



**МБ** Мариинская  
больница

# Поиск оптимального пути коррекции анемии при ХБП

---

*ВИШНЕВСКИЙ К.А.*

# Конфликт интересов

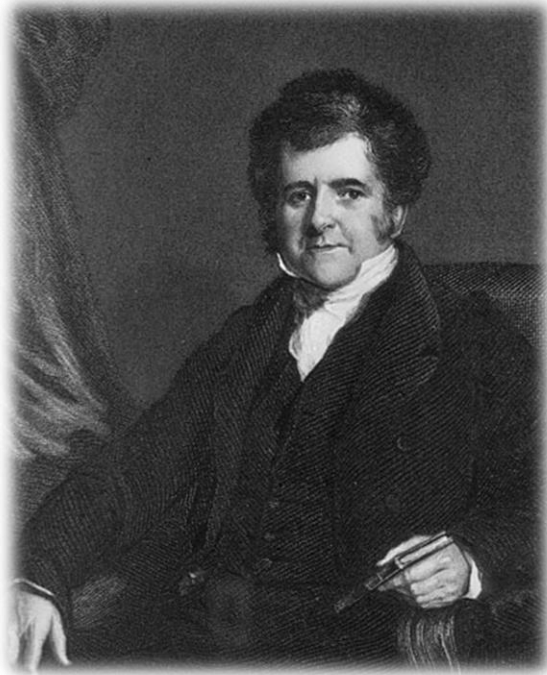
---

Доклад подготовлен при поддержке компании Astellas

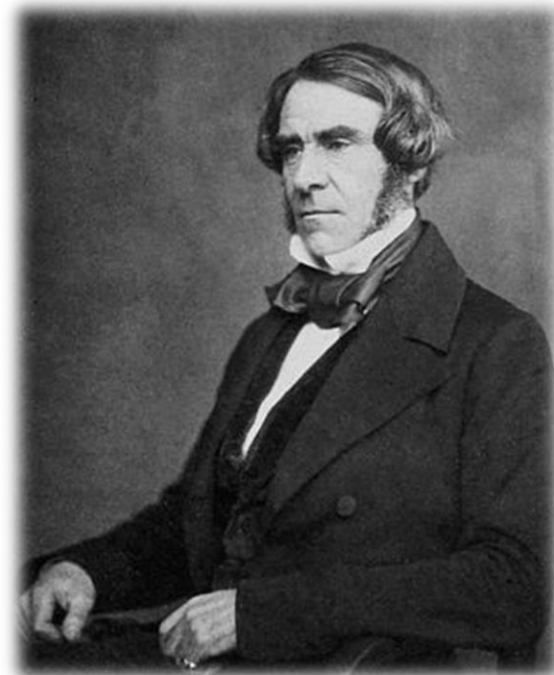


# Анемия при ХБП: начало пути

---

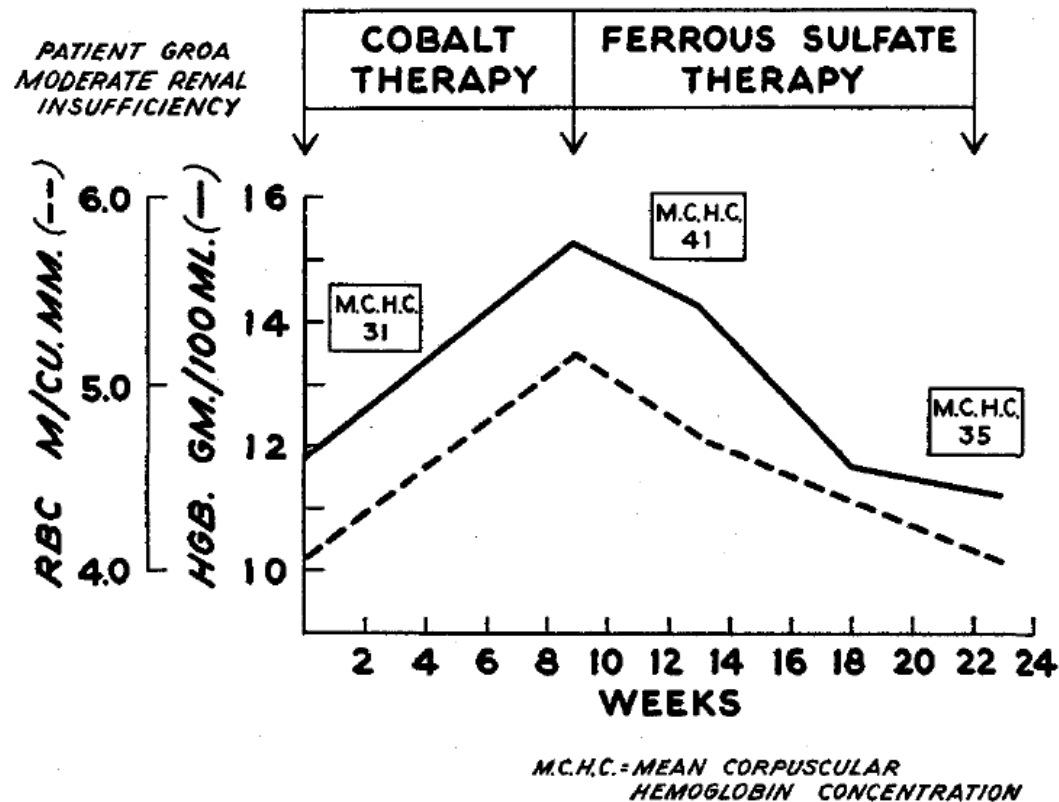


Ричард Брайт  
1789-1858



Сэр Роберт Кристисон  
1797-1882

# Сомнительный путь: кобальт в коррекции анемии при ХБП



И не только анемии...



Вплоть до конца 1960-х годов для сохранения «пивной шапки» нередко применяли хлорид кобальта. В дальнейшем выяснилась связь хлорида кобальта с развитием специфического поражения сердечной мышцы — кобальтовой кардиомиопатии

# Путь поиска безопасных целевых значений

NKF-DOQI	1997	Целевой уровень Hgb 11–12 г/дл
FDA	2007	Предупреждение («Black box») о поддержании Hgb у пациентов с ХБП на уровне 10–12 г/дл
ERBP	2010	Целевой Hgb 11–12 г/дл для пациентов с ХБП, не превышать 13 г/дл
FDA	2011	Удален целевой диапазон 10–12 г/дл; рекомендовано использование самой низкой дозы ЭПО, чтобы уменьшить потребность в гемотрансфузиях
KDIGO	2012	Для пациентов с ХБП с концентрацией Hgb $\geq 10,0$ г/дл не следует начинать терапию ЭПО. Верхний целевой предел 11,5 г/дл. Индивидуализация терапии может быть необходима, т.к. у некоторых пациентов может быть улучшение качества жизни при концентрациях Hgb выше 11,5 г/дл, и они будут готовы принять риски
NICE	2015	Целевой уровень Hgb 10–12 г/дл
Renal Association	2017	Целевой уровень Hgb 10–12 г/дл

## 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 с кодами осложнений и ассоциированных состояний (при наличии) Z49.0/Z49.1/Z49.2/D63.8\*/E87.2/E87.5/E21.1/E83.3/ E83.5/E83.8/ N25.0/E89.2

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 2021 (пересмотр каждые 3 года)

- У большинства пациентов с ХБП С3-С5Д, получающих лечение почечной анемии ЭСС, мы рекомендуем поддерживать Hb в целевом диапазоне 100-120 г/л, избегая повышения Hb >120 г/л, с целью минимизации возможных неблагоприятных эффектов, связанных с повышением Hb [33,339-344].

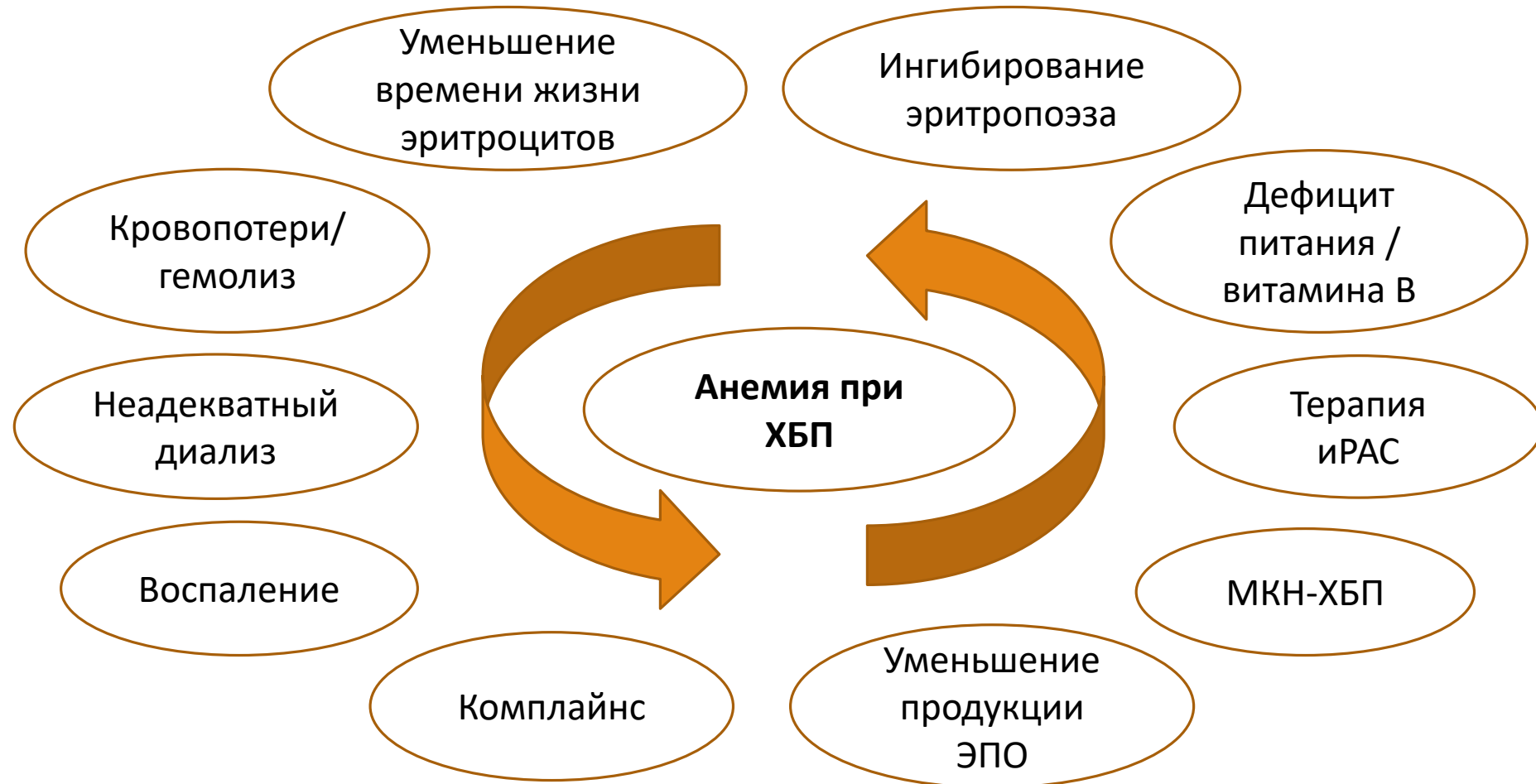
**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

*У пациентов высокого риска, с СД, злокачественными новообразованиями, ОНМК, неишемическим поражением сердца, тяжелым поражением периферических сосудов, осложненным сосудистым доступом и недостаточным ответом на терапию, целевой диапазон может быть снижен до 100-110 г/л [342,347-351].*

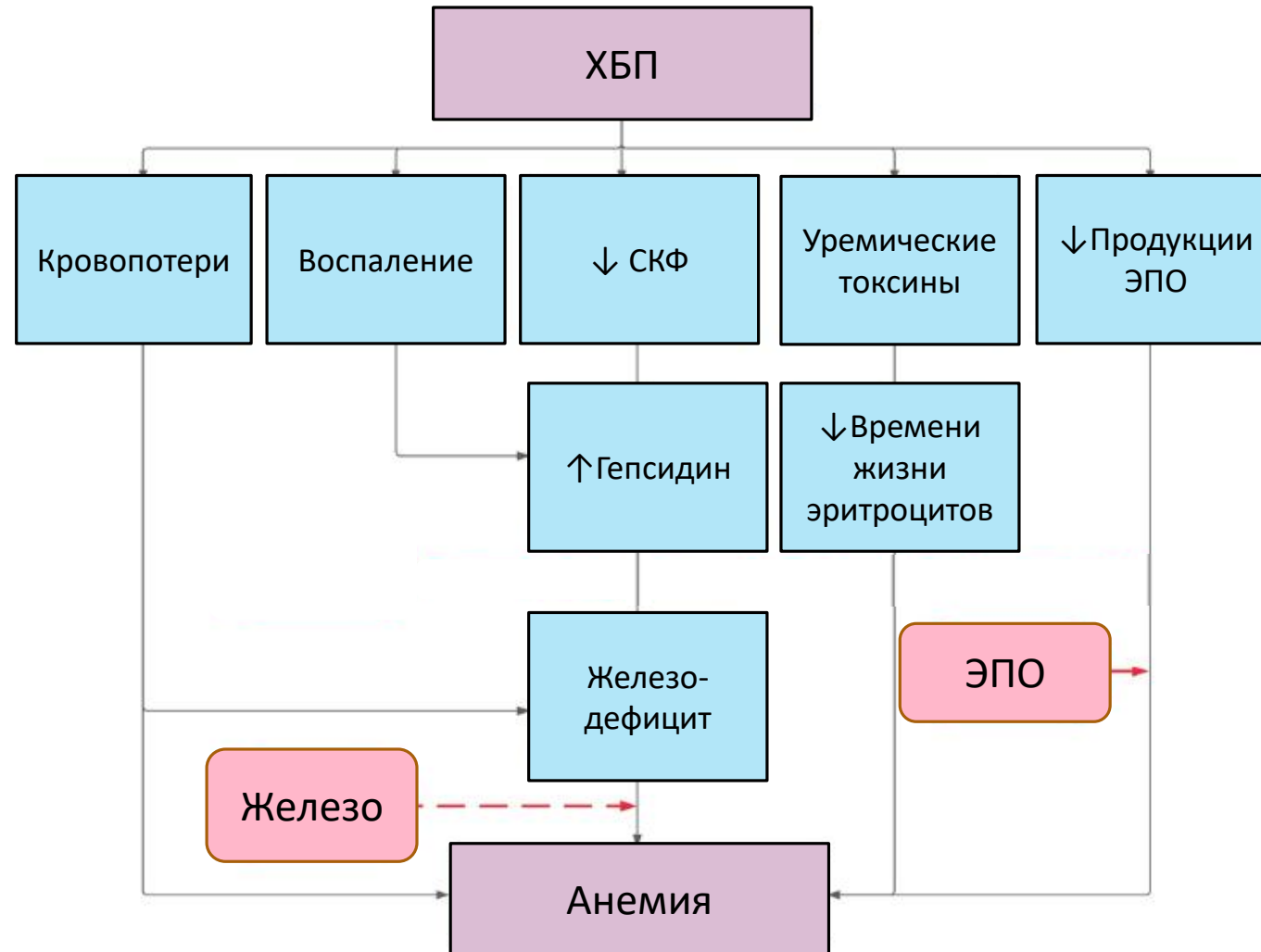
- У отдельных пациентов с ХБП С3-С5Д и анемией мы рекомендуем рассмотреть возможность достижения уровня Hb 120-130 г/л с целью повышения качества жизни [340,352].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

# Комплекс факторов, приводящих к развитию и прогрессированию анемии при ХБП



# Основные пути коррекции анемии при ХБП



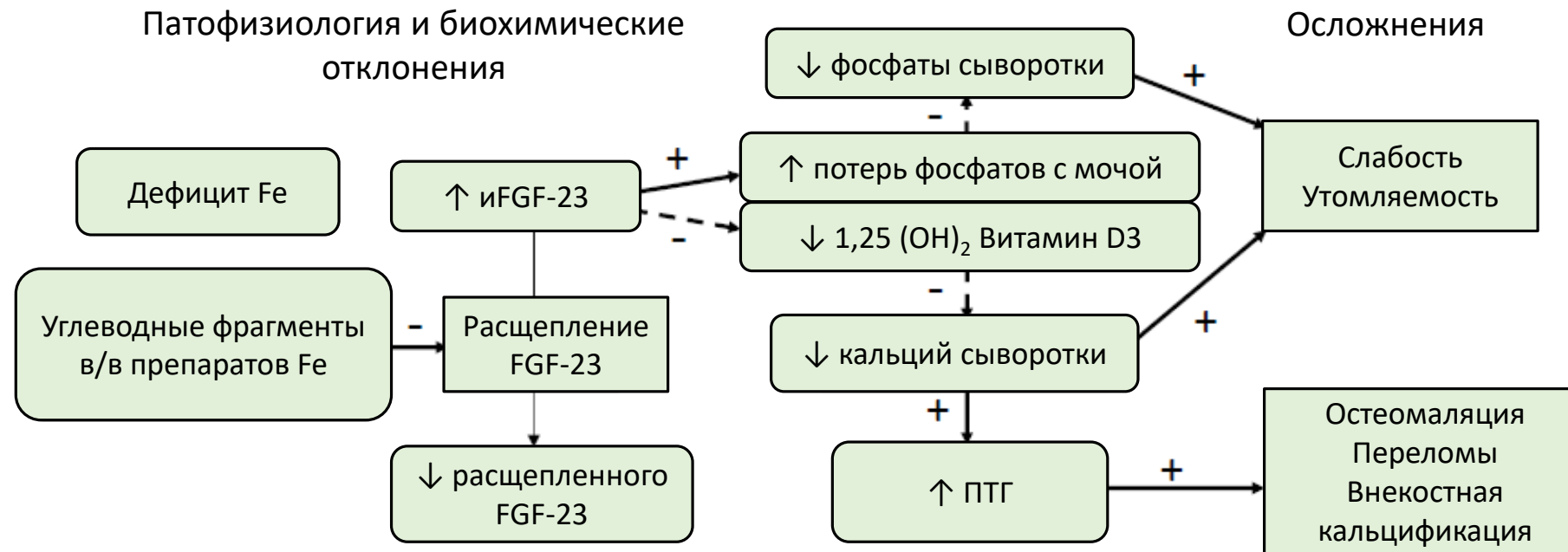


# Великий железный путь

---



# Потенциальное осложнение терапии в/в железом: бН синдром



**Синдром бН:** Высокий уровень FGF-23, гипофосфатемия, гиперфосфатурия, гиповитаминоз D, гипокальциемия, вторичный гиперпаратиреоз

# Pro и Cons парентеральных препаратов железа

Препарат	Pro	Cons
<b>Декстран железа</b>	Низкая стоимость, возможно 1 г в 1 дозе (off label), низкий риск синдрома 6Н	Высокий риск гиперчувствительности, требуется тестовая доза, требуется 1,5 ч инфузии и наблюдения
<b>Глюконат железа</b>	Низкий риск тяжелой гиперчувствительности, низкая стоимость, низкий риск синдрома 6Н	Для введения 1 г требуется 4-8 доз, вводимых в течение 1 часа, риск гипотензии
<b>Сахарат железа</b>	Низкий риск тяжелой гиперчувствительности, низкая стоимость, низкий риск синдрома 6Н	Для введения 1 г требуется 3-5 доз
<b>Ферумокситол</b>	Низкая частота синдрома 6Н, для приема 1 г требуется 2 дозы	«Black box» о гиперчувствительности, более высокая стоимость
<b>Карбоксимальтоза железа</b>	Самая высокая общая одобренная доза в США (1,5 г в 2 введения), низкий риск тяжелой гиперчувствительности	Самая высокая частота синдрома 6Н/гипофосфатемии, более высокая стоимость
<b>Деризомальтоза железа</b>	1 г в 1 дозе одобрена в США, низкий риск тяжелой гиперчувствительности	Гипофосфатемия (4%), более высокая стоимость, ограниченная доступность
<b>Цитрат пирофосфата железа</b>	Низкий риск гиперчувствительности при введении через диализат, низкий риск синдрома 6Н	Только пациенты, находящиеся на ГД; для поддержания уровня железа, а не восполнения; риск гипотонии

## Хроническая болезнь почек (ХБП)

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:

со здоровьем: N18.1/N18.2/N18.3/N18.4/N18.5/N18.9 с кодами осложнений и ассоциированных состояний (при наличии) Z49.0/Z49.1/Z49.2/D63.8\*/E87.2/E87.5/E21.1/E83.3/ E83.5/E83.8/ N25.0/E89.2

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 2021 (пересмотр каждые 3 года)

- Для коррекции ренальной анемии у пациентов с ХБП С3-С5Д мы рекомендуем лечение препаратами железа или их сочетанием с одним из препаратов группы «другие антианемические препараты» (эпоэтин альфа\*\*, эпоэтин бета\*\*, дарбэпоэтин альфа\*\*, метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета\*\*; далее – эритропоэз-стимулирующими средствами (ЭСС)) [312-314].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- У пациентов с ХБП С3-С5Д для достижения максимальной эффективности лечения почечной анемии мы рекомендуем определять дозы и частоту введения препаратов железа индивидуально с учетом лабораторной оценки запасов железа, уровня Hb и его динамики в ответ на терапию, применения ЭСС [128,129,142].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- У пациентов с ХБП С5Д и почечной анемией, мы рекомендуем проводить лечение препаратами железа с целью обеспечения и/или поддержания необходимого для эффективного эритропоэза пула железа (TSAT >20% или ферритин >200 мкг/л), увеличения или стабилизации Hb, повышения эффективности действия и/или снижения доз ЭСС [321-328].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

# Путь ЭПО: основные вехи

---



До 1989 – рутинные переливания крови

1989 – начало эры эритропоэтинов с внедрения ЭПО- $\alpha$

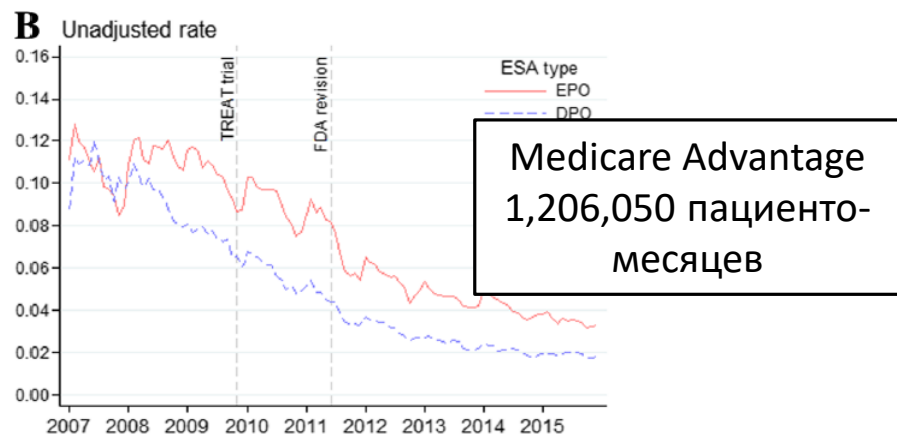
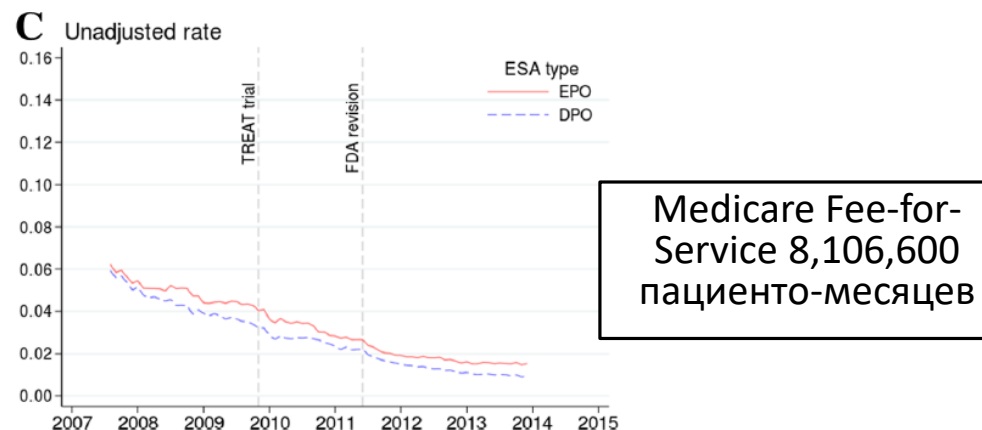
1990 – появление ЭПО- $\beta$

2001 – появление дарбэпоэтина- $\alpha$

2007 – появление CERA

2007 – появление биоаналогов

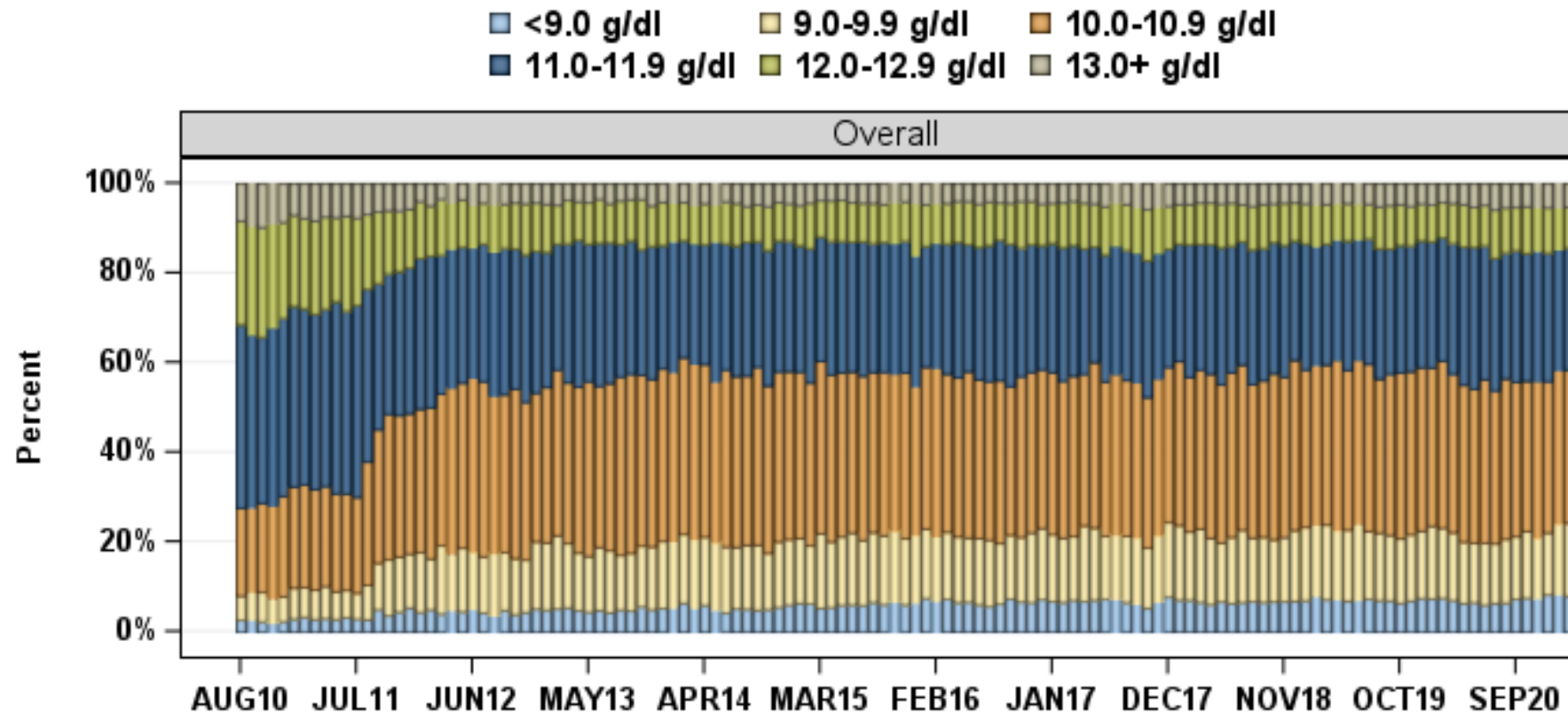
# Тернии на пути ЭПО: вопросы безопасности – снижение доз



TREAT – рост частоты инсультов и тромбозов в исследуемой группе (целевой Hgb 13 г/дл)

FDA – «black-box warnings» – рекомендация использовать самую низкую дозу ESA, необходимую для уменьшения потребности в переливании крови

# Снижение доз ЭПО → тенденции снижения уровня гемоглобина



# Потребность в ЭПО на додиализе



Распространенность анемии у взрослых с хронической болезнью почек в репрезентативной выборке населения Соединенных Штатов: анализ Национального опроса состояния здоровья и питания за 1999-2018 годы

Анемия при ХБП связана с прогрессированием почечной дисфункции, сердечно-сосудистыми осложнениями, увеличением риска смерти

## Методы



Национальный опрос состояния здоровья и питания (NHANES) 1999-2018



ХБП С3-5 (n = 2926)



Распространенность анемии

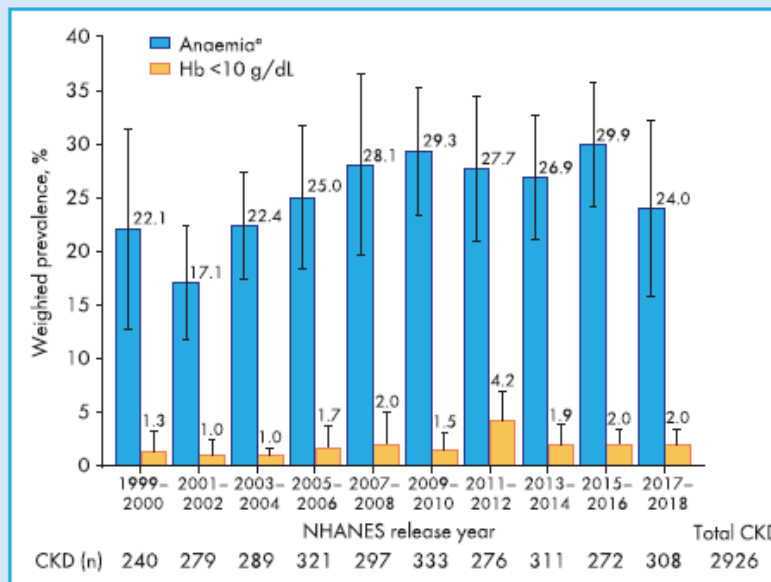
Женщины Hgb < 120 г/л  
Мужчины Hgb < 130 г/л

## Результаты

Взвешенная распространенность анемии ≈ **25%**

Это соответствует **4,5 миллион** людей с анемией при ХБП С3-5

Около **2%** участников имели Hgb < 100 г/л

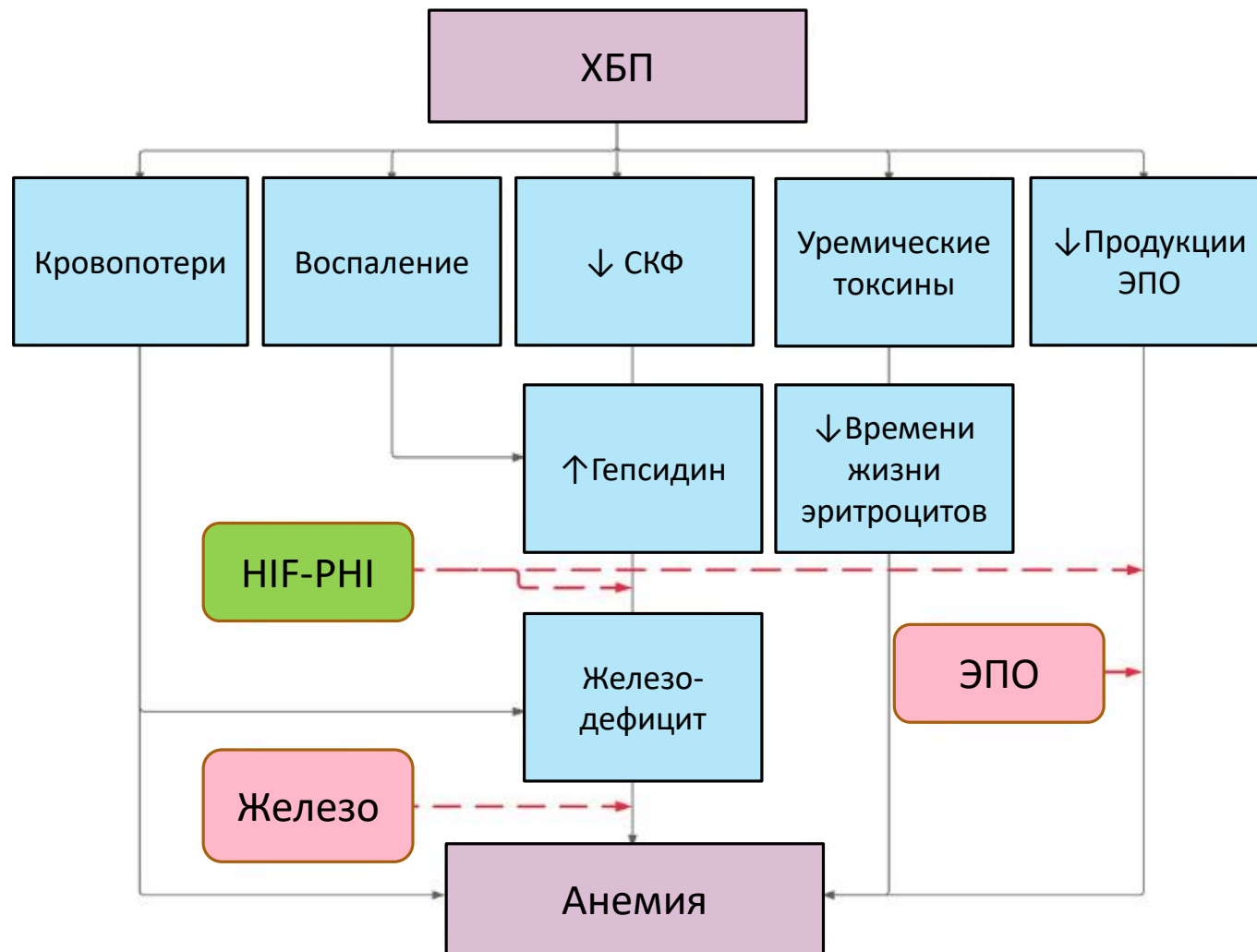


Выводы. В нашем анализе примерно 25% пациентов с ХБП С3-5 имели анемию, из которых **только 2% нуждались в ЭПО**

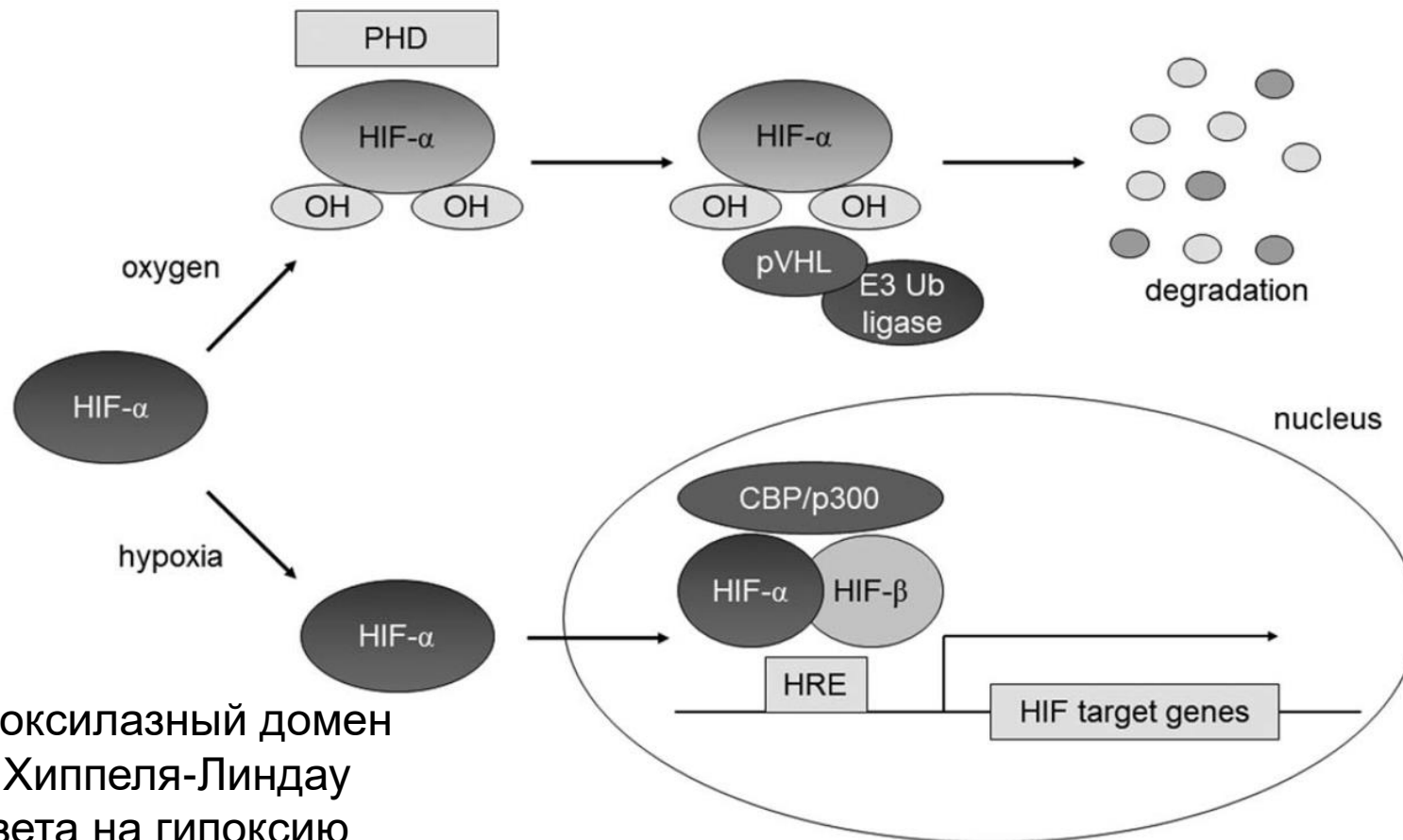
Kovesdy, C.P., et al.  
Clinical Kidney Journal (2022)  
@CKJsocial



# Новые пути в терапии анемии при ХБП

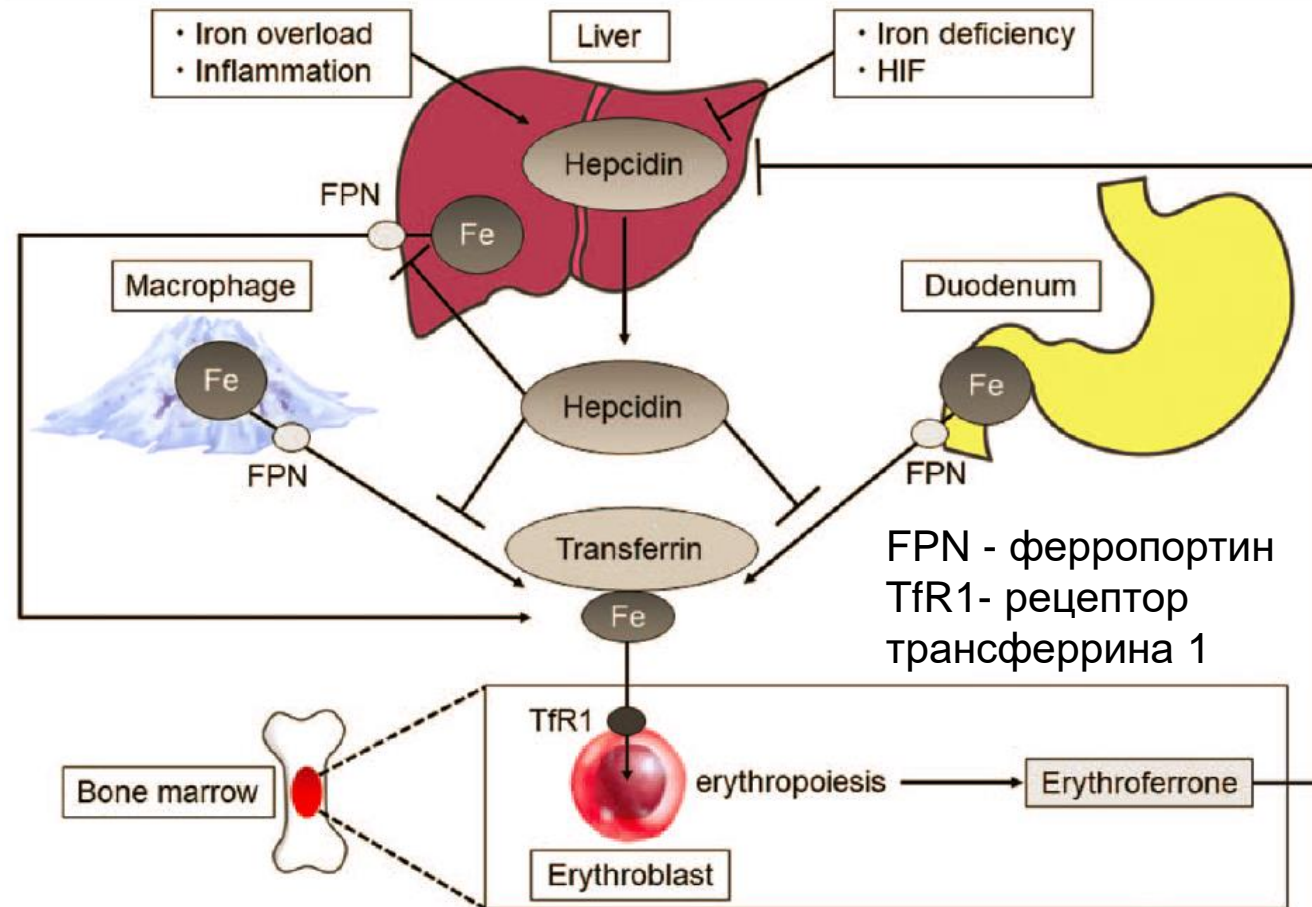


# Ингибиторы HIF-пролилгидроксилазы (стабилизаторы HIF): оптимальный путь в коррекции анемии?



PHD – пролилгидроксилазный домен  
pVHL – белок фон Хиппеля-Линдау  
HRE – элемент ответа на гипоксию

# Стабилизаторы HIF и путь железа



# Индивидуальные отличия ЭПО и стабилизаторов HIF – по результатам клинических исследований

Фактор	ЭПО	Стабилизаторы HIF
Перегрузка Fe	Возможно при высоких дозах железа и функциональном дефиците железа	Снижение уровня ферритина; снижение доз в/в железа
Уровень ЭПО	Высокий	Низкий
Воспаление	Только высокие дозы	Доза не зависит от СРБ
Холестерин	Нет эффекта	Снижение
Тип	Биологический	Химический
Цена	Потенциально дороже	Потенциально дешевле
Способ приема	П/к, в/в (сложно для ДД, ПД)	П/о (легко для ДД, ПД)
Хранение	В холодильнике	При комнатной температуре
Риск ПКА	Да	Нет
Гипертензия	Да	Нет
Долгосрочная эффективность и безопасность	Подтверждена	Неизвестна

# Первое одобрение стабилизатора HIF – роксадустат

---

Drugs

<https://doi.org/10.1007/s40265-019-01077-1>

ADISINSIGHT REPORT

## Roxadustat: First Global Approval

Sohita Dhillon<sup>1</sup>

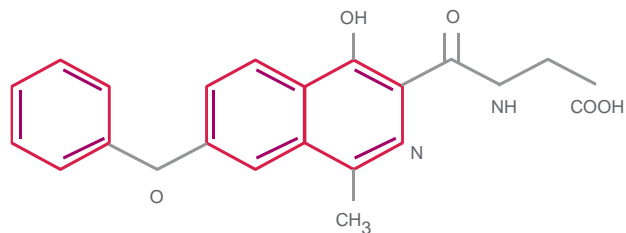
В Китае: Ai Rui Zhuo<sup>®</sup>

Published online: 25 February 2019

© Springer Nature Switzerland AG 2019

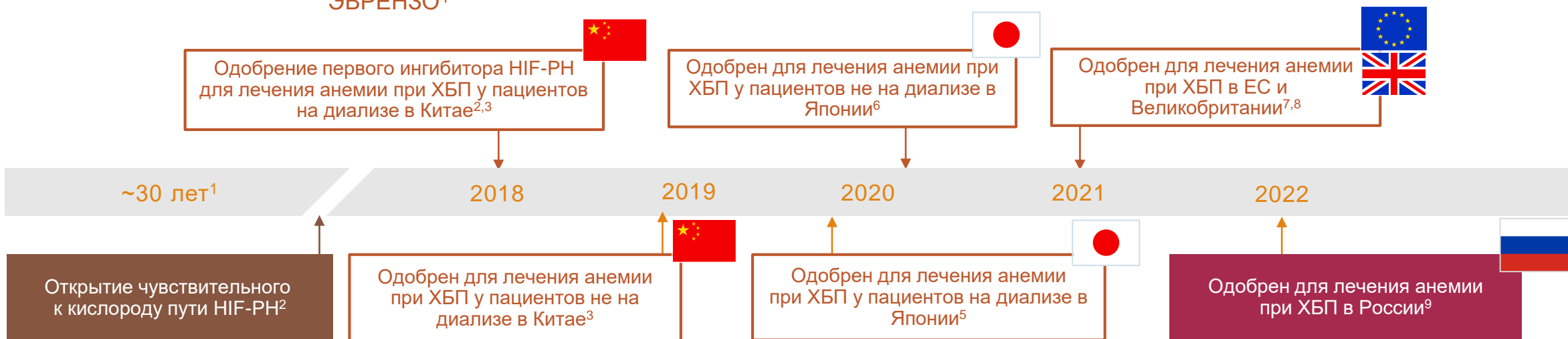


# ЭВРЕНЗО — первый принципиально новый по механизму действия препарат для терапии анемии при ХБП за почти 30 лет с момента появления ЭСС<sup>1</sup>



ЭВРЕНЗО<sup>4</sup>

Первый препарат нового класса для терапии анемии при ХБП за ~30 лет с момента появления ЭСС<sup>4,9</sup>

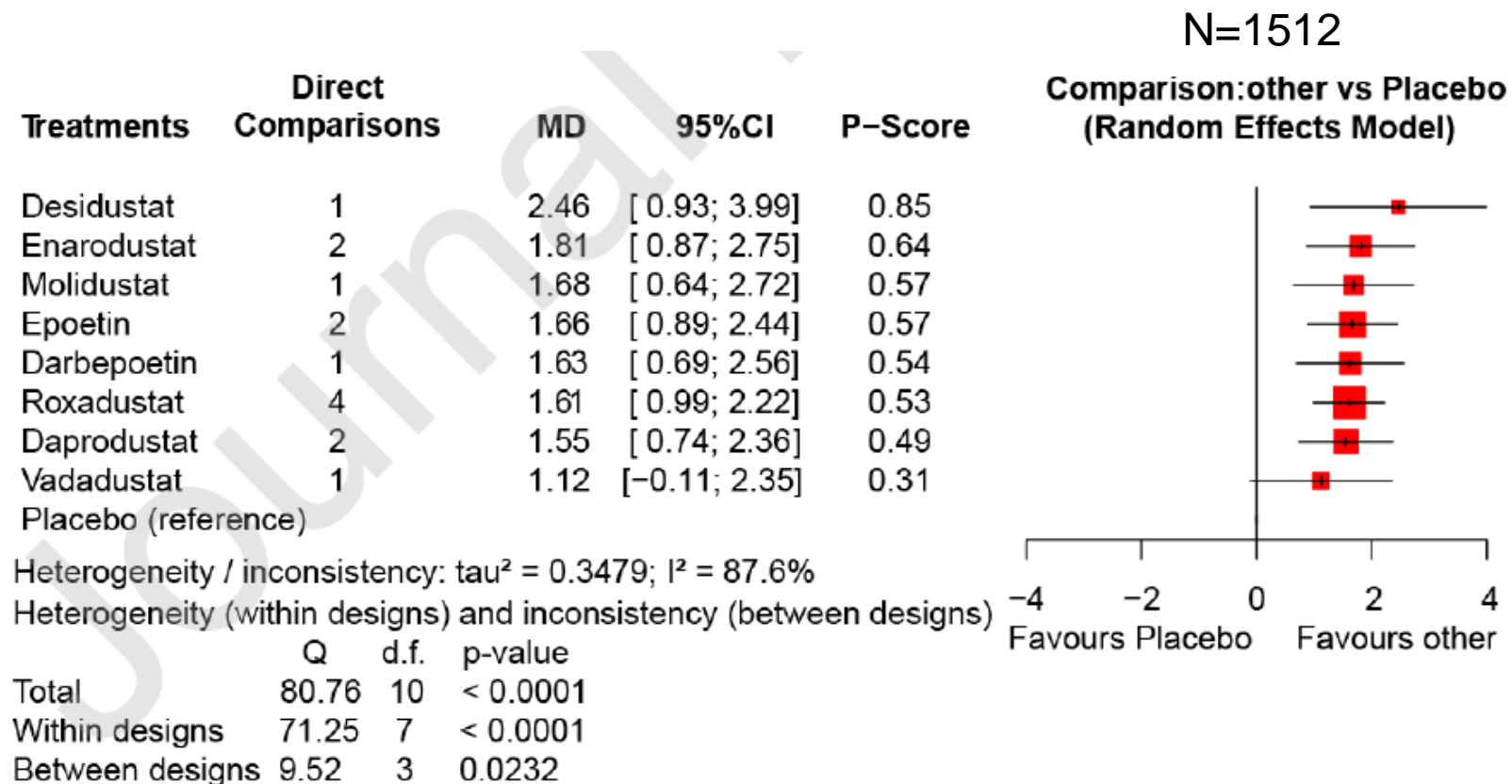


ХБП - хроническая болезнь почек; ЭСС – эритропоэтин стимулирующие средства; EMA - Европейское агентство по лекарственным средствам; ЕС - Европейский союз; HIF-PH - индуцируемый гипоксией фактор пролилгидроксилазы;

1. Babitt JL, et al. J Am Soc Nephrol. 2012;23:1631-4; 2. Haase VH. Exp Cell Res. 2017;356:160-5; 3. Li ZN, et al. Kidney Dis. 2020;6:65-73; 4. NCBI (2021). PubChem Compound Summary for CID 11256664, EVRENZO. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/EVRENZO> [Last accessed January 2022]; 5. Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. <https://www.pmda.go.jp/files/000234811.pdf> [Last accessed January 2022]; 6. Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. <https://www.pmda.go.jp/files/000242574.pdf> [Last accessed January 2022]; 7. EMA. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrenzo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrenzo-epar-product-information_en.pdf) [Last accessed January 2022]; 8. EMC. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/12835/smpc#ORIGINAL> [Last accessed January 2022]. 9. РУ ЛП-007968 от 21.03.2022, grls.rosminzdrav.ru

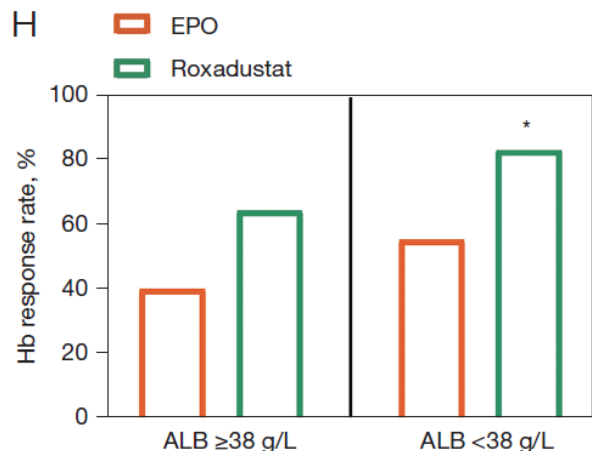
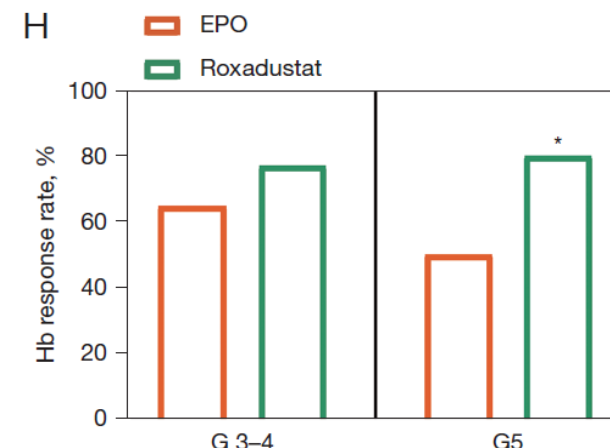
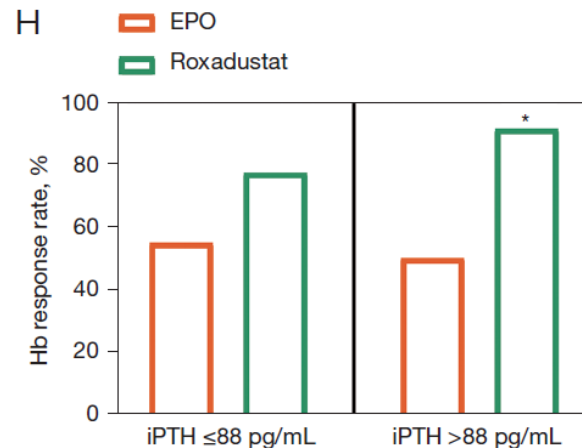
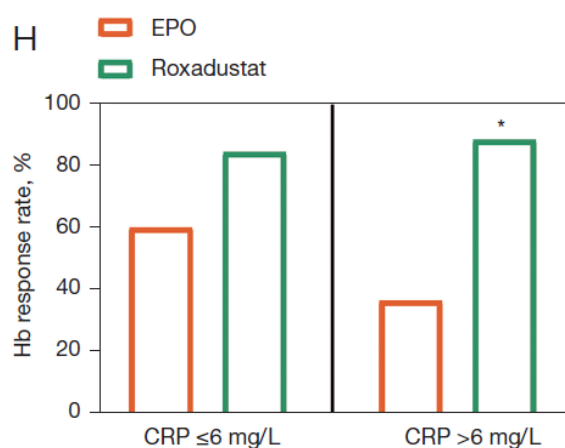
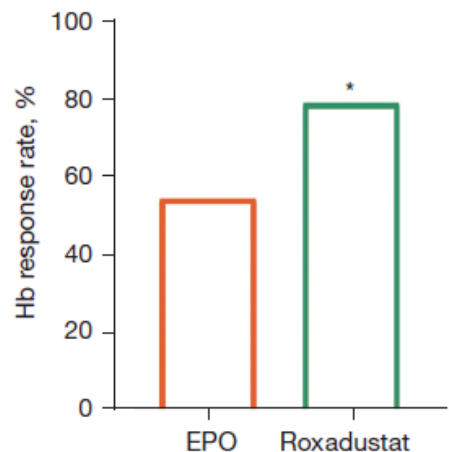
# Эффективность стабилизаторов HIF на додиализных стадиях ХБП

Графики сетевого метаанализа всех исследований эффективности повышения уровня гемоглобина



# Роксадустат vs ЭПО у пациентов с диабетической нефропатией

N=122, n=61 – роксадустат (29 ХБП С5д), n=61 – ЭПО (27 ХБП С5д)



**Вывод авторов:** роксадустат столь же эффективен у пациентов с диабетической нефропатией, как ЭПО

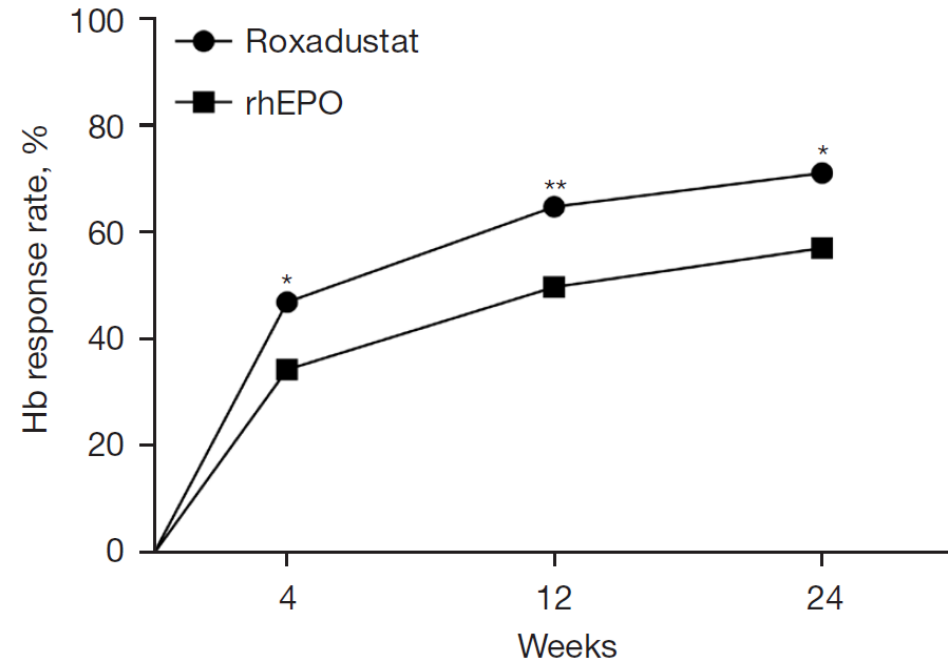
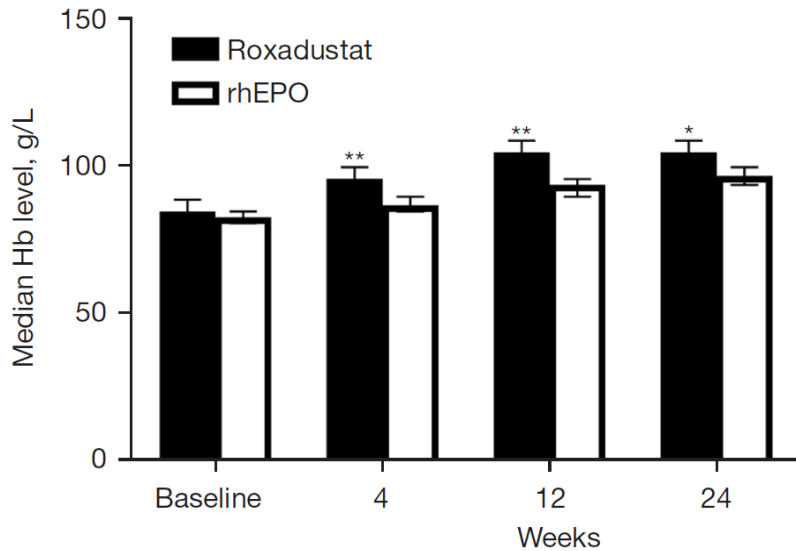
**...однако...**

Лучший ответ на лечение у больных с воспалением, высоким ПТГ, продвинутыми стадиями ХБП, гипоальбуминемией



# Роксадустат vs ЭПО у «наивных» пациентов с ХБП С5

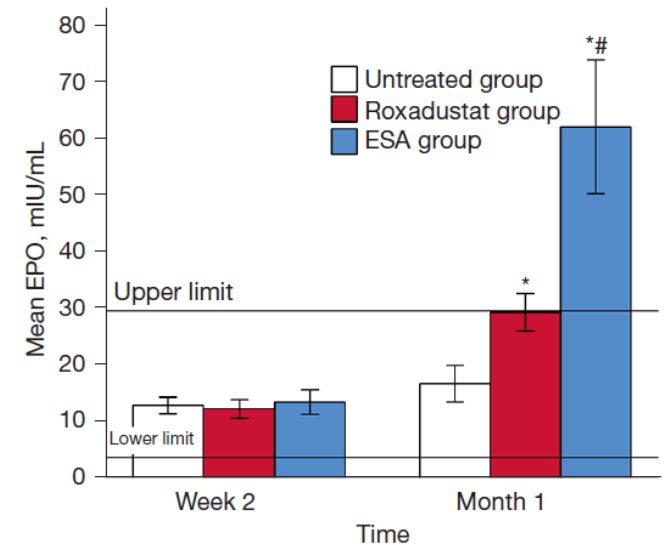
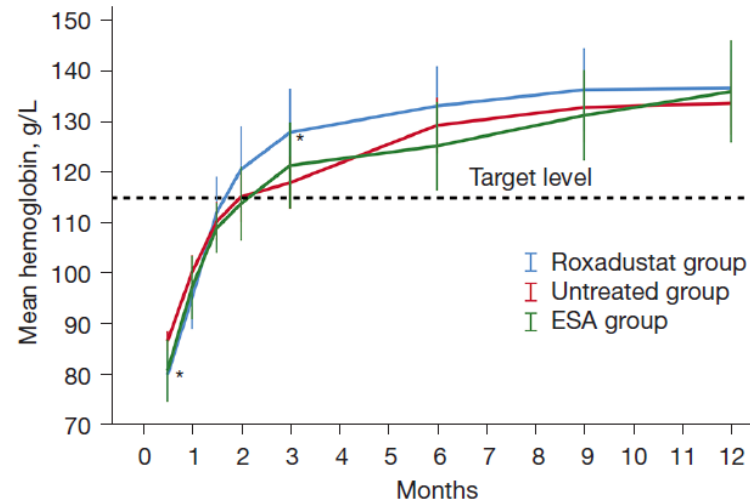
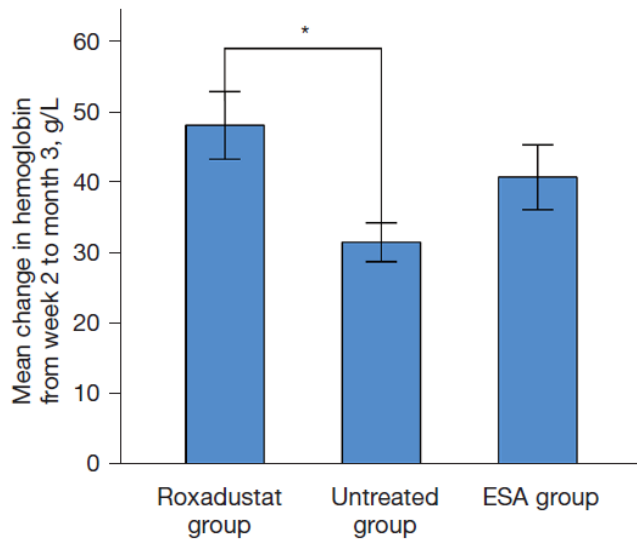
N=790, роксадустат n=95, ЭПО n=695



**Вывод авторов:** Это ретроспективное исследование продемонстрировало, что пероральный прием роксадустата улучшал уровень гемоглобина в большей степени, чем rhEPO, у пациентов с ХБП и анемией

# Роксадустат vs ЭПО у посттрансплантационных пациентов

N=57, роксадустат n=22, ЭПО n=13, без терапии n=22



**Вывод авторов:** Применение роксадустата у реципиентов ПТ с ранней посттрансплантационной анемией может эффективно и безопасно повышать уровень Hb за счет усиления выработки эндогенного ЭПО и улучшения утилизации железа. Для проверки наших результатов необходимы дальнейшие рандомизированные исследования с большим размером выборки

# Роксадустат: знаем ли мы все ответы?

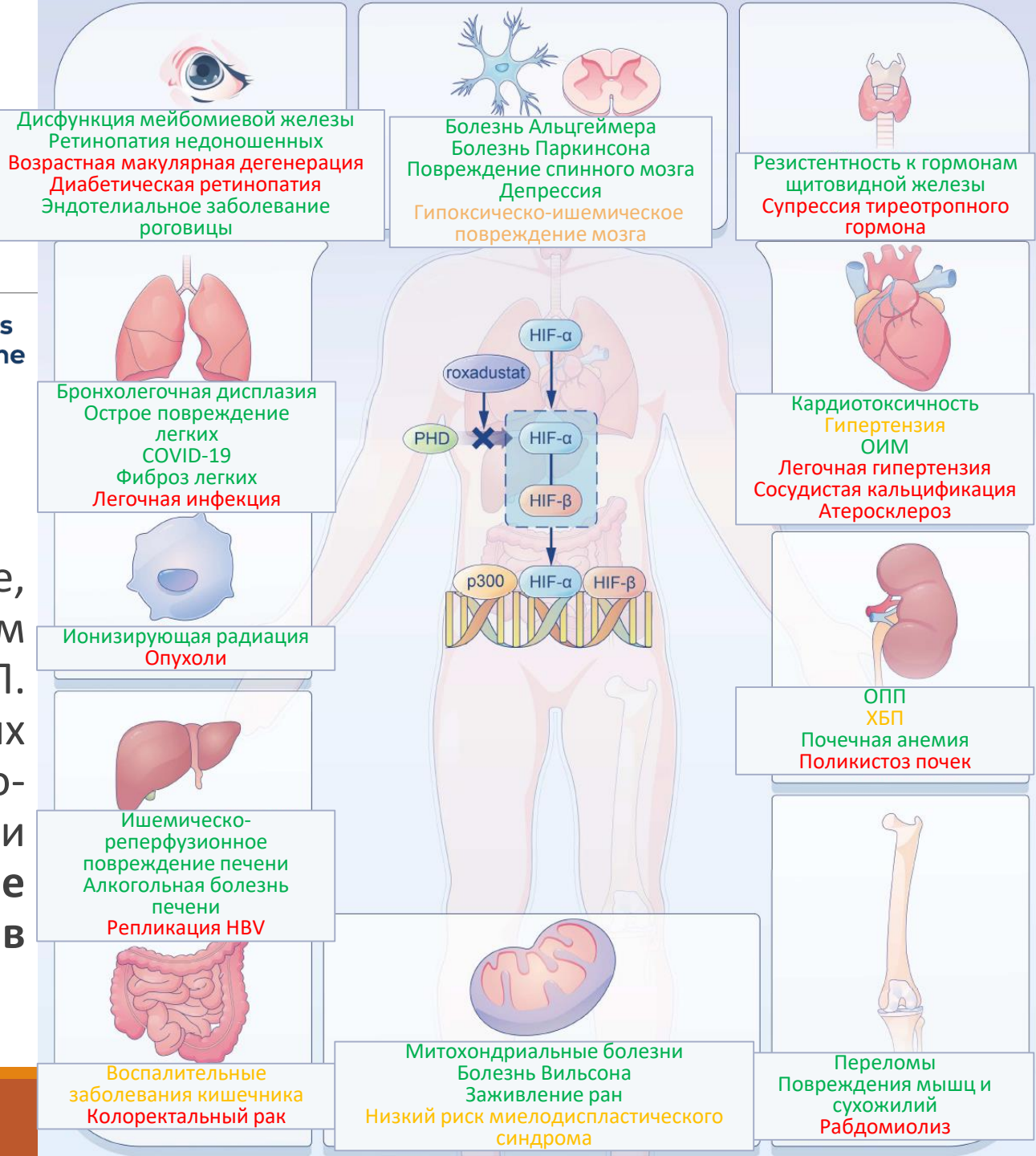
REVIEW

 Biomolecules  
& Biomedicine

## Roxadustat: Do we know all the answers?

Qiu-Yu Li <sup>1</sup>, Qian-Wen Xiong <sup>1</sup>, Xuefeng Yao <sup>2</sup>, Fei Liu <sup>1</sup>, Xiaoxiao Tang <sup>1</sup>, Haidong Fu <sup>1</sup>, Tong Tong <sup>2</sup>, Jianhua Mao <sup>1</sup>, and Wan-Xin Peng <sup>1\*</sup>

Роксадустат недавно был лицензирован в Китае, Чили, Южной Корее, Японии и Европейском союзе для лечения анемии, связанной с ХБП. Клинические испытания показали ряд побочных эффектов, включая влияние на сердечно-сосудистые заболевания, гиперкалиемию и инфекции. **Необходимо долгосрочное наблюдение для одобрения препарата в большем числе стран в будущем.**



# Применение ЭВРЕНЗО<sup>1</sup>



ЭВРЕНЗО следует принимать **три раза в неделю**, но дни приёма не должны идти подряд друг за другом

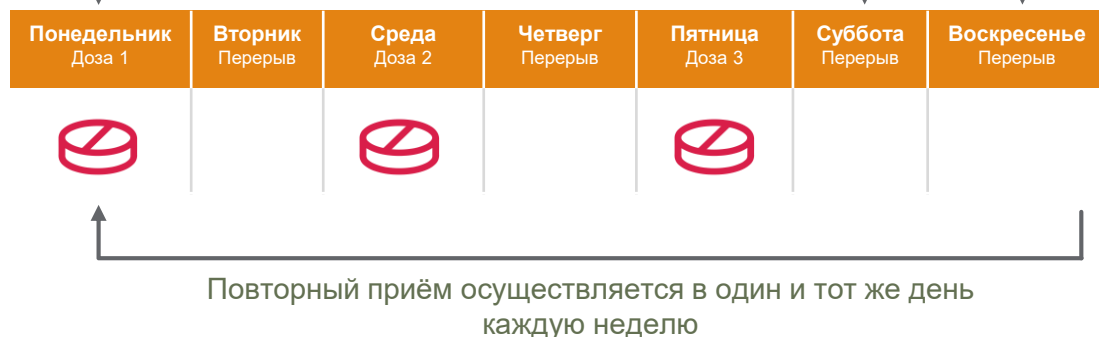


Таблетки ЭВРЕНЗО следует принимать внутрь независимо от приема пищи. Таблетки нужно проглатывать целиком, не разжевывая, не разламывая и не измельчая.

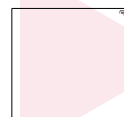
## Пример графика приёма

Пациенты могут выбрать те дни недели, которые им подходят

2-дневный перерыв совпадает с «выходными» в лечении



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.

HIF-PH- пролилгидроксилаза индуцируемого гипоксией фактора.

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

# Вместо заключения: пример постоянного влияния HIF

---



Средний уровень Hgb  
горцев – **190 г/л**

Средняя  
продолжительность  
жизни – **82 года**

# Поиск оптимального пути коррекции анемии при ХБП

---

