



10 марта 2022 года
Здоровые почки для всех

#worldkidneyday #kidneyhealthforall
www.worldkidneyday.org

#ДеньПочкиРФ



ОСНОВЫ ОСНОВ И ФУНДАМЕНТ НОВОГО В ТЕРАПИИ АНЕМИИ ПРИ ХБП

ВИШНЕВСКИЙ К.А.

ЗАМ. ПРЕДСЕДАТЕЛЯ РДО, К.М.Н., ЗАВЕДУЮЩИЙ ОТДЕЛЕНИЕМ ДИАЛИЗА СПб ГБУЗ «ГОРОДСКАЯ БОЛЬНИЦА №15», САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

**Научно-практическая конференция РДО, посвященная Всемирному Дню
Почки-2022 в Санкт-Петербурге:
«Здоровье почек для всех – Устранить пробелы в знаниях, чтобы лучше
заботиться о почках»**

Санкт-Петербург, 10.03.2022

Раскрытие конфликта интересов

Доклад Вишневого К.А.

Научно-практическая конференция РДО, посвященная

Представленный материал «Основы основ и фундамент нового в терапии анемии при ХБП» подготовлен Константином Александровичем Вишневым при информационной поддержке АО «Р-Фарм», отражает личную точку зрения докладчика, которая может не совпадать с мнением компании-производителя

Доклад Вишневого К.А.



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Научно-практическая конференция РДО, посвященная

Всемирному Дню Почки-2022 в Санкт-Петербурге

10 марта 2022

Основа основ: 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].

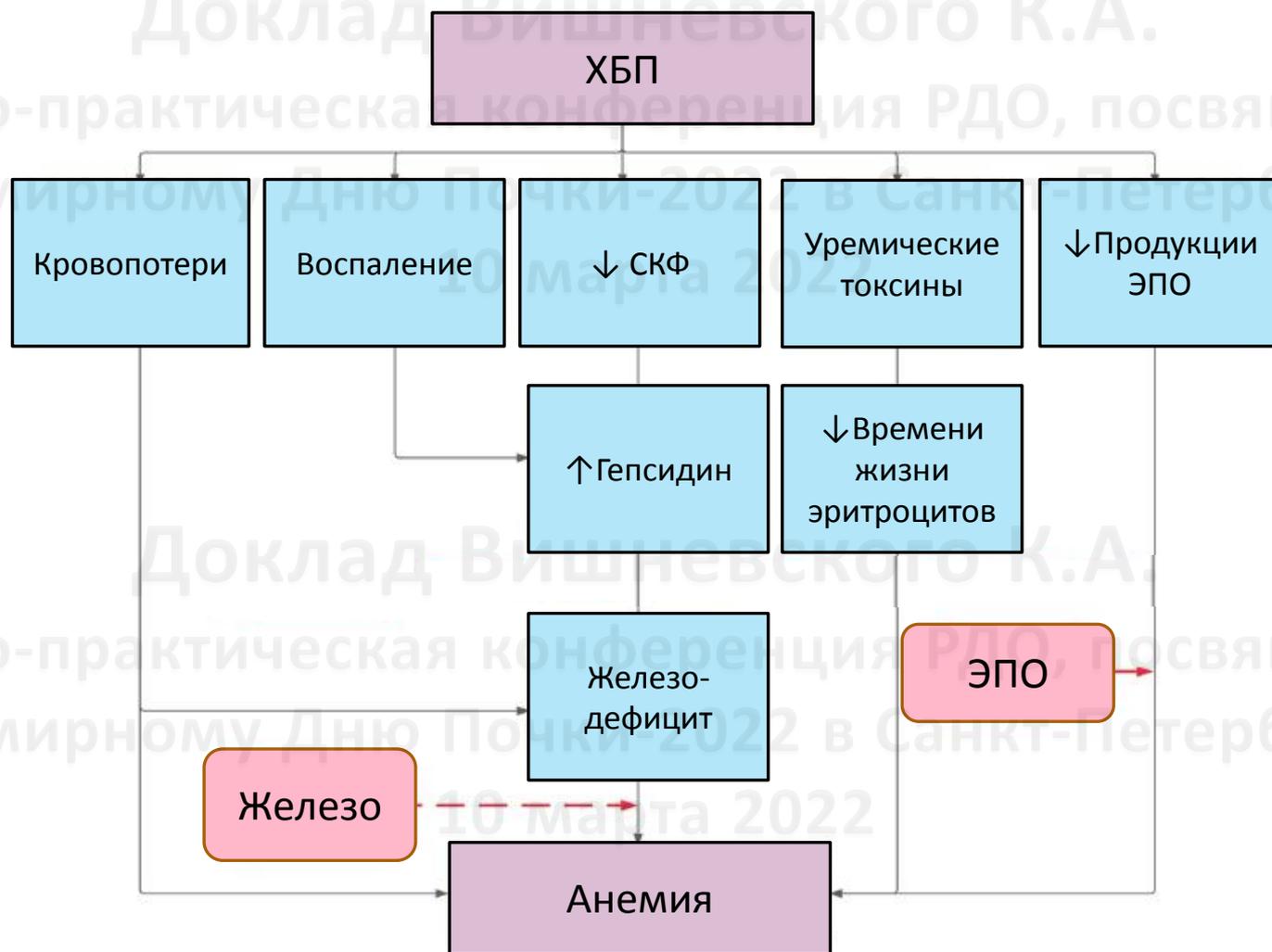
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

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)

фундамент терапии анемии при ХБП



Фундамент терапии анемии при ХБП – железо

Научно-практическая конференция РДО, посвященная
Всемирному дню почечного здоровья в г. Ижевске



Научно-пра... посвященная
Всемирн... Ижевске

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

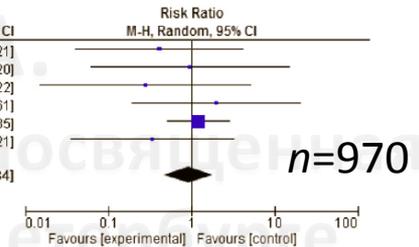
Высокая: 200 мг в месяц и более

Низкая: меньше 200 мг в месяц

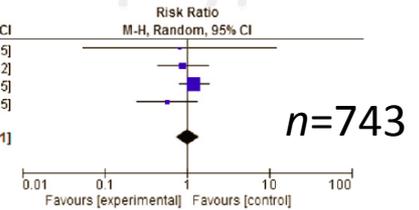
Инфекции

no
difference

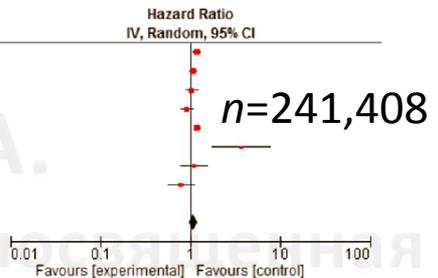
Study or Subgroup	High Dose IV Iron		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Besarab, 2000	1	23	2	19	8.5%	0.41 [0.04, 4.21]
Coyne, 2007	1	68	1	66	6.1%	0.97 [0.06, 15.20]
Fishbane, 1995	0	25	3	50	5.4%	0.28 [0.02, 5.22]
Fudin, 1998	2	24	1	24	8.5%	2.00 [0.19, 20.61]
Lewis, 2015	8	149	13	292	62.5%	1.21 [0.51, 2.85]
Provenzano, 2009	1	114	3	116	9.1%	0.34 [0.04, 3.21]
Total (95% CI)		403		567	100.0%	0.93 [0.47, 1.84]
Total events		13	23			
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.68, df = 5 (P = 0.75); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.20 (P = 0.84)						



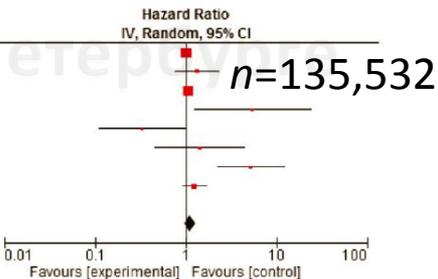
Study or Subgroup	High Dose IV Iron		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Besarab, 2000	1	23	1	19	1.4%	0.83 [0.06, 12.35]
Coyne, 2007	12	68	13	66	21.2%	0.90 [0.44, 1.82]
Lewis, 2015	30	149	48	292	62.7%	1.22 [0.81, 1.85]
Singh, 2006	9	80	9	46	14.7%	0.57 [0.25, 1.35]
Total (95% CI)		320		423	100.0%	1.02 [0.74, 1.41]
Total events		52	71			
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.66, df = 3 (P = 0.45); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.12 (P = 0.90)						



Study or Subgroup	log(Hazard Ratio)	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI	
				IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
Baillie, 2015	0.166	0.05	17.8%	1.18	[1.07, 1.30]
Brookhart, 2013	0.077	0.047	18.1%	1.08	[0.98, 1.18]
Feldman, 2004	0.039	0.076	14.8%	1.04	[0.90, 1.21]
Freburger, 2014	-0.083	0.075	14.9%	0.92	[0.79, 1.07]
Kalantar-Zadeh, 2005	0.182	0.037	19.1%	1.20	[1.12, 1.29]
Kuo, 2012	1.308	0.371	1.9%	3.70	[1.79, 7.65]
Miskulin, 2014	0.113	0.169	6.8%	1.12	[0.80, 1.56]
Pollak, 2009	-0.239	0.17	6.7%	0.79	[0.56, 1.10]
Total (95% CI)			100.0%	1.09	[0.98, 1.21]
Heterogeneity: Tau ² = 0.01; Chi ² = 27.62, df = 7 (P = 0.0003); I ² = 75%					
Test for overall effect: Z = 1.65 (P = 0.10)					



Study or Subgroup	log(Hazard Ratio)	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI	
				IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
Brookhart, 2013	0.02	0.008	39.6%	1.02	[1.00, 1.04]
Canziani, 2001	0.293	0.276	5.0%	1.34	[0.78, 2.30]
Freburger, 2014	0.077	0.031	36.6%	1.08	[1.02, 1.15]
Hoer, 2002	1.705	0.745	0.8%	5.50	[1.28, 23.69]
Kaplan, 2008	-1.109	0.555	1.4%	0.33	[0.11, 0.98]
Kopelman, 2007	0.358	0.58	1.3%	1.43	[0.46, 4.46]
Kuragano, 2014	1.652	0.43	2.2%	5.22	[2.25, 12.12]
Tangri, 2015	0.231	0.15	13.1%	1.26	[0.94, 1.69]
Total (95% CI)			100.0%	1.13	[0.99, 1.28]
Heterogeneity: Tau ² = 0.01; Chi ² = 29.94, df = 7 (P < 0.0001); I ² = 77%					
Test for overall effect: Z = 1.82 (P = 0.07)					



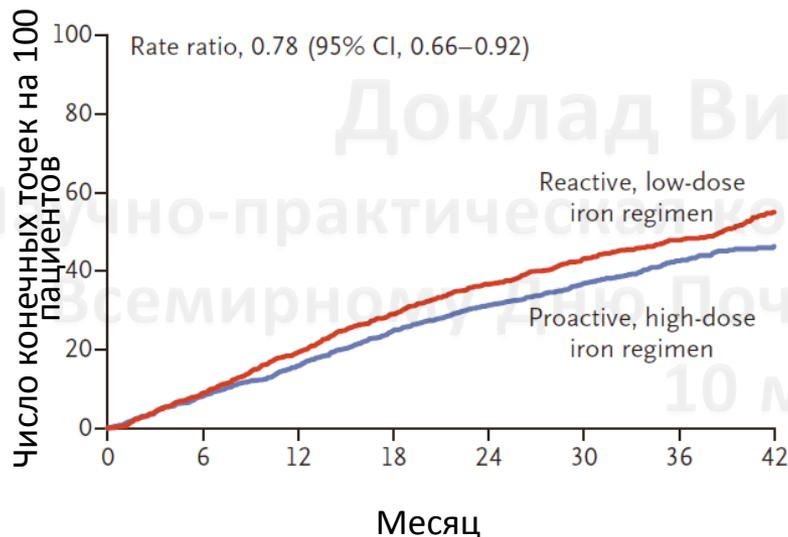
«Высокие» дозы в/в препаратов железа могут быть лучше низких

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)

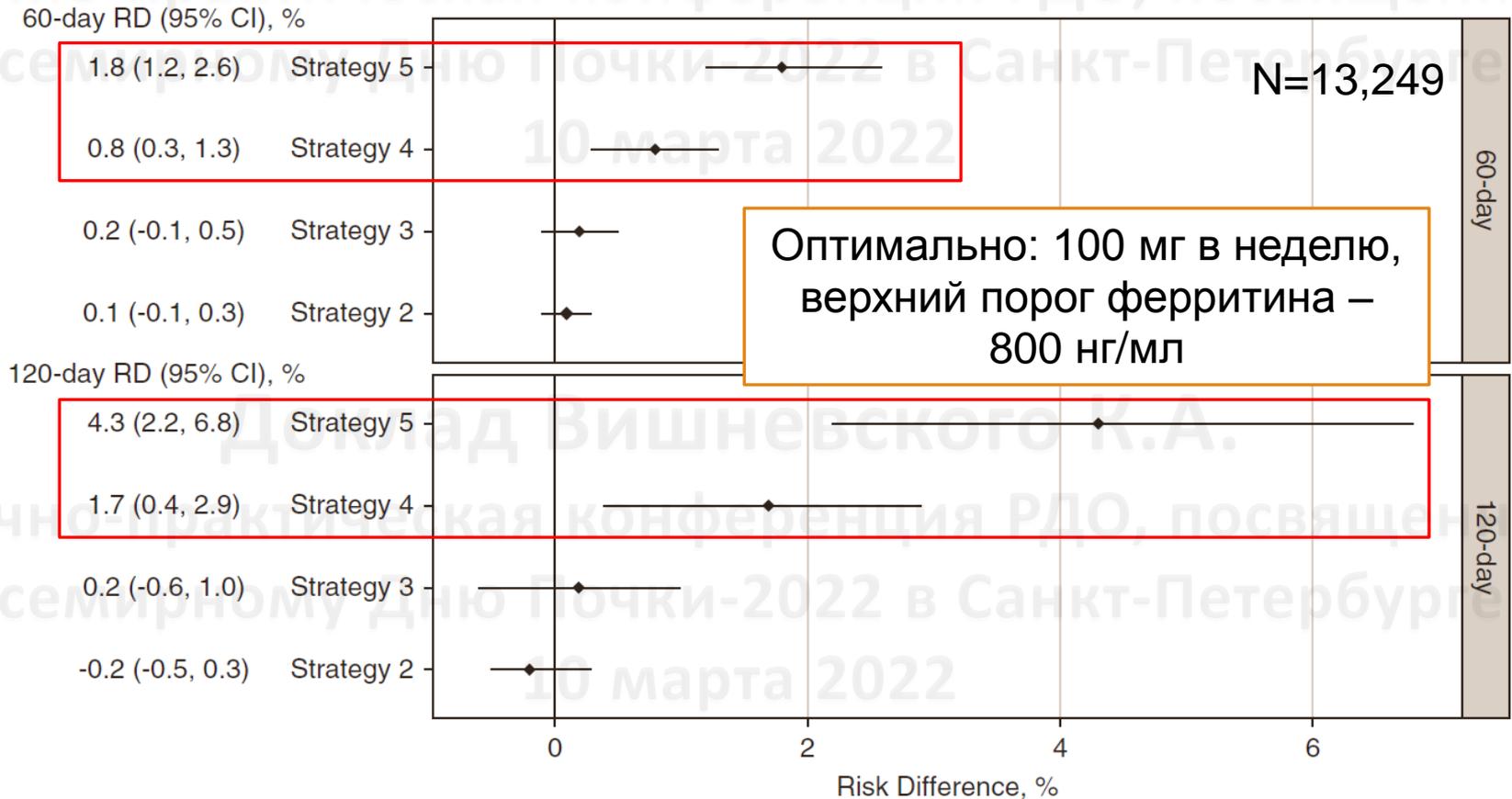
Fe: в поисках безопасной стратегии

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	<30	<800	800-1200	>1200
	30-50	Bolus	Half bolus	None
	>50	Low maintenance	Low maintenance	None
Strategy 5	<30	None	None	None
	30-40		<1200	≥1200
	41-49		Bolus	None
	≥50		Half bolus	None
			Maintenance	None
			None	None

Быстрое достижение высокого уровня ферритина и TSAT

Высокие дозы = увеличение риска смерти и инфекционных осложнений



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)

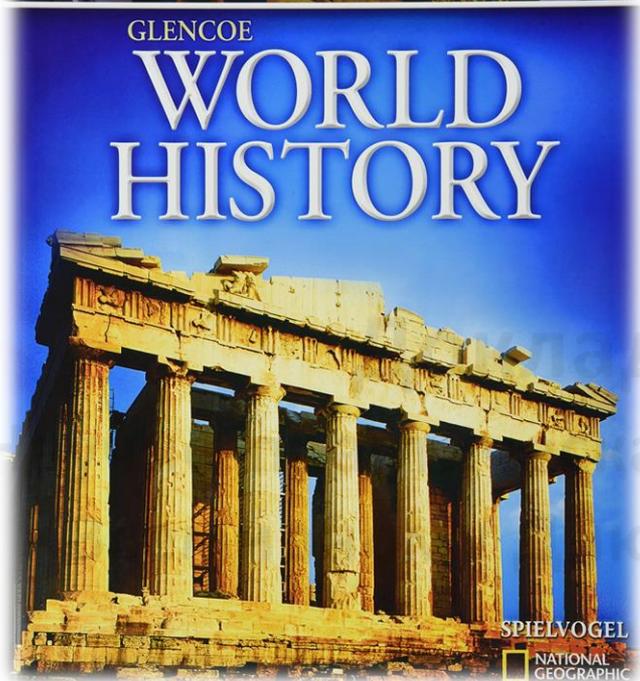
- У пациентов с ХБП С3-С5Д для достижения максимальной эффективности лечения почечной анемии мы рекомендуем определять дозы и частоту введения препаратов железа индивидуально с учетом лабораторной оценки запасов железа, уровня Hb и его динамики в ответ на терапию, применения ЭСС [128,129,142].

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)

Появление ЭПО: принципиальная веха в терапии анемии при ХБП



До 1989 – рутинные переливания крови

1989 – начало эры эритропоэтинов с внедрения ЭПО- α

1990 – появление ЭПО- β

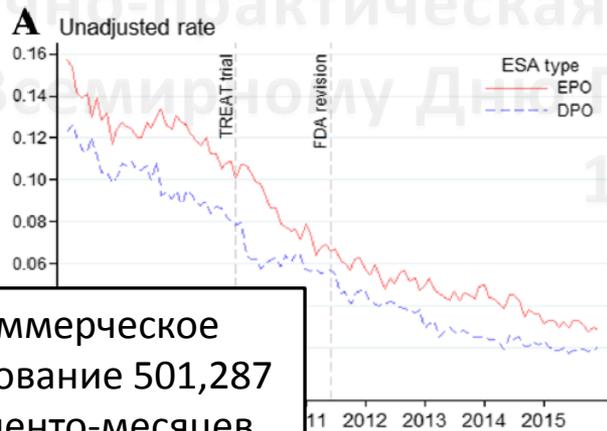
2001 – появление дарбэпоэтина- α

2007 – появление CERA

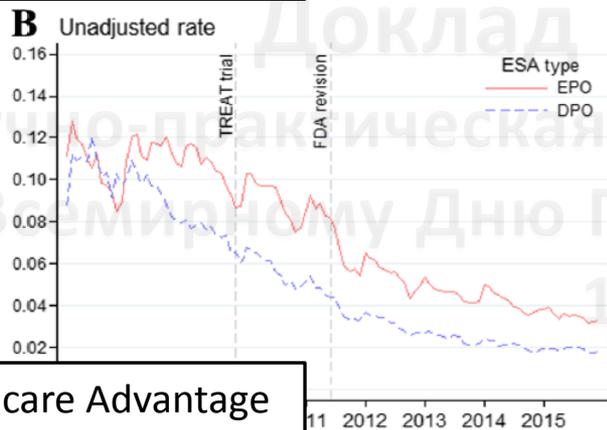
2007 – появление биоаналогов

10 марта 2022

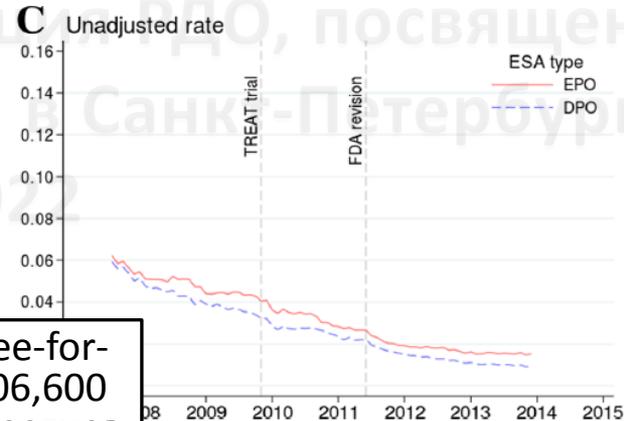
Индивидуальный подход к назначению ЭПО на основе комплекса доказательств



Коммерческое страхование 501,287 пациенто-месяцев



Medicare Advantage 1,206,050 пациенто-месяцев



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

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

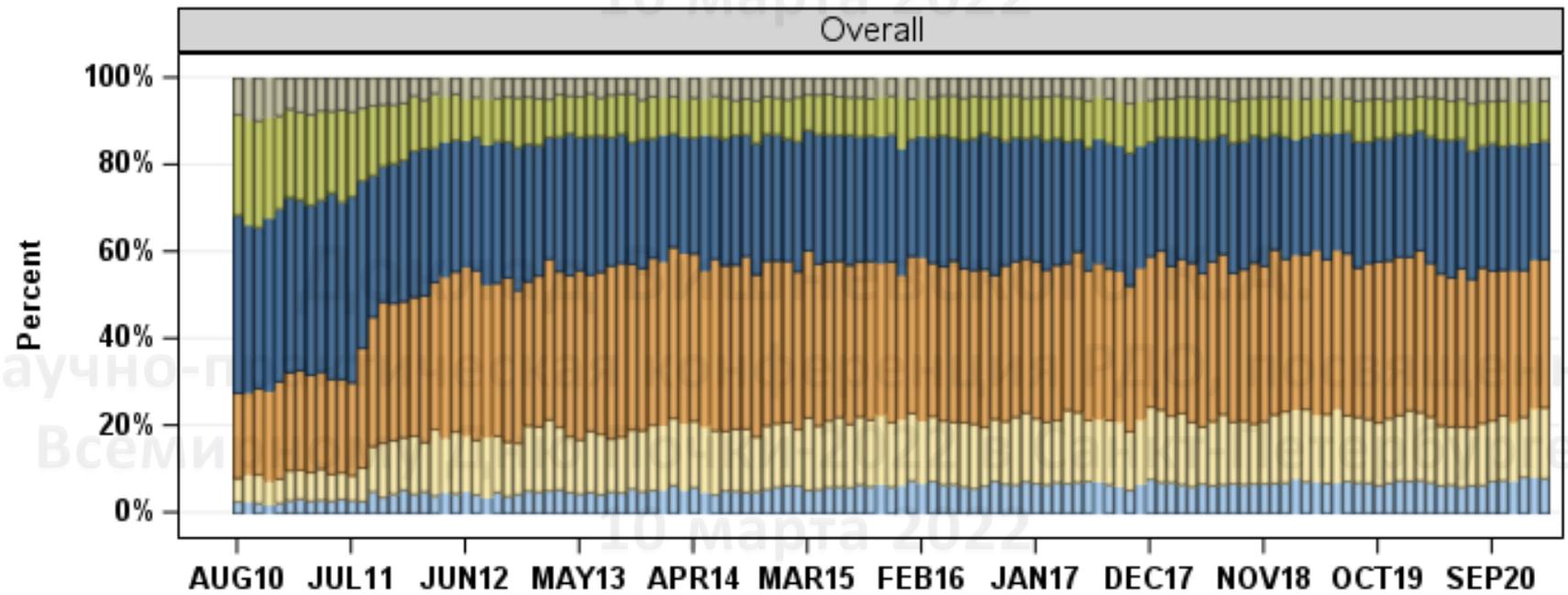
FDA – «black-box warnings» – рекомендация использовать самую низкую дозу ESA, необходимую для уменьшения потребности в переливании крови

Снижение доз ЭПО → тенденции снижения уровня гемоглобина



Научно-практическая конференция РДО, посвященная
Всемирному Дню Почек 2022 в Санкт-Петербурге
10 марта 2022

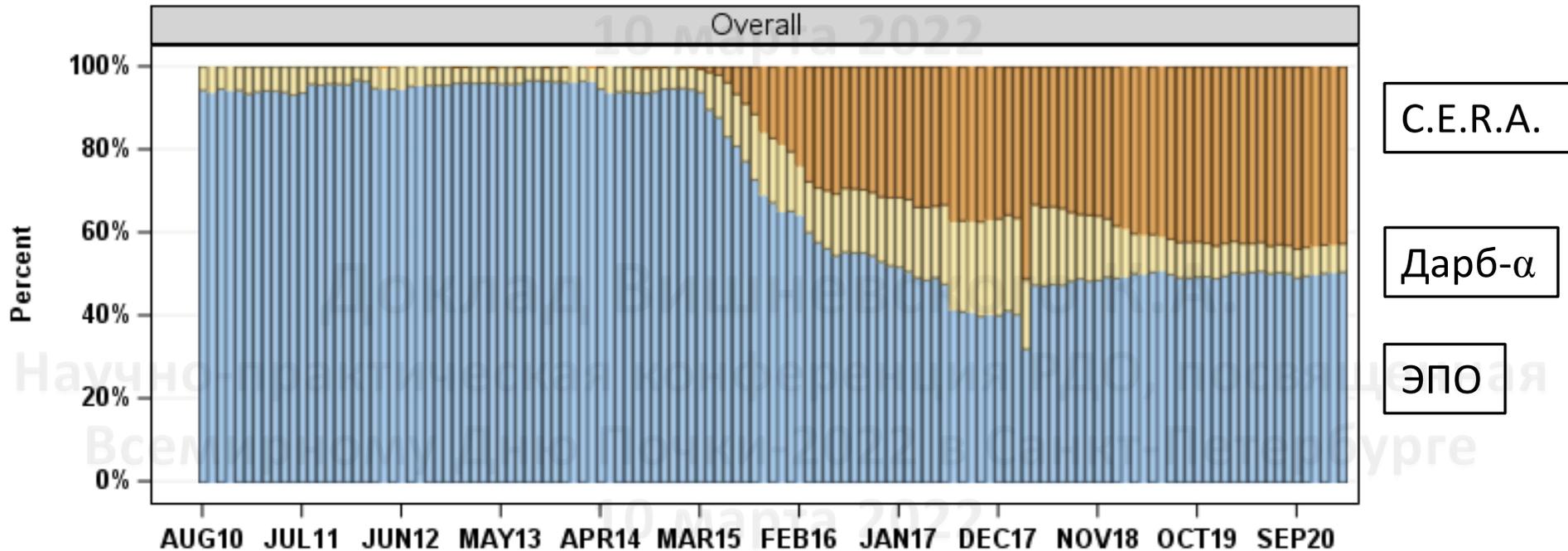
■ <9.0 g/dl ■ 9.0-9.9 g/dl ■ 10.0-10.9 g/dl
■ 11.0-11.9 g/dl ■ 12.0-12.9 g/dl ■ 13.0+ g/dl



Применение ЭПО – текущая практика



Научно-практическая конференция РДО, посвященная
Всемирному Дню Почек 2022 в Санкт-Петербурге



Безопасность long-acting ЭПО

1 тертиль – низкая доза

Япония

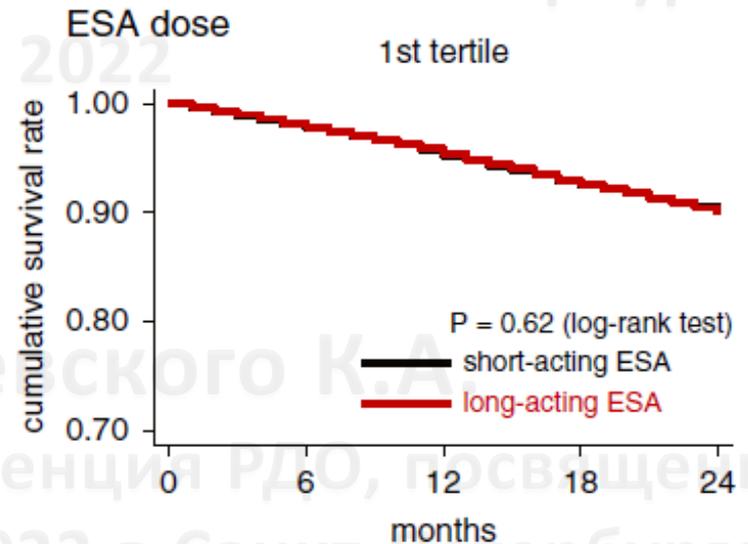
N=194,698 (ГД)

2 года наблюдения

31,557 смертей

Короткие: ЭПО α/β или к

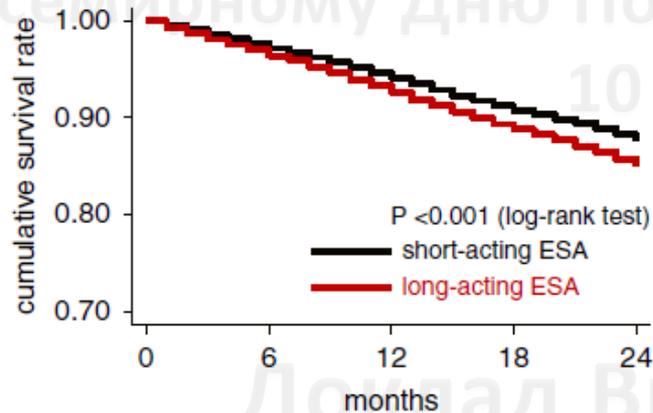
Длинные: Дарб- α или ероetin β
pegol



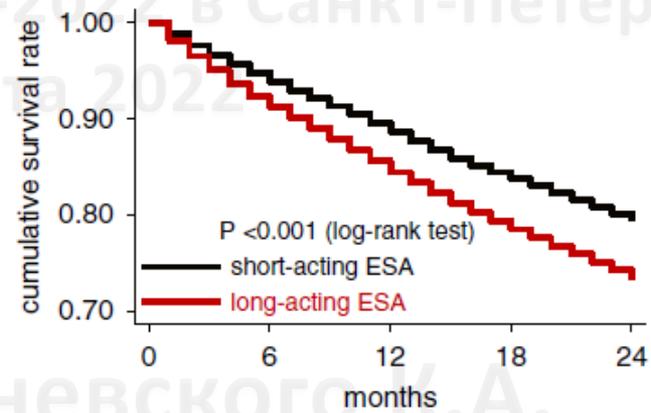
- На низких дозах выживаемость не отличается

Выживаемость: на высоких дозах пролонги проигрывают

2 тертиль – средняя доза



3 тертиль – высокая доза



Вывод авторов:

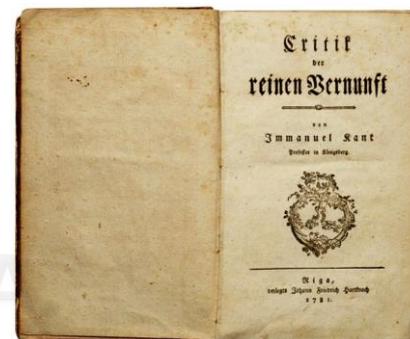
Среди пациентов ГД использование ЭПО длительного действия может быть связано с более высоким риском смерти, чем использование ЭПО короткого действия.

Очевидные ограничения:

- Обсервационное исследование
- Японцы
- Дарб- α + ероетин 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.

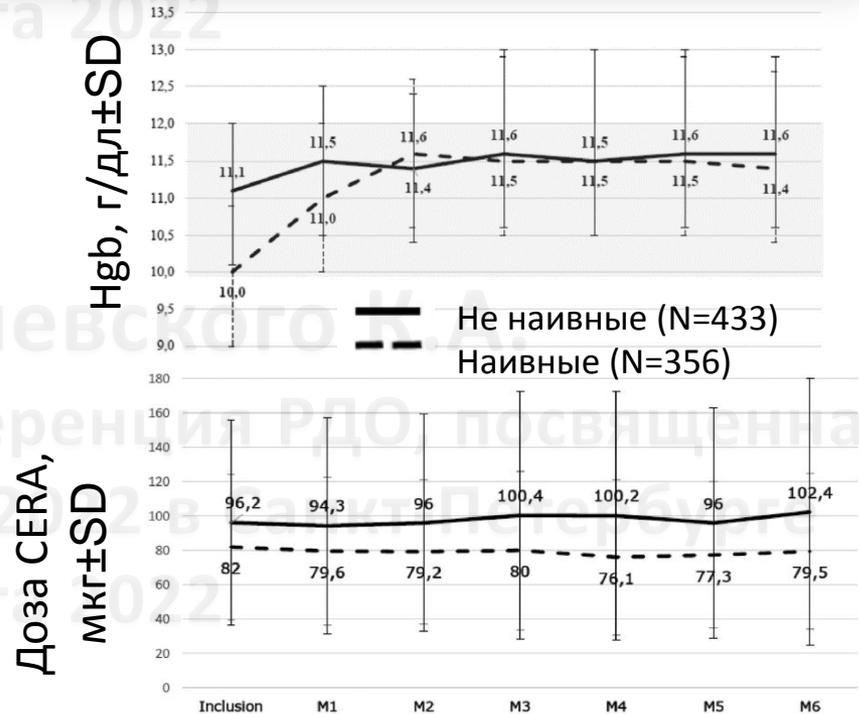
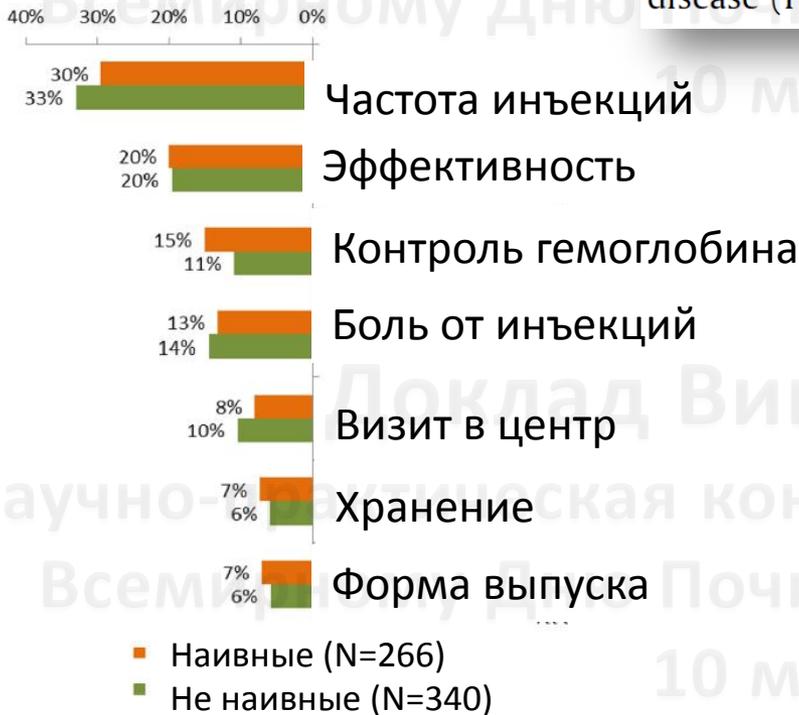
Максимально допустимая доза эпоэтина $\alpha/\beta/\kappa$ составляет 9000 МЕ/неделю, тогда как дозы дарбэпоэтина и эпоэтина в пегола составляют 180 мкг/неделю и 250 мкг/2 недели соответственно... Если принять более высокий коэффициент конверсии, эквивалентная доза будет намного больше. Различия в смертности 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»

Частота инъекций имеет значение

Original article

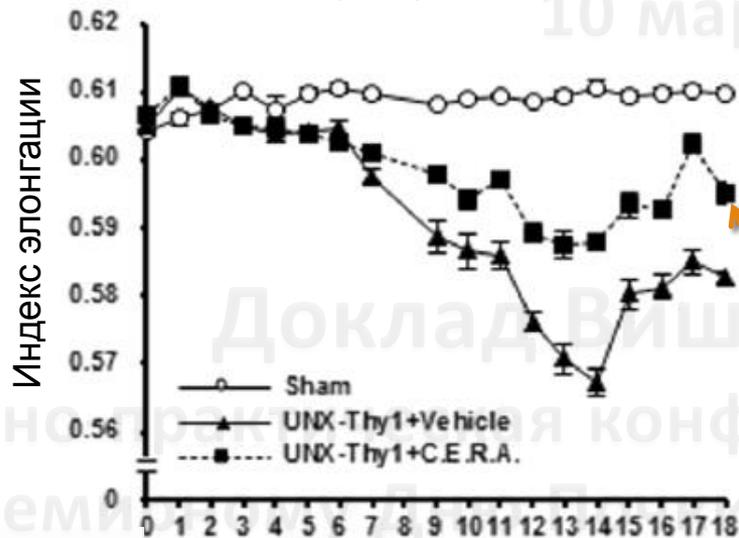
“Doctor, can I have less frequent injection with highly efficient treatment?” A patient centered study using an electronic choice-based conjoint analysis (ePRO) to assess real world preferences regarding erythropoiesis stimulating agent to treat anaemia in chronic kidney disease (PERCEPOLIS study)

Значение для больного



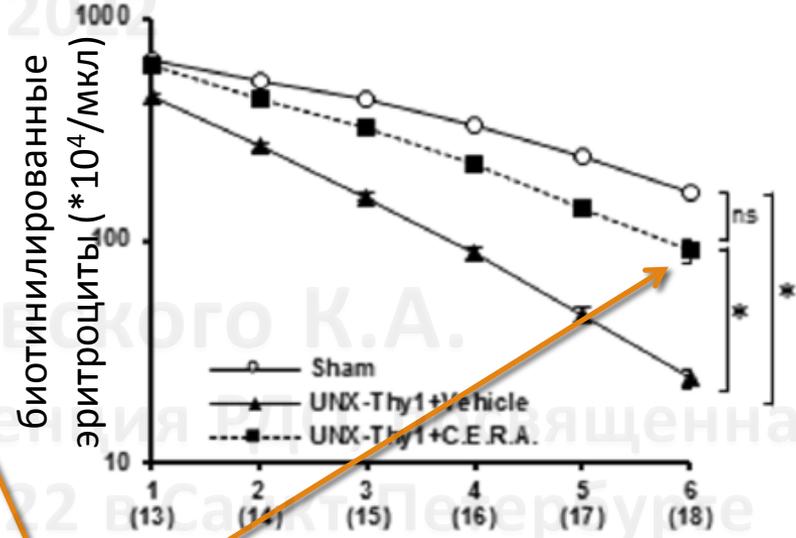
C.E.R.A.: потенциальные плейотропные эффекты

Улучшение индекса деформируемости эритроцитов



Недели после индукции ХБП

Увеличение срока жизни эритроцитов



Недели после индукции ХБП

C.E.R.A.

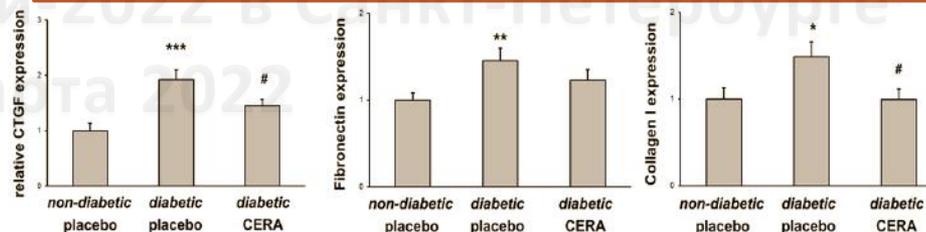
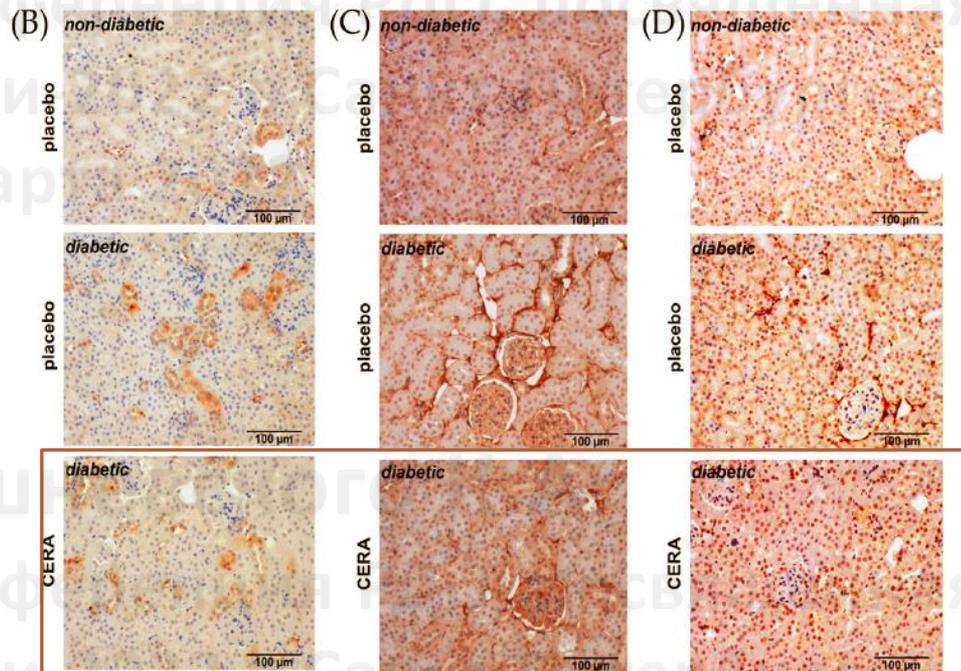


Снижение прогрессии тубулоинтерстициального фиброза при СД2 типа на фоне терапии С.Е.Р.А.

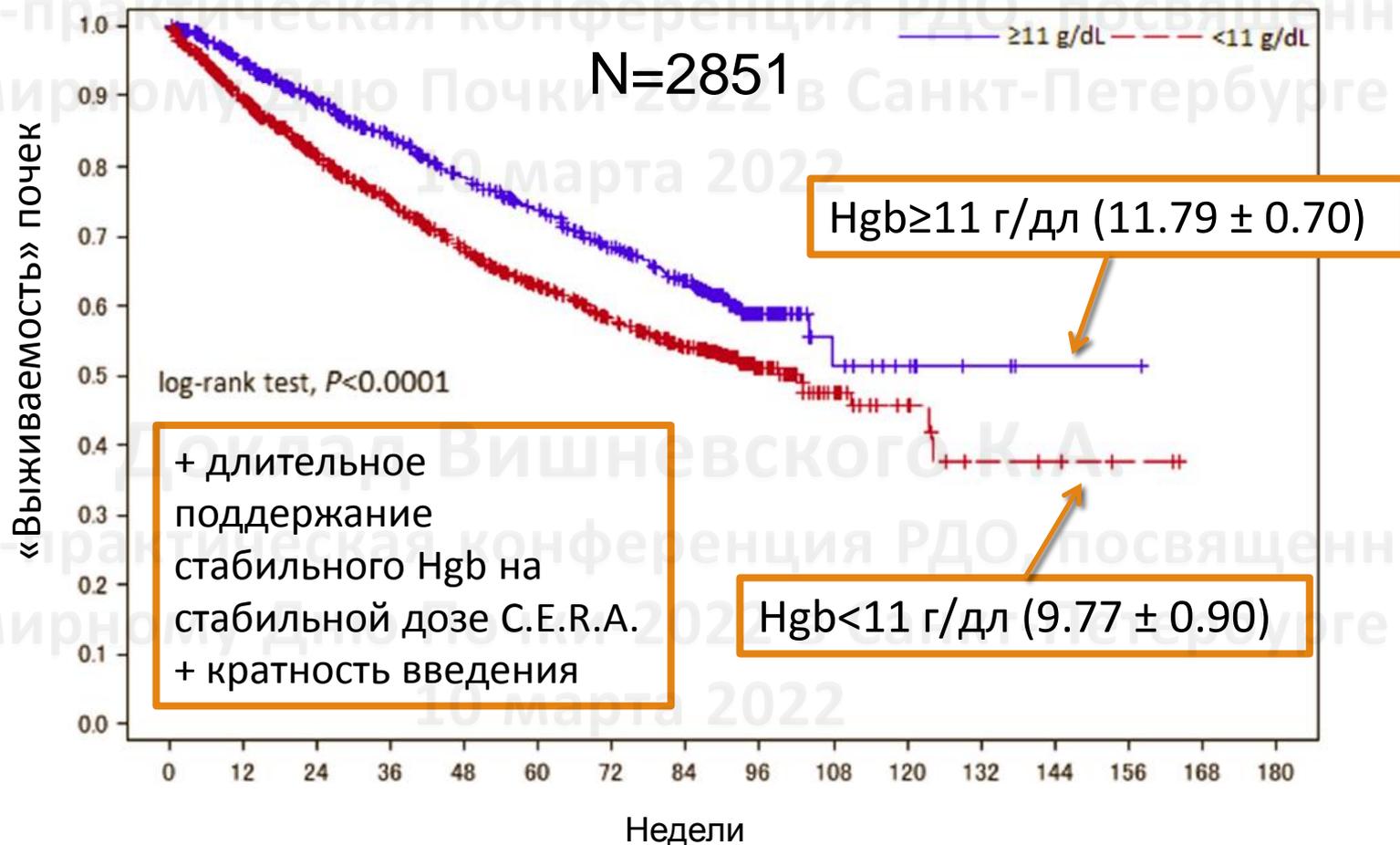
Ингибирование генерации матрикс-продуцирующих миофибробластов

Увеличение способности к восстановлению тканей

Ингибирование почечной экспрессии цитокина TGF-1.

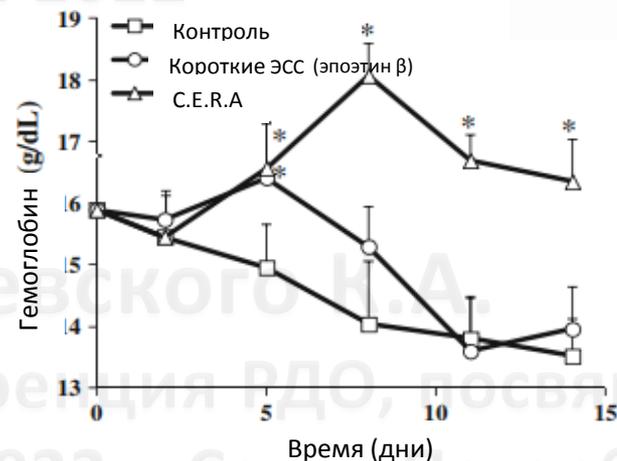
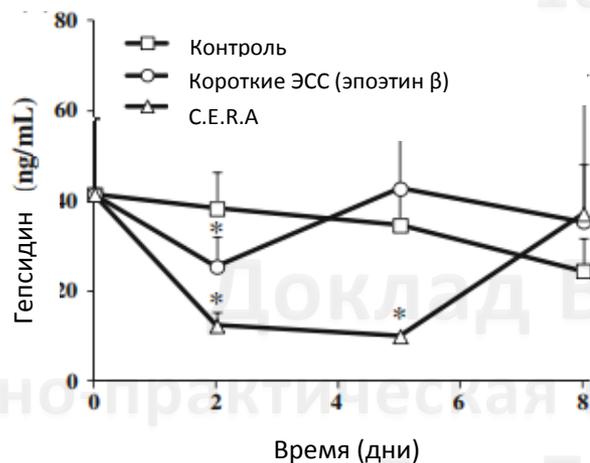


Hgb, функция почек и терапия С.Е.Р.А. на додиализе



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

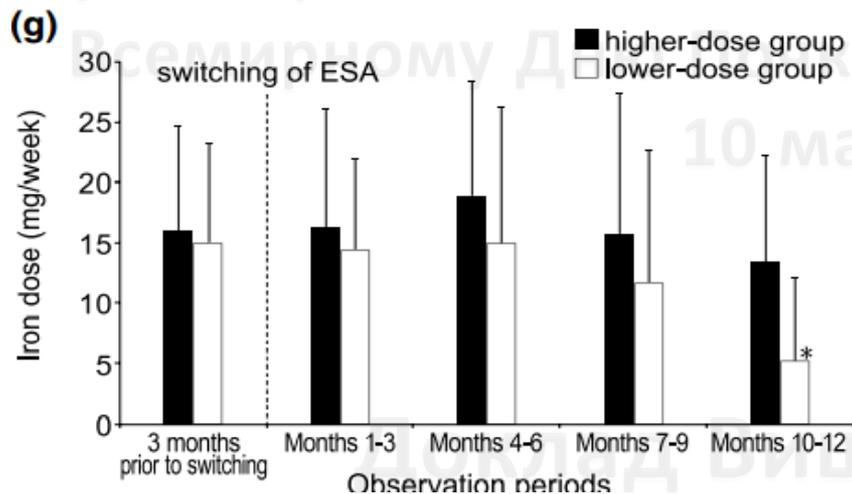
Применение пролонгированного ЭПО (С.Е.Р.А.) снижает концентрацию гепсидина в сыворотке крови и повышает утилизацию железа и может дополнительно усиливать эритропоэз



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

Доклад Вишневого К.А.

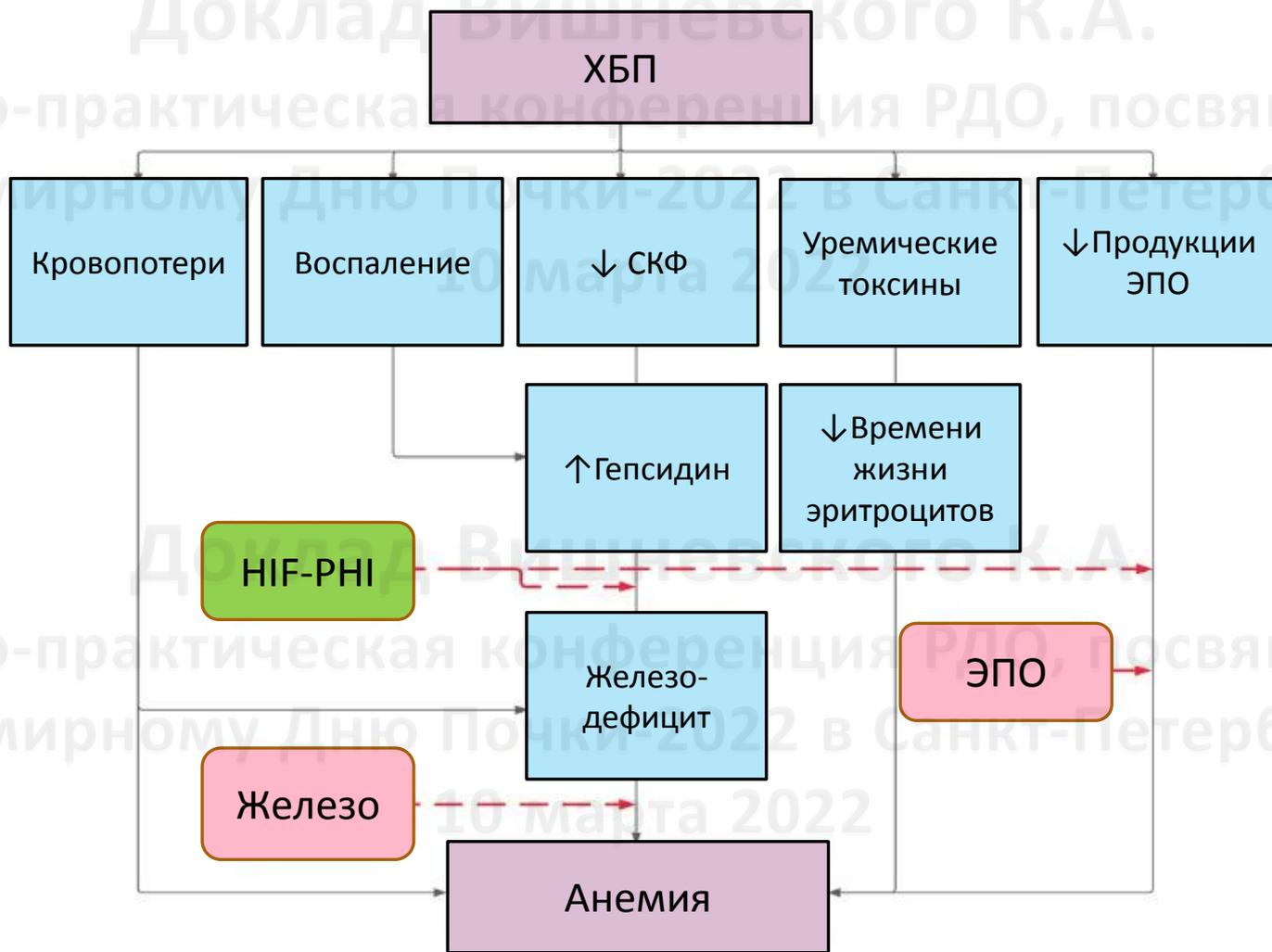


N=33 (диализ) с Hb 90-120г/л на фоне приема ДЭ 10-60 мкг/нед (не менее 3 мес) были переведены на терапию CERA в течении 12-мес с целью оценки улучшения кроветворения и эффективности использования железа.

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

Система органов и фундаментальный механизм нового в терапии анемии при ХБП



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
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
Долгосрочная эффективность и безопасность	Подтверждена	Неизвестна

HIF при ХБН: 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

Первое одобрение стабилизатора HIF – но далеко не последнее

Drugs

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

ADISINSIGHT REPORT

Roxadustat: First Global Approval

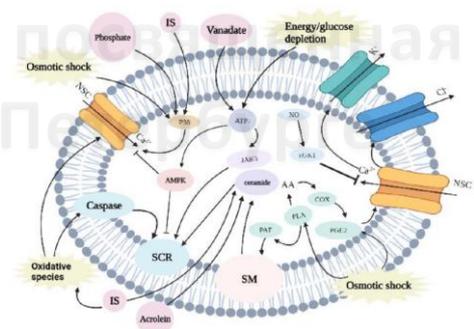
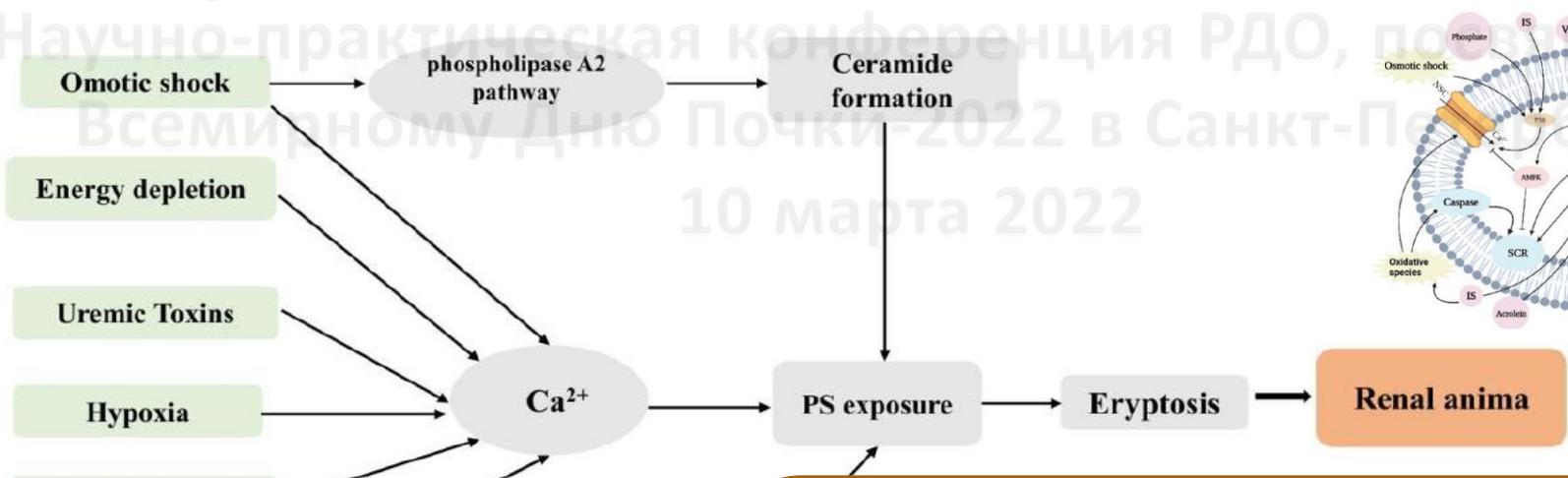
Sohita Dhillon¹

В Китае: Ai Rui Zhuo[®]

Published online: 25 February 2019

© Springer Nature Switzerland AG 2019

Фундамент нового: роль эриптоза в почечной анемии



Окислительный стресс, осмотический стресс, метаболический стресс, накопление уремических токсинов и дефицит железа, влияют на нормальную структуру скелета эритроцитов и нарушают ионный гомеостаз, вызывая транслокацию фосфатидилсерина к наружным поверхностям мембраны эритроцитов, что приводит к сокращению продолжительности жизни эритроцитов. Терапия ЭПО сама по себе не может в полной мере компенсировать данное состояние

Ингибиторы эриптоза и предположительные механизмы действия

Вещество	Механизм
Челеритрин NO	ингибирует PKC-α моделирование цГМФ
Витамин С	деактивация каспазы
Циннамаль, ресвератрол	уменьшение образования АФК; усиление антиоксидантной активности
Гидрокситирозол	восстановление содержания АТФ и глутатиона
Салидрозид	Снижение высокого клеточного уровня Ca ²⁺ ; блокирование активации каспазы-3
L-карнитин	ингибирование окислительного стресса
Нарингин	торможение увеличения инцитозольного Ca ²⁺
Реверсин	Торможение скремблирования клеточной мембраны
Сонидегиб	Снижение эффекта истощения энергии, гиперосмотического шока и окислительного стресса
Ксантогумол	Торможение увеличения цитозольного Ca ²⁺ и скремблирования клеточной мембраны
Терифлуномид	Торможение повышения цитозольного Ca ²⁺
ASP3026	Торможение увеличения цитозольного Ca ²⁺ и скремблирования клеточной мембраны

PKC-α: протеинкиназа С-α; цГМФ; Циклический гуанозинмонофосфат; АФК: Активные формы кислорода

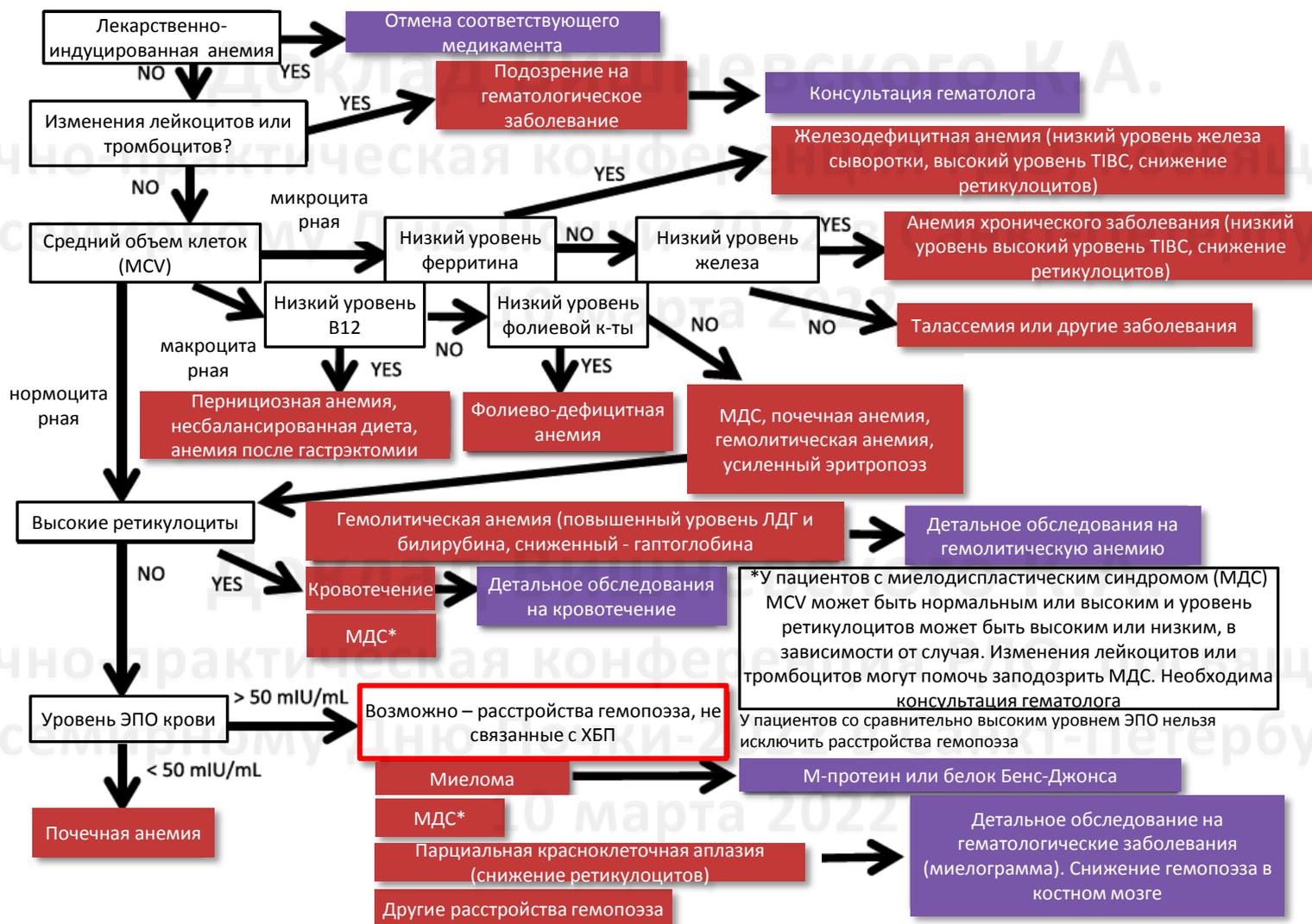
Основа основ в диагностике анемии при ХБП

Доклад Вишневого К.А.

Научно-практическая конференция РДО, посвященная
Всемирному Дню Почки-2022 в Санкт-Петербурге
10 марта 2022



Японский алгоритм диагностики анемии



Выводы: основы основ и фундамент нового в терапии анемии при ХБП

➤ **Основы основ:**

- **Препараты железа:** необходимы, но в умеренной дозе
- **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 плейотропные эффекты

➤ **Фундамент нового:**

- **Стабилизаторы HIF:** снижение токсического действия ЭПО, плейотропные эффекты, удобство на ДД и ПД (таблетки)
- **Ингибиторы эриптоза:** потенциально – снижение повреждающего воздействия на эритроциты

Мы лечим не анемию, а больного!