



**МБ** Мариинская  
больница

# Старые проблемы и новые решения в коррекции анемии при ХБП

---

*ВИШНЕВСКИЙ К.А.*

ЗАМ. ПРЕДСЕДАТЕЛЯ РДО, К.М.Н., ЗАВЕДУЮЩИЙ ОТДЕЛЕНИЕМ ДИАЛИЗА СПб ГБУЗ «ГОРОДСКАЯ МАРИИНСКАЯ БОЛЬНИЦА», САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

# Раскрытие конфликта интересов

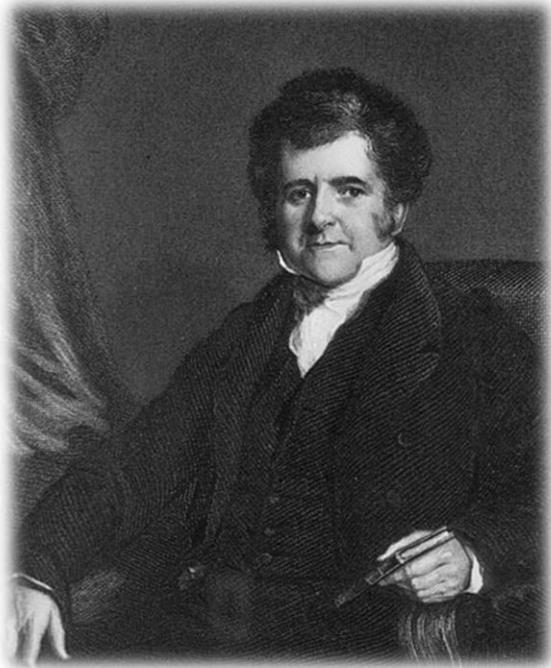
---

Представленный материал «Старые проблемы и новые решения в коррекции 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

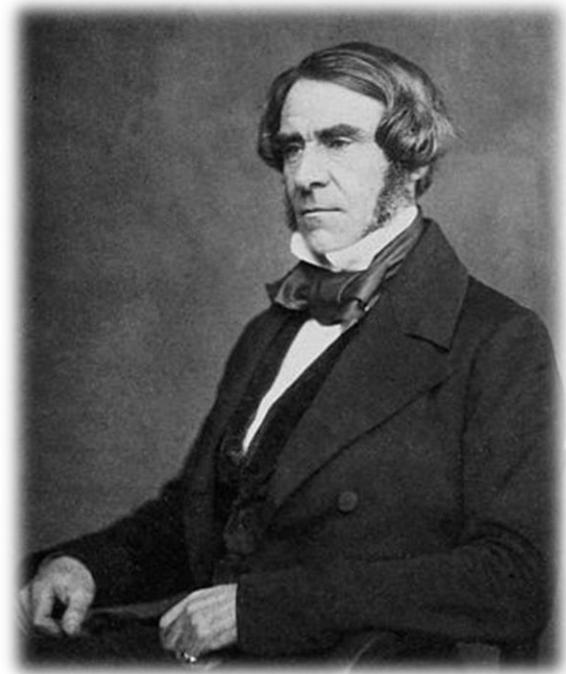


# Анемия при ХБП: проблема не нова

---

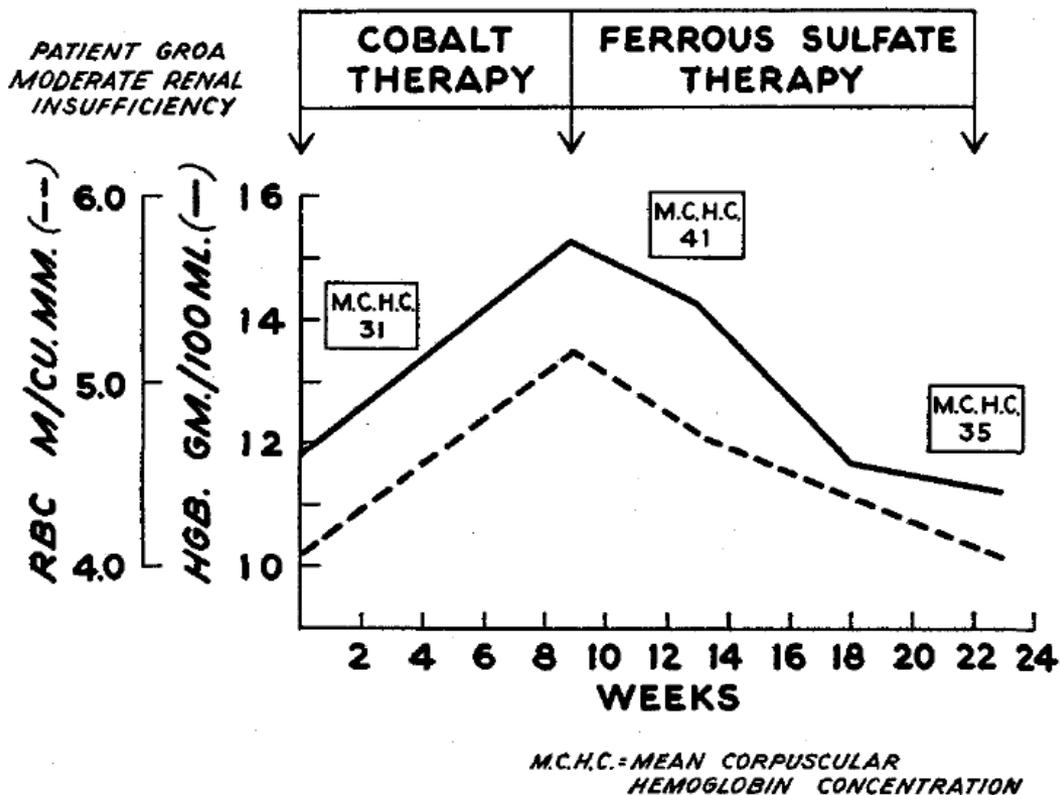


Ричард Брайт  
1789-1858



Сэр Роберт Кристисон  
1797-1882

# Старые решения: 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

# Старая проблема: 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)**

---

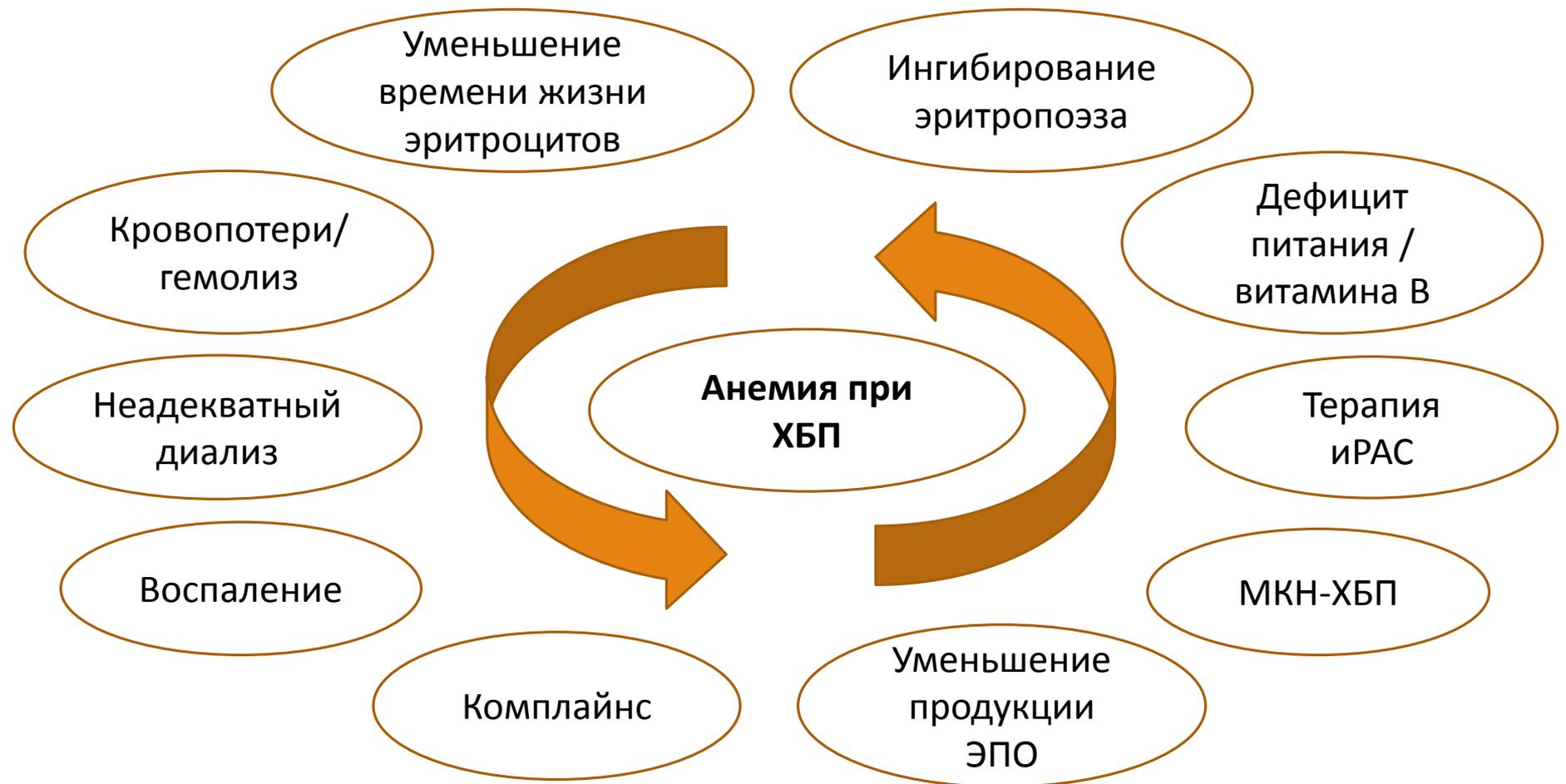
*У пациентов высокого риска, с СД, злокачественными новообразованиями, ОНМК, неишемическим поражением сердца, тяжелым поражением периферических сосудов, осложненным сосудистым доступом и недостаточным ответом на терапию, целевой диапазон может быть снижен до 100-110 г/л [342,347-351].*

---

- 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)**

# Старая проблема: комплекс факторов, приводящих к развитию анемии при ХБП

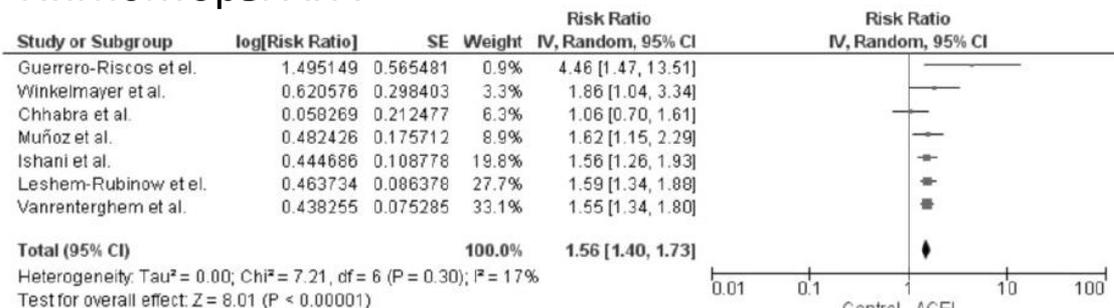


# Старая проблема: влияние иРАС на анемию при ХБП

## Ингибиторы АПФ

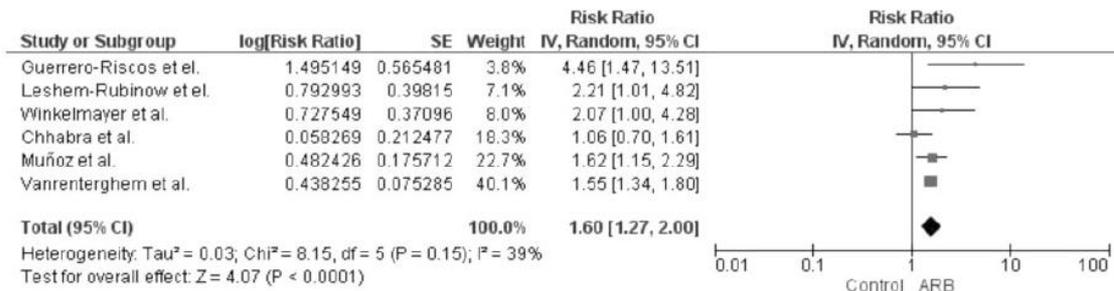
N=29 061

Причины:



Увеличение риска в 1.56 раз

## Блокаторы рецепторов ангиотензина II

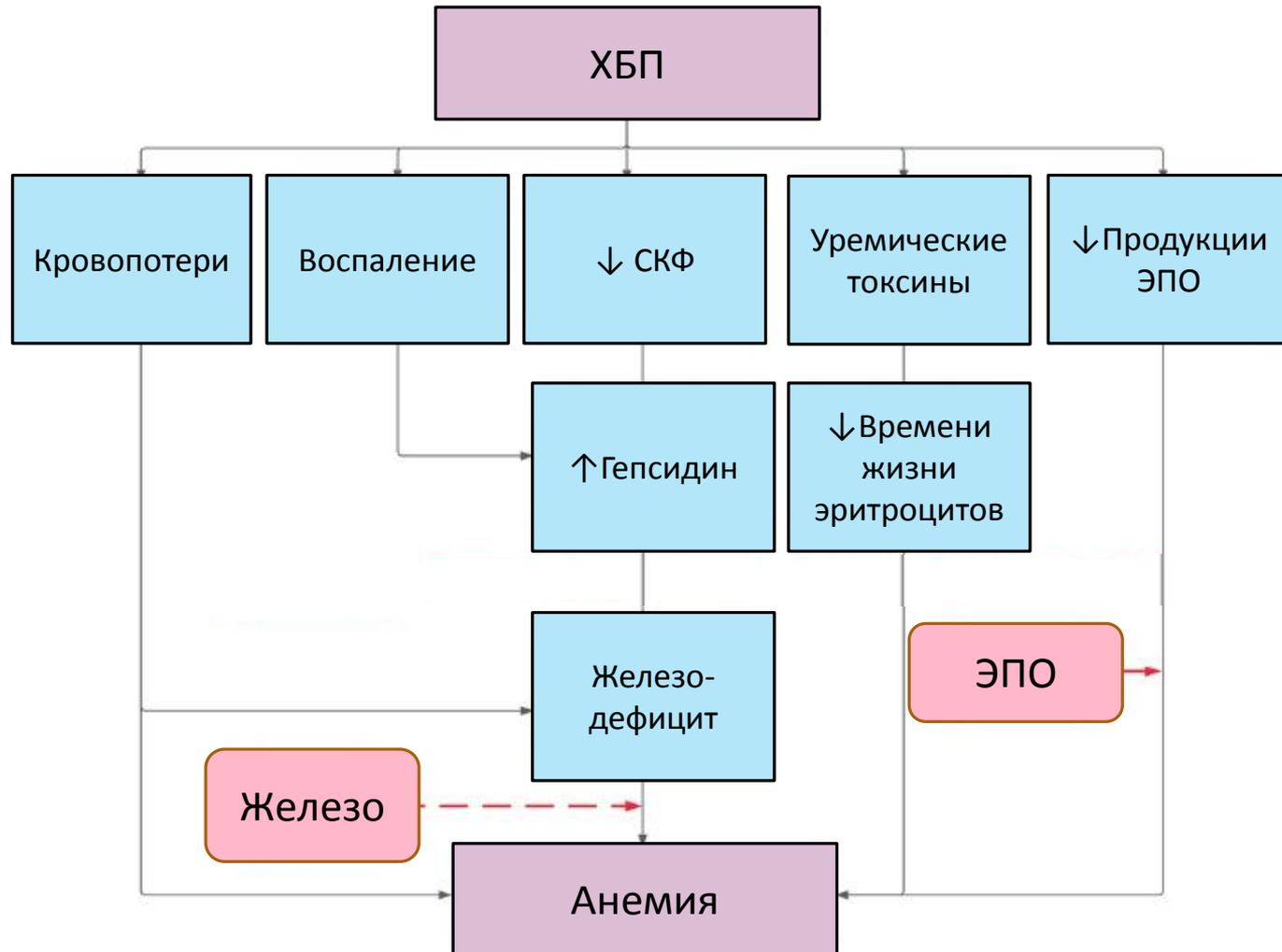


Увеличение риска в 1.6 раз

➤ Ингибиторы РАС подавляют эритропоз т.к. активация рецепторов АТ II способствует усилению стимулированной ЭПО пролиферации эритроцитов.

➤ Терапия ингибиторами АПФ снижает уровень циркулирующего инсулиноподобного фактора роста 1 - фактора, вырабатываемого печенью под контролем гормона роста и стимулирующего эритропоз

# Основные пути решения старых проблем в коррекции анемии при ХБП

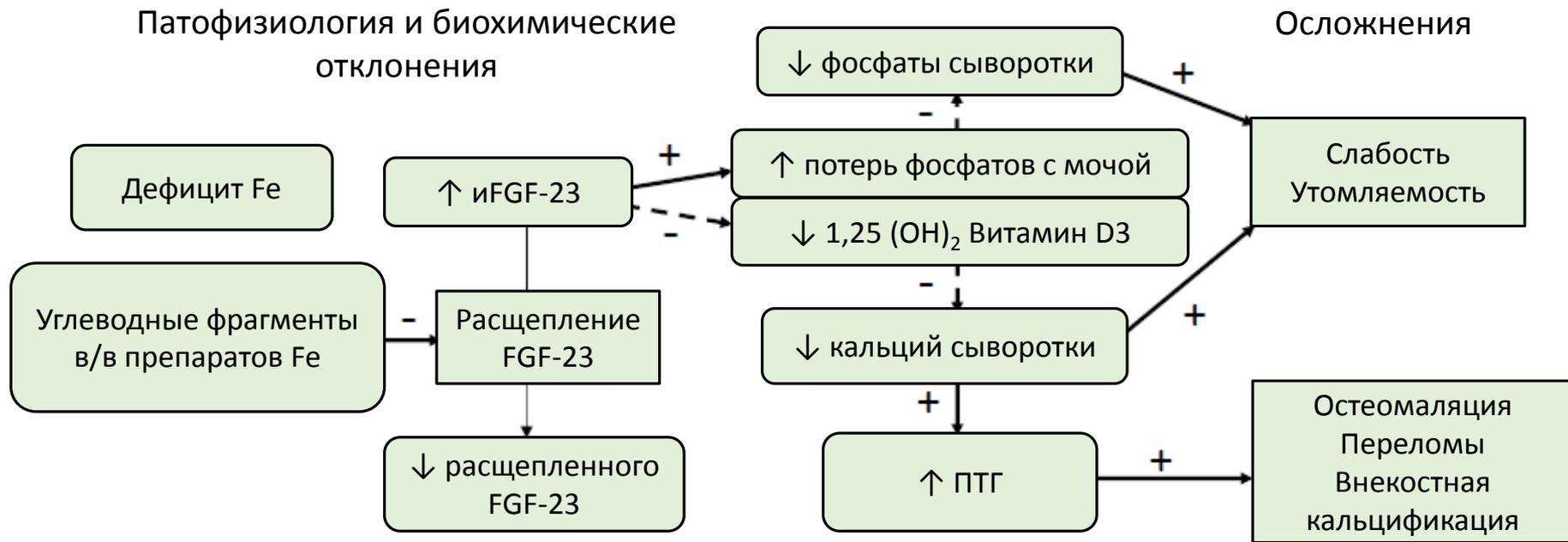


# Основное оружие против анемии при ХБП – железо

---



# 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 бН	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 бН	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 бН	Для введения 1 г требуется 3-5 доз
<b>Ферумокситол</b>	Низкая частота синдрома бН, 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 бН/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 пирогосфата железа</b>	Низкий риск гиперчувствительности при введении через диализат, низкий риск синдрома бН	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:

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].

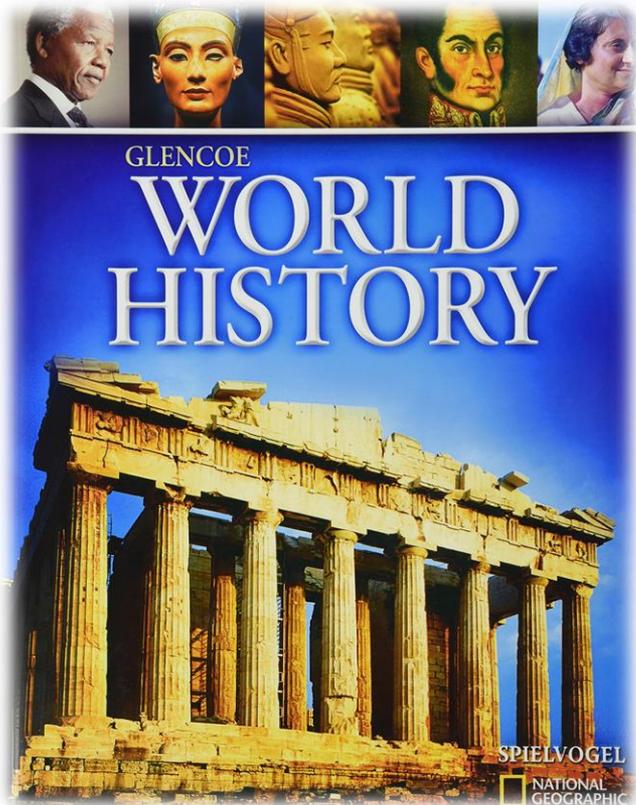
**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- 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- $\alpha$

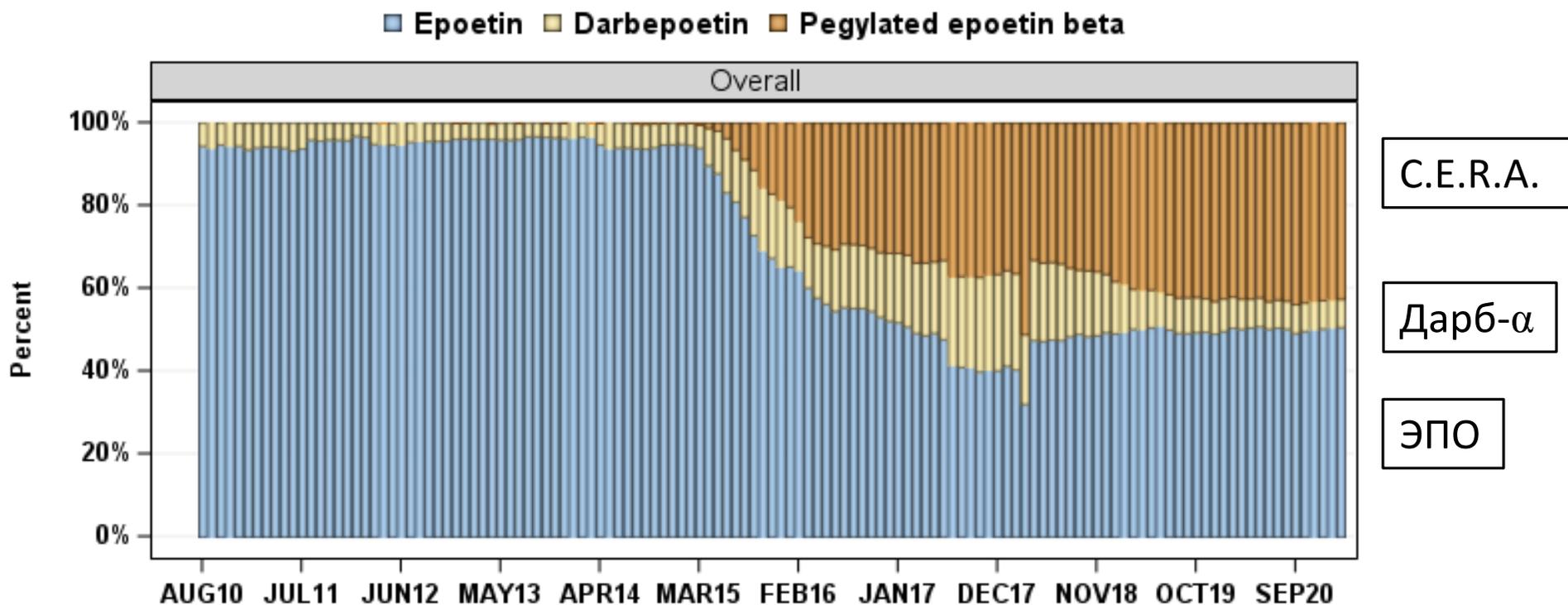
1990 – появление ЭПО- $\beta$

2001 – появление дарбэпоэтина- $\alpha$

2007 – появление CERA

2007 – появление биоаналогов

# Применение ЭПО – текущая практика



# Старая проблема: сомнения в безопасности long-acting ЭПО

Япония

N=194,698 (ГД)

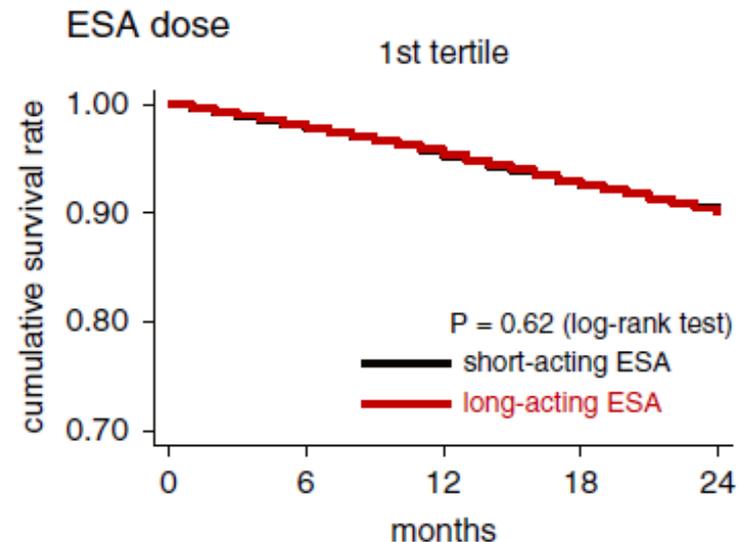
2 года наблюдения

31,557 смертей

Короткие: ЭПО  $\alpha/\beta$  или к

Длинные: Дарб- $\alpha$  или ероетин  $\beta$   
pegol

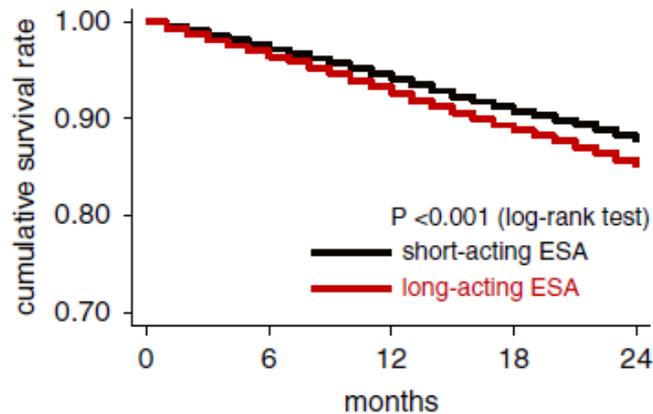
1 тертиль – низкая доза



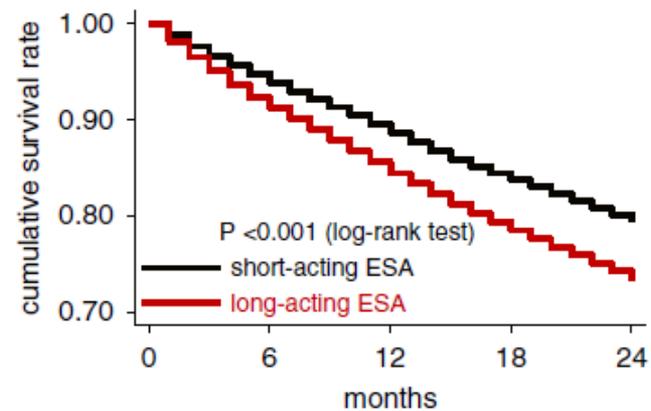
- На низких дозах выживаемость не отличается

# 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- $\alpha$  + ероетин  $\beta$  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.»**

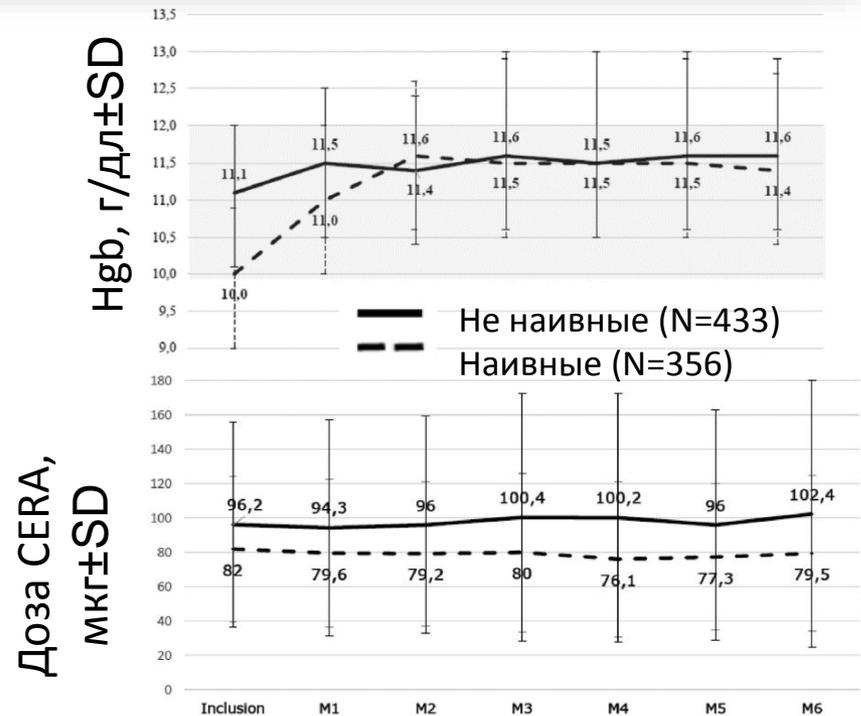
**«...мы хотели бы указать на конкретную проблему в лечении анемии в Японии, которая может ввести в заблуждение читателей в других странах. Максимально допустимая доза эпоэтина  $\alpha/\beta/\kappa$  составляет 9000 МЕ/неделю, тогда как дозы дарбэпоэтина и эпоэтина в пегола составляют 180 мкг/неделю 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

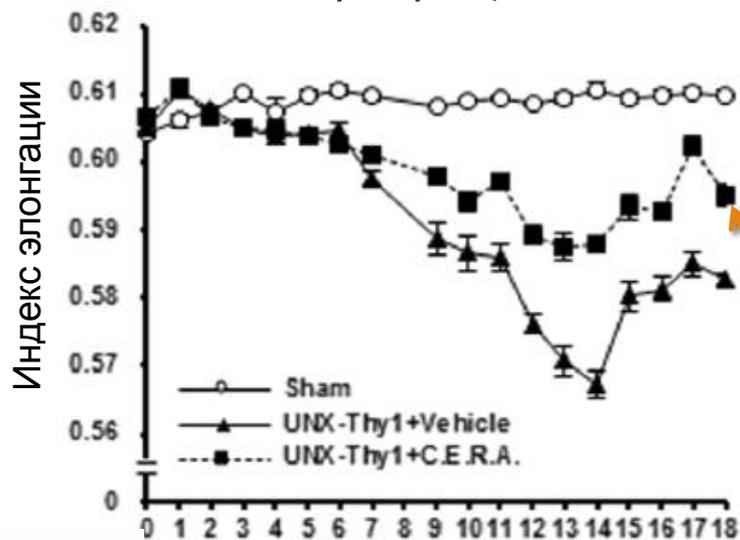
“Doctor, can I have less frequent injection with highly efficient treatment?” A patient centered study using an electronic choice-based conjoint analysis (ePRO) to assess real world preferences regarding erythropoiesis stimulating agent to treat anaemia in chronic kidney disease (PERCEPOLIS study)

## Значение для больного



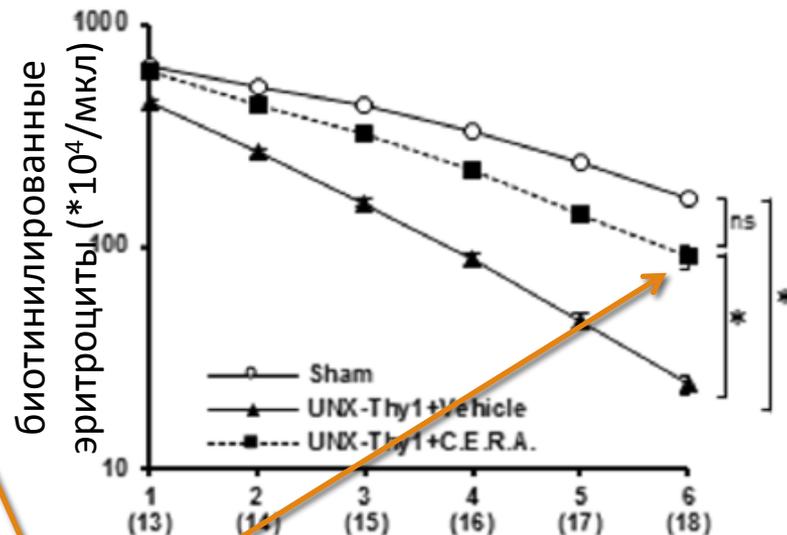
# C.E.R.A.: потенциальные плейотропные эффекты

Улучшение индекса деформируемости эритроцитов



Недели после индукции ХБП

Увеличение срока жизни эритроцитов



Недели после индукции ХБП

C.E.R.A.

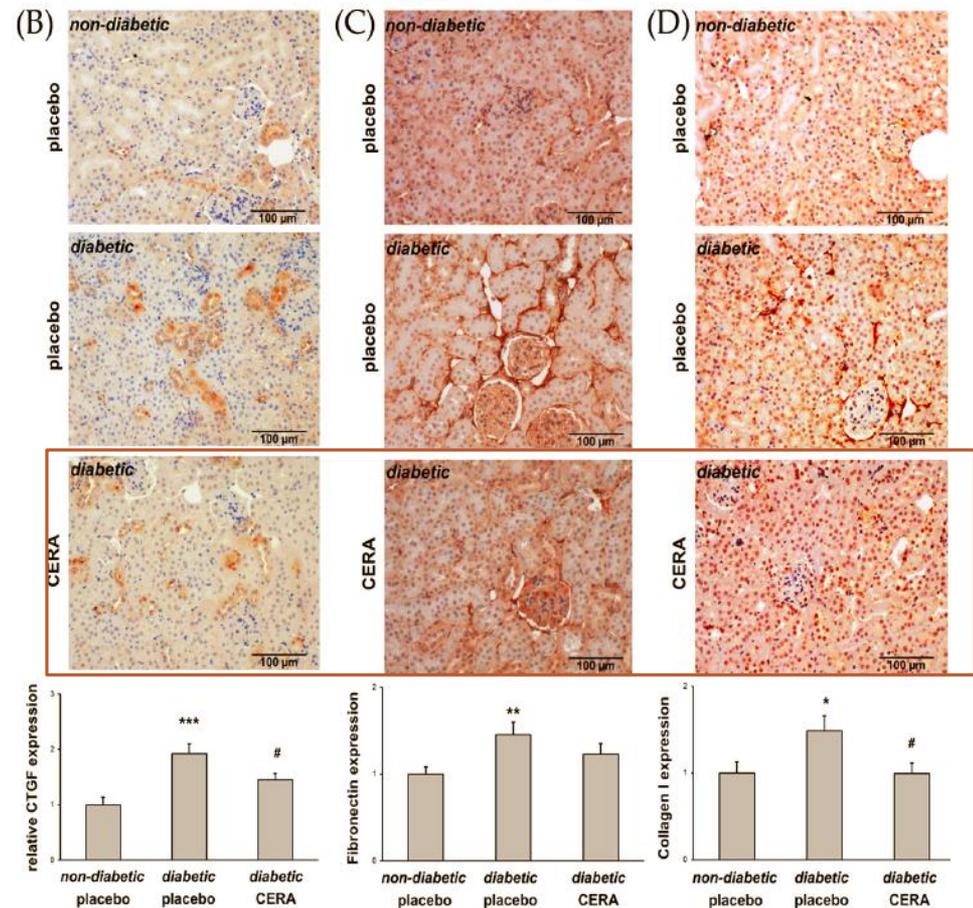


# Снижение прогрессии тубулоинтерстициального фиброза при СД2 типа на фоне терапии С.Е.Р.А.

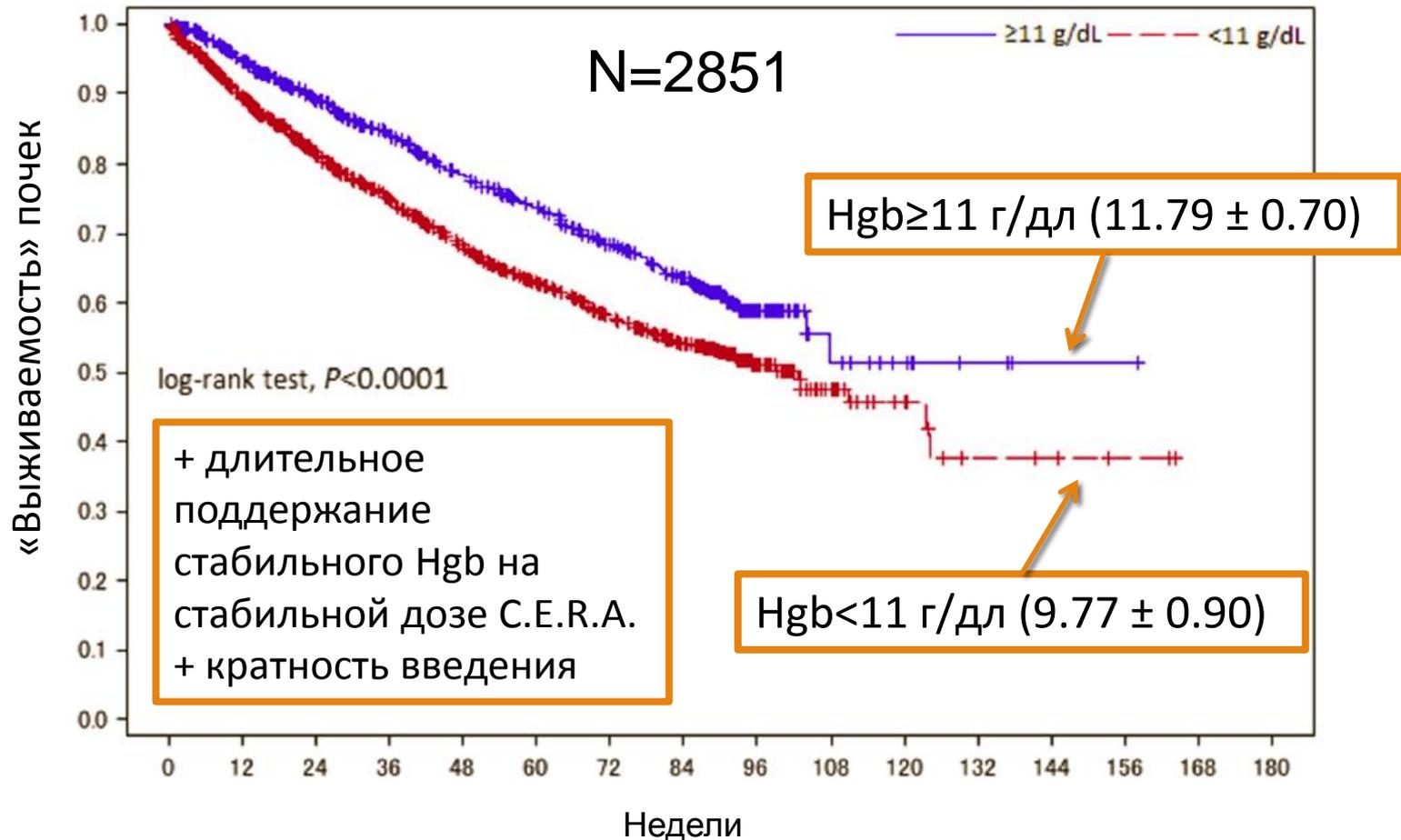
Ингибирование генерации матрикс-продуцирующих миофибробластов

Увеличение способности к восстановлению тканей

Ингибирование почечной экспрессии цитокина TGF-1.

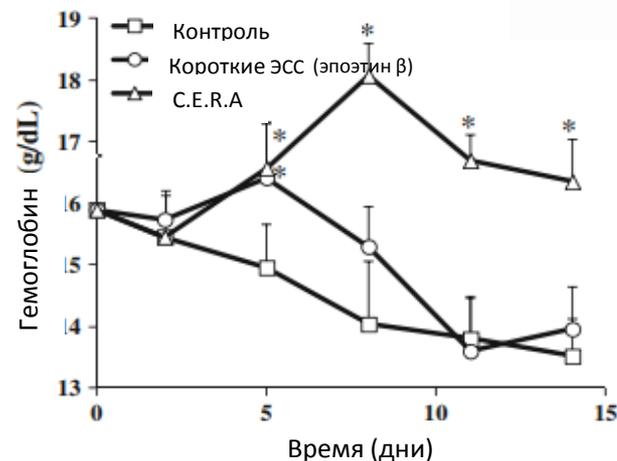
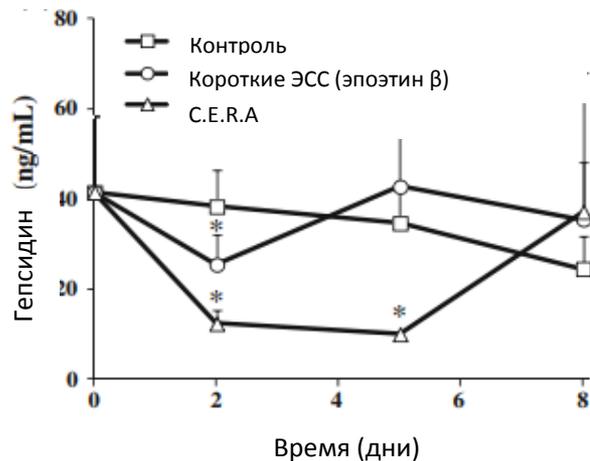


# Hgb, функция почек и терапия С.Е.Р.А. на додиализе



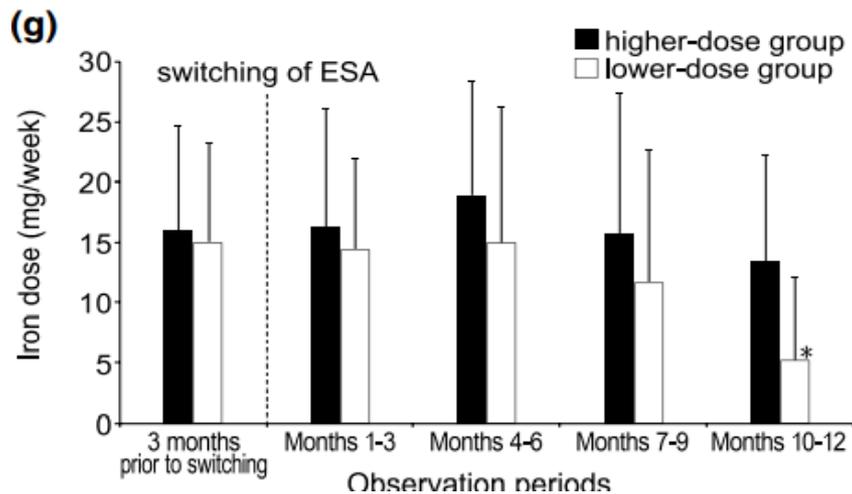
# СERA уменьшает потребность в железе, благодаря эффективному использованию депонированного в организме железа вследствие уменьшения гепсидина

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

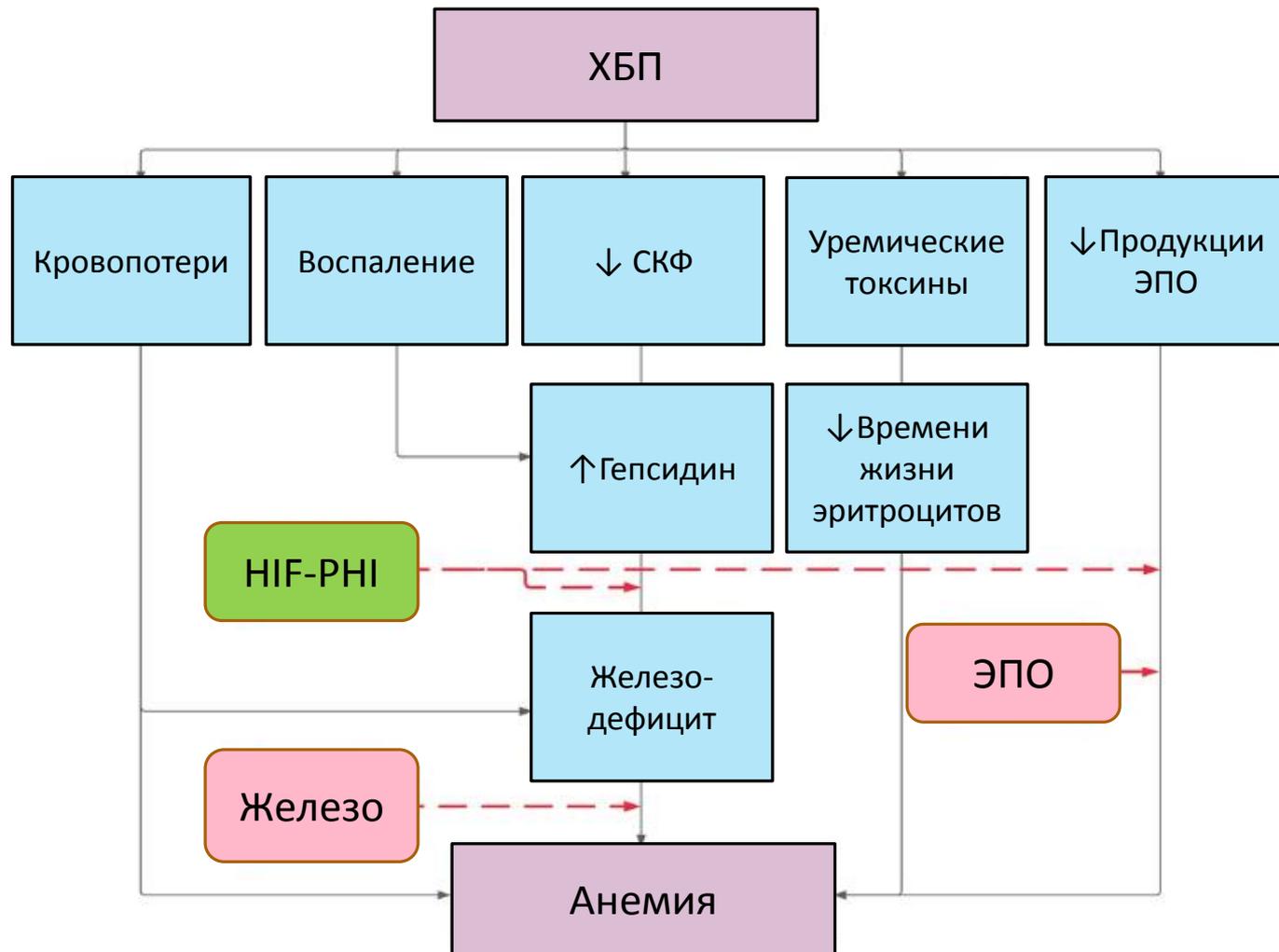


N=33 (диализ) с Hb 90-120г/л на фоне приема ДЭ 10-60 мкг/нед ( не менее 3 мес) были переведены на терапию CERA в течении 12-мес с целью оценки улучшения кроветворения и эффективности использования железа.

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

# Новые решения 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 ПКА	Да	Нет
Гипертензия	Да	Нет
Долгосрочная эффективность и безопасность	Подтверждена	Неизвестна

# HIF при ХБП: 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\**

## Hypoxia-Inducible Factor Stabilizers in End Stage Kidney Disease: "Can the Promise Be Kept?"

*Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 12590.

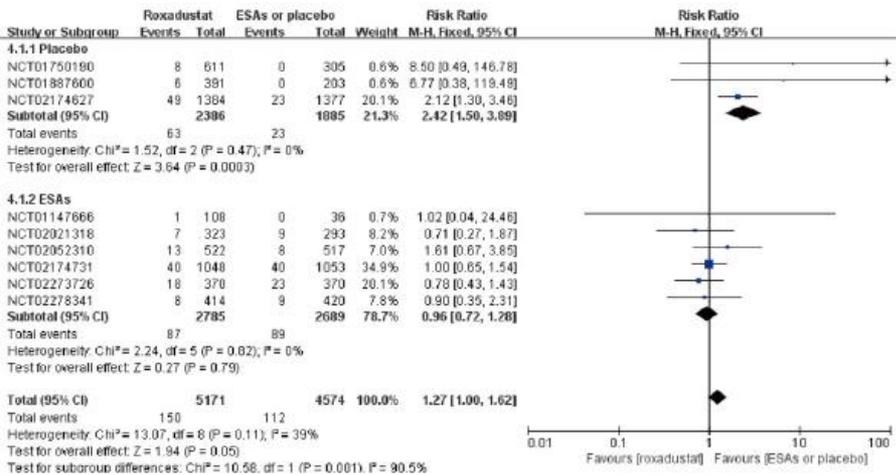
Giuseppina Crugliano <sup>1,†</sup>, Raffaele Serra <sup>2,3,†</sup> , Nicola Ielapi <sup>4</sup> , Yuri Battaglia <sup>5</sup> , Giuseppe Coppolino <sup>1</sup> , Davide Bolignano <sup>1</sup> , Umberto Marcello Bracale <sup>6</sup> , Antonio Pisani <sup>7</sup>, Teresa Faga <sup>1</sup>, Ashour Michael <sup>1</sup>, Michele Provenzano <sup>2,\*</sup>  and Michele Andreucci <sup>1,\*</sup>

До сих пор в клинической практике не было зарегистрировано значимых побочных или явных нецелевых эффектов.

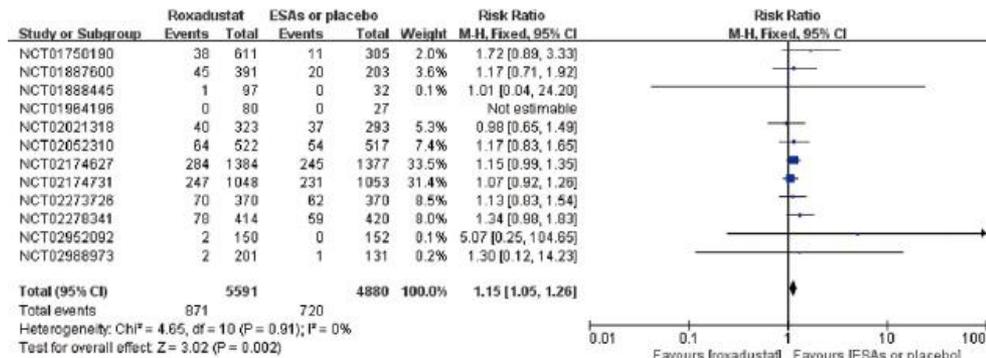
Тем не менее, необходима тщательная проверка с **продолжительным периодом наблюдения** для подтверждения безопасности длительного повышения HIF, особенно учитывая его неоднозначную роль в **фиброгенезе и воспалительных реакциях** и возможные риски в ускорении кальцификации сосудов и онкогенеза.

# Стабилизаторы HIF увеличивают риск инфекций?

## Сепсис



## Смертность от всех причин



**Вывод авторов:** риск сепсиса и целлюлита выше в группе роксадустата по сравнению с плацебо. Это может быть результатом улучшения гомеостаза железа. Риск смертности от всех причин и других нежелательных явлений у пациентов с ХБП также повышался при использовании роксадустата. Нам нужны дополнительные клинические и механические исследования, чтобы подтвердить, действительно ли роксадустат потенцирует развитие инфекции

# Первое одобрение стабилизатора HIF – но далеко не последнее

---

Drugs

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

**ADISINSIGHT REPORT**

## **Roxadustat: First Global Approval**

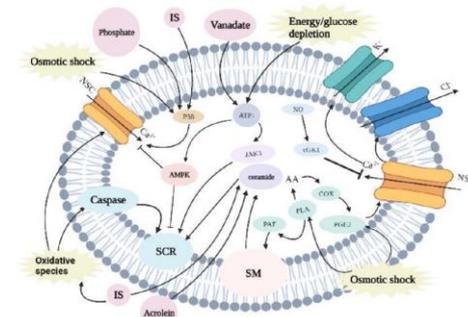
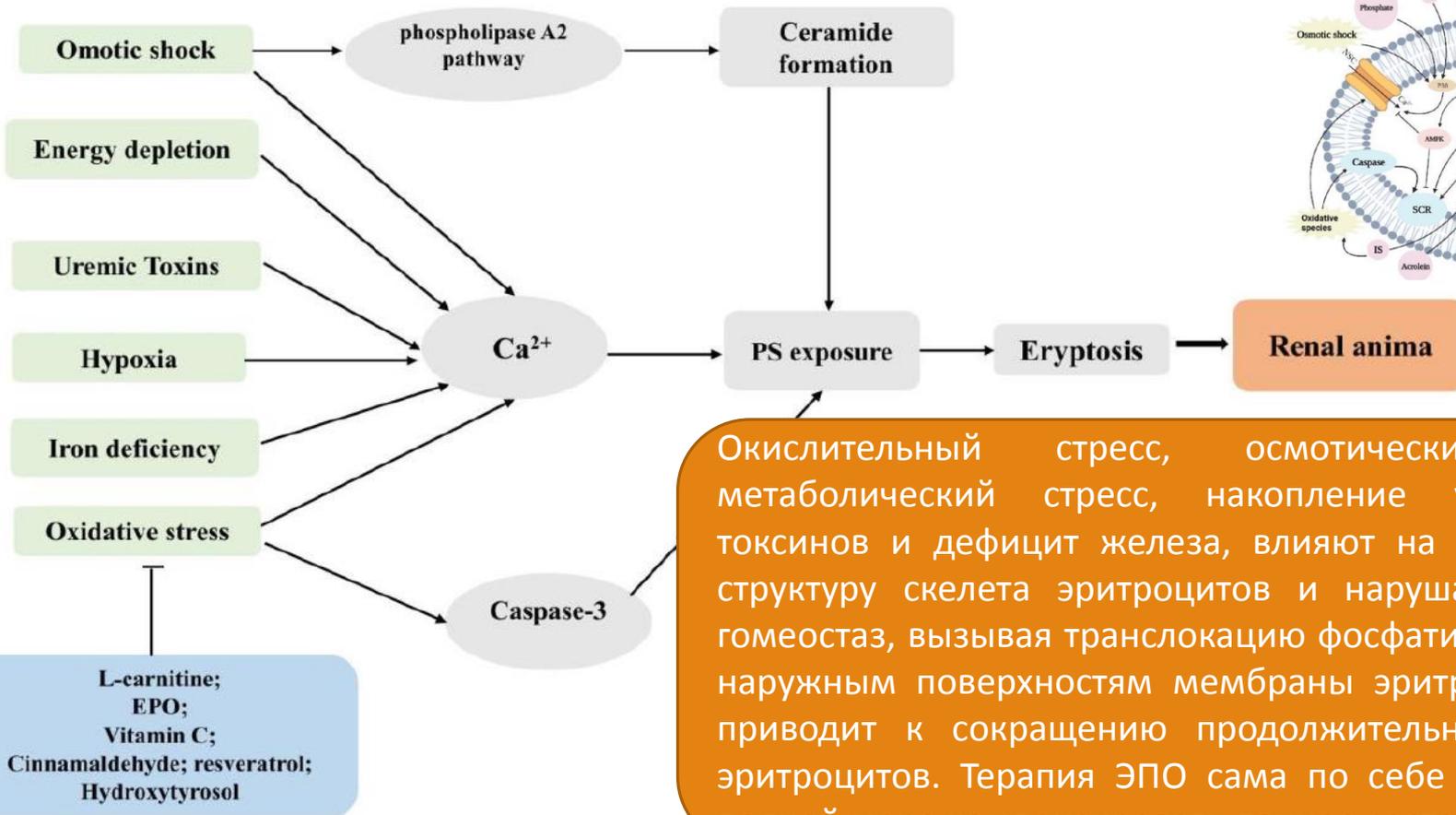
**Sohita Dhillon<sup>1</sup>**

В Китае: Ai Rui Zhuo<sup>®</sup>

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

# Новые решения: ингибиторы эриптоза

Вещество	Механизм
Челеритрин	ингибирует PKC-α
NO	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 <sup>2+</sup> ; блокирование активации каспазы-3
L-карнитин	ингибирование окислительного стресса
Нарингин	торможение увеличения инцитозольного Ca <sup>2+</sup>
Реверсин	Торможение скремблирования клеточной мембраны
Сонидегиб	Снижение эффекта истощения энергии, гиперосмотического шока и окислительного стресса
Ксантогумол	Торможение увеличения цитозольного Ca <sup>2+</sup> и скремблирования клеточной мембраны
Терифлуномид	Торможение повышения цитозольного Ca <sup>2+</sup>
ASP3026	Торможение увеличения цитозольного Ca <sup>2+</sup> и скремблирования клеточной мембраны

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

# Решения на основе знания о проблемах



# Выводы: старые проблемы и новые решения в коррекции анемии при ХБП

---

- **Старые проблемы:**

- **Комплекс причин развития анемии при ХБП**
- **Препараты железа:** необходимы, но в умеренной дозе
- **Терапия препаратами ЭПО:** эффективна, но нельзя недооценивать риски

- **Новые решения:**

- **Использование продленных препаратов:** удобно и эффективно, в особенности на ДД и ПД, С.Е.Р.А. – потенциальные плейотропные эффекты
- **Стабилизаторы HIF:** снижение токсического действия ЭПО, плейотропные эффекты, удобство на ДД и ПД (таблетки)
- **Ингибиторы эриптоза:** потенциально – снижение повреждающего воздействия на эритроциты



Most people are more  
comfortable with old problems  
than with new solutions.

Charles H. Brower