

# Анемия при хронической болезни почек: актуальные проблемы и новые возможности лечения

Коррекция анемии при хронической болезни почек (ХБП) является обязательным компонентом лечения больных. Эффективное лечение анемии позволяет замедлить прогрессирование ХБП и предупредить дальнейшие осложнения на этапе гемодиализа, а также улучшает качество жизни пациентов.

12 марта 2022 г. состоялся сателлитный симпозиум, посвященный актуальным проблемам лечения анемии при ХБП. Ведущие российские эксперты обсудили вопросы лечения анемии с использованием новейшего класса препаратов – ингибиторов фермента пролилгидроксилазы, которые стабилизируют гипоксией индуцируемый фактор (HIF-PH). В рамках симпозиума были рассмотрены последние данные об эффективности и безопасности применения первого представителя класса ингибиторов HIF-PH – препарата роксадустат для адекватной коррекции анемии у пациентов с ХБП.

## Ведение пациента с анемией при хронической болезни почек на современном этапе

В начале своего выступления заведующий кафедрой нефрологии и диализа Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н., профессор Ашот Мовсесович ЕСАЯН напомнил, что анемия – это сокращение числа циркулирующих эритроцитов и снижение уровня гемоглобина в крови. Наиболее частой причиной анемии является дефицит железа. При хронической болезни почек (ХБП) развитию анемии способствуют следующие факторы<sup>1</sup>:

- системное хроническое воспаление;
- дефицит эритропоэтина вследствие повреждения почек;
- дефицит железа;

- гибель клеток-сенсоров, чувствительных к кислороду;
- уремические токсины;
- кровопотеря;
- увеличение гемодиализа и снижение срока жизни эритроцитов.

Согласно данным обзорного исследования QICKD, анемия возникает у 22% пациентов с ХБП третьей – пятой стадий<sup>2</sup>.

Следует отметить, что выраженность и распространенность анемии увеличиваются с нарастанием стадии ХБП. Так, по данным исследований, при первой стадии анемия встречается в 8,4% случаев, при второй – в 12,2%, при третьей – в 17,4% случаев<sup>3</sup>.

На четвертой и пятой стадиях ХБП анемию имеют уже 50,3 и 83,7% па-

циентов соответственно. У пациентов на программном гемодиализе анемия развивается в 94,5% случаев<sup>4</sup>.

Пациенты с анемией имеют повышенный риск прогрессирования ХБП. В ряде исследований определена связь анемии с прогрессированием ХБП. Показано, что более низкие значения гемоглобина связаны с более высокими отношениями риска для развития терминальной ХБП<sup>5</sup>.

В другом крупном исследовании с участием 14 971 взрослого пациента анемия приводила к удвоению риска смерти от любых причин, ассоциированных с пониженной функцией почек<sup>6</sup>.

Как отметил докладчик, средний уровень гемоглобина у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) более 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> достоверно выше, чем у лиц с показателями СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Iseki K., Kohagura K. Anemia as a risk factor for chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2007; (107): 4–9.

<sup>2</sup> Dmitrieva O., de Lusignan S., Macdougall I.C., et al. Association of anaemia in primary care patients with chronic kidney disease: cross sectional study of quality improvement in chronic kidney disease (QICKD) trial data. *BMC Nephrol.* 2013; 14: 24.

<sup>3</sup> Stauffer M.E., Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e84943.

<sup>4</sup> Evans M., Bower H., Cockburn E., et al. Contemporary management of anaemia, erythropoietin resistance and cardiovascular risk in patients with advanced chronic kidney disease: a nationwide analysis. *Clin. Kidney J.* 2020; 13 (5): 821–827.

<sup>5</sup> Kovesdy C.P., Trivedi B.K., Kalantar-Zadeh K., Anderson J.E. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006; 69 (3): 560–564.

<sup>6</sup> Astor B.C., Coresh J., Heiss G., et al. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am. Heart J.* 2006; 151 (2): 492–500.



## Научно-практическая конференция «Здоровые почки для всех»

Согласно международным рекомендациям KDIGO (2012), анемия при ХБП диагностируется у взрослых и детей старше 15 лет при концентрации гемоглобина менее 130 г/л у мужчин, менее 120 г/л у женщин. У детей анемия определяется при концентрации гемоглобина: в возрасте 0,5–5 лет – менее 110 г/л, 5–12 лет – менее 115 г/л, 12–15 лет – менее 120 г/л<sup>7</sup>.

Традиционно считалось, что первостепенное значение в развитии анемии имеет прогрессирующее снижение уровня эндогенного эритропоэтина. Сегодня известно, что другие факторы также играют важную роль в развитии анемии:

- абсолютный дефицит железа (кровопотеря, нарушения всасывания);
- неэффективное использование запасов железа, вызванное повышением уровня гепсидина;
- системное воспаление (ХБП и сопутствующие заболевания);
- снижение ответа костного мозга на эритропоэтин вследствие уремической интоксикации;
- сокращение продолжительности жизни эритроцитов;
- дефицит витамина В<sub>12</sub> и/или фолиевой кислоты.

Причинами анемии в популяции диализных пациентов с терминальной почечной недостаточностью, принимающих заместительную почечную терапию, прежде всего являются снижение продукции эритропоэтина, дефицит железа, повышенное разрушение и гибель эритроцитов вследствие внутри-/внесосудистого гемолиза, кровопотери вследствие повторных венепоункций.

Опубликованные данные свидетельствуют, что ежедневная потеря крови у здоровых людей составляет 0,83 мл, ежегодные кровопотери – 0,3 л, а ежегодные потери железа – 0,1 г. У пациентов с ХБП эти потери гораздо больше: ежедневные – 3,2 мл, ежегодные – 1,2 л, а потеря железа в четыре раза выше, чем у здоровых лиц. Пациенты на ди-

ализе ежедневно теряют 5 мл крови, ежегодно – 2–5 л, ежегодные потери могут составлять 1–5 г<sup>8–10</sup>.

В связи с высоким риском развития анемии необходимо тщательно обследовать пациентов на предмет наличия факторов, вызывающих анемию. В случае выявления анемии у пациентов с ХБП в план обследования должны входить следующие исследования:

- клинический анализ крови, включая концентрацию гемоглобина, индекс эритроцитов, количество лейкоцитов, тромбоцитов;
- определение абсолютного количества ретикулоцитов;
- определение ферритина в сыворотке;
- насыщение трансферрина в сыворотке;
- определение уровня витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты в сыворотке<sup>7</sup>.

Некоторые методы диагностики анемии у больных ХБП имеют свои особенности. Так, определения ферритина и насыщения трансферрина имеют некоторые недостатки для оценки статуса железа. Уровень ферритина менее 200 мкг/л используется в качестве порогового значения у диализных пациентов. Процент насыщения трансферрина менее 20% обычно указывает на абсолютный дефицит железа. Однако сатурация трансферрина более 20% не исключает состояние железодефицита. Поэтому показатели ферритина и уровень насыщения трансферрина следует оценивать совместно. Кроме того, процент гипохромных эритроцитов и содержание гемоглобина в ретикулоцитах могут указывать на недостаточное поступление железа, но этот метод непрактичен для широкого применения.

У пациентов с ХБП третьей стадии без анемии следует оценивать уровень гемоглобина минимум один раз в год, с четвертой-пятой стадиями – минимум два раза в год. У пациентов с пятой стадией ХБП, получающих гемодиализ или перитонеальный ди-

ализ, определяют уровень гемоглобина один раз в три месяца. У пациентов с ХБП и анемией, которые не получают эритропоэз-стимулирующие агенты (ЭСА), уровень гемоглобина определяют минимум один раз в три месяца при ХБП третьей – пятой стадий и на перитонеальном диализе, а также минимум один раз в месяц при ХБП пятой стадии у диализных пациентов. В период инициации терапии эритропоэтинами пациентам рекомендовано определение уровня гемоглобина минимум один раз в месяц. Для пациентов с ХБП не на диализе в период поддерживающей терапии – минимум один раз в три месяца. Пациенты с ХБП пятой стадии на диализе в период поддерживающей фазы терапии эритропоэтинами должны ежемесячно обследоваться на определение уровня гемоглобина.

В настоящее время применяется структурированный подход к лечению анемии при ХБП, включающий целостную оценку состояния пациента, выявление потенциальных причин состояния воспаления и/или резистентности к ЭСА.

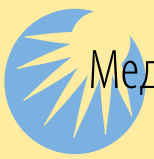
Как известно, применяемые в прошлом дозы ЭСА или железа являлись причиной повышения уровня артериального давления, риска сердечно-сосудистых событий. Новая стратегия лечения анемии у пациентов с ХБП подразумевает применение сниженных поддерживающих доз эритропоэтина и стабильных доз железа для усиления ответа на эритропоэтин. Следует помнить, что при назначении эритропоэтина расход железа и потребность в нем повышаются, поэтому даже при нормальных показателях уровня железа у пациента нужно вводить препараты железа, особенно на начальных стадиях ХБП. Современным методом лечения анемии при ХБП является использование ингибиторов фермента пролилгидроксилазы, которые стабилизируют гипоксией индуцируемый фактор (HIF-PH), являющийся ключевым ре-

<sup>7</sup> KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2 (4): 279–335.

<sup>8</sup> Sargent J.A., Acchiardo S.R. Iron requirements in hemodialysis. *Blood Purif.* 2004; 22 (1): 112–123.

<sup>9</sup> Rosenblatt S.G., Drake S., Fadem S., et al. Gastrointestinal blood loss in patients with chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1982; 1 (4): 232–236.

<sup>10</sup> Wizemann V., Buddensiek P., de Boor J., et al. Gastrointestinal blood loss in patients undergoing maintenance dialysis. *Kidney Int. Suppl.* 1983; 16: 218–220.



гулятором эритропоэза и метаболизма железа. Эти препараты способны обеспечить лечение с применением пониженных доз эритропоэтина и железа, поскольку усиливают образование эндогенного эритропоэтина в организме и мобилизацию железа<sup>11</sup>.

Взрослым пациентам с ХБП не на терапии железом или эритропоэтином рекомендуется применять внутривенное железо, так как таблетированные формы железа плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте. Желательно добиваться повышения концентрации гемоглобина еще до начала терапии или снижения дозы ЭСА. Целевые уровни сатурации трансферрина – менее 30%, ферритина – менее 500 нг/мл. Важно избегать введения внутривенного железа у пациентов с активной системной инфекцией.

Профессор А.М. Есян отметил, что прежде, чем начинать терапию ЭСА, следует изучить все возможные корригируемые причины анемии, сопо-

ставить пользу и риски у конкретного пациента. Особой осторожности требует ведение пациентов с ХБП и текущими онкологическими заболеваниями, перенесенным инсультом или онкологией в анамнезе.

В 2017 г. эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) опубликовали предупреждение, что использование ЭСА для достижения уровня гемоглобина более 11 г/дл повышает риск серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений и не обеспечивает дополнительных преимуществ. У пациентов с ХБП не на диализе при уровне гемоглобина более 10 г/дл следует снизить дозу или отменить ЭСА или использовать минимальные дозы, достаточные для снижения потребности в переливаниях крови. У пациентов, получающих диализ, при приближении к уровню гемоглобина 11 г/дл или при превышении этого уровня нужно снизить

дозу или прекратить введение ЭСА<sup>12</sup>. В некоторых случаях у пациентов отмечается резистентность к ЭСА. По данным исследований, у 10–20% больных наблюдается недостаточный ответ на терапию эритропоэтинами. К основным причинам неадекватного ответа на ЭСА относят гепсидин-индуцированные проблемы мобилизации железа вследствие воспаления и гипоальбуминемии.

На сегодняшний день подходы к лечению пациентов с ХБП и ЭСА-резистентностью включают восполнение дефицита железа, витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, обеспечение адекватной дозы диализа, раннюю диагностику и лечение гиперпаратиреоза, сопутствующих заболеваний, в том числе онкогематологических, заболеваний костного мозга. Перспективным направлением лечения анемии у пациентов с ХБП является использование новых препаратов из класса ингибиторов HIF-PH.

### Новые возможности лечения анемии у пациентов с хронической болезнью почек при помощи нового класса препаратов

Как отметил доцент кафедры нефрологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, к.м.н. Валерий Юрьевич ШИЛО, основной опцией для коррекции анемии при ХБП считается использование ЭСА и препаратов железа одновременно или в разных комбинациях. Преддиализным больным можно начинать лечение с пероральных препаратов, у диализных больных применяют внутривенное введение препаратов железа. Переливание эритроцитарной массы в основном показано при тяжелых анемических состояниях у гемодиализных больных с ХБП.

Все существующие ЭСА воздействуют на один и тот же рецептор эритропоэтина, который селективно экспрессируется на предшественниках красных кровяных клеток. По времени полувы-

ведения ЭСА разделяют на препараты короткого действия – эпоэтины, промежуточного действия – дарбэпоэтин альфа, длительного действия – пролонгированный активатор рецепторов эритропоэтина – пегилированный эпоэтин бета, или метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета<sup>13</sup>.

В целом на современном этапе в терапии анемии достигнуты определенные успехи. Однако существуют факторы, определяющие резистентность к лечению. К легко преодолимым факторам резистентности к лечению анемии относится абсолютный и функциональный дефицит железа, витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты. К наиболее частым трудно, но потенциально преодолимым причинам резистентности относят инфекции, воспаление, неадекватный диализ. Встречаются факторы резистентности к терапии анемии,

которые считаются непреодолимыми, например наличие гемоглобинопатии, костномозговых нарушений. Кроме того, безопасность ЭСА остается серьезной проблемой в клинической практике.

Одним из подходов к решению проблемы резистентности к ЭСА и развития осложнений на фоне их применения у пациентов с ХБП и анемией может быть использование нового класса лекарственных средств – ингибиторов HIF-PH.

В 2019 г. Уильям Келин из Гарвардского университета, Питер Рэтклиф из Оксфордского университета и Грегг Семенца из Университета Джона Хопкинса получили Нобелевскую премию по физиологии или медицине за открытие тайны гипоксического сигнала. Полученные данные о значении индуцируемого гипоксией фактора (HIF) как фактора транскрипции, с помощью которого эритропоэтин индуцируется на транскрипционном уровне при гипоксии, позволили раз-

<sup>11</sup> Manns B.J., Tonelli M. The new FDA labeling for ESA – implications for patients and providers. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2012; 7 (2): 348–353.

<sup>12</sup> FDA Drug Safety Communication 2017. Information on Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA) Epoetin alfa (marketed as Procrit, Epogen). Darbepoetin alfa (marketed as Aranesp).

<sup>13</sup> Macdougall I.C. New anemia therapies: translating novel strategies from bench to bedside. Am. J. Kidney Dis. 2012; 59 (3): 444–451.



## Научно-практическая конференция «Здоровые почки для всех»

работать класс препаратов для лечения анемии в качестве альтернативы ЭСА. Данные исследований показали, что механизм действия ингибиторов HIF-PH осуществляется путем стабилизации комплекса HIF и стимуляции выработки эндогенного эритропоэтина. Ингибиторы HIF-PH имитируют условия гипоксии при нормоксии, опосредуют системные адаптивные реакции, что приводит к повышению экспрессии генов, обеспечивающих адаптацию клетки к гипоксии, стимуляцию эритропоэза и нормализацию обмена железа<sup>14</sup>.

Сегодня на фармацевтическом рынке представлено несколько различных препаратов из класса ингибиторов HIF-PH. Первым препаратом этого класса является роксадустат. Роксадустат вводится перорально и имеет период полувыведения 12 часов, поэтому его можно принимать по три таблетки в неделю.

Оценке эффективности и безопасности роксадустата была посвящена большая программа клинических исследований III фазы с участием более 9600 пациентов с ХБП (ALPS, OLYMPUS, ANDES, DOLOMITES, HIMALAYAS, PYRENEES и др.). Особый интерес представляют данные эффективности и безопасности роксадустата у преддиализных и диализных больных (не получавших ранее эритропоэтин или находящихся на диализе).

Объединенные результаты плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований ALPS, ANDES, OLYMPUS показали, что роксадустат превосходил плацебо в поддержании уровня гемоглобина у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе<sup>15</sup>.

Еще одним критерием оценки эффективности терапии являлась доля больных, ответивших на лечение. По данным исследователей, значительно

более высокая доля пациентов достигла ответа в отношении повышения уровня гемоглобина при применении роксадустата по сравнению с плацебо. Кроме того, роксадустат был эффективен в достижении и поддержании целевого уровня гемоглобина в течение долгого времени у пациентов с ХБП, не получающих диализ. При этом средняя доза роксадустата оставалась стабильной на протяжении 104 недель лечения. Анализ данных исследований продемонстрировал, что применение в лечении больных ХБП роксадустата сократило использование всех видов терапии спасения по сравнению с плацебо. Так, в группе роксадустата у пациентов с ХБП, не получающих диализ, отмечено снижение потребности в переливании эритроцитов, внутривенного введения железа и назначения ЭСА по сравнению с плацебо.

Более того, роксадустат значительно снизил уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) относительно исходного уровня по сравнению с плацебо.

В исследовании DOLOMITES была оценена эффективность и безопасность роксадустата с активным контролем в сравнении с дарбэпоэтином у взрослых пациентов с анемией и ХБП третьей – пятой стадий (без диализа). Показано, что роксадустат не уступал дарбэпоэтину альфа в поддержании уровня гемоглобина. В группе роксадустата такая же доля пациентов достигла ответа гемоглобина в сравнении с дарбэпоэтином альфа<sup>16</sup>.

Роксадустат не уступал дарбэпоэтину в достижении и поддержании целевых уровней гемоглобина. У пациентов, получавших роксадустат, быстрее снижался уровень холестерина ЛПНП и требовалось меньшее количество внутривенных введений железа по сравнению с больными, получающими дарбэпоэтин.

Итак, результаты исследований позволяют сделать промежуточные выводы об эффективности роксадустата в группе пациентов с ХБП, независимых от диализа (преддиализные больные). Роксадустат продемонстрировал превосходство в среднем изменении уровня гемоглобина по сравнению с исходным значением, в достижении и поддержании целевого уровня гемоглобина в течение 52 недель и позволил сократить все виды терапии спасения. По сравнению с дарбэпоэтином роксадустат не только показал схожий эффект в отношении изменений уровня гемоглобина, достижения и поддержания целевого уровня гемоглобина, но и способствовал более выраженному снижению использования внутривенного железа. Во всех исследованиях роксадустата отмечалось раннее и устойчивое снижение уровня ЛПНП. В других клинических исследованиях III фазы изучали эффективность и безопасность роксадустата в сравнении с ЭСА у больных, начинающих получать диализ и находящихся на стабильном диализе<sup>17</sup>.

Результаты исследований продемонстрировали, что роксадустат не уступал ЭСА по среднему изменению уровня гемоглобина от исходного уровня в течение 28–36 недель у диализных пациентов. Терапия роксадустатом способствовала снижению среднего уровня применения внутривенного железа по сравнению с применением ЭСА у пациентов на диализе. Кроме того, по сравнению с ЭСА у пациентов, получавших роксадустат, наблюдалось более значительное снижение уровня ЛПНП.

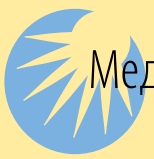
Роксадустат продемонстрировал сходную с ЭСА эффективность у пациентов, начинающих диализ и получающих его, в среднем изменении уровня гемоглобина от исходного уровня, доле пациентов, достигших ответа

<sup>14</sup> Gupta N., Wish J.B. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors: a potential new treatment for anemia in patients with CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2017; 69 (6): 815–826.

<sup>15</sup> Provenzano R., Szczech L., Leong R., et al. Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat for treatment of anemia in patients with non-dialysis-dependent CKD: pooled results of three randomized clinical trials. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2021; 16 (8): 1190–1200.

<sup>16</sup> Barratt J., Andric B., Tataradze A., et al. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLOMITES). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36 (9): 1616–1628.

<sup>17</sup> Barratt J., Sulowicz W., Schömig M., et al. Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat in dialysis-dependent chronic kidney disease: pooled analysis of four phase 3 studies. *Adv. Ther.* 2021; 38 (10): 5345–5360.



гемоглобина, достижении и поддержании целевого уровня гемоглобина в течение 52 недель. Он способствовал снижению потребности в переливании эритроцитов у пациентов с ХБП на диализе. Также было доказано, что у диализных пациентов роксадустат эффективен для коррекции анемии независимо от наличия воспаления. Данные объединенных исследований по применению роксадустата у пациентов, начинающих диализ, а также не получающих его, показали отсутствие повышенного риска смертности от всех

причин и сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии роксадустатом по сравнению с ЭСА. У пациентов на стабильном диализе, переходящих с ЭСА на роксадустат, сравнение лечебных эффектов между двумя группами не может быть достоверно установлено. Результаты относительно сердечно-сосудистых явлений следует интерпретировать с осторожностью. В заключение В.Ю. Шило подчеркнул, что ингибиторы HIF-PH эффективны в коррекции и поддержании уровня гемоглобина у больных почечной анемией,

стимулируют выработку эндогенного эритропоэтина и положительно влияют на обмен железа. Препараты этой группы имеют положительные плейотропные эффекты, помимо эритропоэза, в том числе в отношении воспаления и метаболизма липидов. Ингибиторы HIF-PH являются новым и эффективным методом лечения пациентов с ХБП и анемией. В связи с этим требуются долгосрочные клинические исследования, изучающие профиль безопасности длительной терапии у пациентов с ХБП.

### Опыт применения нового класса препаратов ингибиторов HIF-PH для лечения анемии при хронической болезни почек

По словам руководителя Межклубного нефрологического центра Городской клинической больницы им. С.П. Боткина, заведующего кафедрой нефрологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, д.м.н., профессора Евгения Викторовича ШУТОВА, на сегодняшний день поиск новых препаратов для лечения анемии у пациентов с ХБП остается актуальным в связи с сохранением большого пула больных, резистентных к стандартной терапии ЭСА. Он отметил, что среди нерешенных вопросов в лечении анемии у пациентов с ХБП прежде всего можно отметить преодоление резистентности за счет значительного увеличения дозы ЭСА и железа, что приводит к отрицательным результатам. Кроме того, целевые уровни ферритина и насыщения трансферрина железом четко не определены. Поэтому внедрение новых классов препаратов позволяет надеяться на создание оптимальной схемы лечения анемии у пациентов с ХБП.

Роксадустат представляет собой новое лекарственное средство, которое действует как ингибитор HIF-PH и, как следствие, увеличивает эндогенную продукцию эритропоэтина, которая стимулирует выработку гемоглобина и эритроцитов. Это

первый пероральный препарат, одобренный для пациентов, страдающих анемией при ХБП.

К основным эффектам роксадустата относят снижение уровня гепсидина, влияние на резистентность к эритропоэтину, увеличение секреции эритропоэтина, снижение секреции воспалительных цитокинов, пролиферацию предшественников эритроцитов.

Докладчик представил результаты исследований, в которых изучали эффективность и безопасность роксадустата у больных, не получающих диализ. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании III фазы ALPS пациенты с ХБП, не получающие диализ, были рандомизированы в группы перорального приема роксадустата или плацебо три раза в неделю в течение 52–104 недель. В этом исследовании изучали две основные конечные точки эффективности: для стран Европейского союза – ответ гемоглобина, определяемый как уровень гемоглобина более 11 г/дл, который увеличился по сравнению с исходным уровнем более чем на 1 г/дл у пациентов с исходным уровнем гемоглобина более 8 г/дл или более чем на 2 г/дл у пациентов с исходным уровнем гемоглобина менее 8 г/дл, без терапии экстренной помощи, в течение первых 24 недель лечения; для США – изменение уровня гемоглобина от исходного

до среднего в течение 28–52 недель независимо от терапии спасения<sup>18</sup>.

Критерии включения в исследование: пациенты старше 18 лет с диагностированной ХБП третьей – пятой стадий (расчетная СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), не получающие диализ. Среднее значение последних показателей гемоглобина каждого пациента в течение периода скрининга должно было быть менее 10 г/дл с разницей менее 1 г/дл между самым высоким и самым низким значениями. Были исключены пациенты, получающие терапию ЭСА или более одной дозы железа внутривенно в течение 12 недель, переливание эритроцитарной массы в течение восьми недель до рандомизации, имеющие хроническое воспалительное заболевание, которое могло повлиять на эритропоэз, а также получающие предварительное лечение препаратом из группы ингибиторов HIF-PH.

Всего проанализировано 594 пациента: 391 – в группе лечения роксадустатом, 203 – в группе плацебо. Всего 334 пациента (56,2%) получали исследуемое лечение в течение двух лет. Это исследование достигло своей основной цели, продемонстрировав превосходство роксадустата по эффективности по сравнению с плацебо с точки зрения как скорости ответа, так и изменения уровня гемоглобина по сравнению с исходным уровнем на 28–52-й неделе. В последовательно тестируемых ключевых вторичных конечных точках было показано преимущество роксадустата

<sup>18</sup> Shutov E., Sułowicz W., Esposito C., et al. Roxadustat for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ALPS). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36 (9): 1629–1639.



## Научно-практическая конференция «Здоровые почки для всех»

перед плацебо в отношении изменения уровня гемоглобина по сравнению с исходным уровнем на 28–36-й неделях, изменения уровня холестерина ЛПНП, снижения уровня гепсидина, увеличения уровней растворимых рецепторов трансферрина и времени до использования препаратов спасения. Профиль безопасности роксадустата, наблюдаемый в исследовании, в целом был сопоставим с плацебо в течение 104 недель наблюдения.

Результаты трех двойных слепых исследований III фазы, в которых сравнивали роксадустат и плацебо у пациентов с анемией и ХБП третьей – пятой стадий (не получающих диализ), были объединены и сопоставлены с результатами открытого исследования, в котором сравнивали роксадустат с дарбэпоэтином в той же популяции. Всего было рандомизировано 4886 пациентов: 2709 получали роксадустат, 1884 – плацебо и 293 – дарбэпоэтин. Анализ данных позволил исследователям сделать вывод, что в Европе, США и других странах у пациентов с анемией и ХБП роксадустат был более эффективным, чем плацебо, для коррекции уровня гемоглобина. Он был так же эффективен, как дарбэпоэтин, в плане коррекции уровня гемоглобина, но более эффективен, чем дарбэпоэтин, для создания ответа на гемоглобин без терапии спасения в странах Западной Европы, Израиле, Центральной и Восточной Европе.

В рамках исследований проведен анализ для проверки согласованности результатов эффективности и сердечно-сосудистой безопасности роксадустата по сравнению с плацебо или дарбэпоэтином. Получены убедительные данные, что сердечно-сосудистая безопасность была сопоставима между роксадустатом, дарбэпоэтином и плацебо.

Далее профессор Е.В. Шутов прокомментировал данные рандомизированного открытого активно контролируемого исследования III фазы, в котором оценивали эффективность и безопасность роксадустата для лечения анемии у пациентов с терминальной стадией

почечной недостаточности, получающих диализ, в сравнении с эпоэтином альфа. Исследование проводили в 19 странах в Европе, Северной и Южной Америке, Азии. Всего было рандомизировано 1043 пациента: группа роксадустата – 522 пациента, группа эпоэтина альфа – 521<sup>19</sup>.

В исследование включали пациентов в возрасте 18 лет и старше, которые находились на гемодиализе или перитонеальном диализе по поводу терминальной почечной недостаточности в течение более двух недель и менее четырех месяцев до рандомизации. Средний уровень гемоглобина у пациентов составил менее 10 г/дл. Пациенты были случайным образом распределены в группы перорального роксадустата или парентерального эпоэтина альфа три раза в неделю.

Результаты исследования продемонстрировали преимущество роксадустата по сравнению с эпоэтином альфа в отношении изменений уровня гемоглобина по сравнению с исходным. В группе роксадустата независимо от терапии спасения изменение уровня гемоглобина было статистически значимым. В ходе исследования отмечена эффективность роксадустата в отношении коррекции и поддержания уровня гемоглобина у пациентов с ХБП, находящихся на диализе. Также по сравнению с эпоэтином альфа у пациентов, получавших роксадустат, наблюдались повышение уровня общей железосвязывающей способности, ферритина и снижение уровня гепсидина. Отмечено положительное влияние роксадустата на метаболизм липидов. В группе роксадустата на фоне лечения у пациентов снизились показатели уровня холестерина ЛПНП. Кроме того, потребность в применении внутривенного железа в группе роксадустата была на 30,79 мг в месяц меньше, чем в группе эпоэтина альфа. Частота нежелательных явлений была сопоставима между группами лечения. В работе были получены интересные данные, подтверждающие, что у диализных пациентов роксадустат может быть эффективен в коррекции анемии

независимо от наличия воспаления. Требования к дозировке роксадустата были одинаковыми у пациентов с уровнем С-реактивного белка (СРБ) выше нормы и у пациентов с нормальным уровнем СРБ. Обе подгруппы достигли сопоставимых уровней гемоглобина на фоне применения роксадустата. Напротив, средние дозы эпоэтина альфа, усредненные в течение первых 52 недель лечения, были выше у пациентов с исходным уровнем СРБ выше нормы по сравнению с пациентами с нормальным уровнем СРБ для поддержания аналогичных уровней гемоглобина. Разница между подгруппами составила 15,1 МЕ/кг. Таким образом, в подгруппах пациентов с высоким уровнем СРБ роксадустат приводил к большему повышению гемоглобина, чем эпоэтин альфа. Эти данные свидетельствуют о том, что роксадустат можно эффективно применять у пациентов с хроническим воспалением. Подводя итог, профессор Е.В. Шутов подчеркнул, что анемия остается важным осложнением ХБП. Почти 50% больных ХБП страдают ренальной анемией, и многие не получают необходимого лечения. Анемия может иметь серьезные последствия, если не происходит адекватного лечения. Ингибиторы HIF-PH – новый класс препаратов для перорального приема, с простым методом дозирования. Эти препараты хорошо переносятся, а возможные нежелательные явления в исследованиях соответствовали уровню плацебо. Ингибиторы HIF-PH обладают рядом потенциальных преимуществ, таких как эффективное снижение уровня гепсидина, увеличение мобилизации внутренних запасов железа, хорошая эффективность независимо от воспаления и снижение уровня холестерина.

Применение ингибиторов HIF-PH, в частности препарата роксадустат, может быть клинически важным для пациентов с ХБП третьей – пятой стадий с учетом простого способа использования пероральной формы препарата и инновационного механизма действия. 🌐

<sup>19</sup> Provenzano R., Shutov E., Eremeeva L., et al. Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36 (9): 1717–1730.