



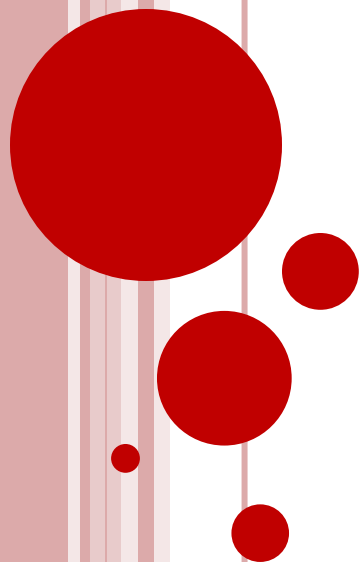
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Ряснянский В.Ю.

**Кафедра внутренних болезней и нефрологии
Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова**

Конфликт интересов

- Лекция подготовлена при участии ЗАО SANDOZ

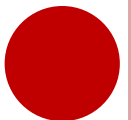


БИНОКРИТ®
эпоэтин альфа

Рег. номер ЛП-001466

ПЛАН

1. Нефрология как отдельная дисциплина
2. ХБП как термин и «эпидемиологический катализатор»
3. Возрастная структура ХБП
4. СКФ как фактор риска и ее нормальные значения



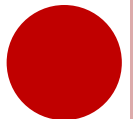
A decorative vertical bar on the left side of the slide, featuring a gradient from light pink to dark red, with several thin white vertical lines. To the right of this bar are five solid red circles of varying sizes, arranged in a descending, slightly curved pattern.

НЕФРОЛОГИЯ КАК ОТДЕЛЬНАЯ ДИСЦИПЛИНА

КЛИНИЧЕСКАЯ НЕФРОЛОГИЯ КАК САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ ДИСЦИПЛИНА

Классический взгляд из 60-х гг:

1. Нефробиопсия
2. Иммуносупрессия
3. Диализ
4. Трансплантация

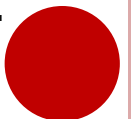


80-Е ГГ: ОБОСНОВАНИЕ НЕФРОПРОТЕКЦИИ

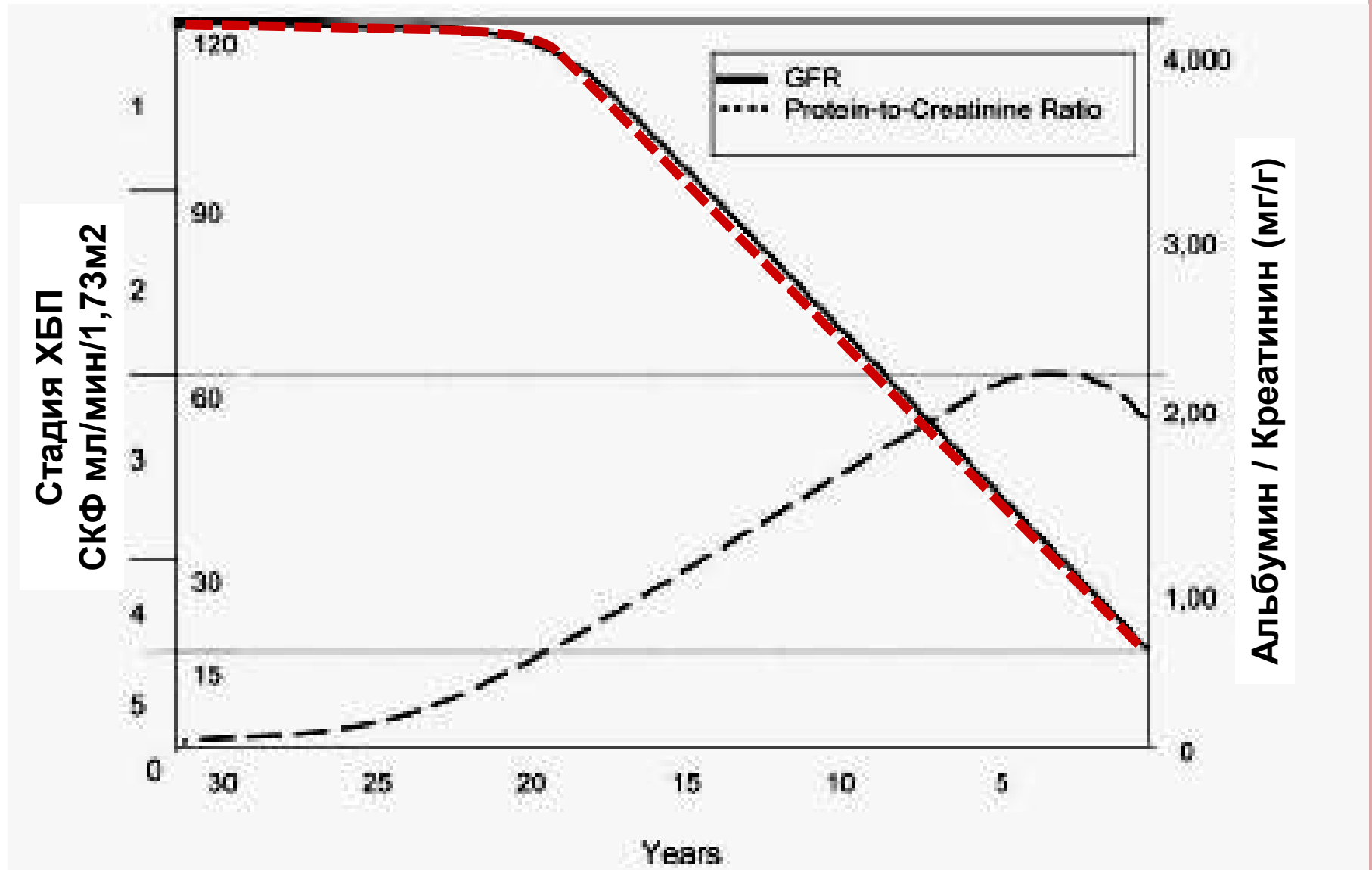
Концепция неуклонного прогрессирования ХБП:
Нарастающее ухудшение почечной функции есть результат компенсаторных гломерулярных гемодинамических изменений (гиперфилтрация) в ответ на потерю массы действующих нефронов

Dietary Protein Intake and the Progressive Nature of Kidney Disease: — The Role of Hemodynamically Mediated Glomerular Injury in the Pathogenesis of Progressive Glomerular Sclerosis in Aging, Renal Ablation, and Intrinsic Renal Disease

Barry M. Brenner, M.D., Timothy W. Meyer, M.D., and Thomas H. Hostetter, M.D.
N Engl J Med 1982; 307:652-659



ГИПОТЕТИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ТИПИЧНОГО ТЕЧЕНИЯ ХБП



РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДИНАМИКИ СКФ ЗА 5 ЛЕТ ДО ОБРАЩЕНИЯ К НЕФРОЛОГУ И 5 ЛЕТ ПОСЛЕ НАБЛЮДЕНИЯ У НЕФРОЛОГА (N=726)

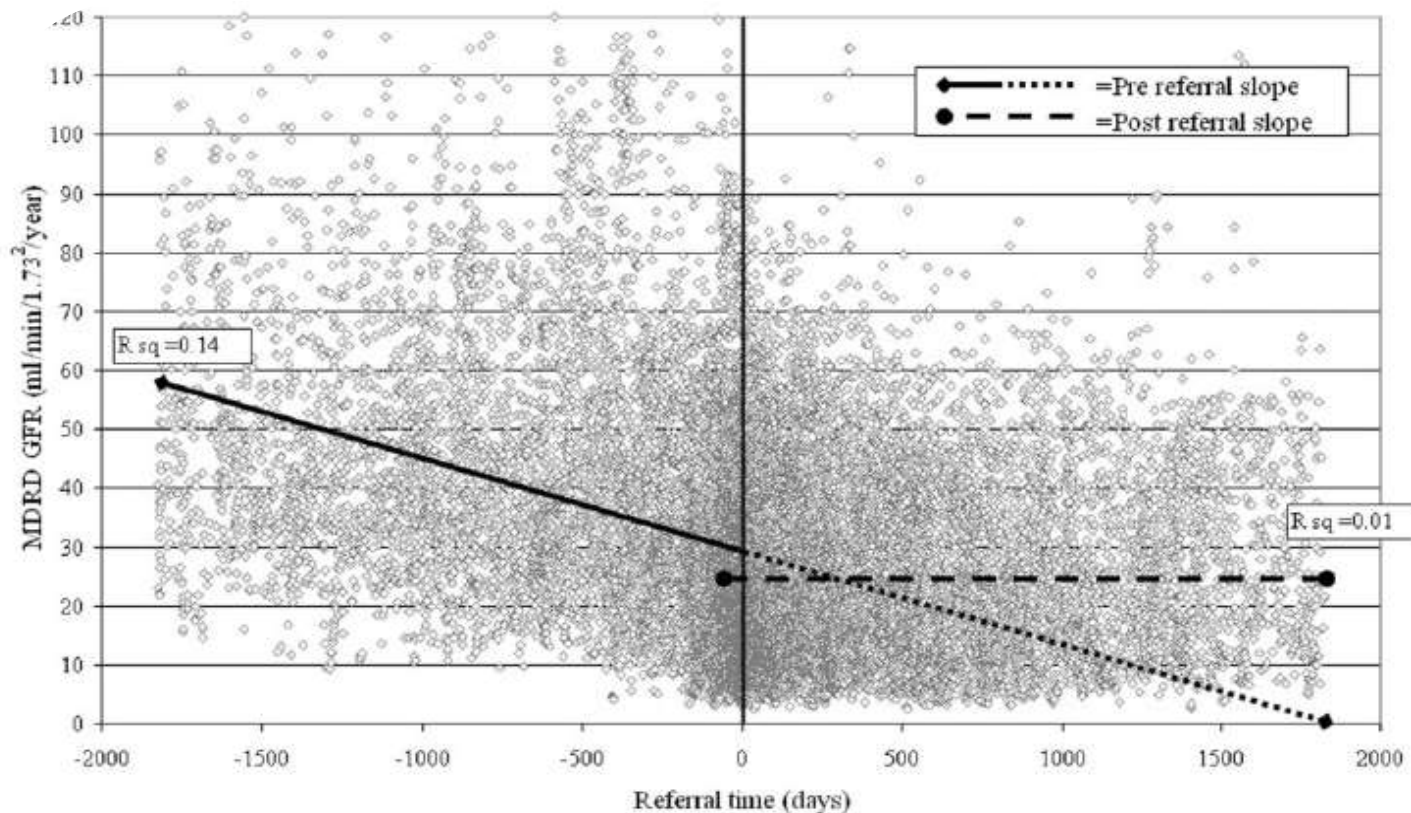
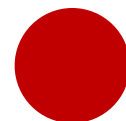
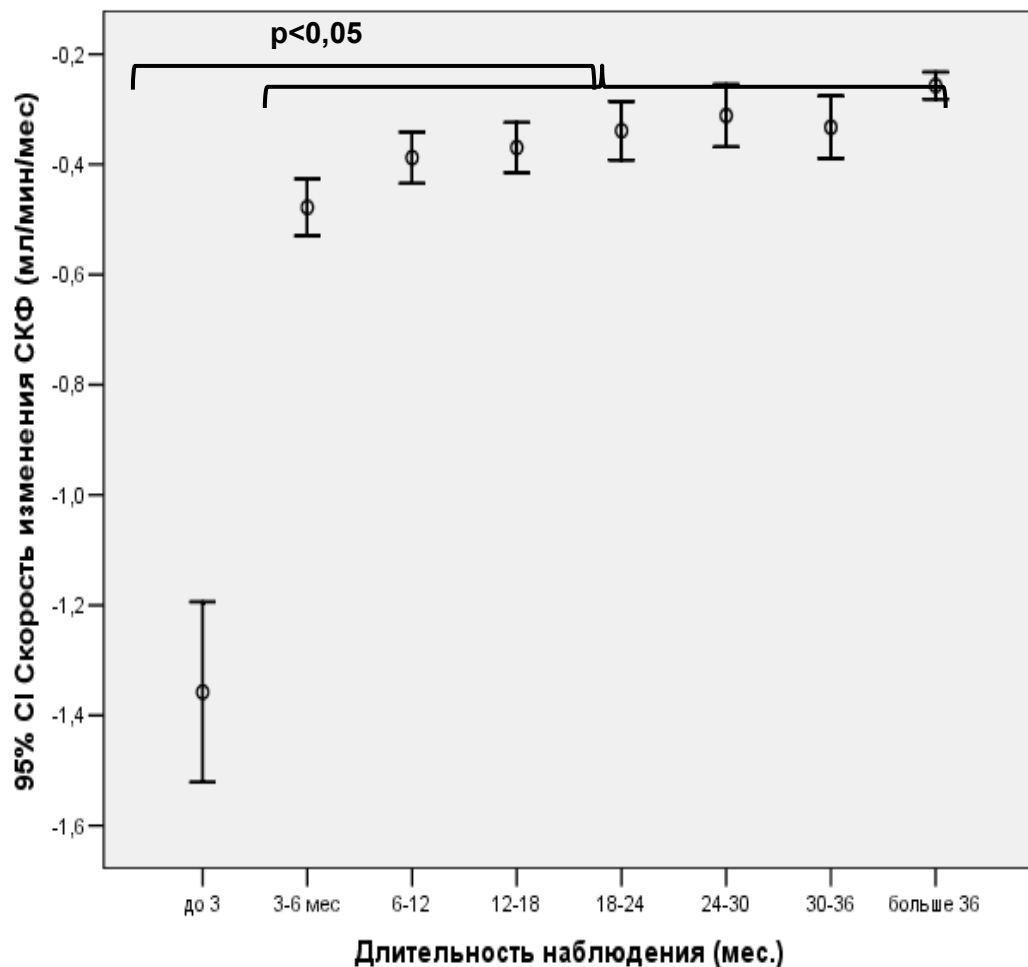


Fig. 1. Decline in MDRD GFR in the 5 years prior to and following nephrology referral with regression lines of summary pre- and post-referral GFR slopes (each point is a single GFR measure).

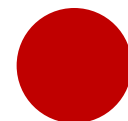
Средняя скорость снижения СКФ (мл/мин/1,73 м²/год):
до обращения -5,4; после – 0,35



СКОРОСТЬ СНИЖЕНИЯ СКФ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ НАБЛЮДЕНИЯ

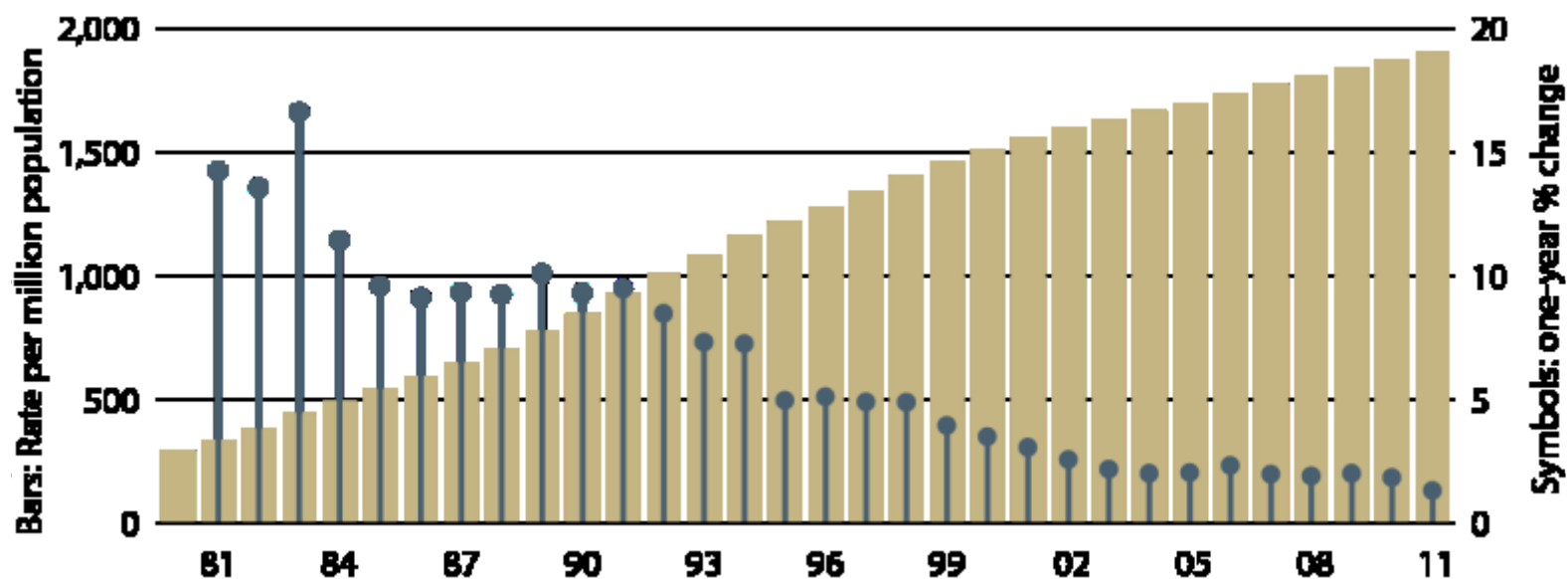


Длительность наблюдения ассоциируется со значимым замедлением потери СКФ через 3-6 мес. наблюдения в ГНЦ



Данные регистра ГНЦ, С.Петербург, Конакова И.Н.

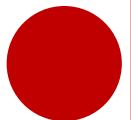
ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ТХПН (ЧЕЛ/МЛН) И ЕЕ ГОДОВОЙ ПРИРОСТ (%)

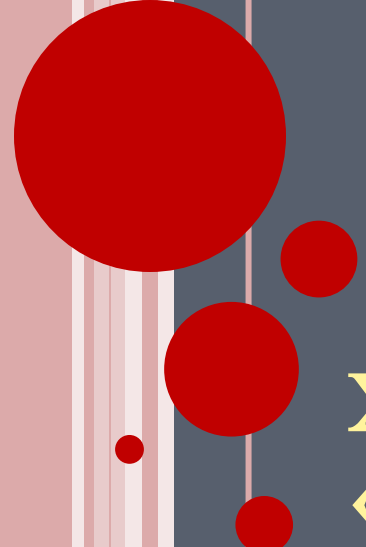
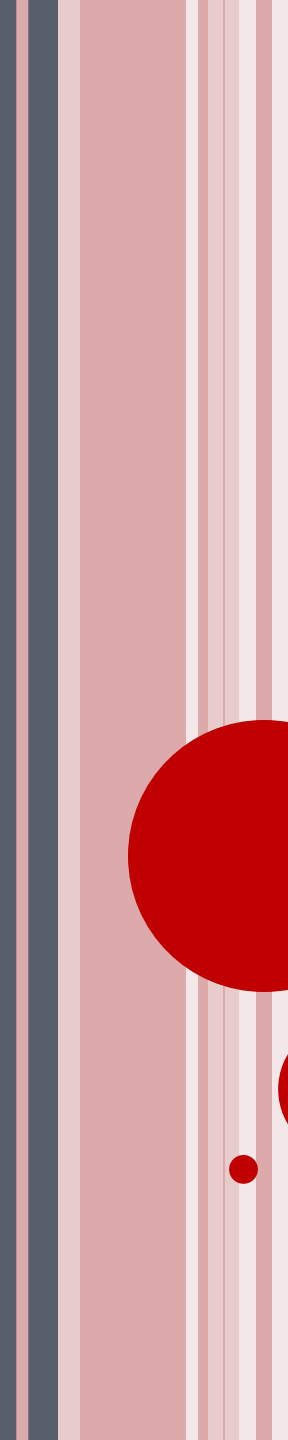


- Самый простой способ показать социальную значимость – пример роста популяции больных с тХПН,
- Важно еще и то, что за годы развития ЗПТ, рост популяции больных на диализе заметно превышал рост числа больных на додиализных стадиях

ВЫВОДЫ

- Основные методы диагностики и лечения, характеризующие нефрологию как отдельную дисциплину, вошли в клиническую практику в 60-х гг
- Дополнительным направлением явилось развитие теории нефропротекции, которая имеет универсальный характер независимо от первичного поражения почек
- Несмотря на успехи нефропротекции число больных получающих ЗПТ неуклонно растет





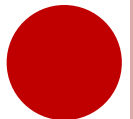
ХБП КАК ТЕРМИН И «ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ КАТАЛИЗАТОР»

НОВЫЙ ТЕРМИН – ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК (ХБП)

- 1999 г. Появление формулы MDRD для расчета СКФ
- 2002 г. НКФ (США) ввел термин и опубликовал классификацию ХБП:

Ее внедрение подняло вопрос об активном выявлении ранней ХБП и ее высокой распространенности

- 2007 г. Пленум Правления Научного Общества Нефрологов России - вопрос о необходимости создания национальных рекомендаций по ХБП
- 2008 г. Рекомендации НИИ Нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
- 2012 г. Рекомендации KDIGO



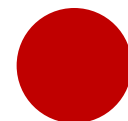
**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХБП - НАЛИЧИЕ ЛЮБЫХ ПРИЗНАКОВ
ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК, ПЕРСИСТИРУЮЩИХ В ТЕЧЕНИЕ ТРЕХ И
БОЛЕЕ МЕСЯЦЕВ ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОЗОЛОГИЧЕСКОГО
ДИАГНОЗА.**

СКФ <60 мл/мин/1,73 м²

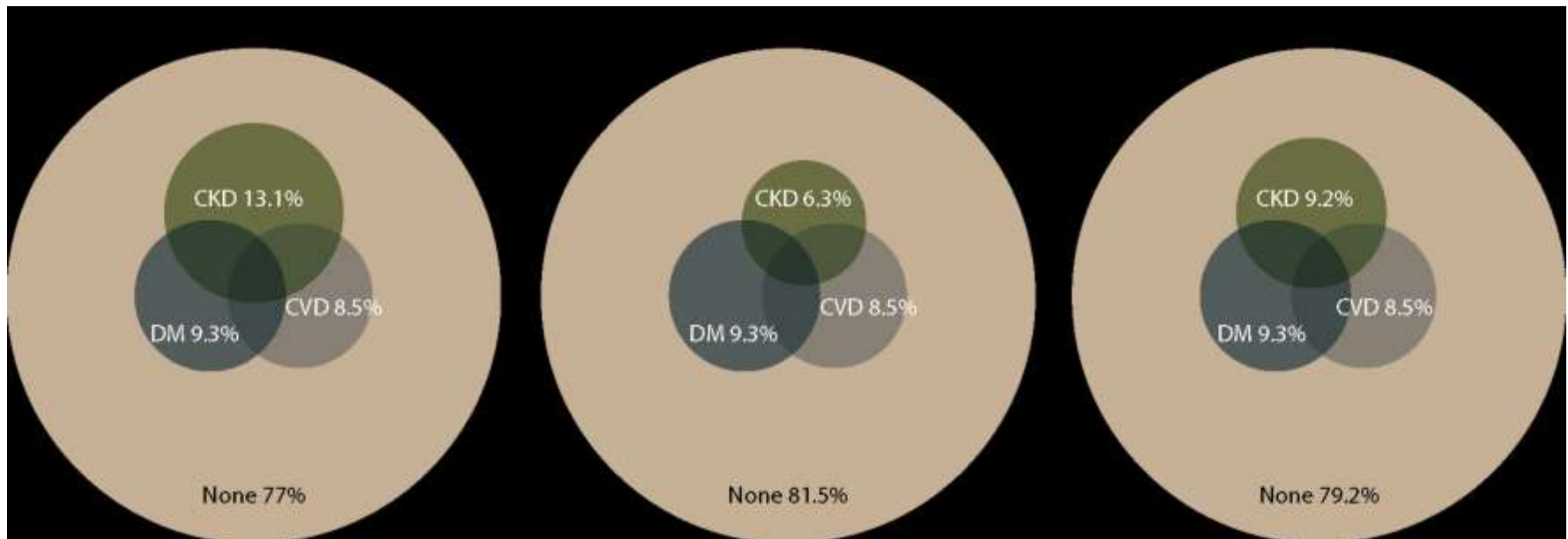
или

**Любой признак
поражения почек**

**≥ 3
месяцев**

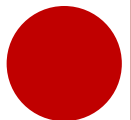


РАСПРЕДЕЛЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ СД, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ХБП (ИССЛЕДОВАНИЕ NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION 2005–2010, США)



NHANES participants 2005–2010, age 20 & older; single-sample estimates of eGFR & ACR.

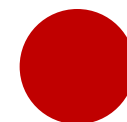
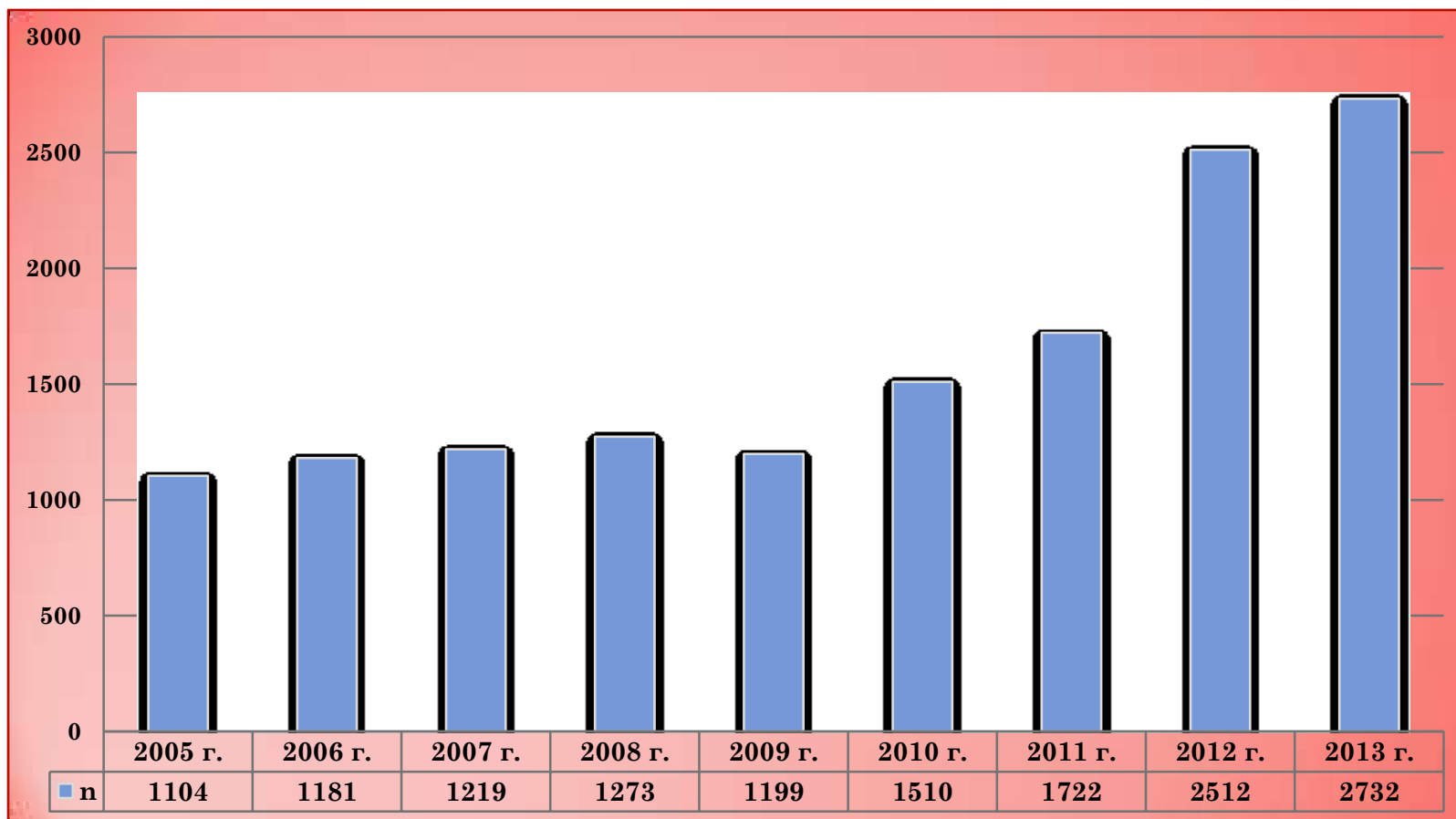
Появление понятия ХБП вывело болезни почек на первое место по распространённости



ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ХБП КОЛЕБЛЕТСЯ ОТ 6 ДО 13%

Country [Ref]. [city or area]	Period (year)	N	PR (%)	Mean age (years)	Obesity (%)	DM (%)	HTN (%)	eGFR equation	CKD (%)
Poland [22]	2011	2413	67	51	NR	6.7	31.9	CKD-EPI	5.8
Tanzania [23] [Moshi area]	2014	481	70	45	NR	12.7	28.0	MDRD	7.0
Italy [24]	2008–12	7552	84	57	26.4	11.8	50.1	CKD-EPI	7.1
India [25] [Delhi, Chennai]	2010–11	9797	76	43	17.8	19.0	32.5	CKD-EPI	7.5
Spain [14]	2004–08	2746	21	50	26.1	9.2	24.1	MDRD	9.1
Malaysia [26] [Western area]	2011	876	76	43	NR	19.6	38.4	CKD-EPI	9.1
Switzerland [15] [Lausanne]	2003–06	6317	67	52	15.7	3.4	37.0	CKD-EPI	10.0
Norway [13] [Trøndelag]	1995–97	65 181	70	50	15.9	3.4	44.8	MDRD	10.3
Netherlands [12] [Groningen]	1997–98	2489	29	49	NR	NR	NR	MDRD	10.4
China [17]	2007–10	47 204	93	50	NR	7.4	35.4	MDRD modified	10.8
Australia [20]	1999–2000	10 949	54	51	21.2	8.5	29.0	CKD-EPI	11.5
England [16]	2009–10	5799	67	50	24.7	7.4	34.1	CKD-EPI	11.9
Canada [18]	2007–09	3689	45	52	23.0	6.3	16.3	CKD-EPI	12.5
USA [19]	1999–2004	13 233	78	46	30.8	6.8	27.1	MDRD	13.1

Динамика общего числа больных ХБП 3-5 ст, находящихся на диспансерном наблюдении в ГНЦ

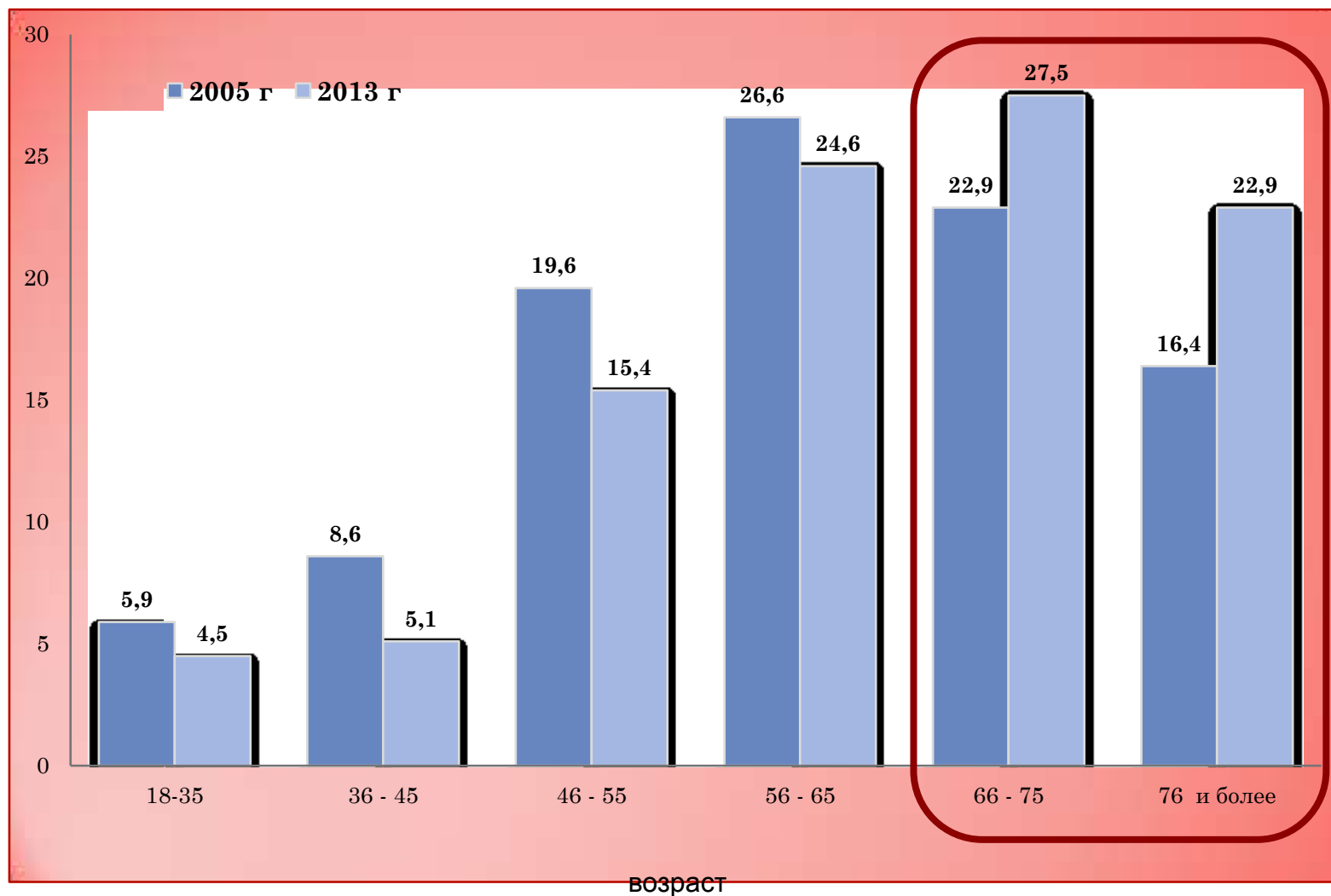


Данные регистра ГНЦ, С.Петербург, Конакова И.Н.

A decorative vertical bar on the left side of the slide, featuring a gradient from light pink to dark red, with several thin white vertical lines. To the right of this bar are five red circles of varying sizes, arranged in a descending staircase pattern from top-left to bottom-right.

ВОЗРАСТНАЯ СТРУКТУРА ХБП

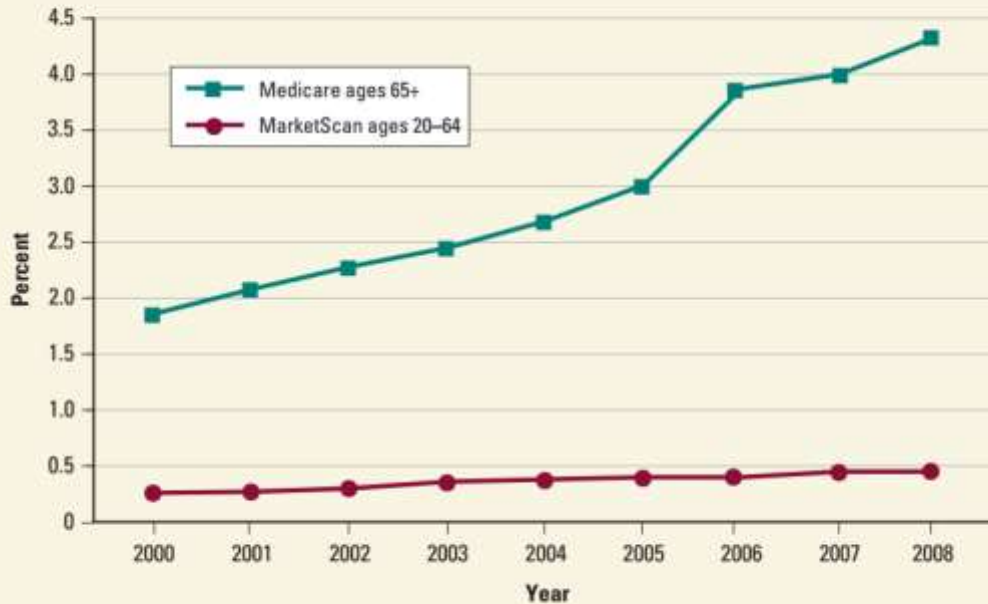
ИЗМЕНЕНИЕ ВОЗРАСТНОГО СОСТАВА (%) У БОЛЬНЫХ ГНЦ В 2013 Г ПО СРАВНЕНИЮ С 2005 Г



Данные регистра ГНЦ, С.Петербург, Конакова И.Н.

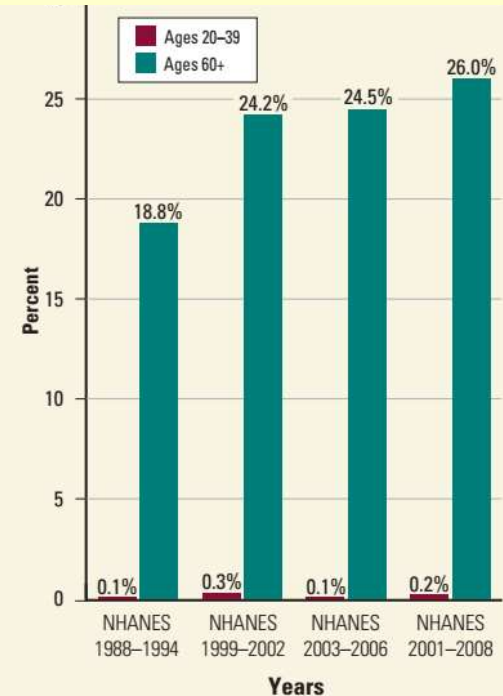
ВОЗРАСТ И ХБП

Динамика выявления ХБП в процентах от популяции в разных возрастных группах



*MarketScan represents data from employer group health plans.

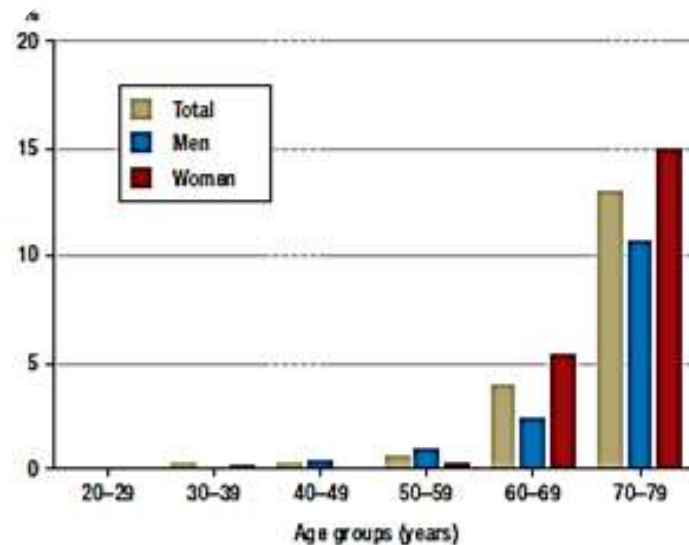
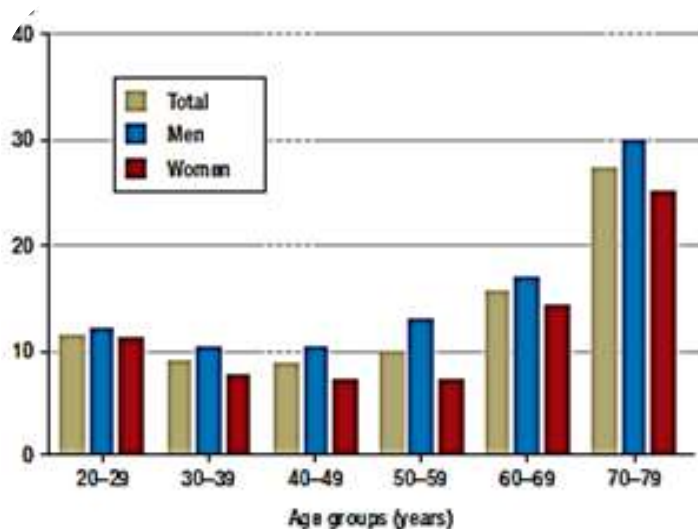
Доля ХБП 3 ст в популяции по разным возрастным группам



ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ХБП В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ (N=7115)

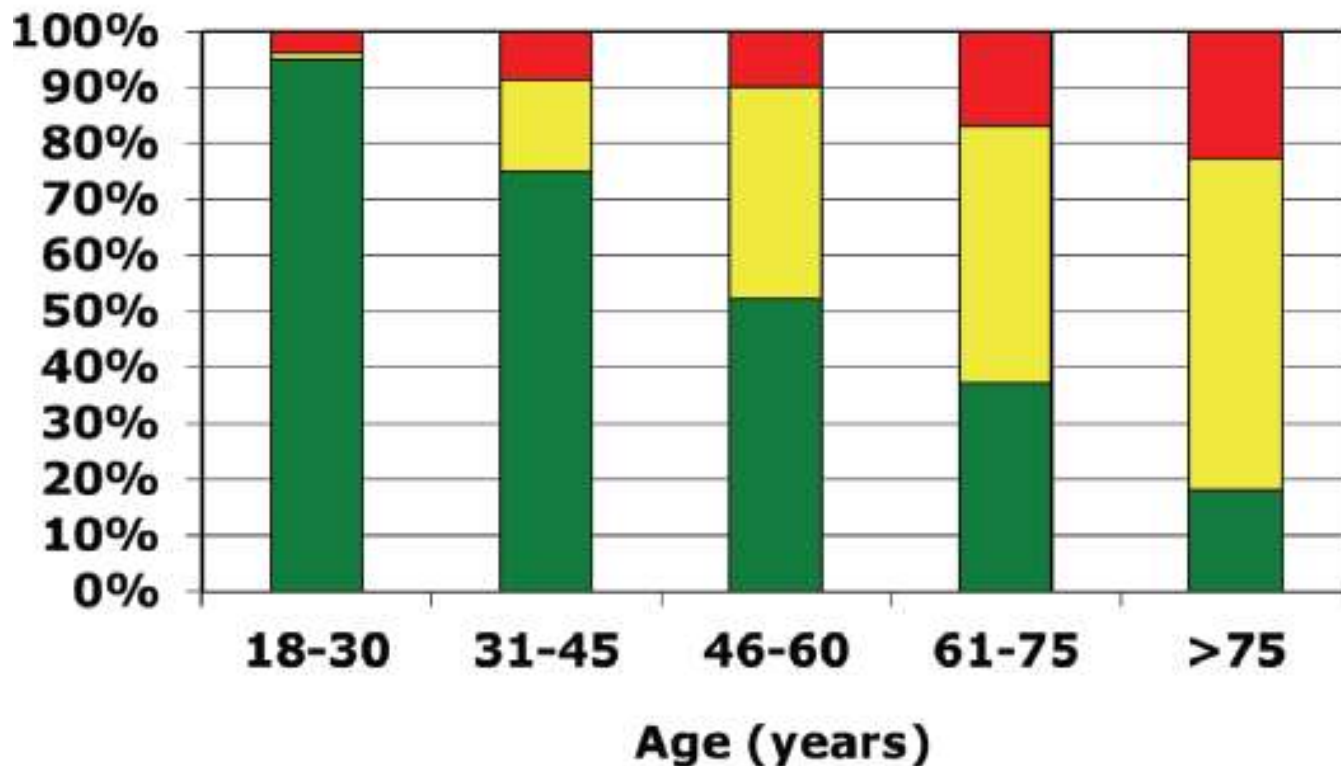
**снижение СКФ <60 мл/мин
или альбуминурия**

снижение СКФ <60 мл/мин



У значительной части больных старшей возрастной группы единственный критерий ХБП это снижение СКФ ниже 60

УДЕЛЬНЫЙ ВЕС КРИТЕРИЕВ ДИАГНОСТИКИ ХБП В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ



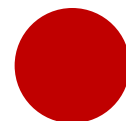
Альбуминурия



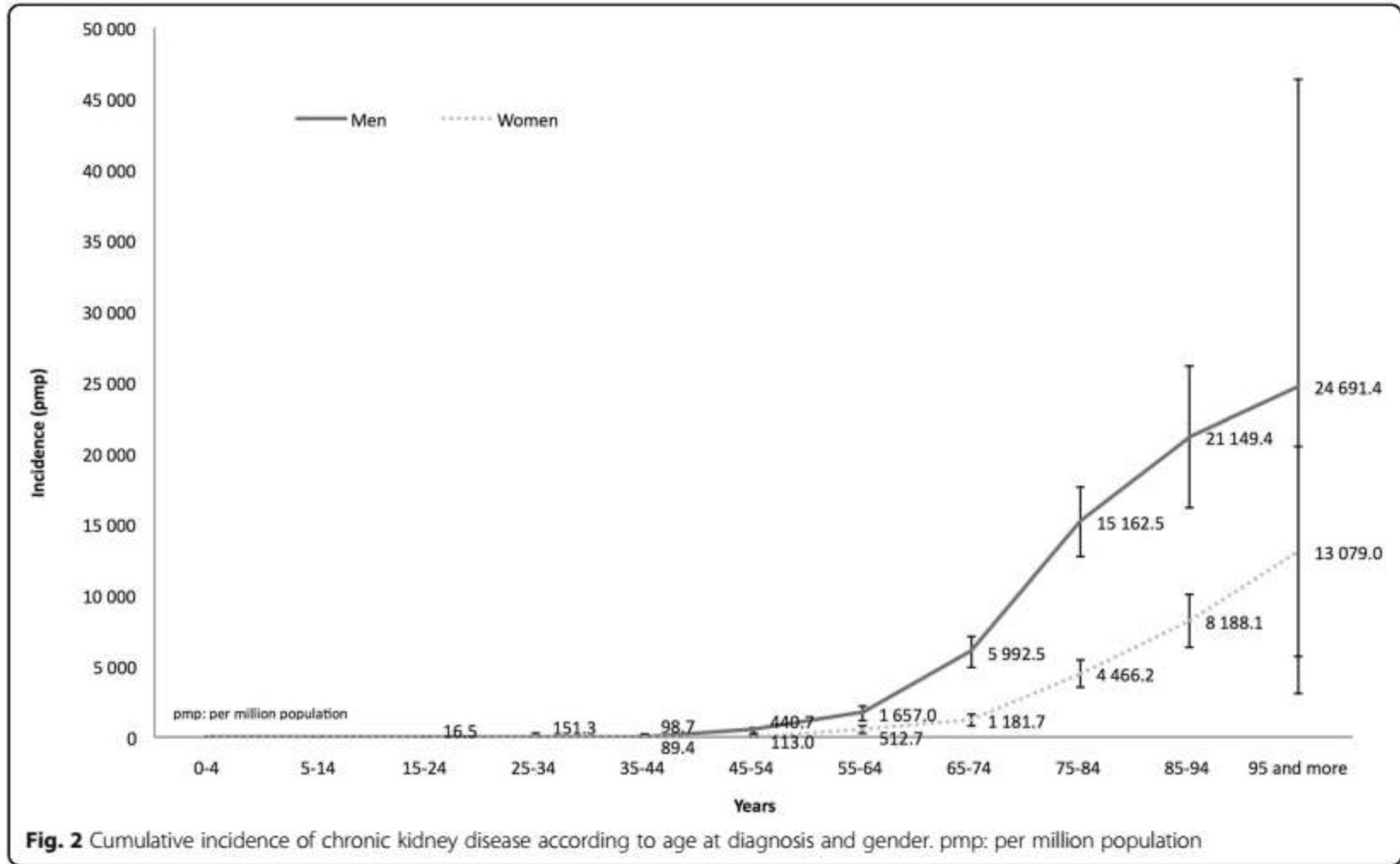
СКФ < 60 мл/мин + альбуминурия



СКФ < 60 мл/мин

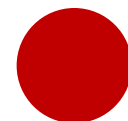


ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ХБП 3-5 ст по КРИТЕРИЮ ПОВЫШЕНИЯ КРЕАТИНИНА (ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)



ВЫВОДЫ

- Появление понятия ХБП привело к росту ее регистрации
- Значительная часть больных обуславливающих этот рост - лица старшего возраста
- Основанием для диагностики ХБП у значительного числа лиц старшей возрастной группы служит изолированное снижение СКФ ниже $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$



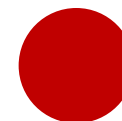
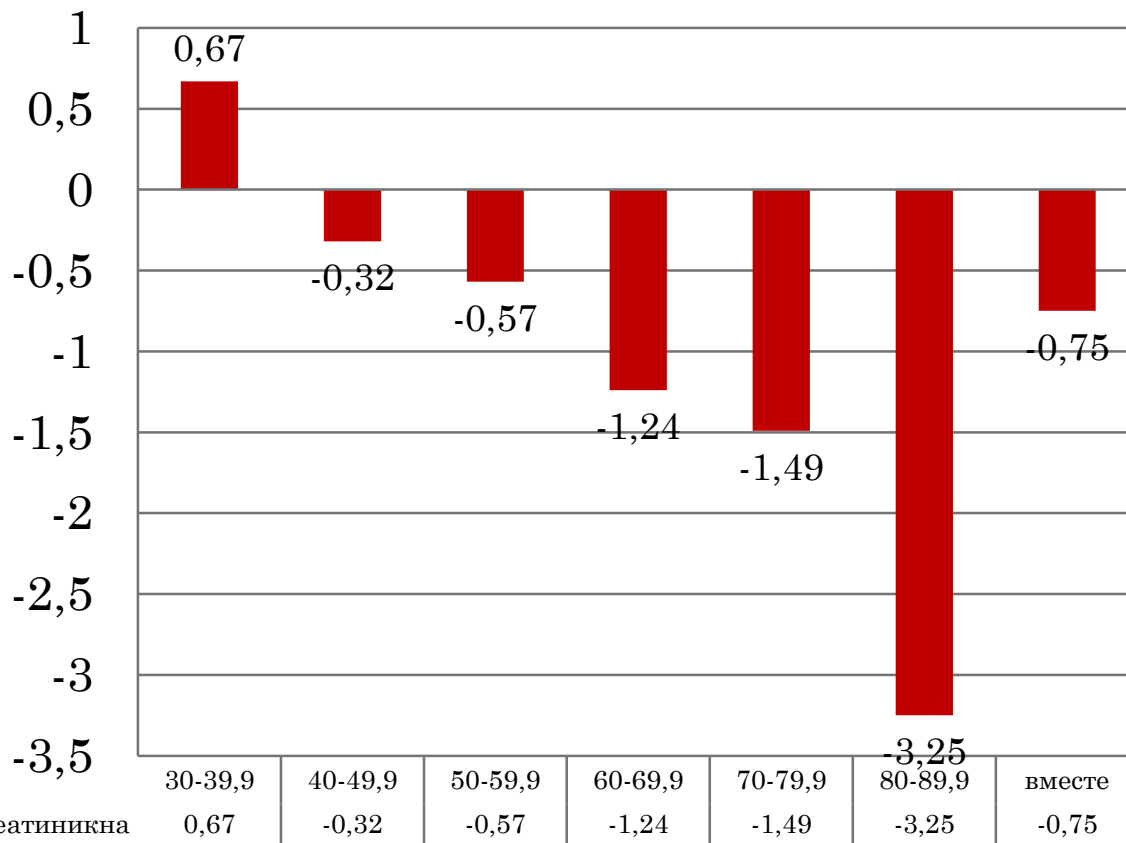
A decorative vertical bar on the left side of the slide, featuring a gradient from light pink to dark red, with several thin white vertical lines. To the right of this bar are five solid red circles of varying sizes, arranged in a descending, staggered pattern.

СКФ КАК ФАКТОР РИСКА И ЕЕ НОРМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

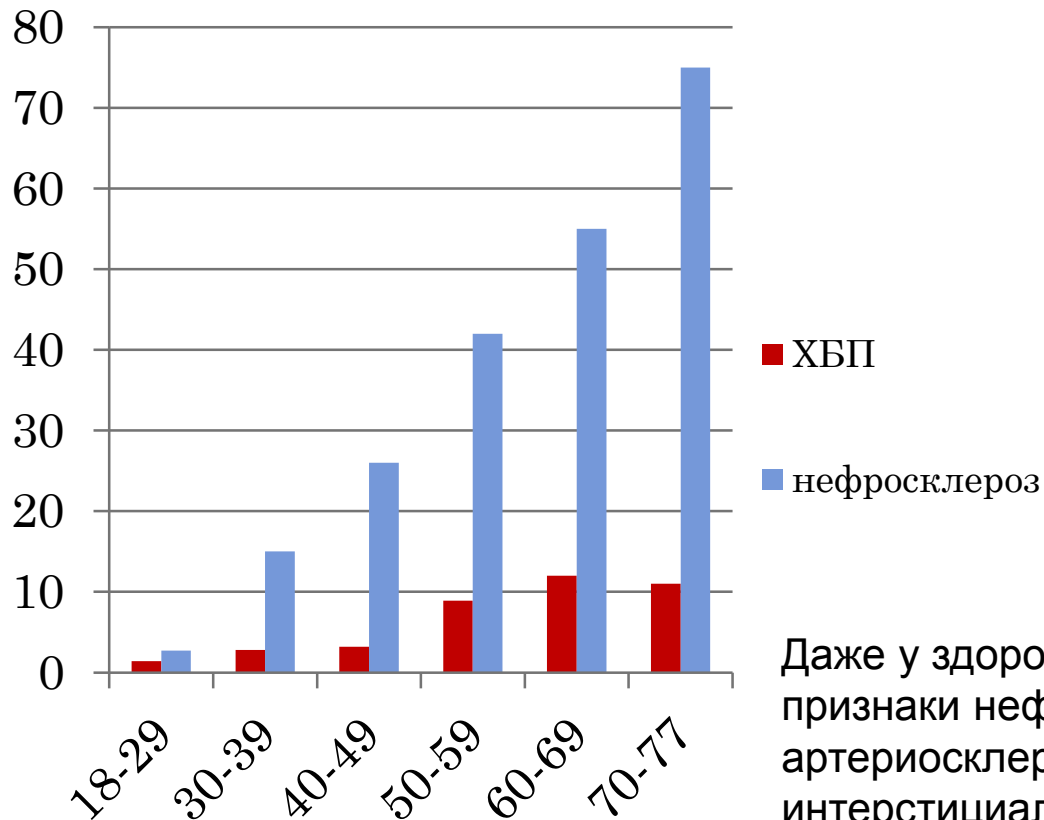
НОРМАЛЬНАЯ ПОТЕРЯ СКФ

Динамика годового клиренса креатинина в зависимости от возраста

Годовая динамика СКФ
(мл/мин/год)



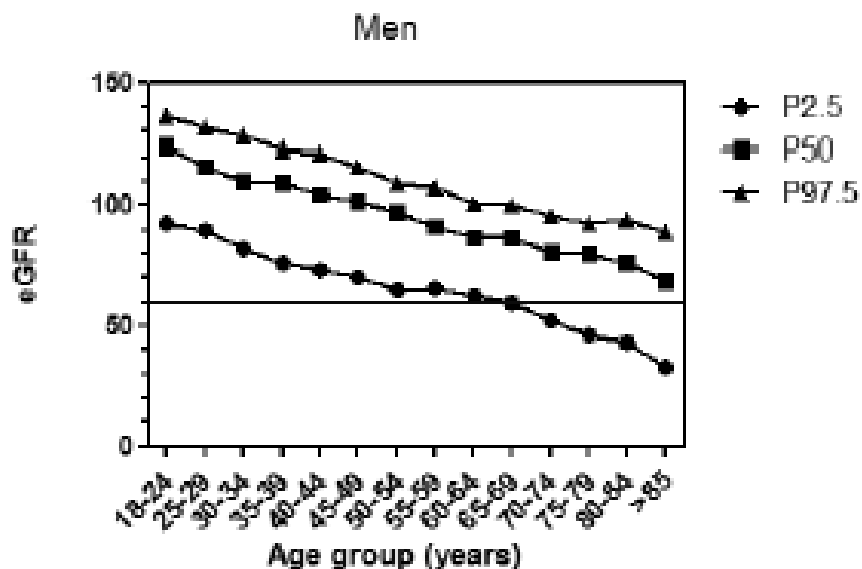
Несоответствие частоты ХБП и нефросклероза по данным нефробиопсии в разных возрастных группах (живые доноры почки, N=1203)



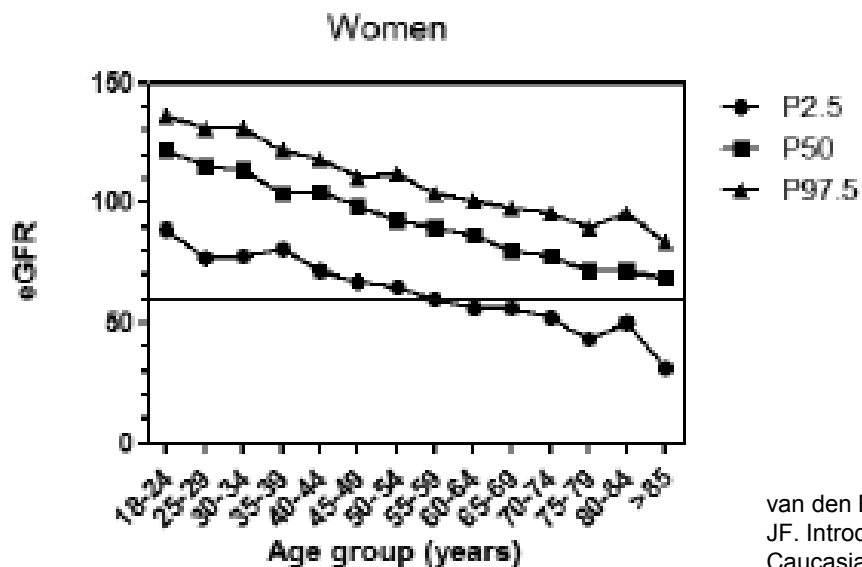
Даже у здоровых доноров почки имели признаки нефросклероза (гломерулосклероз, артериосклероз, атрофия канальцев, интерстициальный фиброз.

Показатели функции почек и ХБП недостаточно чувствительны для отражения процесса нефросклероза, который прогрессирует с возрастом

Диапазон СКФ выраженный в перцентилях (2,5-97,5) в здоровой популяции в зависимости от возраста



После 65 лет у мужчин и 60 лет у женщин диапазон СКФ от 2,5 до 97,5 перцентилей уже ниже 60 мл/мин, что с формальных позиций представляет норму



СКФ КАК КРИТЕРИЙ ПРОГНОЗА

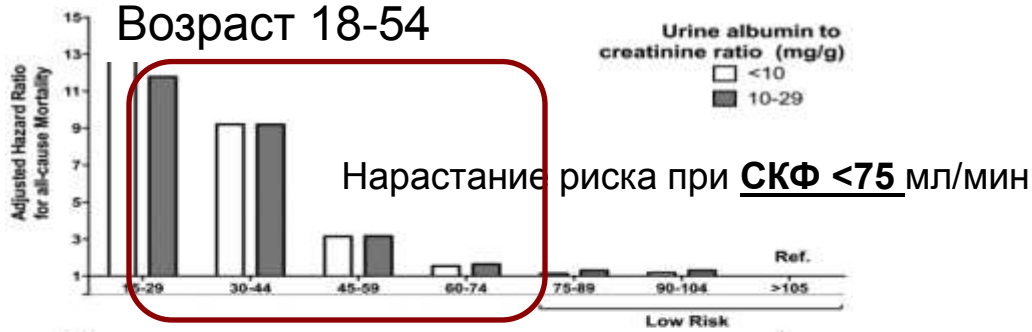
Таблица 4. Шкала KDIGO 2012 для оценки комбинированного риска ТПН и ССО у больных с ХБП в зависимости от уровня СКФ и альбуминурии

Стадии ХБП				Альбуминурия*		
				A1	A2	A3
				Оптимальная или незначительно повышенная	Высокая	Очень высокая
				<30 мг/г	30–300 мг/г	>300 мг/г
				<3 мг/ммоль	3–30 мг/ммоль	>30 мг/ммоль
				СКФ, мл/мин/1,73м ²	C1	Высокая или оптимальная
C2	Незначительно снижена	60–89	Низкий**		Умеренный	Высокий
C3a	Умеренно снижена	45–59	Умеренный		Высокий	Очень высокий
C3b	Существенно снижена	30–44	Высокий		Очень высокий	Очень высокий
C4	Резко снижена	15–29	Очень высокий		Очень высокий	Очень высокий
C5	ТПН	<15	Очень высокий		Очень высокий	Очень высокий

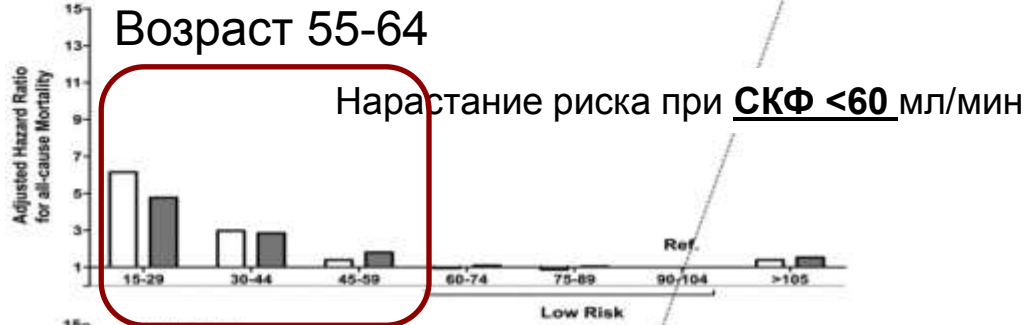
*Альбуминурия определяется как отношение альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи; альбуминурия выше 300 мг/г соответствует уровню протеинурии выше 0,5 г/л. СКФ рассчитывается по формуле СКД-EP1;

**низкий риск – т.е. как в общей популяции. При отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП.

Возраст 18-54



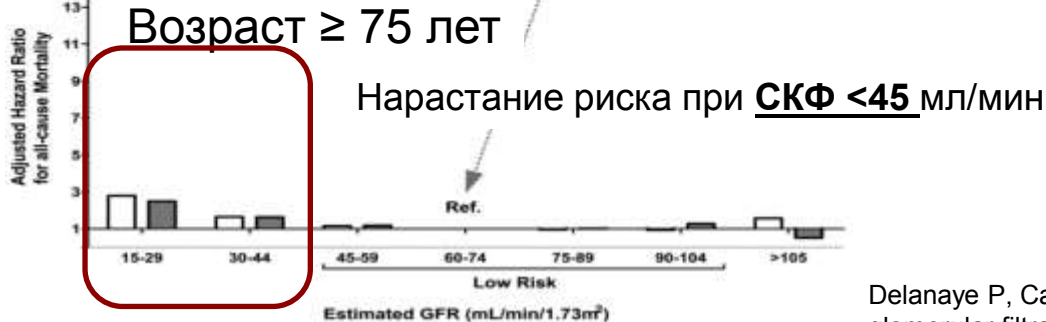
Возраст 55-64



Возраст 65-74



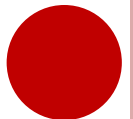
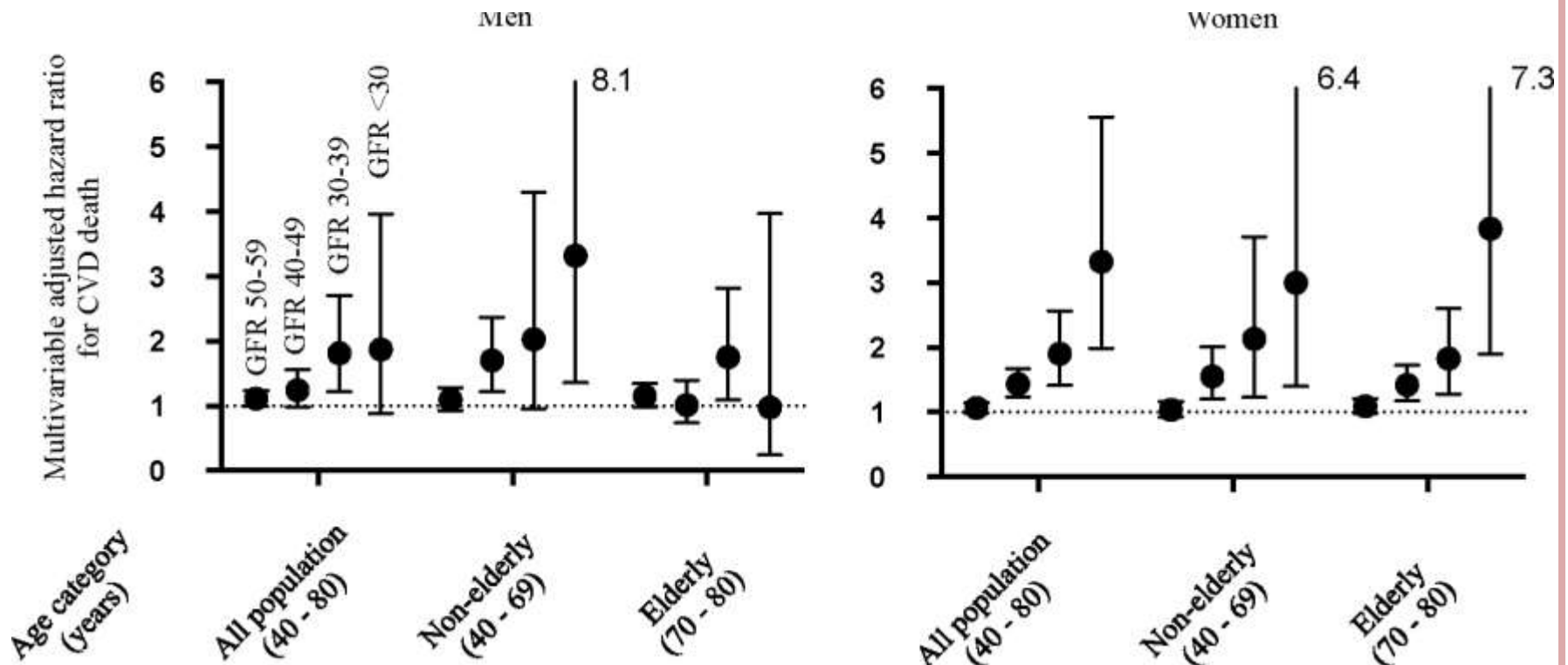
Возраст ≥ 75 лет



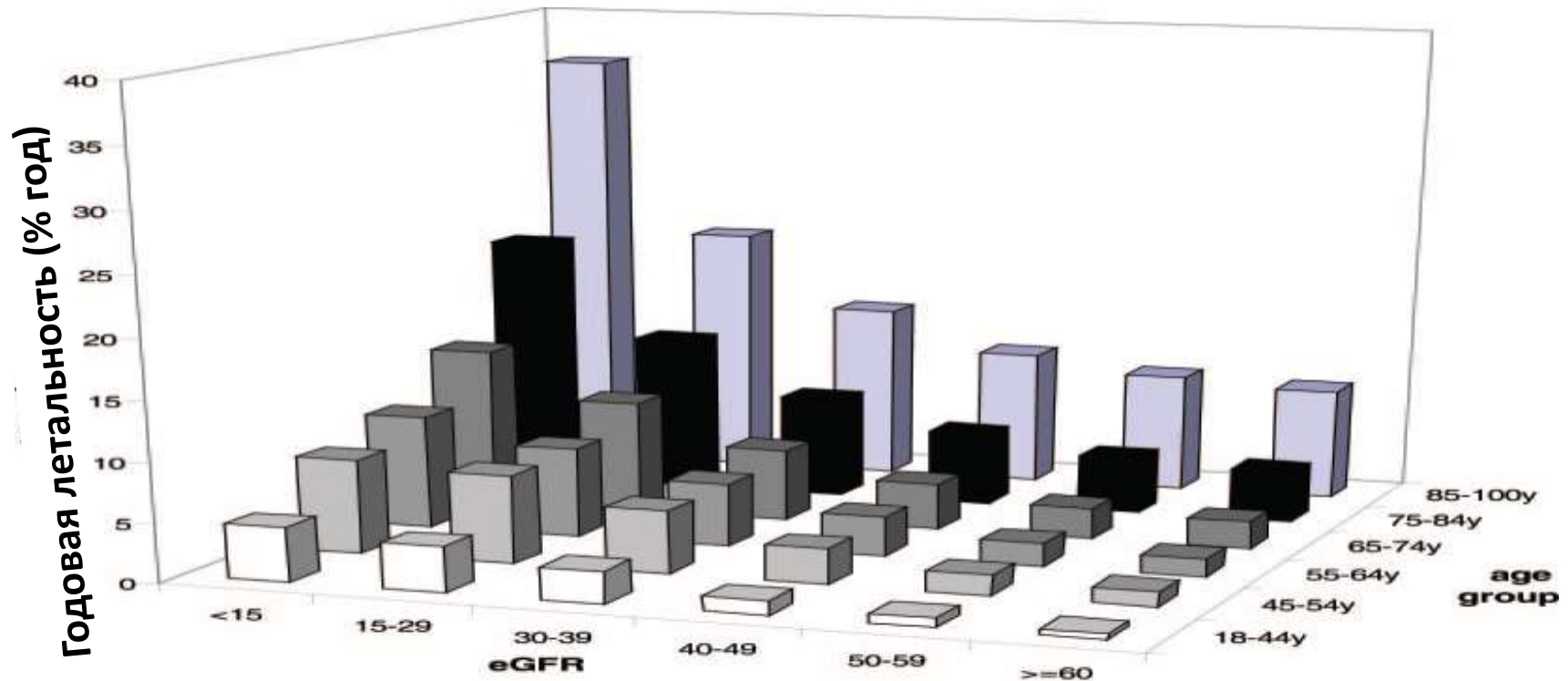
РИСК СМЕРТИ В
РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ
ГРУППАХ В
ЗАВИСИМОСТИ ОТ СКФ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ЛЕТАЛЬНОСТЬ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СКФ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

С возрастом взаимосвязь меняется



ВОЗРАСТАНИЕ РИСКА СМЕРТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И СКФ У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ (N=2 598 548)



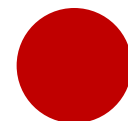
	18-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85-100
≥ 60	0.42	1.25	1.48	2.31	4.40	9.47
50-59	0.76	1.73	1.95	2.62	4.78	10.07
40-49	1.20	2.99	3.33	3.92	6.19	11.40
30-39	2.68	5.30	5.33	6.08	8.60	14.74
15-29	3.81	7.42	7.54	9.50	13.16	20.95
<15	4.55	7.96	9.54	13.32	21.24	35.99

Взаимосвязь не вызывает сомнений, однако для старших возрастных групп (65 лет и старше) летальность существенно увеличивается только при снижении СКФ ниже 50



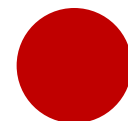
ВЫВОДЫ

- В группе пожилых лиц снижение СКФ в пределах 59-45 мл/мин (соответствует ХБП 3а стадии) может соответствовать возрастной норме
- Изолированное снижение СКФ в пределах 59-45 мл/мин у лиц старше 65 лет не приводит к нарастанию рисков общей и сердечно-сосудистой летальности



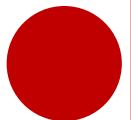
КАК ОТНОСИТЬСЯ, ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

- В любом случае снижается функциональный резерв, а значит нарастает риск осложнений и ОПП (например, в интервенционной кардиологии) – **учитывать как фактор риска ОПП**
- Важны не только абсолютные цифры СКФ, но и скорость ее падения (во всех случаях значительные колебания СКФ в любую сторону – это фактор риска) – **всегда быть готовым к прогрессии**
- Снижение СКФ влияет на клиренс медикаментов – **пересчитывать дозу**
- Ряд направлений нефропротекции актуальны и в геронтологии (диета с ограничением легкодоступных фосфатов)



КОНЦЕПЦИЯ ХБП у ПОЖИЛЫХ

1. Число гломерулярных клубочков и их размер имеют существенную положительную связь с весом почки
 2. Число клубочков снижается с возрастом
 3. Поверхность тела имеет положительную связь с весом почек и общим объемом почечных клубочков, но не с их числом
 4. Поверхность тела имеет положительную взаимосвязь уровнем метаболизма
 5. Адаптация фильтрационной возможности почки к метаболическим запросам происходит через увеличение размера клубочков (гиперфильтрация), но их числа
- Если уровень нормального метаболизма пожилого человека не приводит к гиперфильтрации в оставшихся нефронах, значит это состояние нельзя назвать хронической болезнью почек и наоборот**



ALBUMINURIA AS A RISK FACTOR FOR ANEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

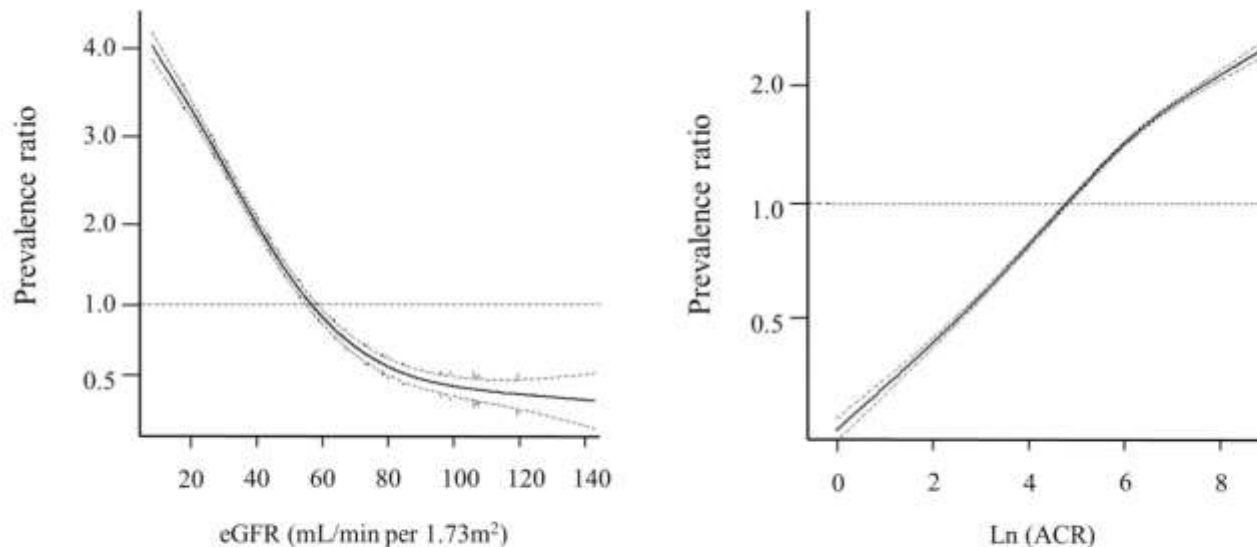
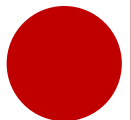


Fig 2. The risk of anemia in relation to the ACR and eGFR. By using generalized additive models, the risk (solid line) and 95% confidence intervals (dashed line) of anemia in relation to the (A) ACR and (B) eGFR is estimated. *Abbreviations:* ACR, albumin-to-creatinine ratio; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

Han JS, Lee MJ, Park KS, Han SH, Yoo TH, Oh K-H, et al. (2015) Albuminuria as a Risk Factor for Anemia in Chronic Kidney Disease: Result from the KoreaN Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD). PLoS ONE 10(10): e0139747.



ERYTHROPOIETIN LEVELS IN ELDERLY PATIENTS WITH ANEMIA OF UNKNOWN ETIOLOGY

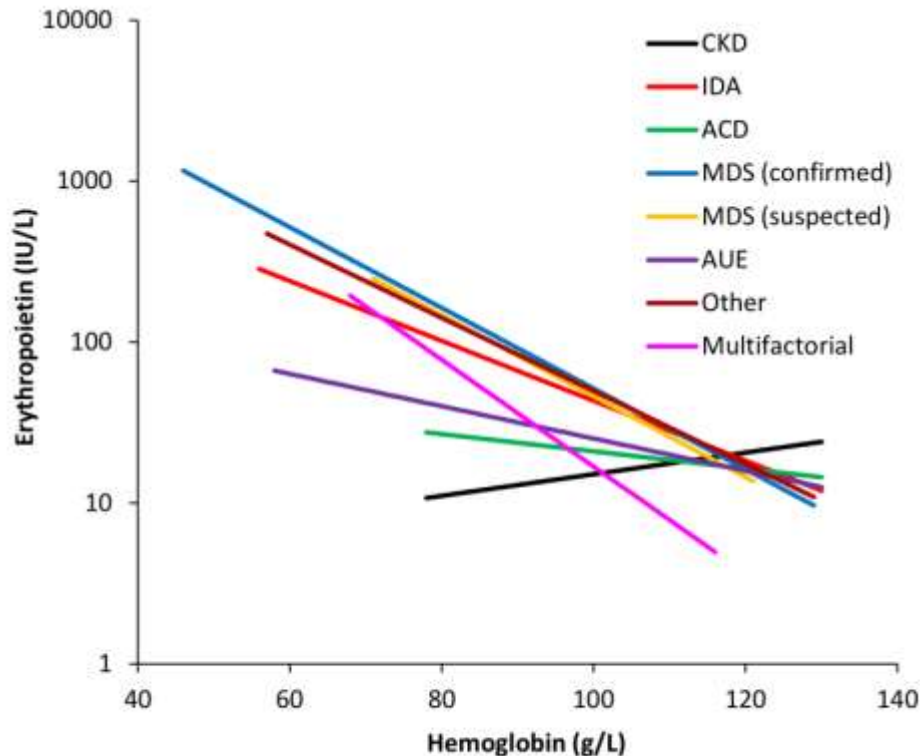
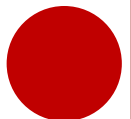


Fig 2. Plot of EPO versus hemoglobin. The correlation between EPO and hemoglobin for each anemia etiology is modeled by an exponential curve of best fit.

Gowanlock Z, Sriram S, Martin A, Xenocostas A, Lazo-Langner A (2016) Erythropoietin Levels in Elderly Patients with Anemia of Unknown Etiology. PLoS ONE 11(6): e0157279. doi:10.1371/journal.pone.0157279



АНЕМИЯ КАК ФАКТОР ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

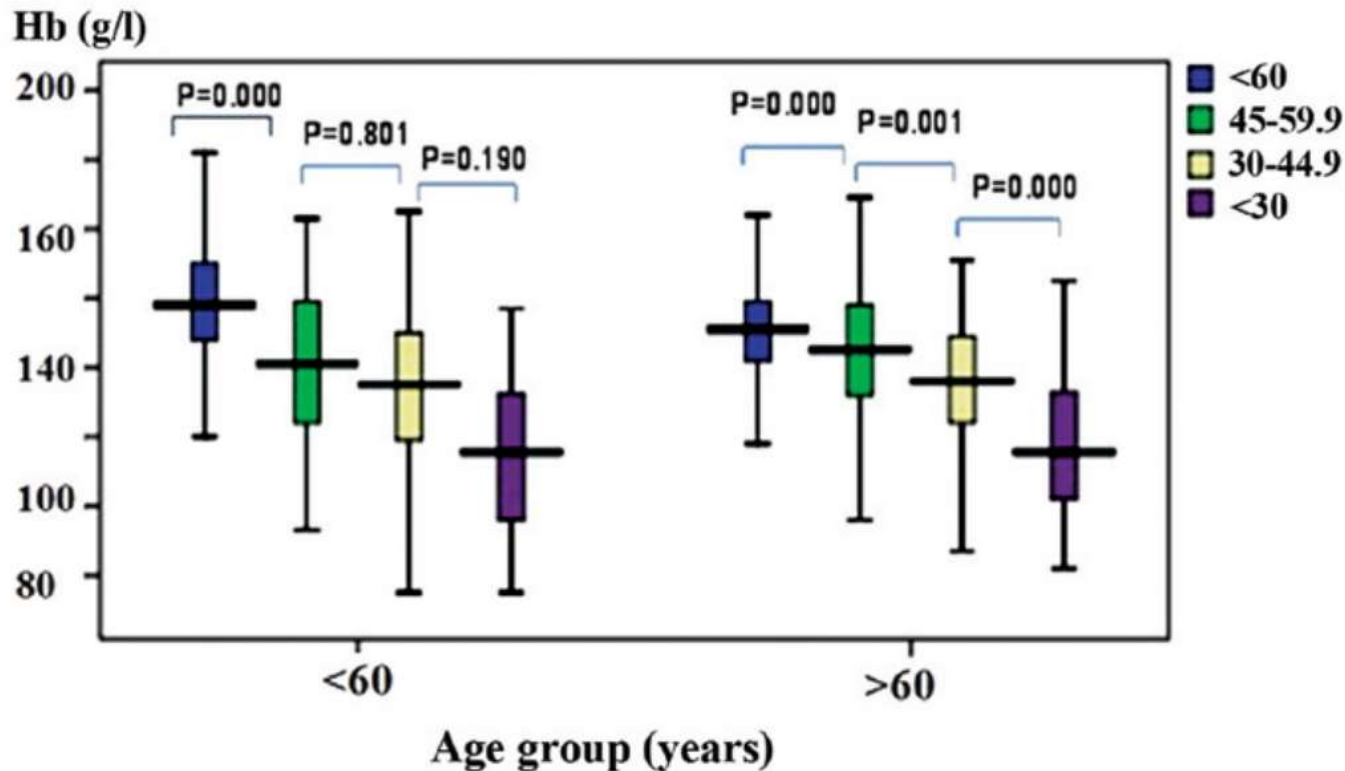
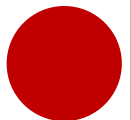


Figure 1. Hemoglobin concentrations by age group and chronic kidney disease stage.





ЭПОЭТИН КАК БИОПРЕПАРАТ¹, ВЫБОР СРЕДИ НЕРАВНЫХ

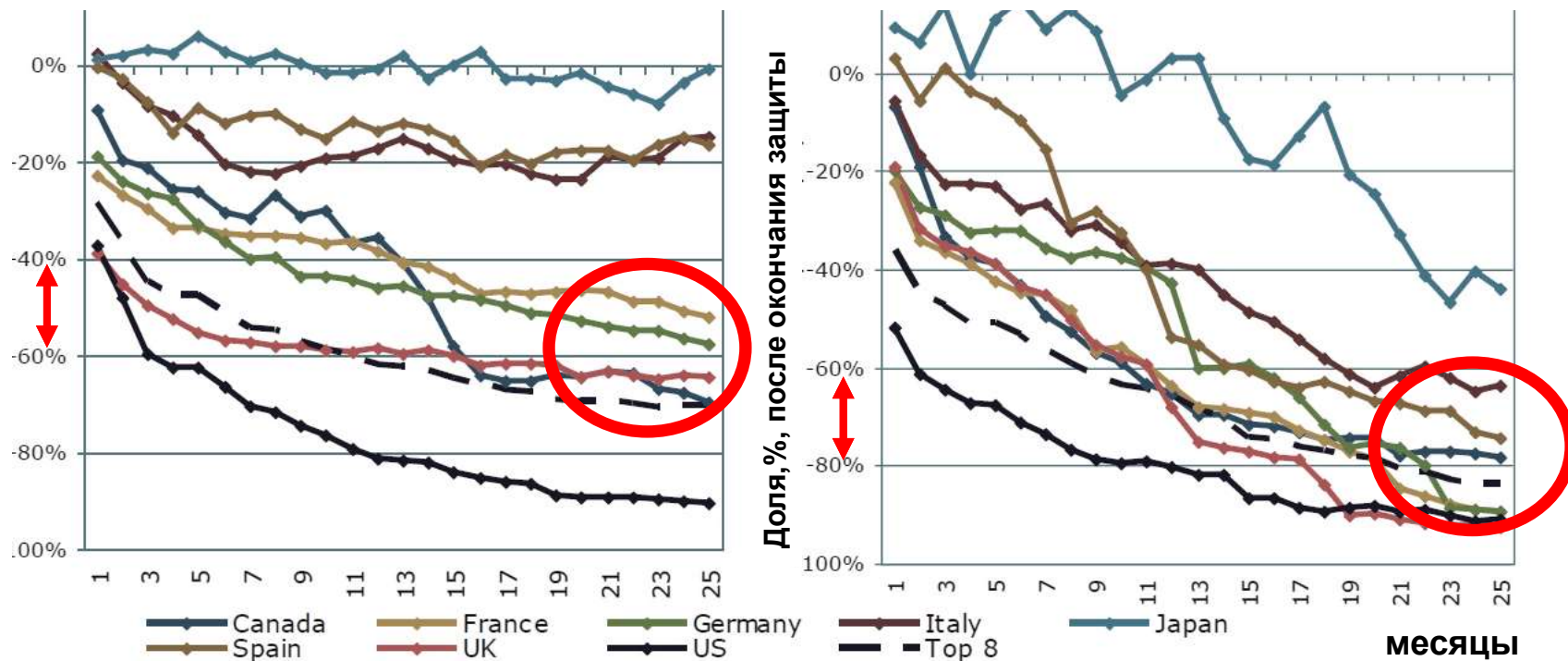
1. «Биопрепарат - препарат, произведенный в соответствии с одним или несколькими перечисленными биотехнологическими методами: генной инженерии, методом антител»

СУДЬБА ОРИГИНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ПАТЕНТНОЙ ЗАЩИТЫ

2004-2006 гг

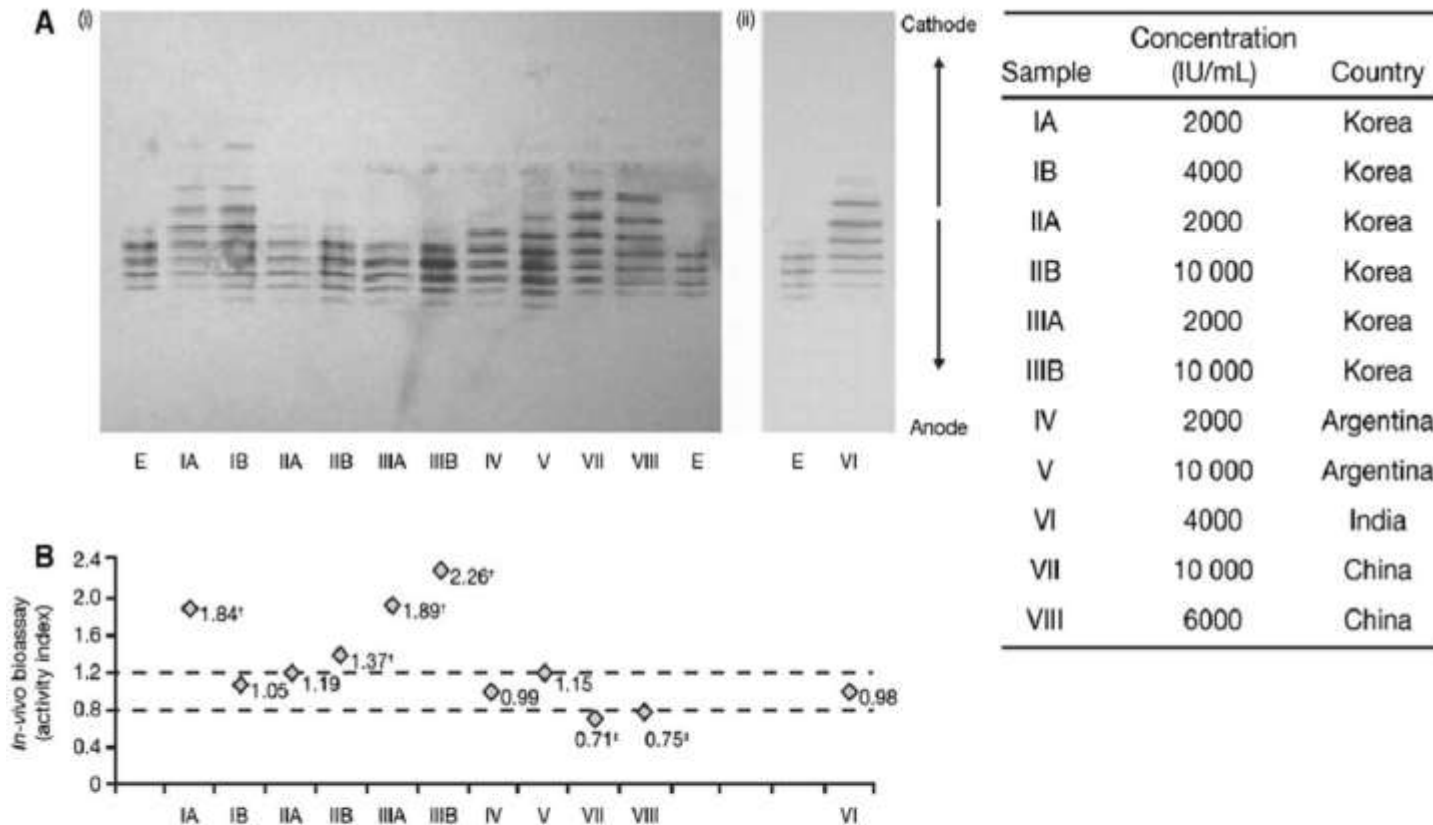
2007-2009 г

Динамика доли оригинальных препаратов среди идентичных МНН в разных странах



Оригинальные препараты все быстрее теряют долю рынка (за 2 года – на 60-80%), даже в странах, где ранее преобладали (Япония, Испания, Италия) – что говорит об активизации производства **воспроизведенных** препаратов

СРАВНЕНИЕ ЭПОЭТИНА АЛЬФА И ЕГО КОПИЙ ПО СОСТАВУ ИЗОФОРМ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ



*Markedly exceeds specifications for epoetin alfa; †fails to meet specifications for epoetin alfa
Dotted lines represent range for specifications

Fig. 1. Physicochemical and biological characteristics of non-innovator epoetin products available outside of the United States and Europe. (A) Isoelectric focusing (i)/ western blot (ii) isoform distribution of 11 non-innovator epoetins compared to Eprex[®] (E). The table shows the location where each sample was obtained. (B) Bioactivity, determined by an *in vivo* bioassay in mice, was higher than specifications in four samples (137–226%) and below specifications in two samples (71–75%) [35].

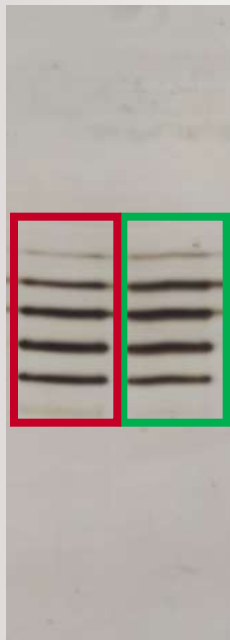
ТИПЫ РЕКОМБИНАНТНЫХ ЭПОЭТИНОВ



ОДОБРЕННЫЙ БИОПОДОБНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ В СРАВНЕНИИ С РЕФЕРЕНТНЫМ ПРОДУКТОМ: ЭЛЕКТРОФОРЕЗ В ГЕЛЕ БИНОКРИТ® и ЭПРЕКС®



гель А



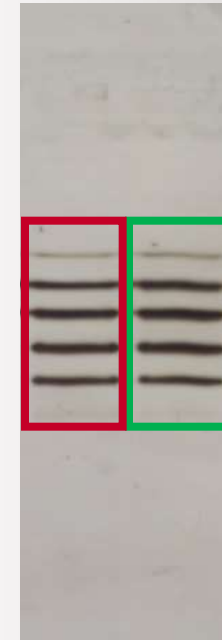
1 2



1, 3 - БИНОКРИТ®

2, 4 - ЭПРЕКС®

гель В



3 4

КАЧЕСТВО БИОАНАЛОГОВ МОЖЕТ БЫТЬ ВЫШЕ, ЧЕМ КАЧЕСТВО ОРИГИНАЛЬНЫХ ЭПОЭТИНОВ

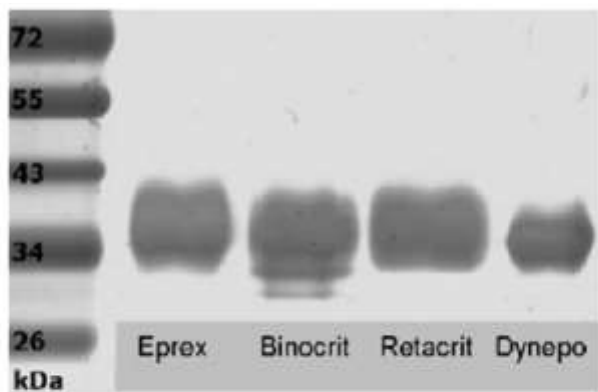


Fig. 2 SDS-PAGE gel of the four EPO products under non-reducing conditions.

Результаты: Протестированные ЭПО продукты имели различия в составе, сочетании изоформ и активности

Выводы: Качество биоаналогов было таким же и даже выше, особенно в отношении активности, которая у оригинальных препаратов значительно отличалась от той, что была указана на упаковке.

Table II Comparison of Content and Potency of the Four EPO Products Tested

	Declared potency (IU/ml)	Content HP-SEC, UV280nm (IU/ml)	Content ELISA (IU/ml)	<i>In Vivo</i> potency (IU/ml)	Ratio total AUC fluorescence/total AUC UV280 nm from HP-SEC
Eprex	10,000	11,699 ± 453	13,694 ± 273	12,884 (10,860–15,285)	6.57 ± 0.37
Binocrit	10,000	10,961 ± 162	12,942 ± 216	11,404 (9,458–13,752)	6.62 ± 0.27
Retacrit	10,000	9,586 ± 103	11,122 ± 20	11,016 (8,942–13,571)	6.74 ± 0.07
Dynepo	20,000	20,564 ± 269	23,208 ± 906	15,694 (13,421–18,352)	6.60 ± 0.11

RESEARCH

Open Access

A budget impact analysis of the introduction of erythropoiesis stimulating agent subsequent entry biologics for the treatment of anemia of chronic kidney disease in Canada

Nicole W Tsao^{1*}, Clifford Lo², Marianna Leung³, Judith G Marin³ and Dan Martinusen²

Table 2 Projected uptake rates of epoetin SEB in Canada, years 1 to 5

Epoetin SEB uptake rates

Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
1%	4%	7%	11%	14%

Table 3 Expected number of epoetin SEB users in Canada, years 1 to 5

	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Number of SEB users	982	4,393	8,344	13,785	17,826

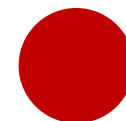
SEB = subsequent entry biologic.

Table 9 Net budget impact due to adoption of epoetin SEBs for years 1 to 5, and cumulative impact over 5 years

Year	Total drug cost in without SEB scenario (\$)	Total drug cost in SEB scenario (\$)	Net budget impact (\$)
Year 1	262,665,144	228,045,878	-34,619,266
Year 2	293,803,997	253,494,088	-40,309,908
Year 3	317,499,168	272,223,786	-45,275,381
Year 4	330,514,535	281,003,457	-49,511,077
Year 5	329,951,320	278,742,875	-51,208,445
Cumulative total	1,534,434,163	1,313,510,085	-220,924,078

SEB = subsequent entry biologic.

Возможности бюджетной экономии и принципы планового ввода биоаналогов на примере Канады





СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ