



коррекция анемии при ХБП: КОМПЛЕКСНЫЙ И ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД

ВИШНЕВСКИЙ К.А.

ЗАМ. ПРЕДСЕДАТЕЛЯ РДО, К.М.Н., ЗАВЕДУЮЩИЙ ОТДЕЛЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕМОДИАЛИЗА САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ ГБУЗ «ГОРОДСКАЯ БОЛЬНИЦА №15», Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

**II Клинико-индустриальный симпозиум «Современные технологии и
медикаментозные**

средства в нефрологии и диализе»

Москва, 10.09.2021

Доклад Вишневского К.А. Раскрытие конфликта интересов

«Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»

Представленный материал «Коррекция анемии при ХБП: комплексный и индивидуальный подход» подготовлен Константином Александровичем Вишневским при информационной поддержке АО «Р-Фарм», отражает личную точку зрения докладчика, которая может не совпадать с мнением компании-производителя

Доклад Вишневского К.А.

II Клинико-индустриальный симпозиум



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

«Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

Комплекс причин анемии при ХБП

Потенцирование анемии при ХБП:

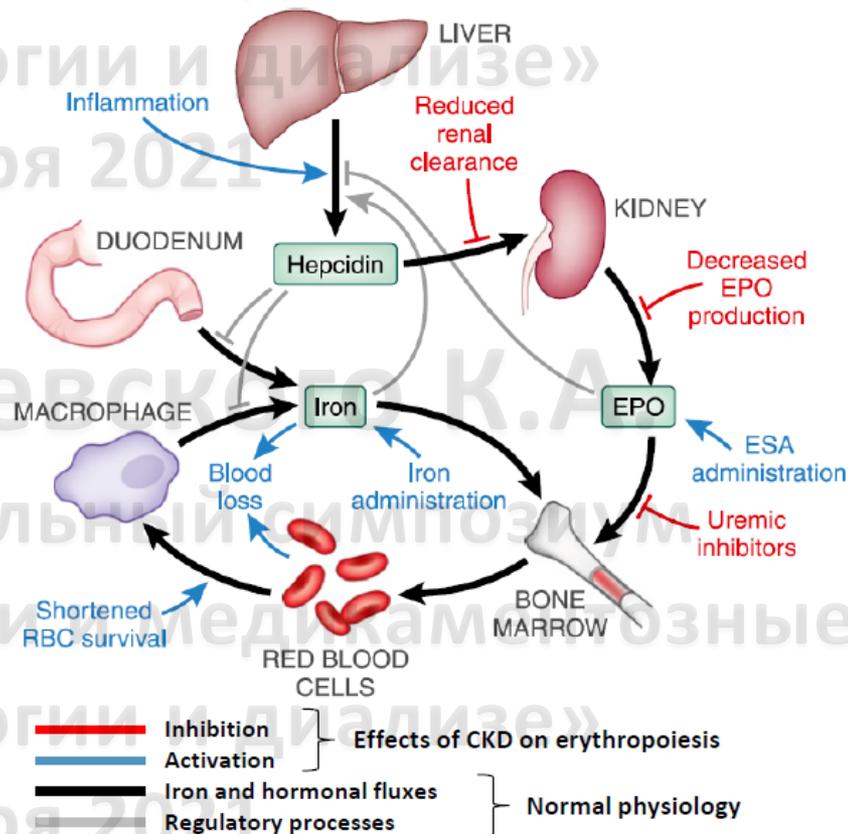
- Дисрегуляция продукции ЭПО
- Дисрегуляция метаболизма железа
- Провоспалительные состояния, включая «уремию» как таковую

У пациентов с прогрессированием ХБП:

- Уменьшение продукции ЭПО
- Ингибирование эритропоэза
- Уменьшение времени жизни эритроцитов
- Кровопотери

Повышение уровня гепсидина из-за уменьшения почечного клиренса и воспаления

- ограниченный по железу эритропоэз



В поисках комплексного решения: история ЭПО и не только

До 1989 – рутинные переливания крови

1989 – начало эры эритропоэтинов с внедрения ЭПО- α

1990 – появление ЭПО- β

2001 – появление дарбэпоэтина- α

2007 – появление CERA

2007 – появление биоаналогов

2019 – появление стабилизаторов HIF

10 сентября 2021

Комплексный подход: поиск 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)

10 сентября 2021

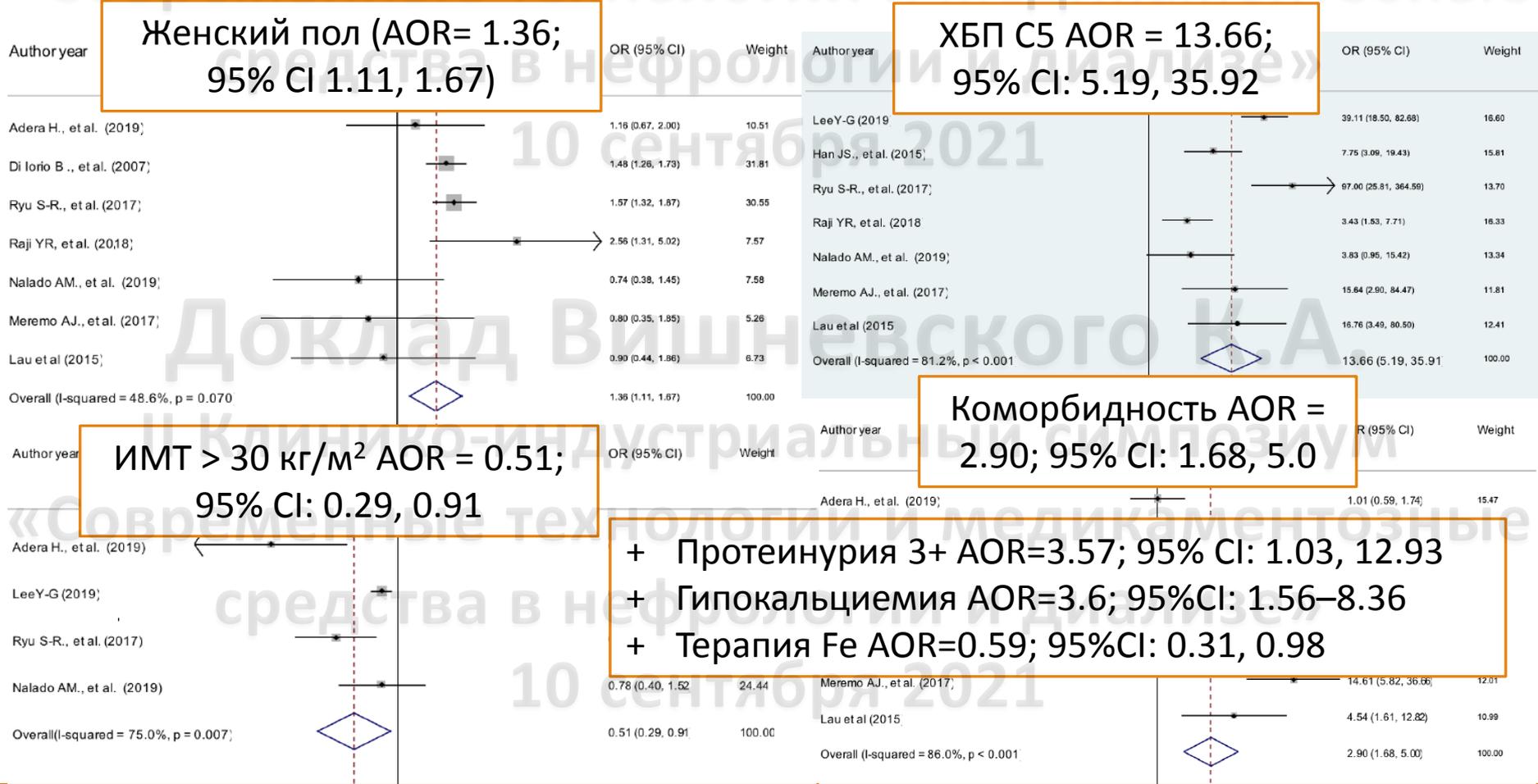
У пациентов высокого риска, с СД, злокачественными новообразованиями, ОНМК, ишемическим поражением сердца, тяжелым поражением периферических сосудов, осложненным сосудистым доступом и недостаточным ответом на терапию, целевой диапазон может быть снижен до 100-110 г/л [342,347-351].

- 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)

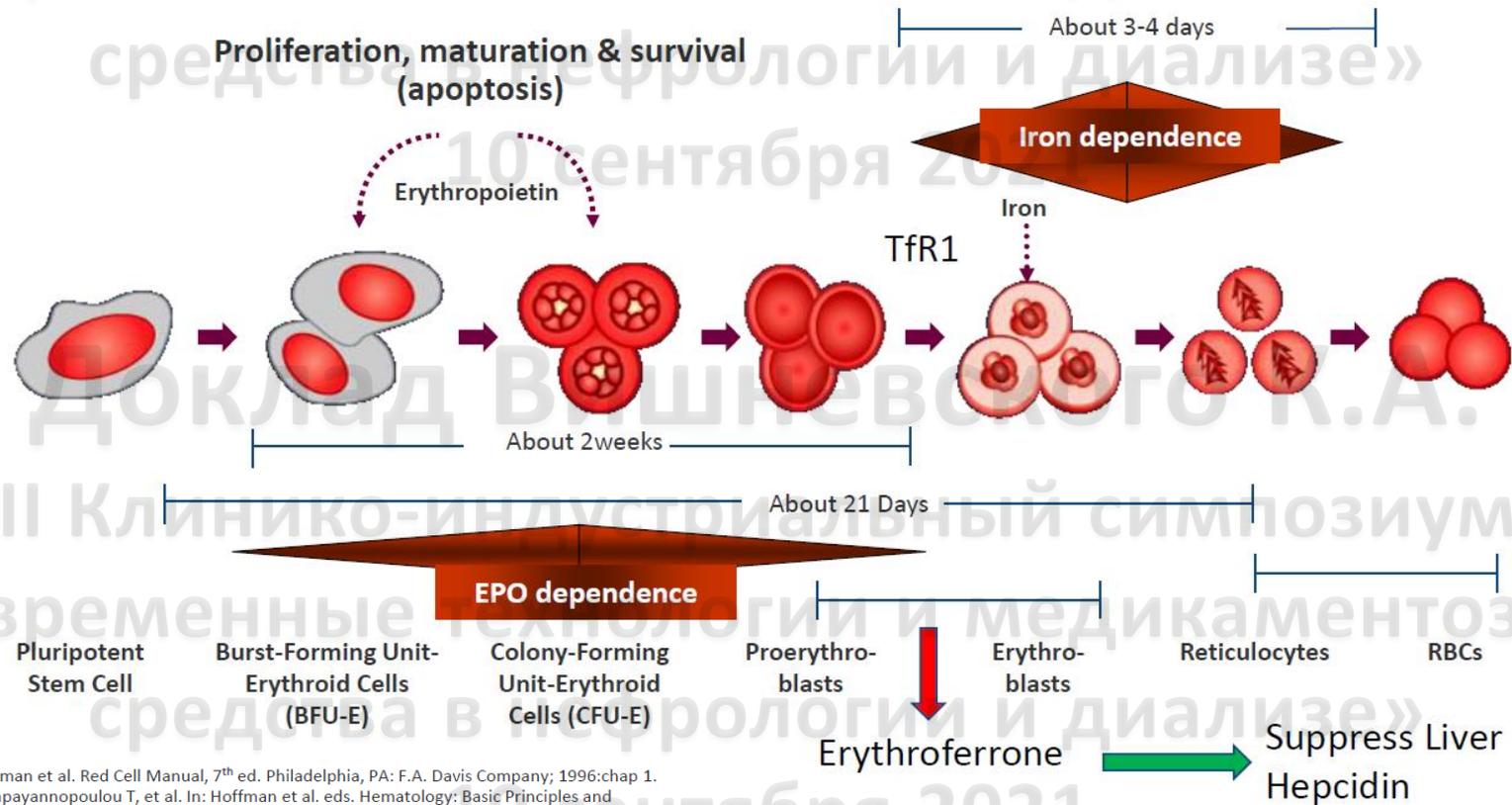
Индивидуальные риски анемии

28 работ, N= 24 008



- + Протеинурия 3+ AOR=3.57; 95% CI: 1.03, 12.93
- + Гипокальциемия AOR=3.6; 95%CI: 1.56–8.36
- + Терапия Fe AOR=0.59; 95%CI: 0.31, 0.98

Основные компоненты комплексной терапии: Fe + ЭПО



Hillman et al. Red Cell Manual, 7th ed. Philadelphia, PA: F.A. Davis Company; 1996:chap 1.
 Papayannopoulou T, et al. In: Hoffman et al. eds. Hematology: Basic Principles and Practice, 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005:chap 20. Brock. Iron Metabolism in Health and Disease. W.B. Saunders Co; 1994
 Kautz et al. (2014) Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Nat Genet. 46:678-84.

Доклад Вишневского К.А.

II Клинико-индустриальный симпозиум
Первостепенно: железо

«Современные технологии и медикаментозные

средства в нефрологии и диализе»



Доклад Вишневского К.А.

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные

средства в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

Высокая vs низкая доза в/в железа

РКИ

Смертность

Высокая: 400 мг в месяц и более

Низкая: меньше 200 мг в месяц

Инфекции

Обсервационные

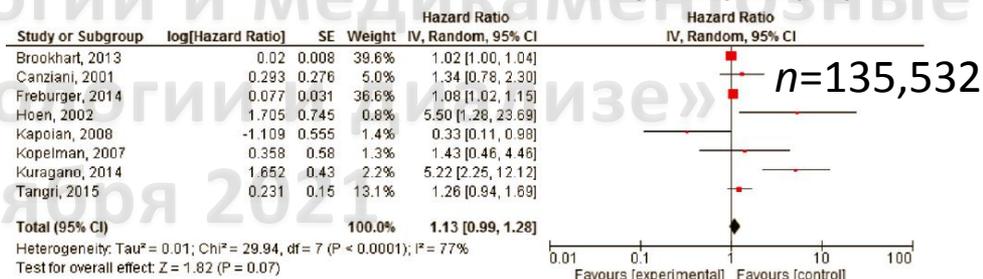
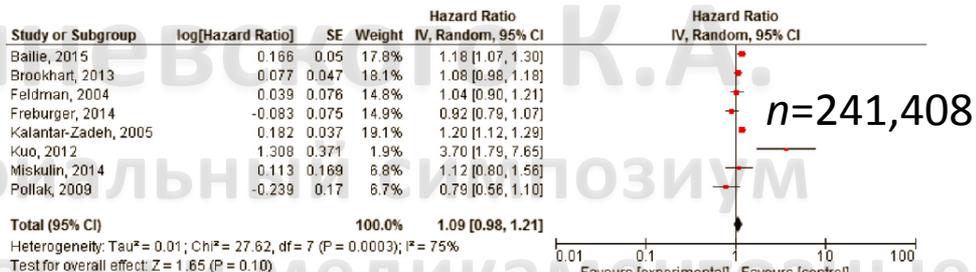
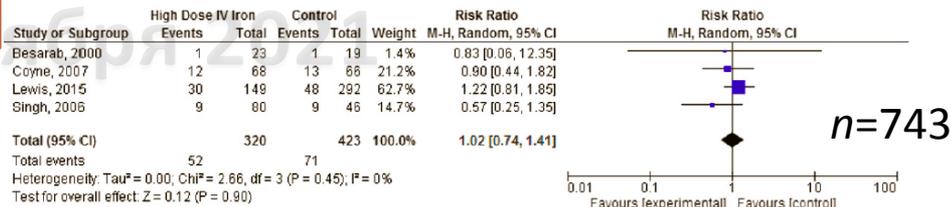
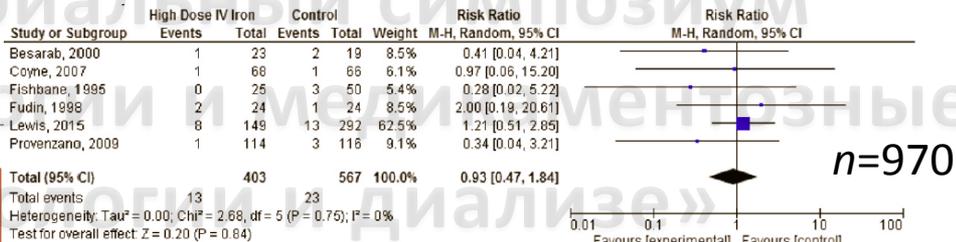
Смертность

Высокая: 200 мг в месяц и более

Низкая: меньше 200 мг в месяц

Инфекции

no
difference



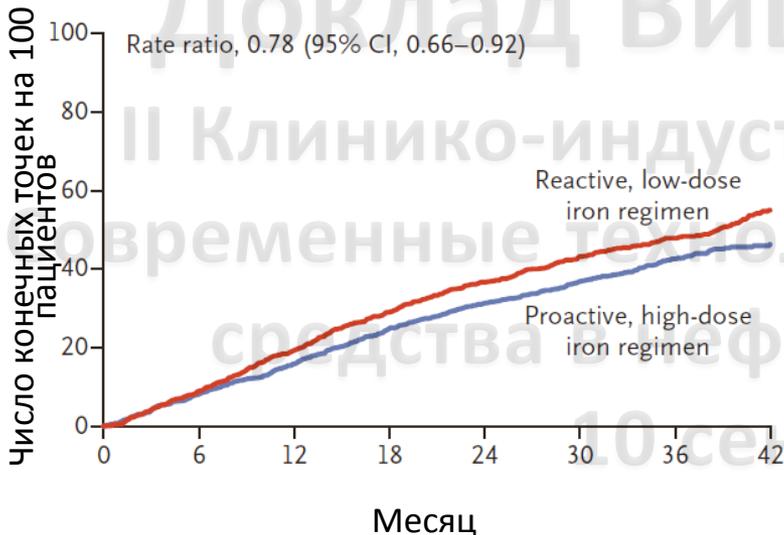
«Высокие» дозы в/в препаратов железа могут быть лучше низких

N=2141

Группа высоких доз (Proactive): 400 мг в месяц, верхние лимиты - FER=700 мкг/л, TSAT=40%

Высокая доза:
400 мг в месяц

Группа низких доз (Reactive): от 0 до 400 мг в месяц, нижние лимиты - FER=200 мкг/л, TSAT=20%



	Высокие дозы, N=1093	Низкие дозы, N=1048	Расчетный эффект лечения (95%ДИ)
Вторичные конечные точки - кол-во (%)	456 (20.6)	538 (26.1)	0.78 (от 0.66 до 0.92)
Доза ЭПО в месяц, IU	29,757 (от 18,673 до 48,833)	38,805 (от 24,377 до 60,620)	-7539 (от -9485 до -5582)

Fe: в поисках безопасной стратегии

N=13,249

Стратегия дозирования	Доза железа, мг	
	2 недели	Назначение
Болюс	>500	100 мг 10 сессий ГД подряд
Половина болюса	201-500	100 мг 5 сессий ГД подряд
Поддерж.	101-200	100 мг в неделю
Низкая поддерж.	1-100	25-50 в неделю
Нет	0	0

Strategy 4

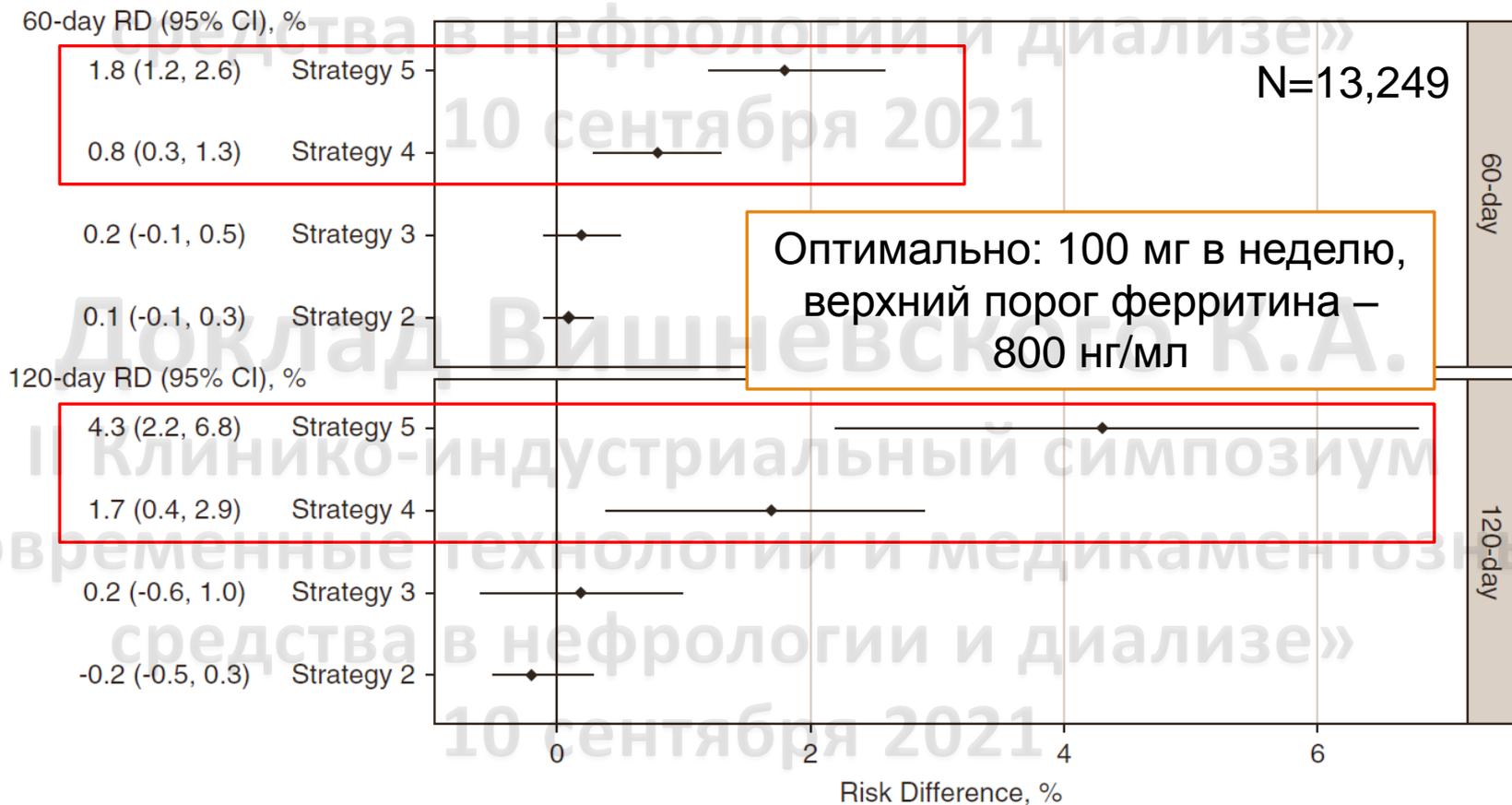
Strategy 5

<30	<800	800-1200	>1200
30-50	Bolus	Half bolus	None
>50	Low maintenance	Low maintenance	None
	None	None	None
<30	<1200		≥1200
30-40	Bolus		None
41-49	Half bolus		None
≥50	Maintenance		None
	None		None

Быстрое достижение
высокого уровня
ферритина и TSAT

Доклад Вишневского К.А.

Высокие дозы = увеличение риска смерти и инфекционных осложнений



Препараты железа.

перспективы

Новые пероральные препараты железа

Цитрат железа	Разрешен в США и Японии, нет в Европе
Мальтол железа	Одобен для применения у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника
Гем-полипептид железа	Ограниченные данные при ХБП
Липосомное (сукросомальное) железо	Ограниченные данные при ХБП

Новые парентеральные препараты железа

Ферумокситол	Разрешен в США (Feraheme), нет в Европе
Карбоксимальтоза железа	Разрешен в Европе (Ferinject) и в США (Injectafer)
Железа (III) гидроксид полиизомальтозат	Разрешен в Европе (Monofer)

Новые стратегии в терапии железодефицита

Цитрат пирофосфата железа (Triferric)	Приблизительно 7 мг железа вводят через диализат; одобрено только в США
Стабилизаторы HIF	Например, roxadustat, daprodustat, vadadustat, molidustat. 3 фаза клинических исследований
Антигепсидиновые стратегии	В клинических исследованиях

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)

- 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)

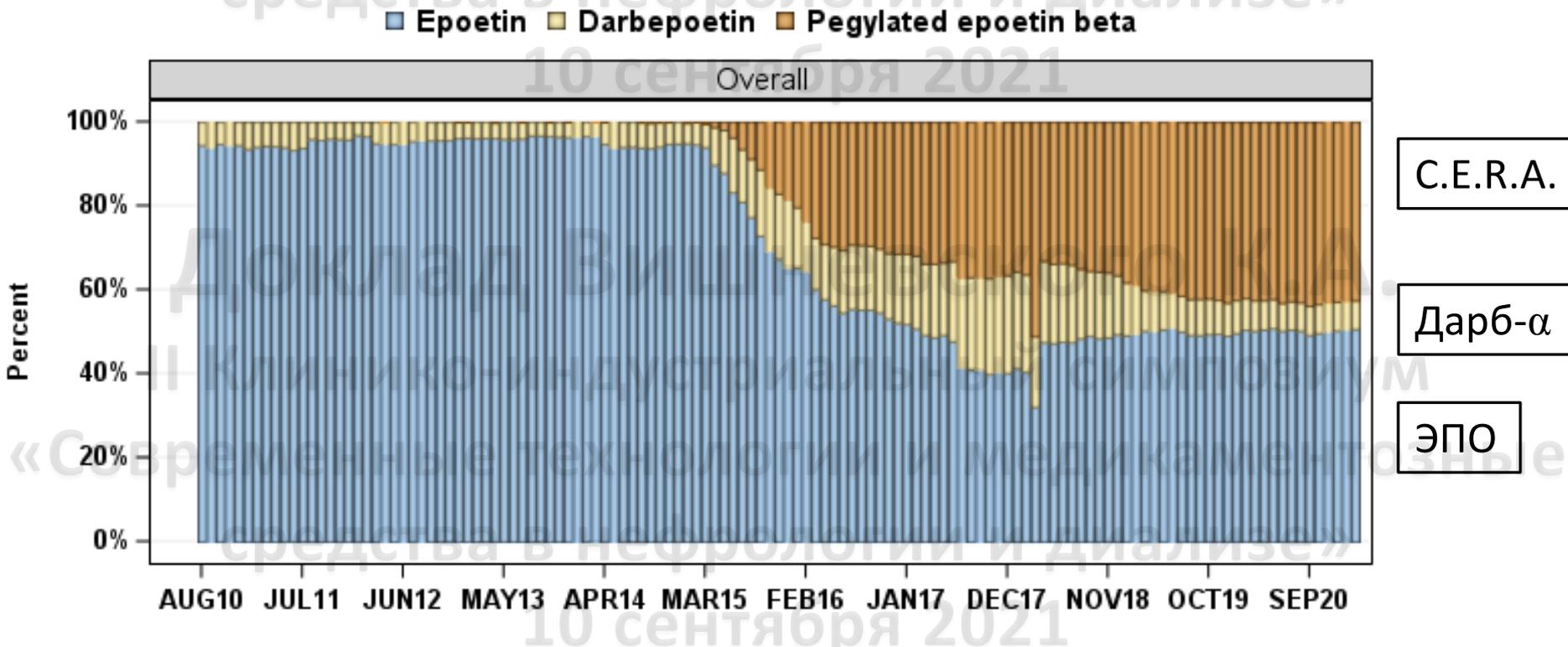
- У пациентов с ХБП С5Д и почечной анемией, мы рекомендуем проводить лечение препаратами железа с целью обеспечения и/или поддержания необходимого для эффективного эритропоэза пула железа (TSAT >20% или ферритин >200 мкг/л), увеличения или стабилизации Hb, повышения эффективности действия и/или снижения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

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

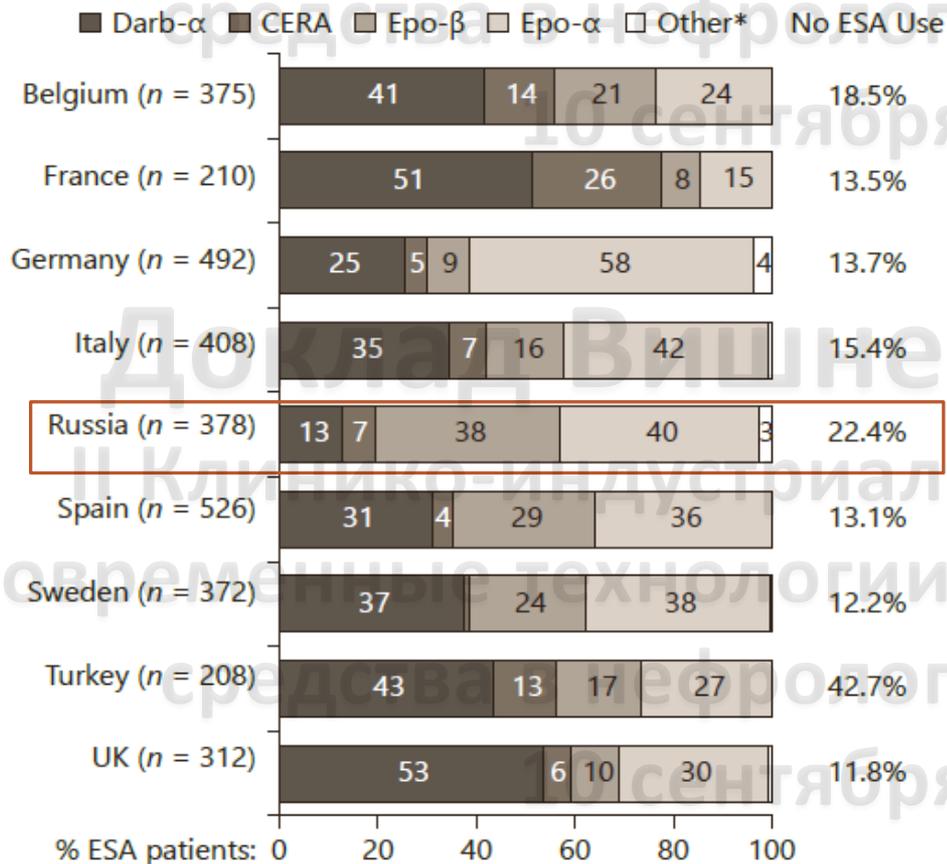
Необходимый элемент



Клинико-индустриальный симпозиум
«Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»



DORPPS 5 и ЭПО в Европе



Короткие ЭПО: от 22% (Франция) до 78% (Россия)

Дарб-α – от 13% (Россия) до 53% (UK)

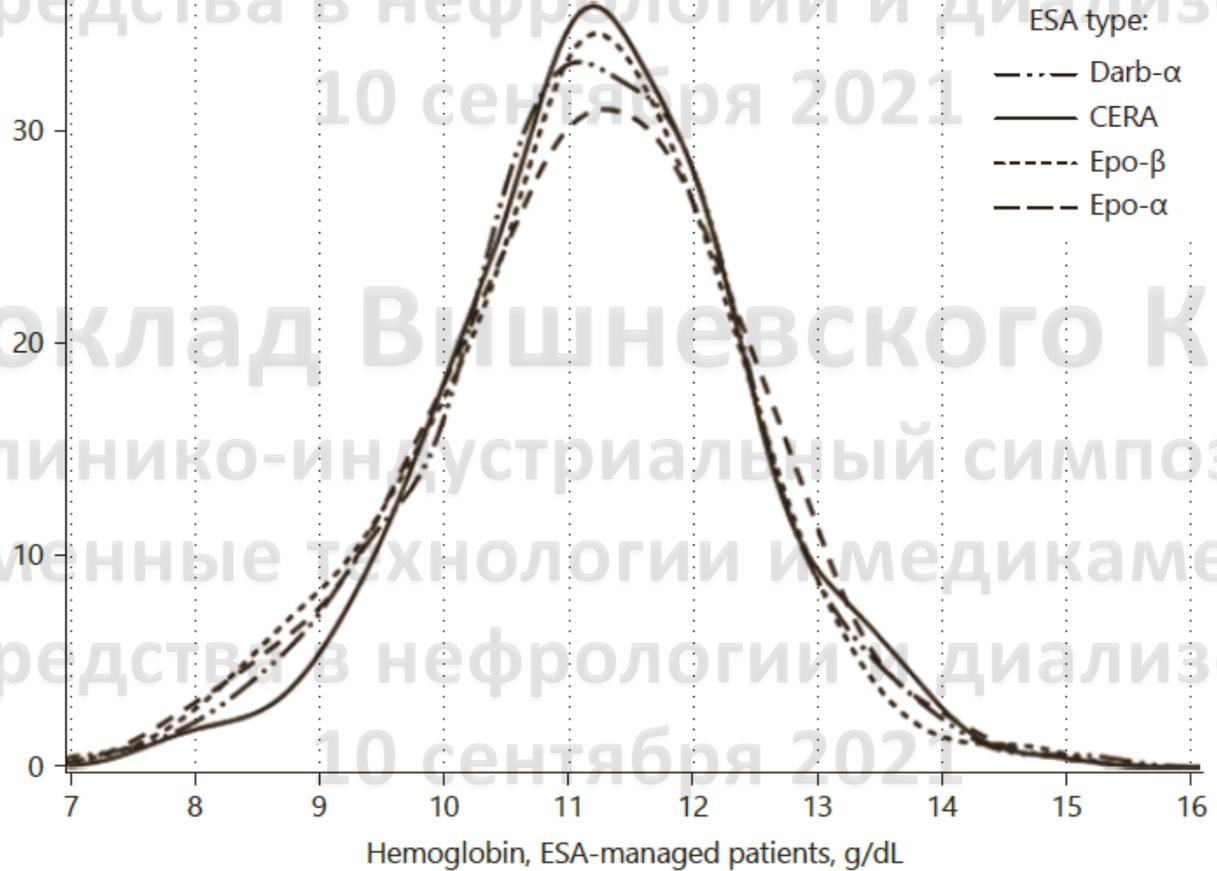
С.Е.Р.А. – от <3% (Швеция) до 26% (Франция)

Нет достоверной разницы в % пациентов с целевым уровнем Hgb на разных типах ЭПО

средства в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

Percentage of patients



Доклад Вишнеевского К.А.

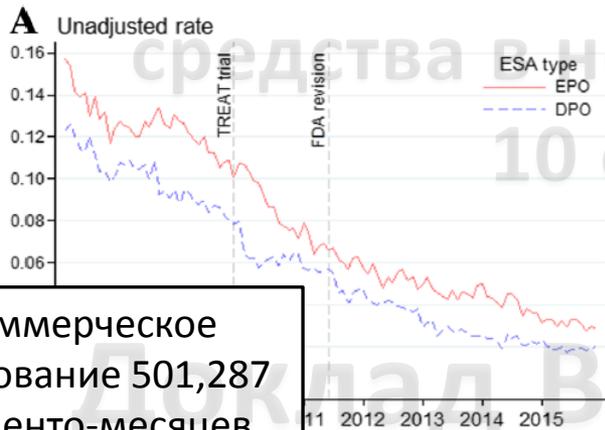
II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные

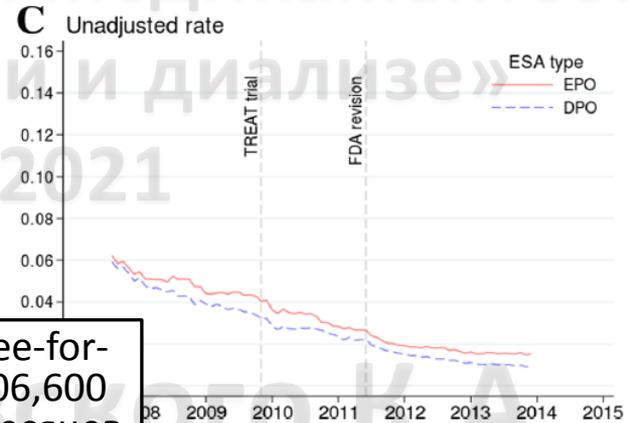
средства в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

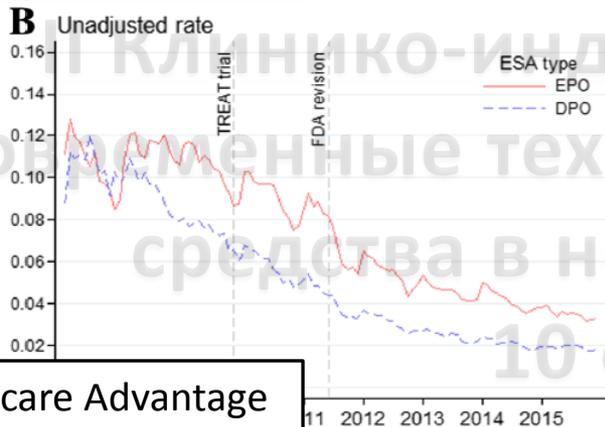
Индивидуальный подход к назначению ЭПО на основе комплекса доказательств



Коммерческое страхование 501,287 пациенто-месяцев



Medicare Fee-for-Service 8,106,600 пациенто-месяцев



Medicare Advantage 1,206,050 пациенто-месяцев

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

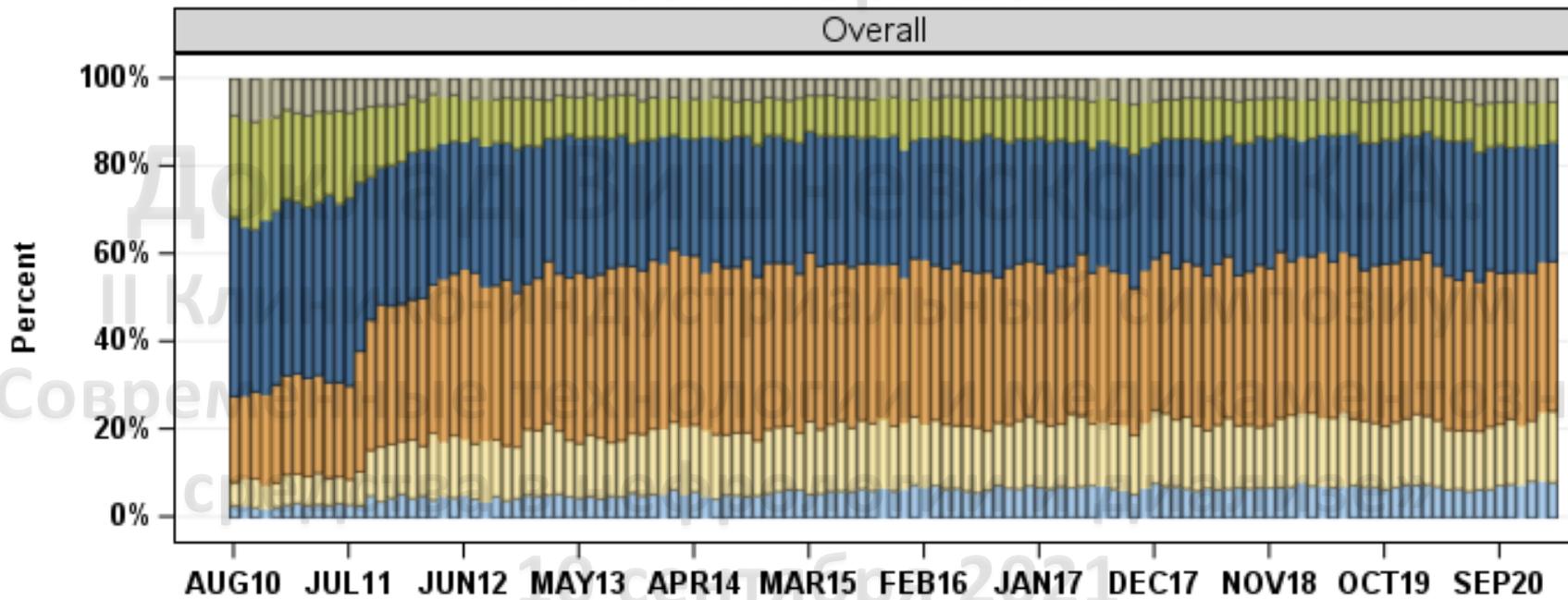
FDA – «black-box warnings» – рекомендация использовать самую низкую дозу ESA, необходимую для уменьшения потребности в переливании крови

Снижение доз ЭПО → тенденции снижения уровня гемоглобина



«Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»

- <9.0 g/dl
- 9.0-9.9 g/dl
- 10.0-10.9 g/dl
- 11.0-11.9 g/dl
- 12.0-12.9 g/dl
- 13.0+ g/dl

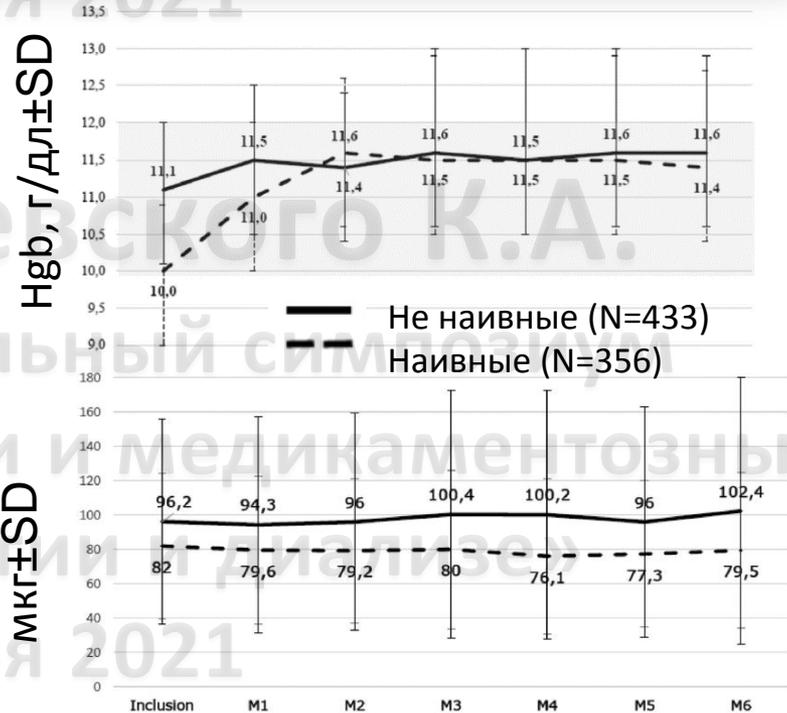


Частота инъекций имеет значение

Original article

“Doctor, can I have less frequent injection with highly efficient treatment?” A patient centered study using an electronic choice-based conjoint analysis (ePRO) to assess real world preferences regarding erythropoiesis stimulating agent to treat anaemia in chronic kidney disease (PERCEPOLIS study)

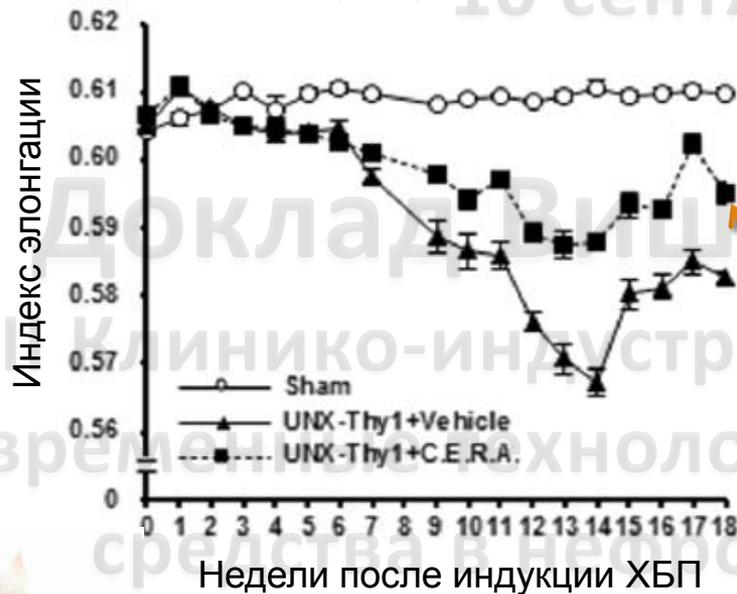
Значение для больного



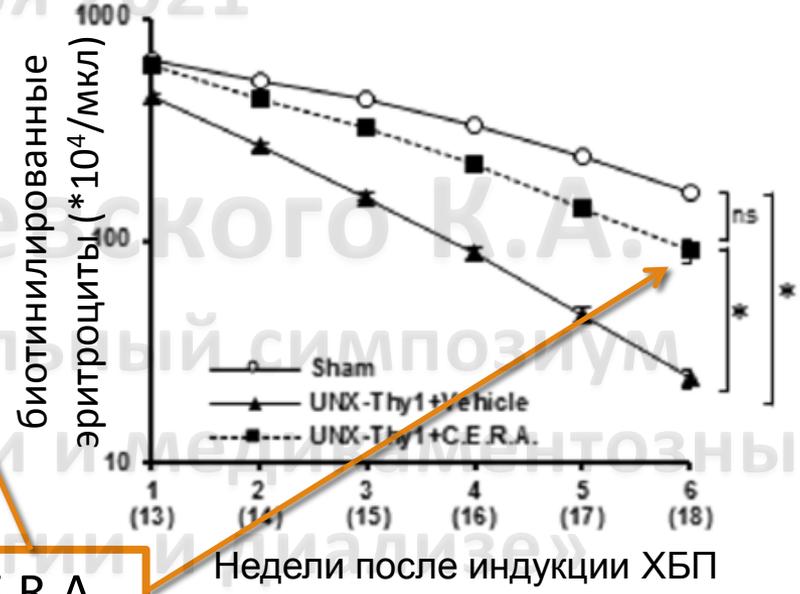
Доклад Вишневского К.А.

С.Е.Р.А.: потенциальные плейотропные эффекты

Улучшение индекса
деформируемости
эритроцитов



Увеличение срока жизни
эритроцитов



С.Е.Р.А.

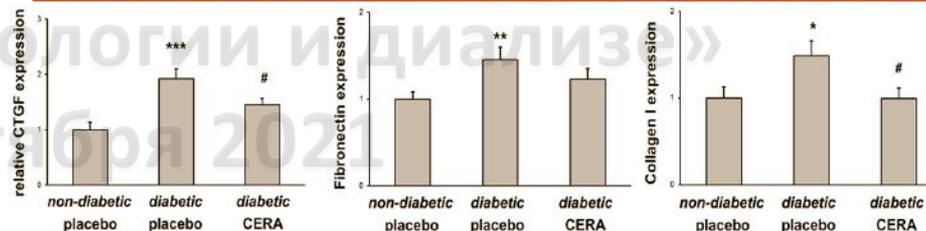
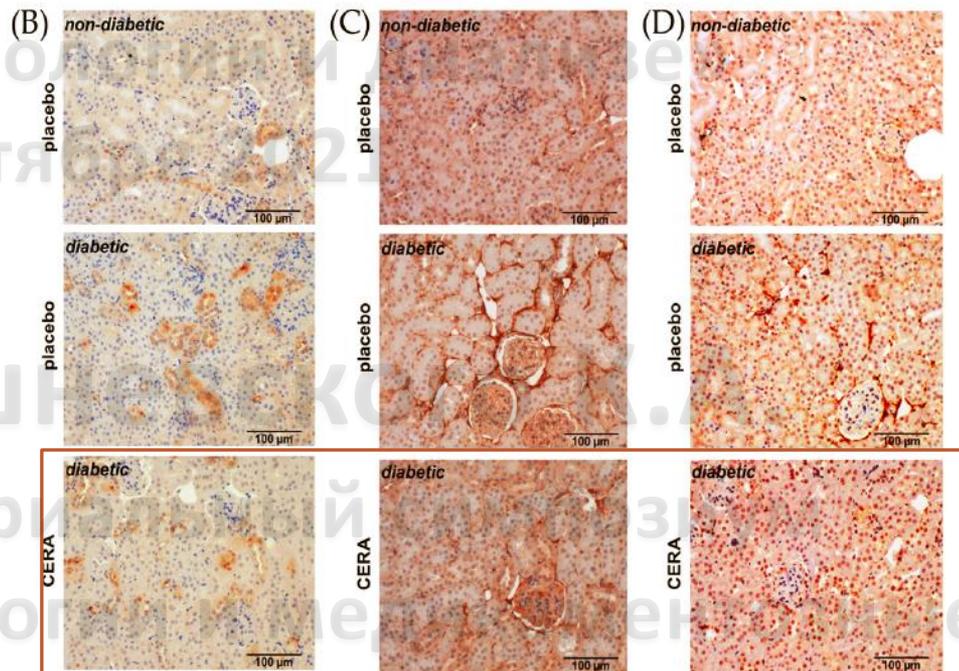


Снижение прогрессии тубулоинтерстициального фиброза при СД2 типа на фоне терапии С.Е.Р.А.

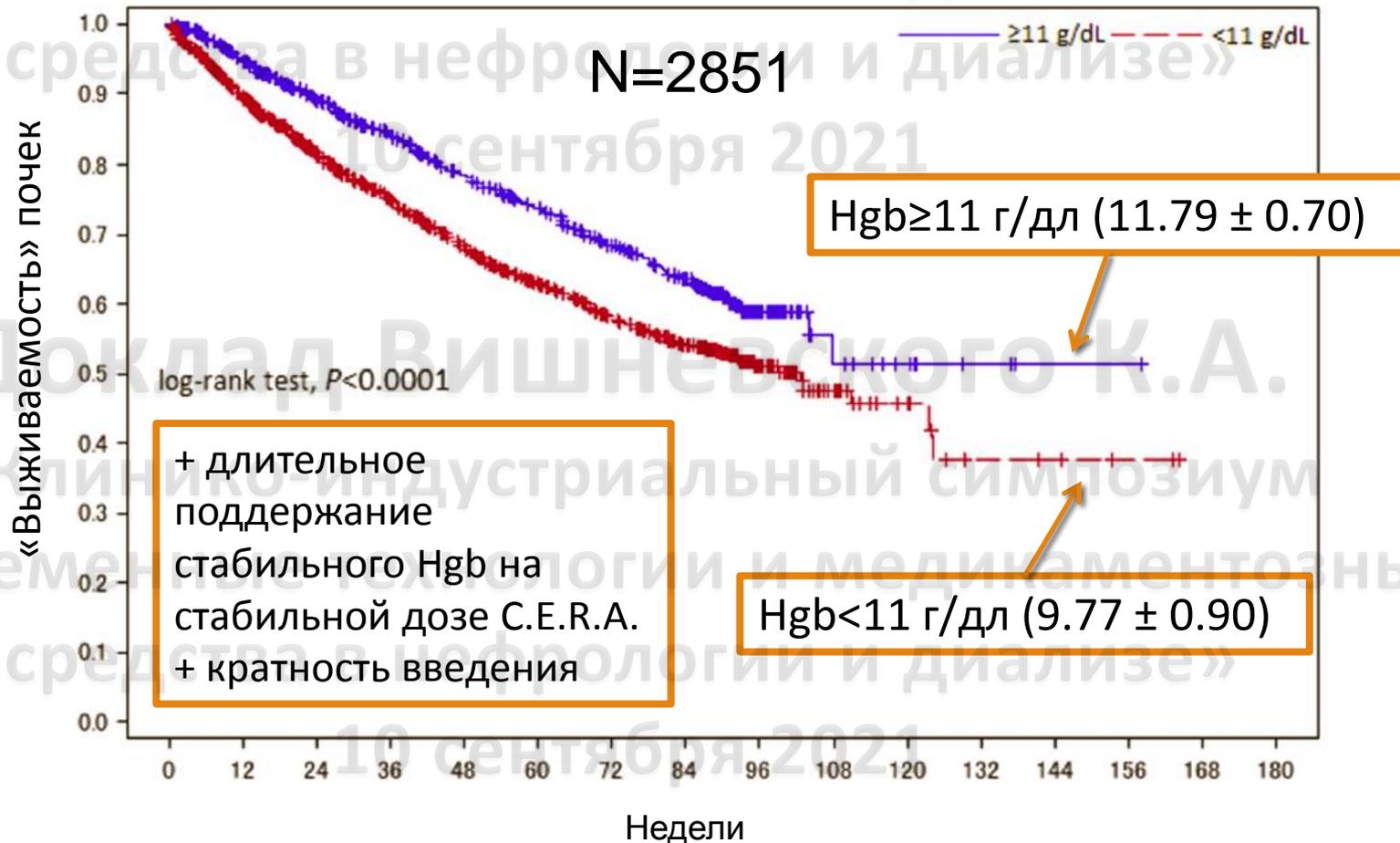
Ингибирование генерации матрикс-продуцирующих миофибробластов

Увеличение способности к восстановлению тканей

Ингибирование почечной экспрессии цитокина TGF-1.



Hgb, функция почек и терапия С.Е.Р.А. на додиализе



Безопасность long-acting ЭПО

Япония

N=194,698 (ГД)

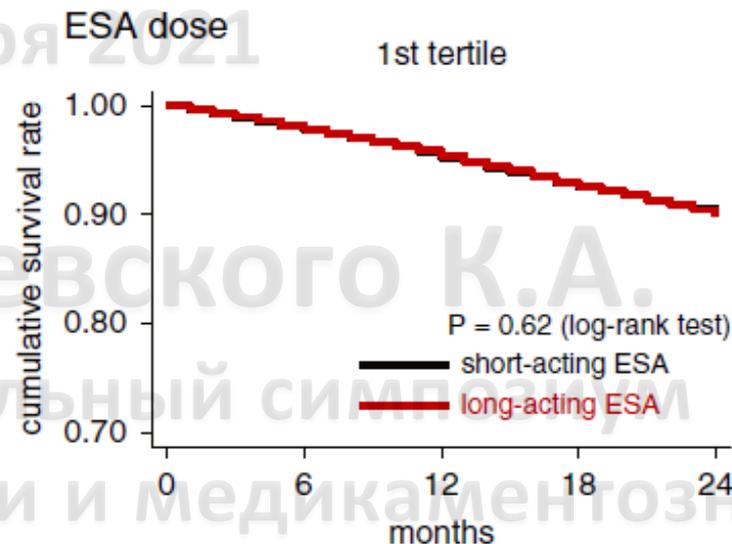
2 года наблюдения

31,557 смертей

Короткие: ЭПО α/β или к

Длинные: Дарб- α или ероетин β
pegol

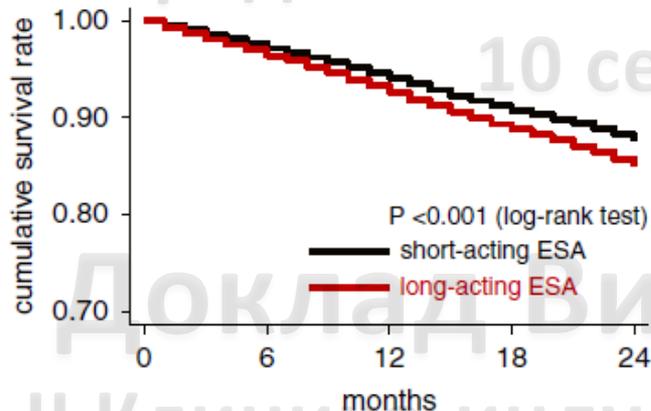
1 тертиль – низкая доза



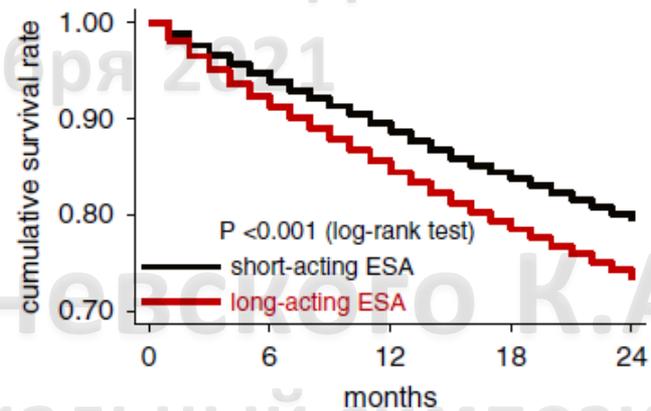
- На низких дозах выживаемость не отличается

Выживаемость: на высоких дозах пролонги проигрывают

2 тертиль – средняя доза



3 тертиль – высокая доза



Вывод авторов:

Среди пациентов ГД использование ЭПО длительного действия может быть связано с более высоким риском смерти, чем использование ЭПО короткого действия.

Очевидные ограничения:

- Обсервационное исследование
- Японцы
- Дарб- α + epoetin β pegol
- Только ГД



Работа Sakaguchi et al.

редакционные замечания



Erythropoiesis-Stimulating Agents and Mortality

Tilman B. Drüeke and Ziad A. Massy

JASN June 2019, 30 (6) 907-908; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2019030266>

Equivalent Doses Matter, Rather Than Types

Norio Hanafusa and Ken Tsuchiya

JASN September 2019, 30 (9) 1772-1773; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2019060569>

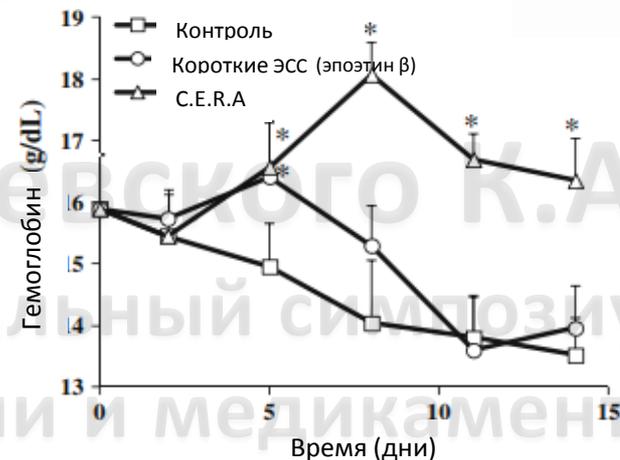
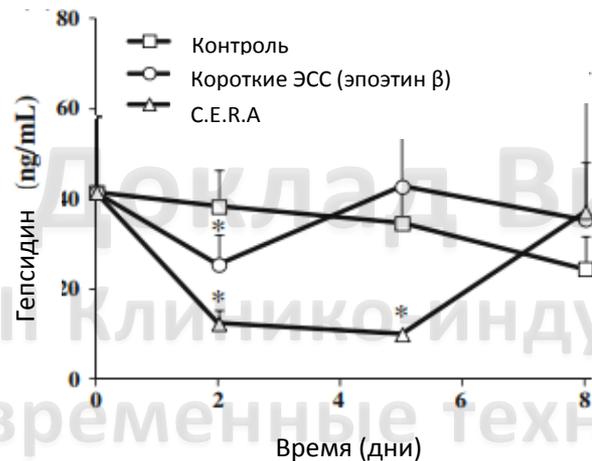
«...Это противоречит большей части существующей литературы, но этот вывод основан на размере выборки в три-десять раз больше, чем в предыдущих исследованиях этого вопроса. Если ЭСС длительного действия действительно причиняют большой вред, основной механизм этого эффекта остается неясным...

...На данный момент наблюдение Sakaguchi et al. является скорее вызовом, чем окончательным доказательством. Это должно быть подтверждено - или признано недействительным - в популяциях с ХБП в других географических регионах, в идеале в проспективных исследованиях с большими размерами выборки.»

«...мы хотели бы указать на конкретную проблему в лечении анемии в Японии, которая может ввести в заблуждение читателей в других странах. Максимально допустимая доза эпоэтина $\alpha/\beta/\kappa$ составляет 9000 МЕ/неделю, тогда как дозы дарбэпоэтина и эпоэтина в пегола составляют 180 мкг/неделю и 250 мкг/2 недели соответственно... Если принять более высокий коэффициент конверсии, эквивалентная доза будет намного больше. Различия в смертности по типу ESA увеличивались дозозависимым образом, ясно показывает, что именно более высокие дозы ESA были связаны с худшим выживанием, а не тип ESA как таковой»

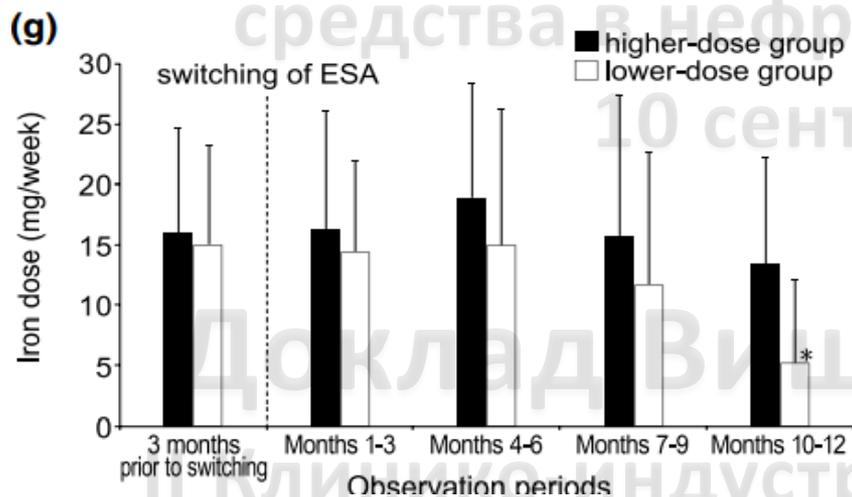
СERA уменьшает потребность в железе, благодаря эффективному использованию депонированного в организме железа вследствие уменьшения гепсидина

Применение пролонгированного ЭПО (С.Е.Р.А.) снижает концентрацию гепсидина в сыворотке крови и повышает утилизацию железа и может дополнительно усиливать эритропоэз



Вывод: С.Е.Р.А. оказывает более устойчивое влияние на снижение уровня гепсидина и увеличение содержания и доступности железа в течение более длительного времени по сравнению с рчЭПО.

Одноцентровое исследование: долгосрочная эффективность CERA и влияние на обмен железа

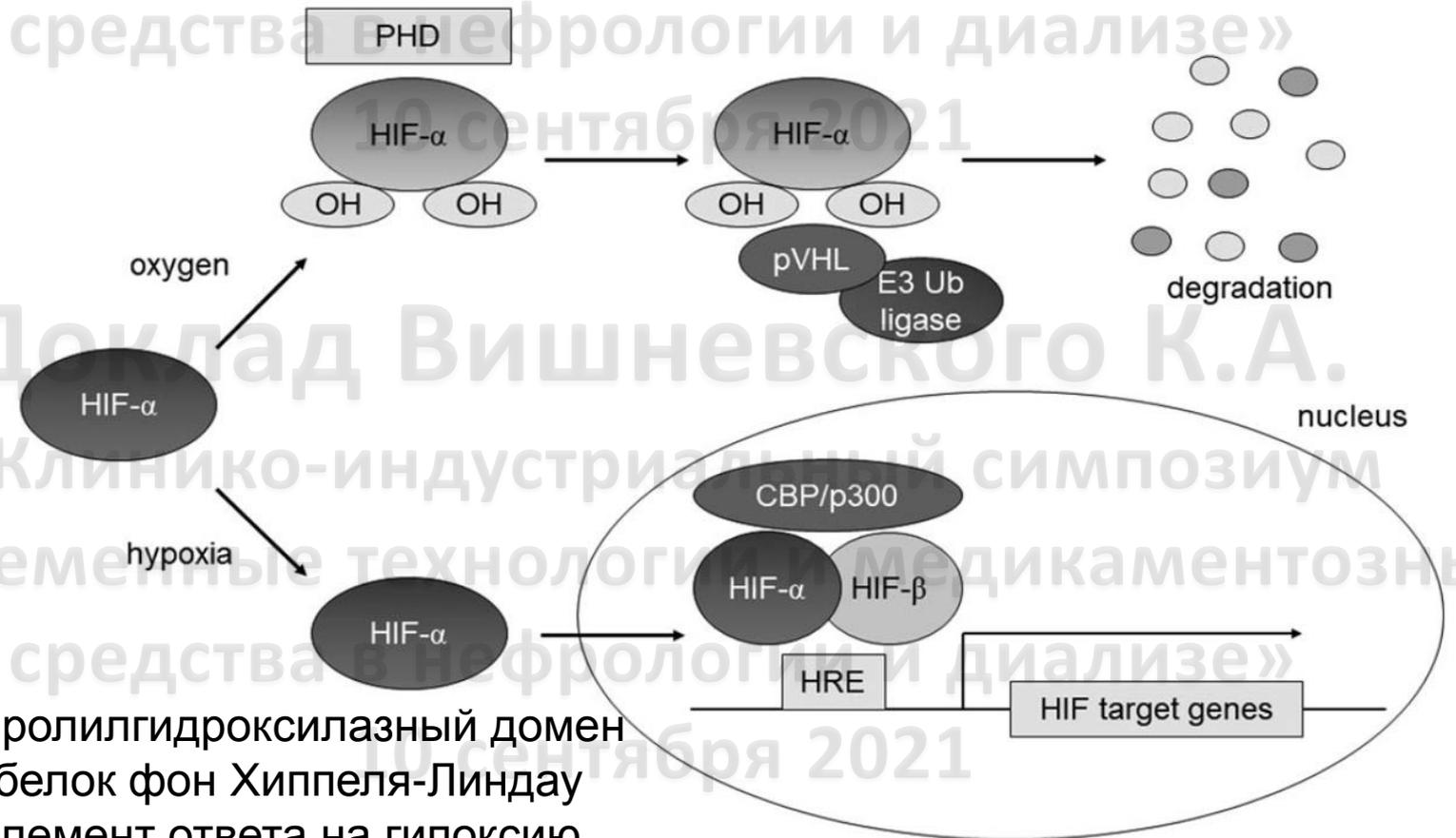


N=33 (диализ) с Hb 90-120г/л на фоне приема ДЭ 10-60 мкг/нед (не менее 3 мес) были переведены на терапию CERA в течении 12-мес с целью оценки улучшения кроветворения и эффективности использования железа.

Результаты: За период исследования отмечена стабильность уровня Hb, доля пациентов с целевым интервалом Hb (100–120 г/л) - 69,7–87,9%. Дозировка CERA составляла 62,9-78,8 мкг / 2р/нед. Анализ групп, переведенных с низких и высоких доз ДЭ показал, что количество пациентов с целевым уровнем Hb составляет 59,1 - 80,1% в группе высоких доз и от 81,8 до 100% в группе низких доз (ДЭ). При переводе с высоких доз ДЭ доза CERA не менялась, а в группе низких доз ДЭ она достоверно снижалась к 32-й неделе и оставалась достоверно сниженной до 48-й недели.

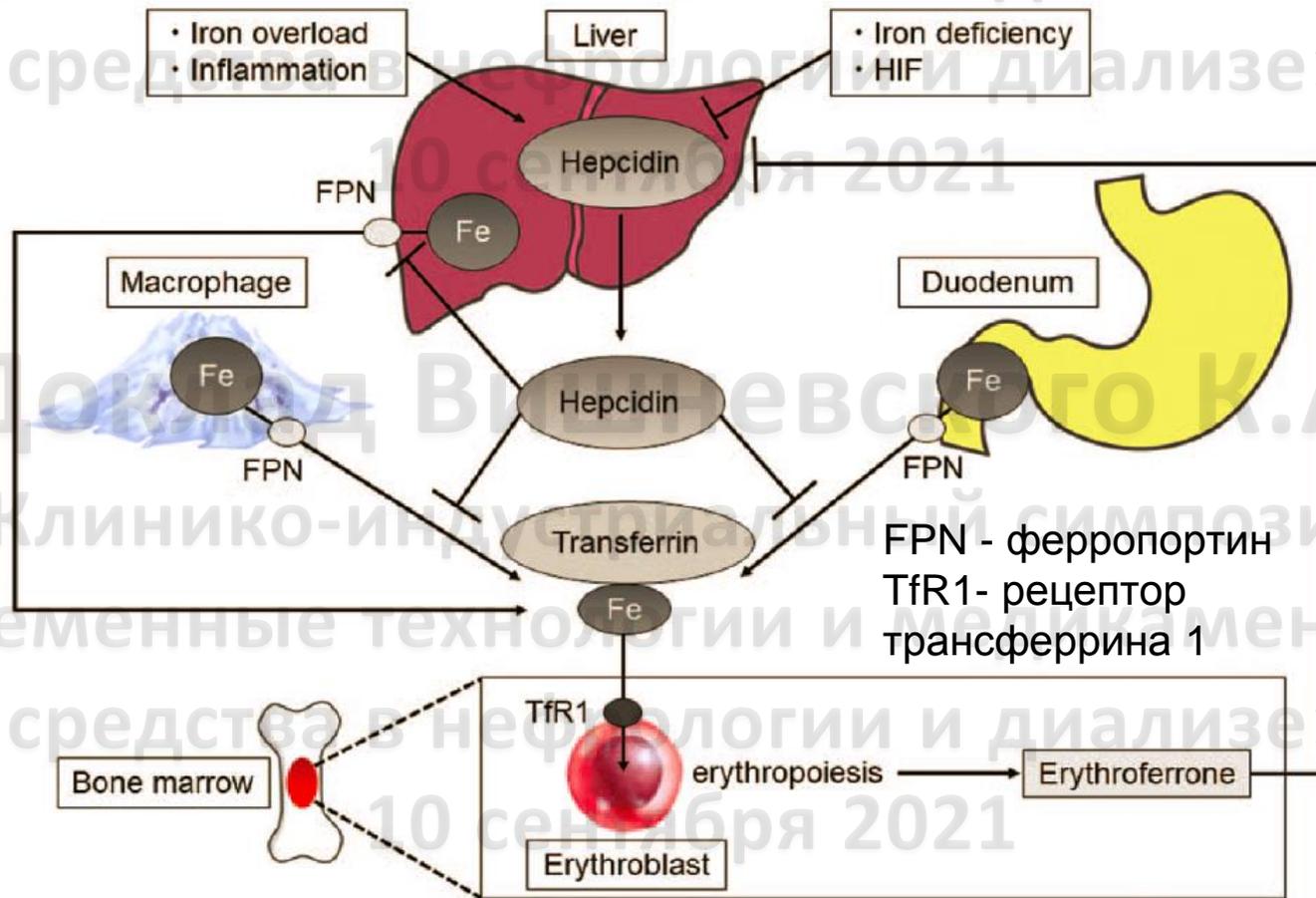
Вывод: Сочетание снижения доз CERA и уменьшения потребности в железе авторы объясняют более эффективным использованием депонированного в организме железа вследствие уменьшения уровня гепсидина

Ингибиторы HIF-пролилгидроксилазы (стабилизаторы HIF): максимально комплексный подход?



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

Доклад Вишневского К.А. Стабилизаторы HIF и метаболизм Fe



Индивидуальные отличия ЭПО и стабилизаторов HIF

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
Долгосрочная эффективность и безопасность	Подтверждена	Неизвестна
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 ПККА	Да	Нет
Гипертензия	Да	Нет

HIF при ХБГ: друг или враг?

Hypoxia Induced Factor in Chronic Kidney Disease: Friend or Foe?

Li W, Zhao Y, Fu P. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Jan 22;4:259

*Weiyang Li, Yuliang Zhao and Ping Fu**

Nephrology
American Journal of

Am J Nephrol 2019;49:271–280

DOI: 10.1159/000499111

Received: December 4, 2018

Accepted: February 6, 2019

Published online: March 8, 2019

Long-Term Efficacy and Safety of Molidustat for Anemia in Chronic Kidney Disease: DIALOGUE Extension Studies

Tadao Akizawa^a Iain C. Macdougall^b Jeffrey S. Berns^c Thomas Bernhardt^d
Gerald Staedtler^d Megumi Taguchi^e Kazuma Iekushi^e Thilo Krueger^f

Доклад Вишневского К.А.

II Клинико-индустриальный симпозиум Первое одобрение стабилизатора HIF

Drugs

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

ADISINSIGHT REPORT

Доклад Вишневского К.А.

Roxadustat: First Global Approval

Sohita Dhillon¹

В Китае: Ai Rui Zhuo[®]

Published online: 25 February 2019

© Springer Nature Switzerland AG 2019

Анемия при ХБП: КОМПЛЕКСНЫЙ И ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД



Выводы: индивидуальный и комплексный подход

- **Препараты железа:** необходимы в умеренной дозе, возможно применение альтернатив в/в введению (например, Fe-содержащие Р-байндеры)
- **Терапия препаратами ЭПО:** эффективна, но нельзя недооценивать риски
- **Использование продленных препаратов:** удобно и эффективно, в особенности на ДД и ПД, С.Е.Р.А. – потенциальные плеiotропные эффекты
- **Стабилизаторы HIF:** потенциально – снижение токсического действия ЭПО, плеiotропные эффекты, удобство на ДД и ПД (таблетки)
- **Мы лечим не анемию, а больного!**

В комплексе муравейника важен каждый индивидуальный муравей

