

Анемия при ХБП: актуальна ли проблема?

Ряснянский Владимир Юрьевич

Доцент кафедры нефрологии и диализа

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Медицинский директор

Группа компаний НефроМед

Октябрь 2022

Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States

Melissa E. Stauffer^{1*}, Tao Fan²

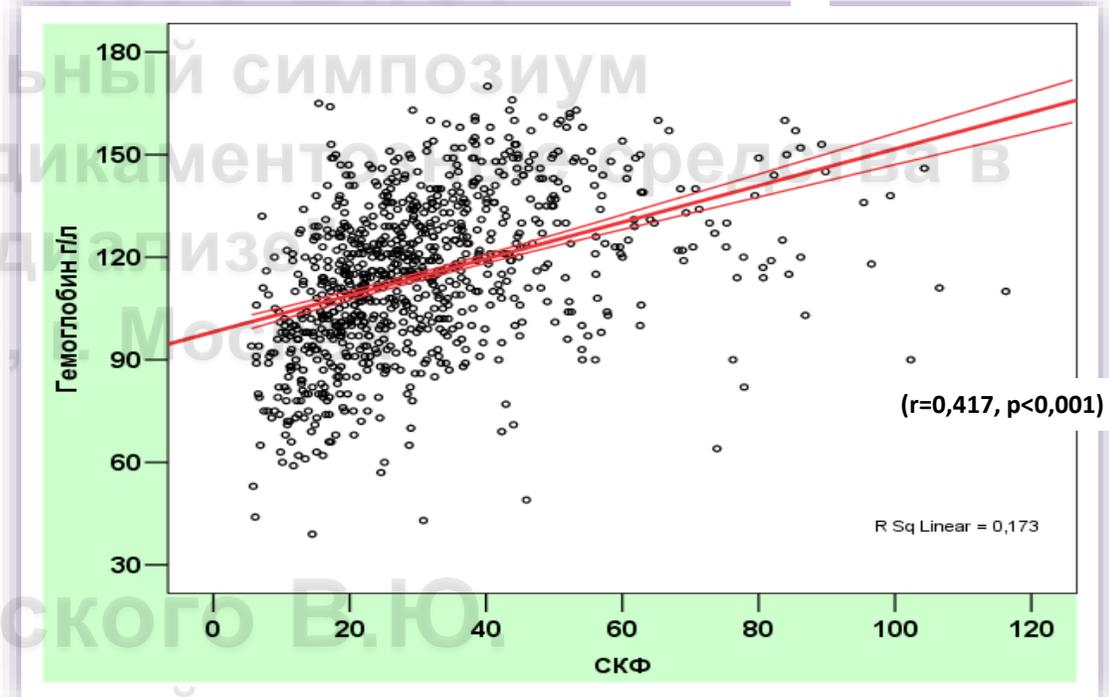
Table 3. Prevalence of anemia.

	N	Weighted percentage	95% CI	Projected number in US
With CKD	410	15.4	13.1–18.2	4.8×10^6
Stage 1	57	8.4	5.5–12.4	0.6×10^6
Stage 2	68	12.2	9.2–16.0	0.9×10^6
Stage 3	231	17.4	13.7–21.8	2.7×10^6
Stage 4	37	50.3	37.2–63.4	0.5×10^6
Stage 5	17	53.4	34.1–71.7	0.2×10^6
Without CKD	729	6.3	5.3–7.4	11×10^6

The percentages reflect the prevalence of anemia, survey weighted to the US population. The analysis by stage of CKD was limited to subjects with CKD as defined in the Methods section (N= 2,125); data for anemia were missing for a total of 7 CKD patients (<1%), all in stages 1–3. Prevalence of anemia in subjects without CKD was determined in 9,269 subjects with non-missing data on anemia status.

doi:10.1371/journal.pone.0084943.t003

УРОВЕНЬ ГЕМОГЛОБИНА И СКФ (ГНЦ, СПб, 2005Г) n=899



Research Article

The Impact of CKD Anaemia on Patients: Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes—A Systematic Literature Review

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР. АНЕМИЯ ПРИ ХБП: ЧАСТОТА, ФАКТОРЫ РИСКА, ИСХОДЫ.

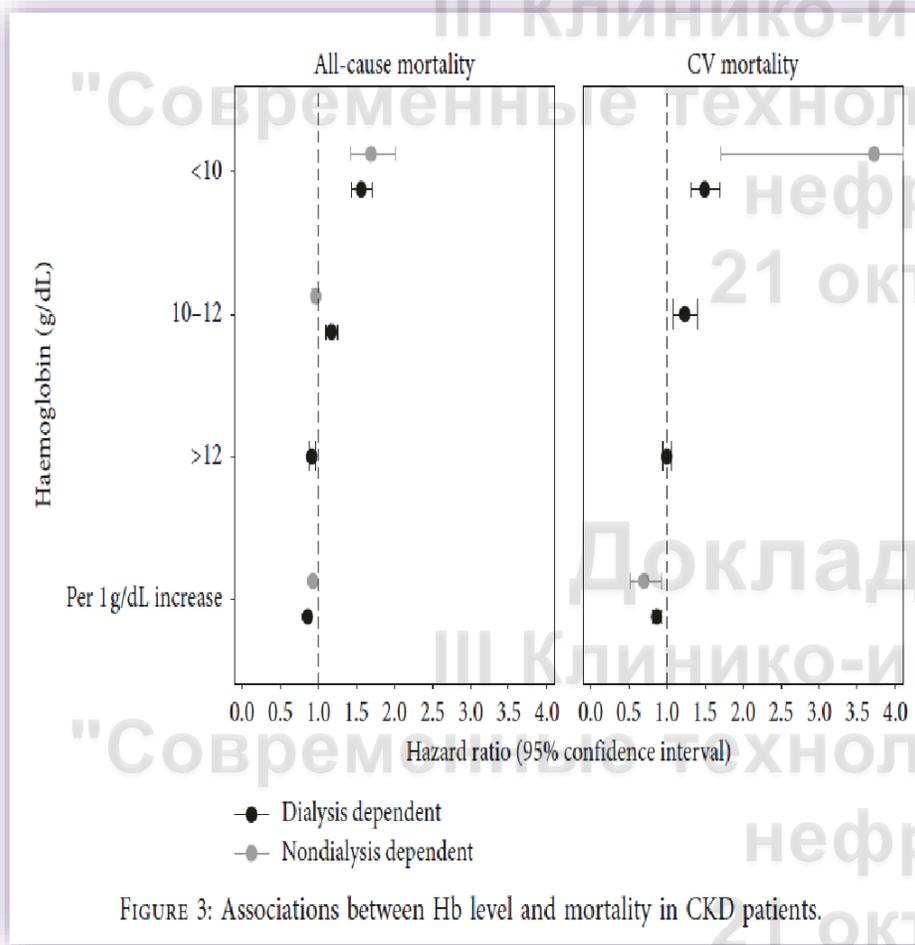


FIGURE 3: Associations between Hb level and mortality in CKD patients.

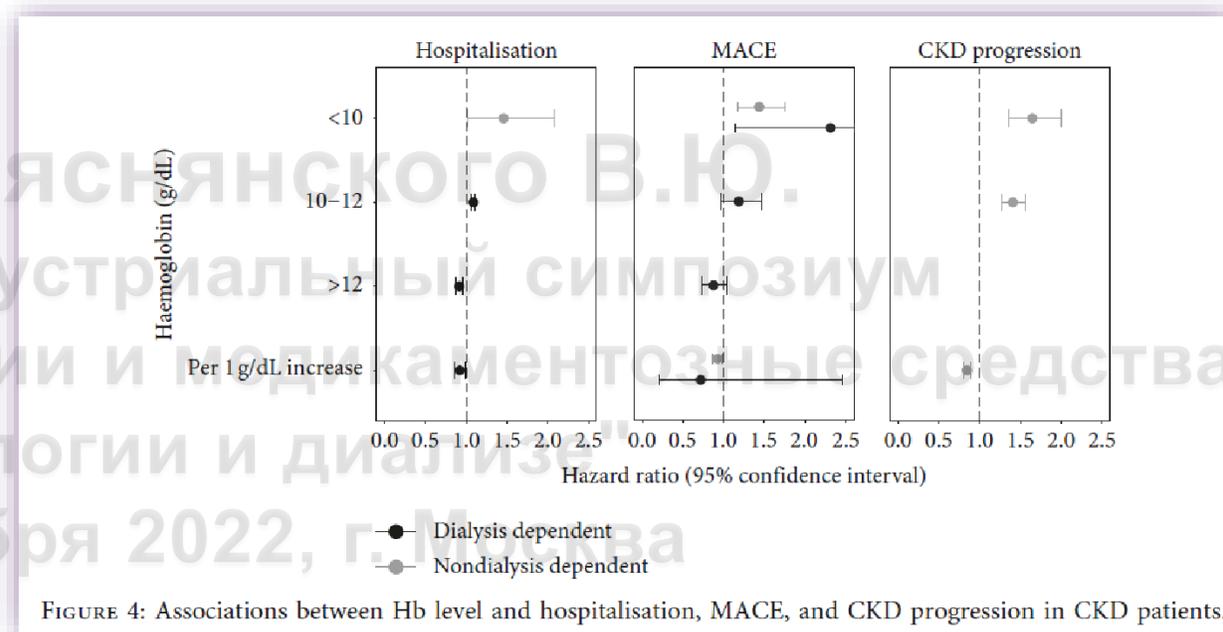
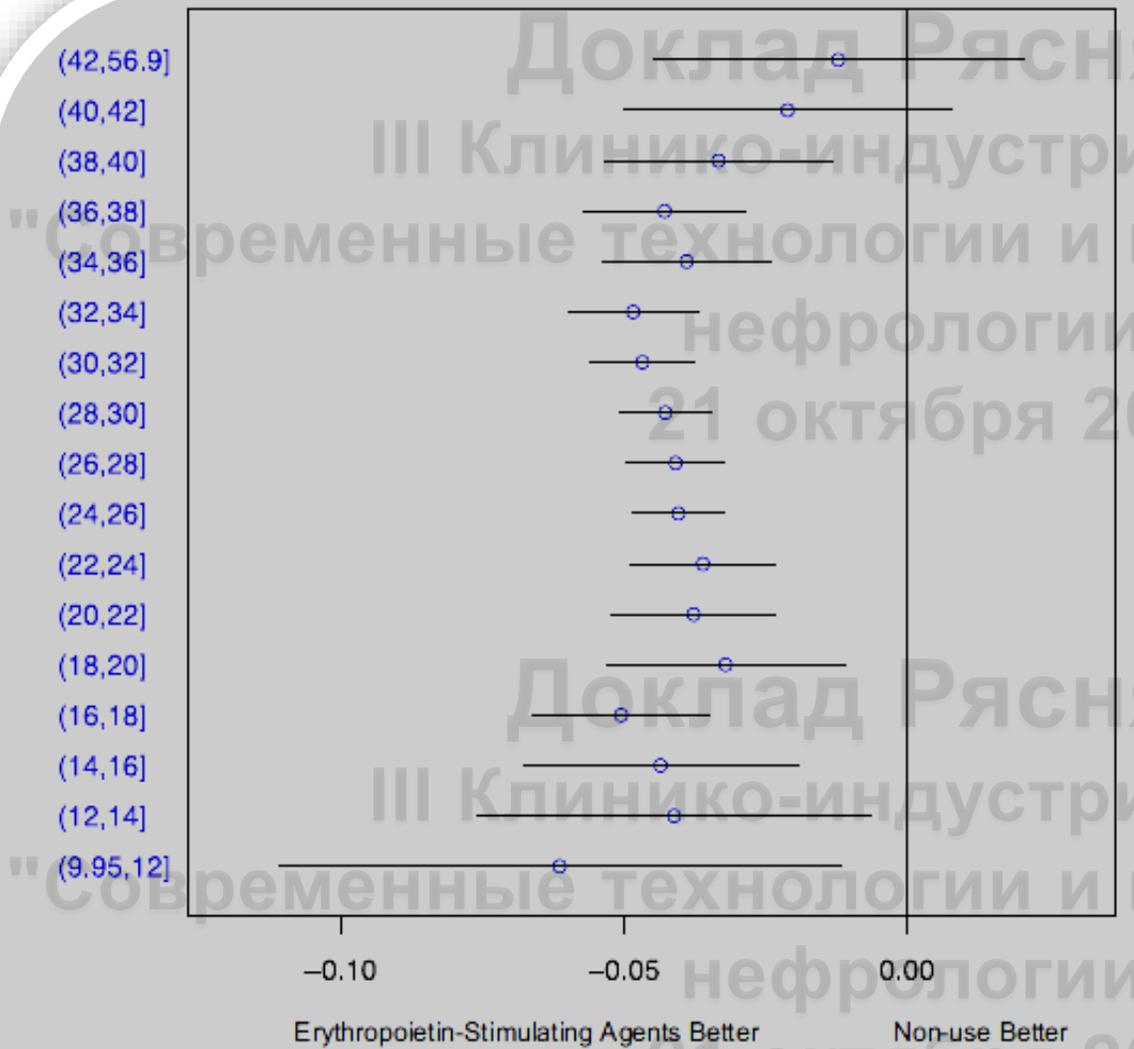


FIGURE 4: Associations between Hb level and hospitalisation, MACE, and CKD progression in CKD patients.



В целом у пациентов, получавших рчЭПО отмечается снижение риска смерти

Fig. 3. Differences in the cumulative incidence of mortality comparing users of erythropoietin-stimulating agents with non-users by the initial hematocrit level, Renal Management Information System 2007–2011.

РКИ изменившие отношение к рчЭПО

Исследование	Дозы ЭСА	Гемоглобин	Риск
NHCT Besarab 1998 еро α (N = 1265)	460 vs 120 МЕ/кг/нед в/в или п/к	126 vs. 103	Общая летальность 1.27 (1.04 - 1.54)
CREATE Drueke 2006 еро β	5000 vs 2000 МЕ/нед	130 vs. 114	Общая летальность нет разницы
CHOIR Singh 2006 еро α (N = 1432)	11,215 vs 6276 МЕ/нед п/к	126 vs 113	Общая летальность 1.48 (0.97–2.27)
TREAT Pfeffer 2009 darbe α (N = 4038)	104-305 мкг/мес п/к	125 vs. 106	Общая летальность 1.05 (0.94 - 1.17) Инсульт 1.92 (1.38 - 2.68)

Не надо нормализовывать гемоглобин любыми средствами

Стандартные выводы

- Анемия типичное и частое осложнение ХБП
- Анемия у пациентов с ХБП ассоциируется с неблагоприятными событиями
- Назначение рчЭПО ассоциируется со снижением риска смерти
- Нормализация гемоглобина (повышение выше 120 г/г) на фоне назначения рчЭПО и железа приводит к нарастанию риска неблагоприятных событий (смерть, инсульт)

21 октября 2022, г. Москва

Доклад Ряснянского В.Ю.

Клиническая практика в идеальных условиях

"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"

Материал: 21 октября 2022, г. Москва

3 отделения диализа (Омск, Тюмень 1, Тюмень 2), где мы гарантировано обеспечиваем лечение анемии у 100% нуждающихся пациентов (n=258)

Срок наблюдения 01.01 – 31.08.2022

Для коррекции анемии использовался препарат рчЭПО – эпоэтин альфа у 100% пациентов

"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"

21 октября 2022, г. Москва

Распределение пациентов по достижению целевого уровня гемоглобина, назначению рчЭПО и среднемесячные дозы рчЭПО (пациенты, наблюдавшиеся менее 3-х мес, из анализа исключены)

	гемоглобин г/л				Общий итог
	<100 рчЭПО		≥100 рчЭПО		
	не назначен	назначен	не назначен	назначен	
% пациентов	1,7%	11,7%	22,0%	64,6%	100,0%
среднее число пациентов в месяц	3,5	24,25	45,75	134	207,5
средняя доза рчЭПО в месяц	0	30206	0	21323	22684

22% - не нуждаются в назначении рчЭПО (меньше 3000 МЕ/мес)

13,4% - гемоглобин ниже целевого уровня

Резистентные к терапии рчЭПО (гемоглобин ниже 100 г/л у пациентов, получающих рчЭПО) – 15%

Доза рч ЭПО в случае резистентности на 33% выше

Факторы, ассоциируемые с резистентностью (пациенты, получавшие рчЭПО)

	Гемоглобин г/л	Доза ЭПО, введенная за месяц	Ферритин мкг/л	TSAT %	Альбумин г/л	C - РБ мг/л	ект/V расчетное по анализам	Среднее ект/V-online	Средняя скорость крови (мл/мин)	Диализное время в неделю часы
Гемоглобин ниже 100 г/л	90	30206	714	37,5	36,7	16,26	1,38	1,55	320	12,3
Гемоглобин 100 г/л и выше	115	21323	518	34,7	39,7	9,08	1,42	1,76	329	12,5
Общий итог	111	22684	544	35,1	39,2	10,22	1,42	1,73	328	12,5

(пациенты, наблюдавшиеся менее 3-х мес, из анализа исключены)

Вид доступа и анемия (пациенты, получающие рчЭПО)

	Гемоглобин г/л	Ферритин мкг/л	TSAT %	Альбумин г/л	Доза ЭПО, введенная за месяц	Среднее ект/V-online	C - PБ мг/л	Средняя скорость крови (мл/мин)
катетер	106	469	29,4	38,2	26921	1,59	20,61	312
АВФ нативная/протез	112	563	36,2	39,5	21405	1,75	7,56	331
Вместе	111	544	35,1	39,2	22415	1,72	10,17	328

(пациенты, наблюдавшиеся менее 3-х мес, из анализа исключены)

Выводы

Доклад Ряснянского В.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

- Резистентность к терапии рчЭПО (критерий достижение целевого уровня гемоглобина на фоне терапии рчЭПО) в среднем отмечается у 15% пациентов
- Факторы, ассоциирующиеся с резистентностью – признаки воспаления и синдрома белково-энергетического истощения, доза диализа, центральные катетеры)

Доклад Ряснянского В.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"

21 октября 2022, г. Москва

Resistance to Erythropoiesis-Stimulating Agents among Patients on Hemodialysis Is Typically Transient

David A. Goodkin^a Junhui Zhao^a Aleix Cases^b Masaomi Nangaku^c
Angelo Karaboyas^a

Methods: Данные DOPPS 2015-2018 ($N = 26,656$) изучены изменения индекса резистентности к рчЭПО (ERI), рассчитываемого при делении дозы рчЭПО на производство гемоглобина на вес. Отобразили пропорции пациентов перемещавшихся из одной квантили ERI в другую на протяжении 12 мес. Изучены частота и длительность резистентности и фаткокры, которые с этим ассоциируются.

Results:

Большинство пациентов переходили в другую квантиль в течении 4 мес. Только 22% из квантили с максимальным ERI в начале исследования (4.4% от общей группы) оставались в ней за всё время наблюдения (12 мес). 42% как минимум в течении 1 мес побывала в группе с максимальной резистентностью.

Медиана длительности нового эпизода резистентности была равна 2 мес. Факторы ассоциирующиеся с резистентностью: катетеры, СРБ, низкое насыщение трансферрина, снижение альбумина и недавняя госпитализация.

Самый высокий ERI был в США, Италии, странах Персидского залива и самые низкие в России и Японии.

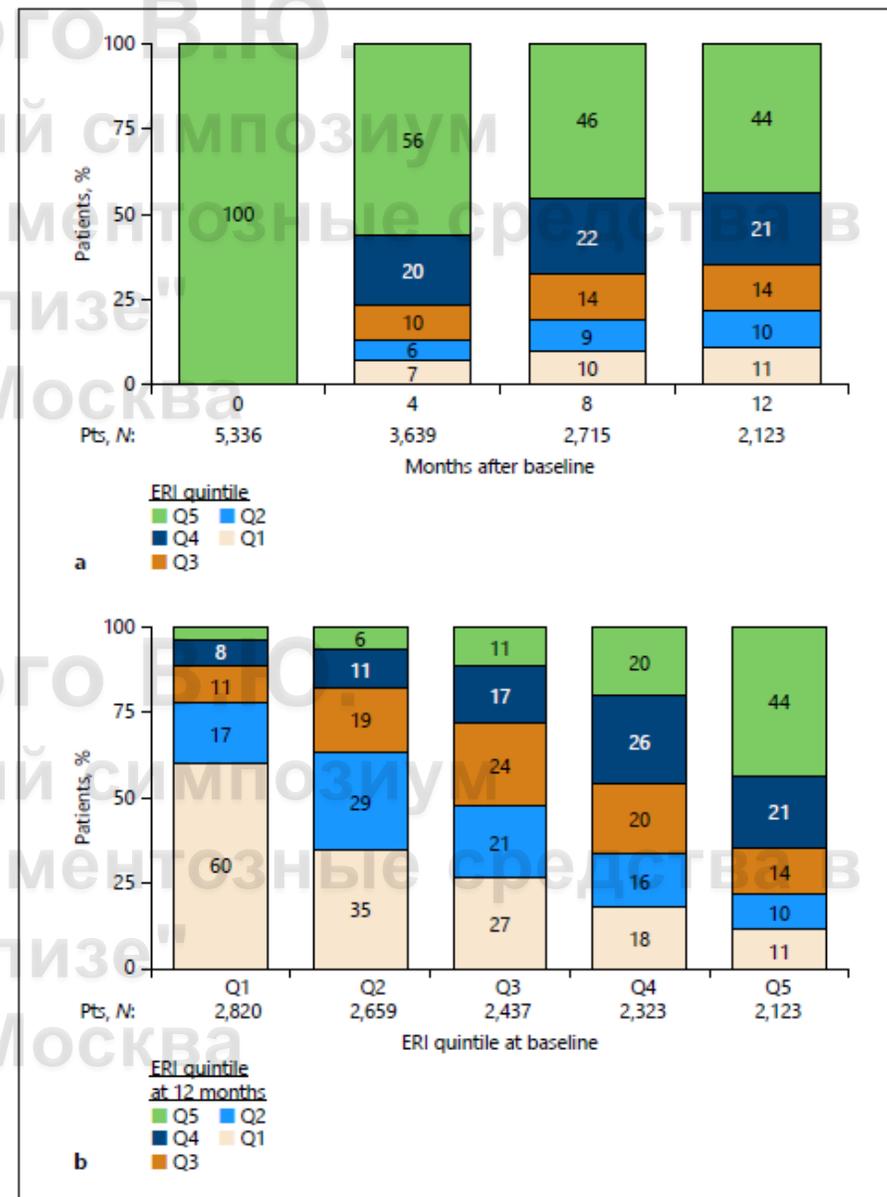


Fig. 1. a ERI quintile at 0, 4, 8, 12 months, for patients in ERI quintile 5 at baseline. **b** ERI quintile at 12 months by ERI quintile at baseline.

Доклад Ряснянского В.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные средства в
нефрологии и диализе"

21 октября 2022, г. Москва

Доклад Ряснянского В.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные средства в
нефрологии и диализе"

Причины нефрогенной
анемии

21 октября 2022, г. Москва

СОСТАВЛЯЮЩИЕ факторы НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ

ХБП

Воспаление

Уремия

Эритроцитоз

Дефицит ЭПО

Блок железа

Снижение чувствительности почки к
ГИПОКСИИ

Воспаление и анемия при ХБП

ЭРИТРОПОЭЗ

Нарушение дифференцировки миелоидного ростка кроветворения

Влияние на митохондриальные функции и нарушение синтеза гемоглобина

Снижение плотности рецепторов к ЭПО

Торможение сигнального каскада активации рецепторов к ЭПО

Изменение макрофагов в эритробластных островках и коллапс последних

Снижение доступности железа

ЖЕЛЕЗО

ВОСПАЛЕНИЕ

ЭРИТРОЦИТЫ

Активация окислительного стресса и стимуляция эриптоза

СИНТЕЗ ЭПО

Трансформация ЭПО продуцирующих фибробластов в миофибробласты

Стимуляция фиброза в почечной паренхиме

Репрессия транскрипции гена ГИФ 2 α (Eras1)

Репрессия транскрипции гена ЭПО

СНИЖЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХБП

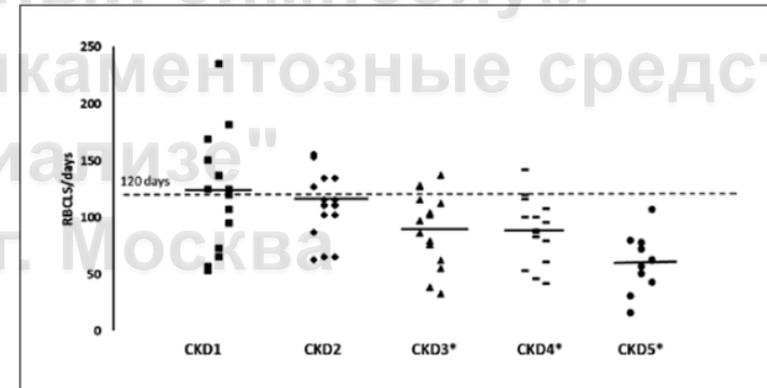


Fig. 1. RBC lifespan across CKD stages. * RBC lifespan is significantly shorter in stages 3, 4, and 5 than in stages 1 and 2 ($p < 0.05$). RBC, red blood cell; CKD, chronic kidney disease.

Table 1. Renal anemia indicator data by CKD stage group

Indicator	CKD stage				
	1	2	3	4	5
Hb, g/L	134±16	146±20	122±23*	99±20*	99±19*
RBC lifespan, days	122±50	112±26	90±32*	88±28*	60±24*
EPO, IU/L	9.0±4.1	7.7±4.9	11.1±5.7	10.6±4.5	7.2±4.7
Ret/ 10^6 μ L	0.07 (0.05–0.07)	0.06 (0.05–0.09)	0.07 (0.04–0.1)	0.05 (0.04–0.07)	0.04 (0.03–0.05)*
Ferritin, ng/mL	99 (60–178)	161 (109–329)	283 (143–448)	149 (79–378)	203 (115–390)
Folic acid, ng/mL	10.2 (8.7–16.1)	13.4 (8.5–15.5)	14.2 (10.3–18.4)	15.6 (14.2–18.2)	15.6 (14.9–18.4)
Vitamin B12, pg/mL	402 (364–541)	434 (415–503)	517 (394–837)	540 (438–723)	509 (404–965)

* Significantly shorter than CKD stage 1 ($p < 0.05$).

RBC lifespan, serum EPO, and (Hb) data are means \pm SD. Serum ferritin, folic acid, vitamin B12, and Ret data are medians (interquartile ranges).

Hb, hemoglobin; CKD, chronic kidney disease; RBC, red blood cell; EPO, erythropoietin; Ret, reticulocyte count.

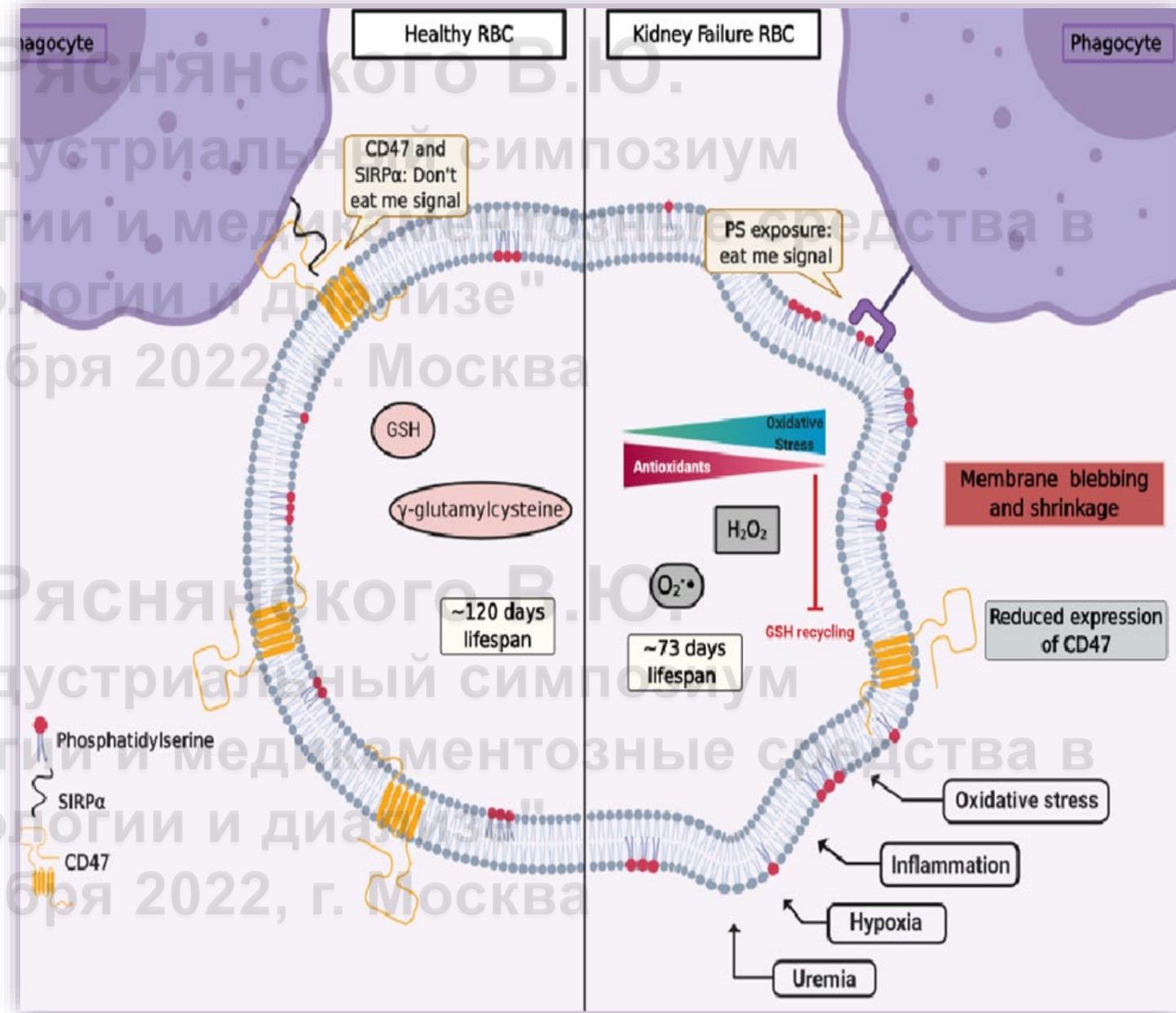
- Снижение длительности жизни эритроцитов с ХБП3
- Падение ретикулоцитов с ХБП5

ЭРИПТОЗ МЕХАНИЗМЫ

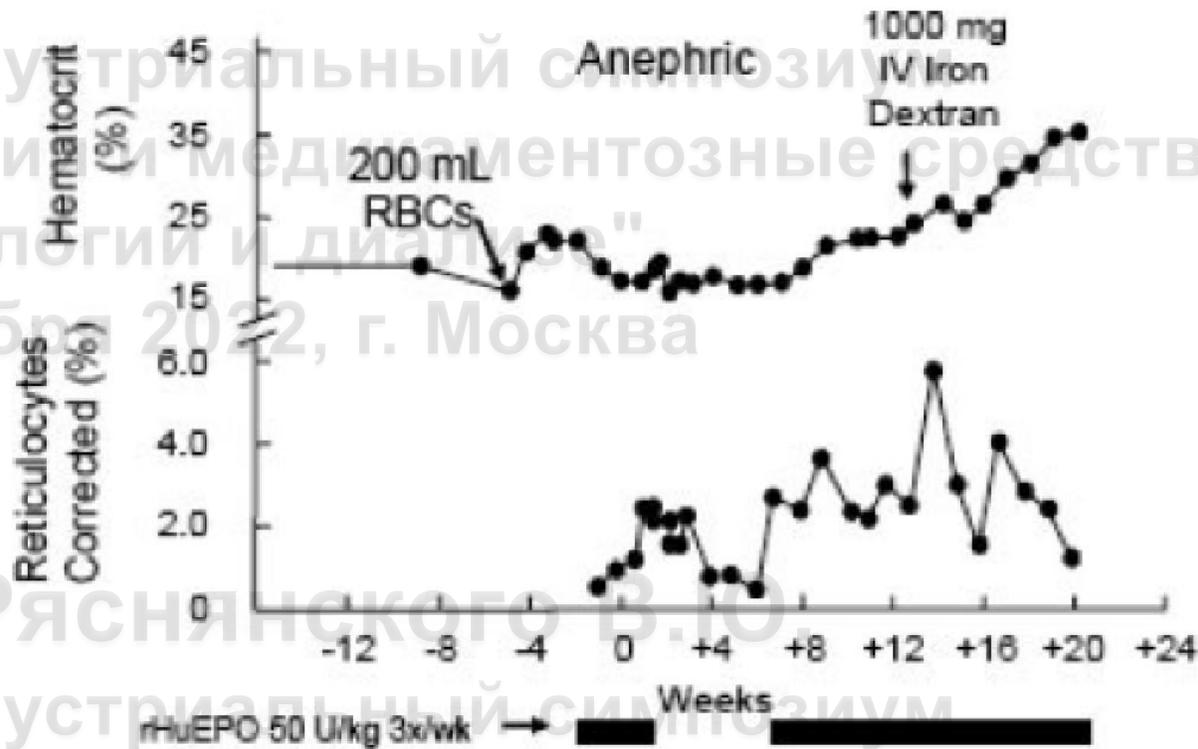
Причины:

- ✓ Оксидативный стресс
- ✓ Воспаление
- ✓ Гипоксия
- ✓ Уремия

1. Нарушение регуляции ионных каналов
2. Накопление внутриклеточного кальция
3. Активация кальций-активируемых протеаз и разрушение цитоскелета
4. Нарушение реполяризации
5. Перемещение на поверхность фосфатидилсерина запускающего эритрофагоцитоз
6. Снижение экспрессии CD47 (снижающего риск эритрофагоцитоза)



Развитие функционального дефицита железа на фоне начала терапии рЧЭПО

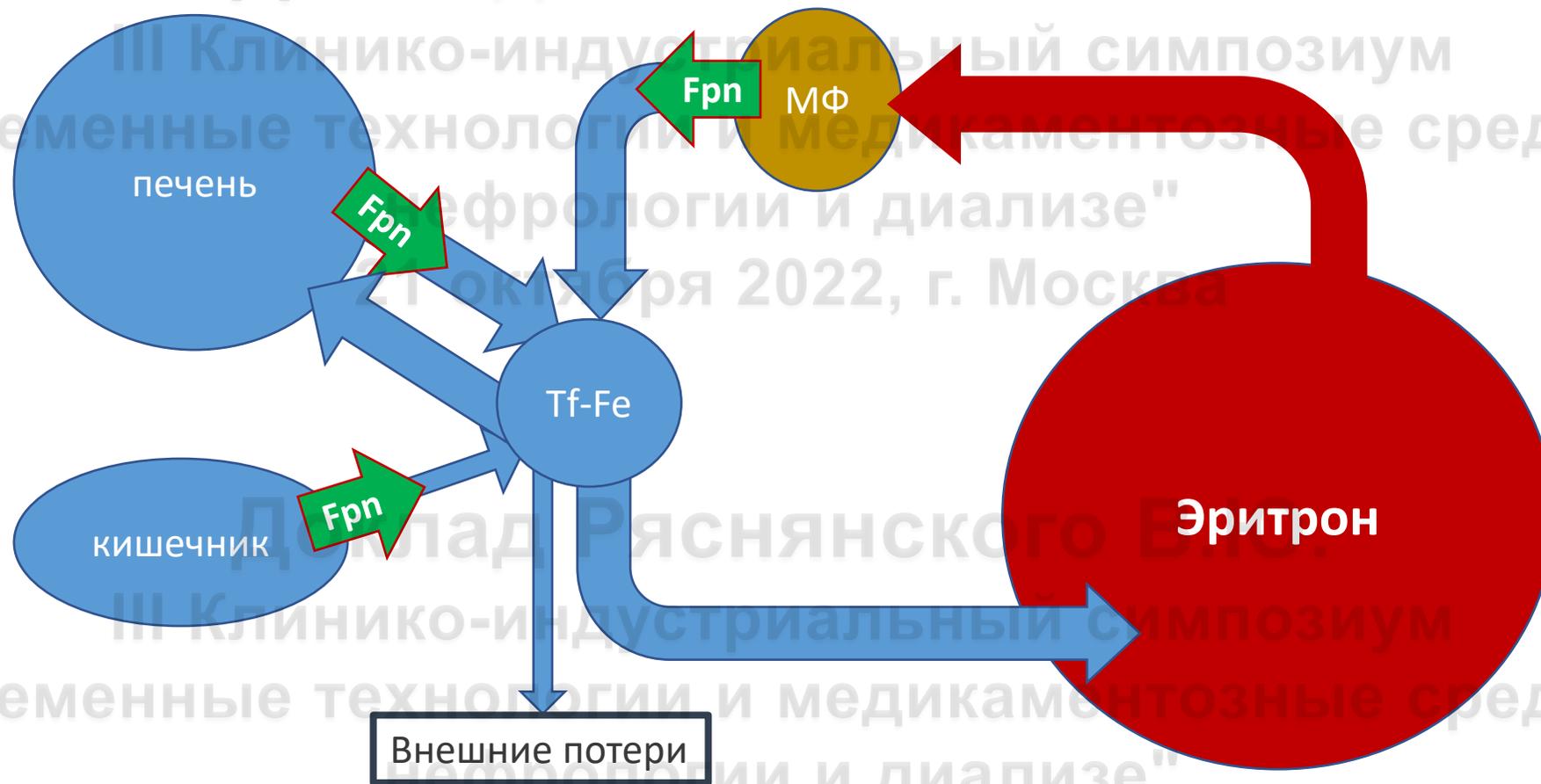


% sat.	52	13	26
Ferritin	885	578	1035

Figure 1. Functional iron deficiency induced in a patient by 50 U/kg of rHuEPO given three times weekly (Figure adapted from Eschbach et al., 1987).

Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, et al. Correction of the anemia of endstage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. N Engl J Med 1987;316:73-78.

Схема кругооборота железа



- Ферропортин – очень важный белок

Ферропортин, трансферрин, гепсидин – модель перемещения железа

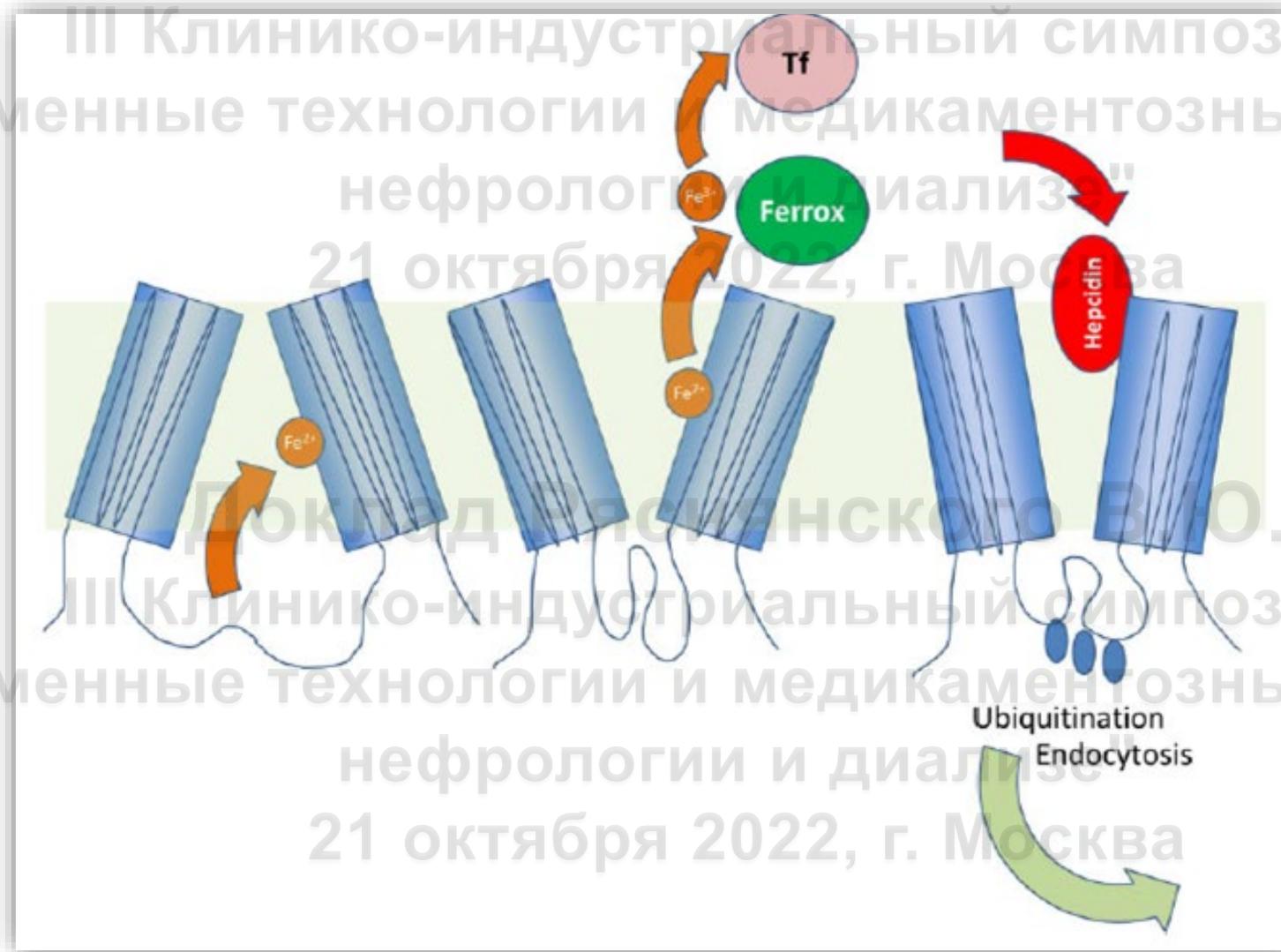
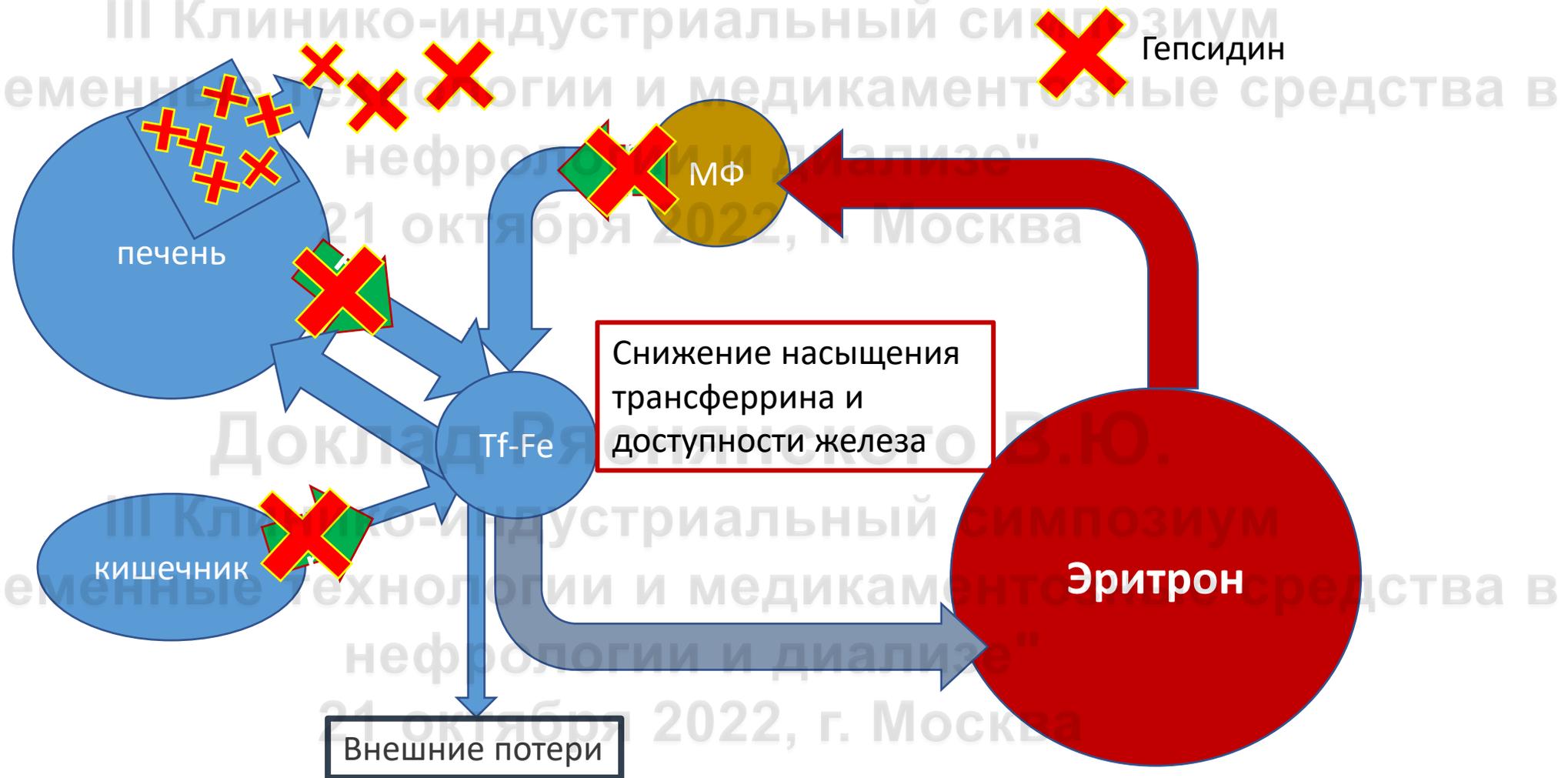


Схема кругооборота железа и гепсидин



Кровопотеря у пациента, получающего хронический гемодиализ должна приводить к необходимости восполнения 1,5 – 2,5 г/железа в год

Обусловленные диализной технологией (мембрана + магистраль)	165 мл/год
Оккультные ЖКТ (микро) кровотечения	2257 мл/год
Регулярные заборы крови для обследования	428 мл/год
Работа с двухпросветным катетером	2680 мл/год
Итого: пациент с АВФ	2850 мл/год
Итого: пациент с перманентным катетром	5530 мл/год

Забыты прочие потери около 2 мл на процедуру, что должно добавить еще 312 мл кровопотери в год

Table 1 Blood losses in hemodialysis patients [30]

Related to the dialytic technique (membrane + blood lines)	165 mL of blood/year
Occult gut (micro) bleeding	2257 mL of blood/year
Regular blood sampling for biological follow-up	428 mL of blood/year
Care of double-lumen catheters	2680 mL of blood/year
In summary (vignette)	
Patient with a native fistula	2680 mL of blood/year
Patient with a long-lasting double-lumen catheter	5320 mL of blood/year

Потребность в парэнтэральных препаратах железа (данные группы компаний НефроМед)

"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"

21 октября 2022, г. Москва

	мг на 1 процедуру	годовая потребность мг
Центр 1	15,4	2373
Центр 2	11,2	1722
Центр 3	13,4	2058
Вместе	13,3	2050

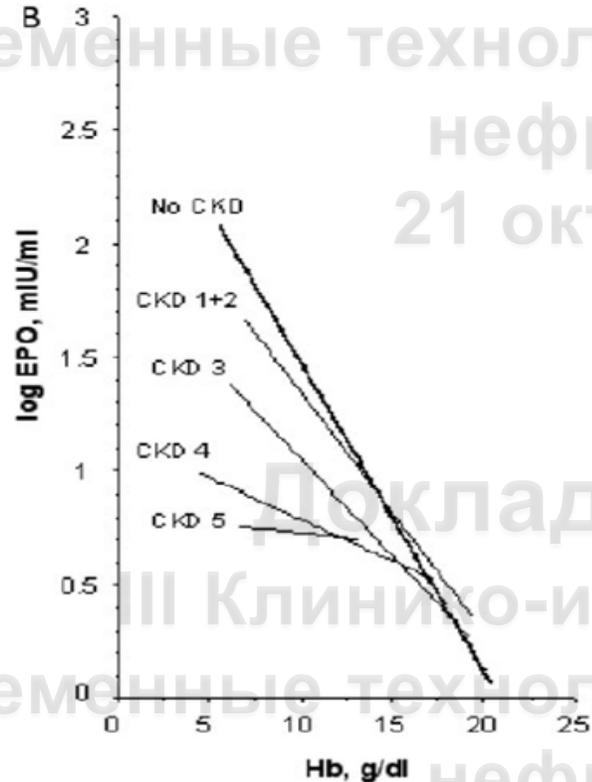
21 октября 2022, г. Москва

В результате прогрессирования нефросклероза и уремии адекватное повышение ЭПО в ответ на анемию исчезает

III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"

21 октября 2022, г. Москва



- Уровень ЭПО повышается при снижении Hb при ХБП 1-3 ст.
- При снижении клиренса креатинина ниже 30-40 мл/мин повышение ЭПО становится неадекватным
- При терминальной стадии ХПН определенное компенсаторное повышение ЭПО остается, однако амплитуда его снижена
- Уровень сывороточного ЭПО у пациентов с ХБП в 5 раз выше по сравнению со здоровыми лицами

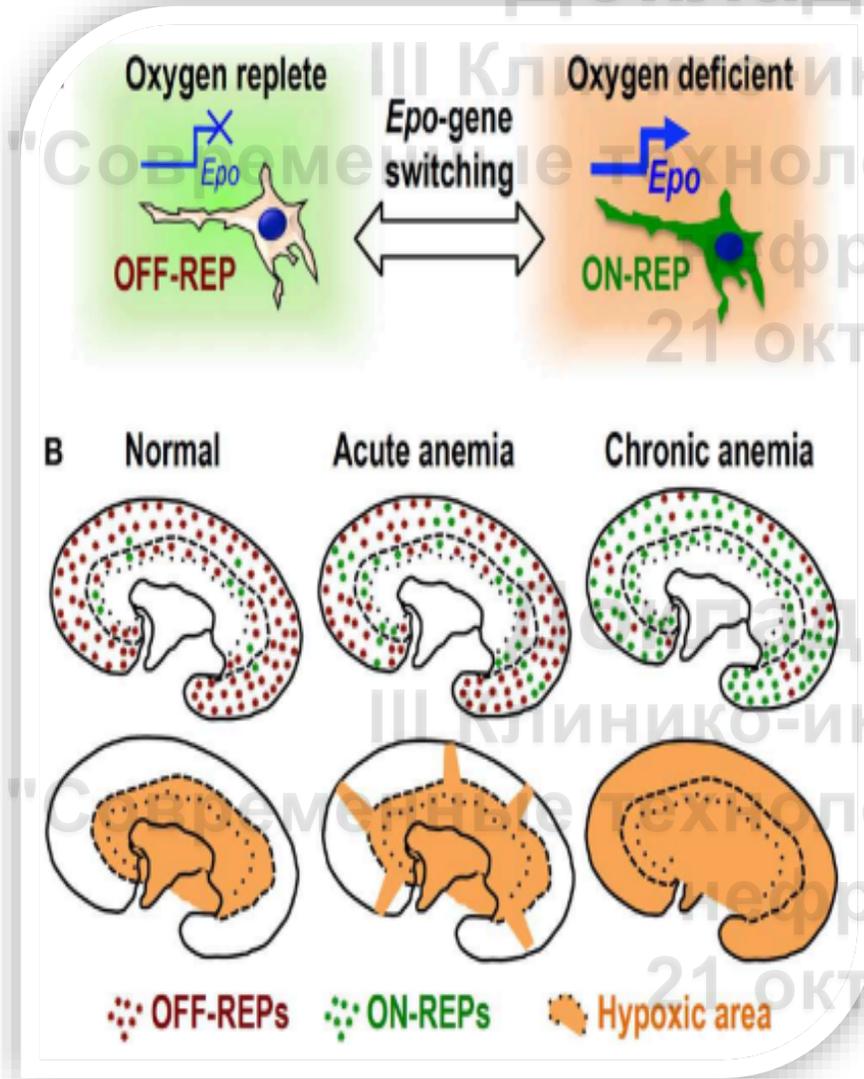
Artunc F and Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease Nephrol Dial Transplant (2007) 22: 2900–2908

S Fishbane et al. Kidney International (2010) 78, 646–649

21 октября 2022, г. Москва

"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"

ЭПО продуцирующие клетки и гипоксия



1. При нормальной оксигенации число ЭПО продуцирующих клеток невелико, по локализации они ограничены глубокими участками кортикального и частично наружными участками медулярного слоя

2. При гипоксии их число возрастает экспоненциально, они распространяются от глубоких кортикальных участков до почечной капсулы

3. При нефросклерозе потребность в кислороде падает, поэтому чувствительность к кислородной емкости крови снижается

4. Стабилизация HIF-1 α позволяет активировать «спящие» ЭПО продуцирующие клетки в этих условиях

The Influence of Altitude on Erythropoietin Resistance Index in Maintenance Hemodialysis Patients: Data from Tibetan Plateau

Yan Wang^a Zong-hui Dang^b Liang-ying Gan^a Ciren Luobu^b Lei Zhang^b
Guo-liang Li^b Li Zuo^a

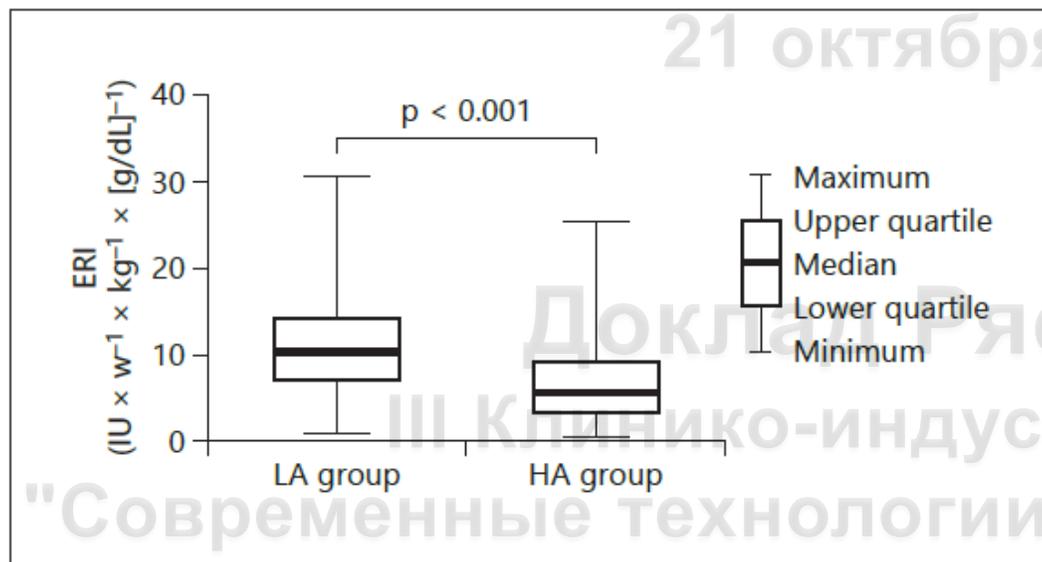


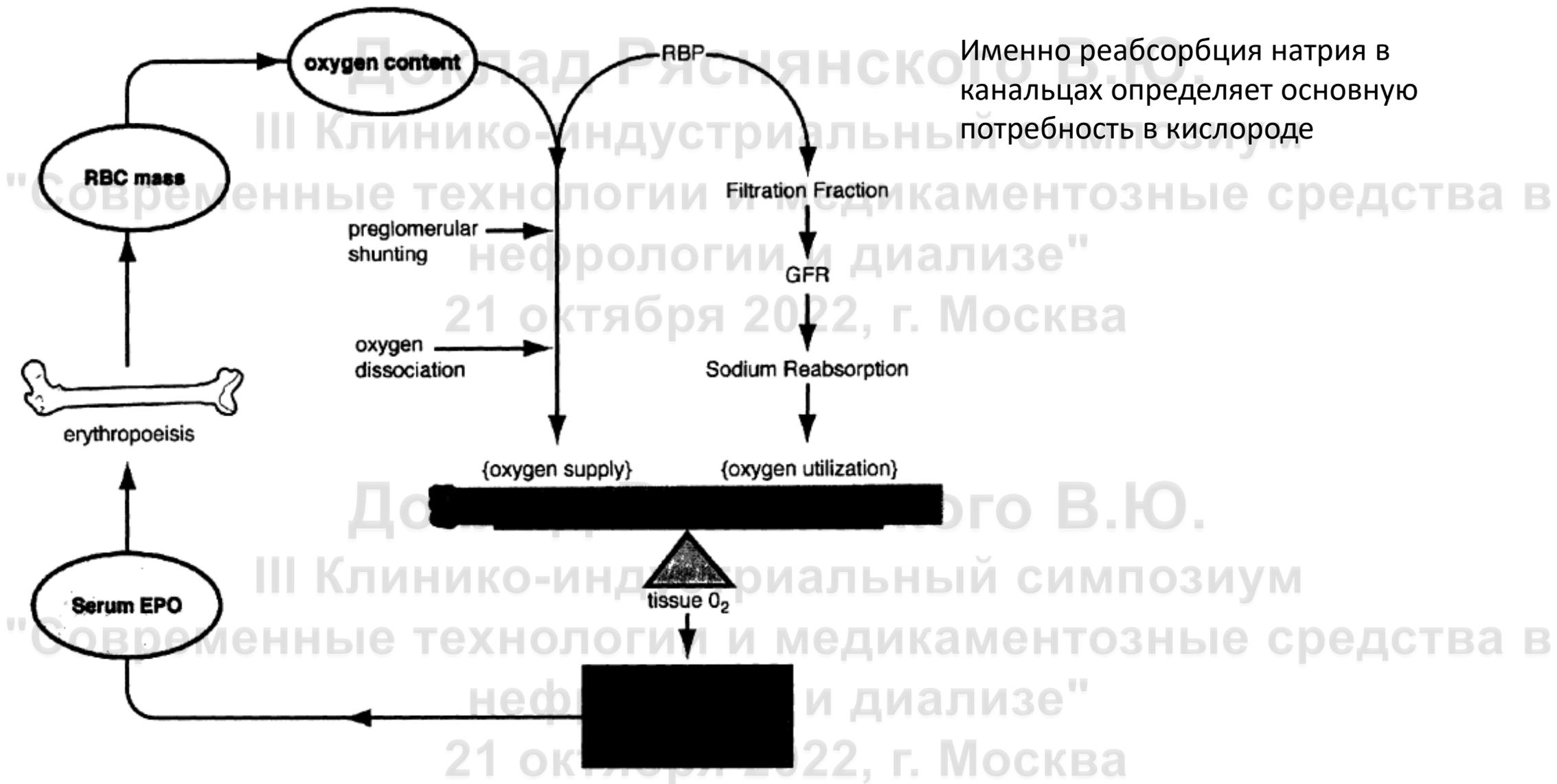
Fig. 1. Distribution of ERI grouped by altitude. ERI, erythropoietin resistance index; HA, high altitude; LA, low altitude.

Table 2. Univariate and multivariate analyses between ERI and clinical variables ($n = 164$)

Variables	Univariate, Pearson's correlation		Multivariate, linear regression model	
	<i>r</i>	<i>p</i> value	β	<i>p</i> value
Altitude (m)	-0.353	<0.001	-0.489	0.026
Gender (male)	0.193	0.013	0.047	0.555
Age (yr)	0.211	0.007	-0.014	0.862
Ethnic group	-0.293	<0.001	0.187	0.338
Duration of EPO use (months)	0.199	0.011	0.071	0.395
Dry weight (kg)	-0.224	0.004	-0.200	0.017
High flux dialysis (<i>n</i> , %)	-0.090	0.251	-	-
Serum creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	-0.070	0.373	-	-
Ferritin (ng/mL)	-0.059	0.494	-	-
TSAT (%)	-0.140	0.107	-	-
Albumin (g/L)	-0.229	0.004	-0.251	0.001
Adjusted calcium (mmol/L)	0.066	0.400	-	-
Phosphorous (mmol/L)	-0.155	0.048	-0.016	0.834
iPTH (pg/mL)	-0.313	<0.001	-0.142	0.119
Triglyceride (mmol/L)	0.078	0.339	-	-
Total cholesterol (mmol/L)	-0.059	0.472	-	-

r means Pearson's correlation coefficients; β means standardized regression coefficients. EPO, erythropoietin; ERI, erythropoietin resistance index; iPTH, intact parathyroid hormone; TSAT, transferrin saturation.

Повлияют ли ингибиторы пролилгидроксилаз на снижение доли пациентов, резистентных к лечению?



Именно реабсорбция натрия в канальцах определяет основную потребность в кислороде

Donnelly S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter. Am J Kidney Dis 2001; 38: 415-425

Патогенез развития нефрогенной анемии и лечение



Доклад Ряснянского В.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"

21 октября 2022, г. Москва

Доклад Ряснянского В.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

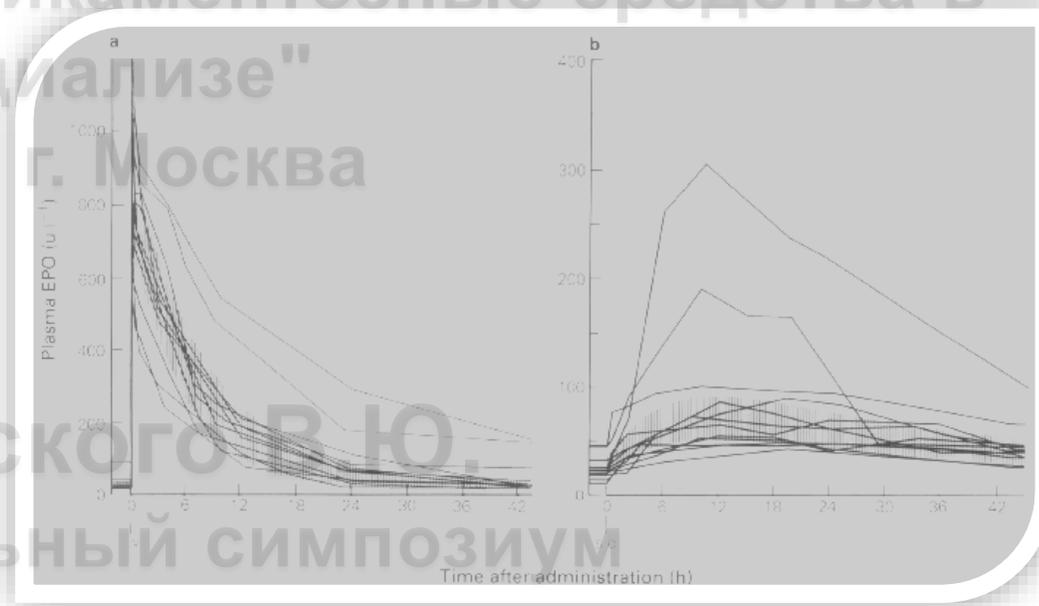
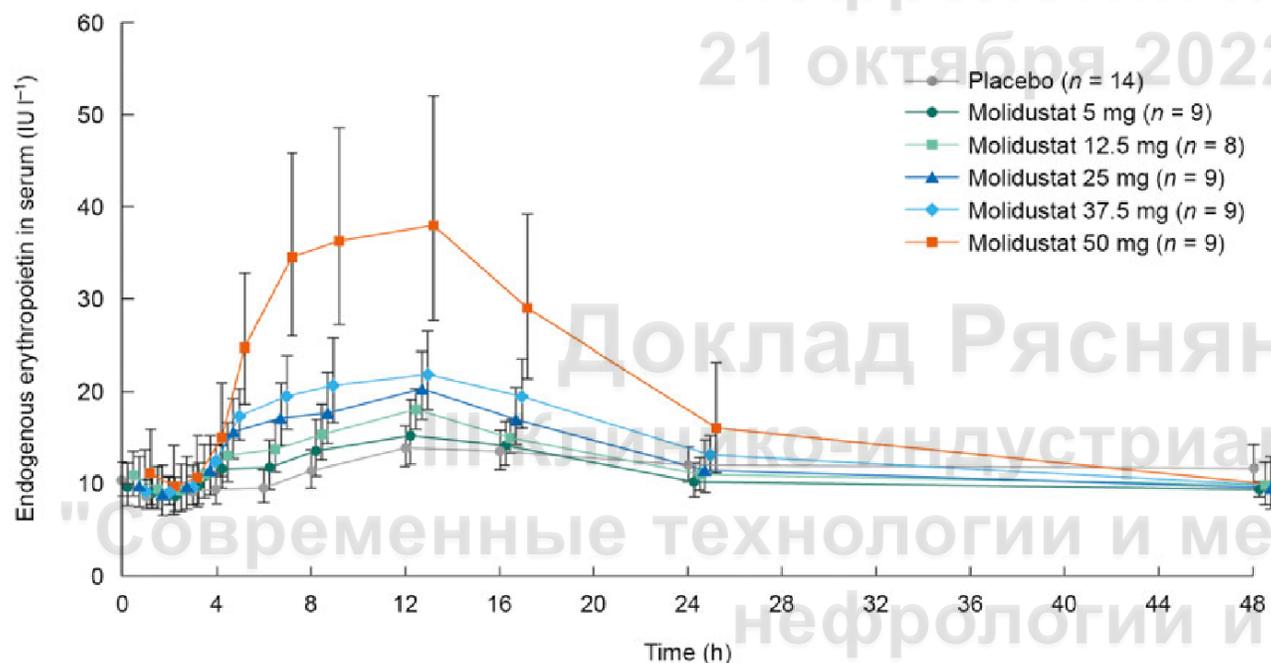
"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"

21 октября 2022, г. Москва

Ингибиторы пролилгидроксилаз повышают ЭПО в пределах близким к физиологическим значениям

"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"

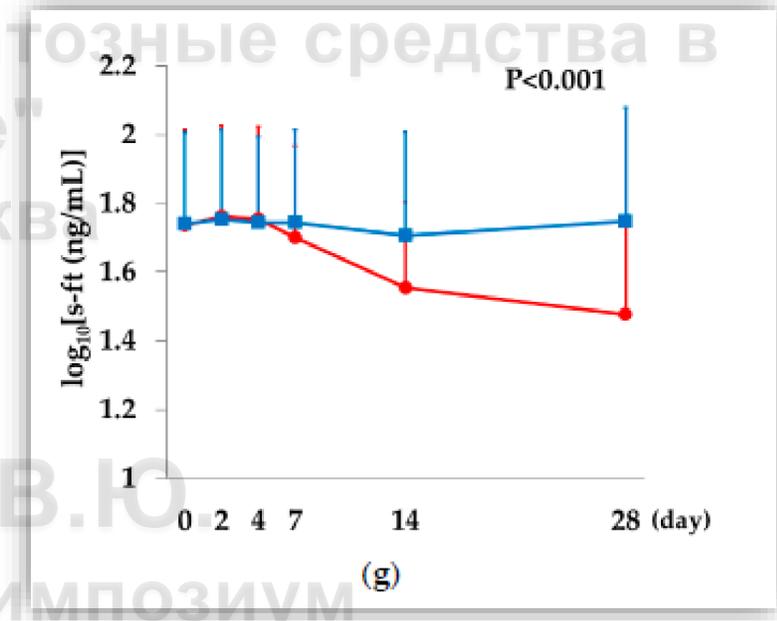
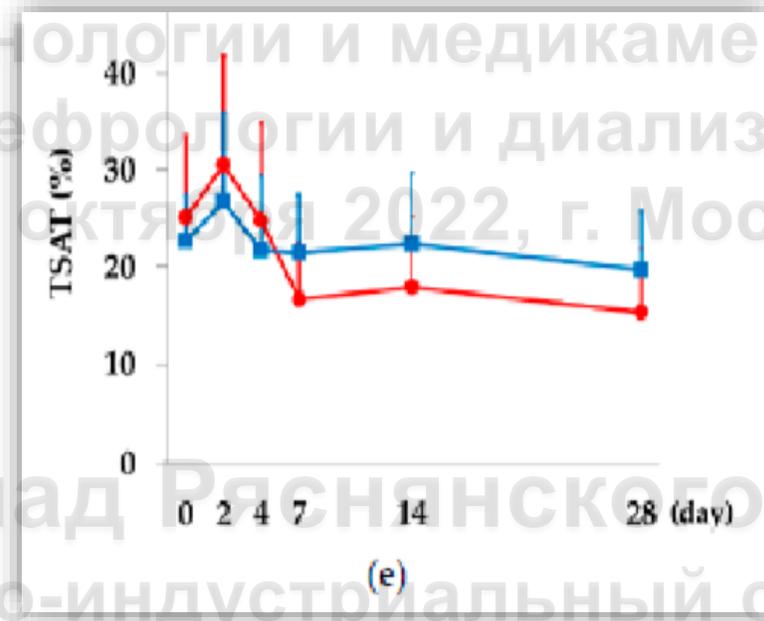
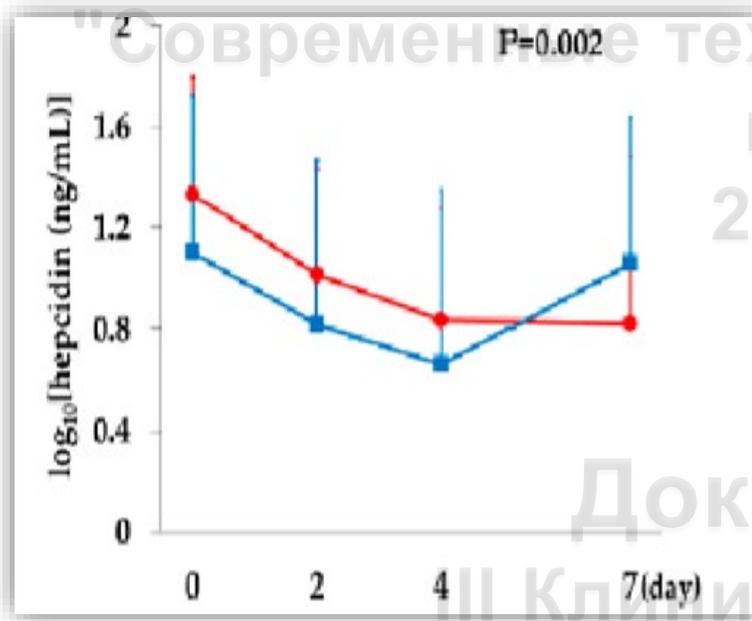
21 октября 2022, г. Москва



Endogenous erythropoietin serum levels (geometric mean) following a single oral dose of placebo or molidustat at doses of 5, 12.5, 25, 37.5 and 50 mg. Error bars show 90% confidence intervals (n = 58)

Сравнение показателей обмена железа между дарбопэтином и роксадустатом

Доклад Ряснянского В.Ю.
III Клинико-индустриальный симпозиум
"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"
21 октября 2022, г. Москва



Доклад Ряснянского В.Ю.
III Клинико-индустриальный симпозиум
"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"
21 октября 2022, г. Москва

В группе роксадустата значительно снижались

- Гепсидин
- TSAT
- Ферритин

Патогенез развития нефрогенной анемии



Ингибиторы пролилгидроксилаз.

Преимущества

- Контроль анемии при меньшем уровне эндогенного эритропоэтина по сравнению с уровнем рчЭПО
- Снижение гепсидина и повышение доступности железа
- Пероральный приём
- Снижение холестерина и триглицеридов (польза неясна)
- Противовоспалительный эффект (польза неясна)
- Цитопротекция при ишемии (польза неясна)

Снижают ли ингибиторы пролилгидроксилаз
число пациентов с резистентностью?

"Современные технологии и медикаментозные средства в

- Данных о преимуществе в отношении увеличения доли пациентов, ответивших на терапию (сравнение с рчЭПО) - нет

Доклад Ряснянского В.Ю.

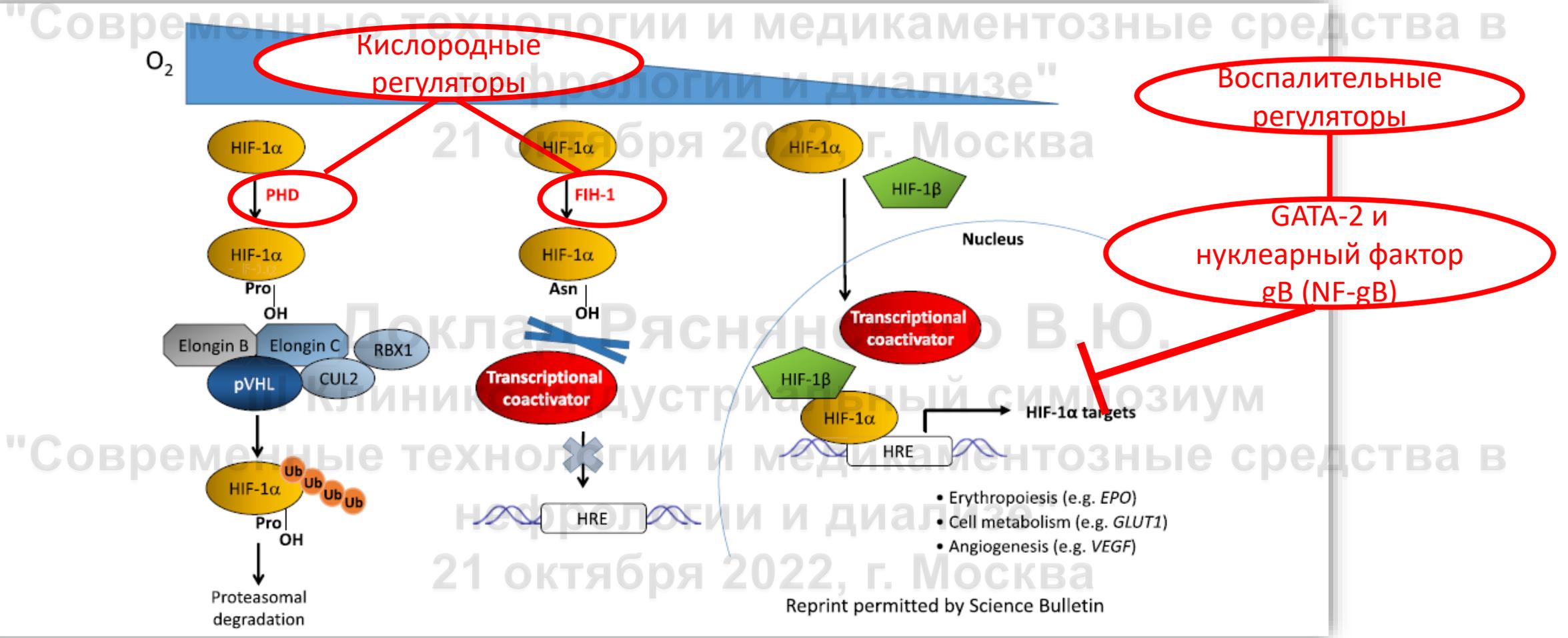
III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные средства в
нефрологии и диализе"

21 октября 2022, г. Москва

Регуляторы экспрессии эритропоэтина

III Клинико-индустриальный симпозиум





Relationship between anti-erythropoietin receptor autoantibodies and responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in patients on hemodialysis: a multi-center cross-sectional study

Akinori Hara^{1,2} · Yoshitaka Koshino³ · Yukie Kurokawa³ · Yasuyuki Shinozaki^{4,5} · Taito Miyake^{1,4} · Shinji Kitajima^{1,4} · Tadashi Toyama^{1,4} · Yasunori Iwata^{1,4} · Norihiko Sakai^{1,4} · Miho Shimizu^{1,4} · Kengo Furuichi¹ · Hiroyuki Nakamura² · Takashi Wada^{1,4}

Table 3 Factors associated with the ESA resistance by multivariate logistic regression analysis to compare the highest versus three lowest quartiles of ERI

	OR	95% CI	<i>p</i> value
Age (+ 10 years)	1.47	0.83–2.62	0.189
Men	1.27	0.28–5.67	0.755
RAS inhibitors	0.51	0.15–1.72	0.275
<i>Kt/V</i> (+ 1)	0.43	0.063–2.98	0.395
Log of ferritin (+ 1)	0.63	0.35–1.11	0.106
log of CRP (+ 1)	40.88	3.09–540.84	0.005
Log of intact PTH (+ 1)	1.23	0.47–3.25	0.677
Magnesium (+ 1 mg/dL)	1.08	0.20–5.83	0.925
Log of vitamin B ₁₂ (+ 1)	0.41	0.12–1.38	0.152
Log of folate (+ 1)	1.30	0.23–7.45	0.767
Anti-EPOR antibodies (positive vs. negative)	20.72	2.04–210.55	0.010

Anti-EPOR antibodies were detected in patients on maintenance hemodialysis, and these autoantibodies were independent factors for hyporesponsiveness to ESAs in these patients.

Table 2 Clinical characteristics of patients according to ERI quartiles

	ERI quartile 1 (<i>n</i> = 27) Best response	ERI quartile 2 (<i>n</i> = 27)	ERI quartile 3 (<i>n</i> = 27)	ERI quartile 4 (<i>n</i> = 27) Worst response	<i>p</i> for trend
Age (year)	67 ± 10	63 ± 11	68 ± 15	72 ± 11	0.058
Gender (male), <i>n</i> (%)	22 (82)	14 (52)	19 (70)	19 (70)	0.71
BMI (kg/m ²)	22.3 ± 3.2	21.5 ± 2.6	21.2 ± 4.7	20.1 ± 3.2	0.004
Dialysis duration (months)	56 (30–84)	60 (17–100)	74 (40–159)	46 (27–111)	0.80
Diabetes, <i>n</i> (%)	15 (56)	16 (59)	16 (59)	15 (56)	1.00
RAS inhibitors, <i>n</i> (%)	11 (41)	19 (70)	16 (59)	10 (37)	0.61
White blood cells (× 10 ³ /μL)	5.45 ± 1.92	5.27 ± 1.61	5.48 ± 2.26	4.63 ± 1.31	0.14
Hemoglobin (g/dL)	11.1 ± 1.4	10.8 ± 0.9	10.7 ± 1.4	10.0 ± 1.1	0.004
Platelets (× 10 ⁴ /μL)	19.2 ± 6.0	18.1 ± 6.1	17.2 ± 4.0	15.9 ± 7.1	0.038
<i>Kt/V</i> (single pool)	1.28 ± 0.31	1.53 ± 0.36	1.40 ± 0.30	1.29 ± 0.39	0.91
<i>nPCR</i> (g/kg/dL)	0.82 ± 0.15	0.82 ± 0.12	0.80 ± 0.13	0.82 ± 0.15	0.90
Albumin (g/dL)	3.5 (3.2–3.8)	3.4 (3.1–3.5)	3.4 (3.2–3.6)	3.3 (3.0–3.6)	0.17
Total cholesterol (mg/dL)	134 (118–160)	152 (132–173)	131 (115–158)	131 (109–160)	0.30
HDL-cholesterol (mg/dL)	37 (35–46)	41 (34–64)	39 (31–59)	36 (31–54)	0.60
Uric acid (mg/dL)	6.7 ± 1.4	6.8 ± 1.4	6.7 ± 1.5	7.3 ± 1.6	0.16
Phosphate (mg/dL)	5.2 ± 1.4	5.4 ± 1.2	5.3 ± 1.0	5.4 ± 1.5	0.80
Calcium (mg/dL)	8.7 ± 0.6	9.0 ± 0.5	8.8 ± 0.5	8.7 ± 0.6	0.22
Magnesium (mg/dL)	2.5 ± 0.3	2.5 ± 0.5	2.4 ± 0.3	2.3 ± 0.4	0.047
Serum iron (μg/dL)	76 (56–88)	61 (51–87)	59 (41–87)	56 (45–85)	0.061
TIBC (μg/dL)	234 (208–250)	228 (203–253)	242 (215–259)	246 (194–303)	0.19
Ferritin (ng/mL)	87.6 (43.4–183.2)	62.4 (32.5–143.2)	44.4 (23.9–93.7)	40.9 (22.3–111.1)	0.039
TSAT (%)	43 (32–50)	35 (29–50)	34 (23–50)	32 (26–49)	0.061
Intact PTH (pg/mL)	123 (99–177)	172 (88–221)	129 (52.5–209)	142 (75–184)	0.78
Folate (ng/mL)	6.2 (5.1–8.5)	5.6 (4.8–7.4)	5.7 (4.2–8.3)	6 (4.7–8.3)	0.59
Vitamin B ₁₂ (pg/mL)	328 (232–395)	292 (205–470)	250 (202–400)	262 (198–443)	0.46
Vitamin E (mg/dL)	0.99 (0.91–1.16)	1.1 (0.93–1.29)	0.91 (0.77–1.21)	1.02 (0.86–1.27)	0.47
Zinc (μg/dL)	56 ± 9	56 ± 9	55 ± 8	56 ± 11	0.50
Copper (μg/dL)	73 (64–88)	80 (72–90)	76 (67–86)	85 (73–98)	0.055
Total carnitine (μmol/L)	38.8 (33.8–46.4)	34.7 (28.4–42.7)	37.3 (28.5–51)	38.4 (29.4–46.8)	0.74
CRP (mg/dL)	0.06 (0.03–0.52)	0.06 (0.04–0.11)	0.07 (0.03–0.32)	0.29 (0.13–0.49)	0.003
ESA dose (× 10 ³ U/week)	1.25 (1.00–2.00)	2.50 (2.50–4.00)	5.00 (4.00–7.50)	10.00 (8.75–15.00)	< 0.001
ERI (ESA/Hb/kg)	2.55 (1.83–3.05)	5.53 (4.43–6.77)	10.18 (8.86–11.54)	20.66 (17.31–28.06)	< 0.001
Anti-EPOR Ab, <i>n</i> (%)	1 (3.7)	2 (7.4)	1 (3.7)	7 (25.9)	0.016

Continuous values are expressed as mean ± standard deviation or median (interquartile range), as appropriate

Ab antibody, BMI body mass index, CRP C-reactive protein, EPOR erythropoietin receptor, ERI ESA resistance index, ESA erythropoiesis-stimulating agent, Hb hemoglobin, HDL high-density lipoprotein, *Kt/V* normalized dialysis dose, *nPCR* normalized protein catabolic rate, PTH parathyroid hormone, RAS renin-angiotensin system, TIBC total iron binding capacity, TSAT transferrin saturation

Артериальная гипертензия, уровень гемоглобина и дозы рчЭПО

Артериальная гипертензия	Гемоглобин г/л	Доза ЭПО, введенная за месяц
нет	112	21640
есть	110	25023
ИТОГО	111	22415

Артериальная гипертензия	n (%)	без рч ЭПО (%)	получают рч ЭПО (%)	вместе (%)
нет	172 (79,7%)	27,0	73,0	100
есть	44 (20,3%)	15,3	84,7	100
Общий итог	216	24,6	75,4	100

Критерии артериальной гипертензии
 Додиализное АД выше 159/99 мм рт ст
 или
 Посттдиализное выше 139/89 мм рт ст

Ингибиторы пролилгидроксилаз.

Потенциальные риски

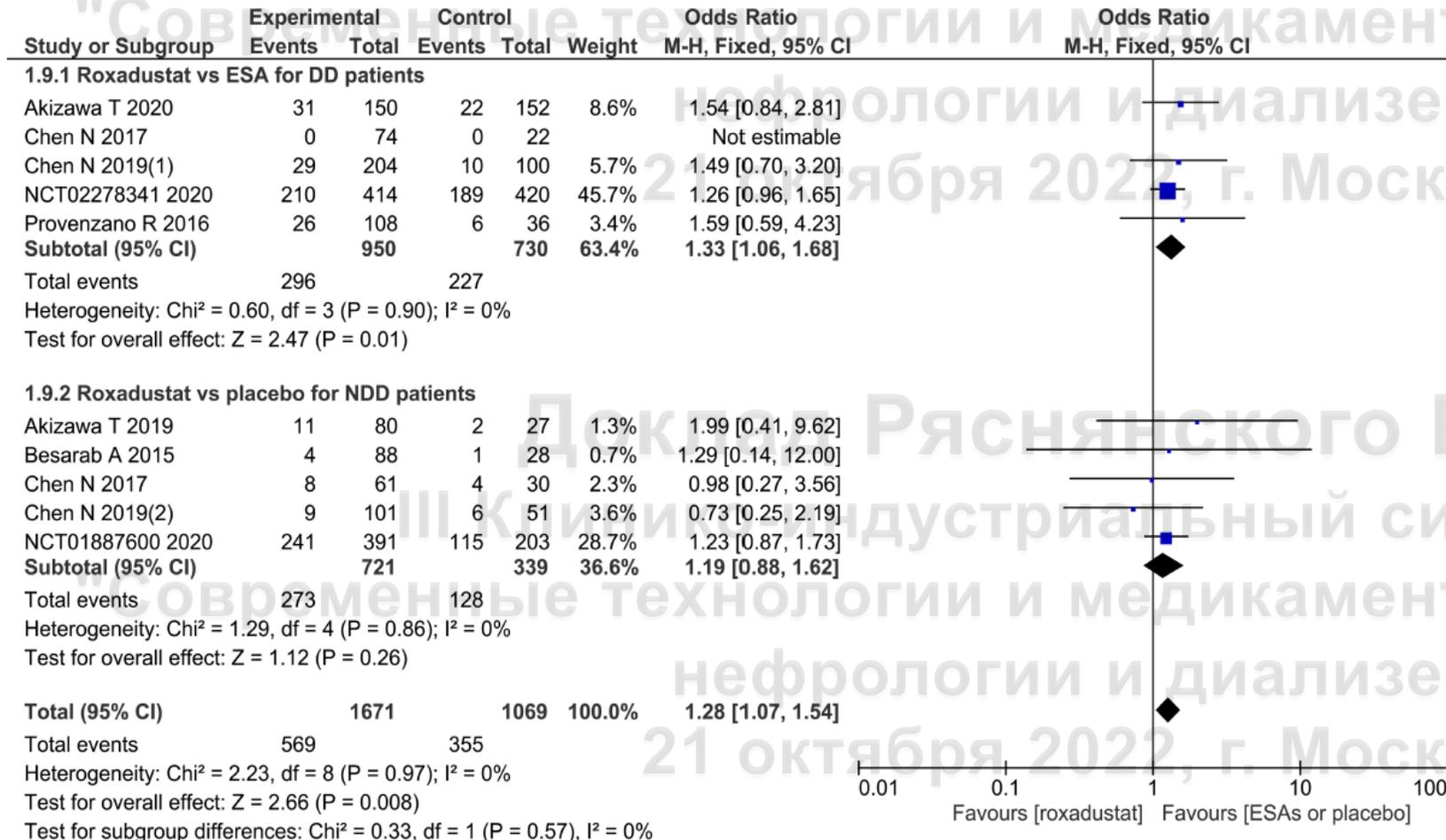
- Развитие и прогрессия онкологии, в т.ч. нейроэндокринных опухолей
- **Прогрессия кальцификации**
- Лёгочная гипертензия
- Тромбоэмболии
- Рост почечных кист
- Прогрессия диабетической ретинопатии (стимуляция ангиогенеза)
- Гипергликемия
- Гиперурикемия

Роксадустат, риск развития SAE (метаанализ 9 РКИ, n=2743)

Доклад Ряснянского В.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"



Zheng L, Tian J, Liu D, Zhao Y, Fang X, Zhang Y, Liu Y. Efficacy and safety of roxadustat for anaemia in dialysis-dependent and non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients: A systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2022 Mar;88(3):919-932. doi: 10.1111/bcp.15055. Epub 2021 Sep 30. PMID: 34428860.

Особенности терапии рчЭПО в наши дни

- Апробированный метод лечения с более чем 40-летней историей
- У большинства эффективна
- Риски - знаем что ожидать, и как предупреждать (соблюдение инструкции к препарату), но работает это не всегда
- Резистентность – цифры стабильны, безусловна проблема у части пациентов, но прогноз у этих пациентов определяется не анемией, а тем состоянием, которое приводит к резистентности
- Появление ингибиторов пролилгидроксилаз безусловный успех, но принципиальные преимущества перед рчЭПО в плане общей эффективности отсутствуют
- Среди пациентов с ХБП есть фенотипы, которым терапия ингибиторами пролилгидроксилаз может быть терапией первой линии (резистентная артериальная гипертензия, наличие АТ к эритропоэтину)
- В борьбе с резистентностью за 10-15% пациентов нужна терапия направленная на воспаление (оксидативный стресс) и его последствия

Динамика показателей ассоциирующихся с анемией и резистентностью у пациентов, начинающих заместительную почечную терапию за 2020-2022 гг (данные группы компаний НефроМед)

Названия строк	2020 (n=771)	2021 (n=947)	2022 (9 мес) (n=697)
гемоглобин меньше 100 г/л	38,5%	41,2%	57,5%
Среднее по полю Гемоглобин г/л	103,3	102,9	95,2
ферритин меньше 100	22,2%	20,2%	22,7%
насыщение трансферрина меньше 20	40,6%	41,5%	41,1%
Доля пациентов с катетерами	30,2%	34,7%	41,6%
Среднее по полю С - РБ мг/л	16,2	16,6	21,2

21 октября 2022, г. Москва



Спасибо за внимание