

Новые возможности в терапии анемии

Ивлиев С.В.

10.09.2022.

Красноярск

- Richard Bright (1771-1852)
 - Анемия – характерное проявление хронической болезни почек (1836)

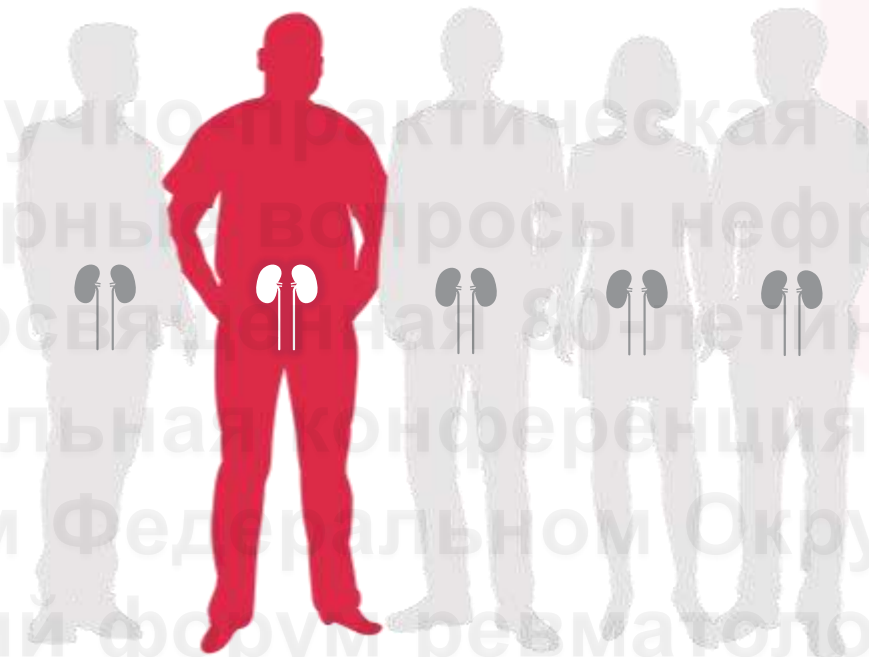
Анемия возникает примерно у 20% пациентов с ХБП

Согласно данным обзорного исследования QICKD,

анемия выявлялась у

22%

пациентов с ХБП 3–5 стадии^{1*}



*Использовалось определение анемии Всемирной организации здравоохранения: (Hb <12 г/дл для женщин и <13 г/дл для мужчин).

ХБП – хроническая болезнь почек; QICKD – улучшение качества жизни при хронической болезни почек; Hb - гемоглобин

1. Dmitrieva O, et al. BMC Nephrol. 2013;25:14–24.

09-10 сентября 2022, г. Красноярск

Распространенность анемии увеличивается по мере снижения функции почек¹

Доклад Ивлиева С.В.

Межрегиональная научно-практическая конференция

«Междисциплинарные вопросы нефрологии и ревматологии», посвященная 80-летию Российской Федерации



ХБП
V Енисейский форум ревматологов)

• Распространенность анемии в %

09-10 сентября 2022 г. Красноярск

ХБП, хроническая болезнь почек; ГД, гемодиализ.

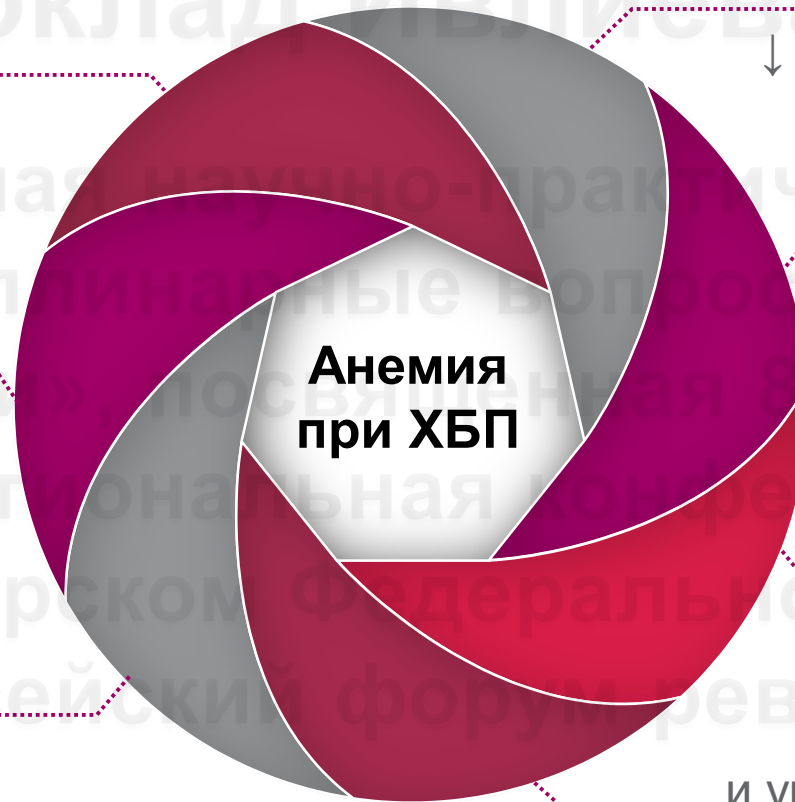
1. Stauffer ME and Fan T. *PLoS One*. 2014;9:e84943; 2. Evans M, et al, *Clin Kidney J*. 2020:1–7.

Ряд факторов способствует развитию анемии при ХБП^{1,2}

Воспаление

Дефицит эритропоэтина

Дефицит железа



↓ гибель клеток-сенсоров O₂

Уремические токсины

Кровопотеря

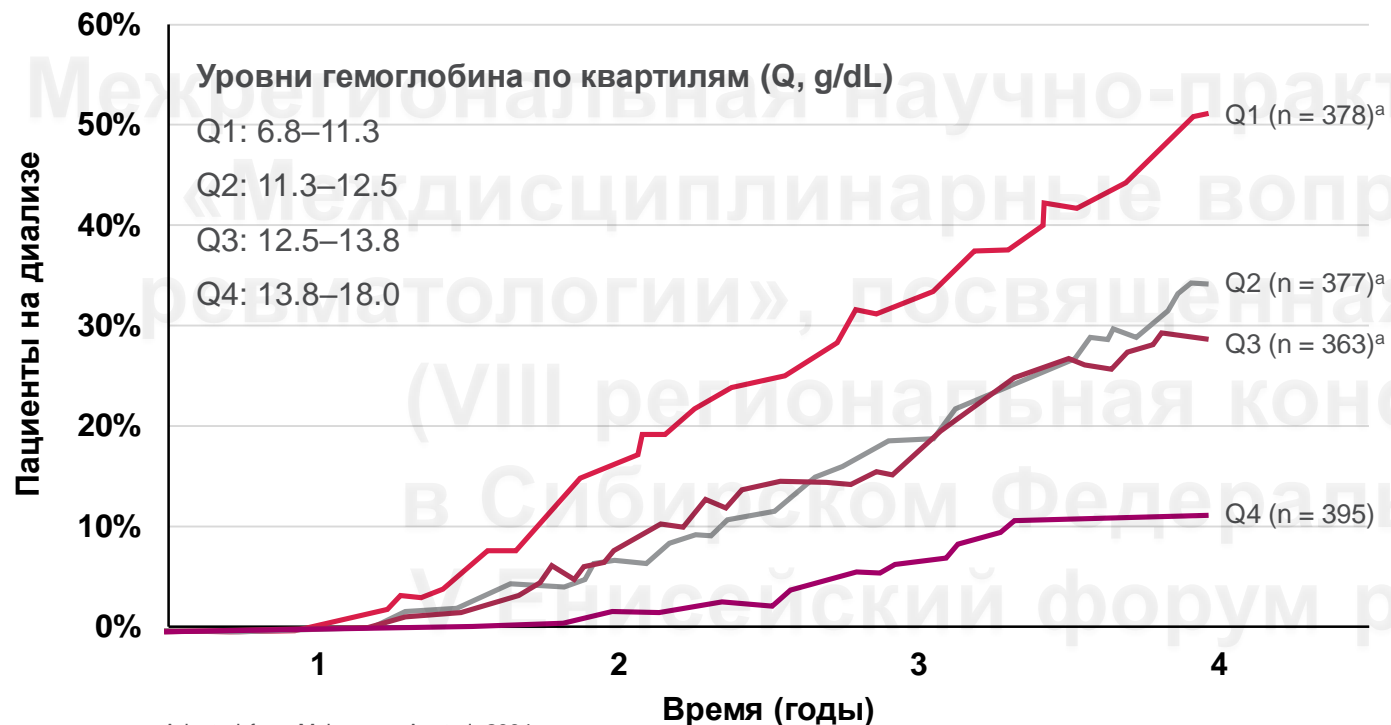
↑ гемолиз эритроцитов и уменьшение срока их жизни

09-10 сентября 2022, г. Красноярск
ХБП, хроническая болезнь почек.

1. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Anaemia in Chronic Kidney Disease. Available at: [ih.gov/health-information/kidney-disease/anemia](https://www.nidk.nih.gov/health-information/kidney-disease/anemia) (Accessed: September 2020); 2. Iseki K and Kohagura K. *Kidney Int Suppl.* 2007;107:S4–9.

Пациенты с анемией имеют повышенный риск прогрессирования ХБП^{1–3}

- Уровни гемоглобина и прогрессирование ХБП у 1513 пациентов по данным исследования RENAAL¹



Связь анемии с прогрессированием ХБП подтверждается следующими наблюдениями:

- Лечение анемии снижает потерю функции почек и прогрессирование ХПН²
- Более низкие усредненные по времени значения гемоглобина связаны с более высокими отношениями риска для ESRD.³

^a $P < 0.05$ versus Q4.

ХБП, хроническая болезнь почек.

1. Mohanram A, et al. *Kidney Int.* 2004;66:1131–1139; 2. Cană-Ruiu D, et al. *Curr Health Sci J.* 2013;39:214–217; 3. Kovesdy CP, et al. *Kidney Int.* 2006;69:560–564.

АНЕМИЯ, СВЯЗАННАЯ С ХБП, ЗНАЧИТЕЛЬНО УВЕЛИЧИВАЕТ РИСК СМЕРТИ ОТ ВСЕХ ПРИЧИН

Доклад Ивлиева С.В.



В исследовании **ARIC** среди 14,971 взрослых участников,

Анемия удваивала риск смерти от любых причин,

Ассоциированных с пониженной функцией почек

Скорректированные относительные риски смертности от всех причин, связанные с умеренно сниженной по сравнению с нормальной функцией почек, составили:

1.7 (95% CI, 1.3 to 2.2) в отсутствии анемии

3.5 (95% CI, 2.4 to 5.1) с анемией

АНЕМИЯ, СВЯЗАННАЯ С ХБП, ЗНАЧИТЕЛЬНО УВЕЛИЧИВАЕТ РИСК
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ, А ТАКЖЕ СМЕРТНОСТЬ ОТ ВСЕХ
ПРИЧИН

Доклад Ивлиева С.В.



В исследовании 2423 пациентов с ХБП,

**Анемия повышает риск смерти
от любых причин на 65%**

По сравнению с пациентами без анемии (HR 1.65 [95% CI, 1.35 to 2.02])

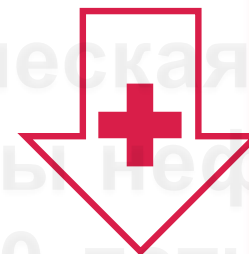
**Риск инфаркта миокарда, инсульта или смертности от всех
причин увеличился на 48%. (HR 1.48 [95% CI, 1.16 to 1.89])**

Анемия, связанная с ХБП, несет значительную симптоматическую нагрузку и отрицательно влияет на качество жизни¹

- По сравнению с пациентами с ХБП без анемии у пациентов с ХБП и анемией обычно наблюдаются:

Более низкое качество жизни*¹

- EQ-5D (0.72 vs 0.83)
- SF-12 physical composite (38.5 vs 43.1)
- SF-12 mental composite (45.8 vs 48.5)



Большая усталость¹

- По данным исследования 49% vs 30%



Выраженные когнитивные нарушения^{†2}

- Средний MMSE 23.9 vs 26.6



P<0.0001 для всех сравнений. *N = 2,898; †N = 190 пожилые пациенты с сердечной недостаточностью.

EQ-5D, 5-Dimensional European Quality of Life Scale; ХБП, хроническая болезнь почек; MMSE, Mini Mental State Examination; SF-12, Short-Form 12-item Health Survey.

1. Eriksson D, et al. *BMC Nephrology*. 2016;17:97; 2. Pulignano G, et al. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014;15:481–490.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ

Клинические рекомендации

Анемия при хронической болезни почек

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **D63.8**

Год утверждения (частота пересмотра): **2020**

Возрастная категория: **Взрослые, Дети**

Год окончания действия: **2022**

ID: **623**

Разработчик клинической рекомендации

- Национальное общество детских гематологов, онкологов
- Национальное гематологическое общество

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Клинические рекомендации

Хроническая болезнь почек (ХБП)

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **N18.1/N18.2/N18.3/N18.4/N18.5/N18.9**

Возрастная группа: **взрослые**

Год утверждения: **2021 (пересмотр каждые 3 года)**

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация нефрологов

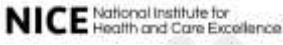


• ERA-EDTA (Европейское руководство по надлежащей практике) – 2004 / 2009

• NKF-DOQI - 2006 / 2007



• NICE – 2006 / 2010



• ISN – KDIGO – 2012



0 10 сентября 2022, г. Красноярск

ERA-EDTA: European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association; NKF-DOQI: National Kidney Foundation-Disease Outcome Quality Initiative; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; ISN-KDIGO: International Society of Nephrology-Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

ОЦЕНКА АНЕМИИ ПРИ ХБП

- ✓ Hct, Hb
- ✓ Показатели эритроцитов (MCV, MCHb)
- ✓ Число ретикулоцитов
- ✓ Параметры железа
 - Железо в сыворотке
 - Трансферрин и его железо связывающая способность (ТСС)
 - Насыщение трансферрина (TSAT)*
 - Ферритин в сыворотке
 - Гипохромные эритроциты %
- ✓ Скрытая кровь в стуле
- ✓ С-реактивный белок

Подозрение на недостаток ЭПО, если нет других причин

Нет необходимости измерять уровень эритропоэтина в крови

$$*\text{Насыщение трансферрина} = \frac{\text{Fe в сыворотке} \times 100}{\text{ТСС}}$$

ПЕРЕЧЕНЬ И ЧАСТОТА КОНТРОЛЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА

Показатели	ХБП 3	ХБП 4	ХБП 5	ХБП Д5
	Частота обследований в год			
Нв	1	2	4	12
Ферритин, трансферрин, % насыщения трансферрина	1	2	4	4
С-реактивный белок	1	1	2	4

По показаниям, при старте терапии ЭПО частота может быть больше

Опции для коррекции анемии при ХБП

1. Препараты железа

Доклад Ивлиева С.В.

Межрегиональная научно-практическая конференция
«Междисциплинарные вопросы нефрологии и
ревматологии», посвященная 80-летию КрасГМУ
(VIII региональная конференция РДО
в Сибирском Федеральном Округе и
V Енисейский форум ревматологов)

09-10 сентября 2022, г. Красноярск

ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ

1. Терапия препаратами железа

- Роль назначения железа в коррекции анемии при ХБП заключается в увеличении пула этого катиона, используемого для эритропоэза, который может быть ограничен из-за нарушений абсорбции в желудочнокишечном тракте (ЖКТ) или блокирован из-за воспаления. Железо необходимо на фоне лечения эпоэтинами для поддержания его запасов и эффективности терапии (Клинические рекомендации ХБП, 2021).
- Пероральные препараты предпочтительно используются у недиализных пациентов, внутривенные на программном гемодиализе.
- Осложнения: анафилактический шок, транзиторная гипотензия, тошнота, рвота, запоры, боли в суставах, крапивница

09-10 сентября 2022, г. Красноярск

ОЦЕНКА ИНДЕКСА СОДЕРЖАНИЯ ЖЕЛЕЗА ПРИ ХБП

Доклад Ивлиева С.В.

	TSAT (%)	Ферритин (ng/ml)	Гипохромные эритроциты (%)
Здоровая популяция	< 16	< 15	> 10
ХБП	< 20 - 30	< 200 - 500	> 5
Функциональный дефицит железа	< 25	> 100	> 2.5
Воспалительные заболевания	< 20	> 100	-

09-10 сентября 2022, г. Красноярск

Опции для коррекции анемии при ХБП

1. Препараты железа

2. Эритропоэтины (ЭПО)

Доклад Ивлиева С.В.

Межрегиональная научно-практическая конференция

«Междисциплинарные вопросы нефрологии и ревматологии», посвященная 80-летию КрасГМУ

(VIII региональная конференция РДО в Сибирском Федеральном Округе и V Енисейский форум ревматологов)

09-10 сентября 2022, г. Красноярск

ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ

2. Эритропоэтины

- Человеческий эритропоэтин был выделен в 1977.
 - Молекулярная структура впервые описана в 1986.
- ✓ Ген эритропоэтина локализуется в 7 хромосоме.
 - ✓ Это гликопротеин, который состоит из 165 аминокислот.
 - ✓ В норме в плазме - 15-25 mU/ml.
 - ✓ Значения в плазме могут повышаться в 100 раз при анемии.

09-10 сентября 2022, г. Красноярск

Эритропоэз стимулирующие агенты (ЭСА)

- Эритропоэз стимулирующие агенты I поколения
 - Эпоэтин альфа
 - Эпоэтин бета
 - Эпоэтин дельта
 - Эпоэтин омега
- Эритропоэз стимулирующие агенты II поколения
 - Дарбэпоэтин альфа
- Эритропоэз стимулирующие агенты III поколения
 - Метоксиполиэтиленгликоль эпоэтин бета

Побочные эффекты: гипертензия, тромбоз сосудистого доступа, гиперкалиемия, судороги, чистая аплазия эритроцитов

Алгоритм терапии нефрогенной анемии

Лабораторные показатели	Необходимая корректировка назначения лекарственных препаратов	Дозирование
Гемоглобин ниже 100 г/л	Назначается терапия эпоэтина альфа/бета короткого или длительного действия.	Эпоэтин альфа/бета короткого действия, начальная доза 50-100 МЕ/кг/нед, максимальная 450 МЕ/кг/нед, средняя недельная доза 6000 ЕД (по 2000 МЕ 3 раза в неделю); способ введения внутривенно или подкожно; при подкожном введении суммарная доза эпоэтина ниже; в фазу коррекции допускается определение уровня гемоглобина раз в 2 недели; в фазу коррекции прирост уровня гемоглобина должен составлять 7-20 г/мес; при увеличении уровня гемоглобина меньше чем на 7 г/мес недельная доза эпоэтина увеличивается на 25%; при увеличении уровня гемоглобина выше 20 г/мес недельная доза эпоэтина уменьшается на 25%; максимальная рекомендуемая доза эпоэтина альфа/бета 450 ЕД/кг/нед; при достижении целевого уровня гемоглобина 100-120 г/л поддерживающая доза эпоэтина составляет 50-75% от начальной дозы, количество введений в неделю может уменьшаться до 1-2 раз; при изменении уровня гемоглобина в течение месяца ± 10 г/л доза эпоэтина снижается или увеличивается на 25%.

Алгоритм терапии нефрогенной анемии

Лабораторные показатели	Необходимая корректировка назначения лекарственных препаратов	Дозирование
Гемоглобин выше 120 г/л	Дозы препараты эпоэтина альфа/бета короткого или продленного действия уменьшаются или отменяются	Достижение уровня гемоглобина 100 г/л и выше в фазу коррекции свидетельствует о переходе в фазу поддерживающей терапии; доза эпоэтина альфа/бета становится поддерживающей и снижается на 25-50%; не рекомендуется полная отмена эпоэтинов при достижении целевого уровня гемоглобина; поддерживающая доза эпоэтина составляет 50-75% от начальной дозы, количество введений в неделю может уменьшаться до 1-2 раз; при изменении уровня гемоглобина в течение месяца ± 10 г/л доза эпоэтина снижается или увеличивается на 25%.

09-10 сентября 2022, г. Красноярск

Алгоритм терапии нефрогенной анемии

Лабораторные показатели	Необходимая корректировка назначения лекарственных препаратов	Дозирование
Уровень Ферритина ниже 200 мкг/л и процент насыщения трансферрина ниже 20%	Назначить внутривенный препарат железа	Препарат выбора - железо (III) гидроксидсахарозный комплекс. Начальная терапия 100-200 мг в неделю. В течение 6-10 недель рекомендуется суммарная доза 1000 мг; 12 недель – 1000-1200 мг. При низких запасах железа доза может быть увеличена. Поддерживающая доза 100 мг раз в 2-4 недели.
Уровень Ферритина выше 500 мкг/л и процент насыщения трансферрина выше 30%	Отменить внутривенный препарат железа	Отмена внутривенного препарата железа производится до следующего забора анализов через 3 месяца.

Алгоритм терапии нефрогенной анемии

Лабораторные показатели	Необходимая корректировка назначения лекарственных препаратов	Дозирование
Уровень Ферритина выше 500 мкг/л и процент насыщения трансферрина ниже 30% в сочетании с высоким уровнем с-реактивного белка (больше нормы в 10 раз)	Продолжить внутривенный препарат железа	При достижении процента насыщения трансферрина выше 30% - отмена внутривенного препарата железа производится до следующего забора анализов через 3 месяца.

09-10 сентября 2022, г. Красноярск

- **Эпоэтины длительного действия** – являются препаратами эпоэтинов второй линии при резистентности к эпоэтинам короткого действия. Под резистентностью подразумевают потребность в использовании более 20000-30000 МЕ/неделю (300 МЕ/кг/нед п/к или 450 МЕ/кг/нед в/в.) эпоэтина альфа/бета в течение 3 месяцев и не достижении целевого уровня гемоглобина 100-120 г/л. К эпоэтинам длительного действия относят - дарбэпотин альфа и метоксиполиэтиленгликоль бета.
- **Дарбэпоэтин альфа** – вводится еженедельно подкожно или внутривенно; начальная доза 0,45 мкг/кг/нед; средняя доза 25 мкг/нед.
- **Метоксиполиэтиленгликоль эпоэтин бета** – вводится ежемесячно подкожно или внутривенно; начальная доза 0,6 мкг/кг/мес; средняя доза 75-100 мкг/мес.
- В фазу коррекции прирост уровня гемоглобина должен составлять 7-20 г/мес; при увеличении уровня гемоглобина меньше чем на 7 г/мес недельная доза увеличивается на 25%; при увеличении уровня гемоглобина выше 20 г/мес недельная доза уменьшается на 25%; максимальная рекомендуемая доза 1,5 мкг/кг/нед; при достижении целевого уровня гемоглобина 100-120 г/л поддерживающая доза составляет 50-75% от начальной дозы, количество введений в месяц может уменьшаться до 1-2 раз; при изменении уровня гемоглобина в течение месяца ± 10 г/л доза снижается или увеличивается на 25%.

КРИТЕРИИ НЕАДЕКВАТНОГО ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ЭРИТРОПОЭТИНАМИ

Доклад Ивлиева С.В.

- Запасы железа в организме полные
- Максимальные дозировки* стимуляторов ЭПО используются 6-12 недель
- Через 6-12 недель, уровень Hb ниже целевых показателей

*Максимальные дозировки:

300 IU/кг/нед (п/к)
450 IU/кг/нед (в/в)

09-10 сентября 2022, г. Красноярск

ПРИЧИНЫ ЭПО-РЕЗИСТЕНТНОСТИ

- Недостаточная дозировка
- Дефицит железа
- Инфекция/воспаление
- Дефицит фолиевой к-ты, вит В₁₂
- Вторичный ГПТГ
- Токсичность алюминия
- Недоедание
- Подавление АПФ/терапия блокаторами ангиотензина II
- Гемоглобинопатия
- Миелодисплазия
- Анти-ЭПО антитела

Опции для коррекции анемии при ХБП

1. Препараты железа
2. Эритропоэтины
3. Гемотрансфузии

Доклад Ивлиева С.В.

Межрегиональная научно-практическая конференция
«междисциплинарные вопросы нефрологии и
ревматологии», посвященная 80-летию КрасГМУ
(VIII региональная конференция РДО
в Сибирском Федеральном Округе и
V Енисейский форум ревматологов)

09-10 сентября 2022, г. Красноярск

ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ НА ДИАЛИЗЕ

3. Гемотрансфузии

- Не выполняются рутинно, в условиях круглосуточного стационара
- Только в случае неотложной ситуации
- Высокие затраты
- Осложнения:
 - Риск инфекции
 - Иммунные реакции
 - Перенасыщение железом
 - Перегрузка объемом
 - Реакция на переливание

Опции для коррекции анемии при ХБП

1. Препараты железа

2. Эритропоэтины

3. Гемотрансфузии

4. Адекватный гемодиализ

09-10 сентября 2022, г. Красноярск

ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ НА ДИАЛИЗЕ

4. Адекватный гемодиализ

- Эффективное диализное время не менее 720 минут в неделю.
- Достаточный объем перфузии (не менее 240 литров в неделю или 80 литров за сеанс).
- Сосудистый доступ - АВФ или АВП.
- Достижение целевого Kt/V (фактическая доза диализа должна составлять для $spKt/V \geq 1,4$ или $eKt/V \geq 1,2$ за сеанс ГД).
- По возможности высокопоточный ГД.
- Ультрачистая вода для высокопоточного ГД, ГДФ.

Опции для коррекции анемии при ХБП

1. Препараты железа
2. Эритропоэтины
3. Гемотрансфузии
4. Адекватный гемодиализ
5. Может ли быть более простая и безопасная альтернатива с такой же эффективностью?

09-10 сентября 2022, г. Красноярск

Опции для коррекции анемии при ХБП

1. Препараты железа
2. Эритропоэтины
3. Гемотрансфузии
4. Адекватный гемодиализ
5. Ингибиторы пролил-гидроксилазы, индуцируемого гипоксией фактора (HIF-PHI)

09-10 сентября 2022, г. Красноярск

Новый класс препаратов HIF-PHI

5. Ингибитор пролил-гидроксилазы, индуцируемого гипоксией фактора (HIF-PHI)

- Это новый класс препаратов, разработанный для лечения анемии при ХБП
- Индуцируют таргетный ген эритропоэза

- **HIF-PHI**

- Повышают Hb
- Снижают гепсидин
- Снижают нарушение регуляции железа
- Снижают уровни холестерина

Нобелевская премия 2019 за описание механизма клеточного ответа на гипоксию и роли HIF. Лауреатами Нобелевской премии по физиологии и медицине стали Уильям Келин, Грегг Семенца и сэр Питер Рэтклифф за исследования того, как клетки реагируют на кислород и его отсутствие.

Первый препарат, ингибитор пролил-гидроксилазы, индуцируемого гипоксией фактора (HIF-PHI), Роксадустат зарегистрирован в России

Государственный реестр лекарственных средств | 347 ОТЗЫВОВ

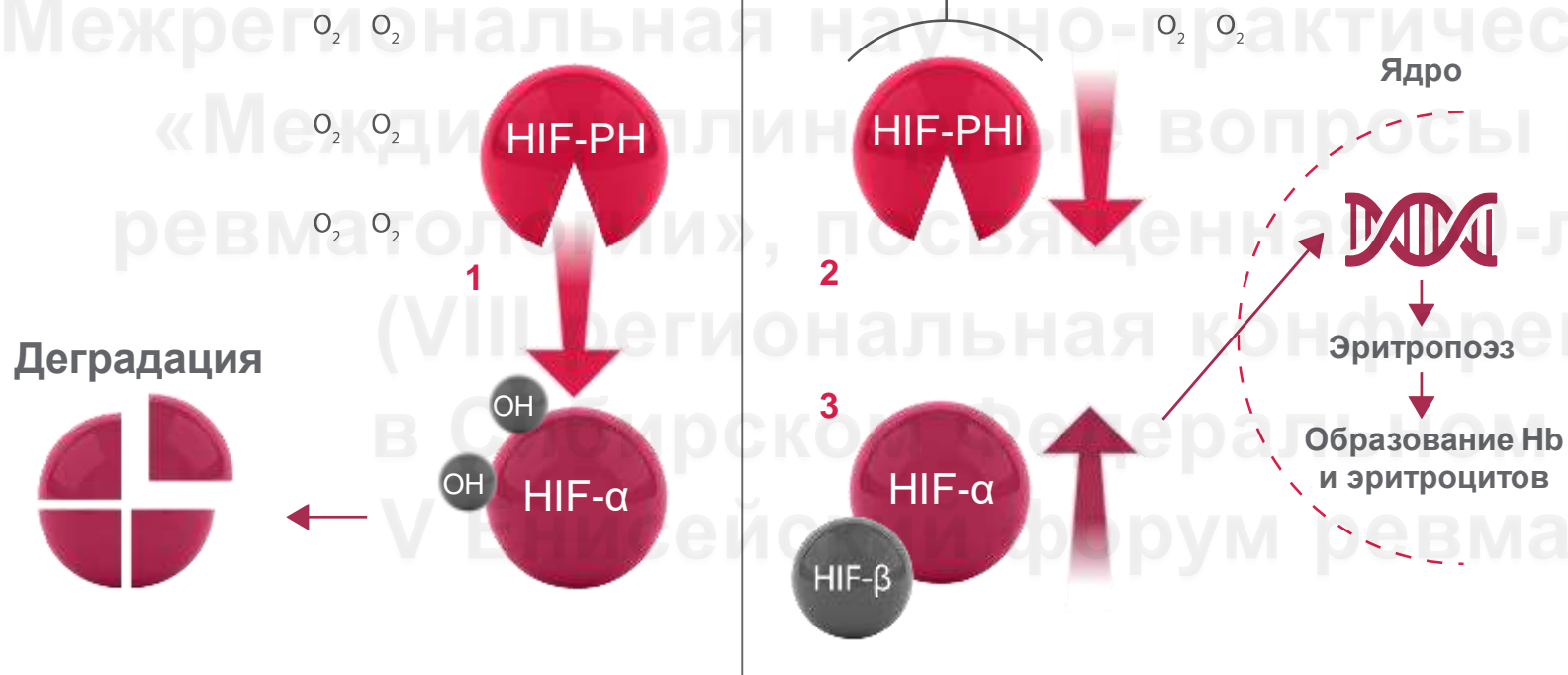
1	Номер ЛП-007968	Дата регистрации 21.03.2022	Дата окончания действия 21.03.2027	Разрешён ввод в гражданский оборот до 5 лет	
2	Наименование держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Наименование Астеллас Фарма Юроп Б.В.	Страна Нидерланды		
3	Торговое наименование лекарственного препарата	Эврензо			
4	Международное непатентованное или группировочное или химическое наименование	Роксадустат			
5	Формы выпуска	Лекарственная форма	Дозировка	Срок годности	Условия хранения
				Упаковки	
					• таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 50 мг, 70 мг, 100 мг, 150 мг (блистер) 12 x 1 (пачка картонная)

Активация HIF происходит при снижении уровня кислорода^{1,2}

Снижение активности HIF-PH (пролилгидроксилаза индуцируемого гипоксией фактора) предотвращает деградацию HIF- α , вызывая транскрипцию гена эритропоэтина, отвечающего за индукцию эритропоэза

Нормальный уровень кислорода

Пониженный уровень кислорода



1 В условиях нормального уровня кислорода HIF-PH находится в избытке и вызывает непрерывное разрушение HIF- α , предотвращая развитие ответа на гипоксию¹

2 При понижении уровня кислорода HIF-PH становится неактивным, поскольку для ферментативных реакций требуется кислород, в результате происходит накопление HIF- α ²

3 HIF- α димеризуются с HIF- β и поступают в ядро, стимулируя транскрипцию гена, отвечающего за противодействие гипоксии²

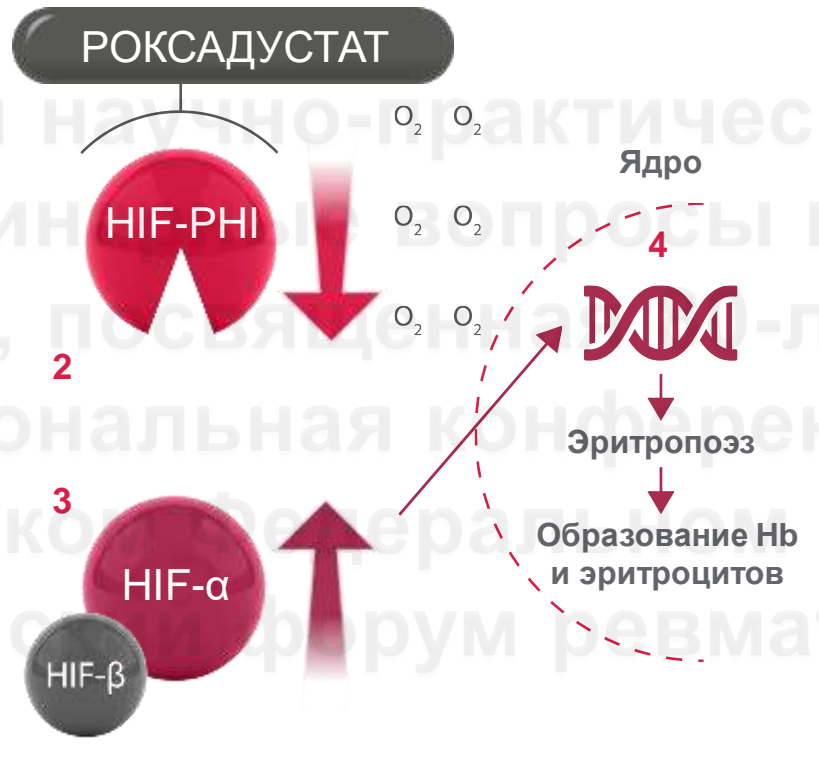
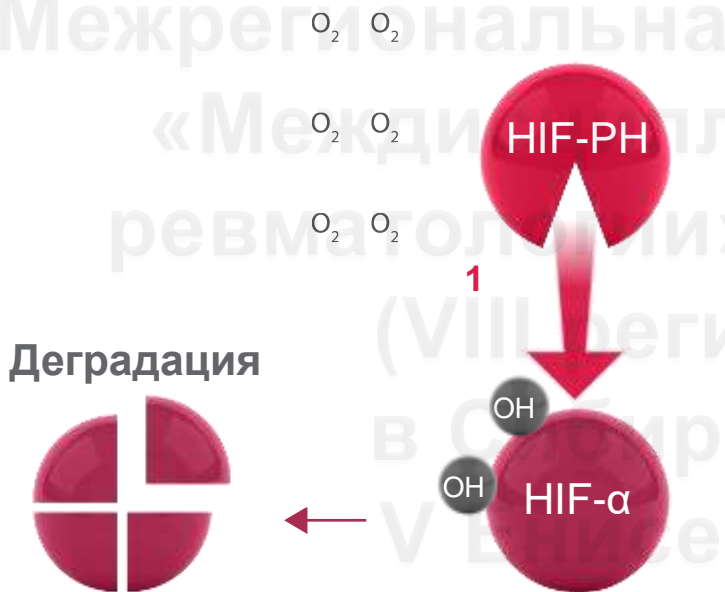
Hb - гемоглобин; HIF - индуцируемый гипоксией фактор; HIF- α - индуцируемый гипоксией фактор альфа; HIF- β - индуцируемый гипоксией фактор бета; HIF-PH - пролилгидроксилаза фактора индуцируемого гипоксией.
Рисунок по материалам: Locatelli F, et al. Am J Nephrol. 2017;45:187-99.

1. Locatelli F, et al. Am J Nephrol. 2017;45:187-99; 2. Schofield CJ, Ratcliffe PJ. Nature Rev Mol Cell Biol. 2004;5:343-54.

РОКСАДУСТАТ блокирует HIF-PH и предотвращает деградацию HIF- α , тем самым имитируя ответ организма на снижение уровня кислорода^{1,2}

РОКСАДУСТАТ блокирует HIF-PH, что предотвращает деградацию HIF- α и ведет к транскрипции генов, участвующих в эритропоэзе, всасывании и транспорте железа²

Нормальный уровень кислорода



- 1 В условиях нормального уровня кислорода HIF-PH гидроксилирует HIF- α , что в конечном итоге приводит к его деградации¹
- 2 РОКСАДУСТАТ обратимо связывает и блокирует HIF-PH, в результате чего стабилизируется HIF- α ¹
- 3 Стабильные частицы HIF- α накапливаются в клетке и образуют димеры с HIF- β , которые перемещаются в ядро клетки¹
- 4 В ядре HIF- α/β комплекс запускает транскрипцию генов, участвующих в эритропоэзе и метаболизме железа¹

Hb - гемоглобин; HIF - индуцируемый гипоксией фактор; HIF- α - индуцируемый гипоксией фактор альфа; HIF- β - индуцируемый гипоксией фактор бета; HIF-PH - пролилгидроксилаза фактора индуцируемого гипоксией.

Рисунок по материалам: Locatelli F, et al. Am J Nephrol. 2017;45:187-99.

1. Su K, et al. Drug Discov Today. 2020;25:1262-9; 2. Locatelli F, et al. Am J Nephrol. 2017;45:187-99.

09-10 сентября 2022, г. Красноярск

Активация пути HIF РОКСАДУСТАТОМ запускает скоординированный эритропоэтический ответ^{1, 2}

Доклад Ивашева С.В.



ХБП - хроническая болезнь почек; DMT1 - переносчик двухвалентных металлов 1; ЭПО - эритропоэтин; HIF - индуцируемый гипоксией фактор.

Рисунок по материалам Prabhakar NR, Semenza GL. *Physiol Rev.* 2012;92:967-1003.

1. Prabhakar NR, Semenza GL. *Physiol Rev.* 2012;92:967-1003; 2. Besarab A, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:1225-33.

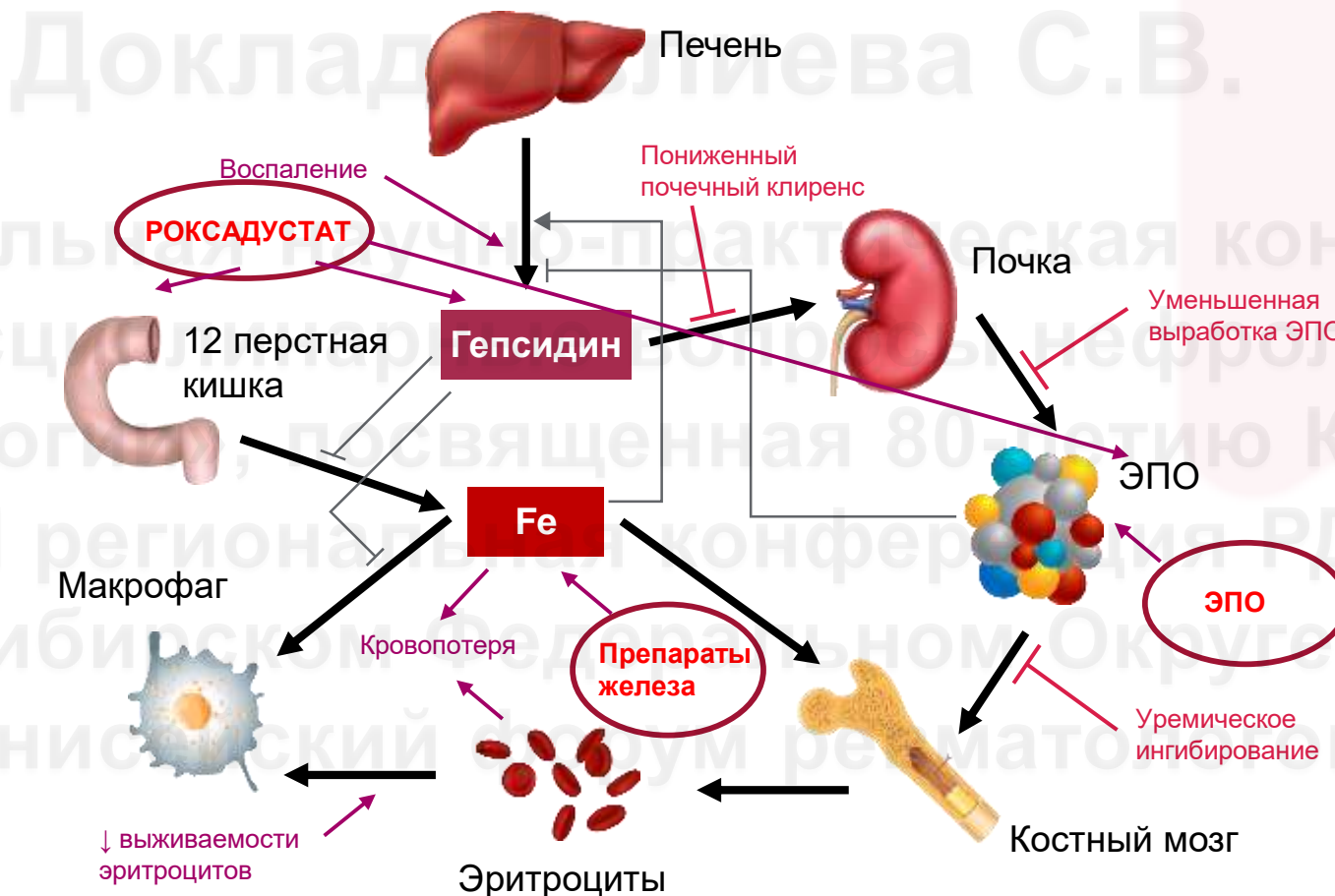
09-10 сентября 2022, г. Красноярск

Анемия при ХБП связана со снижением уровня ЭПО, повышенным содержанием гепсидина и нарушением ответа HIF на гипоксию.^{1,2}

Гепсидин регулирует абсорбцию железа из пищи и рециркуляцию железа макрофагами из стареющих эритроцитов

У пациентов с ХБП уровень гепсидина повышен из-за снижения почечного клиренса и индукции воспаления

Это приводит к эритропозу в условиях дефицита железа



ХБП также приводит к:

- ↓ Производство ЭПО почками
- ↑ Циркулирующие ингибиторы эритропоза, связанные уремией
- Сокращение продолжительности жизни эритроцитов
- ↑ Кровопотеря, особенно у пациентов, находящихся на гемодиализе

Адекватный ГД/ГДФ

Гемотрансфузии

Программа клинических исследований РОКСАДУСТАТА включала 9600 пациентов



*Подгруппа пациентов на момент рандомизации находящихся на диализе ≥2 недель, но ≤ 4 месяцев; †Подгруппа пациентов на момент рандомизации находящихся на диализе >4 месяцев.; ‡Активный препарат сравнения дарбэпоэтин альфа; ¶Активный препарат сравнения эпоэтин альфа;

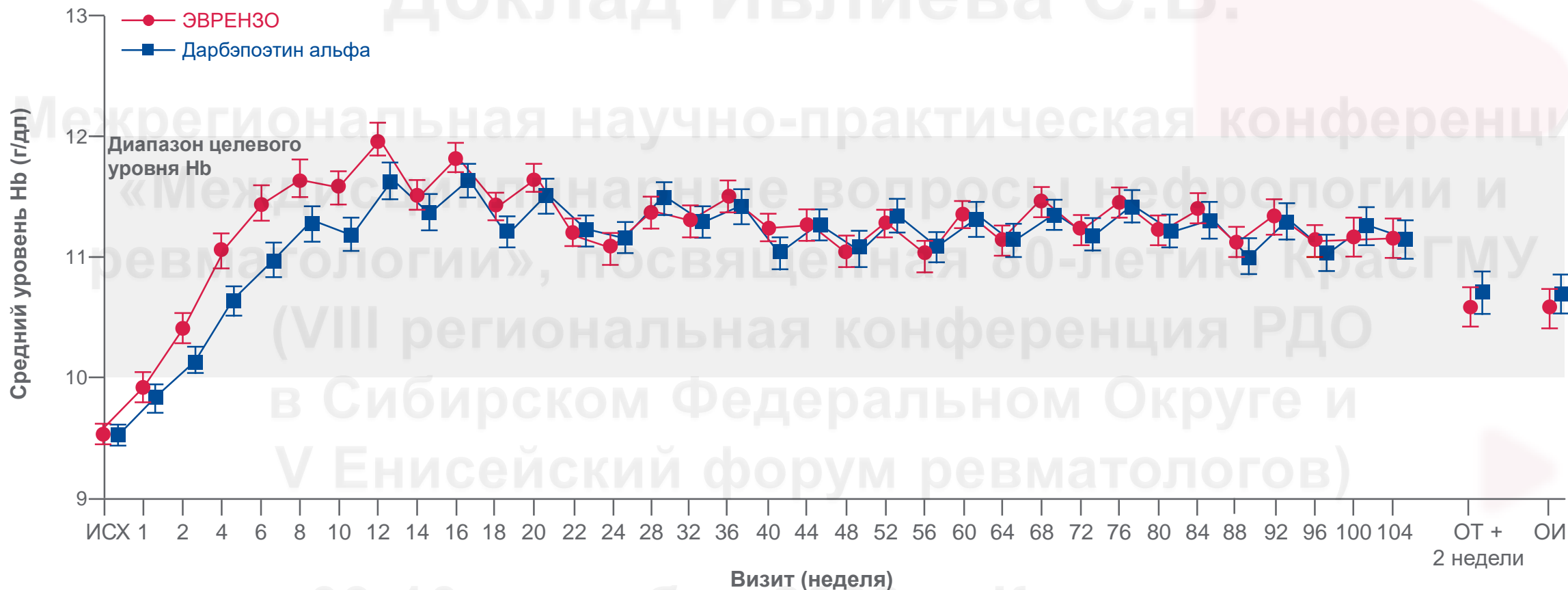
§Активные препараты сравнения дарбэпоэтин альфа и эпоэтин альфа.

ХБП - хроническая болезнь почек; ЭСС - эритропоэз стимулирующее средство

1. Shutov E, et al. Nephrol Dial Transplant. 2021;36:1629–39; 2. European Medicines Agency. EVRENZO Assessment Report. 24 June 2021; 3. Fishbane S, et al. J Am Soc Nephrol. 2021;32(3):737–55; 4. Coyne DW, et al. Kidney Int Rep. 2020;6(3):624–35; 5. Barratt J, et al. Nephrol Dial Transplant. 2021;36(9):1616–28; 6. Provenzano R, et al. Nephrol Dial Transplant. 2021;36(9):1717–30; 7. Barratt J, et al. Adv Ther. 2021;38:5345–60; 8. Csiky B, et al. Adv Ther. 2021;38:5361–80; 9. Charvatan C, et al. Kidney Int Rep. 2021;6(7):1829–39.

РОКСАДУСТАТ продемонстрировал сопоставимую эффективность в отношении достижения и поддержания целевого уровня Hb по сравнению с ЭСС у не диализных пациентов в исследовании DOLOMITES

Доклад Ивлиева С.В.



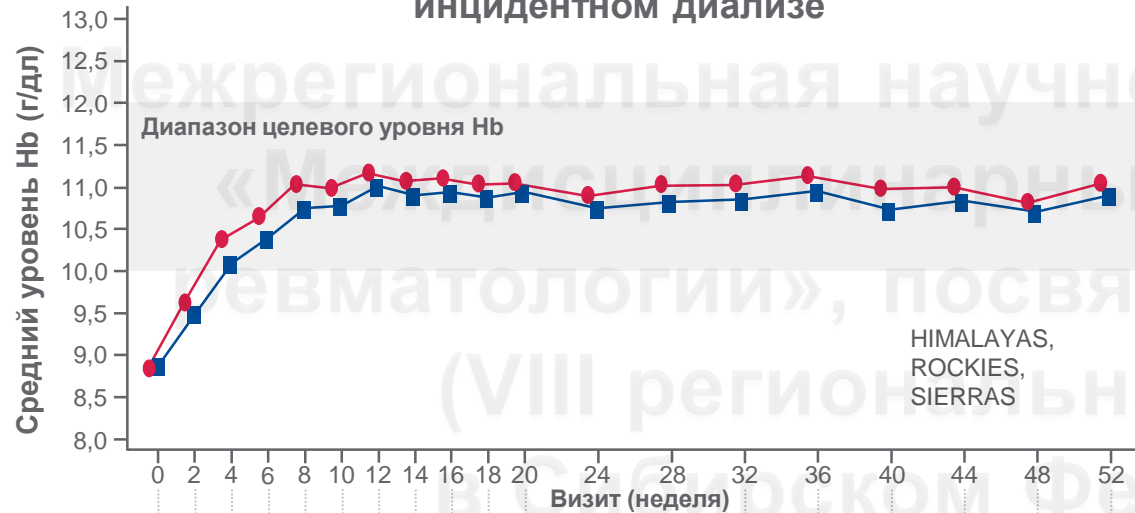
ИСХ - исходный уровень; ХБП - хроническая болезнь почек; ОИ - окончание исследования; ОТ - окончание терапии; ЭСС - эритропоэз стимулирующее средство; Hb - гемоглобин; Barratt J, et al. Nephrol Dial Transplant. 2021;36(9):1616–28.

09-10 сентября 2022, г. Красноярск

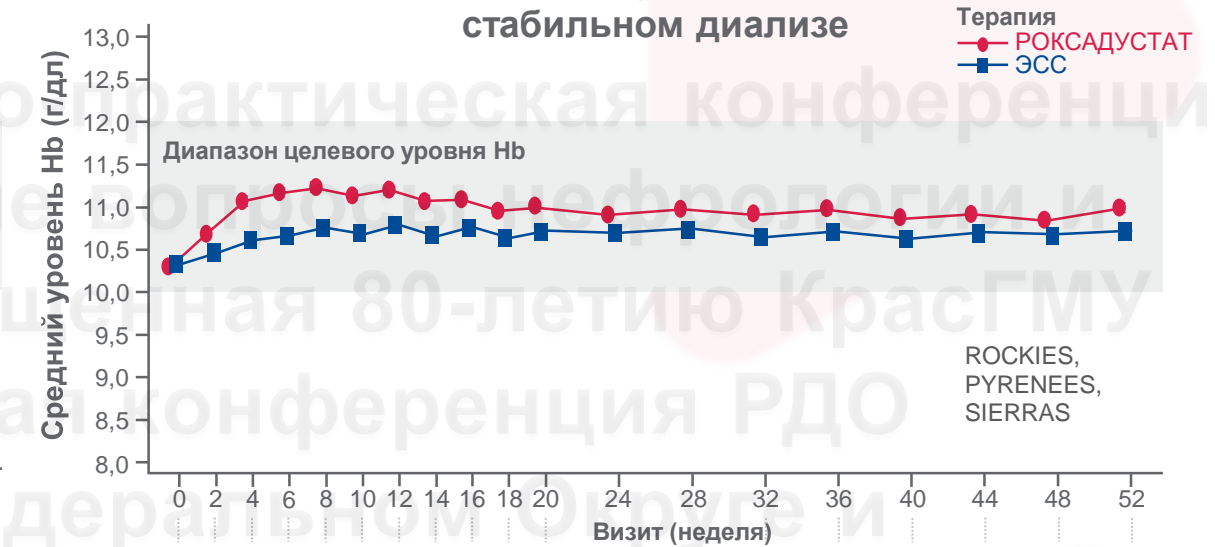
РОКСАДУСТАТ продемонстрировал сопоставимую эффективность в достижении и поддержании целевого уровня Hb по сравнению с ЭСС у пациентов на диализе

Доклад Ивлиева С.В.

Объединенная популяция пациентов на инцидентном диализе



Объединенная популяция пациентов на стабильном диализе



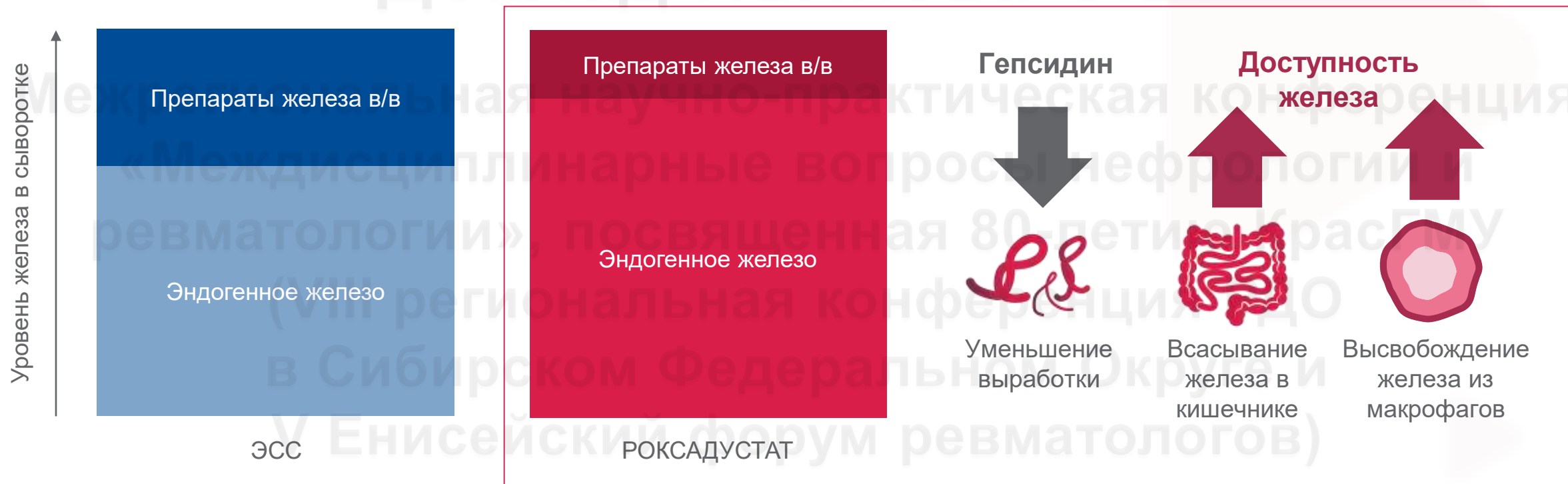
Средний уровень Hb в динамике был сопоставим на фоне РОКСАДУСТАТ и ЭСС как у пациентов на инцидентном диализе, так и на стабильном диализе, которые ранее получали ЭСС

09-10 сентября 2022, г. Красноярск

ХБП, хроническая болезнь почек; ЭСС – эритропоэз стимулирующее средство; Hb - гемоглобин; использована популяция для полного анализа (FAS); European Medicines Agency. EVRENZO Assessment Report. 24 June 2021

РОКСАДУСТАТ снижал уровень гепсидина, что приводило к повышению доступности железа при меньшем использовании в/в препаратов железа по сравнению с ЭСС¹⁻⁵

Доклад Ивлиева С.В.



09-10 сентября 2022, г. Красноярск

ЭСС - эритропоэз стимулирующее средство; в/в - внутривенно. Данные приведены ТОЛЬКО с целью иллюстрации.

1. Provenzano R, et al. Am Soc Neph. 2021;16:1190–1200; 2. European Medicines Agency. EVRENZO Assessment Report. 24 June 2021; 3. Barratt J, et al. Nephrol Dial Transplant. 2021;36(9):1616–28 (incl. suppl); 4. Provenzano R, et al. Nephrol Dial Transplant. 2021;36(9):1717–30; 5. Barratt J, et al. Adv Ther. 2021;38:5345–60.

РОКСАДУСТАТ снижал среднее использование в/в препаратов железа по сравнению с ЭСС у пациентов на диализе, при этом более 60% пациентов не нуждались в препаратах железа

Среднее количество вводимого в/в железа (мг) в месяц в течение 28–52 недель

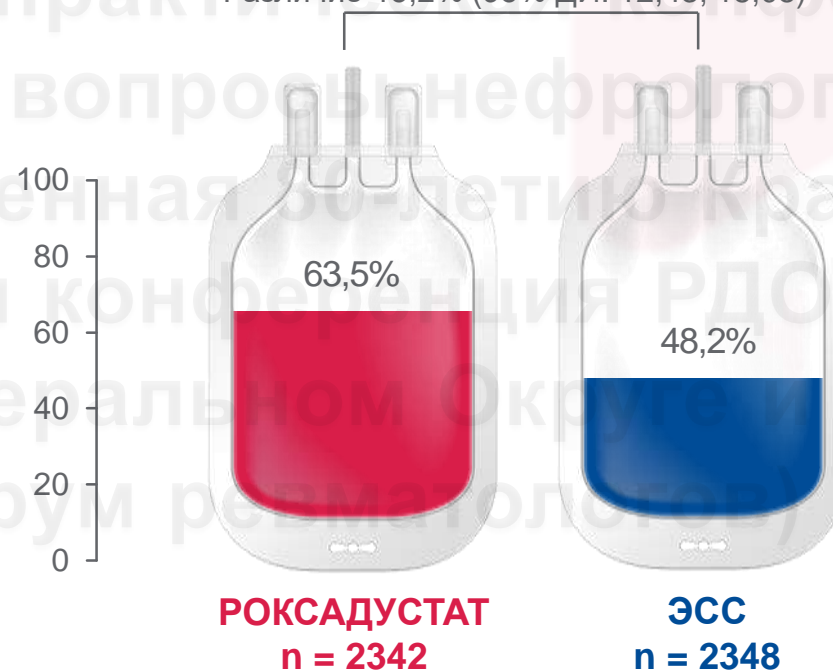
Доля пациентов, которым не требовались в/в препараты железа в течение 1–52 недель

ROCKIES,
PYRENEES,
SIERRAS

Объединенная популяция пациентов на стабильном диализе

Объединенная популяция пациентов на ИД и СД
Различие 15,2% (95% ДИ: 12,43, 18,05)





HIMALAYAS,
ROCKIES,
PYRENEES,
SIERRAS

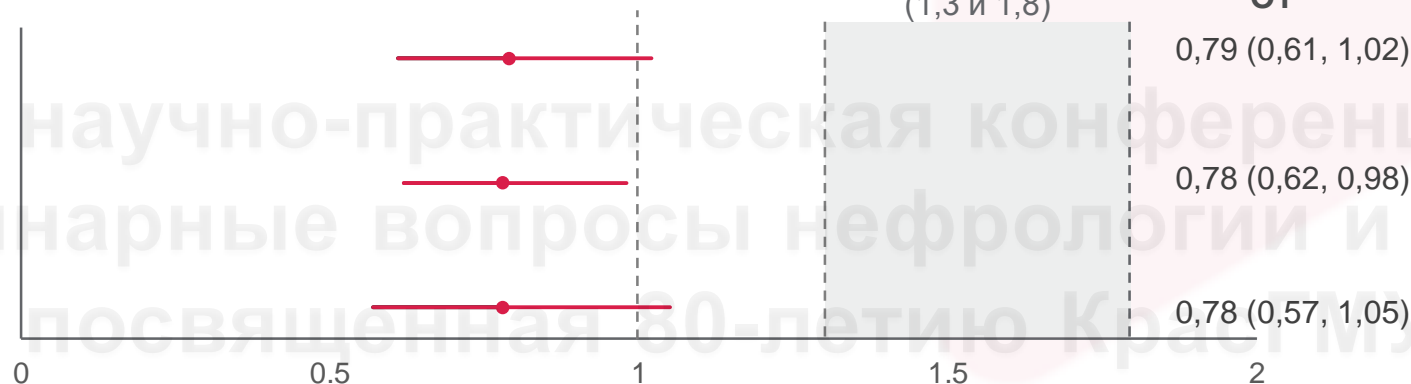


РОКСАДУСТАТ был сопоставим с ЭСС в отношении MACE, MACE+ и СЛП у пациентов как не на диализе, так и на инцидентном диализе

Объединенные данные
DOLOMITES, HIMALAYAS, ROCKIES, SIERRAS

Границы не меньшей
эффективности
(1,3 и 1,8)

-  **MACE**
(смерть, ИМ, инсульт)
-   **MACE+**
(смерть, ИМ, инсульт,
госпитализация по поводу
нестабильной стенокардии и/или
ХСН)
-  **СЛП**



ОР РОКСАДУСТАТ по сравнению с ЭСС (95% ДИ)

ПЛ	MACE		MACE+		СЛП	
	РОКСАДУСТАТ n = 1083	ЭСС n = 1059	РОКСАДУСТАТ n = 1083	ЭСС n = 1059	РОКСАДУСТАТ n = 1083	ЭСС n = 1059
Количество пациентов с явлениями, n (%)	105 (9,7)	136 (12,8)	134 (12,4)	171 (16,1)	74 (6,8)	99 (9,3)
FAIR (/100 ПЛ)	6,5	8,2	8,3	10,3	4,6	6,0

СЛП - смертность по любой причине; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; ДИ - доверительный интервал; ХБП - хроническая болезнь почек; СС - сердечно-сосудистый; ЭСС – эритропоэз стимулирующее средство; FAIR - частота с поправкой на последующее наблюдение; Hb - гемоглобин; ОР - отношение рисков; MACE - большие сердечно-сосудистые неблагоприятные события; MACE+ - большие сердечно-сосудистые неблагоприятные события, включая госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии и/или хронической сердечной недостаточности; ИМ - инфаркт миокарда; ОТ - получающие лечение; ПЛ, пациенто-лет.
European Medicines Agency. EVRENZO Assessment Report. 24 June 2021.

РОКСАДУСТАТ (ЭВРЕНЗО¹) - первый пероральный ингибитор HIF-PH, зарегистрированный в России

Доклад Ивлиева С.В.

РОКСАДУСТАТ доступен в 5 дозировках:

- 20 мг
- 50 мг
- 70 мг – стартовая дозировка для большинства пациентов²
- 100 мг
- 150 мг

Упаковка рассчитана на 28 дней приема

Срок годности 4 года. Можно хранить при комнатной температуре.



09-10 сентября 2022, г. Красноярск

HIF-PH- пролилгидроксилаза индуцируемого гипоксией фактора.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эврензо, РУ ЛП-007968, grls.rosminzdrav.ru; 2. Основано на результатах клинической программы ALPINE, включающей 9600 пациентов

РОКСАДУСТАТ (ЭВРЕНЗО¹) - первый пероральный ингибитор HIF-PH, зарегистрированный в России



РОКСАДУСТАТ следует принимать **три раза в неделю**,

Дни приёма не должны идти подряд друг за другом



Таблетки РОКСАДУСТАТ следует принимать внутрь независимо от приема пищи. Таблетки нужно проглатывать целиком, не разжевывая, не разламывая и не измельчая.

Пример графика приёма

Пациенты могут выбрать те дни недели, которые им подходят

2-дневный перерыв совпадает с «выходными» в лечении

Понедельник Доза 1	Вторник Перерыв	Среда Доза 2	Четверг Перерыв	Пятница Доза 3	Суббота Перерыв	Воскресенье Перерыв
-----------------------	--------------------	-----------------	--------------------	-------------------	--------------------	------------------------



Повторный приём осуществляется в один и тот же день каждую неделю



Таблетки следует принимать как минимум за 1 час до или через 1 час после приема фосфатсвязывающих веществ (кроме лантана) или других (лекарственных) препаратов, содержащих поливалентные катионы, такие как кальций, железо, магний или алюминий.

Если пациенту, уже принимающему самую низкую дозу (20 мг три раза в неделю) требуется дополнительное снижение дозы, не следует снижать дозу ниже 20 мг, разламывая таблетку, а следует уменьшить частоту приема до двух раз в неделю. Если необходимо дальнейшее снижение дозы, частоту приема можно снизить до одного раза в неделю.



09-10 сентября 2022, г. Красноярск

HIF-PH- пролилгидроксилаза индуцируемого гипоксией фактора.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эврензо, РУ ЛП-007968, grls.rosminzdrav.ru

Режим дозирования препарата РОКСАДУСТАТ¹: старт и мониторинг

Для пациентов, начинающих лечение анемии, которые **в настоящее время не получают ЭСС**, рекомендуемая начальная доза препарата РОКСАДУСТАТ составляет:

Масса тела	Доза РОКСАДУСТАТА
< 100 кг	70 мг, 3 раза в неделю
≥ 100 кг	100 мг, 3 раза в неделю

У пациентов, которые **в настоящее время получают лечение ЭСС**, возможен переход на терапию препаратом РОКСАДУСТАТ. Рекомендуемая начальная доза РОКСАДУСТАТ основана на средней назначенной дозе ЭСС за 4 недели до перехода:

ЭПО-α или -β (МЕ/нед.)	Дарбэпоэтин альфа (мкг/нед)	Метоксиполиэтилен гликоль-эпоэтин бета (мкг/мес)	Доза РОКСАДУСТАТА (мг 3 раза в неделю)
< 5000	< 25	< 80	70
5000–8000	25 до < 40	80–120	100
> 8000–16,000	40–80	> 120–200	150
> 16 000	> 80	> 200	200

Возможная коррекция дозы зависит от скорости повышения Hb, достижения и поддержания уровня Hb 100-120 г/л.



Как и в случае со всеми препаратами, повышающими уровень Hb, следует соблюдать осторожность, чтобы **не допустить повышения уровня Hb более чем на 20 г/л/мес и поддерживать уровень ниже 120 г/л** во избежание тромботических явлений.

Смену терапии с ЭСС на РОКСАДУСТАТ у пациентов на **стабильном диализе** следует рассматривать только при наличии веских клинических причин.

Перевод с ЭСС на РОКСАДУСТАТ пациентов **не на диализе**, не изучали; решение должно основываться на оценке соотношения пользы/риска для каждого конкретного пациента.

ЭСС - эритропоэз стимулирующее средство; HIF-PH – пролилгидроксилаза индуцируемого гипоксией фактор; Hb-гемоглобин.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эврензо, РУ ЛП-007968, grls.rosminzdrav.ru;

Основные характеристики препарата РОКСАДУСТАТ

Симулируя естественную реакцию организма на гипоксию, РОКСАДУСТАТ запускает **скоординированный эритропоэтический ответ**, учитывая **многофакторность** анемии¹⁻³



РОКСАДУСТАТ — **первый пероральный ингибитор HIF-PH**, зарегистрированный в РФ для лечения взрослых пациентов с анемией при ХБП



РОКСАДУСТАТ сопоставим по **эффективности с текущим стандартом терапии ЭСС**, что определялось по среднему изменению уровня Hb в течение 104 недель **у недиализных пациентов с ХБП** и в течение 52 недель **у пациентов на диализе**⁵



У пациентов, получавших препарат РОКСАДУСТАТ, наблюдалось **снижение гепсидина, частоты введения в/в препаратов железа и проведения резервной терапии** по сравнению с пациентами групп плацебо и ЭСС³



РОКСАДУСТАТ **не повышал риск СС событий и смертности** по сравнению с ЭСС у недиализных пациентов и пациентов на инцидентном диализе⁴



Общий профиль безопасности препарата РОКСАДУСТАТ был сопоставим с ЭСС по **большинству оцененных критериев безопасности** и отражает исследуемую популяцию пациентов с ХБП⁴

ХБП - хроническая болезнь почек; СС - сердечно-сосудистый; ЭСС - эритропоз стимулирующее средство; Hb - гемоглобин; HIF-PH - индуцируемый гипоксией фактор пролилгидроксилазы; в/в - внутривенно;

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эврензо, РУ ЛП-007968, grls.rosminzdrav.ru; 2. Del Vecchio L, Locatelli F. Drug Evaluation. 2018;27:125–33; 3. Locatelli F, et al. Am J Nephrol. 2017;45:187–199; 4. Sanghani NS, Haase VH. Adv Chronic Kidney Dis. 2019;26:253–66; 5. Barratt J, et al. Nephrol Dial Transplant. 2021;36(9):1616–28.

Потенциальные преимущества роксадустата:

- ■ эффективно повышает или поддерживает уровень гемоглобина;
- ■ увеличивает экспрессию эндогенного ЭПО в физиологических пределах;
- ■ регулирует метаболизм железа (в частности, уменьшает уровень гепсидина);
- ■ оказывает противовоспалительный эффект;
- ■ прием per os;
- ■ обратимо и кратковременно ингибирует HIF-PHD (ингибитор пролил-гидроксилазы, индуцируемого гипоксией фактора);
- ■ не вызывает риска гипертонии;
- ■ способствует снижению уровня холестерина;
- ■ не приводит к повышению уровней ЭП;
- ■ предупреждает появление побочных эффектов, вызванных добавками железа.

1. Ингибиторы пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора в лечении анемии больных с хронической болезнью почек / Эффективная фармакотерапия. 3/2022, С.22-28. Е.В. Шутов, Е.Н. Горелова, С.М. Сороколетов

ВЫВОДЫ

- **Анемия является важным осложнением ХБП;**
- **Около 50% недиализных пациентов с ХБП страдают нефрогенной анемией. Многие из них не получают необходимого лечения.**
- **Анемия может иметь серьезные последствия, если не происходит адекватного лечения.**
- **В/в железо и в/в-п/к ЭПО предпочтительны для лечения.**
- **Ингибитор пролил-гидроксилазы, индуцируемого гипоксией фактора (HIF-PHI) – новый класс препаратов для перорального приема, с простым способом применения и дозирования.**
- **Эти препараты хорошо переносятся, а возможные нежелательные явления в исследованиях соответствовали уровню плацебо.**
- **HIF-PHI могут эффективно применяться в лечении для пациентов с ХБП 3-5 стадии с анемией.**

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

