

Кафедра нефрологии ФДПДО МГМСУ им.  
Евдокимова  
Сеть клиник Б. Браун Авитум в РФ  
Ассоциация диализных провайдеров АМОНД



# **Эритропоэз-стимулирующая терапия у пациентов на диализе**

**Валерий Шило, Москва**

**Объединенная конференция, посвященная Всемирному Дню  
Почки 2020  
Москва, 13 марта 2020 г.**

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

# Характеристика различных типов анемии

Классическая анемия	Анемия при хронических/воспалительных заболеваниях	Анемия при сердечной недостаточности	Ренальная анемия
<p>Недостаточное поступление железа с пищей Чаще у женщин в детородном возрасте</p>	<p>Нарушение доставки железа в кроветворные органы вследствие цитокин-стимулируемой продукции гепсидина</p>	<p>Воспалительная блокада – подавление повышенным СРБ мобилизации железа Снижение синтеза и активности ЭПО Гемодилюция Подавление ЭПО ИАПФ</p>	<p>Подавление продукции ЭПО почками Снижение выживаемости эритроцитов, гемолиз Кровопотеря, дефицит железа Хроническое воспаление Высокий уровень гепсидина, функциональный дефицит железа</p>

# Патофизиология почечной анемии

Доклад Шило В.Ю.

X научно-практическая конференция РДО

Нарушение  
продукции ЭПО

90% ЭПО вырабатывается в почках, поражение почки напрямую нарушает продукцию

Снижение  
выживаемости  
эритроцитов

Выживаемость эритроцитов достигает 60-80 дней

Почечная  
недостаточность

Снижение выведения гепсидина ведет к его накоплению в плазме, что ведет к нарушению освобождения железа из макрофагов в РЭС

Кровопотеря

Кровопотери приводят к потере до 200 мг железа в месяц

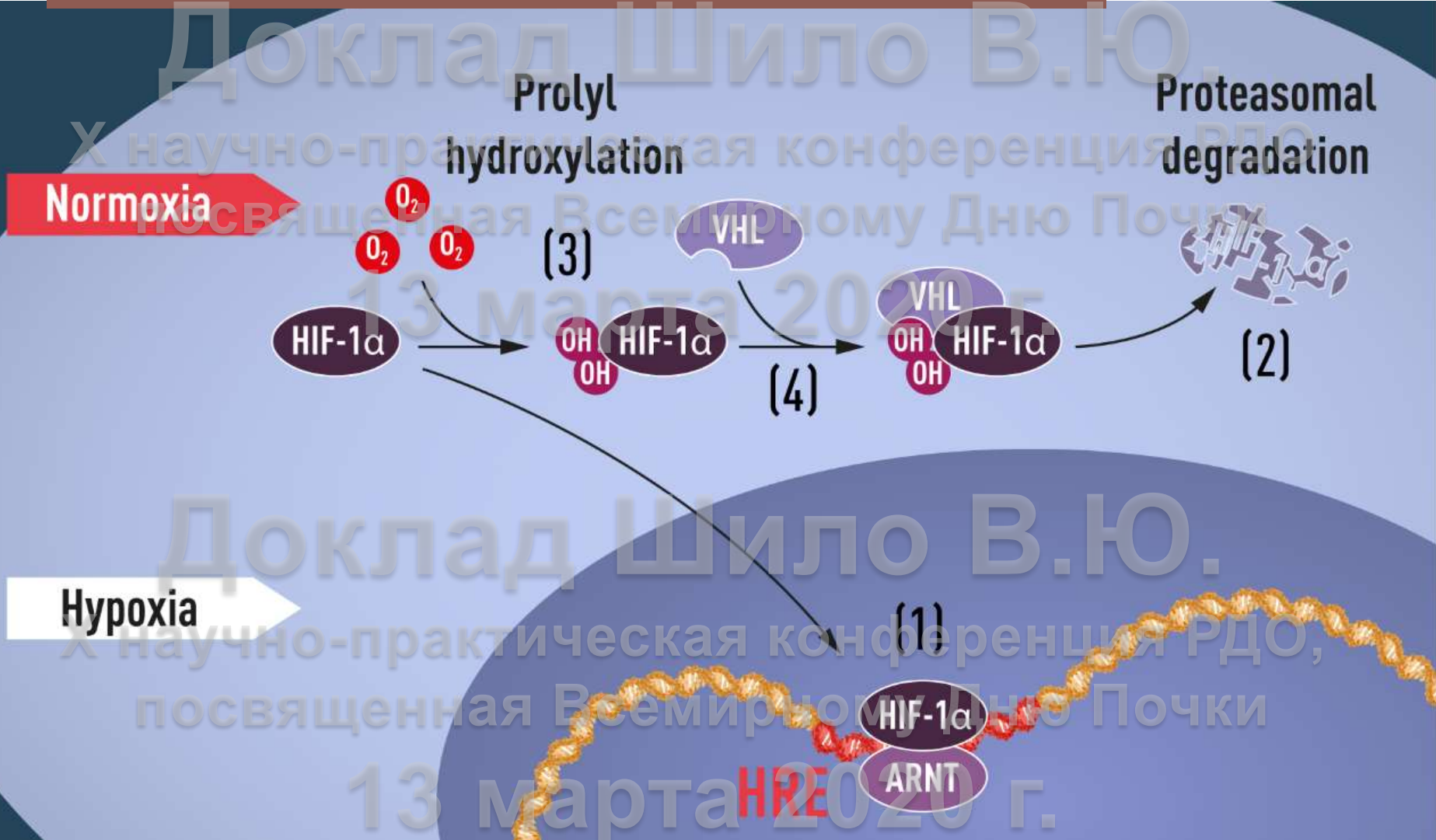
Хроническое  
воспаление

Типично для ХПН  
Прямое подавление эритропоэза  
Повышает синтез гепсидина

X научно-практическая конференция РДО,

13 марта 2020 г.

# The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2019



William Kaelin, Jr., Sir Peter Ratcliffe, and Gregg Semenza.

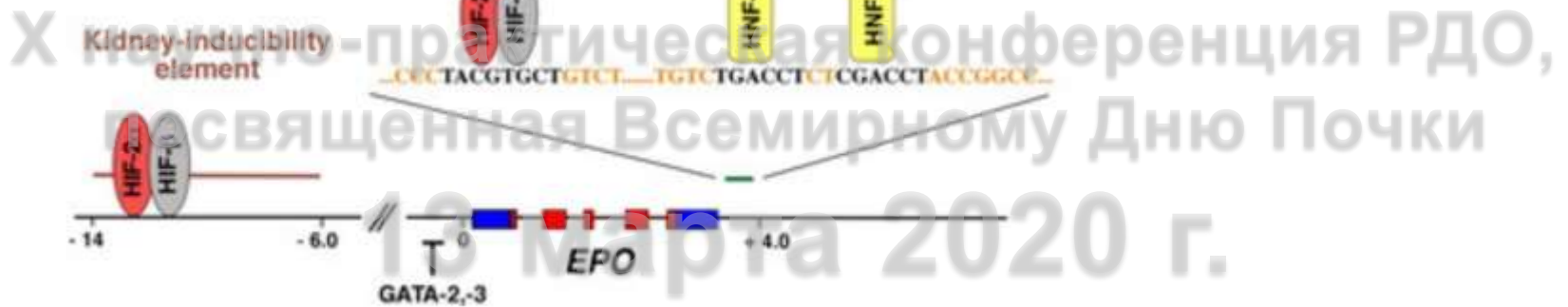
# Продукция ЭПО у взрослых регулируется HIF2a

Доклад Шило В.Ю.

X научно-практическая конференция РДО посвященная Всемирному Дню Почки 13 марта 2020 г.



Доклад Шило В.Ю.



## Формы дефицита железа у пациентов на диализе

Доклад Шило В.Ю.

X научно-практическая конференция РДО  
посвященная Всемирному Дню Почки

1.

Абсолютный дефицит

2.

Функциональный дефицит

3.

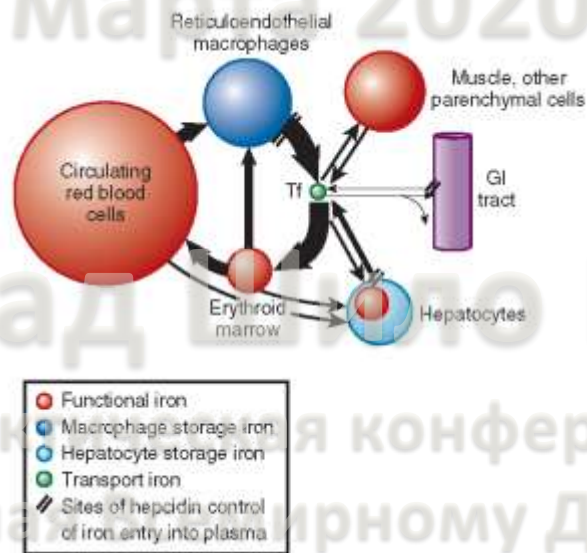
Нарушение реутилизации железа - воспаление /  
гепсидин

X научно-практическая конференция РДО,  
посвященная Всемирному Дню Почки

13 марта 2020 г.

# РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ

Наиболее опасен избыток свободного активного железа и мезенхимального железа, в то время как избыток железа в клетках РЭС не так опасен, так как контролируется гепсидином



Размер круга примерно отражает пропорции различных депо

Source: Hoffmann Hematology Basic Principles and Practice, 2012

# Нарушение реутилизации железа - гепсидин



## Доклад Шило В.Ю.



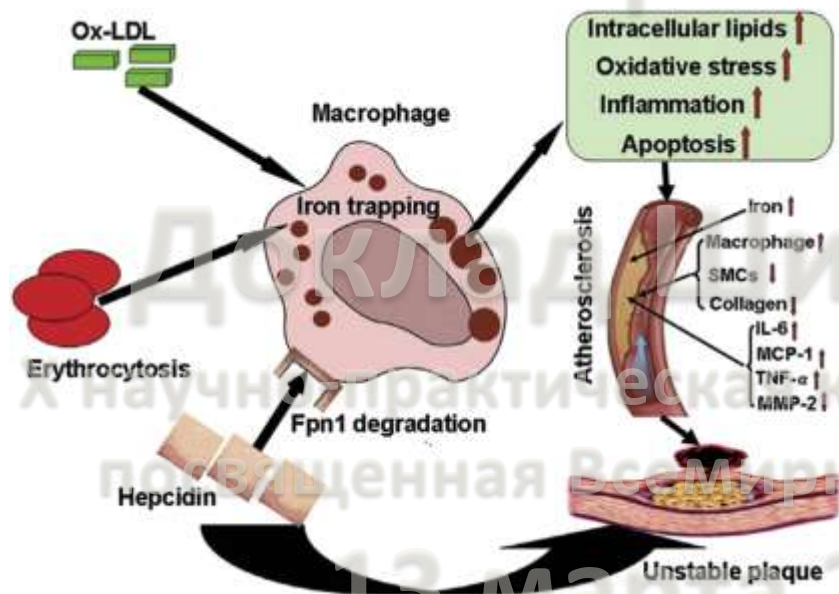


# ИЗБЫТОК ГЕПСИДИНА И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК

Доклад Шило В.Ю.

- В общей популяции апрегуляция гепсидина увеличивает кардиоваскулярный риск. Однако таких доказательств пока очень мало в популяции ХБП.

13 марта 2020 г.



Потенциальный механизм нестабильности бляшки под действием гепсидина

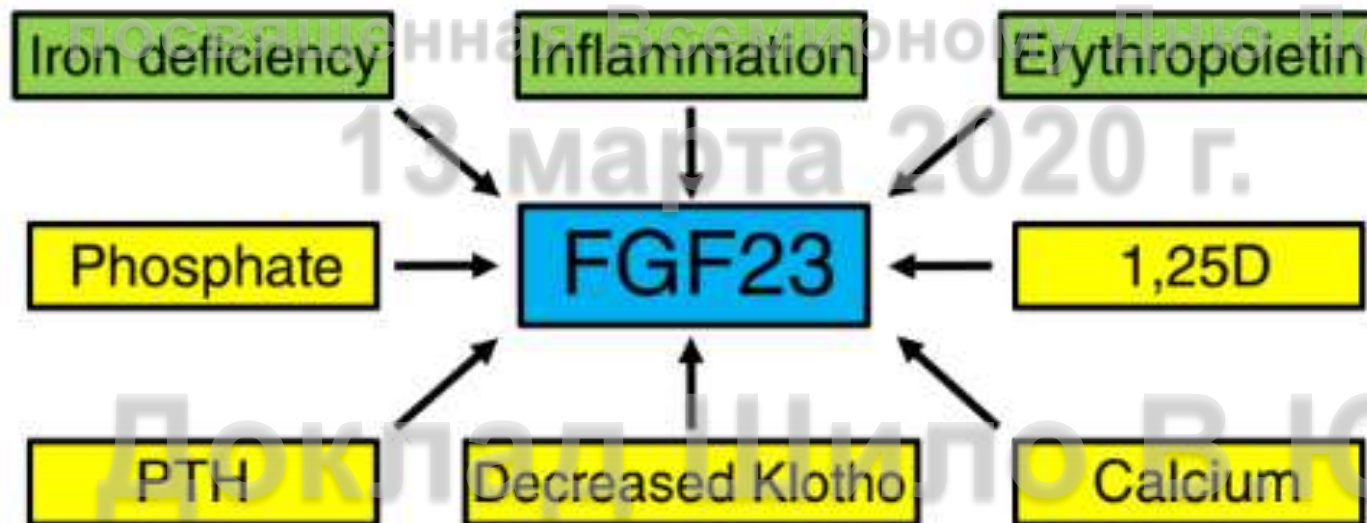
Source: Li JJ, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32:1158–1166.

13 марта 2020 г.

## Стимулы продукции FGF23 – МКН и не только МКН

Доклад Шило В.Ю.

X научно-практическая конференция РДО



13 марта 2020 г.

Доклад Шило В.Ю.

X научно-практическая конференция РДО,

Non-renal-Related Mechanisms of FGF23 Pathophysiology  
Mark R. Hanudel<sup>1</sup> & Marciana Laster<sup>1</sup> & Isidro B. Salusky

Current Osteoporosis Reports 2018 Springer

<https://doi.org/10.1007/s11914-018-0492-2>

13 марта 2020 г.

# FGF23 – НОВЫЕ ОБЛАСТИ ДЕЙСТВИЯ

Доклад Шило В.Ю.

X научно-практическая конференция РДО  
посвященная Всемирному Дню Почки

13 марта 2020 г.

FGF23



Сердечно-сосудистые  
заболевания

Воспаление,  
иммунитет

Анемия,  
Обмен железа

13 марта 2020 г.

# Функциональный дефицит железа и воспаление повышают продукцию FGF23 и его деградацию

Доклад Шило В.Ю.

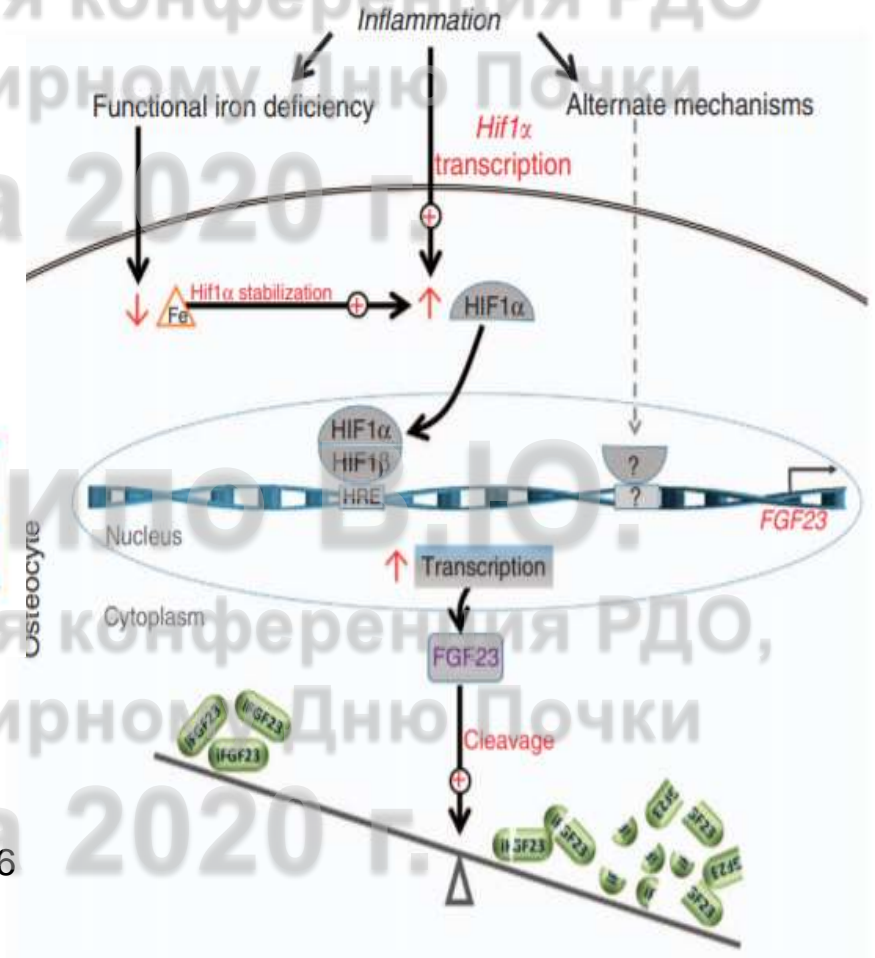
X научно-практическая конференция РДО посвященная Всемирному Дню Почки

13 марта 2020 г.

Доклад Шило В.Ю.

X научно-практическая конференция РДО, посвященная Всемирному Дню Почки

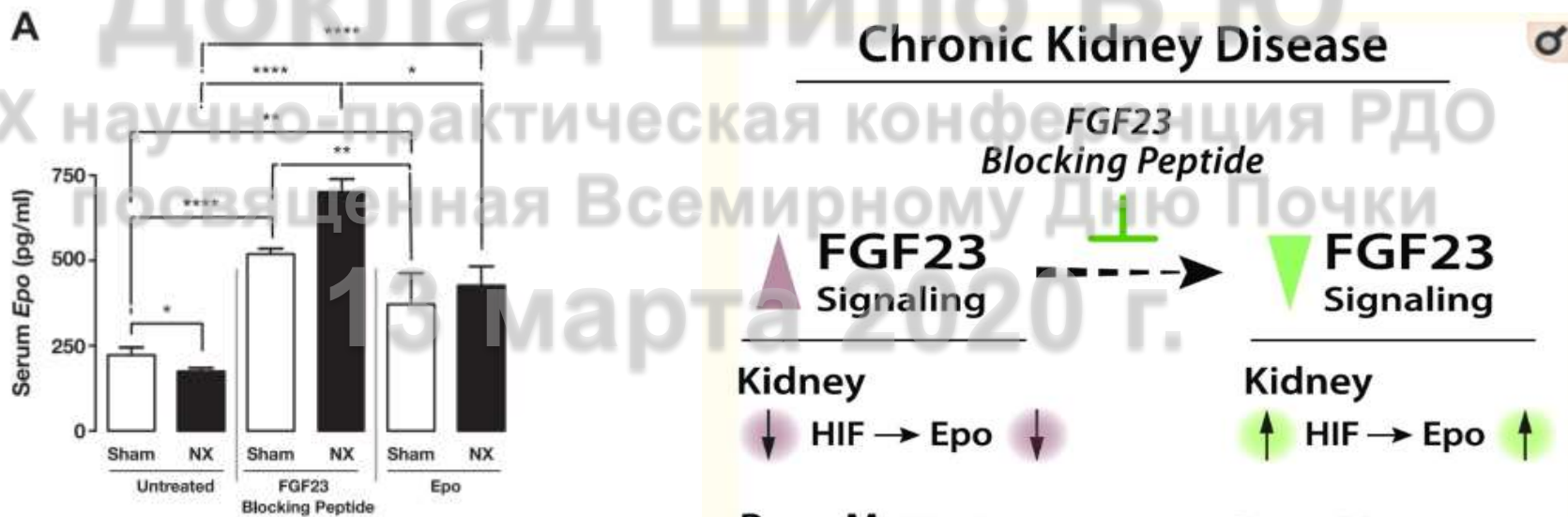
13 марта 2020 г.



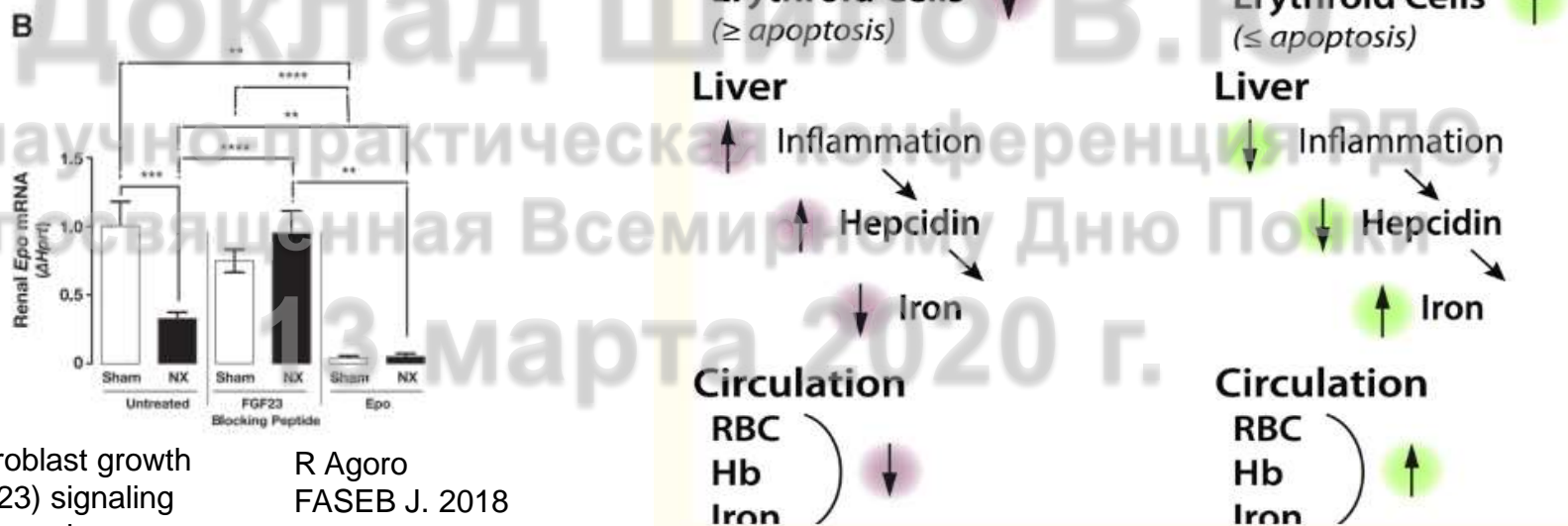
Kidney International  
Volume 89, Issue 1, January 2016, Pages 135-146

V David et al.: Iron, inflammation and FGF23

# Высокие уровни FGF23 ведут к снижению продукции ЭПО, воспалению и дефициту железа. Блокада FGF23 предотвращает анемию



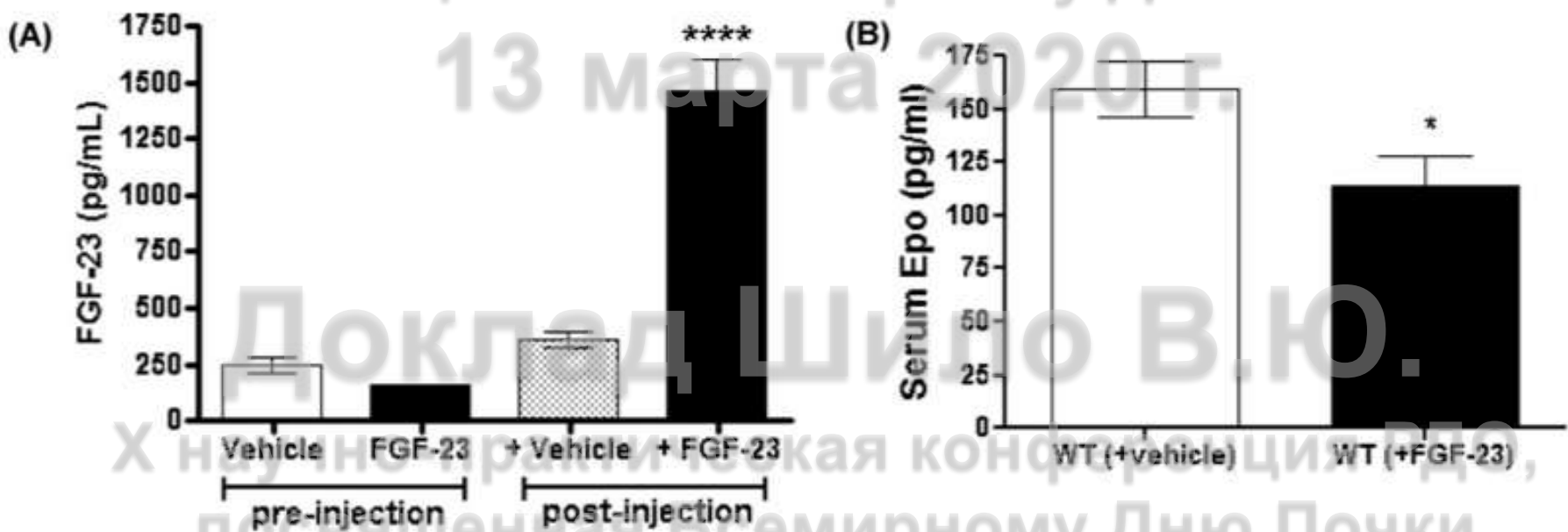
Экспериментальная модель 5/6 Nx на мышах



Inhibition of fibroblast growth factor 23 (FGF23) signaling rescues renal anemia

R Agoro  
FASEB J. 2018  
Jul; 32(7): 3752–3764.

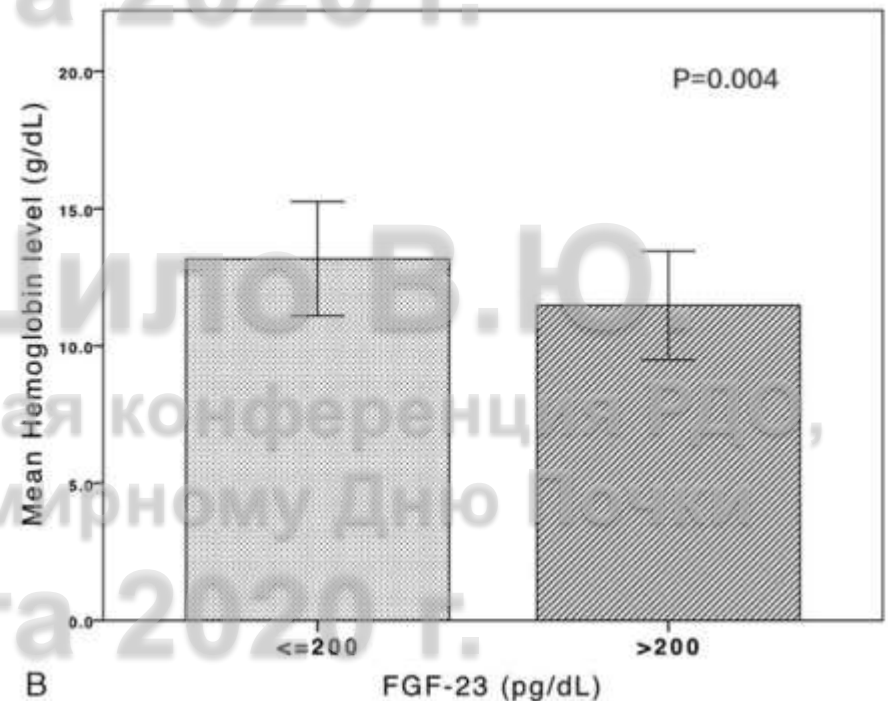
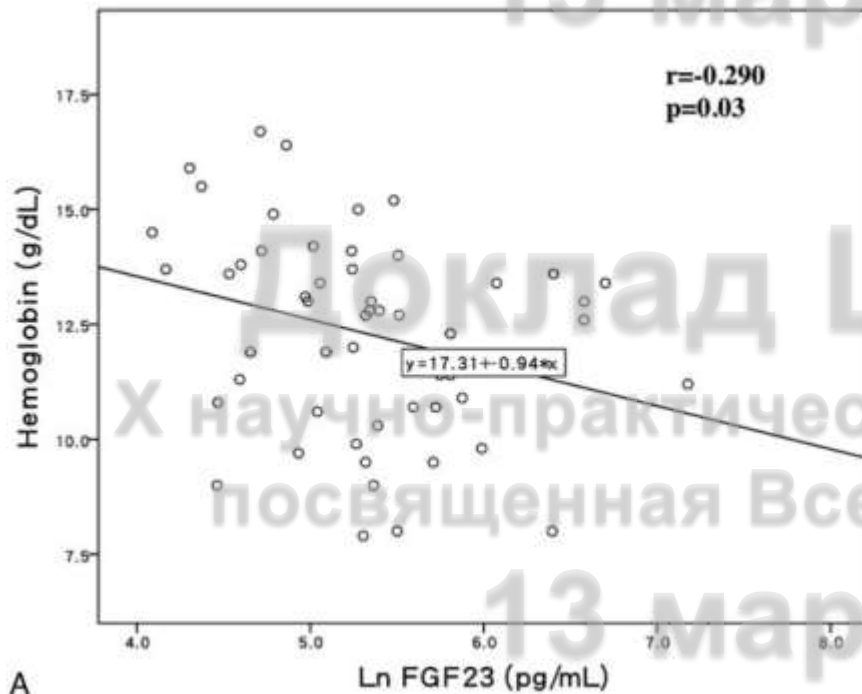
# FGF-23 – негативный регулятор пренатального и постнатального эритропоэза



OPEN

# High Fibroblast Growth Factor 23 Levels Associated With Low Hemoglobin Levels in Patients With Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4

Ming-Hsien Tsai, MD, MPH, Jyh-Gang Leu, MD, PhD, Yu-Wei Fang, MD, and Hung-Hsiang Liou, MD

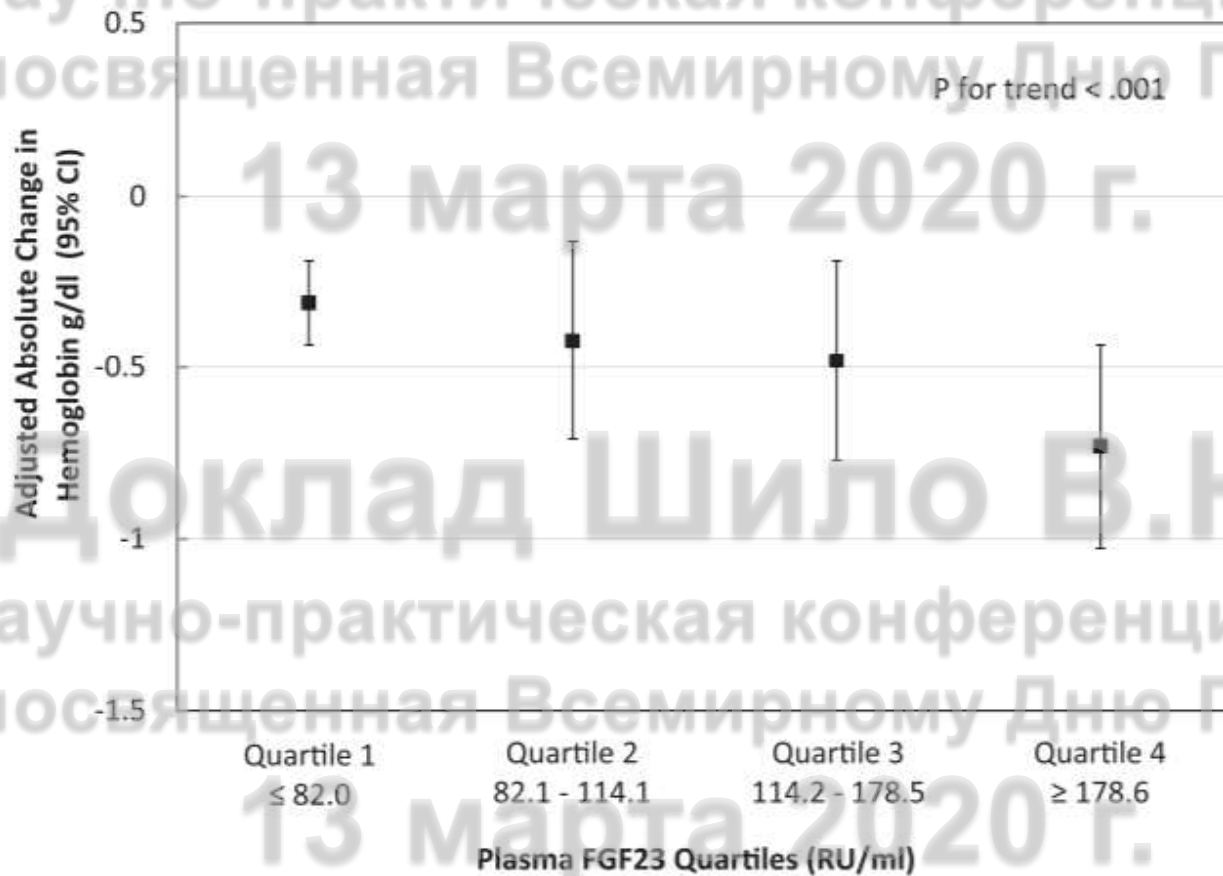


A

B

# Связь уровня FGF23 и анемии в когортном исследовании CRIC

ХБП 2-4ст (СКФ 70-20 мл/мин), 4 года наблюдения, n= 3939



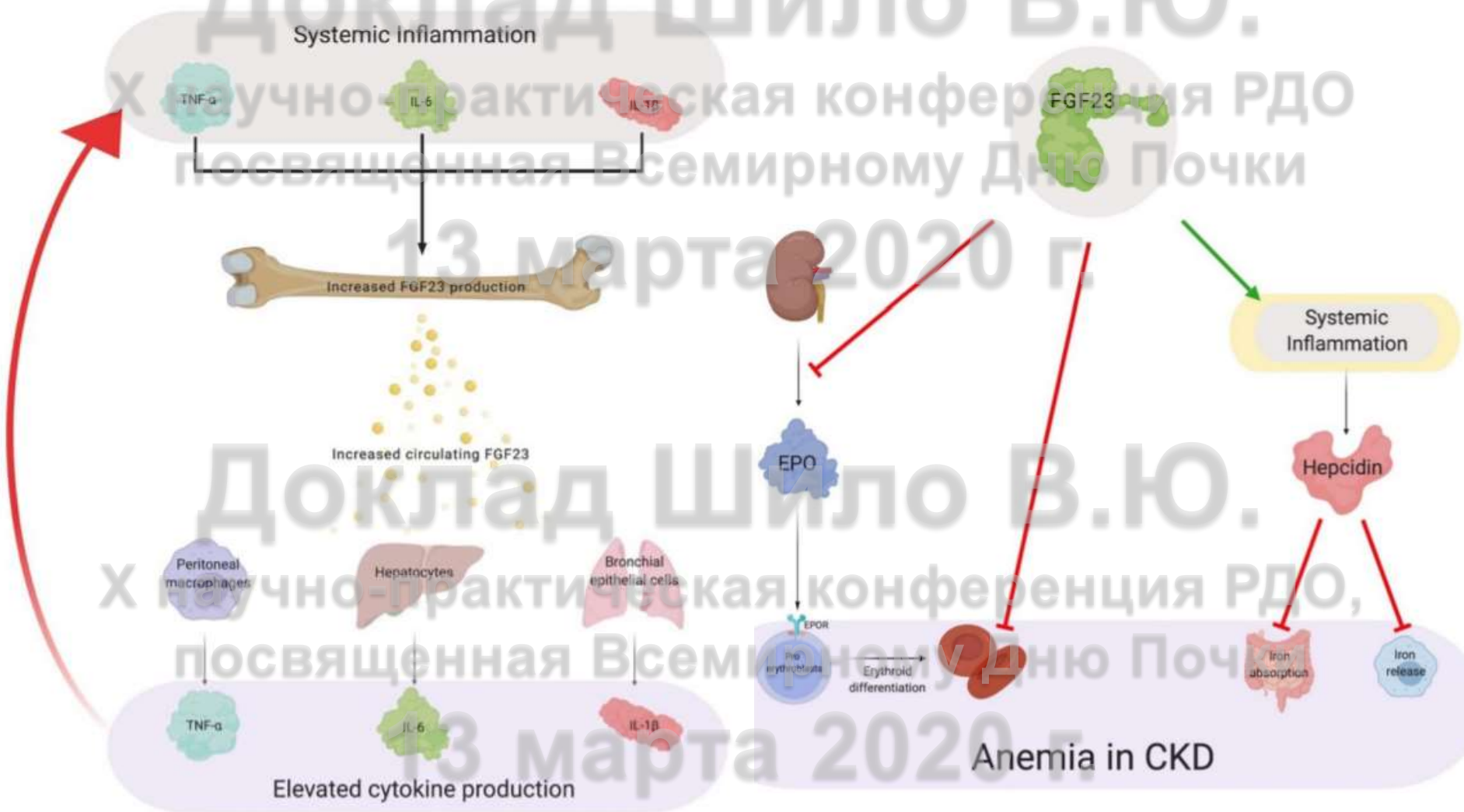


# FGF23 – новая роль в развитии воспаления и анемии

Доклад Шило В.Ю.

Х Международно-практическая конференция РДО, посвященная Всемирному Дню Почки

13 марта 2020 г.



Доклад Шило В.Ю.

Х Международно-практическая конференция РДО, посвященная Всемирному Дню Почки

13 марта 2020 г.

# Избыток FGF23 и анемия при ХБП

- Анемия и нарушения обмена железа характерны для ХБП, как и повышенные уровни FGF23
- Абсолютный и функциональный дефицит железа, воспаление и ЭПО усиливают продукцию и деградацию FGF23
- У здоровых лиц уровни интактного FGF23 растут незначительно и вероятно не оказывают существенного воздействия, однако при нарушении выведения FGF23, что имеет место при ХБП, такое влияние гипотетически может быть очень существенным
- Возможно, FGF23 станет новой целью терапевтических вмешательств в будущем
- Коррекция дефицита железа и анемии может снижать уровни FGF23 у пациентов с ХБП

# Большинство пациентов получают одновременно препараты железа и ЭСС

X научно-практическая конференция РДО посвященная Всемирному Дню Почки



60%

79%

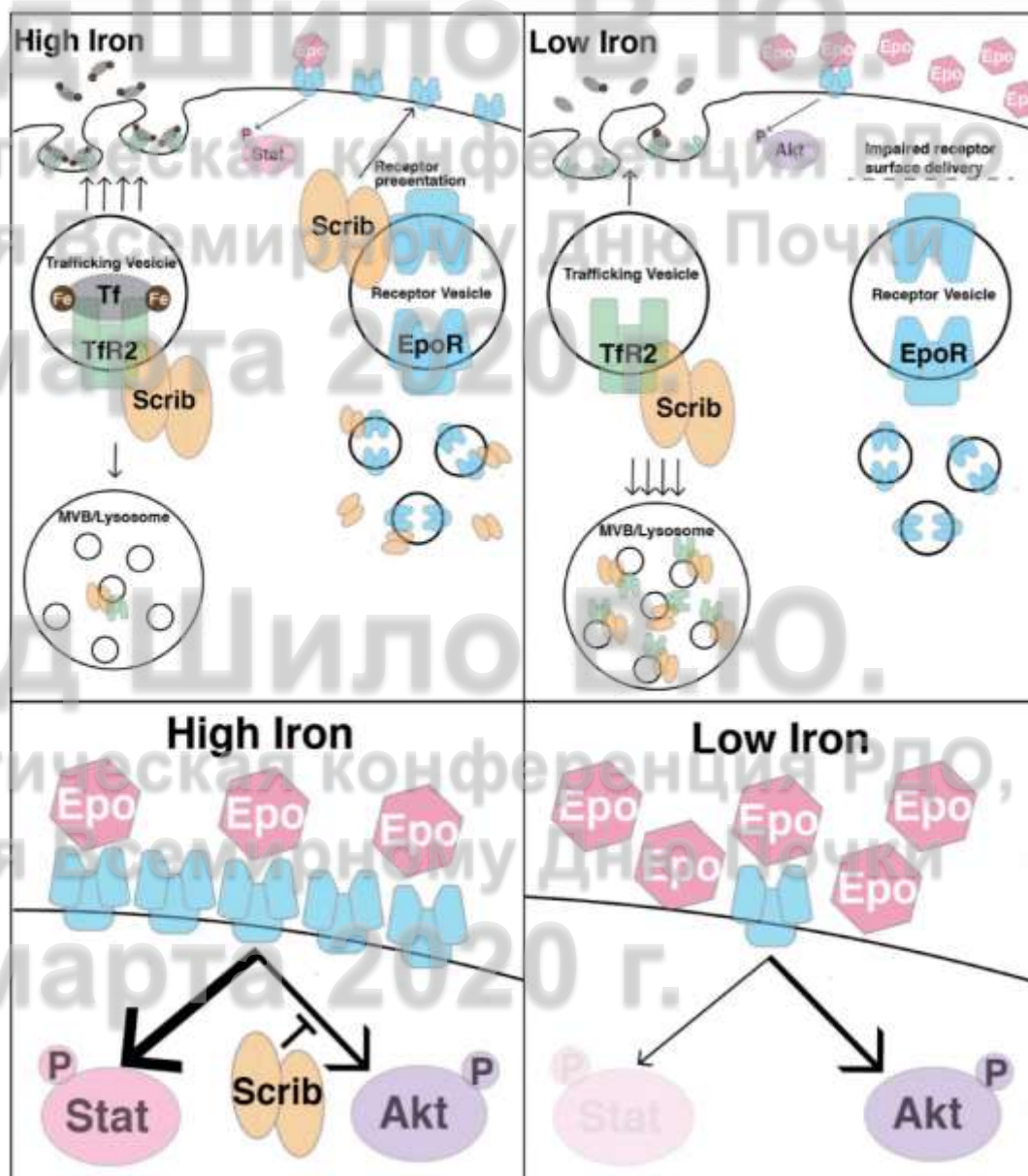
Доклад Шило В.Ю.

X научно-практическая конференция РДО, посвященная Всемирному Дню Почки

13 марта 2020 г.

USRDS

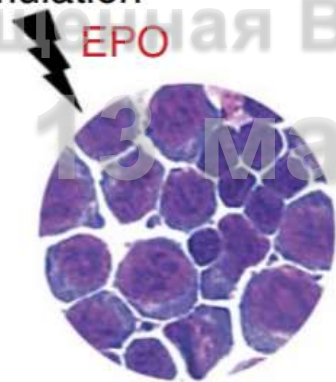
# Дефицит железа снижает экспрессию ЭПО-R на поверхности прекурсоров эритропоэза = резистентность к ЭПО



Khalil, S., Delehanty, L., Grado, S., Holy, M., White, Z., Freeman, K., ... Goldfarb, A. (2017). Iron modulation of erythropoiesis is associated with Scribble-mediated control of the erythropoietin receptor. *The Journal of Experimental Medicine*, 215(2), 661–679. doi:10.1084/jem.20170396

Эндогенный ЭПО, как и ЭСС, стимулирует выработку эритроферрона, снижает уровень гепсидина и увеличивает выход железа

Erythropoietic stimulation  
EPO



Erythroblasts

JAK2-STAT5



Erythroferrone (ERFE)



Liver

Hepcidin suppression



Increased iron availability

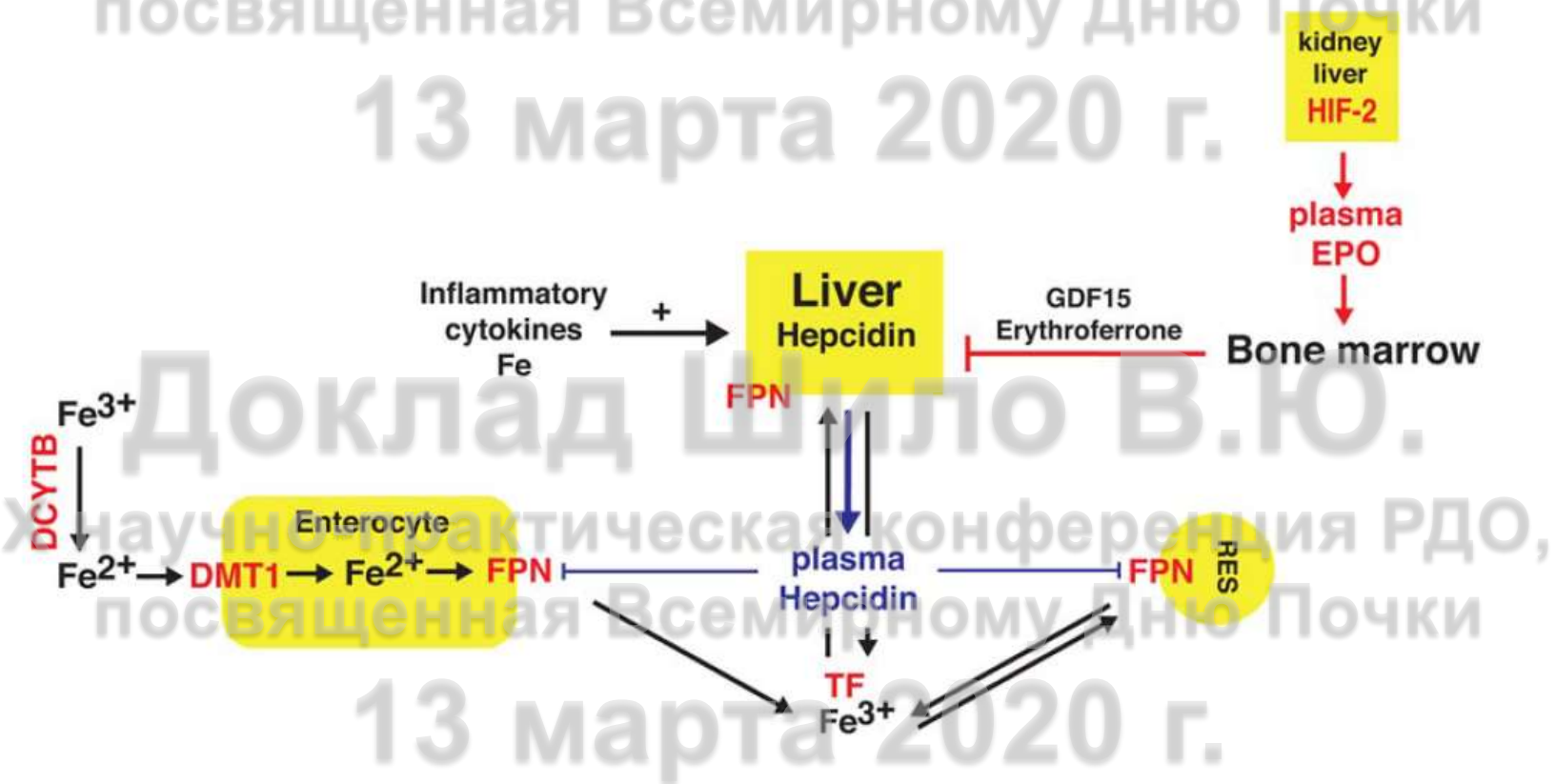


Kautz, L., Jung, G., Valore, E. V., Rivella, S., Nemeth, E., & Ganz, T. (2014). Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nature Genetics*, 46(7), 678–684. doi:10.1038/ng.2996

# Препараты ЭПО высвобождают эндогенное железо из запасов и делают его доступным для кроветворения

X научно-практическая конференция РДО посвященная Всемирному Дню Почки

13 марта 2020 г.

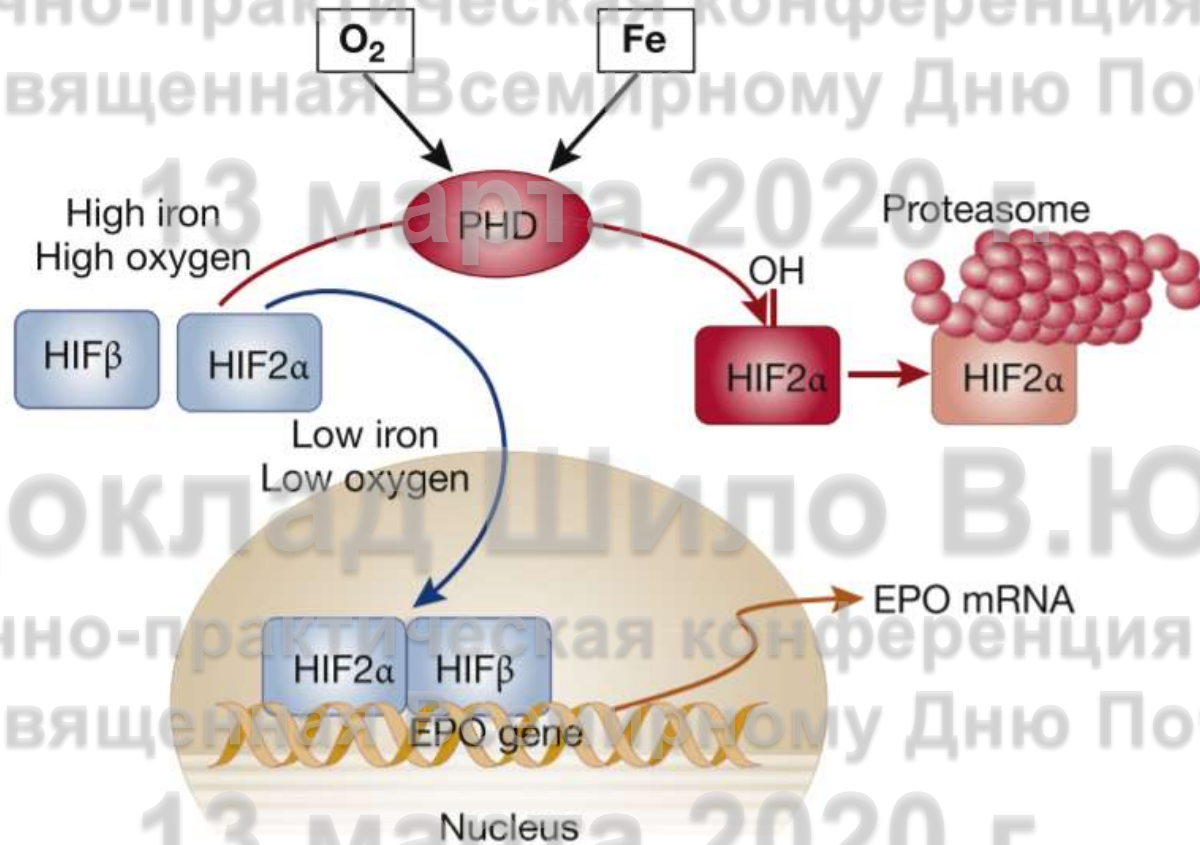


# Избыток железа может снижать продукцию ЭПО

Доклад Шило В.Ю.

X научно-практическая конференция РДО  
посвященная Всемирному Дню Почки

13 марта 2020 г.



Доклад Шило В.Ю.

X научно-практическая конференция РДО,  
посвященная Всемирному Дню Почки

13 марта 2020 г.

# Международные рекомендации по целевым уровням ферритина и %TSAT

Table 2. International clinical guidelines for diagnosis of IDA and upper limit of serum ferritin and TSAT in CKD patients.

Organization (Year)	Origin	ID/IDA	Recommended ID Cutoff Serum Ferritin (ng/mL)		TSAT (%)		Upper Limit of Serum Ferritin (ng/mL)	TSAT (%)	Reference
			ND	HD	ND	HD			
KDOQI (2007)	USA	ID/IDA	≤100	≤200	≤20	≤20	≤500	NA	[51]
CSN (2008)	Canada	ID/IDA	≤100	≤200	≤20	≤20	≤800	NA	[52]
JSDT (2008)	Japan	ID/IDA	≤100	≤100	≤20	≤20	≤800	≤50	[53]
		Children	≤100	≤100	≤20	≤20	NA	NA	
KDIGO (2012)	International	ID/IDA	≤500	≤500	≤30	≤30	≤500–800	NA	[54]
		Children	≤100	≤100	≤20	≤20	≤500–800	NA	
ERBP (2016)	Europe	ID/IDA	<100	<100	<20	<20	≤500	≤30	[55]
KHA-CARI (2013)	Australia	ID	<100	<100	<20	<20	≤500	NA	[56]
TPG (1996)	Taiwan	ID/IDA	≤300	≤300	≤30	≤30	≤800	≤50	[57]
NICE (2015)	UK	ID/IDA	≤100	≤100	≤20	≤20	<800	NA	[58,59]
UKRA (2017)	UK	ID/IDA	≤100	≤100	≤20	≤20	≤500–800	NA	[60]
		Children	≤100	≤100	≤20	≤20	≤500–800	NA	

CKD: chronic kidney disease; CSN: Canadian Society of Nephrology; ERBP: European Renal Best Practice; HD: hemodialysis; ID: iron deficiency; IDA: ID anemia; JSDT: The Japanese Society for Dialysis Therapy; KDIGO: The Kidney Disease, Improving Global Outcomes; KDOQI: The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; KHA-CARI: Kidney Health Australia-Caring for Australians with Renal Impairment; ND: non-dialysis, NICE: The National Institute for Health and Care Excellence; TPG: Taiwan Practice Guidelines; TSAT: transferrin saturation; UKRA: United Kingdom Renal Association. ID is defined as a decrease in the body iron stores. NA: not available.

Impact of Inflammation on Ferritin, Hepcidin and the Management of Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease



# Оптимальные уровни ферритина при их исходно низких значениях при отсутствии воспаления в исследованиях из Японии

Table 4. Optimal levels of serum ferritin during iron therapy in CKD patients with minor inflammation or lower serum ferritin levels.

Reference	Patients	Mode of Iron Therapy	Target Hb (g/dL)	ESA Dose Reduction after Iron Therapy	Mean Baseline CRP (mg/dL)	Mean Baseline Ferritin (ng/mL)	Optimal Serum Ferritin Levels after Iron Therapy (ng/mL)
<b>Children</b>							
van Stralen et al. [105]	PD/HD	57.3% received iron therapy †	10.5–12.5	NA	NA	122	25–50
<b>Adults</b>							
Takasawa et al. [124]	HD	OIT	12–13	+	0.11	29.5	30–40
Ogawa et al. [125]	HD	Low dose IIT *	10–11	NA	0.06	50.6	<90
Sanai et al. [126]	HD	OIT	10–11	+	0.32	38	67.5 ± 44.0 #
Lenga et al. [164]	HD	OIT	≥11	+	NA	72	≥100 (target)
Tsuchida et al. [165]	HD	OIT/IIT	10–11	+	NA	32.6; OIT 57.8; IIT	115.3 ± 28.1 #; OIT 183.5 ± 47.5 #; IIT
Nagaraju et al. [166]	ND–CKD	OIT **/IIT	10.5–13	+	NA	71; OIT 67; IIT	85.5 (44–104) #; OIT 244 (71.5–298) #; IIT

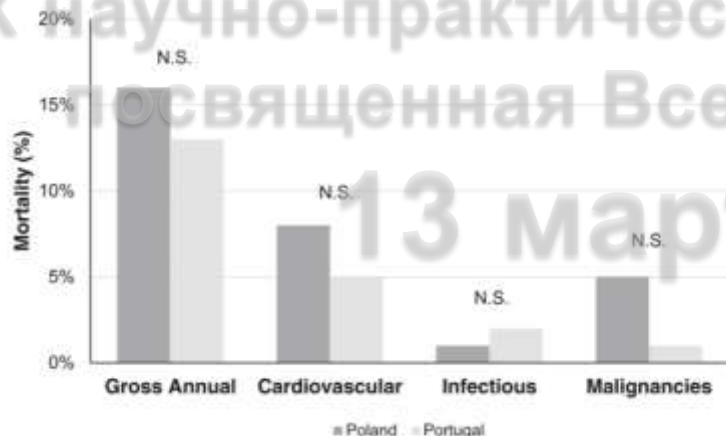
CKD: chronic kidney disease, CRP: C-reactive protein, ESA: erythropoiesis-stimulating agents, Hb: hemoglobin, HD: hemodialysis, IIT: intravenous iron therapy, ND: non-dialysis, OIT: oral iron therapy, PD: peritoneal dialysis. † Mode of iron therapy is unknown. \* 40 mg of ferric saccharate/week for 2–6 weeks. \*\* Oral heme iron polypeptide. # Serum levels of ferritin achieved at the end of OIT or IIT and the data are expressed as mean ± SD. NA: not available.

13 марта 2020 г.

# Рекомендации общие, а практика существенно различается: сравнение Польши и Португалии

**Table 1** Demographics and laboratory profile

mean (SD)	All	Portugal	Poland	p*
Number of patients	1247	730	517	-
Age (years)	68 (14)	69 (14)	67 (15)	< 0.01
Time on dialysis (months)	60.7 (58.5)	66.1 (63.7)	53.2 (49.4)	< 0.001
Weight post dialysis (kg)	70.2 (22.1)	68.2 (13.8)	74.3 (29.8)	< 0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.0 (7.8)	25.2 (4.7)	27.1 (10.7)	< 0.001
Hemoglobin (g/dL)	11.0 (1.3)	11.0 (1.3)	11.0 (1.3)	N.S.
TSAT (%)	31.3 (14.5)	28.5 (12.9)	35.3 (15.5)	< 0.00
Ferritin (µg/L)	605.4 (491.5)	497.9 (344.3)	757.1 (613.5)	< 0.00
Weekly dose of ESA (corrected) (U)	4306 (5134)	5154 (6077)	3133 (3068)	< 0.00
Iron dose (mg per month 1)	176 (172)	143 (176)	246 (141)	< 0.00
Iron dose (mg per month 2)	164 (164)	147 (173)	198 (141)	< 0.001
Iron dose (mg per month 3)	176 (180)	151 (187)	230 (150)	< 0.001
spKt/V	1.8 (0.4)	2.0 (0.4)	1.6 (0.3)	< 0.001



Авитум РФ

HB 10.9 (1.6)  
 Ferritin 416 (381)  
 TSAT 26,4 (12,1)  
 Dose EPO 4047

# Потребность в терапии эпоэтинами среди пациентов с ХБП

Доклад Шило В.Ю.

X научно-практическая конференция РДО посвященная Всемирному Дню Почки

13 марта 2020 г.



Доклад Шило В.Ю.

X научно-практическая конференция РДО, посвященная Всемирному Дню Почки

13 марта 2020 г.

\*Обеспеченность населения РФ заместительной терапией функции почек, 2010-2015г..

# Разнообразие ЭС препаратов можно выделить в две ключевые группы

	Короткого действия		Пролонгированного действия	
	ЭПО-альфа	ЭПО-бета	CERA, или метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета	Дабропоэтин альфа
Препараты	Эпрекс, <b>Бинокрит</b> Рэпоэтин-СП, Эпокомб, Эпокрин, Аэприн, Эральфон	Веро-Эпоэтин, Рекормон, Эпостим Эпоэтин бета, Эритрострм, Эритропоэтин	Мирцера (Рош), активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия	Аранесп (Амген)
Пути введения	п/к, в/в 3 раза в неделю; п/к 1 раз в неделю	п/к, в/в 3 раза в неделю; п/к 1 раз в неделю	в/в и п/к 1 раз в мес	п/к 1 раз в 2 недели

МНН	Торговое наименование ЛП	Производитель
ЭСС в РФ 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
Дарбэпоэтин альфа	Эпоэтин бета	ФГУП НПО "Микроген" МЗ - Россия
	Аранесп	Amgen Europe B.V. (Нидерланды)
Эпоэтин бета [метоксиполиэтиленгликоль]	Мирцера	F.HOFFMANN La-ROCHE (Германия)

Эпоэтин омега\* (Epoetinum omega)

Эпомакс 

Эпоэтин тета\* (Epoetinum theta)

Эпоратис   

# Эпоэтины короткого действия **не уступают** пролонгированным по эффективности и безопасности



Cochrane Database Syst Rev. 2014 Dec 8;(12):CD010590. doi: 10.1002/14651858.CD010590.pub2.

## Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis.

Palmer SC<sup>1</sup>, Saqlimbene V, Mavridis D, Salanti G, Craig JC, Tonelli M, Wiebe N, Strippoli GF.

### **Заключение мета-анализа:**

- Нет данных о преимуществах той или иной лекарственной формы ЭСС. Таким образом, эпоэтины короткого действия сопоставимы по эффективности и безопасности длительнодействующим ЭСС
- Для пациентов, клиницистов и плательщиков такие факторы, как стоимость и доступность лекарственных средств, а также предпочтения в отношении частоты дозирования, могут рассматриваться как основа для индивидуализации лечения анемии из-за отсутствия твердых данных в клинических преимуществах и рисках.

# Бинокрит® - эпоэтин- альфа с обширной доказательной базой



Haag-Weber M, Vetter A, Thyroff-Friesinger U, INJ-Study Group Therapeutic equivalence, long-term efficacy and safety of HX575 in the treatment of anemia in chronic renal failure patients receiving hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2009;72:380–390.

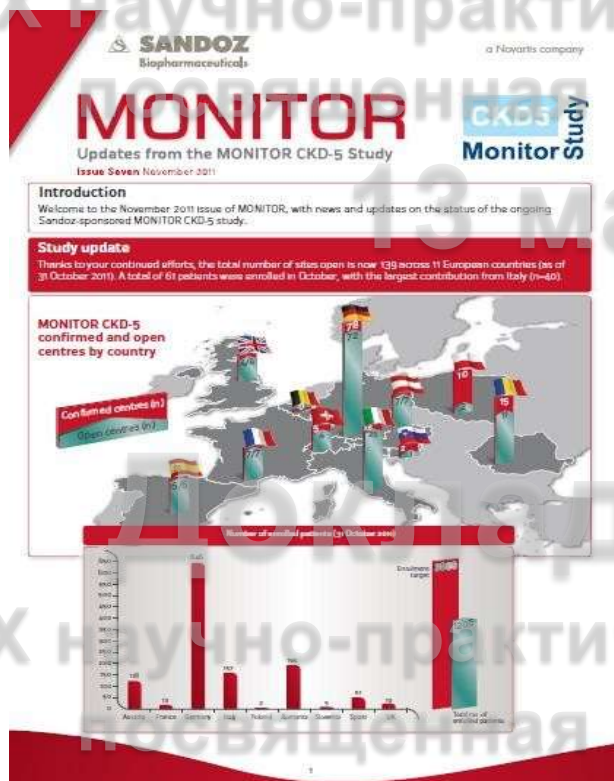
Haag-Weber M, Eckardt KU, Hörl WH, Roger SD, Vetter A, Roth K. Safety, immunogenicity and efficacy of subcutaneous biosimilar epoetin- $\alpha$  (HX575) in non-dialysis patients with renal anemia: a multi-center, randomized, double-blind study. *Clin Nephrol.* 2012;77:8–17.

Hörbrand F, Bramlage P, Fischaleck J, Hasford J, Brunkhorst R. A population-based study comparing biosimilar versus originator erythropoiesis-stimulating agent consumption in 6,117 patients with renal anaemia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69:929–936.

European Medicines Agency. Assessment report for Binocrit. EMEA/673130/2008. Available at [www.ema.europa.eu/.../document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000726/WC500028283.pdf](http://www.ema.europa.eu/.../document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000726/WC500028283.pdf). (Last accessed December 30, 2016).

London, G., Mann, J., Goldsmith, D., Combe, C., Dellanna, F., Zaoui, P & Abraham, I. (2018). Long-term treatment with biosimilar epoetin- $\alpha$  (HX575) in hemodialysis patients with renal anemia: real-world effectiveness and safety in the MONITOR-CKD5 study. *Clinical nephrology*, 89(1), 1.

# Исследование Monitor CKD-5 у 2100 пациентов на гемодиализе



- Пан-европейское эпидемиологическое исследование
- 170 диализных центров, в 11 странах
- **Более 2000** пациентов
- общий период наблюдения - 2 года
- Пациенты переводились с терапии другими эритроэтинами (включая референтный препарат) на **Бинокрит®**

1. Gesualdo L et al. Intern Emerg Med 2011; DOI: 10.1007/s11739-011-0622-7.

2. Portolés, J. M., De Francisco, A. L., Górriz, J. L., Martínez-Castelao, A., Lopez-Gomez, J. M., Arias, M.. (2008). Maintenance of target hemoglobin level in stable hemodialysis patients constitutes a theoretical task: a historical prospective study: New strategies to prevent cardiovascular risk in chronic kidney disease. Kidney International, 74, S82-S87.



# Дизайн исследования

- Проспективное наблюдательное мультицентровое исследование
- 10 стран ЕС
- Пациенты с анемией, получающих гемодиализ
- Бинокрит®, в/в введение
- Продолжительность наблюдения 24 месяца от момента начала лечения эпоэтином

**MONITOR-CKD5** = Самое продолжительное и наиболее многочисленное исследование биосимиляра Эпоэтина альфа среди пациентов на гемодиализе

в/в, внутривенно

1.EMA Binocrit SmPC (available [here](#); accessed 25 September 2017);

2. Haag-Weber M, et al Nephrol. 2009; 72:380-390;

3. Hörl WH, et al. Clin Nephrol 2012;78:24–32;

London, G., Mann, J., Goldsmith, D., Combe, C., Dellanna, F., Zaoui, P., ... & Abraham, I. (2018). Long-term treatment with biosimilar epoetin-α (HX575) in hemodialysis patients with renal anemia: real-world effectiveness and safety in the MONITOR-CKD5 study. *Clinical nephrology*, 89(1), 1.

# MONITOR-CKD5

## Первичная точка (эффективность)

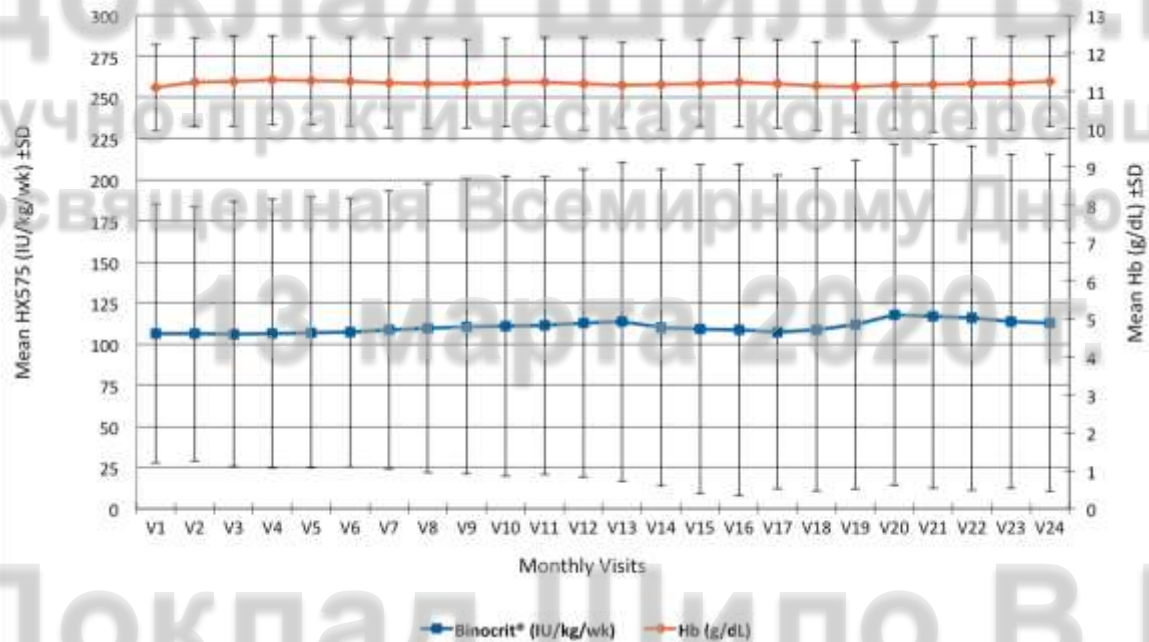
- Исходный уровень Hb (g/dL) (на первом визите) и в последующем (1 раз в месяц)

## Другие исходы (1 раз в мес)

- Изменение уровня Hb от исходного
- Индекс резистентности, ERI, определяемый как отношение дозы Бинокрита® (МЕ/кг/неделя) к уровню Hb (g/dL)
- Безопасность: нежелательные реакции, которые выявлялись на визитах 2–24<sup>†</sup>, а также любые нежелательные реакции, которые репортировались в ходе проведения исследования (в том числе между визитами)

<sup>†</sup>Thrombo-embolic events, infection, surgery, bleeding, blood transfusions, renal transplantation, neoplasia onset, transfer to peritoneal dialysis, hospitalization, and death. IV, intravenous; Hb, hemoglobin; ERI, erythropoietic resistance index

# Стабильный уровень Hb и дозы Бинокрита® в течение 2-ух лет



- Исходный уровень Hb составил 11.09 ( $\pm 1.14$ ) г/дл;
- Средняя доза Бинокрита® 106.5 ( $\pm 78.7$ ) МЕ/кг/неделю
- На момент окончания исследования, уровень Hb был 11.25 ( $\pm 1.19$ ) г/дл;
- Средняя доза Бинокрита® составила 113.0 ( $\pm 102.5$ ) МЕ/кг/неделю
- Вариации уровня Hb и Бинокрита® статистически не достоверные

Hb, hemoglobin; SD, standard deviation; IU, international units

# Безопасность Бинокрита® в исследовании MONITOR-CKD5

## Нежелательные явления (НЯ) (N=2086)

	n, N (%)
Любые НЯ	254, 140 (6.7)
Связанные с Бинокритом®	19, 16 (0.8)
Серьезные НЯ	148, 108 (5.2)
Серьезные НЯ, связанные с Бинокритом®	12, 11 (0.5)

- Ни у одного пациента не было выявлено никаких антител к эпоэтину (в том числе не-нейтрализующих и нейтрализующих)
- Тромбоэмболические события в основном это тромбозы сосудистого шунта (N=164, 8.1%), ишемия миокарда или инфаркт (N=68, 3.4%), инсульт (N=34, 1.7%), и преходящая ишемическая атака (N=20, 1.0%)
- Инфекции (N=681, 33.7%), хирургические вмешательства не по поводу трансплантации почки (N=315, 15.6%), кровотечение с значительной кровопотерей (N=172, 8.5%), и трансфузии по причинам не связанным с ренальной анемией (N=107, 5.3%)

**Все побочные реакции предсказуемы, нет явлений иммуногенности. Профиль безопасности сравнимый с референтным эпоэтином альфа.**

n, number of adverse events; N, number of patients; AE, adverse event; SAE, serious adverse event TEE, thromboembolic event

London, G., Mann, J., Goldsmith, D., Combe, C., Dellanna, F., Zaoui, P., ... & Abraham, I. (2018). Long-term treatment with biosimilar epoetin- $\alpha$  (HX575) in hemodialysis patients with renal anemia: real-world effectiveness and safety in the MONITOR-CKD5 study. *Clinical nephrology*, 89(1), 1.

# Заключение

- В исследовании MONITOR-CKD5 с участием пациентов на гемодиализе, которые получали Бинокрит® в/в в течение 24 мес, было показано:<sup>1</sup>
  - Стабильный уровень Hb
  - Стабильная доза вводимого препарата
  - Побочные эффекты предсказуемы и не отличаются по своей частоте по сравнению с референтным оригинальным препаратом
  - Сердечно-сосудистые осложнения и продолжительность и частота госпитализации в связи с этими осложнениями низкая по сравнению с общепопуляционными данными.
  - Результаты двухлетнего исследования сравнимы с исходами лечения у пациентов, получающих референтный препарат эпоэтина альфа<sup>2-5</sup>

IV, intravenous; HD, hemodialysis; ERI, erythropoietin resistance index

1. London G, et al. 2017;

2. Young EW, et al. Kidney Int. 2000; 57 (Suppl 74): S74-S81;

3. Valderrábano F et al. Nephrol Dial Transplant. 2000; 15 (Suppl 4): 1-76;

4. Valderrábano F et al. Nephrol Dial Transplant. 2000; 15 (Suppl 4): 8-14;

5. Jacobs C, et al. Nephrol Dial Transplant. 2000; 15 (Suppl 4): 33-42.

# Доза и способы введения Бинокрита® пациентам с ХБП

## 1. Фаза коррекции

Не более 4 мес,  
стартовые дозы выше

- **ЦЕЛЬ** – достижение нижней границы целевого ур гемоглобина
- Дозы: 50 МЕ/кг 3 раза в неделю внутривенно
- Дозы: 50-100 МЕ/кг при п/к 1-2 раза в неделю **≈6000 ед/нед!**
- Каждые 2 недели – монитор уровня Hb

**НВ!**

## 2. Фаза поддерживающей терапии

- **ЦЕЛЬ** – поддержание целевого ур гемоглобина

- Дозы: на 20-50% < стартовых
- 1 раз в месяц – монитор уровня Hb

**Увеличение или уменьшение дозы — не более 25 МЕ/кг 3 раза в нед.**

Лечение анемии обычно проводят в два этапа: фазу коррекции, в ходе которой необходимо достичь нижней границы целевого уровня гемоглобина не более чем за 4 мес, и следующей за ней фазы поддерживающей терапии. В фазу коррекции применяют так называемые стартовые дозы рчЭПО, которые обычно на 30% (20- 50%) выше поддерживающих доз. Диапазон стартовых доз в нашей стране при п/к введении обычно составляет 50 – 100 ед/кг веса в неделю или в среднем 6000 ед/нед на 1 пациента. Внутривенно препараты ЭПО вводят 3 раза в неделю. При подкожном введении частота введения эпоэтина альфа или бета может быть снижена до одного или двух раз в неделю (ссылка 1)

# Бинокрит® - высокотехнологичный препарат компании Сандоз из группы стимуляторов гемопоэза<sup>1,2</sup>

Форма выпуска	Упаковка
16,8 мкг/мл (2000 МЕ/1 мл), 1 мл № 6	
84 мкг/мл (3000 МЕ/0,3 мл), 0,3 мл № 6	
84 мкг/мл (5000 МЕ/0,5 мл), 0,5 мл № 6	

- Первый биоподобный препарат группы эпоэтин альфа в мире, 1-й лонч в октябре 2007г. (Германия)<sup>3</sup>
- Внушительный опыт применения<sup>3</sup>  
> 500 000 пациенто-лет применения в нефрологии

Удобно для медицинских работников и пациентов<sup>2</sup>

- Широкий спектр доз: 2.000, 3.000, 5.000 МЕ
- Раствор для внутривенного и подкожного введения с специальным устройством защиты иглы после проведенной инъекции для предупреждения травматизации вследствие укола иглой по неосторожности (3.000 МЕ)
- Возможно однократное хранение препарата при комнатной температуре (не выше 25°C) в течение 72 часов.

Производитель<sup>2</sup>

- Держатель РУ: Сандоз д.д., Словения
- Производитель готовой лекарственной формы: Ай Ди Ти Биологика ГмбХ, Германия
- Выпускающий контроль качества: Сандоз ГмбХ, Австрия

1. Произведено в соответствии со стандартами GMP (Good Manufacturing Practic, Надлежащая производственная практика).

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бинокрит®, ЛП 001466.

3. Sandoz data on file / August 2019 Данные могут быть предоставлены по запросу

# Заключение

- Коррекция анемии при ХБП проводится комбинированным назначением препаратов железа и стимуляторов эритропоэза.
- Стимуляторы эритропоэза помогают мобилизовать железо, вследствие стимуляции продукции эритроферрона, снижающего уровень гепсидина
- Назначение внутривенных препаратов железа при абсолютном и функциональном дефиците железа снижает дозы ЭСС для достижения целевых уровней гемоглобина
- Механизм ЭСС – сберегающего эффекта препаратов в/в железа частично объясняют повышением плотности рецепторов ЭПО на клетках эритроидного ростка
- Оптимальное соотношение доз препаратов железа и ЭСС с точки зрения клинических исходов все еще не определено, клиническая практика в мире все еще существенно различается
- Биосимиляр эпоэтина альфа Бинокрит является эффективным и безопасным в лечении анемии при ХБП, что подтверждено контролируруемыми исследованиями и исследованиями реальной практики



Перед назначением препарата, ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению

Доклад Шило В.Ю.

X научно-практическая конференция РДО  
посвященная Всемирному Дню Почки

**Спасибо за внимание!**

Доклад Шило В.Ю.

X научно-практическая конференция РДО,  
посвященная Всемирному Дню Почки

Подготовлено при поддержке ЗАО «Сандоз»  
125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3  
тел. +7(495) 660-75-09  
[www.sandoz.ru](http://www.sandoz.ru)

RU XXXXXX

13 марта 2020 г.