

Кафедра нефрологии МГМСУ им. Евдокимова  
Сеть клиник Б. Браун Авитум в РФ  
Ассоциация Амонд



## Настоящее и будущее лечения анемии при ХБП в России

**Валерий Шило, Москва**

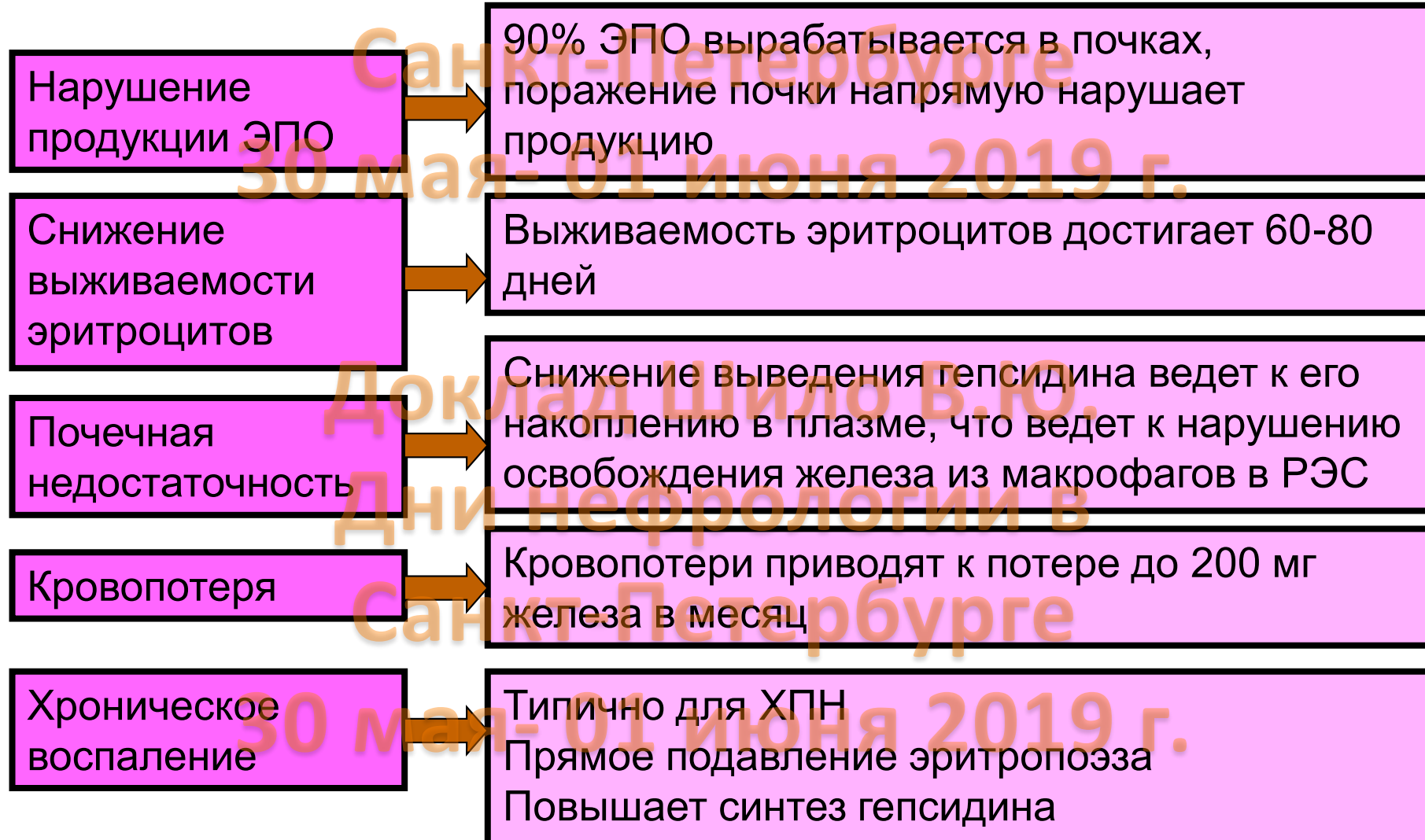
Санкт Петербург 30 мая 2019



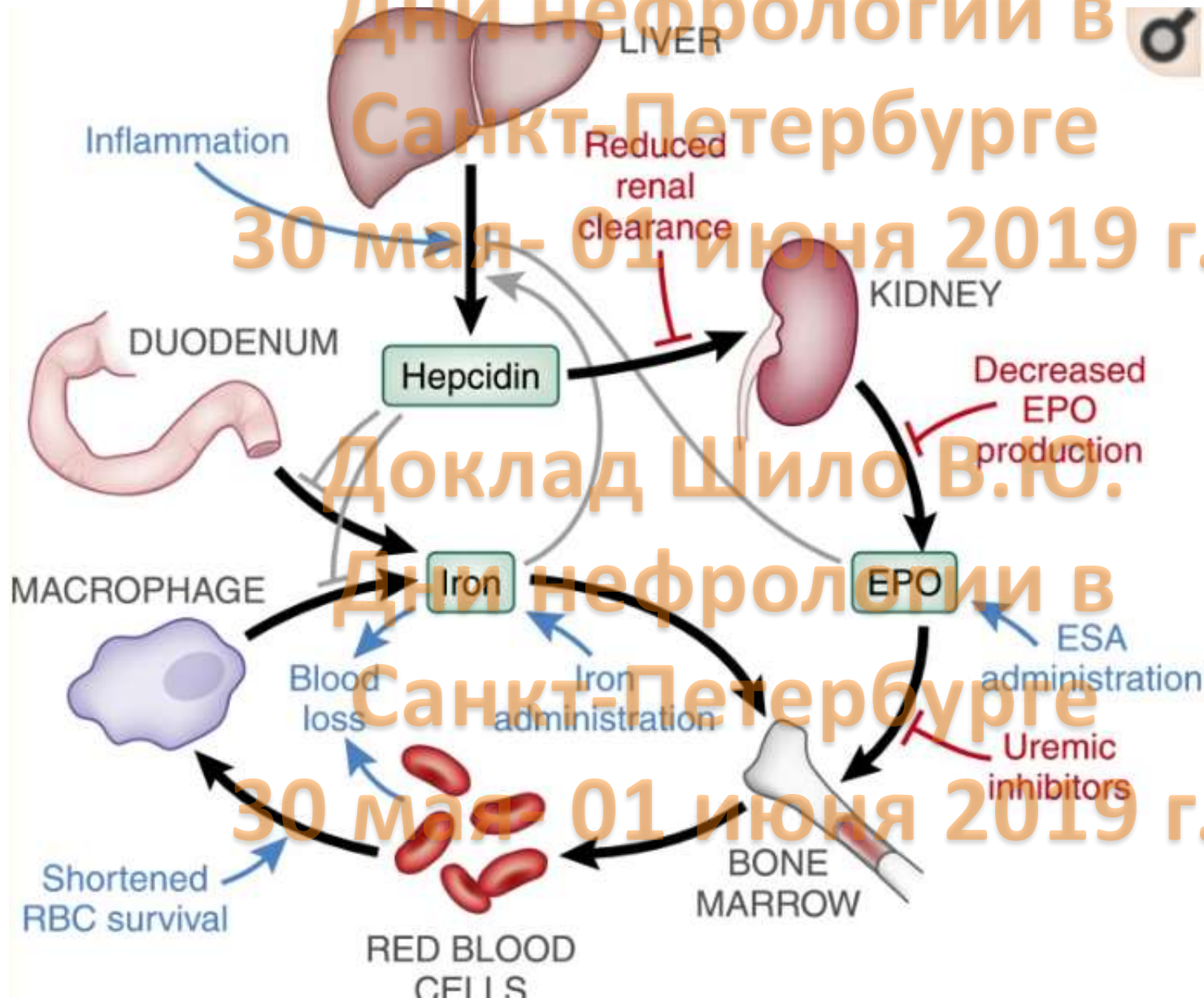
Лекция частично поддержана компанией Биокад

# Патофизиология почечной анемии.

## Дни нефрологии в



# Механизмы развития почечной анемии



Доклад Шилов В.Ю.  
Дни нефрологии в Санкт-Петербурге  
30 мая - 01 июня 2019 г.

Доклад Шилов В.Ю.  
Дни нефрологии в Санкт-Петербурге  
30 мая - 01 июня 2019 г.

Е. М. Тареев: Анемия Брайтиков,

1929

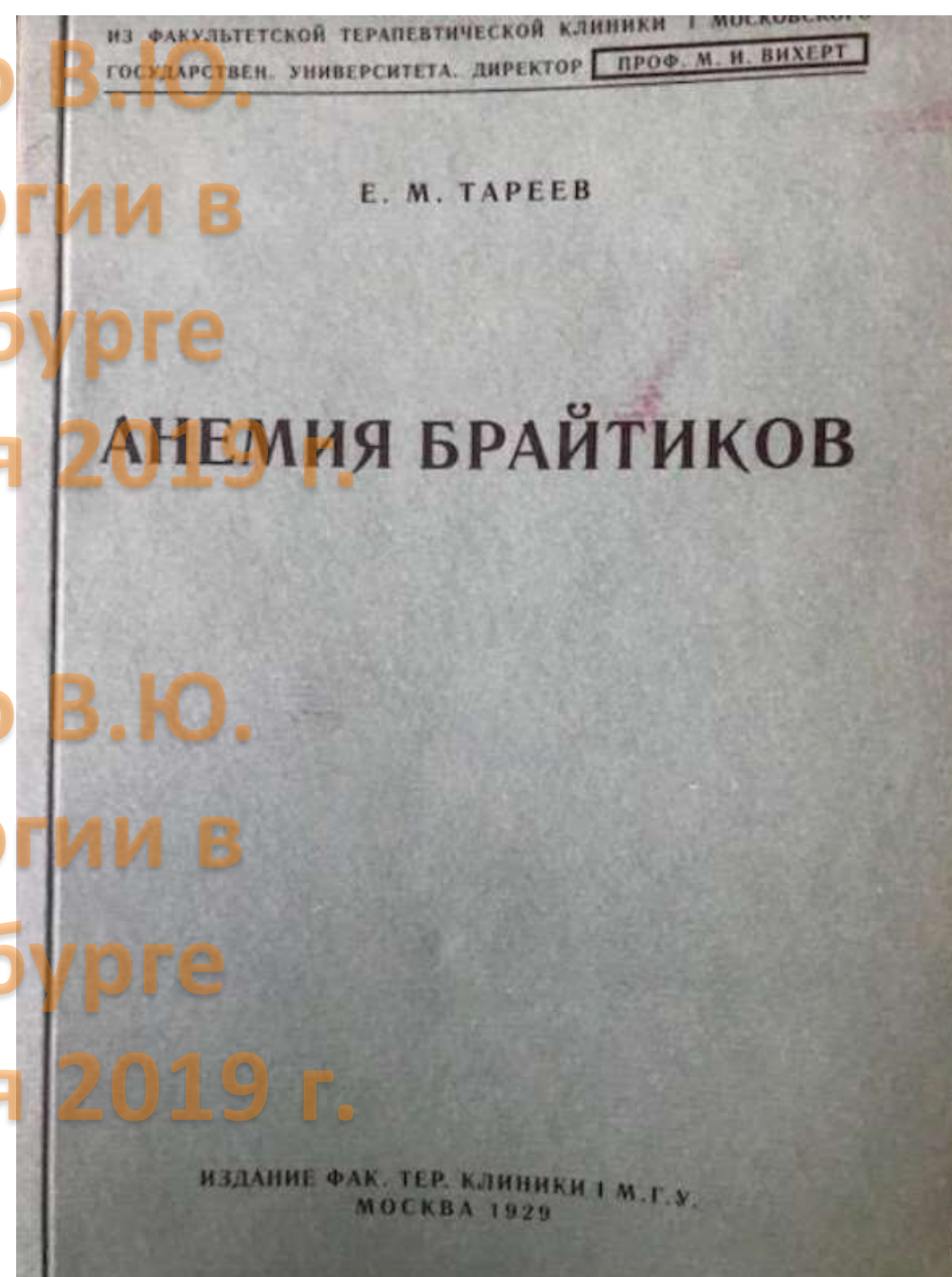
Доклад Шилов В.Ю.  
Дни нефрологии в  
Санкт-Петербурге

30 мая- 01 июня 2019 г.



Доклад Шилов В.Ю.  
Дни нефрологии в  
Санкт-Петербурге

30 мая- 01 июня 2019 г.





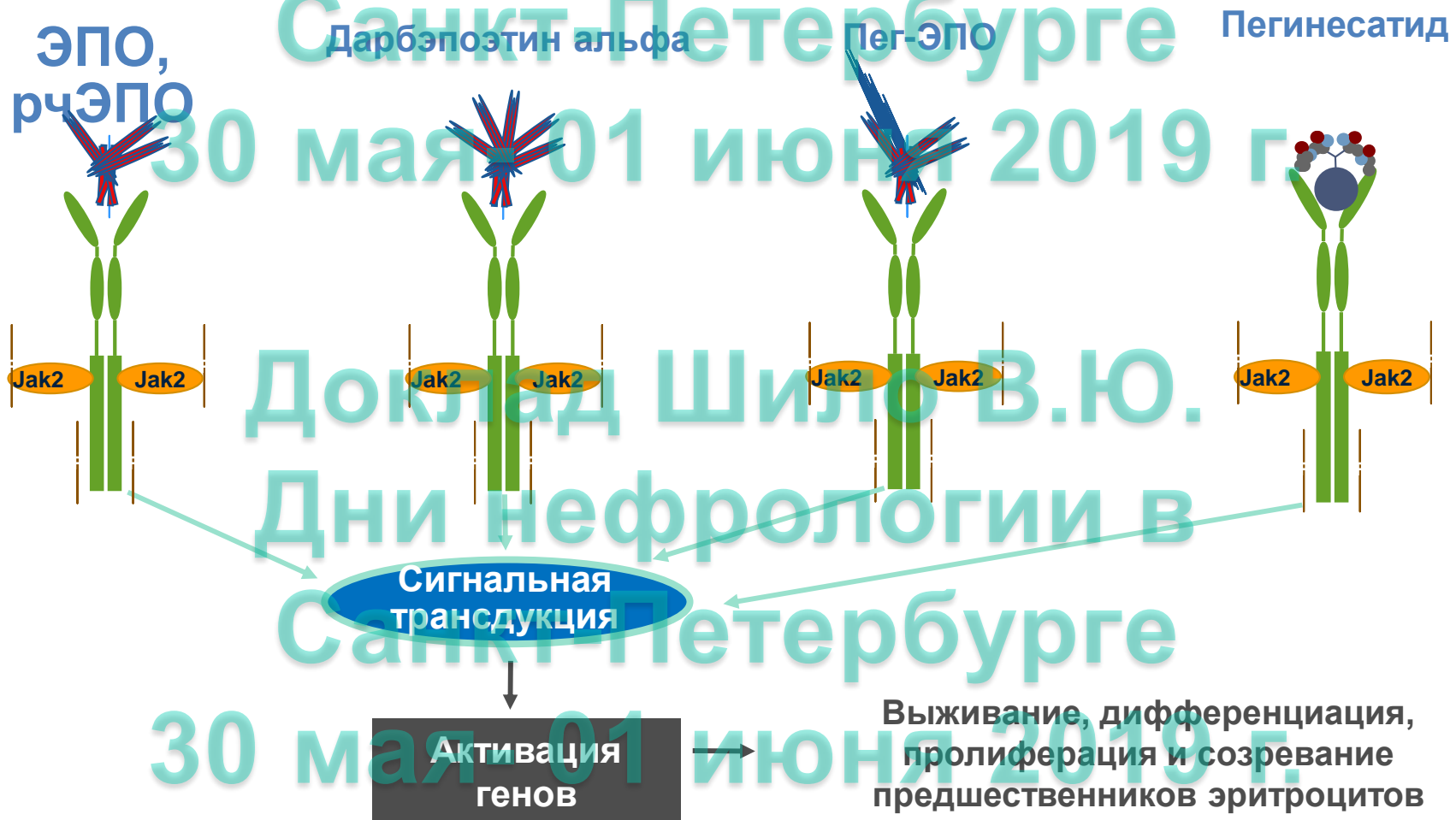
# Доклад Шило В.Ю. Дни нефрологии в Санкт-Петербурге

30 мая- 01 июня 2019 г.

12) Анемия брайтиков по патогенезу представляется гипорегенераторной, а не гемолитической. В происхождении ее имеет значение задержка азотистых шлаков, притом возможно особенно ароматических продуктов кишечного гниения, а также конституциональная слабость костного мозга.

Доклад Шило В.Ю.  
Дни нефрологии в  
Санкт-Петербурге  
30 мая- 01 июня 2019 г.

# Активация ЭПО рецептора - механизм, свойственный всем эритропоэз стимулирующим белкам



Constantinescu et al. *Trends Endocrinol Metab* 1999;10(1):18–23. Elliott et al. *Exp Hematol* 2008;36:1573–84.

Tillmann et al. *Kidney Int* 2006;69:60–7. Qui et al. *J Biol Chem* 1998;273:11173–6. Wrighton et al. *Nat Biotechnol* 1997;15:1261–5.

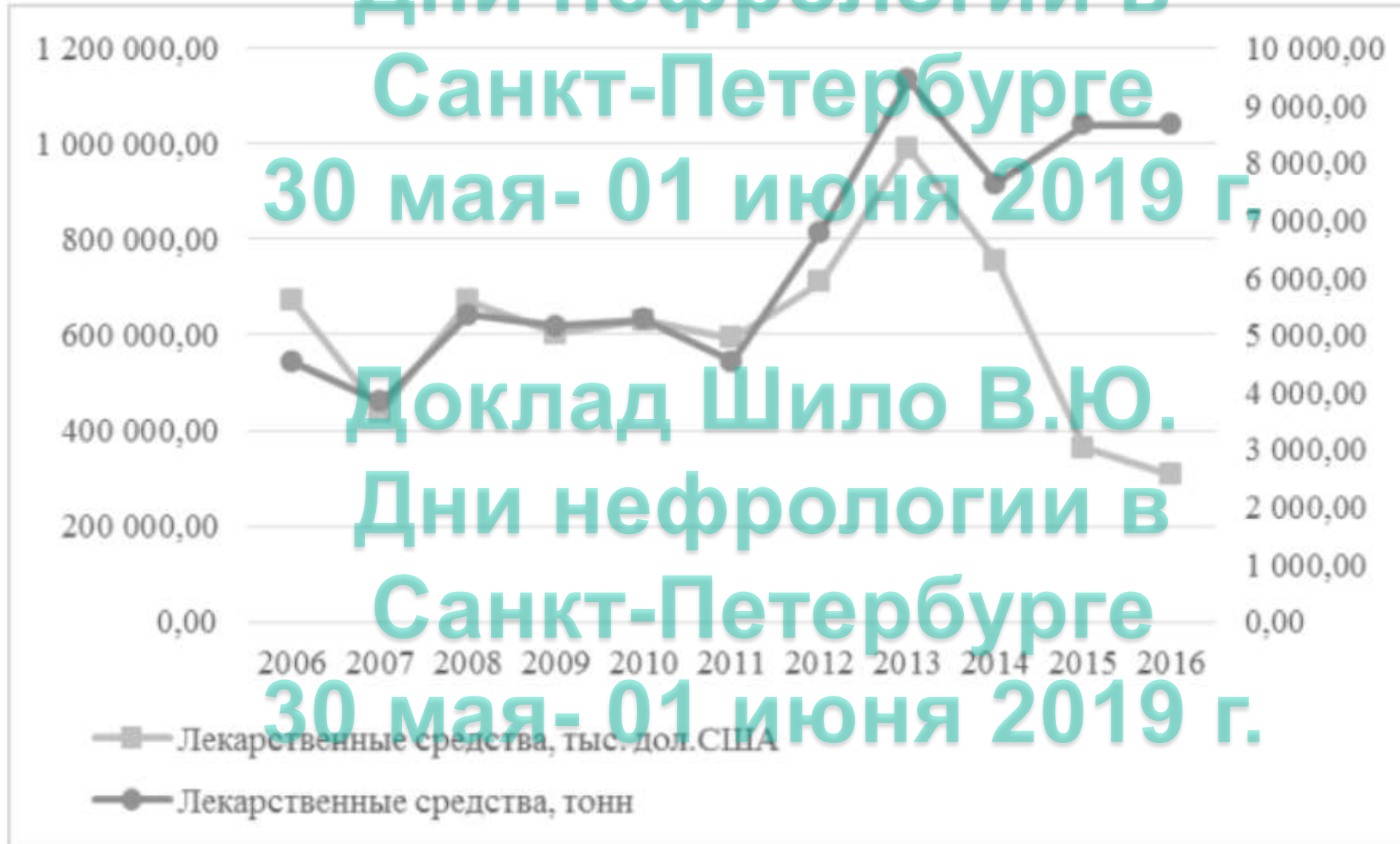
Kiss et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:331-40. MacDougall. *Am J Kidney Dis* 2012;59(3):444-51.

...Однако ССЭ имеют различный фармакокинетический профиль



<sup>1</sup>Agarwal AK, et al. *J Intern Med* 2006; <sup>2</sup>Carrera F, et al. *NDT* 2006; <sup>3</sup>Locatelli F, et al. *Kidney Int* 2001; <sup>4</sup>Eprex® (Epoetin alfa) SmPC, Janssen-Cilag; <sup>5</sup>NeoRecormon® (epoetin beta) SmPC, Roche; <sup>6</sup>Aranesp® (darbepoetin alfa) SPC Amgen. <sup>7</sup>Mircera® (methoxy polyethylene glycol-epoetin beta) SPC, Roche

# Динамика импорта РФ лекарственных средств в натуральном и денежном выражении за 2006-2016 гг.





**Вопрос импортозамещения лекарственных средств обострился на фоне введения новых санкций против РФ 2018**

**«Граждане нашей страны ждут от правительства, министерства здравоохранения наряду с другими министерствами четких мер по допуску лекарств на отечественный рынок, усиления работы по контролю качества лекарств и ценовой политики, и в конечном счете последовательного решения задачи импортозамещения», — заявил глава комитета по здравоохранению ГД Морозов.**

Он обратил внимание на то, что обсуждение законопроекта об ответных мерах на санкционную политику США в отношении России обострило существующую проблему импортозамещения лекарственных средств.

**Во многих позициях лечения сложных пациентов, редких болезней, онкологической патологии РФ до сих пор остается зависимой от фармацевтических фирм других стран, и это в любом случае не отвечает национальным интересам и не способствует развитию собственной промышленности.**

В комитете создан и активно функционирует подкомитет по лекарственному обеспечению и фармацевтической промышленности, который неоднократно обращал внимание исполнительной власти, Министерства здравоохранения на необходимость поэтапного планомерного замещения импортных лекарственных препаратов на отечественные. Такие же рекомендации были сформулированы в ходе работы экспертного совета комитета по орфанным заболеваниям — высокие цены на большинство лекарств, монополия ряда фирм, в том числе американских, на рынке порождают неконструктивную ситуацию по обеспечению больных.

Создание регистров патологии, федеральная поддержка финансирования субъектов Российской Федерации в части лечения орфанных заболеваний должны идти параллельно регулированию ценообразования, в том числе путем создания отечественных аналогов и развития фармации. Вопрос импортозамещения остается приоритетным

# Тренд на импортозамещение

Характеристика «Комплексной программы развития биотехнологий в Российской Федерации на период до 2020 года»

## Цели

- увеличение в 8,3 раза объема потребления биотехнологической продукции;
- увеличение объема производства биотехнологической продукции в 33 раза;
- сокращение доли импорта в потреблении биотехнологической продукции на 50%;
- увеличение доли экспорта в производстве биотехнологической продукции более чем в 25 раз;
- выход на уровень производства биотехнологической продукции в размере около 1% ВВП к 2020 году и не менее 3% ВВП в 2030 году.

## Этапы реализации

- I этап – 2011-2015 гг. - развитие внутреннего спроса и экспорта биотехнологической продукции;
- II этап – 2016-2020 гг. – формирование институциональных условий для проведения глубокой модернизации технологической базы соответствующих отраслей промышленности за счет массового внедрения в производство методов и продуктов биотехнологий.

## Приоритетные направления

- биофармацевтика и биомедицина



# Доклад Шило В.Ю.

## Меры поддержки

- стимулирование спроса (государственные закупки, установление новых стандартов и технических регламентов; финансовая поддержка отраслей, содействие локализации иностранных производителей)
- повышение конкурентоспособности биотехнологических предприятий (гранты и беспроцентные займы для финансирования программ НИОКР малых и средних компаний; усиление приоритета развития биотехнологий в деятельности институтов развития, поддержка экспорта, развитие инновационной инфраструктуры)
- развитие образования (создание новых образовательных стандартов и программ)
- развитие науки (увеличение государственного финансирования науки; разработка стратегических программ исследований)

# Доклад Шило В.Ю.

Государственная программа	Подпрограмма/ФЦП	Фокус подпрограммы/ФЦП
---------------------------	------------------	------------------------

Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на 2013-2020 годы	ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на период до 2020 года и дальнейшую перспективу»	<ul style="list-style-type: none"> <li>• фармацевтическая продукция</li> <li>• медицинские изделия</li> </ul>
--	--	---

30 мая - 01 июня 2019 г.



Проекты организации производства биотехнологических препаратов из списка ЖНВЛП, поддержанные Министерством промышленности и торговли РФ

МНН	Группа препарата	Зарубежный производитель	Российский производитель	Дата исполнения контракта
Базиликсимаб	иммунодепрессанты	Novartis	Р-Фарм	2014
Пэгинтерферон альфа-2а	интерфероны	Roche	Р-Фарм	2014
Ранибизумаб	моноклональные антитела	Novartis	Р-Фарм	2015
Инсулин Аспарт	инсулины	Novo Nordisk	Р-Фарм	2015
Инсулин Гларгин	инсулины	Sanofi	Р-Фарм	2015
Инсулин Аспарт двухфазный	инсулины	Novo Nordisk	Биокад	2015
Энфувиртид	ингибиторы слияния	Roche	Ф-Синтез	2015
Микофеноловая кислота	иммунодепрессанты	Novartis	Ф-Синтез	2015
Глюкагон	гормоны	Novo Nordisk	ИБХ РАН	2014
Этанерцепт	иммунодепрессанты	Pfizer	Генериум	2014
Такролимус	иммунодепрессанты	Astellas Pharma	Изварино Фарма	2014
Фактор свертывания крови VII	факторы свертывания крови	Baxter	Биокад	2015
Инсулин Лизпро	инсулины	Eli Lilly	ГЕРОФАРМ-Био	2015
Инсулин Лизпро двухфазный	инсулины	Eli Lilly	ГЕРОФАРМ-Био	2015
Джозамицин	антибиотики	Astellas Pharma	Омутнинская научная опытно-промышленная база (ОНОПБ)	2014

# Доклад Шило В.Ю.

Тобрамицин	антибиотики	Novartis	ОНОПБ	2014
Рифамицин	антибиотики	Recordati	ОНОПБ	2014
Медроксипрогестерон	гормоны	Pfizer	ОНОПБ	2015
Натамицин	антибиотики	Astellas Pharma	Р-Фарм	2014
Алтеплаза	фибринолитики (терапевтические ферменты)	Boehringer Ingelheim	НПЦ «Фармзащита»	2013
Пэгинтерферон альфа- 2b	интерфероны	Merck	НПЦ «Фармзащита»	2013
Фоллитропин альфа	гормоны	Merck KGaA	Биокад	2013
Имиглюцераза	терапевтические ферменты	Sanofi	МБЦ «Генериум»	2013
Цетуксимаб	моноклональные антитела	Merck KGaA	Р-Фарм	2015
Сеннозиды А и В	слабительные средства	GSK	АВВА РУС	2015
Фактор свертывания крови IX	факторы свертывания крови	Baxter	ИБХ РАН	2013

Источник: [zakupki.gov.ru](http://zakupki.gov.ru), Frost & Sullivan.



## Завод по производству упаковки для инъекционных препаратов построят в Лыткарине

15.02.2019 • Медицинская и фармацевтическая промышленность • Комментарии



Соглашение о взаимодействии по строительству завода полного цикла по производству первичной фармацевтической упаковки для инъекционных препаратов в Лыткарине подписали правительство Московской области и ООО «Интерфармгласс-М».

(далее...)

Метки: импортозамещение, лекарства, новое производство, упаковка

## Отмечено сокращение лекарственного импорта

08.02.2019 • Медицинская и фармацевтическая промышленность • Комментарии



Благодаря реализации политики импортозамещения ввоз в Россию фармсубстанций сократился. Итоги ноября и декабря 2018 года кардинально отличались от той картины, которую можно было наблюдать на протяжении всего года.

(далее...)

Метки: импорт, импортозамещение, лекарства, производство, сырье

## Владимир Путин принял участие в открытии завода по производству субстанции инсулина ГЕРОФАРМ

24.11.2018 • Медицинская и фармацевтическая промышленность • Комментарии



16 ноября Президент Российской Федерации В.В. Путин в Санкт-Петербурге посетил новый завод компании ГЕРОФАРМ по производству субстанции инсулина и провёл на площадке совещание по вопросу о повышении эффективности системы лекарственного обеспечения.

(далее...)

Метки: импортозамещение, инсулин, лекарства, новое предприятие, новое производство

## На Брянском заводе по уничтожению химического оружия будут производить лекарства.

30.09.2016 • Медицинская и фармацевтическая промышленность • Комментарии



Брянский завод по уничтожению химического оружия будет производить лекарства, которые...

Яндекс.Директ

Снять квартиру посуточно \ Владимир

kvartir33.ru →

### Отрасли промышленности

- Авиационная промышленность (24)
- Автомобильная промышленность (23)
- Атомная промышленность (2)
- ВПК (25)
- Выставки и мероприятия (46)
- Газовая промышленность (8)
- Горнодобывающая промышленность (4)
- Документы (5)
- Инвестиции (2)
- Интервью (12)
- Информационные технологии и интернет (39)
- Исследования (6)
- Лёгкая промышленность (17)
- Лесная промышленность (3)
- Машиностроение и металлообработка (34)
- Медицинская и фармацевтическая промышленность (48)
- Металлургическая промышленность

# Биосимиляры помогают высвободить деньги в системе здравоохранения для доступа пациентов к инновационным препаратам

Санкт-Петербурге

30 мая - 01 июня 2019 г.

- Потеря эксклюзивности после истечения патента и эксклюзивности данных
- Возможна конкуренция

**Инновационный препарат**

**Биосимиляр**

- Освобождаются фонды для затрат на инновацию

- Создается конкурентное давление для внедрения новых разработок

- Генериковый «Износ»

30 мая - 01 июня 2019 г.



МНН	Торговое наименование ЛП	Производитель
Эпоэтин альфа	Эпокрин	ФГУП "ГосНИИ ОЧБ" ФМБА России - Россия
	Эпрекс	Вл. - ООО "Джонсон & Джонсон" - Россия; Пр. - Vetter Pharma-Fertigung (Германия); Уп. - Cilag (Швейцария)
	Эральфон	ЗАО "ФармФирма "Сотекс" - Россия
	Аэприн	Laboratorio Tuteur S.A.C.I.F.I.A. (Аргентина)
	Бинокрит	SANDOZ GmbH (Австрия)
	Репозитин-СП	ГосНИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА ФГУП - Россия
	Эпокомб	Био Сидус С.А. (Аргентина)
Эпоэтин бета	Веро-Эпоэтин	ООО "ЛЭНС-Фарм" - Россия
	Рекормон	F.HOFFMANN La-ROCHE (Германия)
	Эпостим	ООО "Фармапарк" - Россия
	Эритростим	ФГУП НПО "Микроген" МЗ - Россия
	Эритропоэтин	ЗАО "Биннофарм" - Россия
Эпоэтин бета	ФГУП НПО "Микроген" МЗ - Россия	
Дарбэпоэтин альфа	Аранесп	Amgen Europe B.V. (Нидерланды)
Эпоэтин бета [метоксиполиэтиленгликоль]	Мирцера	F.HOFFMANN La-ROCHE (Германия)

Эпоэтин омега\* (Epoetinum omega)

Эпомакс 

Эпоэтин тета\* (Epoetinum theta)

Эпоративо    

# Сtimуляторы эритропоэза

## I. Препараты рчЭПО

Эпоэтин-альфа (Эпрекс)

Эпоэтин-бета (Рекормон)

Биоаналоги эпоэтинов

## II. Дарбэпоэтин альфа (Аранесп)

**Биоаналоги (биосимиляры) дарбэпоэтина**

## III. CERA (Мирцера)

IV. Эпомиметические пептиды -Пегинсатид  
(Гематид, Омонтис)

V. Ингибиторы пролилгидралазы/  
стабилизаторы HIV

## Принципы разработки биоаналогов

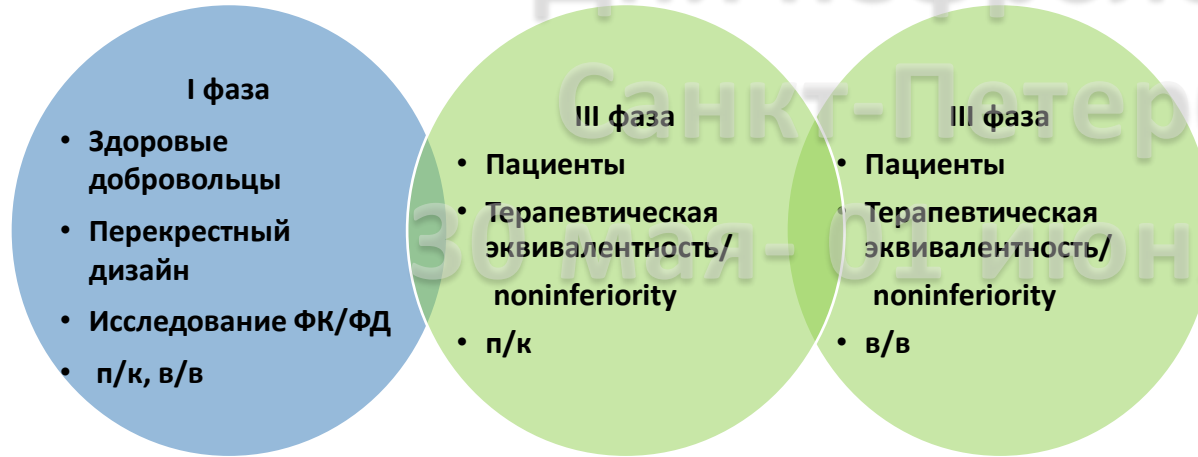


**Сравнительные доклинические исследования показали, что BCD-066 не имеет отличий от референтного препарата дарбэпоэтина альфа по всем исследованным параметрам**

	Тип исследования	Объект/субъект исследования	Результаты
In vitro	<b>Исследования белка</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Чистота и гомогенность</li> <li>- Молекулярная масса</li> <li>- Аминокислотный состав</li> <li>- Содержание свободных сульфгидрильных групп и дисульфидных связей</li> <li>- Профиль гликозилирования</li> <li>- Анализ изоформ</li> <li>- Вторичная и третичная структуры</li> <li>- Специфическая активность</li> </ul>	<b>Молекулы</b> дарбэпоэтина альфа в составе препаратов BCD-066 и Аранесп <b>эквивалентны</b>
	<b>Доклиническая фармакокинетика</b>	Мыши	<b>Фармакокинетический профиль</b> препаратов BCD-066 и Аранесп <b>эквивалентен</b>
In vivo	<b>Острая токсичность</b>	Мыши Крысы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Специфическое стимулирующее действие в отношении красного костномозгового ростка, <b>отсутствие различий в силе эффекта</b></li> <li>• <b>Отсутствие токсических эффектов</b> в отношении общего состояния животных, а также строения и функционирования основных органов и систем при подкожном и внутривенном путях введения</li> </ul>
	<b>Хроническая токсичность</b>	Крысы Собаки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Аналогичный спектр</b> токсикологического действия</li> <li>• <b>Отсутствие значимых изменений</b> клинических и лабораторных показателей</li> </ul>
	<b>Местно-раздражающее действие</b>	Мыши Крысы Собаки	<b>Отсутствие местно-раздражающего действия</b> обоих препаратов
	<b>Иммуногенность</b>	Крысы	Частота появления антител к рчЭПО, обусловленного введением высоких доз заведомо чужеродного для данного вида животных белка, для обоих препаратов не различалась

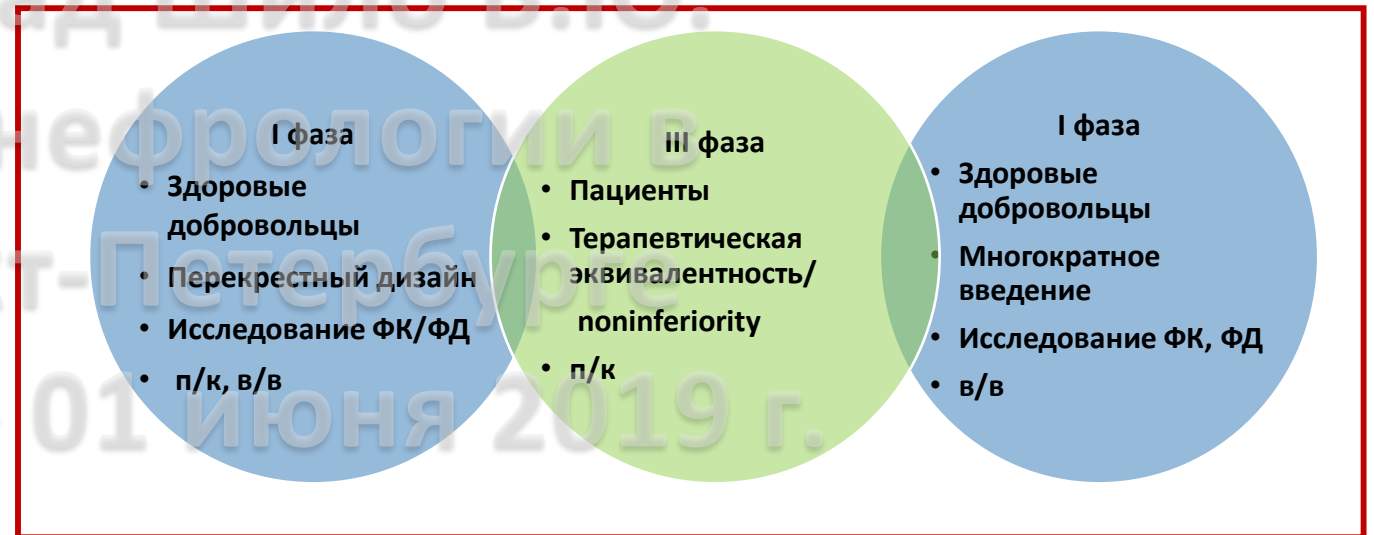


# Общие рекомендации для клинических исследований биоаналогов рекомбинантных эритропоэтинов



ИЛИ

Клиническая разработка препарата BCD-066 (дарбэпоэтин альфа)



# В рамках клинической разработки препарата VCD-066 проведено 2 исследования I фазы

КИ	Участники	Дизайн КИ	Результаты
VCD-066-1 (Фаза I)	Здоровые добровольцы (n=74)	Международное многоцентровое сравнительное рандомизированное двойное слепое перекрестное КИ ФК, ФД и переносимости после <u>однократного п/к и в/в введения препаратов VCD-066 и Аранесп</u>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Доказана эквивалентность ФК и ФД</li><li>• Аналогичные профили безопасности</li><li>• Отсутствие иммуногенности</li></ul>
VCD-066-3 (Фаза I)	Здоровые добровольцы (n=56)	Двойное слепое сравнительное рандомизированное в параллельных группах исследование ФК, ФД, переносимости и безопасности после <u>многократного в/в введения препаратов VCD-066 и Аранесп</u>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Доказана эквивалентность ФК и ФД</li><li>• Аналогичные профили безопасности</li><li>• Отсутствие иммуногенности</li></ul>

# BCD-066-2: Клиническое исследование III фазы

## Многоцентровое двойное слепое рандомизированное сравнительное клиническое исследование в параллельных группах эффективности и безопасности препаратов BCD-066 и Аранесп в терапии анемии у больных ХБП, находящихся на гемодиализе



n=196  
 ХБП 5д  
 Предшествующая терапия рчЭПО ≥ 3 мес:  
 93,37% – рчЭПО короткого действия  
 6,63% - ЭСС длительного действия



BCD-066/Аранесп: 1 р/нед п/к



Предшествующая терапия	Доза дарбэпоэтина альфа в КИ BCD-066-2
Аранесп	Доза оставалась прежней
рчЭПО короткого действия	еженедельная доза рчЭПО (МЕ/нед) 200

Неделя 1

Неделя 24

Оценка эффективности безопасности иммуногенности

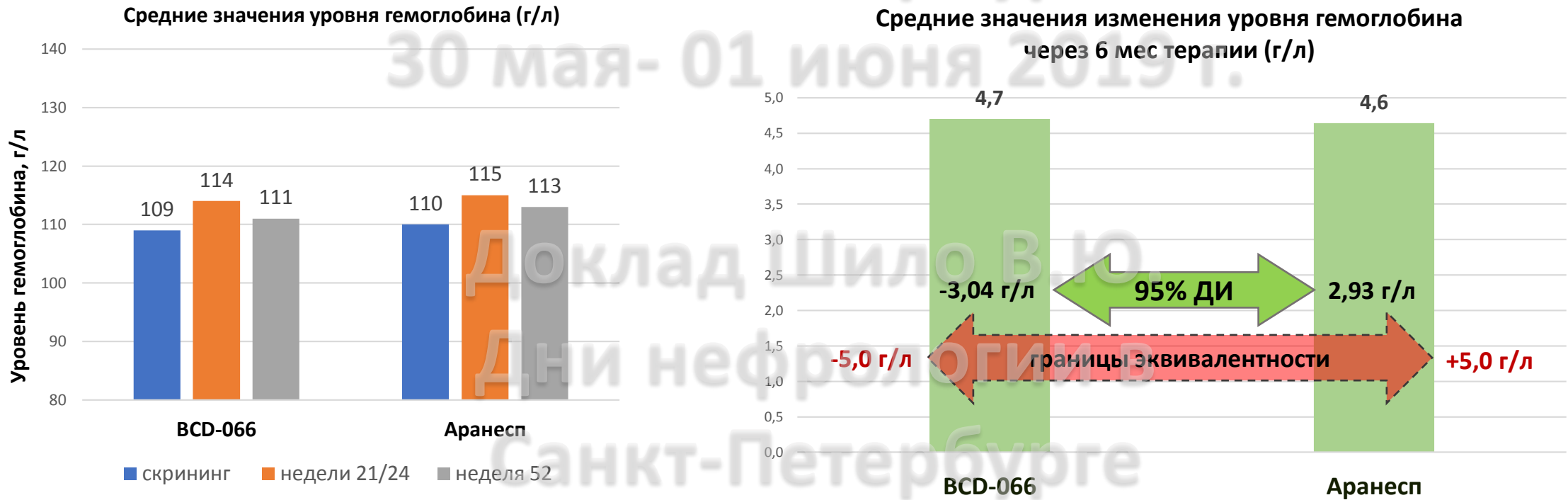
Неделя 52

Дополнительная оценка безопасности и иммуногенности



# Доказана эквивалентная терапевтическая эффективность препаратов BCD-066 и Аранесп

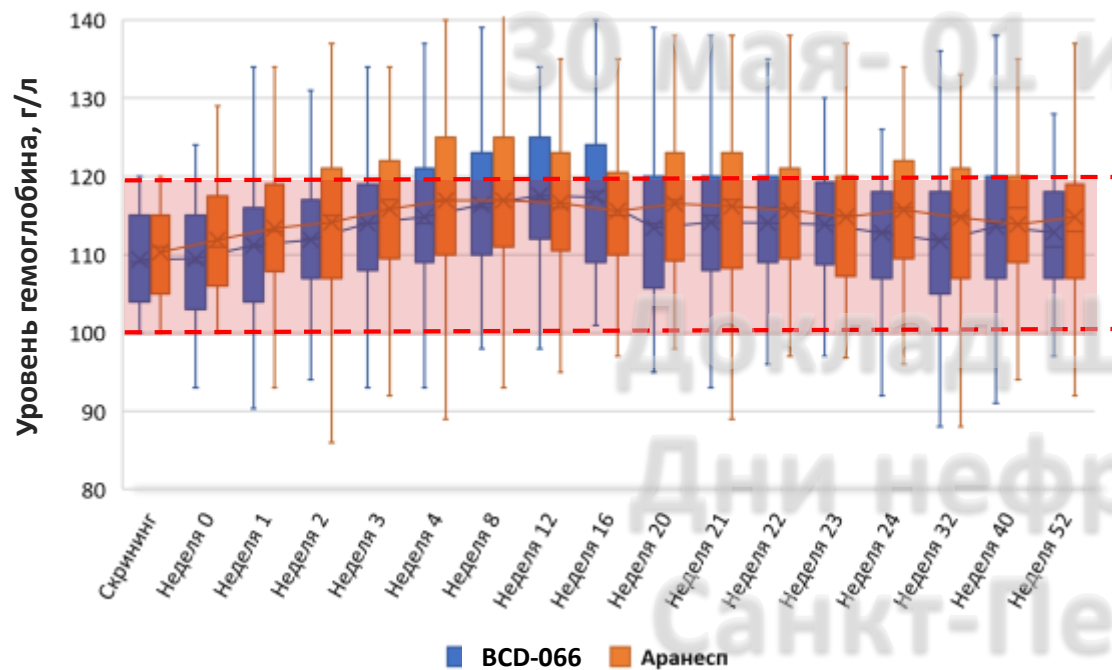
30 мая - 01 июня 2019 г.



30 мая - 01 июня 2019 г.

# Средний уровень гемоглобина не выходил за рамки целевых значений (100-120 г/л) на протяжении 52 недель исследования

Динамика среднего уровня гемоглобина на протяжении исследования (г/л)



Средняя доза дарбэпоэтина альфа, мкг

	неделя 0 – неделя 24	неделя 25- неделя 52
<b>BCD-066</b>	21,149 [14,8-30,0]	20 [10,0-28,571]
<b>Аранесп</b>	21,2 [12,4-30]	16,429 [8,75-30]
Значение р, критерий Манна-Уитни	0,6891	0,3829

## Наиболее клинически значимые нежелательные явления, зарегистрированные на протяжении 52 недель терапии

Нежелательное явление, связанные по мнению исследователей с исследуемой терапией	Группа терапии		Значение p (двусторонний точный критерий Фишера)
	BCD-066, n = 98	Аранесп, n = 97	
↑ АД			
1 ст.	1 (1,02%)	0 (0,0%)	0,646
2 ст.	3 (3,06%)	3 (3,09%)	
3 ст.	7 (7,14%)	5 (5,15%)	
Тромбоз сосудистого доступа	0 (0,0%)	1 (1,03%)	0,497
Смерть*	0 (0,0%)	1 (1,03%)	0,497

популяция mITT (n=195)

\* у пациентки с сопутствующей ИБС, стенокардией III ФК, стенозом АК, генерализованным атеросклерозом, артериальной гипертензией, пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, ХСН II ФК причина смерти не установлена, в связи с тем, что аутопсия не проводилась.



## Оценка безопасности терапии (неделя 0 – неделя 52), популяция mITT (n=195)

Нежелательное явление, связанные по мнению исследователей с исследуемой терапией	Группа терапии		Значение p (двусторонний точный критерий Фишера)
	BCD-066, n = 98	Аранесп, n = 97	
Гиперкалиемиа			
2 ст.	1 (1,02%)	2 (2,06%)	0,497
3 ст.	2 (2,04%)	3 (3,09%)	
Гипергликемия 2 ст.	2 (2,04%)	1 (1,03%)	1,000
Гипогликемия 2 ст.	1 (1,02%)	0 (0,0%)	1,000
Зуд 1 ст.	1 (1,02%)	0 (0,0%)	1,000
↑Hb по сравнению с целевым уровнем 1 ст.	1 (1,02%)	0 (0,0%)	1,000
Головная боль 1 ст.	1 (1,02%)	0 (0,0%)	1,000
Головокружение 2 ст.	1 (1,02%)	0 (0,0%)	1,000
Острая респираторная инфекция 2 ст.	1 (1,02%)	1 (1,03%)	1,000
↓коэффициента насыщения трансферрина	1 (1,02%)	0 (0,0%)	1,000
Ревматоидный артрит 2 ст, ↑СРБ 1 ст <sup>1</sup>	1 (1,02%)	0 (0,0%)	1,000

<sup>1</sup>несмотря на отсутствие патогенетической связи, связь определена как «возможная» в связи с тем, что манифестация заболевания произошла вскоре после начала терапии препаратом дарбэпоэтина альфа в рамках КИ

## Оценка иммуногенности

- Забор крови для оценки иммуногенности производился в день 1 (до 1-го введения препарата) и далее каждые 8 недель
- Оценка частоты образования САТ и НАТ к дарбэпоэтину альфа.
- В анализ иммуногенности включены все пациенты, получившие хотя бы одно введение исследуемого препарата или препарата сравнения, и у которых имелись результаты исследования на скрининге и, хотя бы на одном из последующих визитов включены 192 пациента
- **Исследование иммуногенности не выявило формирования связывающих антител ни у одного из пациентов**

## **Заключение**

- ✓ **Доказана эквивалентность физико-химических свойств, параметров ФК и ФД препаратов VCD-066 и Аранесп**
- ✓ **В рамках КИ с участием пациентов с анемией почечного генеза, находящихся на гемодиализе, установлена терапевтическая эквивалентность и сравнимый профиль безопасности препаратов VCD-066 и Аранесп**
- ✓ **Перевод пациентов с рчЭПО короткого действия на дарбэпоэтин альфа позволяет поддерживать уровень гемоглобина в пределах целевых значений (100-120 г/л) в течение как минимум 52 недель терапии при благоприятном профиле безопасности**



Резистентность к ЭПО: что делать с гипо- и нон- респондерами?

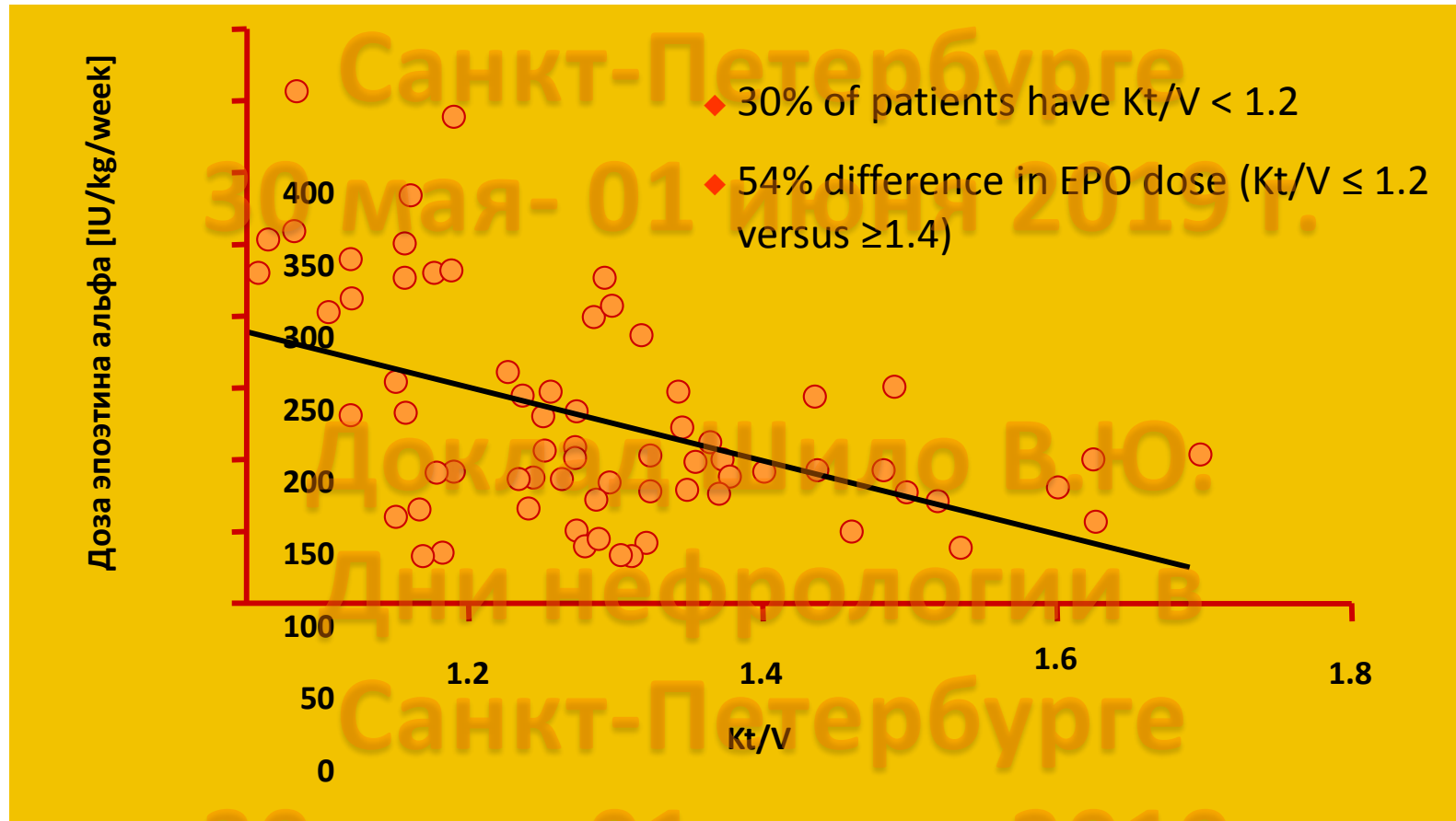
Доклад Шило В.Ю.  
Дни нефрологии в  
Санкт-Петербурге  
30 мая- 01 июня 2019 г.

Доклад Шило В.Ю.  
Дни нефрологии в  
Санкт-Петербурге  
30 мая- 01 июня 2019 г.

# Факторы резистентности к терапии анемии у больных с ХБП и их преодолимость

Легко преодолимые	Потенциально преодолимые	Непреодолимые
<p><u>Абсолютный дефицит железа</u></p> <p>Дефицит вит В12 и/или фолиевой кислоты</p> <p>Применение БАПФ и БРА</p> <p>Некомплаентность</p>	<p><u>Инфекция/воспаление</u></p> <p><u>Неадекватный диализ</u></p> <p>Гемолиз</p> <p>Кровопотери</p> <p>Гиперпаратиреоз</p> <p>Высокие уровни ЩФ</p> <p>Злокачественное новообразование</p> <p>PRCA</p> <p>Нарушение питания</p> <p>Наличие ЦВК (В.Ю.)</p>	<p>Гемоглобинопатии</p> <p>Костномозговые нарушения</p>

# Повышение дозы диализа связано со снижением дозы ЭПО



30 мая- 01 июня 2019 г.

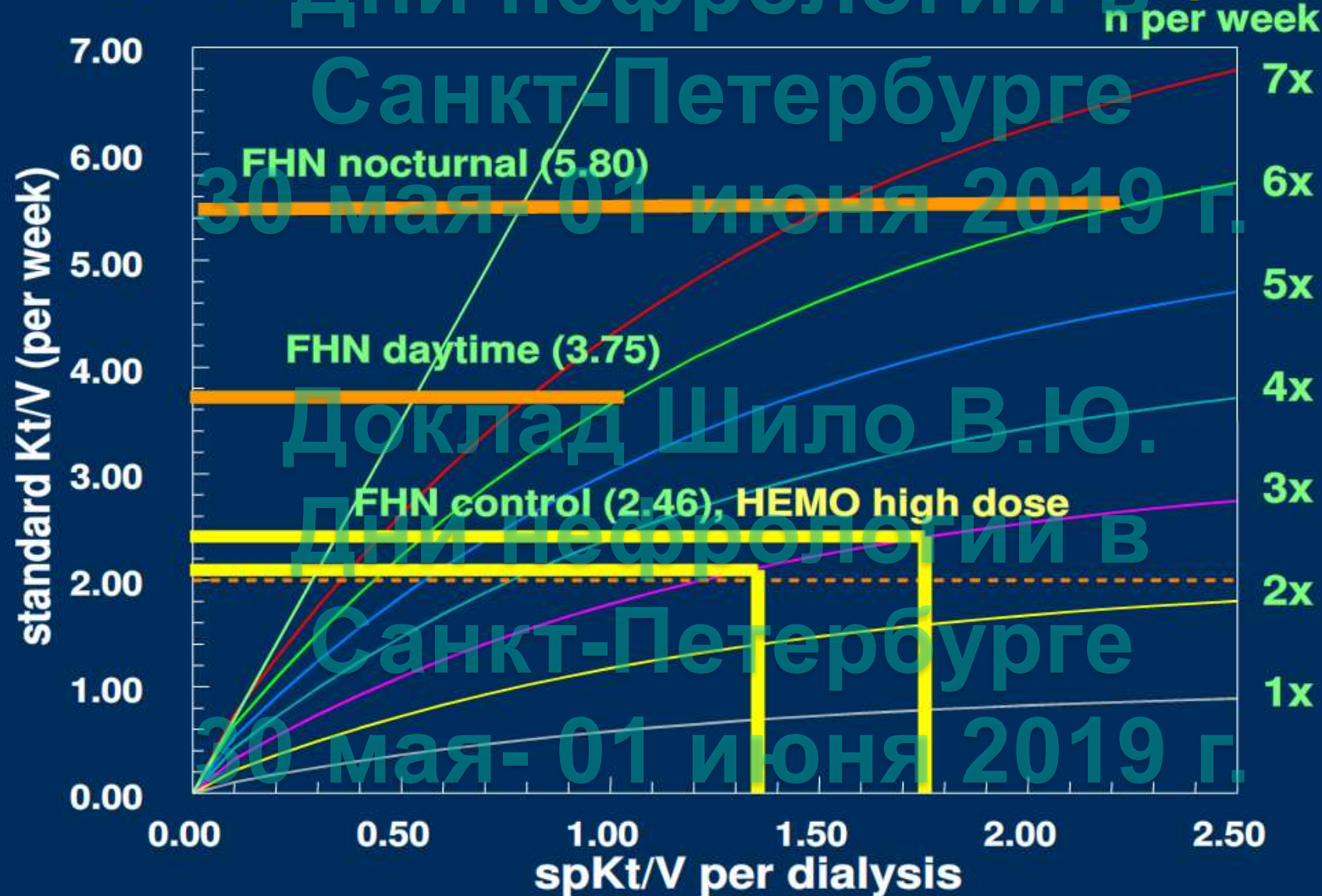
Hecking E, NDT 2004;19:100–107.

Richardson D, NDT 2002;17 Suppl 1:53–59.



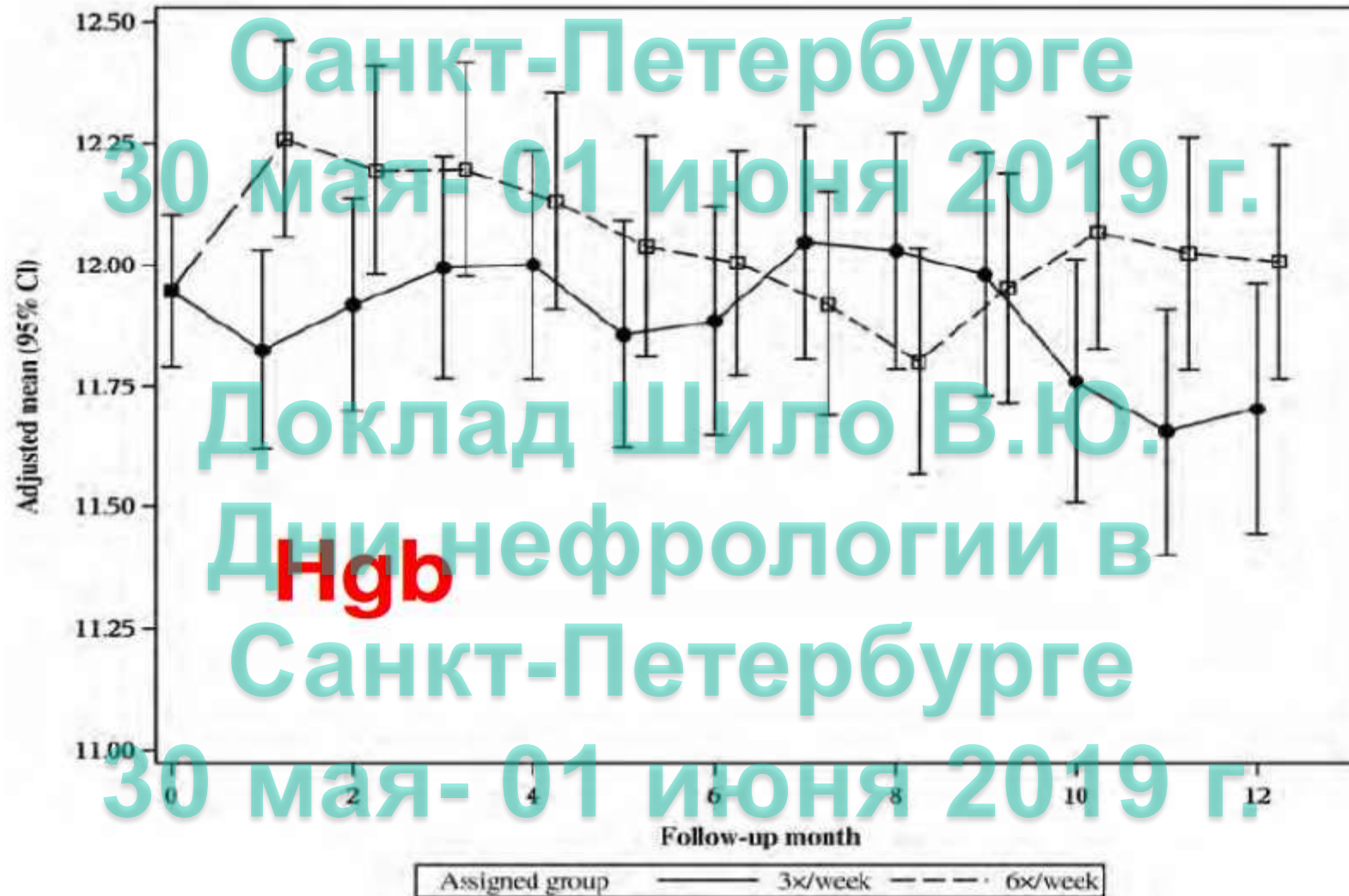
# Доклад Шило В.Ю.

## Standard Kt/V: a continuous clearance equivalent



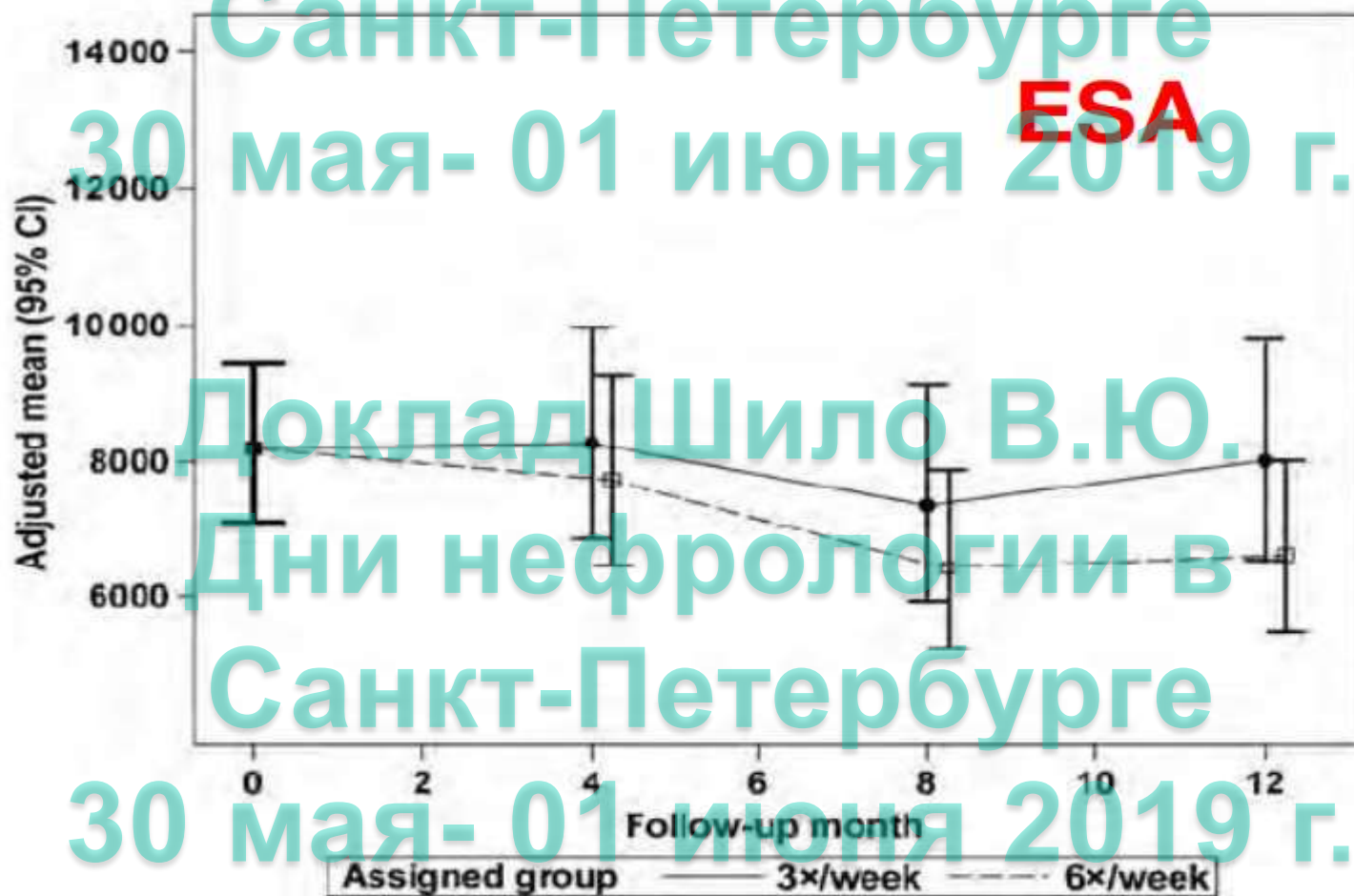
# FHN daily trial results: anemia

Ornt et al. NDT 2013; 28:1888-1898



# FHN daily trial results: anemia

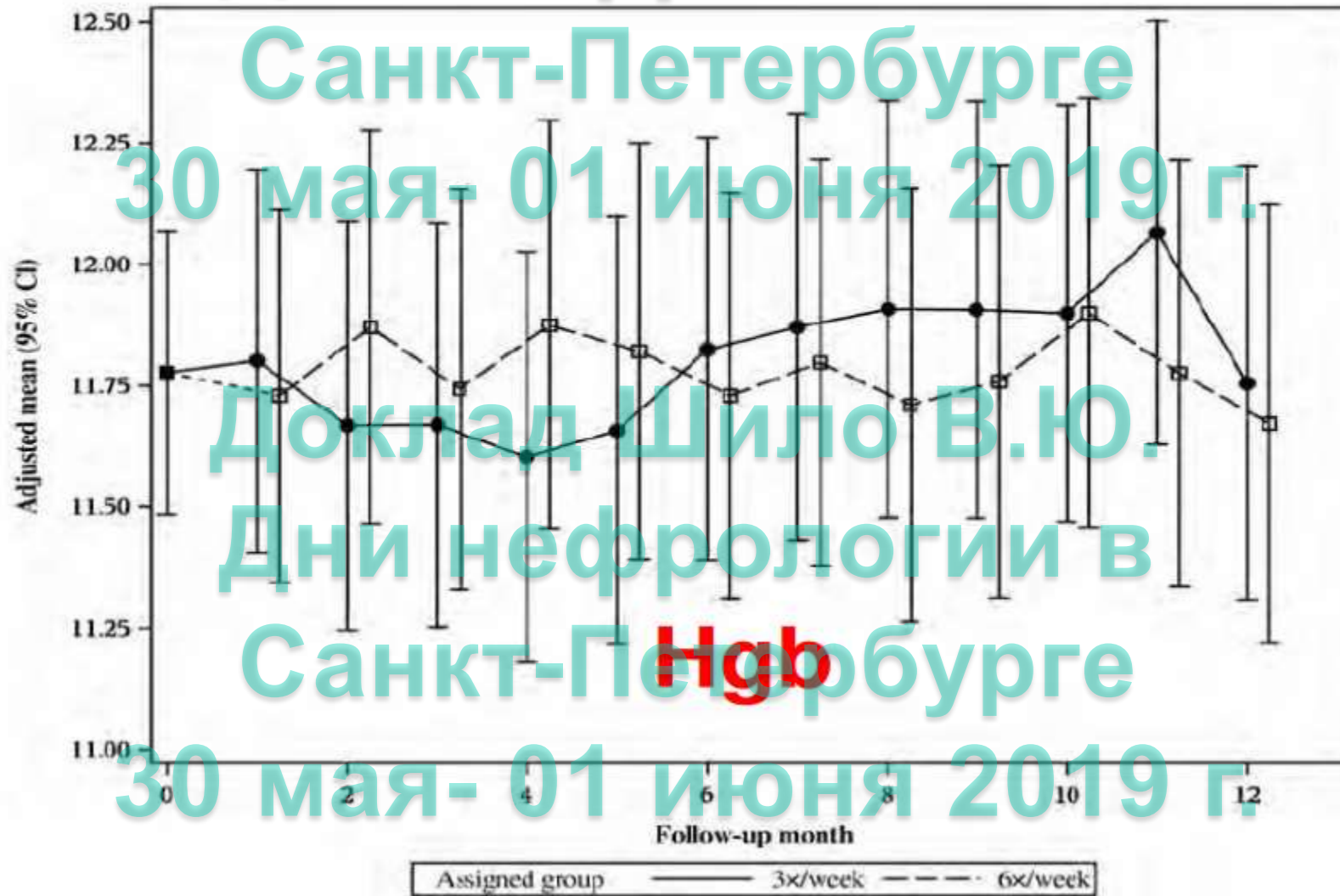
Ornt et al. NDT 2013; 28:1888-1898





# FHN nocturnal trial results: anemia

Ornt et al. NDT 2013; 28:1888-1898





# FHN nocturnal trial results: anemia

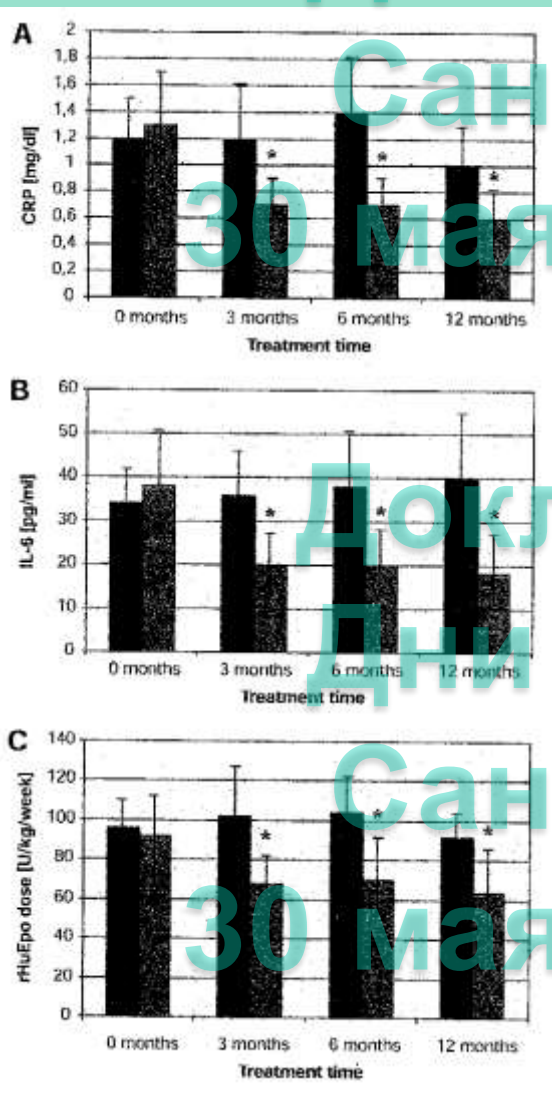
Ornt et al. NDT 2013; 28:1888-1898



# Доклад Шило В.Ю. Ультрачистый диализат и доза эритропоэтина

## Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге  
30 мая - 01 июня 2019 г.



- Исходно обе группы показали повышенное, по сравнению со здоровыми людьми, содержание СРБ ( $1.3 \pm 0.4$  и  $1.2 \pm 0.3$ , в контроле  $< 0.5$  мг/дл), IL-6 ( $38 \pm 12$  и  $34 \pm 8$ , в контроле  $< 3.5$  пг/мл)
- После лечения UPD в течение 3,6,12 мес СРБ, IL-6 и доза EPO значительно снизились.
- Уровни iPTH, ферритина и алюминия не изменились.
- Одномерный регрессионный анализ показал прямую линейную связь между дозой EPO и уровнями СРБ, IL-6, числом КОЕ/мл диализата.

Sitter T et al. Nephrol Dial Transplant 2000;15:1207-1211

## Effect of ultrapure dialysate on markers of inflammation, oxidative stress, nutrition and anemia parameters: a meta-analysis

Paweena Susantitaphong<sup>1,2,3</sup>, Cristian Riella<sup>1,2</sup> and Bertrand L. Jaber<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, Division of Nephrology, Kidney and Dialysis Research Laboratory, St Elizabeth's Medical Center, Boston, MA, USA, <sup>2</sup>Department of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA and <sup>3</sup>Extracorporeal Multiorgan Support Dialysis Center, Division of Nephrology, Department of Medicine, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

*Correspondence and offprint requests to:* Bertrand L. Jaber; E-mail: [bertrand.jaber@steward.org](mailto:bertrand.jaber@steward.org)

Outcome variables	No. studies	No. patients	Mean net change <sup>a</sup> (95% CI)	P-value
Anemia parameters				
Hemoglobin, g/dL	5	206	0.13 (0.00, 0.26)	0.049
Erythropoietin dose, units/week	5	206	-1188 (-2371, -4)	0.049



# Доклад Шило В.Ю.

Convective therapies *versus* low-flux hemodialysis for chronic kidney failure: a meta-analysis of randomized controlled trials

Санкт-Петербурге

30 мая - 01 июня 2019 г.  
Paweena Susantitaphong<sup>1,2,3</sup>,  
Monchai Siribamrungwong<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, Division of Nephrology, Kidney and  
Dialysis Research Laboratory, St. Elizabeth's Medical Center, Boston,  
MA, USA,

	and	No. of convective therapy study arms	No. of patients	Absolute mean net change <sup>a</sup> (95% CI)	P value
Anemia parameters					
Hemoglobin, g/dL		15	1087	0.15 (−0.18, 0.48)	0.37
Hematocrit, %		10	417	0.80 (−1.01, 2.60)	0.39
Transferrin, mg/dL		7	459	−5.36 (−16.27, 5.55)	0.34
Ferritin, ng/mL		7	496	−6.56 (−30.64, 17.52)	0.59
Transferrin saturation, %		5	282	0.61 (−1.87, 3.08)	0.63
Intravenous iron dose, mg/month		5	467	−6.10 (−27.80, 15.60)	0.58
Erythropoietin resistance index, U/week/kg/ g/dL		9	747	−2.51 (−5.24, 0.21)	0.07

Downloaded from <http://ndt.oxfordjournals.org/>



# Доклад Шило В.Ю.

## Дни нефрологии в

### Санкт-Петербурге

30 мая - 01 июня 2019 г.

## 4. Коррекция анемии и дозы эритропоэз-стимулирующих средств

В ряде мета-анализов высказывается предположение, что применение ГДФ не оказывает особого влияния на необходимую дозу ЭСС (Susantitaphong, 2013), хотя, по логике, положительный эффект должен присутствовать вследствие лучшего выведения ингибиторов эритропоэза и/или из-за уменьшения воспаления. В некоторых исследованиях, где доза ESA при ГДФ уменьшалась, эффект мог быть следствием применения более совершенных диализных технологий, а также воды и, соответственно, диализирующего раствора лучшего качества.

## Что делать с ЭПО нон- и гипореспондерами?

- Убирайте катетеры, когда возможно
- Исключайте потери крови, в том числе скрытые
- Исключайте гемолиз
- Пробная терапия в/в железом при TSAT<30%
- Лечите воспаление и инфекции
- Снижайте целевые уровни гемоглобина – чрезмерное умышленное повышение опасно!
- Лечите гиперпаратиреоз
- Компенсируйте дефицит водорастворимых витаминов при интенсивном диализе
- Вспомогательная терапия?

# Формы дефицита железа у пациентов на диализе

Доклад Шило В.Ю.  
Дни нефрологии в  
Санкт-Петербурге

1. Абсолютный дефицит
2. Функциональный дефицит
3. Нарушение реутилизации железа - воспаление / гепсидин

Доклад Шило В.Ю.  
Дни нефрологии в  
Санкт-Петербурге  
30 мая- 01 июня 2019 г.

Причины дефицита железа у гемодиализных пациентов

- Истощение запасов железа
- Хроническая кровопотеря
  1. Кровь, остающаяся в магистральных и диализаторе
  2. Забор крови для лабораторных анализов
  3. Потери крови из сосудистого доступа
  4. Хирургические кровопотери
  5. Скрытые желудочно-кишечные кровотечения
- Снижение абсорбции железа из рациона
  1. Фосфат-биндеры ингибируют абсорбцию железа
  2. H<sub>2</sub>-блокаторы, блокаторы протонной помпы и функциональная ахлоргидрия ухудшают всасывание железа
  3. При уремии нарушается всасывание железа в кишечнике
- Повышенная потребность в железе
  1. В связи с повышением скорости эритропоэза на фоне терапии ЭСС
  2. Нарушение высвобождения железа из тканевых депо (ретикулоэндотелиальная блокада)



**Table 1** Indications to iron therapy in CKD patients

Organization	Indication to iron therapy	Upper limits
KDIGO, <sup>7</sup> 2012	<p>ESA-naïve and ESA therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum ferritin &lt;500 ng/mL</li> <li>• TSAT &lt;30%</li> </ul>	<p>Serum ferritin 500 ng/mL TSAT 30%</p>
ERBP, <sup>8</sup> 2013	<p>ESA-naïve</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CKD-ND <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum ferritin &lt;200 ng/mL</li> <li>• TSAT &lt;25%</li> </ul> </li> <li>• CKD-5D <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum ferritin &lt;300 ng/mL</li> <li>• TSAT &lt;25%</li> </ul> </li> </ul> <p>ESA therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CKD all stages <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum ferritin &lt;300 ng/mL</li> <li>• TSAT &lt;30%</li> </ul> </li> </ul>	<p>Serum ferritin 500 ng/mL TSAT 30%</p> <p>Serum ferritin 500 ng/mL TSAT 30%</p>
KDOQI, <sup>13</sup> 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CKD all stages <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum ferritin &lt;500 ng/mL</li> <li>• TSAT &lt;30%</li> </ul> </li> </ul>	<p>None (if high ferritin, weigh potential risks and benefits of persistent anaemia, ESA dosage, comorbid conditions, and health-related quality of life)</p>
Canadian Guidelines, <sup>14</sup> 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CKD all stages <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum ferritin &lt;500 ng/mL</li> <li>• TSAT &lt;30%</li> </ul> </li> </ul>	<p>None</p>
NICE, <sup>11</sup> 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CKD all stages <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum Ferritin &lt;200 ng/mL</li> <li>• TSAT &lt;20% (unless ferritin &gt;800 ng/mL)</li> <li>• %HRC less than 6% (unless ferritin &gt;800 ng/mL)</li> </ul> </li> </ul>	<p>Serum ferritin 500–800 ng/mL</p>
CARI, <sup>9</sup> 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum Ferritin &lt;200 ng/mL</li> <li>• TSAT &lt;20%</li> </ul>	<p>Serum Ferritin 1200 ng/mL TSAT 30%</p>

Доклад Шило В.Ю.

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

ORIGINAL ARTICLE

30 мая- 01 июня 2019 г.

Intravenous Iron in Patients Undergoing  
Maintenance Hemodialysis

Доклад Шило В.Ю.

Iain C. Macdougall, M.D., Claire White, B.Sc., Stefan D. Anker, M.D.,  
Sunil Bhandari, Ph.D., F.R.C.P., Kenneth Farrington, M.D., Philip A. Kalra, M.D.,  
John J.V. McMurray, M.D., Heather Murray, M.Sc., Charles R.V. Tomson, D.M.,  
David C. Wheeler, M.D., Christopher G. Winearls, D.Phil., F.R.C.P.,  
and Ian Ford, Ph.D., for the PIVOTAL Investigators and Committees\*

30 мая- 01 июня 2019 г.

ABSTRACT

# Рандомизированное исследование влияния в/в железа на конечную точку

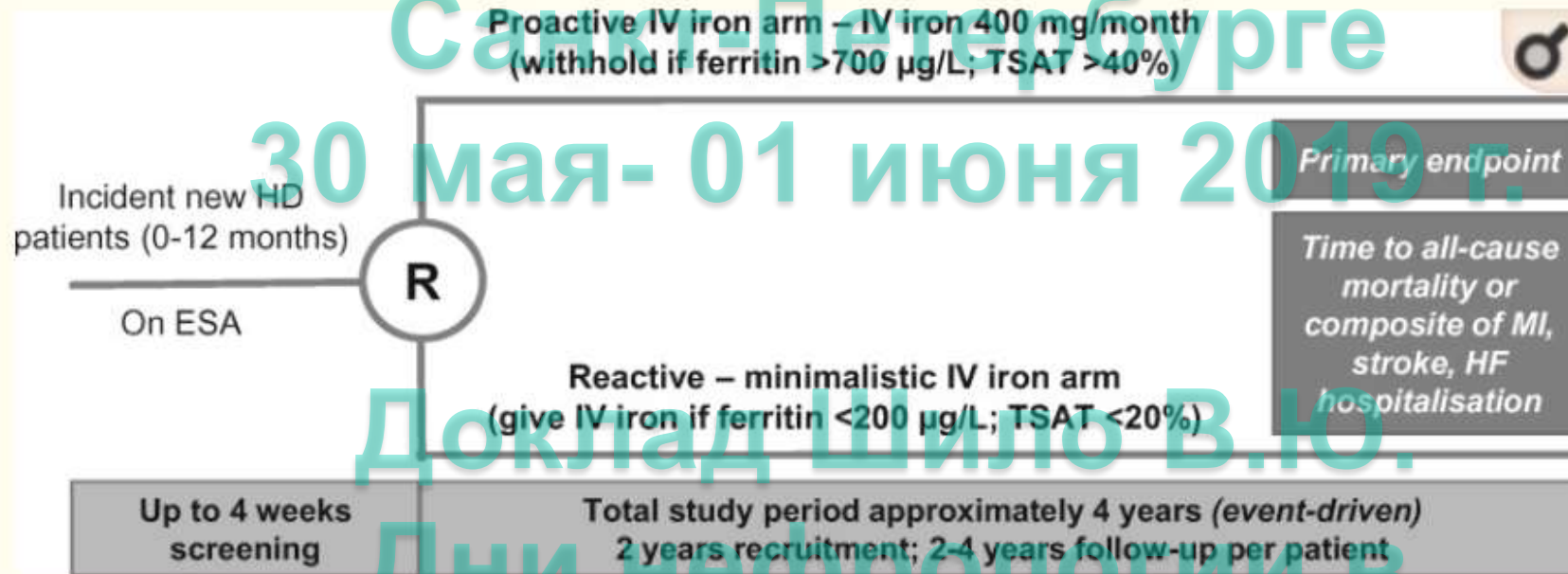


Fig. 1.

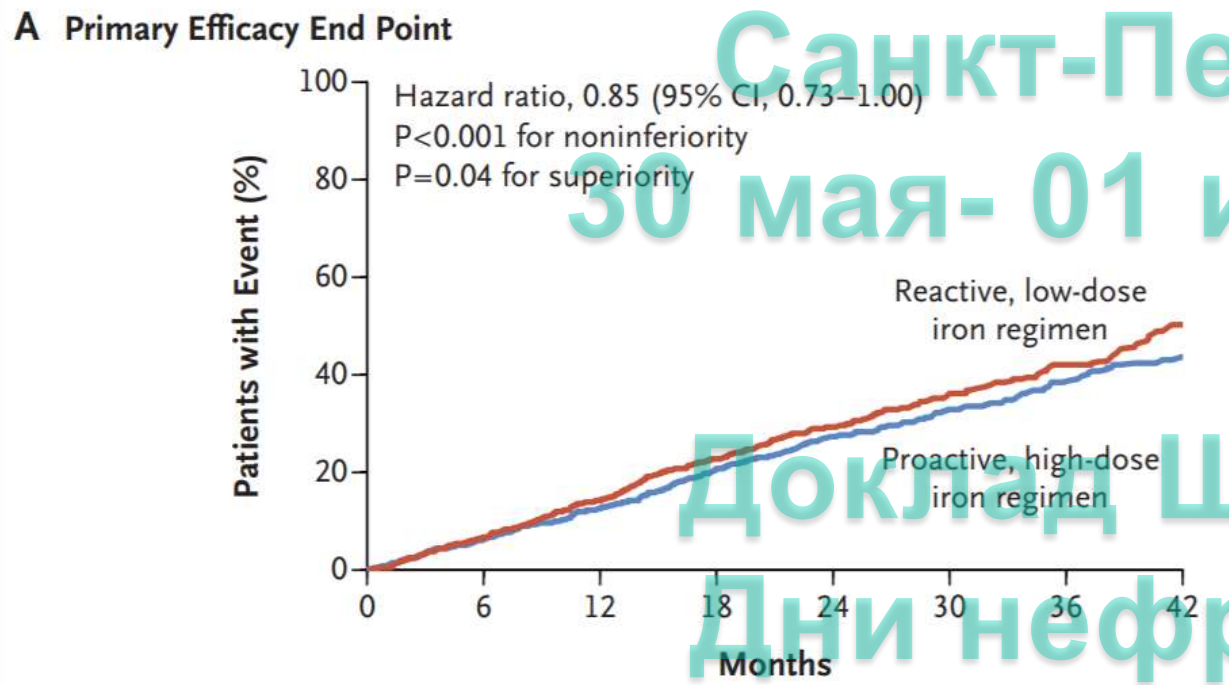
Proactive IV Iron Therapy in Dialysis Patients (PIVOTAL) Trial Design. ESA, erythropoiesis-stimulating agent; HD, haemodialysis; HF, heart failure; IV, intravenous; MI, myocardial infarction; R, randomisation; TSAT, transferrin saturation.



**PIVOTAL - результаты**

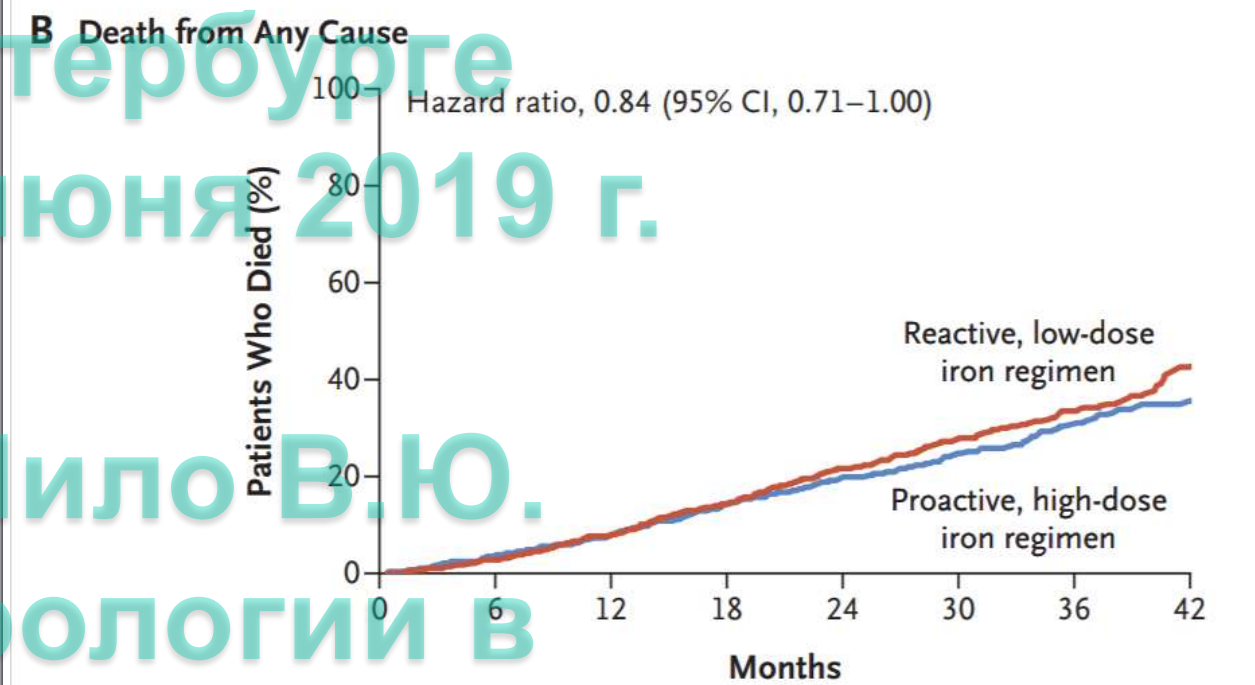
**Доклад Шило В.Ю.  
Дни нефрологии в**

**Санкт-Петербурге  
30 мая- 01 июня 2019 г.  
Доклад Шило В.Ю.  
Дни нефрологии в  
Санкт-Петербурге  
30 мая- 01 июня 2019 г.**



**No. at Risk**

Reactive, low-dose iron regimen	1048	732	496	183
Proactive, high-dose iron regimen	1093	799	548	194



**No. at Risk**

Reactive, low-dose iron regimen	1048	788	555	219
Proactive, high-dose iron regimen	1093	844	610	223



# Доклад Шило В.Ю.

## Дни нефрологии в

### Санкт-Петербурге

30 мая- 01 июня 2019 г.

# Вторичная конечная точка – Серьезные побочные эффекты (безопасность)



Secondary safety end points				
Vascular access thrombosis — no. (%)	262 (24.0)	218 (20.8)	1.15 (0.96 to 1.38)	0.12
Hospitalization for any cause — no. (%)	651 (59.6)	616 (58.8)	1.01 (0.90 to 1.12)	0.90
Hospitalization for infection — no. (%)	323 (29.6)	307 (29.3)	0.99 (0.82 to 1.16)	0.92

# Доклад Шило В.Ю.

## Дни нефрологии в

### Санкт-Петербурге

30 мая- 01 июня 2019 г.

## PIVOTAL Study Заключение

In conclusion, this trial showed that, among patients undergoing hemodialysis, the use of a high-dose regimen of intravenous iron administered proactively resulted in a significantly lower dose of erythropoiesis-stimulating agent and a lower incidence of blood transfusion than the use of a low-dose regimen administered reactively. Mortality and the incidence of nonfatal cardiovascular events and infections did not differ significantly between the two treatment groups.

## PIVOTAL Study Заключение

В заключение, это исследование показало, что у пациентов, получающих гемодиализ, использование проактивного режима высокой дозы внутривенного железа привело к достоверному уменьшению дозы эритропоэз-стимулирующих средств и более низкой частоте переливания крови, чем использование режима низких доз, вводимых консервативно.

Смертность и частота нефатальных сердечно-сосудистых заболеваний, а также инфекций значительно различались в пользу проактивной тактики.

# «имитация высоты»: таблетки от анемии

Новые ССЭ, приводящие к активации эндогенной продукции ЭПО: в зависимости от дозы, имитируют подъем на высоту 1500-4500 м над уровнем моря

30 мая- 01 июня 2019 г.



30 мая- 01 июня 2019 г.



# Ингибиторы ПГ – стабилизаторы HIF

Доклад Шило В.Ю.  
Дни нефрологии в  
Санкт-Петербурге  
30 мая- 01 июня 2019 г.

**Table 1** HIF-PHIs in clinical development for the treatment of anemia

Compound	Ref.	Development status	HIF- $\alpha$ stabilization	HIF-PHD targets
<b>AKB-6548</b> (Vadadustat) Akebia Therapeutics	86,88,89	Phase 3	HIF-2 $\alpha$ > HIF-1 $\alpha$	PHD3 > PHD2
<b>GSK-1278863</b> (Daprodustat) GlaxoSmithKline	81,90–92	Phase 3	HIF-1 $\alpha$ and HIF-2 $\alpha$	PHD2 and PHD3
<b>FG-4592</b> (Roxadustat) Fibrogen/Astellas Pharma/ AstraZeneca	82,85	Phase 3	HIF-1 $\alpha$ and HIF-2 $\alpha$	PHD1, 2 and 3
<b>BAY 85-3934</b> (Molidustat) Bayer Pharma	93–95	Phase 2	HIF-1 $\alpha$ and HIF-2 $\alpha$	PHD2 > PHD1/PHD3
<b>JTZ-951</b> Japan Tobacco, Inc. /Akros Pharma, Inc.	96	Phase 2	Not published	Not published
<b>Zyan1</b> Cadila Healthcare	97,98	Phase 1	Not published	Not published
<b>JNJ-42905343</b> Janssen Pharmaceutica	99	Pre-clinical	HIF-1 $\alpha$ and HIF-2 $\alpha$	PHD1, 2 and 3
<b>DS-1093</b> Daiichi Sankyo, Inc.	–	Discontinued for anemia, under evaluation for other indications	Not published	Not published

# Ингибиторы пролил гидралазы HIF

Дни нефрологии в

- Моделируют гипоксические условия
- Прием внутрь 3-7 раз в неделю
- Активируют транспортные протеины, а том числе трансферрин, снижает уровни гепсидина
- Снижают уровень холестерина
- Активируют другие чувствительные к гипоксии гены
- Требуются долговременные исследования по безопасности
- находятся на 2 - 3 фазе клинических исследований

Доклад Шило В.Ю.

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая- 01 июня 2019 г.

# Доклад Шило В.Ю.

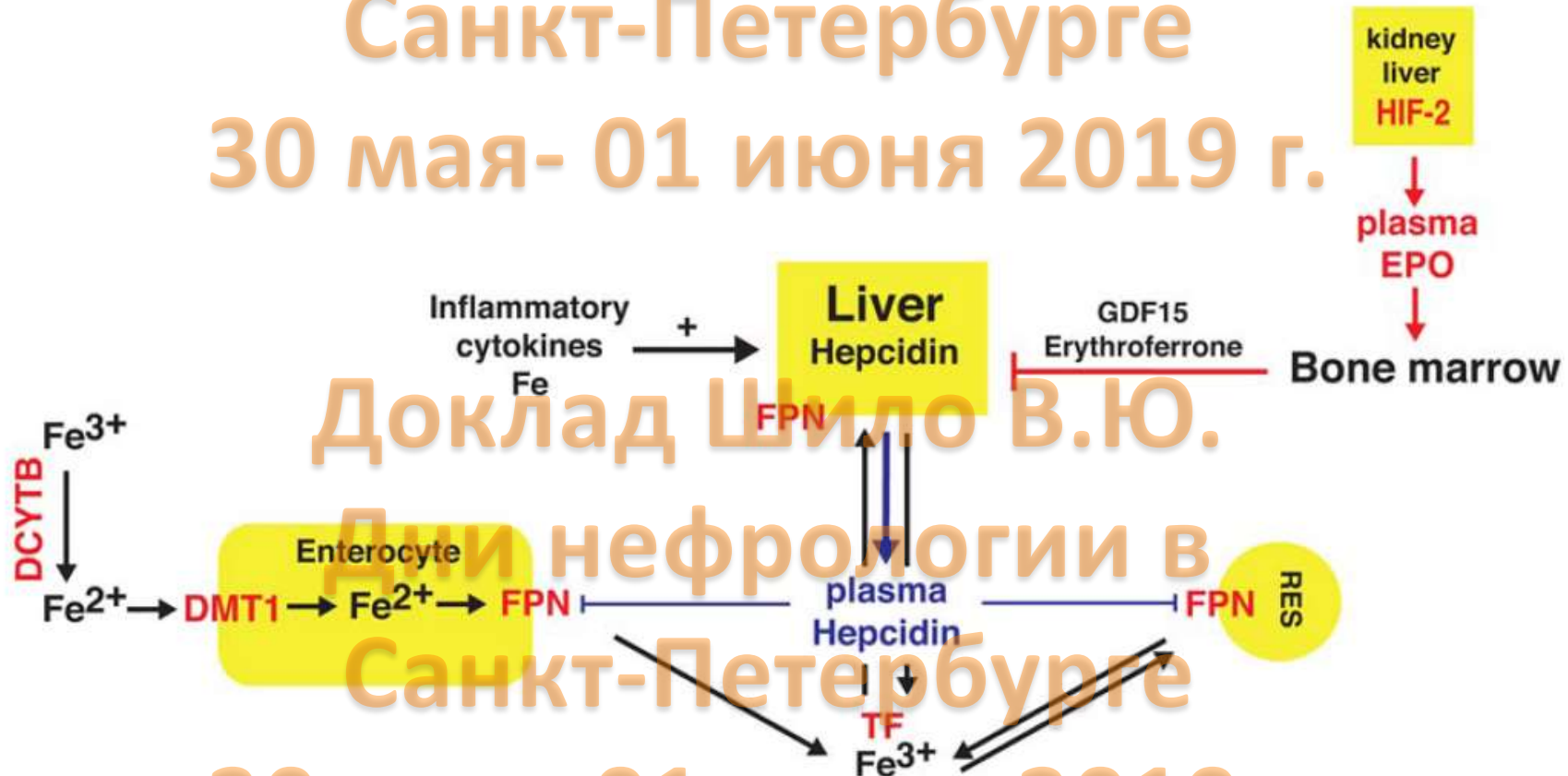
## HIF координирует эритропоэз с обменом железа

### Дни нефрологии в

### Санкт-Петербурге

30 мая- 01 июня 2019 г.

- divaler



Доклад Шило В.Ю.

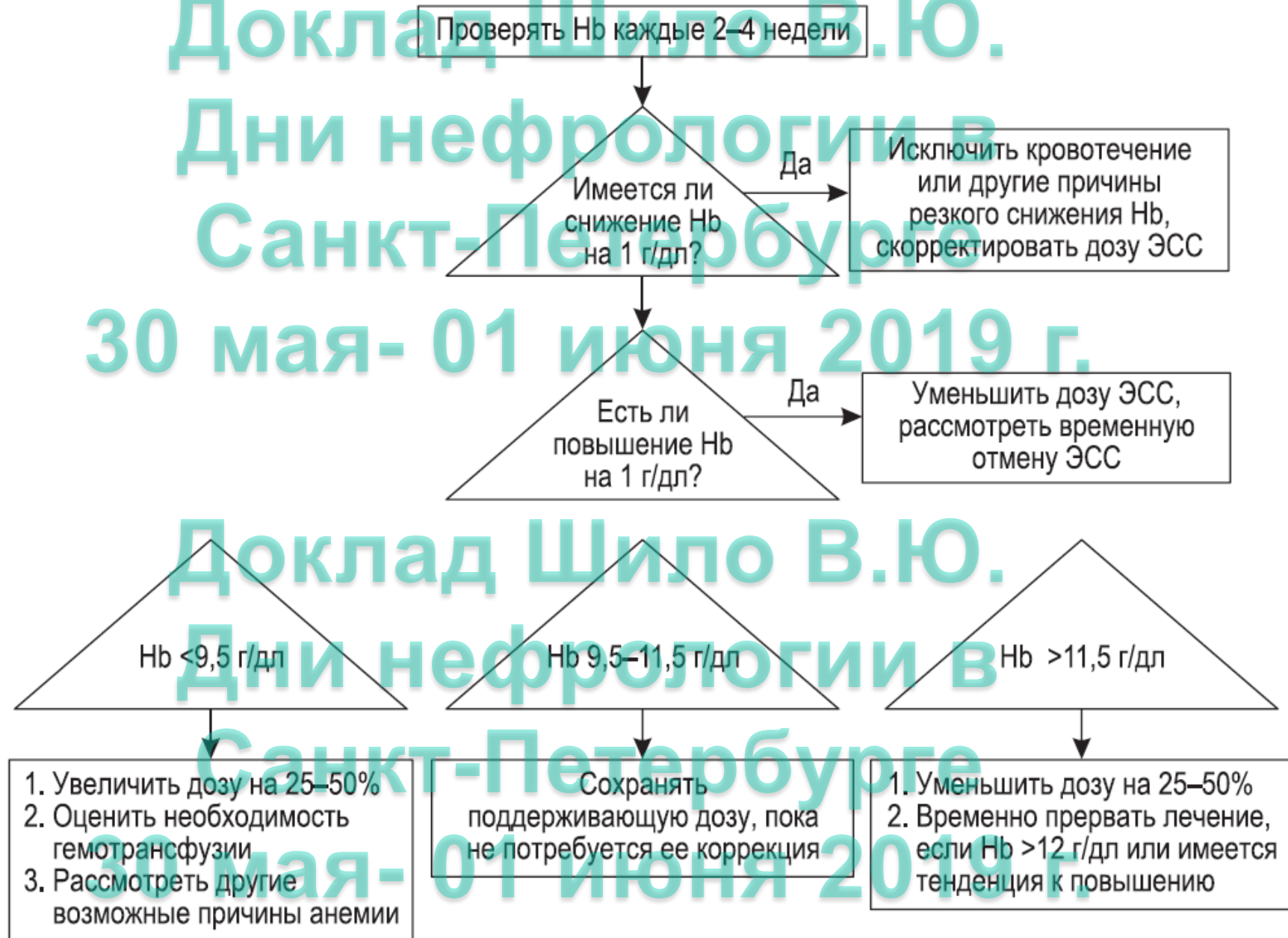
Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая- 01 июня 2019 г.

divalent metal transporter-1 (DMT1)  
duodenal cytochrome b (DCYTB)

growth differentiation factor 15 (GDF15)



**РИСУНОК 34.1.** Алгоритм коррекции дозы ЭСС для диализных пациентов на основании уровня гемоглобина. Hb – уровень гемоглобина



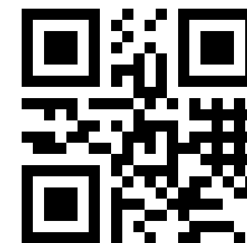
Доклад Шило В.Ю.

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая - 01 июня 2019 г.

Let's share expertise  
and learn more at



Давайте делиться опытом  
и узнавать больше на ресурсе

[www.bbraun.com](http://www.bbraun.com)

СПАСИБО

ЗА ВАШЕ ВНИМАНИЕ