомбинантным эритропоэтином.

Назовем основные преимущества терапии анемии с использованием HIF-стабилизаторов:

- поддержание плазменного уровня эритропоэтина в пределах физиологического диапазона, что позволяет избежать сверхфизиологических повышений уровней эритропоэтина плазмы, часто наблюдаемых на фоне внутривенной терапии ЭСА;
- усиление всасывания и мобилизации железа, что позволяет сократить использование внутривенных добавок железа;
- пероральное дозирование с потенциалом для более эффективного титрования, что позволяет уменьшить колебания гематологических показателей и свести к минимуму риск чрезмерного достижения гематологических целей.

Разработка HIF-стабилизаторов

Еще с 1980-х гг. было известно, что транскрипция эритропоэтина и HIF-ответы могут быть активированы с помощью энтеросорбентов железа и переходных металлов, таких как кобальт и никель [27, 28]. Но лишь открытие PHDs в качестве сенсоров (датчиков) кислорода обеспечило структурную основу для развития HIF-активирующих соединений, называемых ингибиторами пролил-4-гидроксилазы (PHIs). До открытия HIF-пути кобальт, вопреки его потенциалу для возникновения серьезных побочных эффектов, использовался в клинике для лечения анемии у гемодиализных больных [29]. Кобальт действует как неспецифический имитатор гипоксии путем ингибирования HIF-PHDs и других 2OG (2-oxoglutarate)-зависимых оксигеназ. При этом



его влияние на экспрессию генов лишь частично перекрывает таковое, индуцированное гипоксией [30]. Несмотря на то что кобальт больше не используется в клинической практике, его патологические эффекты могут быть значимы до сих пор, поскольку отравление кобальтом продуктов питания и питьевой воды представляет собой серьезную проблему для здоровья населения и его следует рассматривать в качестве потенциальной причины в случаях необъяснимой полицитемии [31].

Большинство PNI разработаны в рамках программ по поиску новых лекарств на основе обратимого ингибирования каталитической активности PND путем связывания с активным участком двухвалентного железа и тем самым блокирования вхождения 2OG [32]. В настоящее время в клинических испытаниях зарегистрированы шесть PNI, которые направлены на стимулирование синтеза эндогенного эритропоэтина и другие реакции клеточного HIF: АКВ-6548, ВАУ85-3934, DS-1093, FG-4592, GSK1278863, JТZ-951. Результаты этих испытаний показывают, что фармакологическое ингибирование HIF-PNDs хорошо переносится больными, эффективно в повышении и поддержании уровня гемоглобина у пациентов с ХБП и терминальными стадиями почечной недостаточности [33, 34].

Теоретически возможные опасности PNI-терапии вне зависимости от того, насколько эффективна PNI-терапия по сравнению с традиционной ЭСА-терапией при лечении почечной анемии, ее теоретически возможные побочные эффекты должны быть установлены в ходе клинических испытаний. Поскольку факторы транскрипции HIF участвуют в регуляции широкого спектра биологических процессов, необходимо провести тщательное изучение клинической безопасности у пациентов с ХБП, чтобы оценить PNI-опосредованные эффекты на прогрессирование почечной болезни, метаболизм, сердечно-сосудистую функцию, артериальное давление и другие физиологические параметры [35]. Следует также учесть данные о том, что HIF играет роль в регуляции сосудистого тонуса и артериального давления и способствует развитию легочной гипертензии [35–37]. Кроме того, активация HIF-сигналов в злокачественных клетках была связана с инициацией и прогрессированием различных опухолей, а также с устойчивостью к терапии, что исключает использование HIF-стимулирующих соединений у пациентов с раком [38–40]. Серьезную озабоченность вызывают

возможные последствия влияния общей активации HIF на ангиогенез, в частности, на прогрессирование пролиферативной диабетической ретинопатии и опухолевого ангиогенеза. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (англ. vascular endothelial growth factor – VEGF) – HIF-регулируемый фактор роста и системной активации оси HIF – обладает потенциалом, позволяющим увеличить производство VEGF во многих тканях [41]. Для выявления возможных проангиогенных эффектов и других PNI-индуцированных ответов на гипоксию, которые могут оказаться вредными для пациентов, понадобится проведение клинических исследований. Так как больные с поздними стадиями ХБП относятся к категории сложных пациентов, со сложным режимом медикаментозного лечения, характеризующимся широким спектром действия на биологические мишени, в случае развития у таких больных неблагоприятных клинических событий могут возникнуть трудности с определением их причинно-следственных связей. Так, Федеральное агентство по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration – FDA) временно запретило проведение II фазы клинического испытания с HIF-стабилизатором FG-2216 из-за развития некроза печени со смертельным исходом у одного пациента. Несмотря на то что в 2008 г. FDA дало разрешение на возобновление клинических испытаний с FG-2216 [42], дальнейшие клинические исследования с использованием этого препарата были приостановлены.

HIF-активаторы в клинических испытаниях

Многие стабилизаторы HIF созданы в рамках программ по разработке лекарственных средств для ингибции гидроксилазы коллагена с целью проведения антифиброзной терапии. Соединения N-оксалилглицин (NOG) и диметиллоксалилглицин (DMOG) широко использовались в доклинических исследованиях для изучения влияния фармакологической активации HIF на физиологию млекопитающих и болезни. В результате были разработаны соединения на основе гидроксихинолина, содержащие карбонил-глициновую боковую цепь [43]. Примерами этого класса PNI служат фиброгенные соединения FG-2216 и FG-4592.

FG-4592

Соединение FG-4592 – современный фиброгенный препарат по управлению анемией.

Клинические данные по его использованию более чем у 1000 пациентов были представлены на международных научно-клинических форумах [44, 45]. FG-4592 ингибирует все три HIF-PHDs, имеет плазменный период полураспада ~ 12 часов и, как правило, вводится перорально каждые 2 или 3 недели в дозах от 1 до 2 мг/кг. По аналогии с FG-2216 FG-4592 стимулирует транскрипцию эндогенного эритропоэтина и других генов, участвующих в эритропоэзе, таких как EPOR (EPO receptor), а также генов, которые регулируют всасывание, транспорт и рециркуляцию железа [46]. Клинические исследования у пациентов с ХБП, как не находящихся на диализе, так и получающих гемо- или перитонеальный диализ, показали, что FG-4592 хорошо переносится, поддерживает уровень гемоглобина в пределах целевого диапазона и оказывает благотворное влияние на метаболизм железа [47]. FG-4592 повышал суммарную железосвязывающую способность независимо от пути введения, снижал уровни ферритина сыворотки и последовательно уменьшал уровни гепсидина [47]. Эффективность воздействия FG-4592 на эритропоэз, по-видимому, не зависела от воспаления, так как потребность в общей дозе для поддержания уровня гемоглобина в целевом диапазоне не была связана с уровнями С-реактивного белка [47]. Медиана пиковых уровней сывороточного эритропоэтина через 8–12 часов после введения 1 мг/кг FG-4592 составила 115 мЕд/мл [48], что значительно ниже уровня, который достигался при внутривенной инъекции рекомбинантного человеческого эритропоэтина [49]. В сравнительном исследовании II фазы FG-4592 положительно влиял на липидный обмен – снижал уровень общего холестерина в сыворотке крови диализных пациентов на 20% по сравнению с рекомбинантным эпоэтином альфа [45]. Однако остается неясным, является ли это HIF-опосредованным эффектом и/или результатом действия других лекарственных средств. В настоящее время клинические исследования FG-4592 вступили в III фазу.

GSK1278863

Соединение GSK1278863 компании Glaxo-SmithKline проходит II фазу клинических испытаний при лечении почечной анемии, а также исследуется для оценки его потенциальных преимуществ в профилактике ишемии и заживлении ран. Структура данного соединения не была опубликована. Тем не менее можно предположить, что она похожа на таковую коммерчески доступного тестируемого соединения

GSK1002083A. Этот препарат был признан надежным активатором HIF-1 и HIF-2 и ранее использовался в различных доклинических экспериментальных исследованиях на мышах [50, 51]. GSK1278863 ингибирует PHD2 и PHD3 с IC₅₀ 22 нм и 5,5 нм соответственно и приводит к стабилизации HIF-1α и HIF-2α в опухолевых клетках печени человека линии Hep3B [52].

У мышей пероральное введение 60 мг/кг GSK1278863 приводило к быстрой индукции EPO мРНК печени и почек, которая через 6–8 часов после введения сопровождалась восьмикратным увеличением уровней сывороточного эритропоэтина [52]. Ежедневное введение препарата перорально через зонд в течение 21 дня ассоциировалось с увеличением всех эритроцитарных параметров [52]. В исследовании по безопасности и переносимости препарата у физически здоровых людей пероральное введение разовых доз 2–300 мг приводило к зависимому от дозы увеличению в сыворотке уровней эритропоэтина (до 1000 раз в группе с дозой 300 мг). Применение доз 150 и 300 мг было также сопряжено со значительным увеличением уровня сывороточного VEGF по сравнению с плацебо [53]. В отдельном исследовании введение 10–100 мг GSK1278863 преддиализным пациентам на III–V стадиях ХБП и гемодиализным пациентам с ХБП привело к зависимым от дозы изменениям гематологических параметров и снижению уровней сывороточного гепсидина [54] без каких-либо существенных изменений в сыворотке крови уровней VEGF на исследуемых диапазонах доз.

GSK1278863 также оценивался в контексте заживления ран и ишемического повреждения тканей, связанного с аневризмой грудной аорты. Многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое клиническое исследование II фазы у пациентов с болезнью периферических артерий и симптоматической хромотой было завершено, но не показало преимуществ в отношении эффективности изучаемых доз [55].

AKB-6548

Компания Akebia Therapeutics завершила Ia и Ib фазы испытания своего соединения AKB-6548 по управлению анемией у преддиализных пациентов с ХБП. В настоящее время проводится набор диализных пациентов для участия в исследовании. Структура этого соединения не публикуется. AKB-6548 стабилизирует HIF2α в большей степени, чем HIF1α, и производит дозозависимое увеличение уровня сывороточного эритропоэтина. При введении AKB-6548



в суточной дозе 900 мг в течение 10 дней в Ib фазе исследования концентрация эритропоэтина сыворотки достигала максимума через 18 часов после первого введения соединения и составляла 32,4 мЕд/мл у здоровых взрослых людей [56]. Сопоставимое повышение было отмечено у пациентов с III–IV стадией ХБП, которые получили одну дозу 500 мг. Можно заключить, что АКВ-6548 хорошо переносится пациентами с ХБП, повышает уровни гемоглобина и поддерживает их в целевом диапазоне, увеличивает общую способность к связыванию железа и снижает сывороточные уровни как ферритина, так и гепсидина [57, 58]. Незначительное преходящее снижение среднего артериального давления и мягкое транзитное повышение сывороточного уровня мочевой кислоты наблюдалось в 28-дневном исследовании по эскалации дозы [57]. Поскольку увеличение сывороточного уровня мочевой кислоты характерно для людей, поднимающихся на большую высоту, данный факт согласуется с предположением, что PНIs имитируют различные аспекты высотной физиологии [59]. Во II фазе рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования суточные дозы 240, 370, 500 и 630 мг АКВ-6548 вводились пациентам с ХБП на III и IV стадиях хронической почечной недостаточности в течение 6 недель. Статистически значимый рост значений гемоглобина в пределах от 7,5 до 15 г/л наблюдался во всех дозирующих группах, тогда как уровни сывороточного эритропоэтина статистически значимо не различались между пациентами, получавшими АКВ-6548, и плацебо-контролем [56]. Эти результаты указывают на то, что PНI-терапия эффективна при лечении почечной анемии в физиологических диапазонах эритропоэтина плазмы.

BAУ85-3934

Соединение BAУ85-3934 (молидустат) компании Bayer структурно отличается от вышеупомянутых соединений: оно основано на кольцевой структуре дигидропирозалона, который не содержит карбонил-глициновую боковую цепь. Это соединение ингибирует все три HIF-PHDs с умеренным предпочтением для PHD2 [60]

и в настоящее время находится во II фазе клинических испытаний. BAУ85-3934 эффективно стимулировал эритропоэз на животных моделях почечной недостаточности и воспалительной анемии и, кроме того, продемонстрировал гипотензивный и кардиопротекторный эффекты у частично нефрэктомированных крыс [60]. У человека введение 5–50 мг BAУ85-3934 привело к дозозависимому увеличению уровней сывороточного эритропоэтина [61]. Пиковый уровень сывороточного эритропоэтина 39,8 мЕд/мл наблюдался через 12 часов после введения однократной дозы 50 мг у здоровых людей (по сравнению с 14,8 мЕд/мл в группе плацебо) [61].

Другие HIF-стабилизирующие соединения

Имеется мало информации о двух других соединениях, которые зарегистрированы для I фазы испытаний по влиянию на почечную анемию. Компания Aktos Pharma исследует соединение на основе глицинамида JTZ-951, а Daiichi Sankyo начала I фазу клинических испытаний соединения DS-1093. Доклинические или клинические данные по этим препаратам пока недоступны.

Заключение

Понимание кислородзависимой регуляции эритропоэза и взаимосвязи между эритропоэтином, железом и хроническим воспалением обеспечивает возможности для разработки новых лекарственных средств, создаваемых с учетом физиологических подходов к терапии недостаточности эритропоэтина и железа при почечной анемии. Эти открытия способствовали появлению различных HIF-стабилизирующих соединений, которые в настоящее время исследуются в клинических испытаниях. Первоначальные результаты свидетельствуют о том, что стратегия стабилизации HIF для стимуляции эритропоэза у пациентов с заболеваниями почек клинически эффективна, однако существуют некоторые проблемы, имеющие отношение к безопасности. Они включают проангиогенные и неблагоприятные сердечно-сосудистые и метаболические осложнения, возможность развития которых должна быть тщательно оценена в долгосрочных клинических испытаниях. ☺

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература / References

1. Nangaku M, Eckardt KU. Pathogenesis of renal anemia. *Semin Nephrol.* 2006;26(4):261–8. doi: 10.1016/j.semnephrol.2006.06.001.
2. Erslev AJ. Erythropoietin. *N Engl J Med.* 1991;324(19):1339–44. doi: 10.1056/NEJM199105093241907.
3. Querbes W, Bogorad RL, Moslehi J, Wong J, Chan AY, Bulgakova E, Kuchimanchi S, Akinc A, Fitzgerald K, Koteliansky V, Kaelin WG Jr.



- Treatment of erythropoietin deficiency in mice with systemically administered siRNA. *Blood*. 2012;120(9):1916–22. doi: 10.1182/blood-2012-04-423715.
4. Miró-Murillo M, Elorza A, Soro-Arnáiz I, Albacete-Albacete L, Ordoñez A, Balsa E, Vara-Vega A, Vázquez S, Fuertes E, Fernández-Criado C, Landázuri MO, Aragonés J. Acute Vhl gene inactivation induces cardiac HIF-dependent erythropoietin gene expression. *PLoS One*. 2011;6(7):e22589. doi: 10.1371/journal.pone.0022589.
 5. Rankin EB, Wu C, Khatri R, Wilson TL, Andersen R, Araldi E, Rankin AL, Yuan J, Kuo CJ, Schipani E, Giaccia AJ. The HIF signaling pathway in osteoblasts directly modulates erythropoiesis through the production of EPO. *Cell*. 2012;149(1):63–74. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.051.
 6. Maxwell PH, Eckardt KU. HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(3):157–68. doi: 10.1038/nrneph.2015.193.
 7. Santos FR, Moysés RM, Montenegro FL, Jorgetti V, Noronha IL. IL-1beta, TNF-alpha, TGF-beta, and bFGF expression in bone biopsies before and after parathyroidectomy. *Kidney Int*. 2003;63(3):899–907. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00835.x.
 8. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med*. 1990;322(24):1689–92. doi: 10.1056/NEJM199006143222401.
 9. Frede S, Fandrey J, Pagel H, Hellwig T, Jelkmann W. Erythropoietin gene expression is suppressed after lipopolysaccharide or interleukin-1 beta injections in rats. *Am J Physiol*. 1997;273(3 Pt 2):R1067–71.
 10. Souma T, Yamazaki S, Moriguchi T, Suzuki N, Hirano I, Pan X, Minegishi N, Abe M, Kiyomoto H, Ito S, Yamamoto M. Plasticity of renal erythropoietin-producing cells governs fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(10):1599–616. doi: 10.1681/ASN.2013010030.
 11. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011–23. doi: 10.1056/NEJMra041809.
 12. Libregts SF, Gutiérrez L, de Bruin AM, Wensveen FM, Papadopoulos P, van Ijcken W, Ozgür Z, Philippen S, Nolte MA. Chronic IFN- γ production in mice induces anemia by reducing erythrocyte life span and inhibiting erythropoiesis through an IRF-1/PU.1 axis. *Blood*. 2011;118(9):2578–88. doi: 10.1182/blood-2010-10-315218.
 13. Suehiro Y, Muta K, Nakashima M, Abe Y, Shiratsuchi M, Shiokawa S, Ikuyama S, Yoshikawa Y, Watanabe T, Nishimura J. A novel mechanism in suppression of erythropoiesis during inflammation: a crucial role of RCAS1. *Eur J Haematol*. 2005;74(5):365–73. doi: 10.1111/j.1600-0609.2004.00389.
 14. Besson-Fournier C, Latour C, Kautz L, Bertrand J, Ganz T, Roth MP, Coppin H. Induction of activin B by inflammatory stimuli up-regulates expression of the iron-regulatory peptide hepcidin through Smad1/5/8 signaling. *Blood*. 2012;120(2):431–9. doi: 10.1182/blood-2012-02-411470.
 15. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J. Science. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. 2004;306(5704):2090–3. doi: 10.1126/science.1104742.
 16. Besarab A, Coyne DW. Iron supplementation to treat anemia in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(12):699–710. doi: 10.1038/nrneph.2010.139.
 17. Fudin R, Jaichenko J, Shostak A, Bennett M, Gotloib L. Correction of uremic iron deficiency anemia in hemodialyzed patients: a prospective study. *Nephron*. 1998;79(3):299–305.
 18. Paulson RF, Shi L, Wu DC. Stress erythropoiesis: new signals and new stress progenitor cells. *Curr Opin Hematol*. 2011;18(3):139–45. doi: 10.1097/MOH.0b013e32834521c8.
 19. Rouault TA. The role of iron regulatory proteins in mammalian iron homeostasis and disease. *Nat Chem Biol*. 2006;2(8):406–14. doi: 10.1038/nchembio807.
 20. Wilkinson N, Pantopoulos K. IRP1 regulates erythropoiesis and systemic iron homeostasis by controlling HIF2 α mRNA translation. *Blood*. 2013;122(9):1658–68. doi: 10.1182/blood-2013-03-492454.
 21. Ghosh MC, Zhang DL, Jeong SY, Kovtunovych G, Ollivierre-Wilson H, Noguchi A, Tu T, Senecal T, Robinson G, Crooks DR, Tong WH, Ramaswamy K, Singh A, Graham BB, Tuder RM, Yu ZX, Eckhaus M, Lee J, Springer DA, Rouault TA. Deletion of iron regulatory protein 1 causes polycythemia and pulmonary hypertension in mice through translational derepression of HIF2 α . *Cell Metab*. 2013;17(2):271–81. doi: 10.1016/j.cmet.2012.12.016.
 22. Anderson SA, Nizzi CP, Chang YI, Deck KM, Schmidt PJ, Galy B, Damernsawad A, Broman AT, Kendziorski C, Hentze MW, Fleming MD, Zhang J, Eisenstein RS. The IRP1-HIF-2 α axis coordinates iron and oxygen sensing with erythropoiesis and iron absorption. *Cell Metab*. 2013;17(2):282–90. doi: 10.1016/j.cmet.2013.01.007.
 23. Ponka P. Tissue-specific regulation of iron metabolism and heme synthesis: distinct control mechanisms in erythroid cells. *Blood*. 1997;89(1):1–25.
 24. Chen JJ. Regulation of protein synthesis by the heme-regulated eIF2 α kinase: relevance to anemias. *Blood*. 2007;109(7):2693–9. doi: 10.1182/blood-2006-08-041830.
 25. Besarab A, Frinak S, Yee J. What is so bad about a hemoglobin level of 12 to 13 g/dL for chronic kidney disease patients anyway? *Adv Chronic Kidney Dis*. 2009;16(2):131–42. doi: 10.1053/j.ackd.2008.12.007.
 26. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2019–32. doi: 10.1056/NEJMoa0907845.
 27. Goldberg MA, Glass GA, Cunningham JM, Bunn HF. The regulated expression of erythropoietin by two human hepatoma cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84(22):7972–6.
 28. Wang GL, Semenza GL. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90(9):4304–8.
 29. Ebert B, Jelkmann W. Intolerability of cobalt salt as erythropoietic agent. *Drug Test Anal*. 2014;6(3):185–9. doi: 10.1002/dta.1528.
 30. Vengellur A, Woods BG, Ryan HE, Johnson RS, LaPres JJ. Gene expression profiling of the hypoxia signaling pathway in hypoxia-inducible factor 1 α null mouse embryonic fibroblasts. *Gene Expr*. 2003;11(3–4):181–97.
 31. Jefferson JA, Escudero E, Hurtado ME, Pando J, Tapia R, Swenson ER, Prchal J, Schreiner GF, Schoene RB, Hurtado A, Johnson RJ. Excessive erythrocytosis, chronic mountain sickness, and serum cobalt levels. *Lancet*. 2002;359(9304):407–8. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07594-3.
 32. Barrett TD, Palomino HL, Brondstetter TI, Kanelakis KC, Wu X, Haug PV, Yan W, Young A, Hua H, Hart JC, Tran DT, Venkatesan H, Rosen MD, Peltier HM, Sepassi K, Rizzolio MC, Bembenek SD, Mirzadegan T, Rabinowitz MH, Shankley NP. Pharmacological characterization of 1-(5-chloro-6-(trifluoromethoxy)-1H-benzimidazol-2-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (JNJ-42041935), a potent and selective hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor. *Mol Pharmacol*. 2011;79(6):910–20. doi: 10.1124/mol.110.070508.
 33. Spinowitz B, Pergola PE, Haase VH, Farmer TM, Hartman CS, Maroni B. Hemoglobin



- response in a phase 2b study of vadadustat for the treatment of anemia in patients with non-dialysis dependent chronic kidney disease [Internet]. Available from: http://akebia.com/wp-content/themes/akebia/img/media-kit/abstracts-posters-presentations/20151102-Ph2b_Subgroups_Oral_ASN_2015_Final_no-b-u.pdf.
34. GlaxoSmithKline. GSK Study Register [Internet]. Available from: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com>.
 35. Semenza GL. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:47–71. doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104720.
 36. Shimoda LA, Laurie SS. HIF and pulmonary vascular responses to hypoxia. *J Appl Physiol* (1985). 2014;116(7):867–74. doi: 10.1152/jap-physiol.00643.2013.
 37. Cowburn AS, Takeda N, Boutin AT, Kim JW, Sterling JC, Nakasaki M, Southwood M, Goldrath AW, Jamora C, Nizet V, Chilvers ER, Johnson RS. HIF isoforms in the skin differentially regulate systemic arterial pressure. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(43):17570–5. doi: 10.1073/pnas.1306942110.
 38. Bertout JA, Patel SA, Simon MC. The impact of O₂ availability on human cancer. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(12):967–75. doi: 10.1038/nrc2540.
 39. Semenza GL. HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations. *J Clin Invest.* 2013;123(9):3664–71. doi: 10.1172/JCI67230.
 40. Keith B, Johnson RS, Simon MC. HIF1 α and HIF2 α : sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression. *Nat Rev Cancer.* 2011;12(1):9–22. doi: 10.1038/nrc3183.
 41. Krock BL, Skuli N, Simon MC. Hypoxia-induced angiogenesis: good and evil. *Genes Cancer.* 2011;2(12):1117–33. doi: 10.1177/1947601911423654.
 42. Astellas Pharma Inc. News release: the FDA accepts the complete response for clinical holds of FG-2216*/FG-4592 for the treatment of anemia [Internet]. Available from: http://www.astellas.com/en/corporate/news/pdf/080402_eg.pdf.
 43. Rabinowitz MH. Inhibition of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase domain oxygen sensors: tricking the body into mounting orchestrated survival and repair responses. *J Med Chem.* 2013;56(23):9369–402. doi: 10.1021/jm400386j.
 44. Klaus S, Langsetmo I, Neff T, Lin A, Liu D. Beneficial pharmacodynamic effects resulting from ‘complete erythropoiesis’ induced by novel HIF prolyl hydroxylase inhibitors FG-2216 and FG-4592 [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:524A.
 45. Provenzano R, Besarab A, Sun CH, Diamond SA, Durham JH, Cangiano JL, Aiello JR, Novak JE, Lee T, Leong R, Roberts BK, Saikali KG, Hemmerich S, Szczech LA, Yu KH, Neff TB. Oral Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor Roxadustat (FG-4592) for the Treatment of Anemia in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(6):982–91. doi: 10.2215/CJN.06890615.
 46. Hsieh MM, Linde NS, Wynter A, Metzger M, Wong C, Langsetmo I, Lin A, Smith R, Rodgers GP, Donahue RE, Klaus SJ, Tisdale JF. HIF prolyl hydroxylase inhibition results in endogenous erythropoietin induction, erythrocytosis, and modest fetal hemoglobin expression in rhesus macaques. *Blood.* 2007;110(6):2140–7. doi: 10.1182/blood-2007-02-073254.
 47. Besarab A, Szczech L, Yu KHP, Neff NB. Impact of iron regimen on iron indices and hepcidin during roxadustat anemia correction in incident dialysis patients [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:304A.
 48. Frohna PA, Milwee S, Pinkett J, Lee T, Moore-Perry K, Chou J, Ellison RH. Preliminary results from a randomized, single-blind, placebo-controlled trial of FG-4592, a novel hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, in subjects with CKD anemia [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:763A.
 49. Kindler J, Eckardt KU, Ehmer B, Jandeleit K, Kurtz A, Schreiber A, Scigalla P, Sieberth HG. Single-dose pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in patients with various degrees of renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1989;4(5):345–9.
 50. Kapitsinou PP, Liu Q, Unger TL, Rha J, Davidoff O, Keith B, Epstein JA, Moores SL, Erickson-Miller CL, Haase VH. Hepatic HIF-2 regulates erythropoietic responses to hypoxia in renal anemia. *Blood.* 2010;116(16):3039–48. doi: 10.1182/blood-2010-02-270322.
 51. Kapitsinou PP, Jaffe J, Michael M, Swan CE, Duffy KJ, Erickson-Miller CL, Haase VH. Pre-ischemic targeting of HIF prolyl hydroxylation inhibits fibrosis associated with acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;302(9):F1172–9. doi: 10.1152/ajprenal.00667.2011.
 52. Brigandi RA. The prolyl-hydroxylase inhibitor, GSK1278863A, induced EPO in vitro and efficient erythropoiesis leading to increased hemoglobin in vivo [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:722A.
 53. Brigandi RA, Russ SF, Al-Banna M, Zhang J, Erickson-Miller CL, Peng B. Prolyl-hydroxylase inhibitor modulation of erythropoietin in a randomized placebo controlled trial [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:390A.
 54. Brigandi RA, Johnson B, Oei C, Westerman ME, Olbina G, Kumar S, Russ SF. Induction of erythropoiesis in anemic patients by prolyl-hydroxylase inhibitor in a repeat dose, randomized placebo controlled trial [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2012;2:662A.
 55. Olson E, Demopoulos L, Haws TF, Hu E, Fang Z, Mahar KM, Qin P, Lepore J, Bauer TA, Hiatt WR. Short-term treatment with a novel HIF-prolyl hydroxylase inhibitor (GSK1278863) failed to improve measures of performance in subjects with claudication-limited peripheral artery disease. *Vasc Med.* 2014;19(6):473–82. doi: 10.1177/1358863X14557151.
 56. Shalwitz R, Hartman C, Flinn C, Shalwitz I, Logan DK. AKB-6548, a novel hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitor reduces hepcidin and ferritin while it increases reticulocyte production and total iron binding capacity in healthy adults [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:435A.
 57. Hartman C, Smith MT, Flinn C, Shalwitz I, Peters KG, Shalwitz RA, Haase V. AKB-6548, a new hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitor increases hemoglobin while decreasing ferritin in a 28-day, phase 2a dose escalation study in stage 3 and 4 chronic kidney disease patients with anemia [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:435A.
 58. Hartman CS, Farmer TM, Annis K, Kazazi F, Pollock P, Shalwitz R. Phase 2 study of AKB-6548, a novel hypoxia-inducible factor Prolyl-hydroxylase inhibitor (HIF-PHI) in patients with end stage renal disease (ESRD) undergoing hemodialysis (HD) [Internet]. Available from: http://akebia.com/wp-content/themes/akebia/img/media-kit/abstracts-posters-presentations/20141106_Akebia_ASN_Informational_Poster-FINAL.pdf.
 59. Baillie JK, Bates MG, Thompson AA, Waring WS, Partridge RW, Schnopp MF, Simpson A, Gulliver-Sloan F, Maxwell SR, Webb DJ. Endogenous urate production augments plasma antioxidant capacity in healthy lowland subjects exposed to high altitude. *Chest.* 2007;131(5):1473–8. doi: 10.1378/chest.06-2235.
 60. Flamme I, Oehme F, Ellinghaus P, Jeske M, Keldenich J, Thuss U. Mimicking hypoxia to treat anemia: HIF-stabilizer BAY 85-3934 (Molidustat) stimulates erythropoietin production without hypertensive effects. *PLoS One.* 2014;9(11):e111838. doi: 10.1371/journal.pone.0111838.
 61. Boettcher MF, Lentini S, Kaiser A, Flamme I, Kubitzka D, Wensing G. First-in-man study with BAY 85-3934 – a new oral selective HIF-PH inhibitor for the treatment of renal anemia [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:347A.



Anemia of chronic kidney disease: novel physiological approaches to therapy based on simulation of hypoxic response

Aitbaev K.A.¹ • Murkamilov I.T.² • Fomin V.V.³

Anemia is a modifiable risk factor for the progression of chronic kidney disease (CKD) and is characterized by a decrease in the hemoglobin level, the hematocrit, and the number of circulating red blood cells. In the pre-erythropoietin era blood transfusion was a common practice for the adequate correction of anemia in patients with CKD. However, a recombinant human erythropoietin, that was developed and implemented into a clinical practice three decades ago, made a revolution in the renal anemia treatment. Today the management of anemia is based on the use of exogenous erythropoiesis-stimulating agents, such as erythropoietin and its analogues, as well as an oral or parenteral administration of iron. Nevertheless, despite of the high efficacy in the majority of patients this approach has a negative side. The hemoglobin excursions, increased risk of cardiovascular complications, as well as the development of iron deficiency and chronic inflammation become additional factors in the pathogenesis of anemia associated with the renal failure. In this regard, the development of effective and safe methods of anemia management in CKD is of immediate interest. New medications based mainly on physiological approach are developed. A pharmacological activation of hypoxia-inducible factor (HIF) response is one of them. HIF is the main hormonal regulator of erythropoiesis that stimulates the production of endogenous erythropoietin. It is known that in patients with renal failure, the activation of this factor in response to hypoxia is compromised, resulting in a lack of erythropoietin production. This review covers the new mechanistic views on the hypoxic

regulation of erythropoiesis and the production of erythropoietin by the kidneys, and presents the newly discovered interactions between the synthesis of erythropoietin, iron metabolism, and the chronic inflammation. Besides that, ongoing clinical trials of pharmacological HIF activators, such as FG-4592, GSK1278863, AKB-6548, BAY85-3934 are also discussed as a new comprehensive and physiological approach for the treatment of anemia associated with CKD. Preliminary results of the clinical trials demonstrated a high efficiency of HIF activators in the treatment of renal anemia including a high tolerability, an increase in hemoglobin level and its maintenance in the target range, an increase in general capacity for iron binding and a reduction in the serum levels of both ferritin and hepcidin. However, there are some safety-related problems that include proangiogenic and adverse cardiovascular and metabolic complications, so the possibility of their development should be thoroughly studied in long-term clinical trials.

Key words: anemia, chronic kidney disease, erythropoietin, inflammation, iron, clinical trials, HIF activators

For citation: Aitbaev KA, Murkamilov IT, Fomin VV. Anemia of chronic kidney disease: novel physiological approaches to therapy based on simulation of hypoxic response. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(7):565–74. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-565-574.

Received 26 January 2017; Accepted 2 March 2017

Aitbaev Kubanych A. – MD, Professor¹

Murkamilov Ilkhom T. – PhD, Nephrologist, Assistant, Chair of Faculty Therapy named after M.E. Volsky – M.M. Mirrahimova²
✉ 92 Akhunbaev str., Bishkek, 720020, Kyrgyz Republic. Tel.: 0312 620991, 0557 221983. E-mail: murkamilov.i@mail.ru

Fomin Victor V. – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Head of Chair of Faculty Therapy No. 1, Director of the Clinic of Faculty Therapy named after V.N. Vinogradov³

¹Scientific and Research Institute of Molecular Biology and Medicine; 3 Togolok Moldo str., Bishkek, 720040, Kyrgyz Republic

²Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev; 92 Akhunbaev str., Bishkek, 720020, Kyrgyz Republic

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interests.