

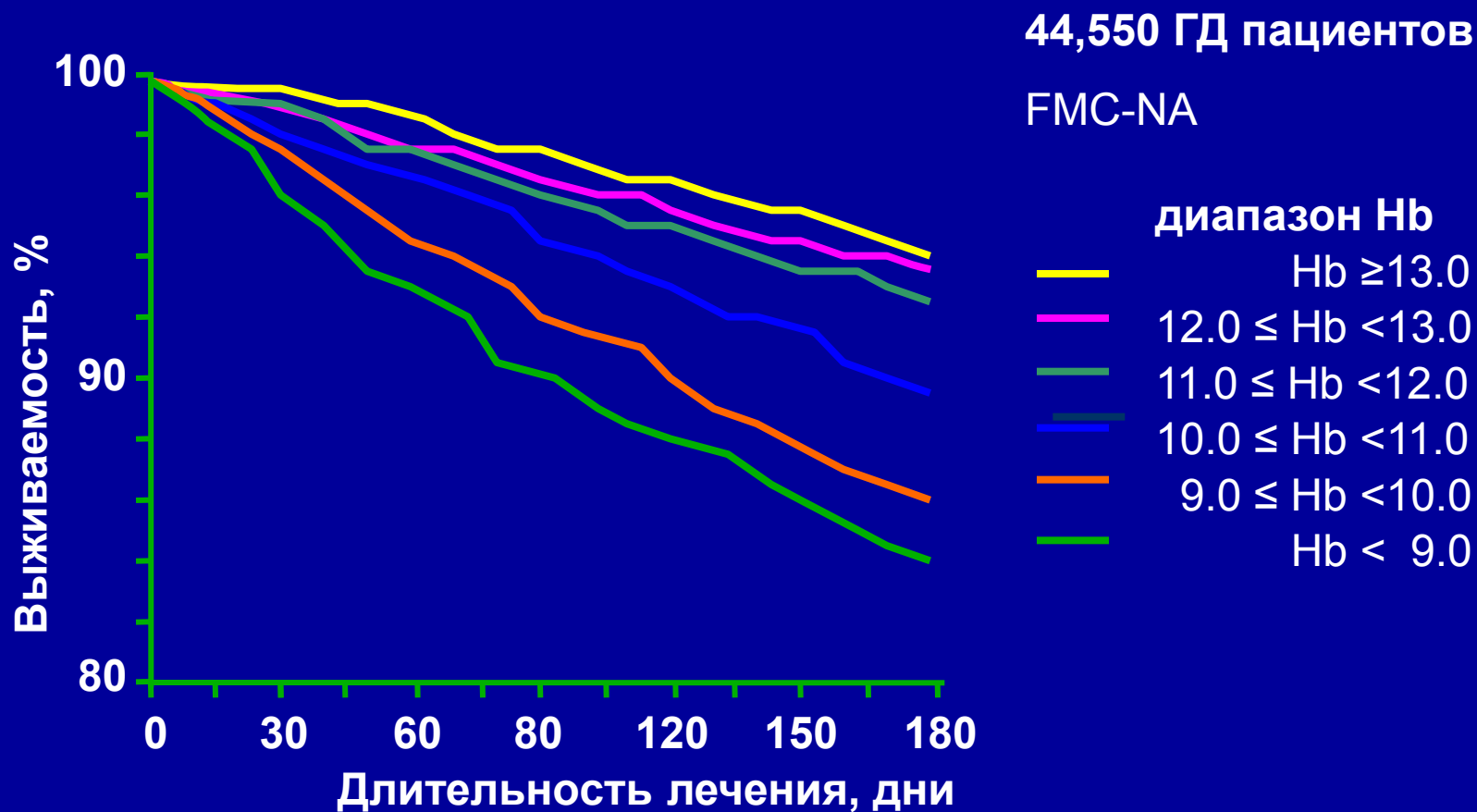
Анемия в Петербурге: что не решено?

Земченков Г.А., Конакова И.Н., Земченков А.Ю.
Невский нефрологический центр
Городской нефрологический центр
Санкт-Петербург

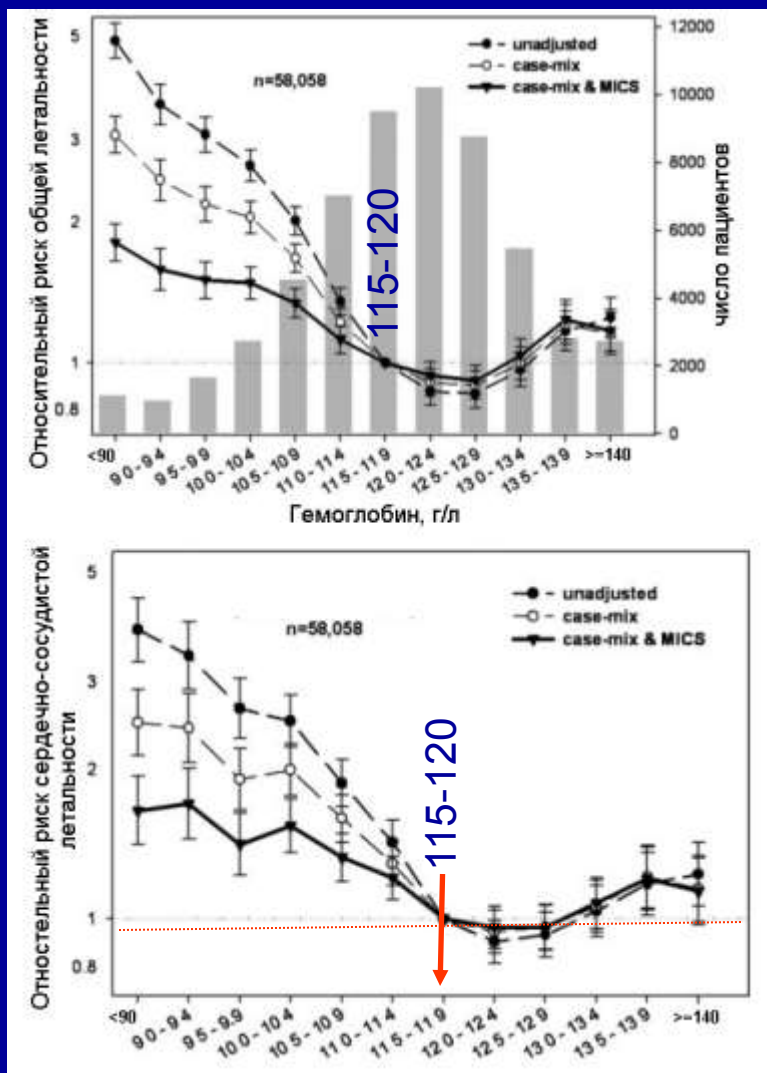
Дни нефрологии в СПб
18-20 мая 2017 года



Обсервационные исследования:



Обсервационные исследования:



Regidor DL, ...Kalantar-Zadeh K. Associations between changes in Hb and administered ESA and survival in HD patients. J Am Soc Nephrol. 2006;17(4):1181-91

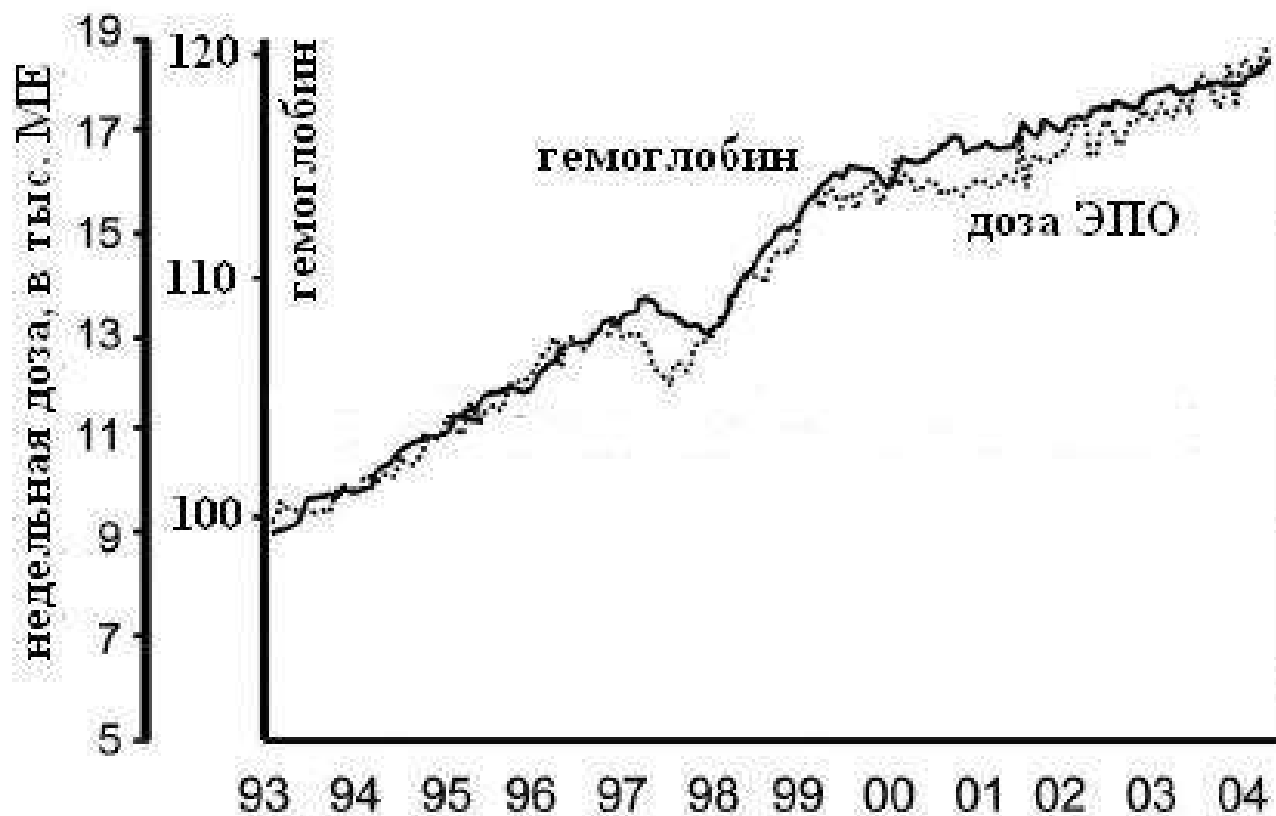


В США ...

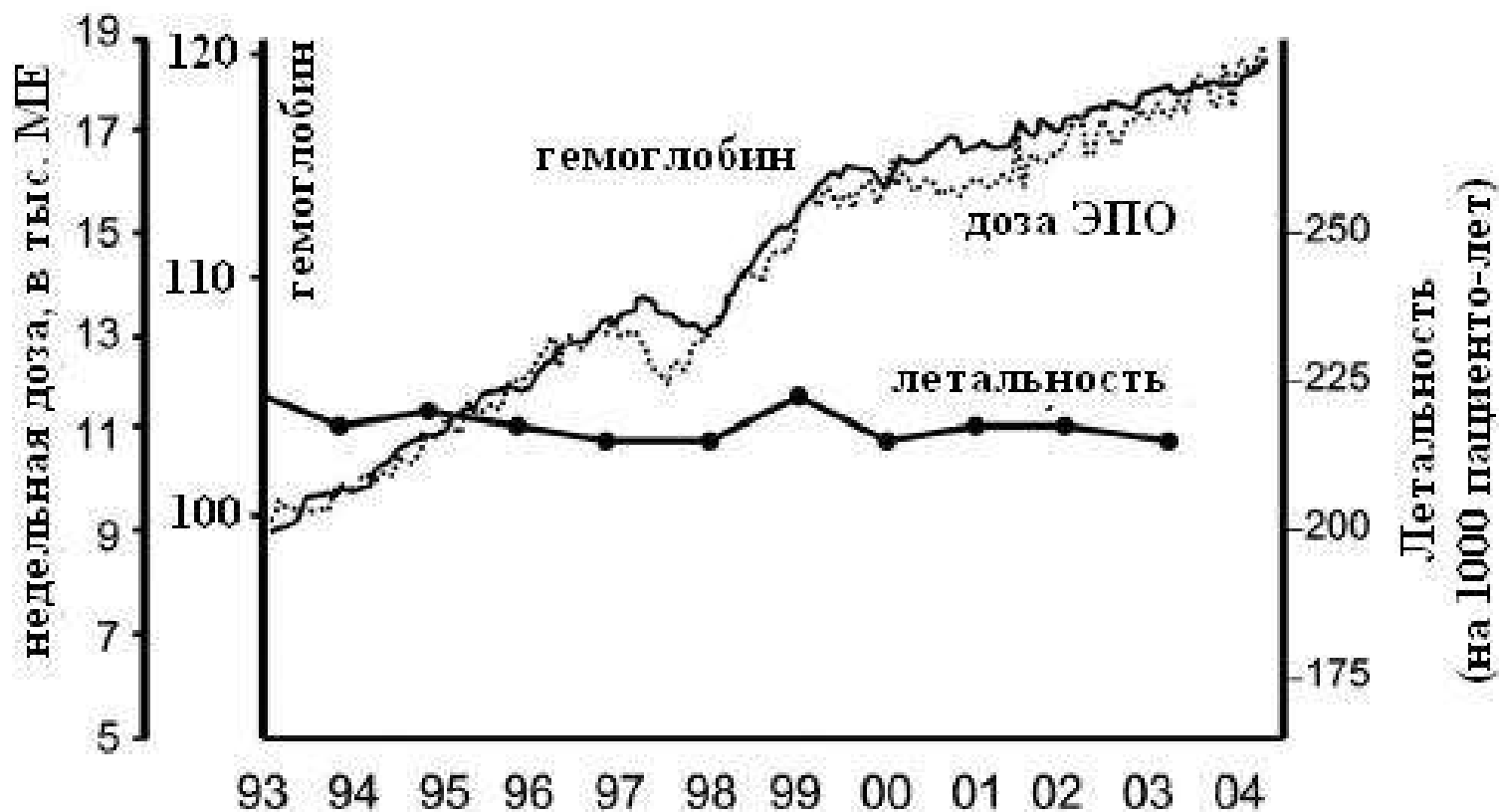
- 25% доходов DaVita в 2005 году – от использования ESA
- с 2006 практика оплаты изменена, но и после этого возмещение за ЭПО на 6% больше его средней стоимости
- DaVita: увеличение целевого уровня Hb со 125 до 130 г/л



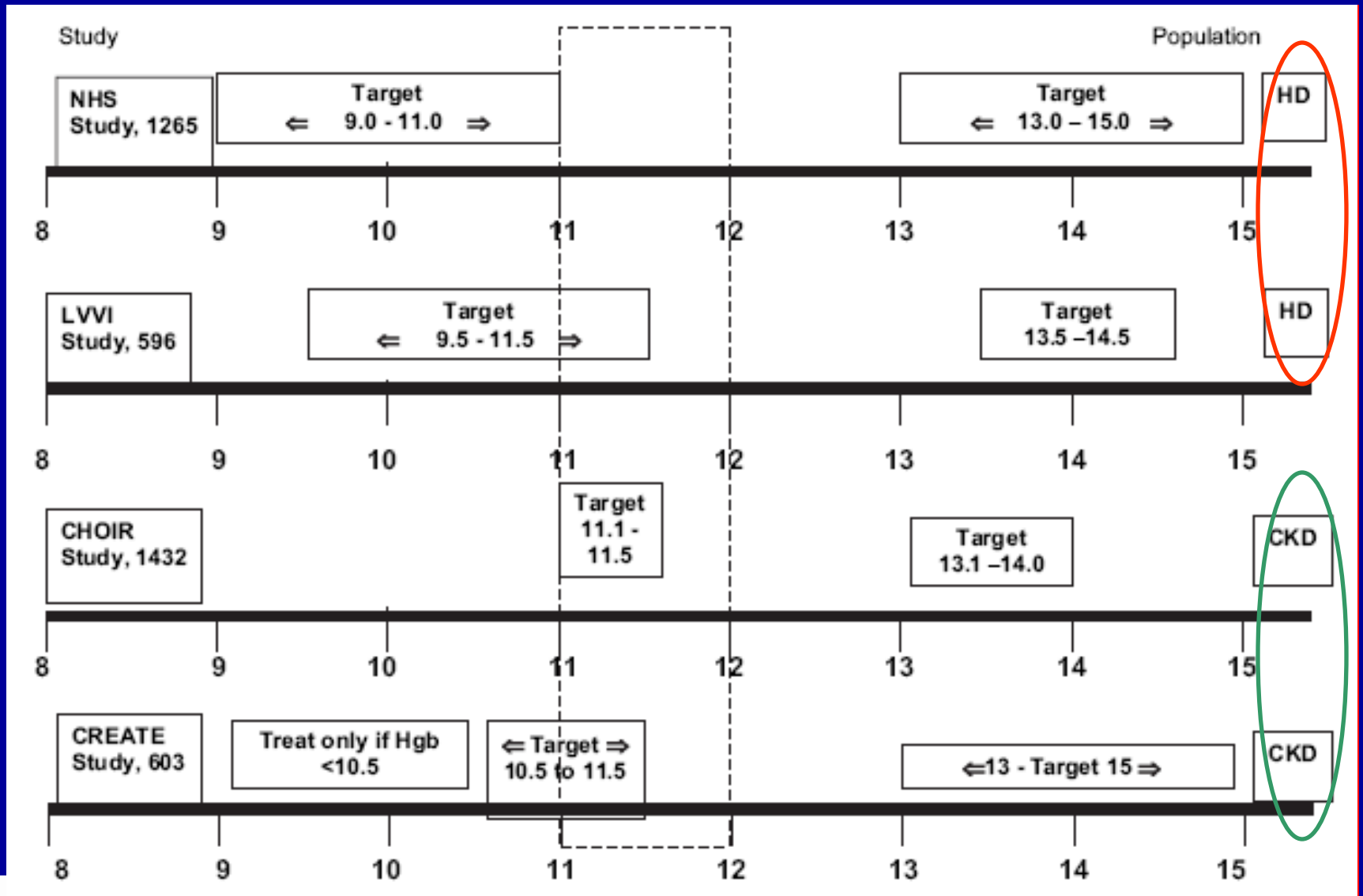
США, динамика потребления ЭПО



...и летальности



РКИ по анемии



РКИ по анемии

- Besarab et al (ГД) – (n=1233)
 - нет преимуществ, увеличение риска смерти и тромбирования доступа
- Parfrey et al. (ГД) – (n=596)
 - улучшение QoL, рост риска инсульта
- Drueke et al. (ХБП) – (n=600)
 - улучшение QoL, тренд к увеличению риска смерти
- Singh et al. (ХБП) – (n=1432)
 - нет преимуществ, рост сердечно-сосудистых рисков
- Pfeffer et al. (ХБП) – (n=4032)
 - нет ясных преимуществ, рост риска инсультов, смертей от предсуществовавшей онкологии



TREAT

- Trail to **R**educe cardiovascular **E**vents with **A**ranesp **T**herapy
 - включение в исследование закончено в декабре 2007
 - цель – достигнуть и поддержать уровень в **130 г/л**
 - плацебо – поддерживать Hb >90 г/л и начинать лечение при падении Hb ниже этого уровня
- EMEA и FDA: цель: 100-120 г/л; не превышать 120 г/л
- Data Monitoring Committee не нашел оснований для того, чтобы изменить цель или остановить исследование



KDIGO - 2012

Нефрология и диализ	Т. 15, № 1 · 2013	Содержание
Главный редактор Н.А. Томилина	6	ЮБИЛЕЙ
Зам. глав. редактора Е.В. Захарова Е.И. Прокопенко	8	Всемирный день почки 2013. Острое почечное повреждение: предупреждение об опасности Филип Кам Тао Ли, Эммануэль А. Бардманн, Равиндра Л. Мета
Редакционный совет Я.Ю. Багров Г.Е. Гендлин В.М. Ермоленко Л.В. Козловская Н.А. Мухин Т.В. Сергеева А.В. Смирнов Н.Н. Хасабов	14	Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек 2012
Редколлегия А.М. Андрусев И.Н. Бобкова Д.В. Зверев А.Ю. Земченков М.Ю. Каган Н.Л. Козловская Л.С. Приходина Е.С. Столяревич А.Н. Цыгин	54	ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ Лечение вирусных гепатитов у реципиентов почечного аллотрансплантата А.В. Ватазин, Е.И. Прокопенко, А.Б. Зупькарнава, Р.О. Кантария, Д.В. Артемов
	59	Особенности формирования кардиоренального синдрома при декомпенсации хронической сердечной недостаточности Д.Ю. Щекочихин, Н.Л. Козловская, Ф.Ю. Копылов
	65	ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Параметры связывания кальция тканями при острой гиперкальциемии у пациентов после аллотрансплантации почки И.П. Ермакова, Т.В. Потанина, В.П. Бузулина, И.А. Пронченко, Н.П. Шмерко, В.И. Севастьянов, Н.А. Томилина
	69	Оценка гемодинамических параметров и комплекса «контракто-медиа» сонных и бедренных артерий у детей с ренальной артериальной гипертензией И.С. Костишина, А.Б. Сугак, О.И. Зробак, Т.В. Маргиева, И.В. Дворяковский, А.Н. Цыгин

ограничение целевого гемоглобина
уровнем 95-115



Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement

Francesco Locatelli¹,

Peter Bárány²,

Adrian Covic³,

Angel De Francisco⁴,

Lucia Del Vecchio¹,

David Goldsmith⁵,

Walter Hörl⁶,

Gerard London^{7,8},

Raymond Vanholder⁹

and Wim Van Biesen⁹

on behalf of the ERA-EDTA ERBP Advisory Board

¹Department of Nephrology, Dialysis and Transplantation, 'Alessandro Manzoni' Hospital, Lecco, Italy,

²Department of Clinical Science, Intervention and Technology, Division of Renal Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden,

³University of Medicine 'Grigore T. Popa' and 'C. I. Parhon' University Hospital, Iasi, Romania,

⁴Department of Nephrology and Dialysis, Hospital Universitario Valdecilla, Santander, Spain,

⁵Reader in Renal Medicine, King's College, King's Health Partners AHSC, London, UK,

⁶Division of Nephrology and Dialysis, Department of Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria,

⁷INSERM U970, Paris, France,

⁸Manhes Hospital, Fleury-Mérogis, France and

⁹Renal Division, University Hospital Ghent De Pintelaan, Ghent, Belgium

Европейской инициативы наилучшей практики

NDT Advance Access published April 12, 2013



Российские рекомендации по анемии при ХБП

Клинические рекомендации

Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек

Рабочая группа по анемии

Российское Диализное Общество

Общество Нефрологов России

*Шило В.Ю., Земченков А.Ю., Гуревич К.Я., Добронравов В.А.,
Лысенко (Козловская) Л.В., Ермоленко В.М., Смирнов А.В., Томилина Н.А.,
Хасабов Н.Н., Шилов Е.М., Шостка Г.Д.*

Нефрология и диализ - Т. 18, № 1 2016 19

www.nephron.ru

Российское Диализное Общество

www.femb.ru

Федеральная Электронная Медицинская Библиотека



www.femb.ru

Федеральная Электронная Медицинская Библиотека

Рабочая группа:

В.Ю. Шапо – заведующий кафедрой нефрологии ФПО МГМСУ им. А.И.Владимов, д.м.н.
В.А. Добрынин – профессор кафедры протозитологии внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, зам. директора научно-исследовательского института нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор
А.Ю. Замочников – заведующий отделением диализа СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», доцент кафедры внутренних болезней и нефрологии Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова (СПбГМУ) им. И.И.Мечникова, доцент кафедры нефрологии и диализа Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П.Павлова (ДСПбМУ им. И.П.Павлова), д.м.н.
К.Я. Гурвич – профессор СПб Медицинской академии дополнительного образования, Медицинской дирекции Fresenius Medical Care, Россия, д.м.н., профессор
Л.В. Зыкина – профессор кафедры внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии МПФ ГБОУ ГВО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, д.м.н., профессор
В.М. Ермолаев – заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа ГБОУ ДПО Российская медицинская академия дополнительного образования Минздрава России, д.м.н., профессор
А.В. Смирнов – заведующий кафедрой протозитологии внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, директор научно-исследовательского института нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор
В.А. Тюмакина – зам. кафедры нефрологии ФПО МГМСУ им. А.И.Владимов, зам. отделения нефрологической проблем трансляционной науки ФГБУ «Федеральный научный центр трансляционной и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова», д.м.н., профессор
Н.Н. Хасби – доцент кафедры нефрологии и гемодиализа ГБОУ ДПО Российская медицинская академия дополнительного образования Минздрава России, кандидат медицинских наук
Е.М. Шакин – заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования (ИПО) ПМГМУ имени И.М. Сеченова, главный инвентарный специалист нефролог Минздрава РФ, доктор медицинских наук, профессор
Г.Д. Шестаев – профес кафедры внутренних болезней и нефрологии Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова (СПбГМУ им. И.И.Мечникова), д.м.н., профессор.

Срок пересмотра рекомендаций: 2019 г.

Список используемых сокращений:

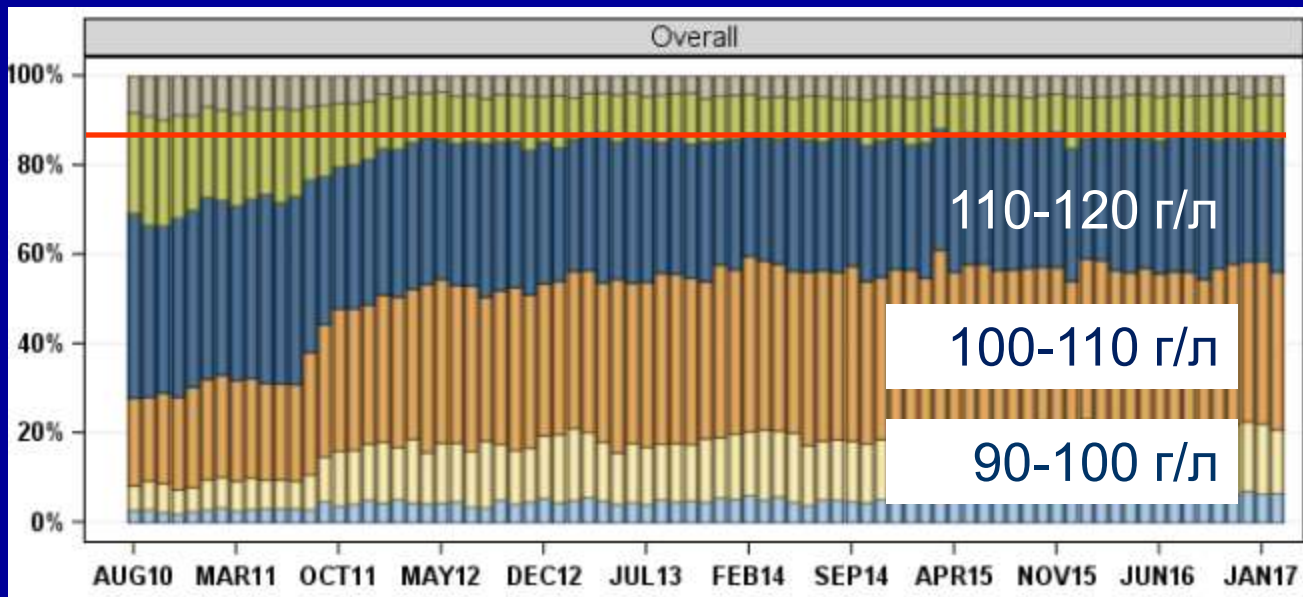
АПП – ангиореконструкция почки
ГД – гемодиализ
ГДФ – гемодиализация
ДА – Дарбаватин ацифа
ИПТ – заместительная почечная терапия
ПАГД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ
РДО – Российские диализные общества
рСНО – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СДФ – скорость клубочковой фильтрации
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – средства стимулирующие эритроциты
ХБП – хроническая болезнь почек
ACORD – Anemia Correction in Diabetes Study
CERA – Continuous Erythropoietin Receptor Activator
DOPPS – Dialysis Outcome Practice Pattern Study (международное исследование по связи методов лечения и практики диализа)
ESAM – European Survey Anemia Management (Европейское исследование лечения анемии)
EBPG – European Best Practice Guidelines (Европейские рекомендации по оптимальной практике)
ERA-EDTA – European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (Европейская ассоциация почечников – Европейская ассоциация диализа и трансплантации)
RIDEM – Individualized Risk-profiling In Diabetes Mellitus Study.
KDIGO – Kidney Disease – Improve Global Outcomes – рекомендации по улучшению глобальных исходов при болезни почек.
Ib – heterophilin (гемколин)
MDRD – Modification of Diet in Renal Disease (исследование по модификации диеты при болезни почек)
NKF-KDOQI – National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (Национальная Национального почечного фонда США по улучшению исходов лечения при болезни почек)
OPTA – Optimal Treatment of Anemia (рекомендации по оптимальному лечению анемии)
REBPG – European Best Practice Guidelines (пересмотренные Европейские рекомендации по оптимальной практике)
TREAT – Trial to reduce Cardiovascular Events with Anaserp Therapy.



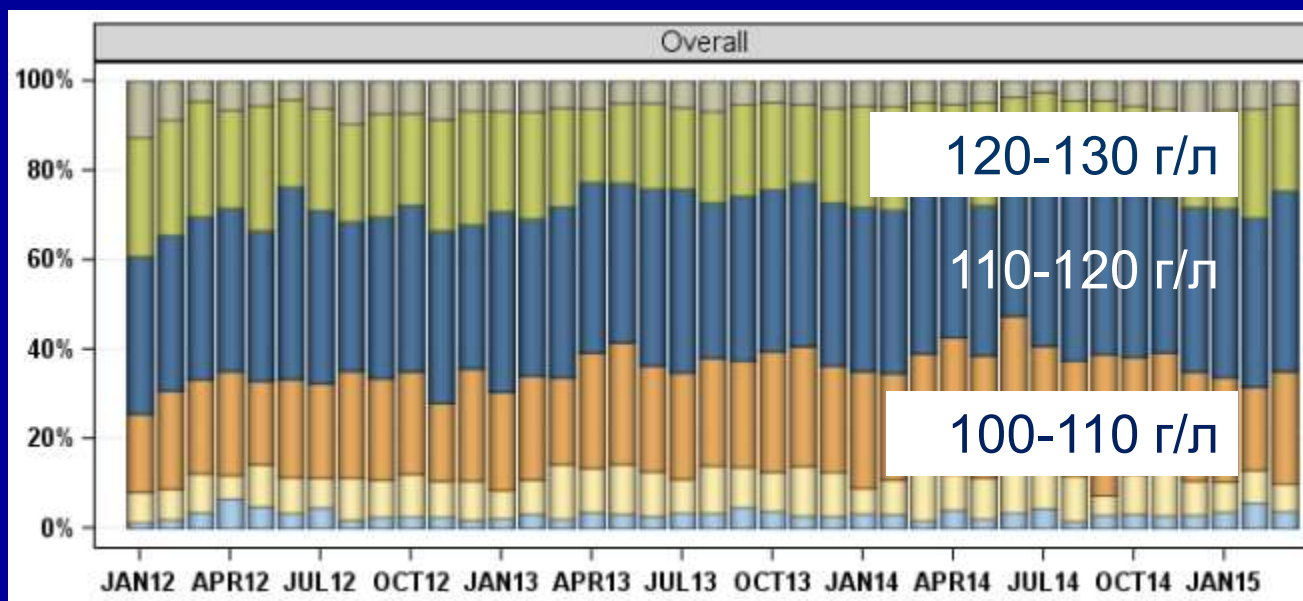
DORPS: достигнутые уровни гемоглобина

<http://www.dopps.org/dpm/>

США



Германия

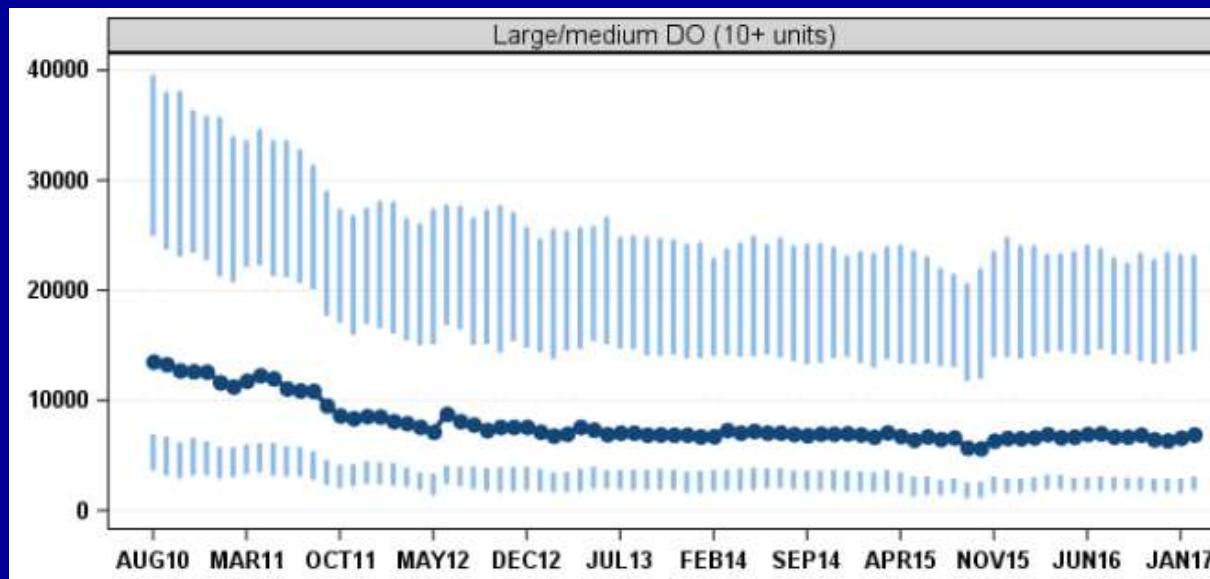


DORPS: использованные недельные дозы ЭПО

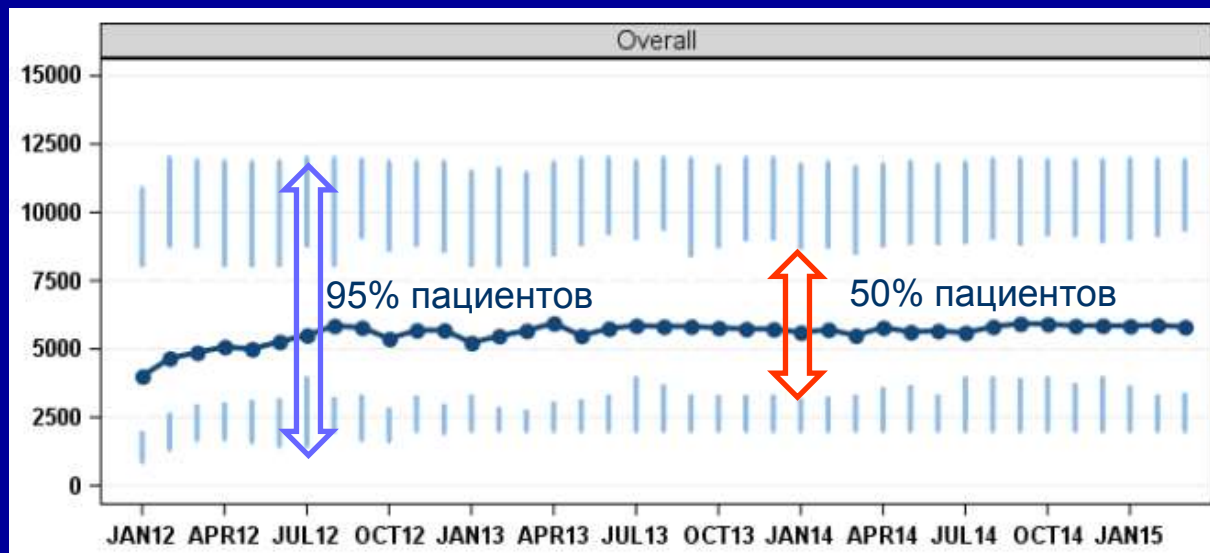
<http://www.dopps.org/dpm/>

DOPPS PRACTICE MONITOR

США



Германия



Реанализ CHOIR

4 мес

9 мес

1. Целевой Hb (↑ v. ↓)

1.44, 1.05–1.97

1.62, 1.09–2.40

2. Целевой Hb (↑ v. ↓)
Недостижение Hb

1.26, 0.89–1.78

1.46, 1.00–2.13

1.44, 0.95–2.18

1.99, 1.12–3.55

3. Целевой Hb (↑ v. ↓)
Высокая доза ESA

1.26, 0.90–1.75

1.71, 1.20–2.43

1.37, 0.89–2.11

1.54, 1.00–2.35

4. Целевой Hb (↑ v. ↓)
Недостижение Hb
Высокая доза ESA

1.21, 0.85–1.71

1.17, 0.76–1.79

1.60, 1.08–2.38

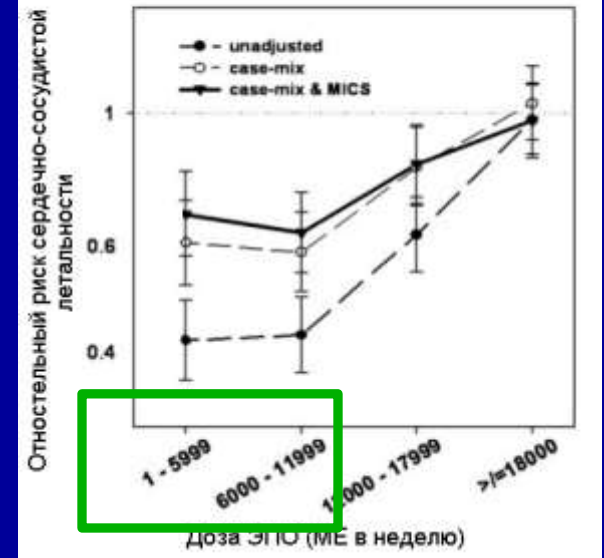
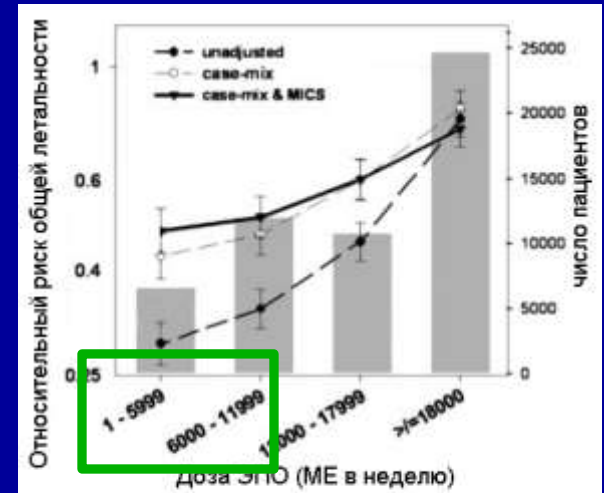
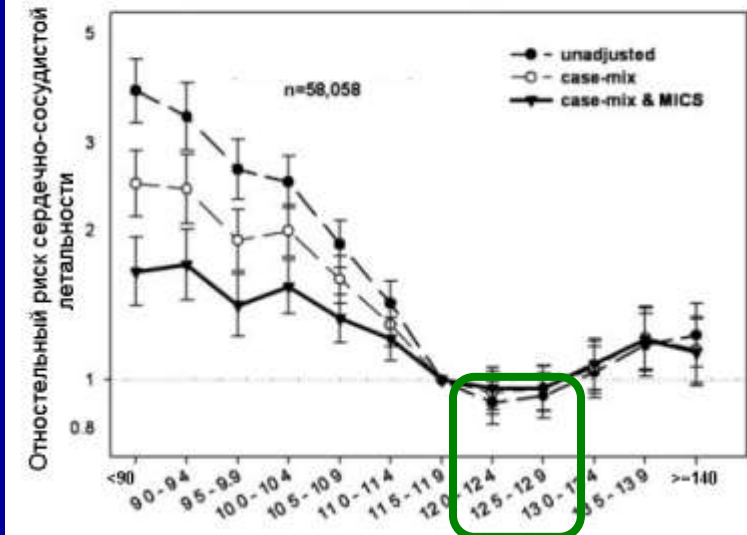
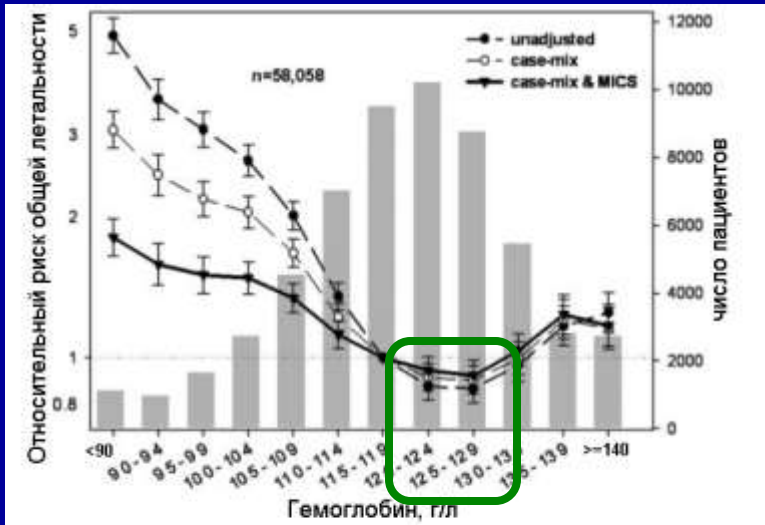
1.28, 0.82–2.00

1.76, 0.97–3.20

1.40, 0.90–2.19



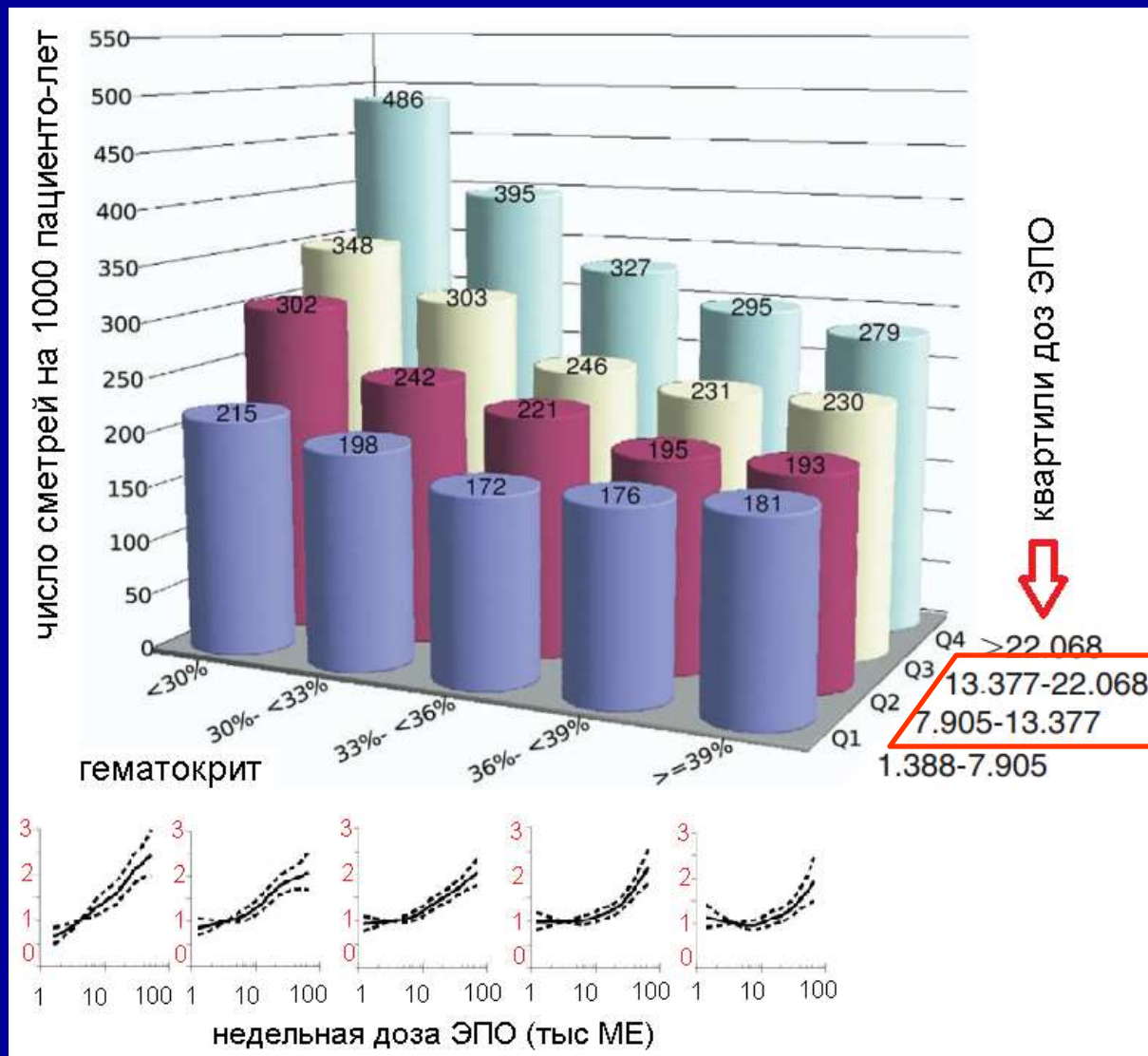
Обсервационные исследования:



Regidor DL, ...Kalantar-Zadeh K. Associations between changes in Hb and administered ESA and survival in HD patients. J Am Soc Nephrol. 2006;17(4):1181-91



Обсервационные исследования:



50% пациентов
- диапазон доз
8 – 22 тыс
МЕ/нед

Zhang Y et al. Epoetin requirements predict mortality in hemodialysis patients.

Am J Kidney Dis. 2004;44(5):866-76



Гипотеза:

Пациентам следует назначать стандартную дозу ЭПО, которая в некоторой (референтной) субпопуляции диализных пациентов обеспечивает нормализацию гемоглобина

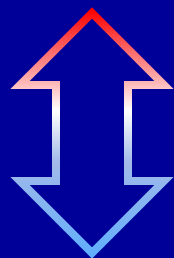


Daniel W. Coyne. Seminars in Dialysis—2008

DOI: 10.1111/j.1525-139X.2008.00423.x

РКИ: низкая доза ЭСС v. высокой

18 000 Ед
90 мкг дарби



4000 Ед
20 мкг дарби

исследование
разработано – 2005
профинансировано – 2006
проведено – 2009-2013
опубликовано – 2017

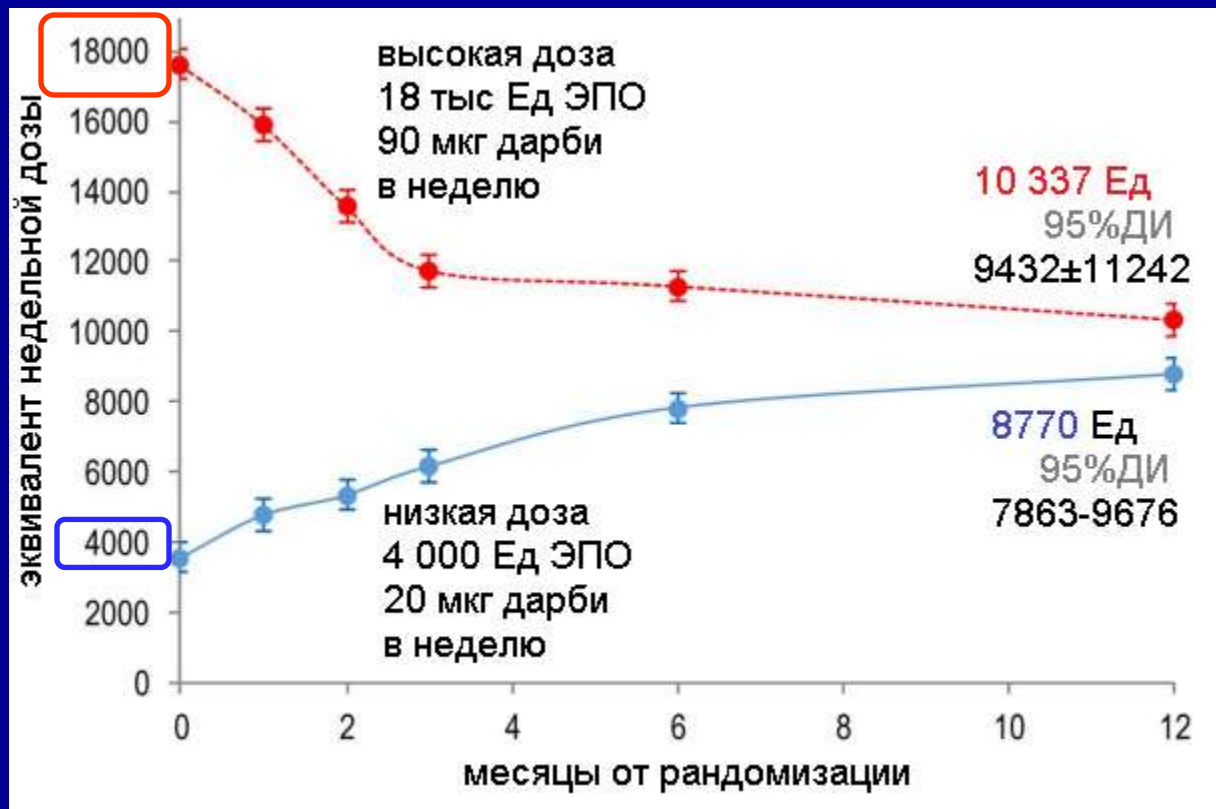
предполагалось набрать
2104 пациента
исследование **остановлено**
при наборе 656 пациентов

Clinical Evaluation
of the **DOSe** of
Erythropoietins
(**C.E.DOSE**)
Study

вне «диапазона
безопасности»
95÷125 г/л лечащие
врачи могли
корректировать
дозу ЭПО



РКИ: низкая доза ЭСС v. высокой

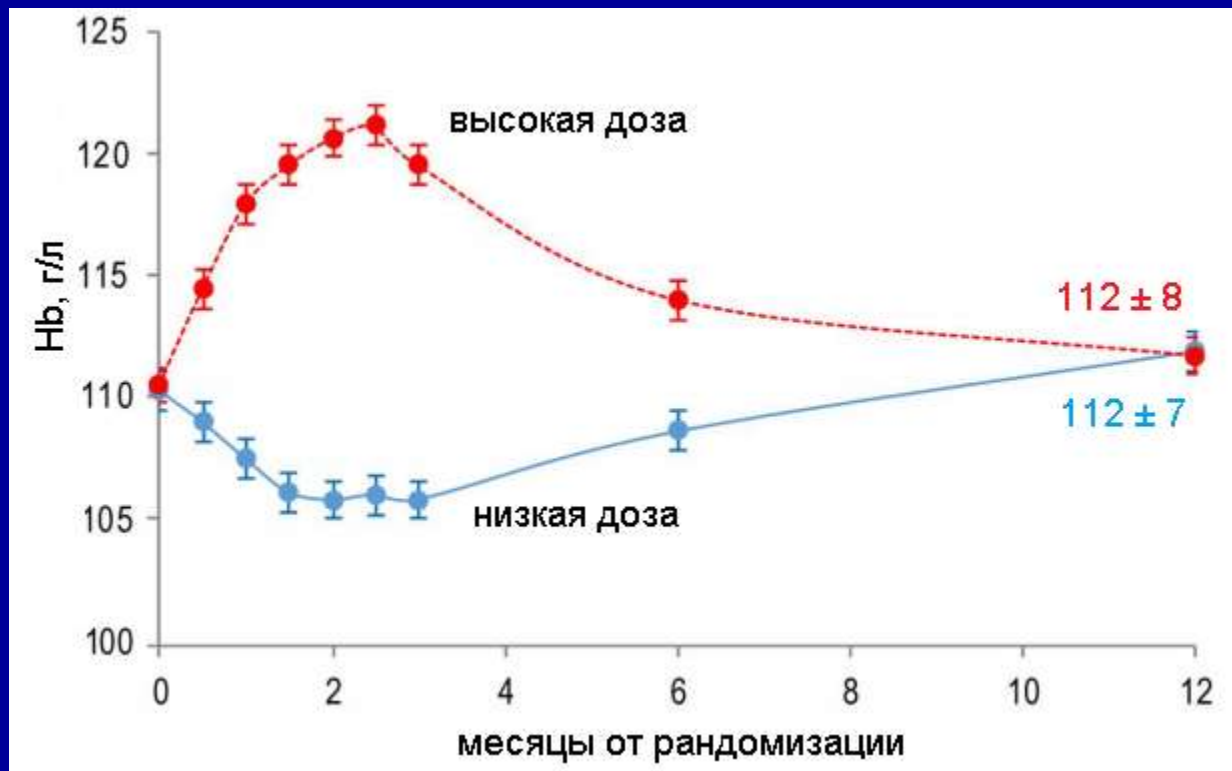


Clinical Evaluation
of the DOSe of
Erythropoietins
(C.E.DOSE)
Study

вне «диапазона
безопасности»
95÷125 г/л лечащие
врачи могли
корректировать
дозу ЭПО



РКИ: низкая доза ЭСС в. высокой



Clinical Evaluation
of the DOSE of
Erythropoietins
(C.E.DOSE)
Study

вне «диапазона
безопасности»
95÷125 г/л лечащие
врачи могли
корректировать
дозу ЭПО

Saglimbene V. Low versus high dose ESA in HD patients with anemia: A RCT. PLoS One.2017;12(3):e0172735



РКИ: низкая доза ЭСС v. высокой

«Hemoglobin targets may be so **entrenched** in nephrology practice that a trial of ESA dose **is no longer possible.**»

«Целевые уровни гемоглобина, возможно, настолько **укоренились** в нефрологической практике, что исследования по дозам ЭСС **более невозможны.**»

Clinical Evaluation
of the **DOSe** of
Erythropoietins
(**C.E.DOSE**)
Study

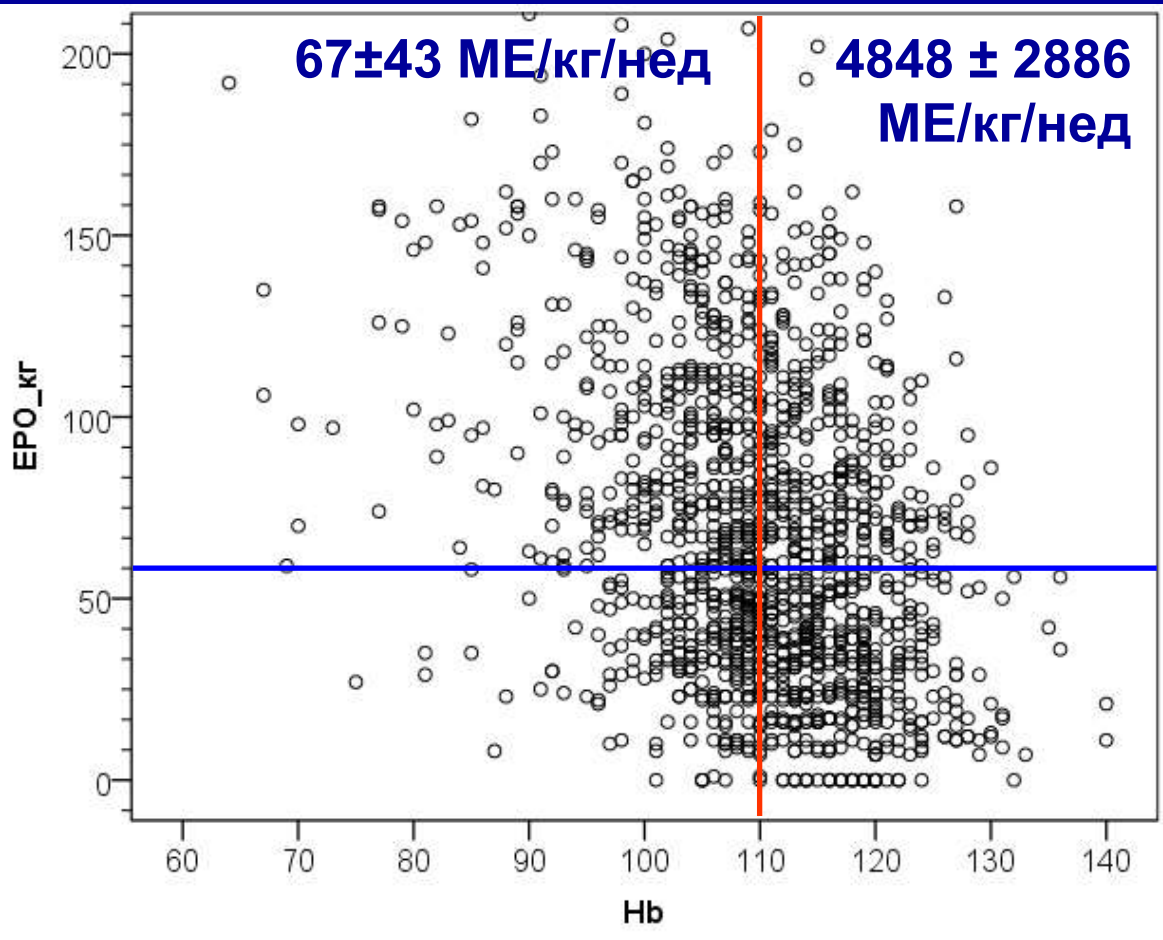
вне «диапазона
безопасности»
95÷125 г/л лечащие
врачи могли
корректировать
дозу ЭПО

Saglimbene V. **Low** versus **high** dose ESA in HD patients with anemia: A RCT.
PLoS One.2017;12(3):e0172735



Дозы и Hb в СПб

Hb в диапазоне 100-120 г/л -76%, ниже и выше – по 12%



n=1385 (67% СПб)

Hb

110 ± 10 г/л

Me 110 (105÷117)

ЭПО

67 ± 43 ME/kg/нед

Me 60 (33÷97)

ERI

$6,5 \pm 4,4$ ME/нед/(г/дл)

Me 5,5 (3,2÷9,0)

ERI – индекс резистентности к ЭПО =
= доза ЭПО в неделю / Hb[г/дл]



группа / МНН	торговое наименование	стоимость месячной терапии	доля пациентов	итого на пациента в месяц, руб
коррекция анемии				8 202,05
<i>Эритропозтин</i>	Всего ЭПО		100%	7 194,05
эритропозтин альфа, МЕ	Эральфон 3000 №6	7 590,00	10%	759,00
	Эральфон 2500 №6	8 908,00	35%	3 117,80
дарбэпозтин альфа, мкг	Дарбэпозтин 30 мкг №1	7 971,30	20%	1 594,26
метоксиполизтиленгликол	Мирцера 50 мкг №1	9 936,14	10%	993,61
метоксиполизтиленгликол	Мирцера 75 мкг №1	7 293,72	10%	729,37
без ЭПО			15%	
<i>железо в/в</i>	Всего железо в/в		100%	1 008,00
железа сахарат	Ликферр, 100 мг	1 280,00	40%	512,00
без железа			20%	
Коррекция МКН-ХБП				12 001,09
<i>коррекция гиперфосфат</i>	Всего ФСП		120%	2 958,12
севеламера карбонат	Селамерекс 800 мг №1	9 380,00	30%	2 814,00
севеламера гидрохлорид	Ренагель 800 мг №18	9 380,96	0%	0,00
кальция карбонат/ацетат, 1	Кальция карбонат оса	114,00	80%	91,20
кальция ацетат/магния кар	Осварен 435/235 мг №1	4 288,00	0%	0,00
алюминия гидроксид	Альмагель, 170 мл	529,20	10%	52,92
<i>коррекция гиперпаратиреоза</i>			110%	9 042,97
альфакальцидол	Альфа Д3-Тева 0,25 м	237,04	70%	165,93
	Этальфа 0,25 мкг №3	654,10	0%	0,00
	Альфадол 0,25 мкг №3	234,90	0%	0,00
Всего альфакальцидол			70%	165,93
цинакалцет	мимпара 30 мг №28	20 485,74	20%	4 097,15
этелькальцитид	парсабив			0,00
парикальцитол, амп	земплар 5 мкг в/в №3	36 761,12	10%	3 676,11
парикальцитол, табл	земплар 1 мкг табл №3	11 037,84	10%	1 103,78
Коррекция гиперкальциемии				219,08
Кальция полистиролсульф	калимейт 5 г №21	4 381,52	5%	219,08
ВСЕГО			КСГ41	20 664,84

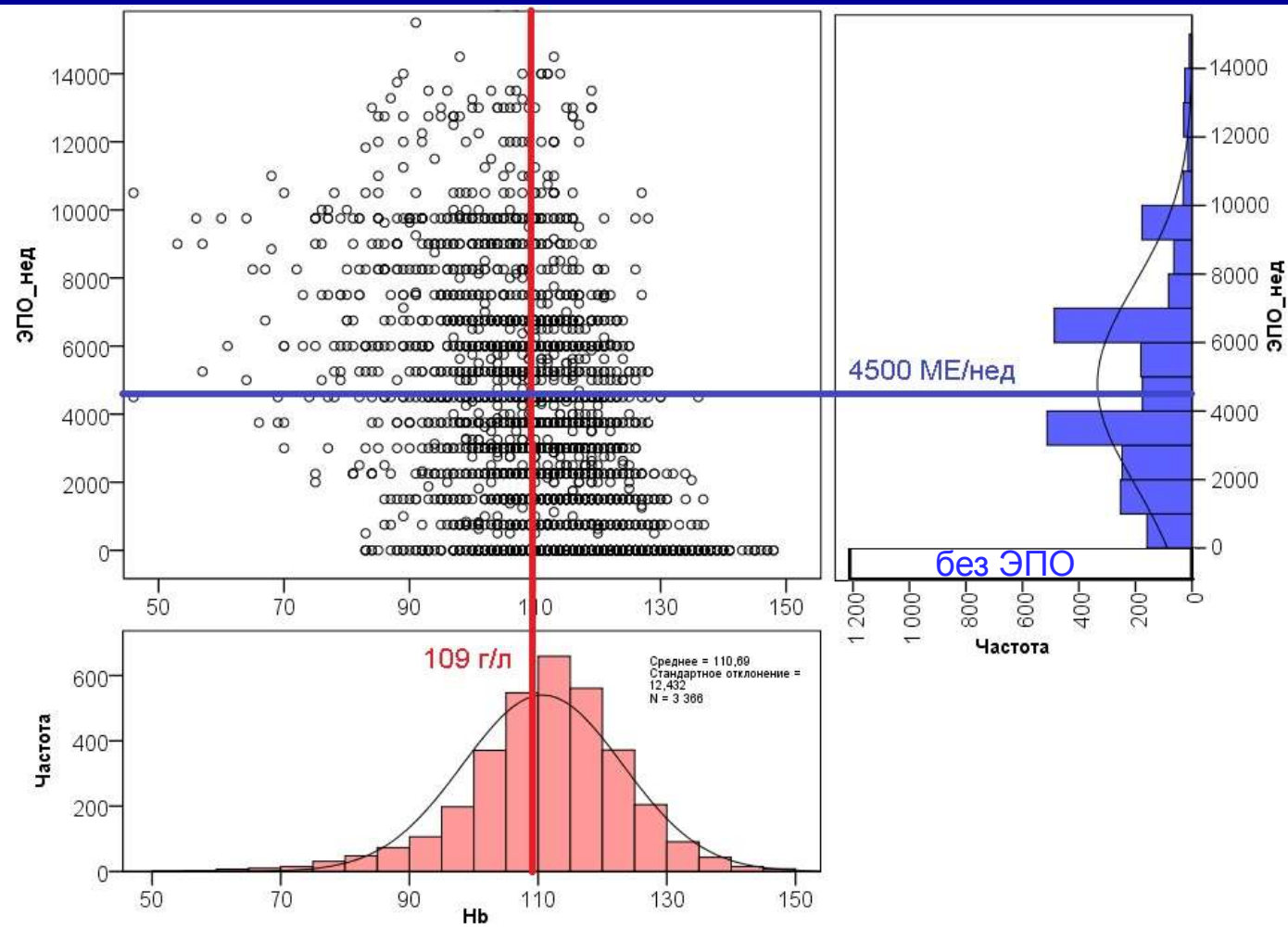
Факти- ческая доля в СПБ	Фактическая средняя месячная доза в СПБ	число пациен- тов	объем закупки по ДЛО	сумма, рублей	
					49%
14,2%	19 720	249	3 640	27 627 600	7%
41,0%	19 720	717	12 560	95 150 792	24%
17,8%	75	312	10 400	45 595 888	12%
4,1%	100	71	1 700	9 290 291	2%
7,4%	75	129	1 550	12 435 847	3%
15,5%					
76,7%	200	1343	7 160	26 965 777	7%
					33%
10,9%	144 000	190	2 280	23 527 457	6%
45,9%	7,5	803	10 700	2 789 918	1%
13,7%	1 350	239	4 600	64 383 762	17%
2,6%	65	46	2 400	24 262 344	6%
4,6%	30	81	1 150	13 049 407	3%

Общая сумма по ДЛО+РЛО 388 501 717

Эквивалент КСГ41 **18 500,08**



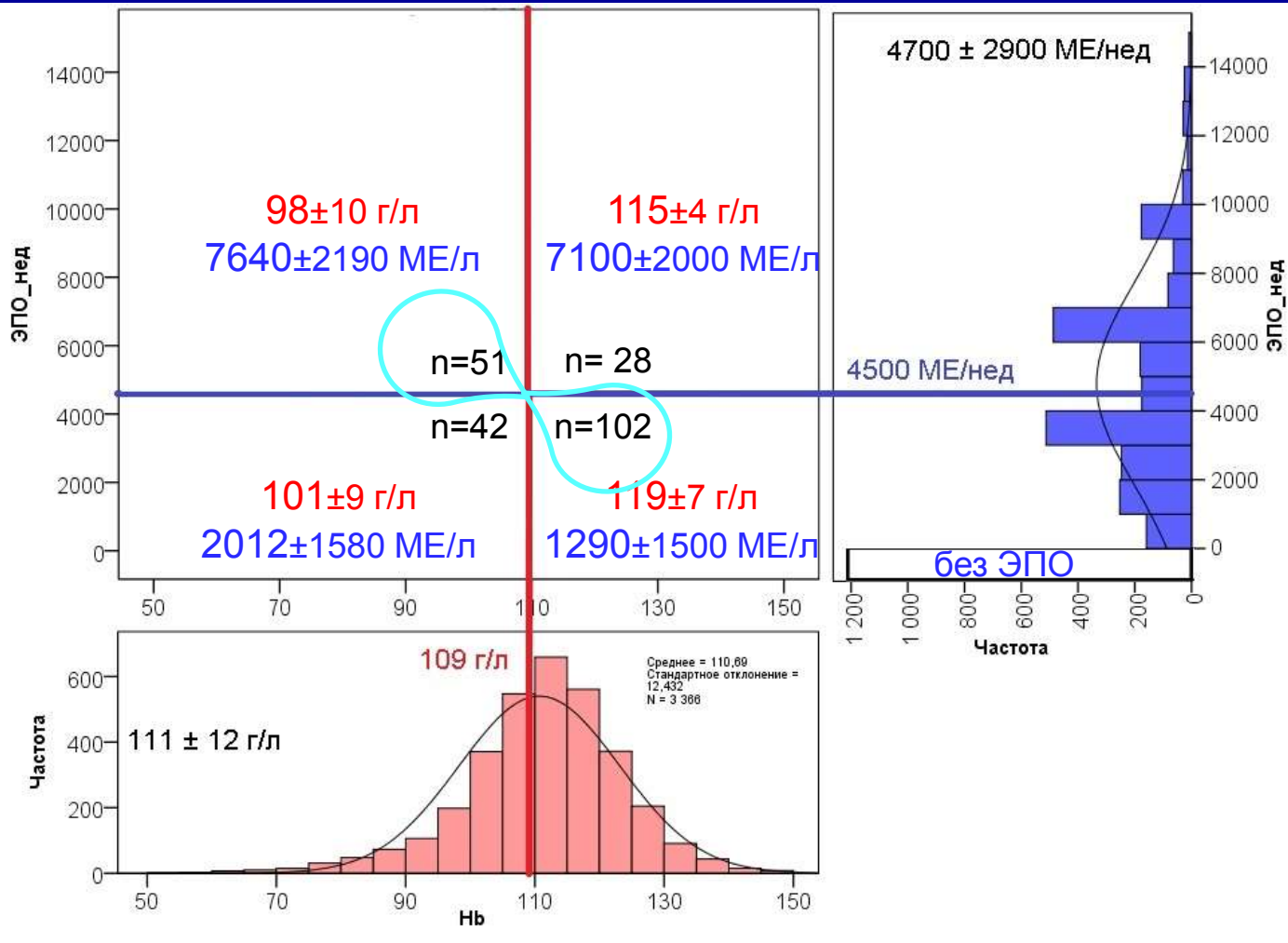
Дозы и Hb в одном центре



223 пациента,
пролеченных за
2015-2017 гг.
3458 пациенто-
месяцев
(в среднем – по 15
месяцев)



Дозы и Hb в одном центре



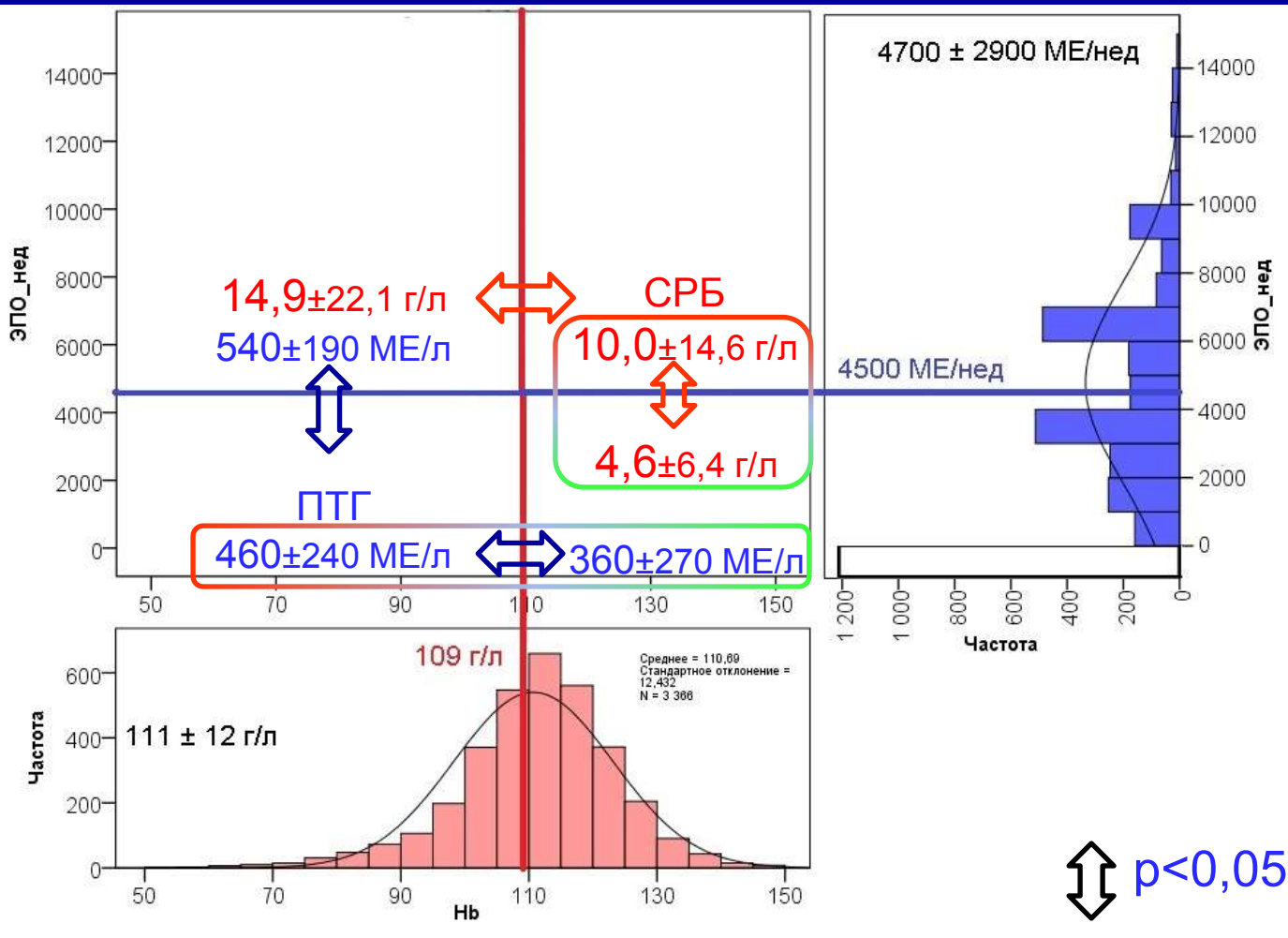
223 пациента,
пролеченных за
2015-2017 гг.
3458 пациенто-
месяцев

(в среднем – по 15
месяцев)

Параметрами обмена железа?
Дозой гемодиализа?
Долей ГДФ?



Дозы и Hb в одном центре



223 пациента,
 пролеченных за
 2015-2017 гг.
 3458 пациенто-
 месяцев
 (в среднем – по 15
 месяцев)



Потенциально корректируемые и некорректируемые факторы, вовлеченные в развитие анемии при ХБП

Легко корректируемые	Потенциально корректируемые	Некорректируемые
<p>Абсолютный дефицит железа ?</p> <p>Дефицит В₁₂ / фолатов</p> <p>Гипотиреоз</p> <p>Ингибиторы АПФ / Блокаторы рецепторов ангиотензина</p> <p>Неподатливость лечению</p>	<p>Инфекция/воспаление</p> <p>Недодиализ ?</p> <p>Гемолиз</p> <p>Кровотечения</p> <p>Гиперпаратиреоз</p> <p>ПККА</p> <p>Опухоли</p> <p>Белково-энергетическая недостаточность ?</p>	<p>Гемоглобинопатии</p> <p>Патология костного мозга</p>

Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек 2012 (перевод)
Нефрология и диализ. 2013; 15(1):14-53



Рекомендации по терапии железом

	показания к терапии Fe	верхний предел
KDIGO 2012	ферритин < 500 мкг/л, TSAT<30%	ферритин = 500 мкг/л, TSAT=30%
KDIGO 2013	ферритин < 500 мкг/л, TSAT<30%	нет («взвесьте риски»)
ERBP 2013	без ЭПО	ферритин = 500 мкг/л, TSAT=30%
	без диализа Ferr<200 TSAT<25%	
	на диализе Ferr<300 TSAT<25%	
	на ЭПО терапии Ferr<300 TSAT<30%	
Канада 2013	Ferr<300 TSAT<30%	нет
CARI 2013	Ferr<300 TSAT<30%	Ferr=1200 TSAT=30%
<u>Россия 2014</u>	до диализа Ferr<200 TSAT<25%	ферритин = 500 мкг/л, TSAT=30%
	на диализе Ferr<300 TSAT<30%	
NICE 2015	Ferr<200 TSAT<20% (если Ferr<800) % гипохромных эритроцитов <6%	Ferr = 500-800 мкг/л



NICE на EDTA 2016:

53rd CONGRESS
ONCE-UPON-A-TIME
MAY 21st-24th 2016

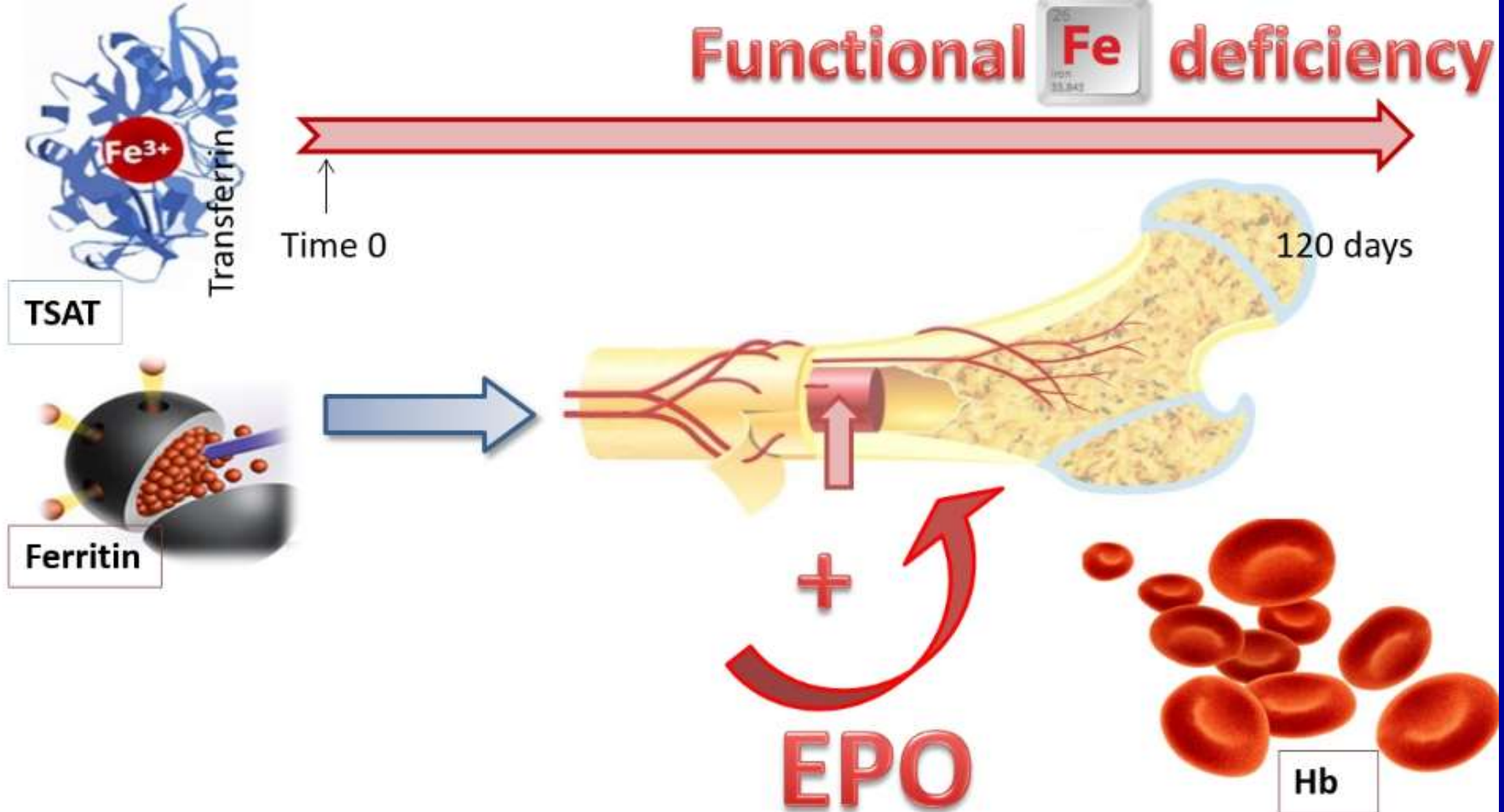
K Brown

NEW NICE GUIDANCE: TESTS
FOR IRON DEFICIENCY
- FRIEND OR FOE?



предшественники эритроцитов

Functional **Fe** deficiency



NICE на EDTA 2016:

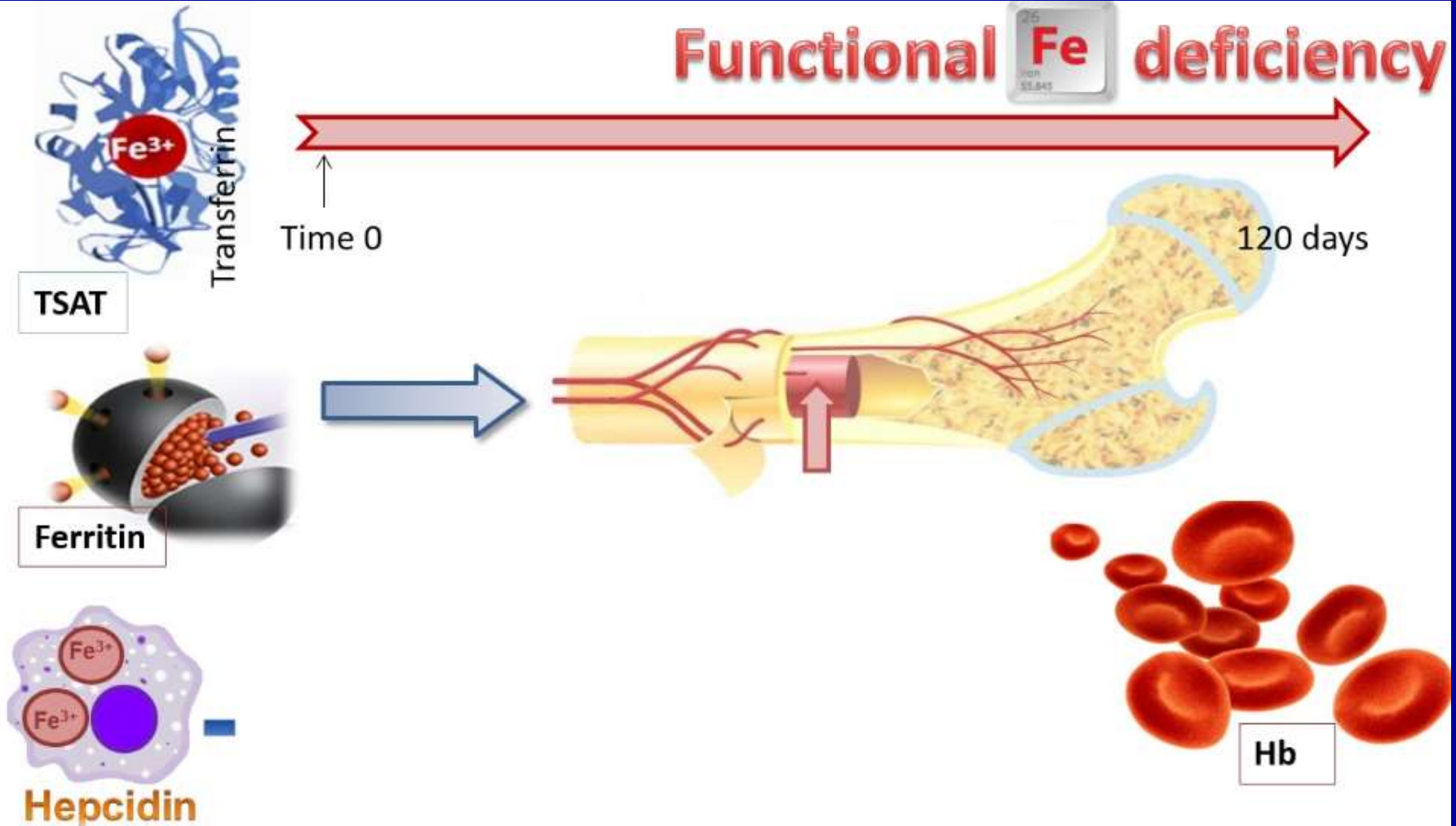
53rd CONGRESS
OF THE
EUROPEAN SOCIETY
OF CLINICAL CHEMISTRY
AND
LABORATORY MEDICINE
MAY 21-24, 2016
MILANO, ITALY

K Brown

NEW NICE GUIDANCE: TESTS
FOR IRON DEFICIENCY
- FRIEND OR FOE?



Functional **Fe** deficiency



NICE на EDTA 2016:

53rd CONGRESS
EUROPEAN SOCIETY OF
CLINICAL CHEMISTRY
MAY 21-24, 2016

K Brown

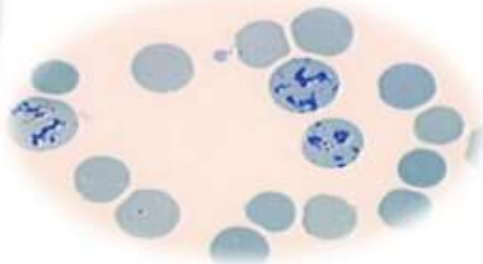
NEW NICE GUIDANCE: TESTS
FOR IRON DEFICIENCY
- FRIEND OR FOE?



Functional **Fe** deficiency



TSAT



CHr содержание Hb в ретикулоците (пг)



Hb

NICE на EDTA 2016:

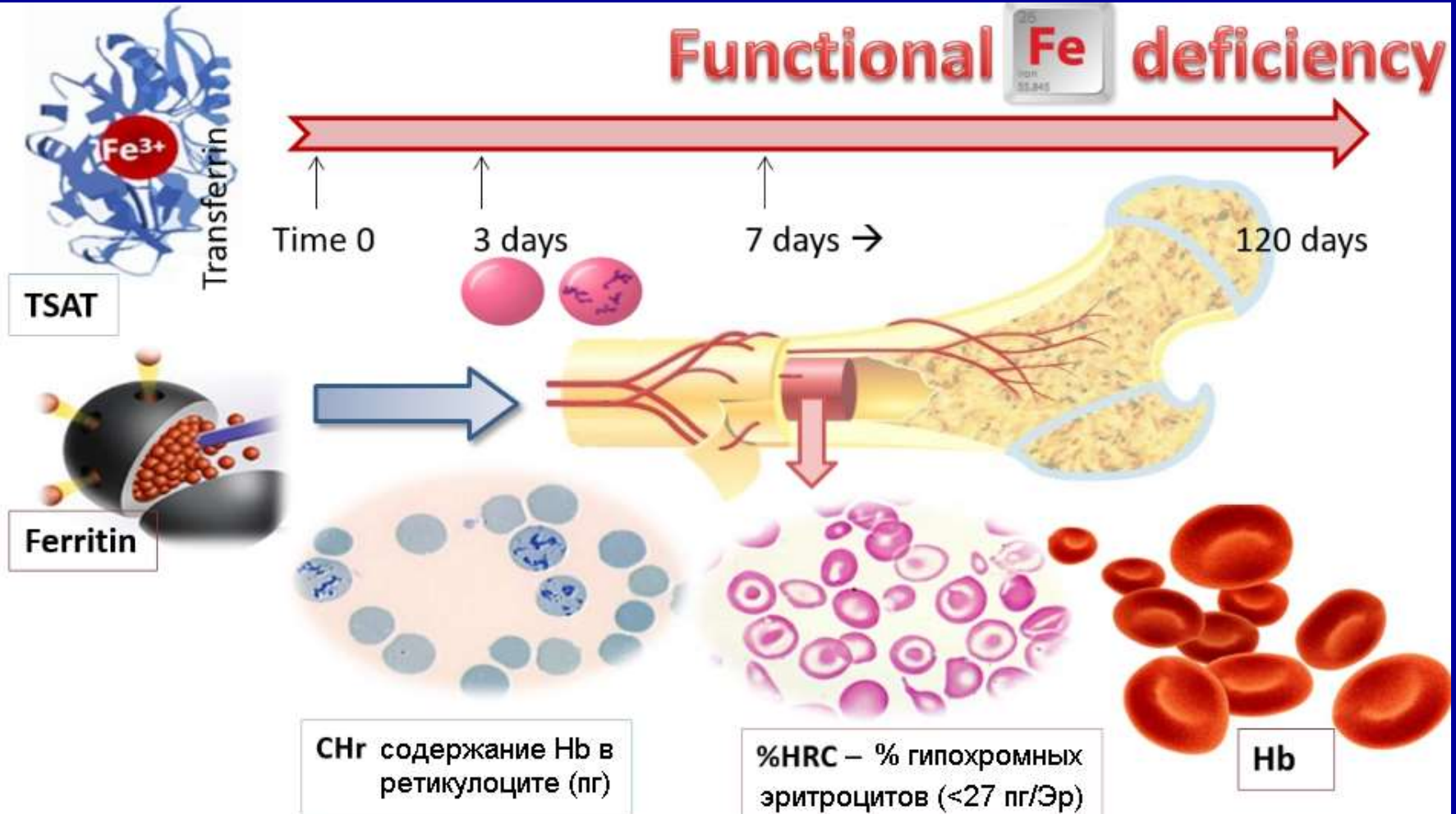
53rd CONGRESS
ONCE-UPON-A-TIME
IN A LIFETIME
MAY 21-24, 2016

K Brown

NEW NICE GUIDANCE: TESTS
FOR IRON DEFICIENCY
- FRIEND OR FOE?



Functional Fe deficiency



NICE на EDTA 2016:

NICE National Institute for Health and Care Excellence



K Brown

NEW NICE GUIDANCE: TESTS FOR IRON DEFICIENCY - FRIEND OR FOE?



ТЕСТ	Чувствительность	специфичность
% гипохромных Эр	82%	95%
CHr (<29 pg)/Ret-He	57%	93%
TSAT (<20%) И Ferr (<100 мкг/л)	TSAT 76%	64%
	Ferr 39%	81%

совпадение тестов по наличию дефицита Fe

TSAT	5.3%	45.5%	*	27.1%	
Fer	5.9%	22.9%	*	50.6%	
TSAT + Fer	7.7%	22.9%	*	*	
Ret-He	20.7%	61.9%	57.8%	52.0%	
%HRC		65.2%	82.1%	76.8%	45.5%
IDtest	%HRC	Ret-He	TSAT + Fer	Fer	TSAT

совпадение тестов по отсутствию дефицита Fe



NICE на EDTA 2016:

53rd CONGRESS
EUROPEAN SOCIETY OF
HUMANITARIAN
MEDICINE
19-21-24-2016

K Brown

NEW NICE GUIDANCE: TESTS
FOR IRON DEFICIENCY
- FRIEND OR FOE?



Нет совершенных тестов для диагностики дефицита железа

- концентрация Hb в Ret и TSAT наилучшим образом согласуются с выявлением дефицита железа
- % гипохромных Эр и [TSAT+Ferr] или Ferr наилучшим образом определяют показания к терапии железом

дефицит Fe

перегрузка Fe

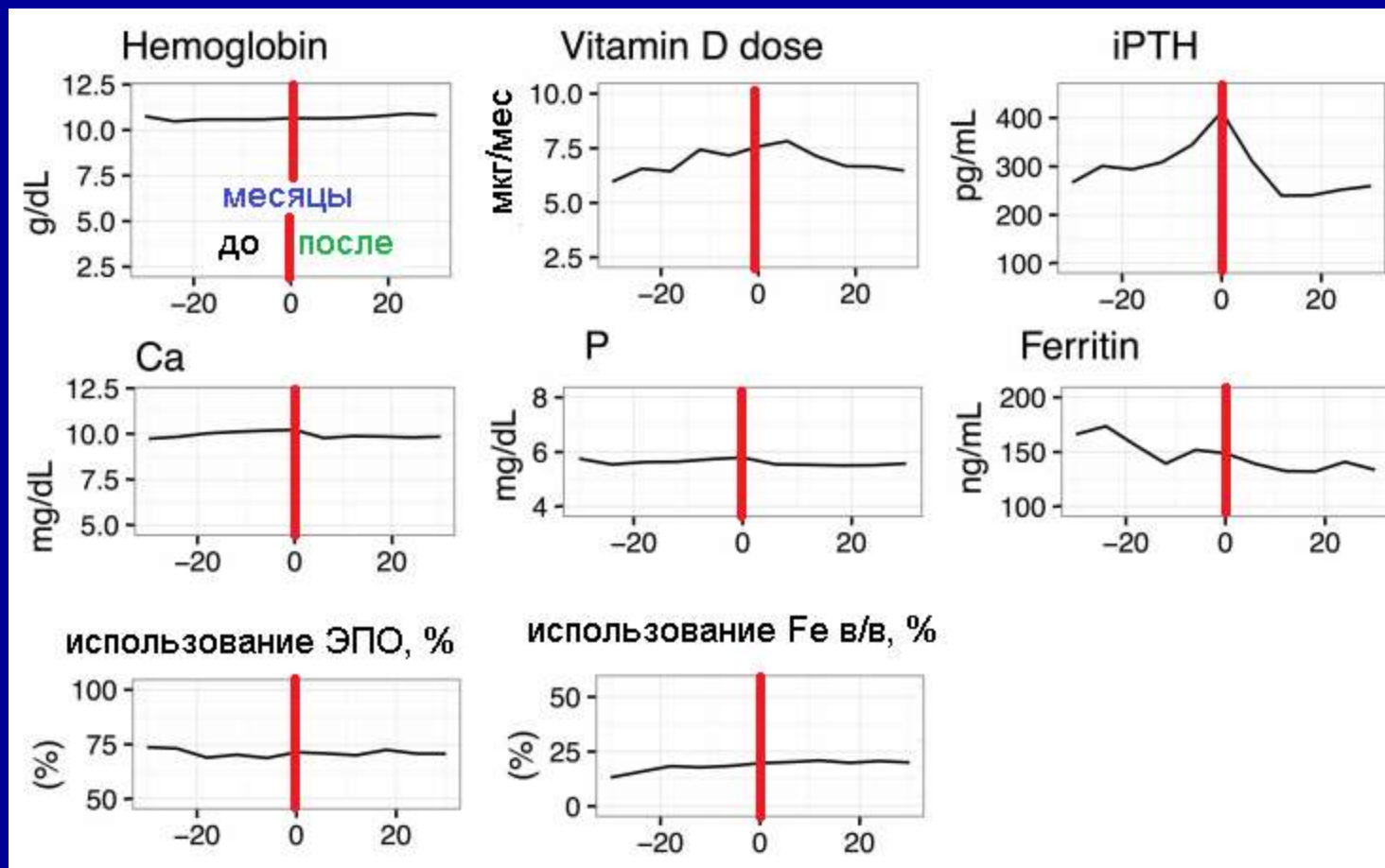
Hb < 100 г/л	дефицит железа, положительный тест по :	
	Hb в Ret < 27 пг	TSAT < 20%
дефицит железа + Ferr > 500 + СРБ > 15 мг/л	57%	70%
дефицит железа + Ferr > 500 + СРБ < 15 мг/л	22%	38%



Гиперпаратиреоз и анемия

эффект начала терапии цинакалцетом

N=1337



использование
цинакалцета в Японии
началось в 2008 году,
когда он стал
доступным

Tanaka M et al. Effects of SHPT Treatment on Improvement in Anemia: Results from the **MBD-5D Study**. PLoS One. 2016;11(10):e0164865



Гиперпаратиреоз и анемия

эффект начала терапии цинакалцетом
N=1337

результат каждых дополнительных 6 мес терапии цинакалцетом

достижение Hb >100 г/л (как бинарный исход)	относительный риск	p
общая оценка регрессии		
нескорректированная модель	1.13 [1.09,1.17]	<0.001
скорректированная модель	1.08 [1.04,1.13]	<0.001
модель с учетом обратного веса по вероятности лечения		
скорректированная модель	1.11 [1.04,1.20]	0.013

Tanaka M et al. Effects of SHPT Treatment on Improvement in Anemia: Results from the **MBD-5D Study**. PLoS One. 2016;11(10):e0164865



Гиперпаратиреоз и анемия

эффект паратиреоидэктомии
N=30

результат паратиреоидэктомии

после РТХ	эу-	гипо-	персис- тенция	релапс
	-паратиреоз			
1 день	67%	20%	13%	-
1 год	63%	6%	13%	18%
5 лет	61%	4%	13%	22%

**потребность в
ЭПО:**

100% → 10%

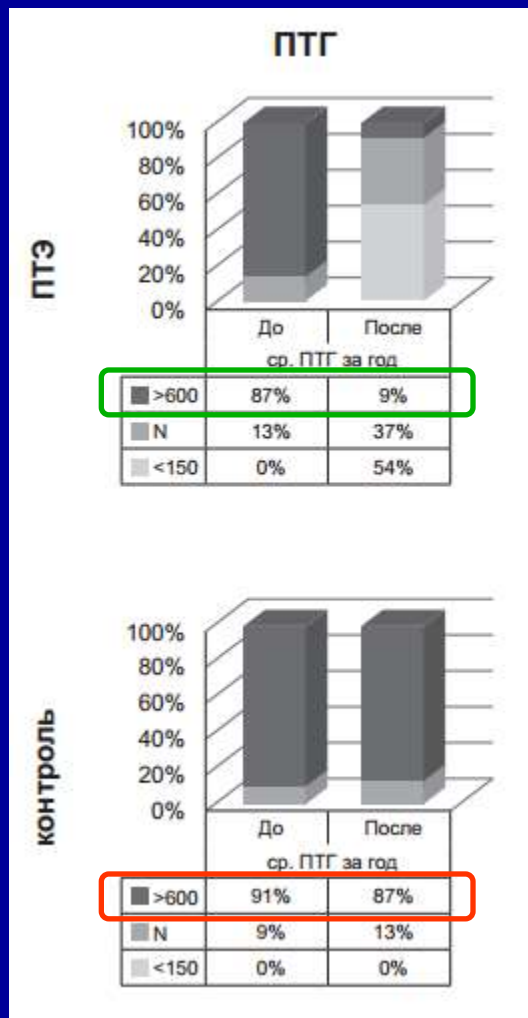
Gonzo G. et al. Impact of PTX on cardiovascular outcomes and survival in chronic HD patients with SHPT. A retrospective study of 50 cases **prior to the calcimimetics era**. BMC Surg. 2013;13 Suppl 2:S4.



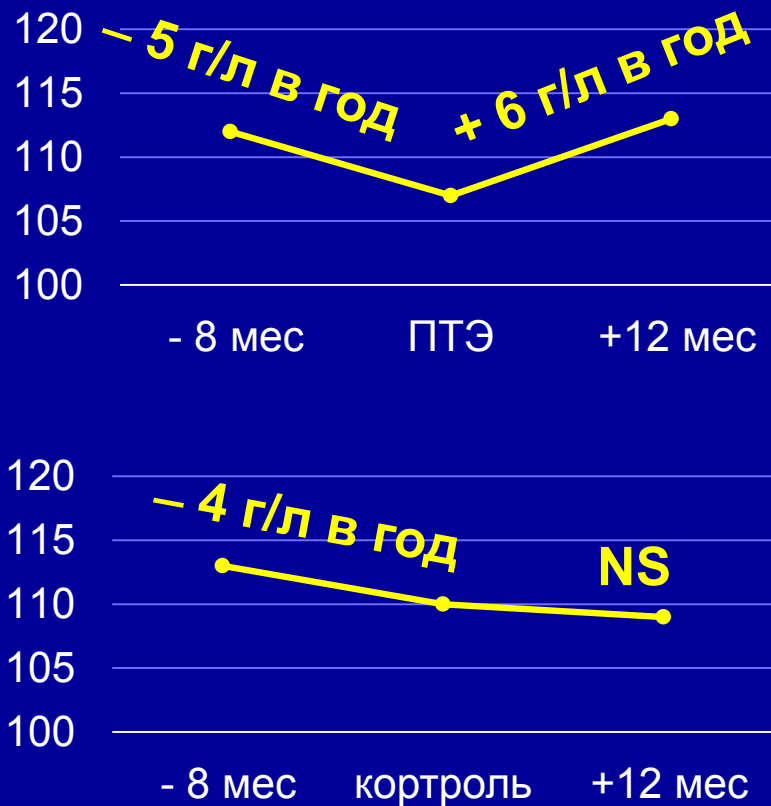
Гиперпаратиреоз и анемия

результат паратиреоидэктомии

эффект паратиреоидэктомии
N=84 v. 105



динамика гемоглобина, г/л

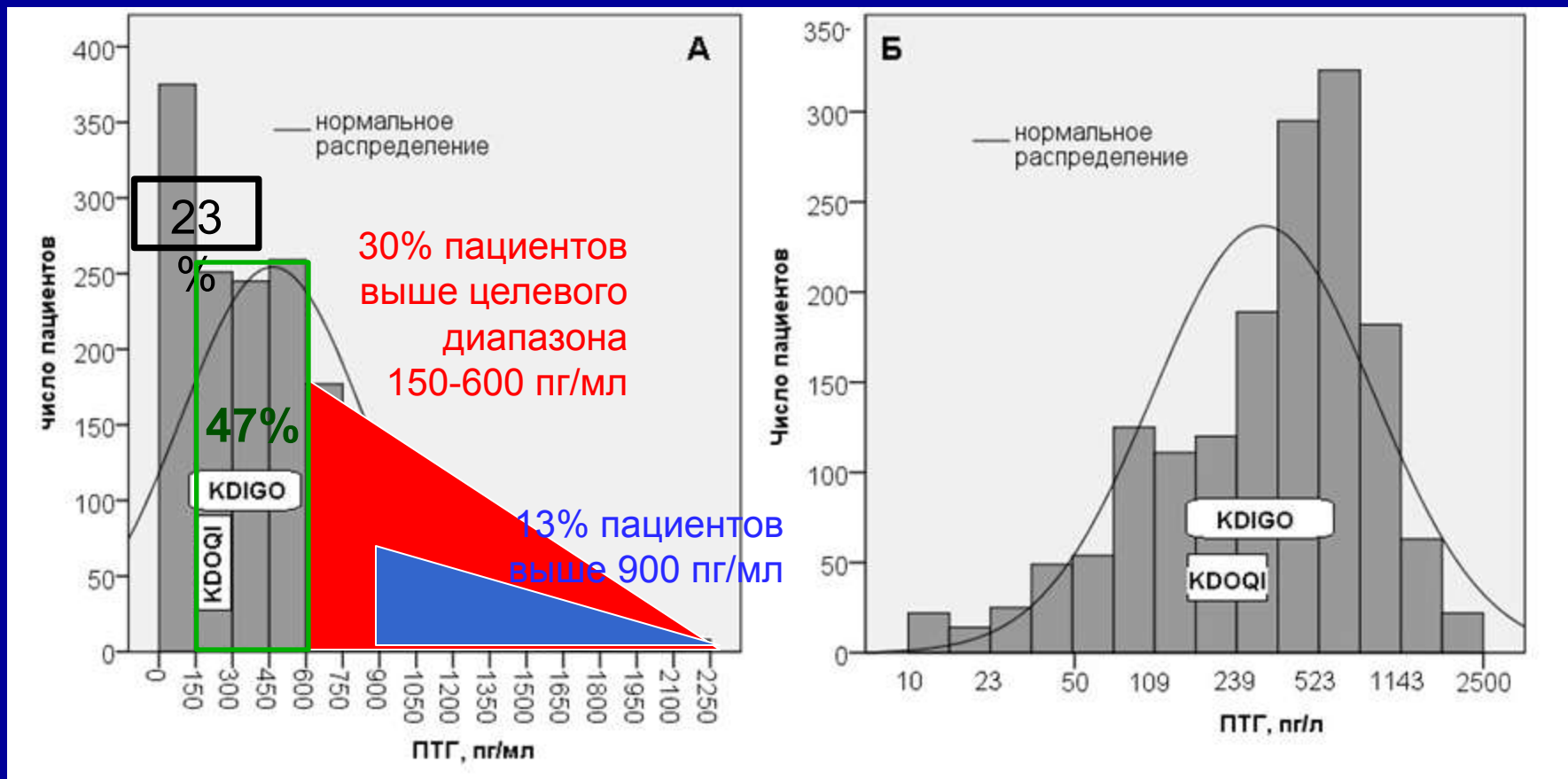


Герасимчук Р.П. и соавт. Влияние ПТЭ на динамику лабораторных показателей МН-ХБП и выживаемость пациентов, получающих ЗПТ в Санкт-Петербурге. Нефрология и диализ. 2016;18(1):40-49



Распространенность ВГПТ в Северо-Западном ФО РФ

1594 пациента 19 отделений диализа Северо-Западного региона



выбор ЭПО

биоаналоги

– часто сделанный за нас –

С истечением срока патентной защиты оригинальных препаратов – эритропоэтина **альфа** и **бета**

и ухода с рынка также оригинальных, но так и не занявших своего места эритропоэтинов **омега** и **дельта** во всем мире ширится применение биоаналогов оригинальных препаратов ввиду их более низкой цены.

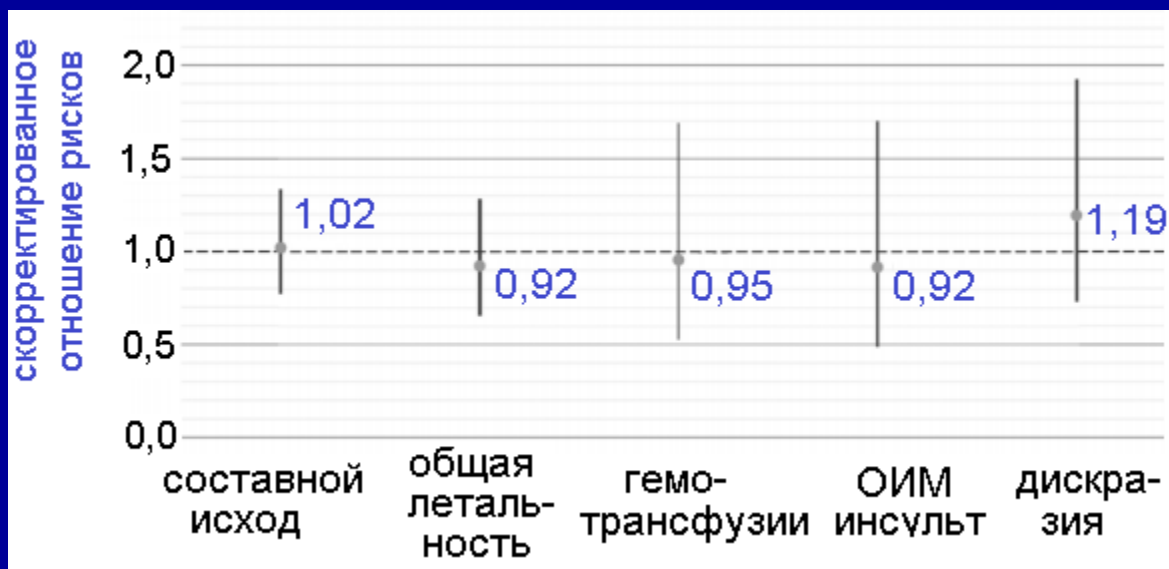
Полноценным биоаналогом становится препарат, прошедший все стадии клинических испытаний и доказавший свою эффективность и безопасность.



biosimilars vs originators в реальной практике

регион **Лацио**, Италия

8161 ЭПО-naïve пациентов с ХБП в 2012-2014



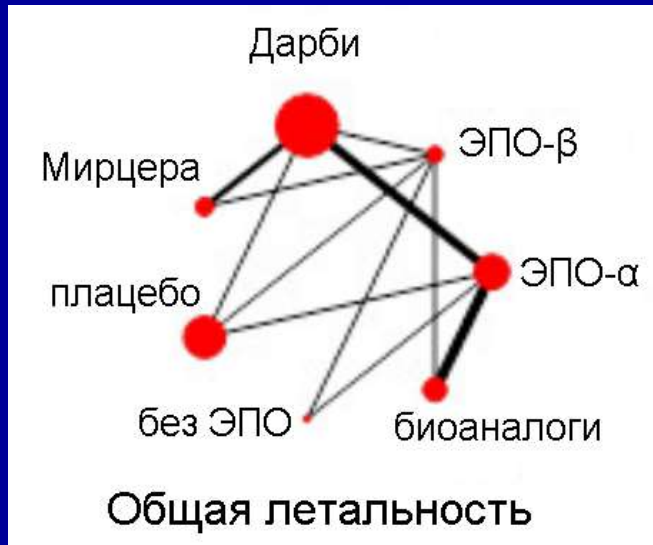
биоаналоги:
Abseamed α
Binocrit α
Retacrit θ

оригинальные
Eprex α
Neorecormon β
Aranesp α
Mircera β

Trotta F et al. Comparative effectiveness and safety of ESA (biosimilars vs originators) in clinical practice: a population-based cohort study in Italy. BMJ Open. 2017 Mar 10;7(3):e011637



сетевой мета-анализ

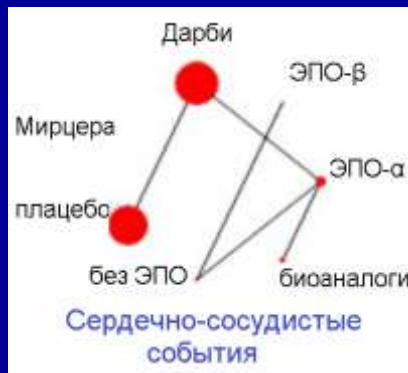
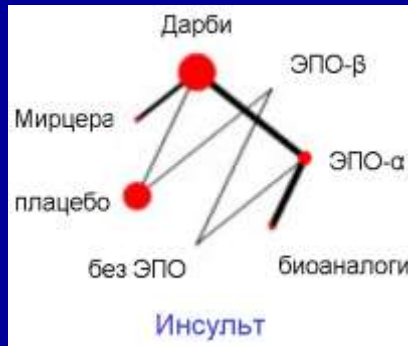
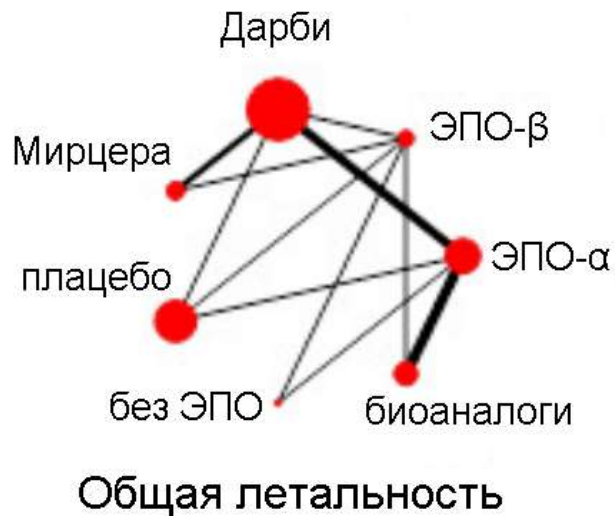


применяется тогда, когда препаратов или методик сравнения больше двух, а не все они прошли попарное сравнение в исследованиях одинаковой мощности.

Тогда инструмент мета-анализа позволяет сравнивать их опосредованно через третий препарат.



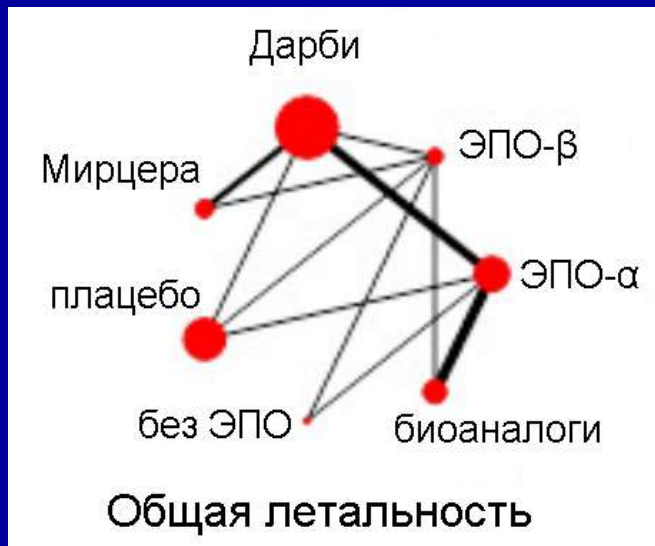
сетевой мета-анализ



Palmer SC et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(12):CD010590.



сетевой мета-анализ



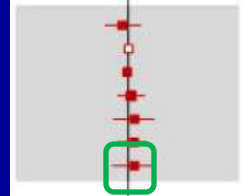
□ риски, связанные с биоаналогами

Для биоаналогов результаты оказались не худшими, а где-то они выбились и в лидеры

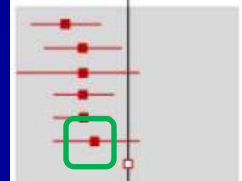
Palmer SC et al. **Cochrane Database Syst Rev.** 2014;(12):CD010590.



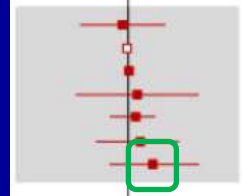
общая летальность



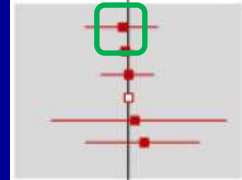
гемотрансфузии



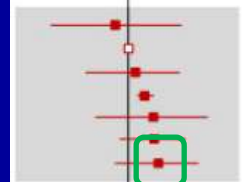
СС летальность



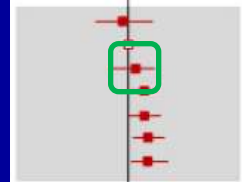
ОИМ



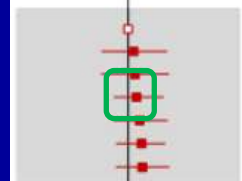
инсульт



АГ



тромбоз доступа



Authors' conclusions

In the CKD setting, there is currently insufficient evidence to suggest the superiority of any ESA formulation based on available safety and efficacy data.

...

Comparative treatment effects of different ESA formulations on other patient-important outcomes such as survival, MI, stroke, breathlessness and fatigue are very uncertain.

Для пациентов с ХБП в настоящее время существует недостаточно свидетельств, чтобы предположить наличие преимуществ у какого-либо типа ЭПО на основании доступных данных об эффективности и безопасности.

...

Сравнительные эффекты различных типов ЭПО на другие пациент-ориентированные исходы (выживаемость, ОИМ, инсульт, одышка и слабость) весьма неопределенны.



Биоаналоги: долгая дорога



Председателю локального этического комитета
XXXXX «XXXXXXXXXXXXXXXXXX»

Как ранее сообщалось, 09 июня 2009 г. компания XXXXX АГ приняла решение приостановить (временно прекратить) исследование 20XXXXXXX из-за двух случаев развития у пациентов эритропоэтин-нейтрализующих антител. Информационное письмо компании XXXXX АГ предоставлялось в Комитет по Этике при Росздравнадзоре 10 июня 2009 г.

360 patients in the treatment period to achieve at least 240 patients completing 52 weeks of treatment.

Полное название КИ: Открытое несравнительное многоцентровое исследование по оценке безопасности и иммуногенности препарата XXXXX Эпоэтина альфа при лечении анемии, связанной с хронической болезнью почек, у диализных пациентов и пациентов, не получающих диализную терапию

Номер центра	Количество пациентов в центре				
	В скрининге	Включено в фазу лечения	Продолжает лечение	Закончили лечение	Выбыли досрочно (укажите причину)
XXXX	14	6	0	6	0

13 марта 2014 г.



частота применения ЭПО

Отойдя от классики оригинальных препаратов,
а также обосновав существенное снижение дозы,
исследователи не могли не протестировать и изменение
кратности применения препаратов...



Частота применения ESA



Macdougall I. Port J Nephrol Hypert 2009;23:219–23_



Частота применения ЭСС на преддиализе

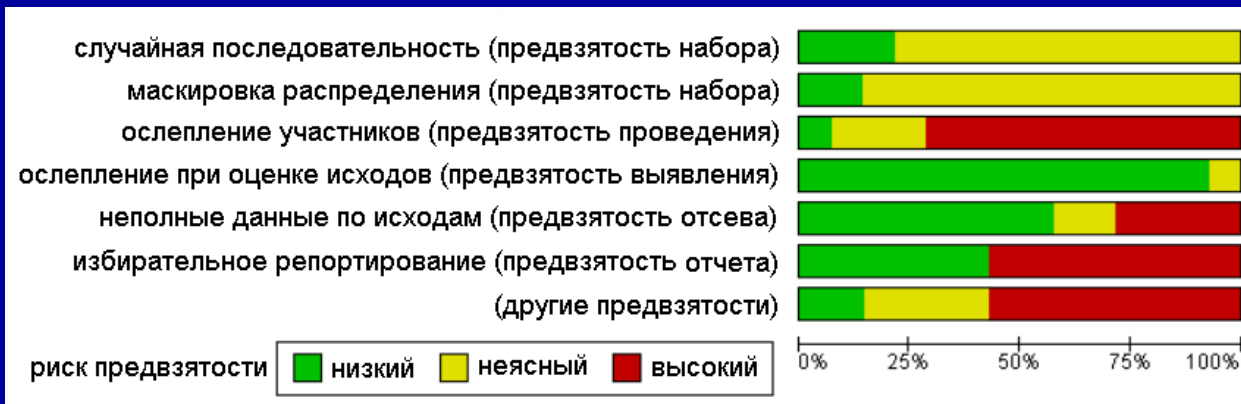
14 РКИ (2616 пациентов)

раз в 2 недели v. еженедельно

4 РКИ, 785 пациентов: MD -2 г/л,
95% ДИ -3,3 ÷ -0,7)

раз в месяц v. раз в 2 недели

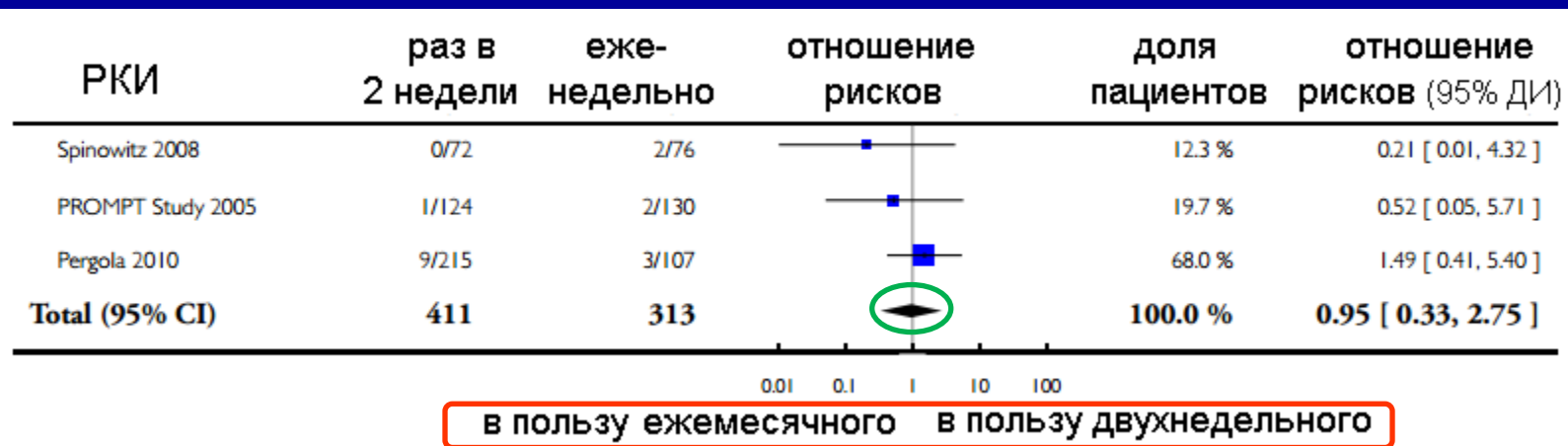
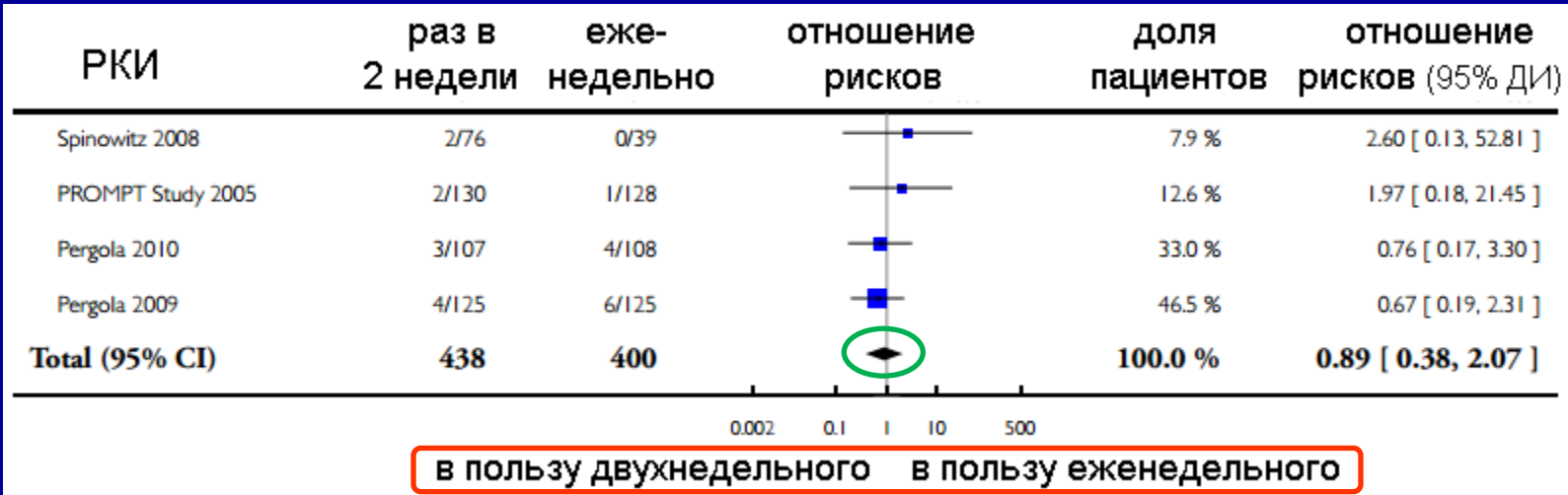
3 РКИ, 671 пациент: MD -1,6 г/л,
95% ДИ -4,3 ÷ +1,0



Hahn D et al. Short-acting ESAs for anaemia in predialysis patients. [Cochrane Database Syst Rev. 2017;1:CD011690](#)

Частота применения ЭСС на преддиализе

14 РКИ (2616 пациентов)



Частота применения «коротких» ЭСС на диализе

33 РКИ (5526 пациентов)

различие в достигнутых уровнях Hb

раз в неделю v. 2-3 раза в неделю

7 РКИ, 363 пациентов: MD -1,7 г/л,
95% ДИ -3,9 ÷ +0,6)

различие в использованных дозах ЭПО

5 РКИ, 217 пациентов: MD +8,5 МЕ/кг/нед,
95% ДИ -1 ÷ +18

различие в рисках побочных эффектов

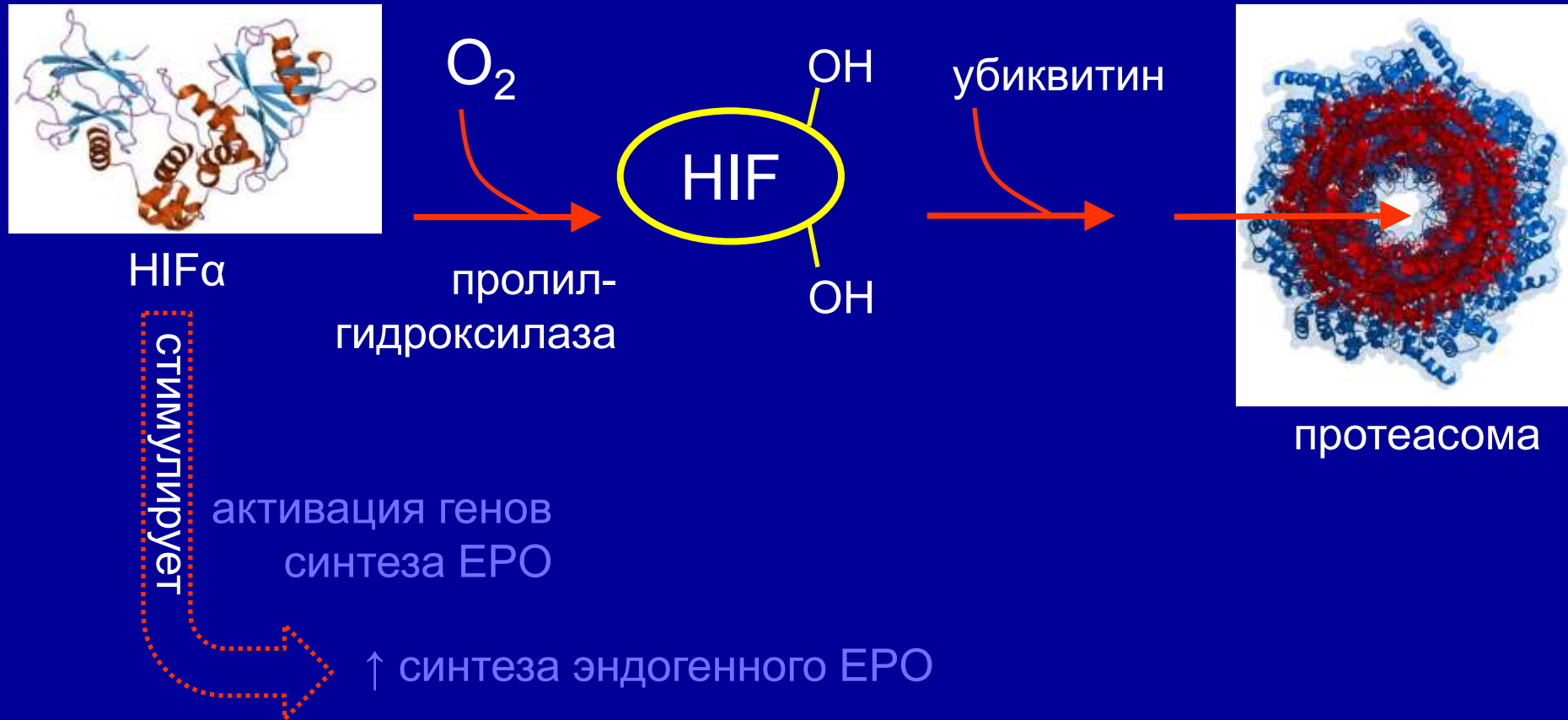
гипертензия: 0,00; 95% ДИ -0,12 ÷ +0,11

гемотрансфузии: -0,02; 95% ДИ -0,10 ÷ +0,06

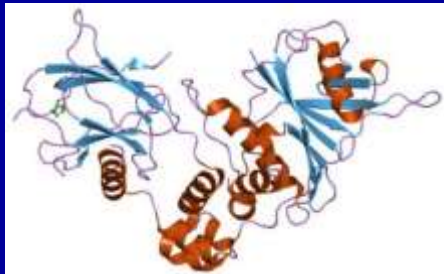
проблемы с сосудистым доступом: -0,01; 95% ДИ -0,06 ÷ +0,04



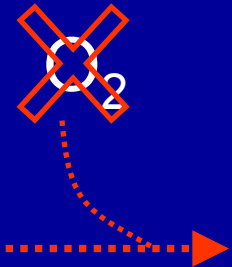
Ингибиторы пролил-гидроксилазы Гипоксией-Индуцируемого Фактора (HIF) (= стабилизаторы HIF)



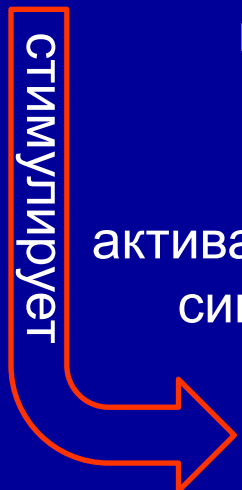
Ингибиторы пролил-гидроксилазы Гипоксией-Индуцируемого Фактора (HIF) (= стабилизаторы HIF)



HIF α



пролил-
гидроксилаза

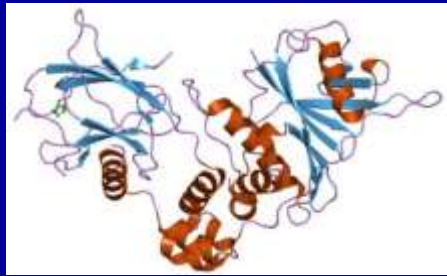


активация генов
синтеза EPO

↑ синтеза эндогенного EPO

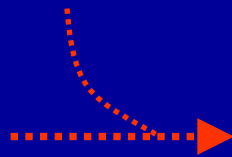


Ингибиторы пролил-гидроксилазы Гипоксией-Индуцируемого Фактора (HIF) (= стабилизаторы HIF)



HIF α

O₂



~~пролил-
гидроксилаза~~

активация генов
синтеза EPO

↑ синтез эндогенного EPO

ингибиторы пролил-
гидроксилазы:

Daprodustat
Roxadustat
Vadadustat
Molidustat

GSK
FibroGen
Akebia
Bayer



Ингибиторы пролил-гидроксилазы Гипоксией-Индуцируемого Фактора (HIF) (= стабилизаторы HIF)

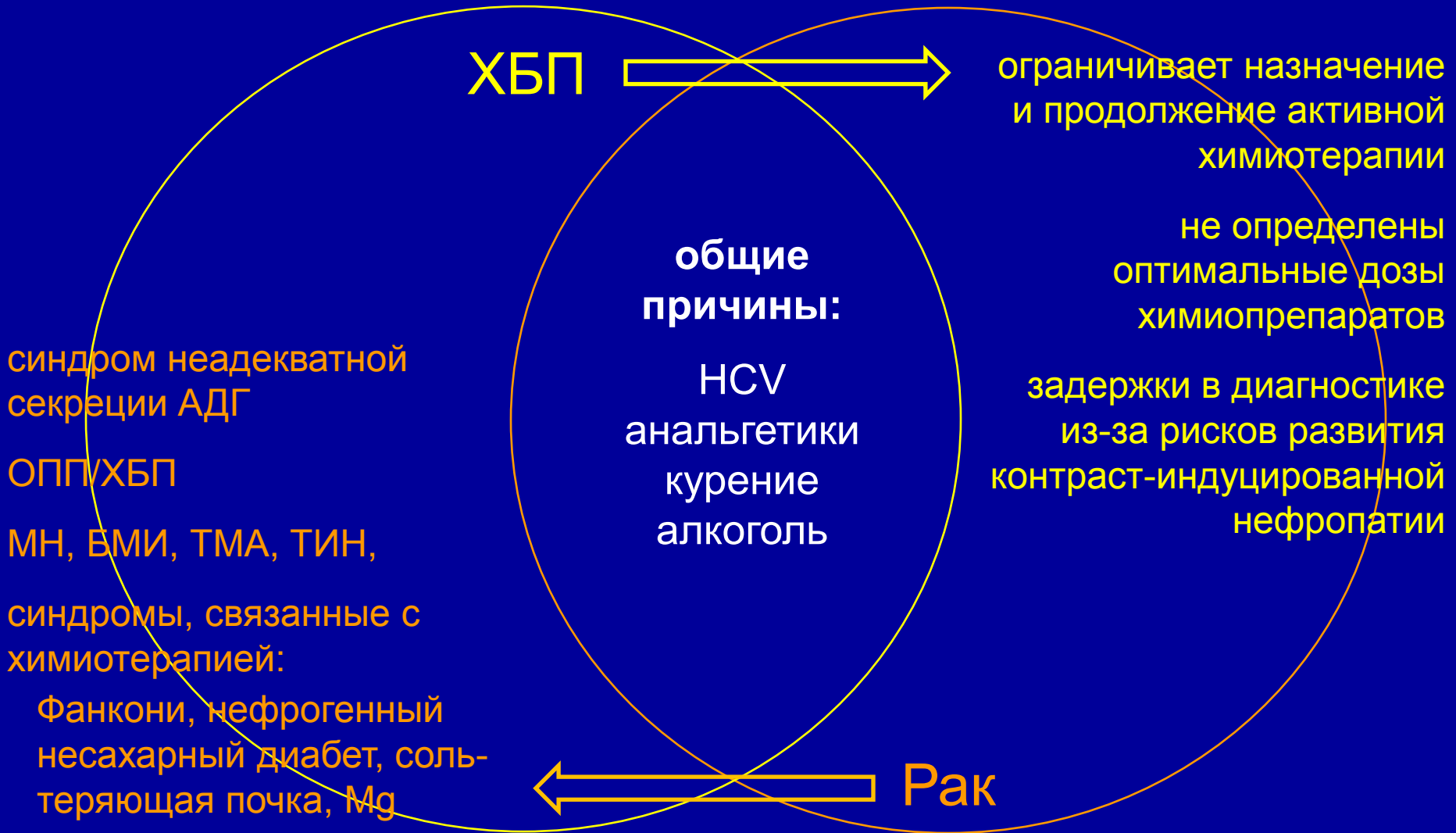
ингибиторы пролил-
гидроксилазы:

Daprodustat	GSK
Roxadustat	FibroGen
Vadadustat	Akebia
Molidustat	Bayer

в СПб в
клинических
исследованиях –
48 человек



Онкология и ХБП

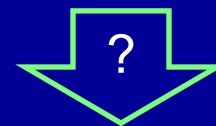


Онкологические пациенты на диализе в СПб

Вновь выявленная онкология у наблюдавшихся или не наблюдавшихся в ГНЦ пациентов	18
Снижение функции почек в результате химиотерапии опухолей	11
Ренопривное состояние в результате удаления единственной [функционирующей] почки	4
+ риск развития ренопривного состояния при планируемой органосохраняющей операции	?

относительный риск смерти в течение года в сравнении с пациентами без онкологии – 1,18 (95% ДИ 0,91÷1,44); $p=0,16$

Нв на старте диализа 87 ± 11 v. 97 ± 15 ; $p=0,03$



возможность отложить диализ, скорректировав анемию



Не-эритропоэтические эффекты ЭПО

TREAT Study

новые случаи онкологии:

дарбэпоэтин	плацебо
139 из 2012 (6,9%)	v. 130 из 2026 (6,4%)

$p=0,53$

исходы лечения пациентов с предсуществовавшей онкологией: умерли

дарбэпоэтин	плацебо
14 из 188 (7,5%)	v. 1 из 160 (0,6%)

$p=0,002$



Не-эритропоэтические эффекты ЭПО

активация сосудистых
гладкомышечных
клеток

↑ РААС

↑ эндотелина-1

↑ тромбоксана

↓ простаглицлин

↑ асимм. ДМА → ↓NO



артериальная
гипертензия

пролиферация
сосудистых
гладкомышечных
клеток

пролиферация
эндотелия

ангиогенез



стеноз сосудистого
доступа
пролиферативная
ретинопатия
ремоделирование
сосудов

↑ продукции
тромбоцитов

активация
тромбоцитов

↑ E и P –селектина

↑ фактора
Виллибрандта

↑ PAI-1



тромбозы

Vaziri ND. Potential mechanisms of adverse outcomes in trials of anemia correction with erythropoietin in CKD. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(4):1082-8.



Опухоли и ЭПО

Опухоли (в анамнезе)

считается ли
опухоль
излеченной

Да

консервативное
отношение к
целевому Hb

Нет

активное
лечение
опухоли

целевой Hb не
превышает 100 г/л

предотвращение
тромбоэмболических
осложнений

Izzedine H. Onco-nephrology: an appraisal of the cancer and chronic kidney disease links. Nephrol Dial Transplant. 2015;30(12):1979-88.



Пациент Н., Анемия

3 сеанса в неделю → 4 сеанса в неделю

	фев.06	мар.06	апр.06		май.06	июн.06	июл.06	авг.06	сен.06
Гемоглобин, г/л	102	112	121		128		137	130	129
Эритроц., *10¹²/л	3.5	3.5	3.8		4.1		4.3	4.1	3.9
MCV	90	93	92		93		96	97	96
СРБ	5.3	5.9	8.8		9.4	9.4	18.3	9.8	5.8
Альбумин, г/л	43	40	41		41	42	41	38	39
Cr, ммоль/л	1.11	1.1	1.22		0.98	0.97	0.94	1.08	0.91
Ur, ммоль/л	24	22.8	23.1		16	11.2	11.1	15.5	18.3
Fe, мкмоль/л	8.2	12.4	11.8		17.1	23.2	19.6		21.7
Ферритин, мкг/л	492	242				499	704		
КТ/V	1.35	1.48	1.65		1.06	0.72	0.9	0.96	0.89

ЭПО – 6000 МЕ/нед.

2000 МЕ/нед.

Венофер 100 мг/нед

Отмена железа



what did he say?



Что не определено:

- рациональные границы снижения дозы и кратности введения ЭПО
- показания к терапии Fe (инфекция?)
- ЭПО и онкология
- возможности содействовать безопасной терапии анемии коррекцией :
 - ГПТ
 - хронического воспаления (чистоты диализа)
 - частоты диализа





back-up слайды



Сотатерсепт

- рецептор II типа к активину – IG1
- нейтрализуя активин, ускоряет эритропоэз и выход в циркуляцию зрелых эритроцитов

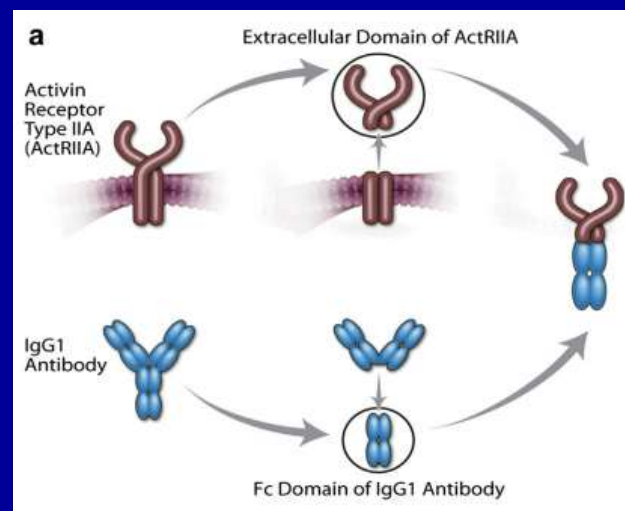


Frank Dellanna

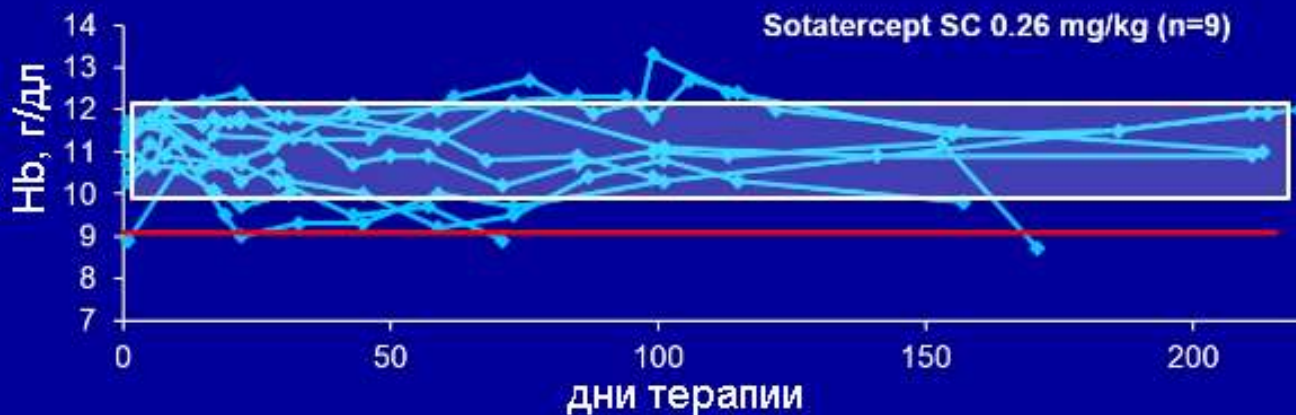
INTERIM ANALYSIS RESULTS FROM A PHASE 2 STUDY OF SOTATERCEPT



исследование REN-002 (2 фаза)



“fused” – «СЛИТЫЙ» белок



целевой диапазон 100-120 г/л

90 г/л - возврат на ЭПО

Сотатерсепт

- рецептор II типа к активину* – IG1
- нейтрализуя активин, ускоряет эритропоэз и выход в циркуляцию зрелых эритроцитов



Frank Dellanna

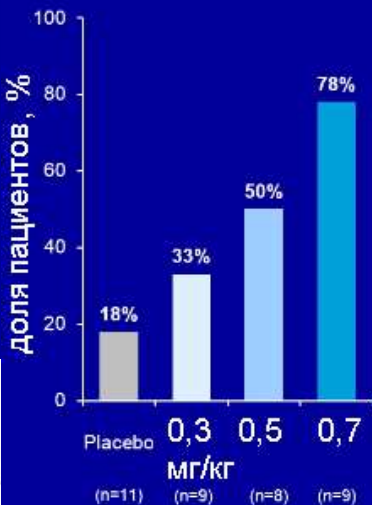
INTERIM ANALYSIS RESULTS
FROM A PHASE 2 STUDY OF
SOTATERCEPT



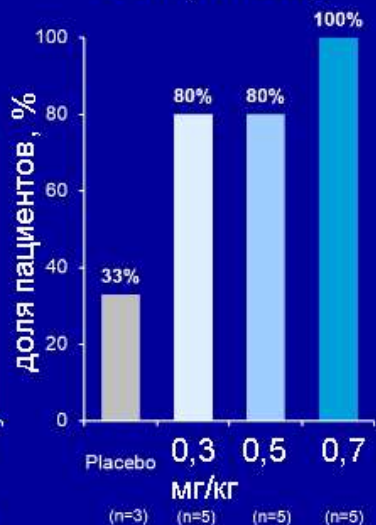
* активин – член большой **superfamily** TGF- β :

исследование REN-001 (2 фаза)

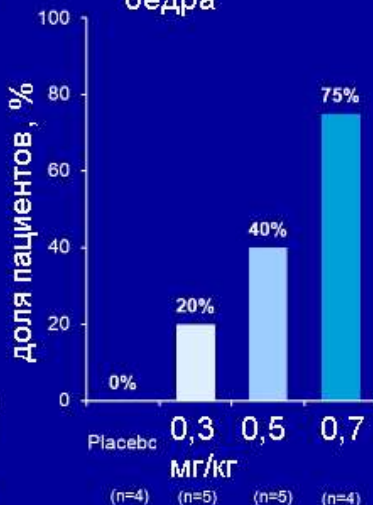
рост Hb на 10 г/л



прогрессирование кальцификации аорты <15% (Агатстон)

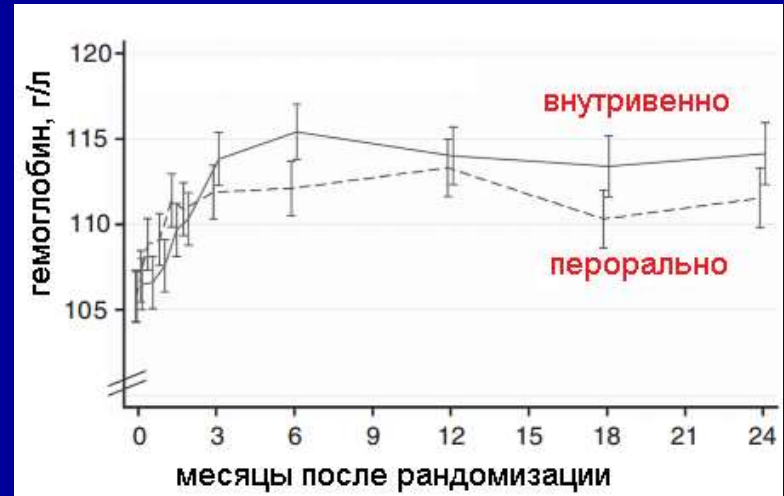
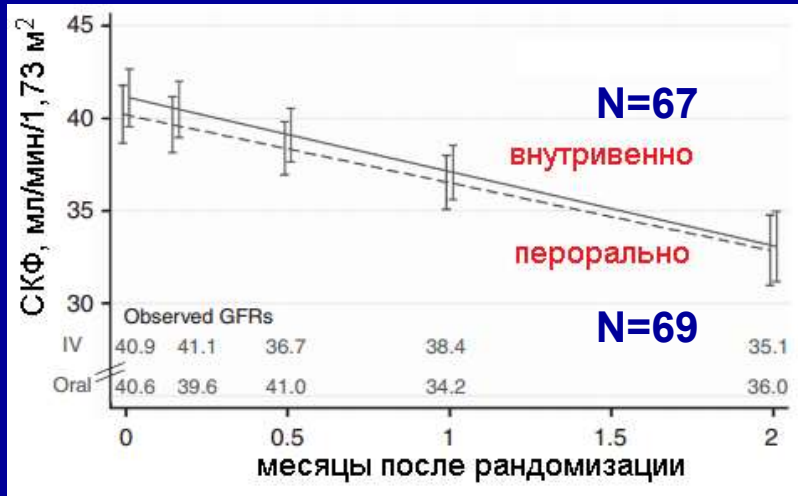


увеличение на 2% минеральной плотности шейки бедра



- стимуляция эритропоэза
- торможение сосудистой кальцификации
- торможение ренального фиброза
- снижение протеинурии

РКИ: Fe в/в v. per os и темп снижения СКФ



Частота **инф.**осложнений:

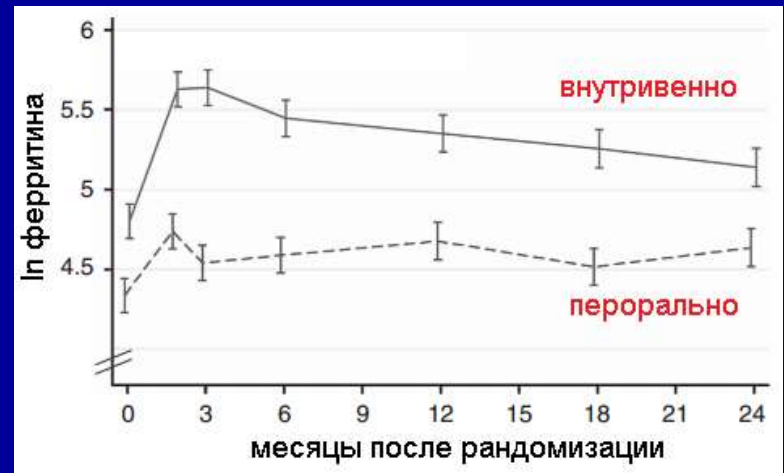
per os – 27 у 11 пациентов

в/в – 37 у 19 пациентов

26 v. 37 на 100 пац.-лет

отн.риск 1.42 (0.86–2.33), $p=0.17$

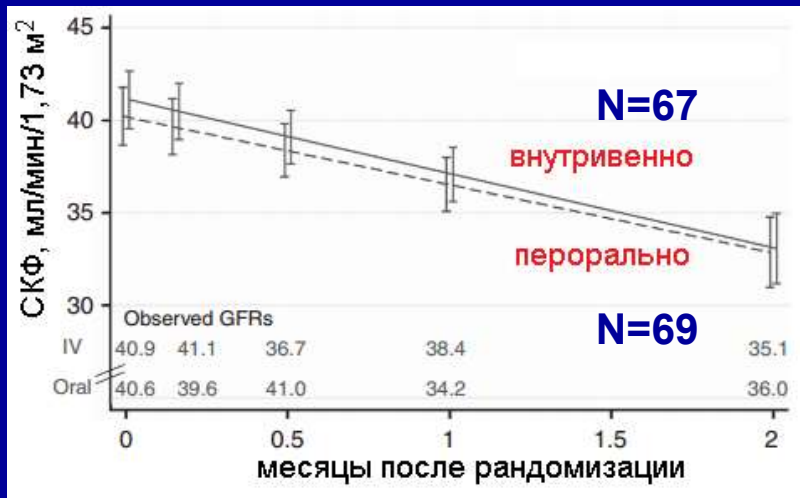
скорр 2.12 (1.24–3.64), $p<0.01$



Agarwal R. et al. A randomized trial of intravenous and oral iron in CKD.
Kidney Int. 2015;88(4):905-14.



РКИ: Fe в/в v. per os и темп снижения СКФ



в/в – 200 мг сахара Fe × 5 раз
= 1 000 мг

per os – 325 мг сульфата Fe × 3
раза в день – 8 недель

Частота **инф.**осложнений:

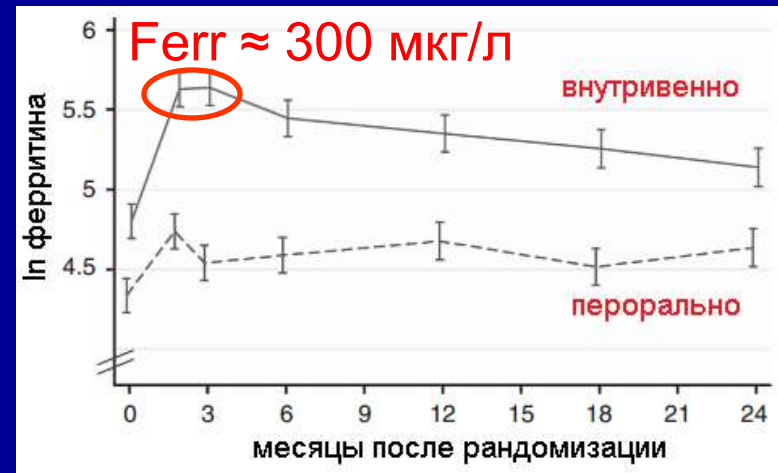
per os – 27 у 11 пациентов

в/в – 37 у 19 пациентов

26 v. 37 на 100 пац.-лет

отн.риск 1.42 (0.86–2.33), $p=0.17$

скорр 2.12 (1.24–3.64), $p<0.01$



Agarwal R. et al. A randomized trial of intravenous and oral iron in CKD.
Kidney Int. 2015;88(4):905-14.



Диагноз анемии

- 1.2.1: Анемия диагностируется у взрослых и детей старше 15 лет с ХБП, если концентрация гемоглобина **ниже 130 г/л у мужчин и ниже 120 г/л у женщин** (нет степени)
- 1.2.2: Анемия диагностируется у детей с ХБП, если концентрация гемоглобина **ниже 110 г/л у детей от полугода до 5 лет, ниже 115 г/л у детей 5-12 лет и ниже 120 г/л у детей 12-15 лет** (нет степени)



Диагноз анемии

- 1.2.1: Анемия диагностируется у взрослых и детей старше 15 лет с ХБП, если концентрация гемоглобина **ниже 130 г/л у мужчин и ниже 120 г/л у женщин** (нет степени)

- 1.2
есл
де
12
сте

We suggest using for the European population with CKD the following:

The diagnosis of anaemia should be made and further evaluation should be undertaken when Hb concentrations are <13.5 g/dL in adult males (13.2 g/dL in men >70 years) and <12.0 g/dL in adult females of all ages.



Наблюдение за анемией

- 1.1.1: У пациентов **без анемии** измеряйте концентрацию гемоглобина **при наличии клинических показаний** и (нет степени):
 - по меньшей мере, **ежегодно** у пациентов с **ХБП 3**
 - по меньшей мере, **дважды в год** у пациентов с **ХБП 4-5** до диализа
 - по меньшей мере, каждые **три месяца** у пациентов с ХБП5 на ГД и на ПД
- 1.1.2: У пациентов **с анемией**, не получающих лечения ЭСС, измеряйте концентрацию гемоглобина **при наличии клинических показаний** и (нет степени):
 - по меньшей мере, каждые **три месяца** у пациентов с **ХБП 3-5 до диализа** и на ПД
 - по меньшей мере, **ежемесячно** у пациентов с **ХБП 5 на ГД**



Проект федеральных МЭС по ХПН

- Амб_ГД-у.36_fin
- Амб_ПД-у.36_fin
- Амб_ХБП 4-у.36_fin
- Амб_ХБП 5-у.36_fin
- Госпитализация ГД-у.36_fin
- Госпитализация ПД-у.36_fin
- Госпитализация ХБП 5-у.36_fin
- Начало ПД-у.36_fin
- Реконстр_доступа-у.36_fin
- Экстренный ввод в диализ-у.36_fin

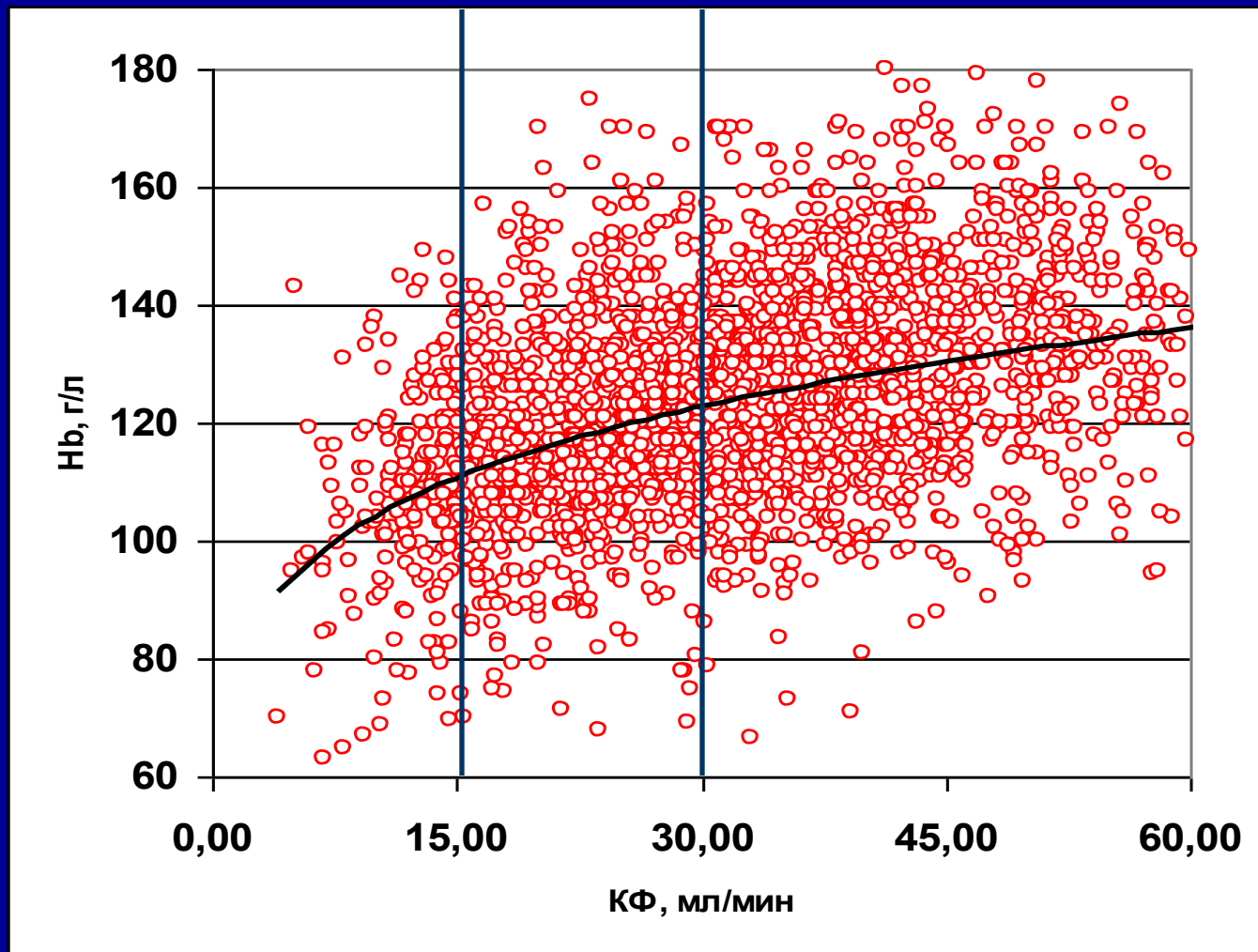


Анемия: первичное обследование

- **1.3. Для пациентов с ХБП и анемией (независимо от возраста и стадии ХБП) в **первичное** обследование включаются (нет степени):**
 - концентрацию гемоглобина,
 - индексы эритроцитов,
 - количество и дифференциальный подсчет лейкоцитов,
 - количество тромбоцитов.
- **Анализ крови клинический, включающий**
- **Абсолютное число ретикулоцитов**
- **Уровень ферритина сыворотки**
- **Насыщение трансферрина сыворотки (НТС)**
- **Уровни витамина В₁₂ и фолатов в сыворотке**

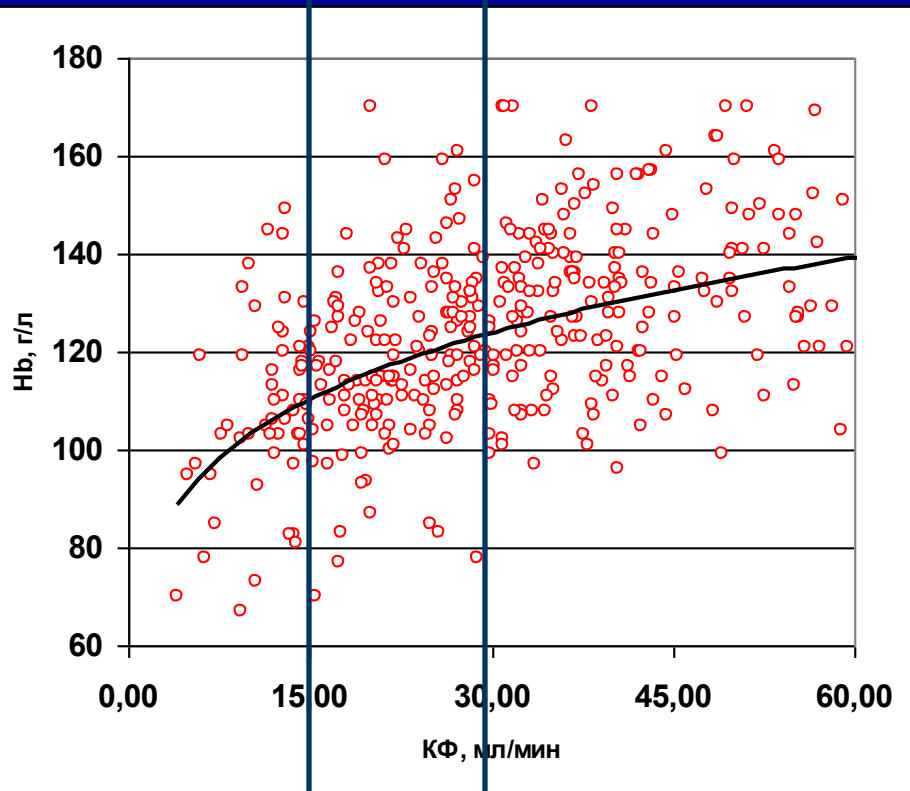


Уровни Hb по стадиям ХБП

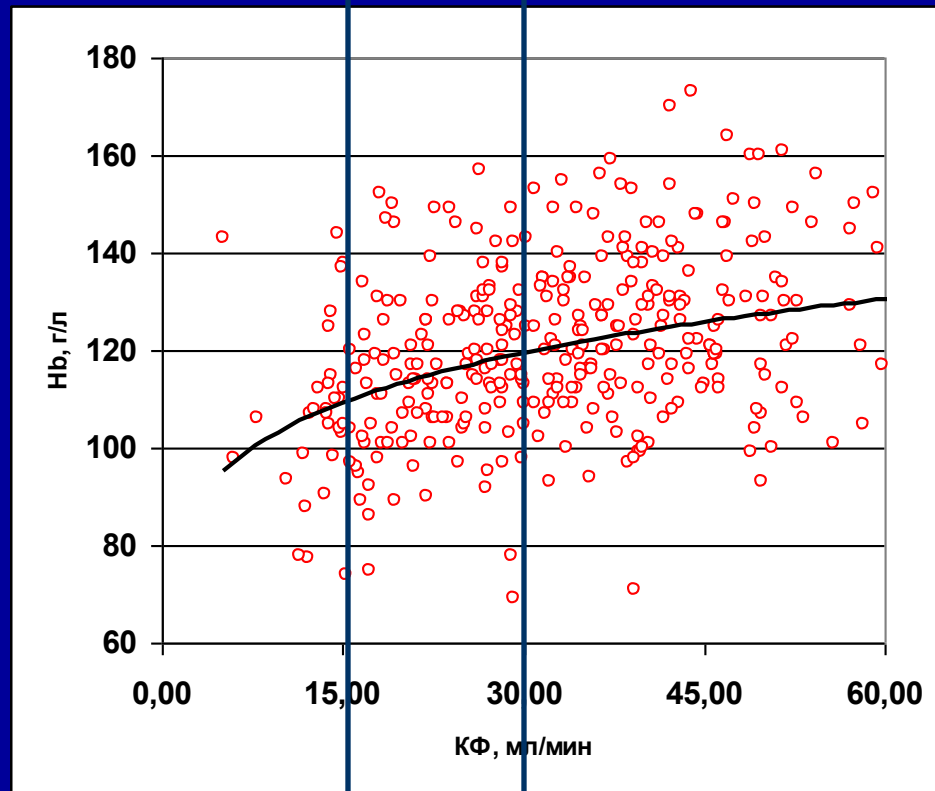


Уровни Hb по стадиям ХБП

при системных заболеваниях



при диабете



KDIGO, ГЛАВА 2

ЛЕЧЕНИЕ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА



Железо: назначение терапии

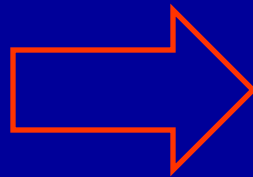
- 2.1.1: При назначении терапии **Fe** следует соотносить потенциальные преимущества предотвращения или минимизации переливаний крови, терапии ЭСС и связанных с анемией симптомов - с рисками вреда для отдельных пациентов (анафилактоидные или другие острые реакции, неизвестные долгосрочные эффекты). (нет степени)
- 2.1.2: У пациентов с ХБП и анемией, не получающих терапию железом или ЭСС, мы предлагаем провести **пробную терапию внутривенными препаратами железа** (или 1-3 месячный курс пероральных препаратов железа у пациентов на додиализных стадиях ХБП), если (2С):
 - желательно добиться увеличения концентрации Hb без начала терапии ЭСС и
 - НТС (TSAT) $\leq 30\%$ и ферритин ≤ 500 нг/мл (мкг/л)



Смещение парадигмы

FDA
KDIGO

Целевой Hb
100-120 г/л



Назначение
наименьших доз ЭСС
для предотвращения
гемотрансфузий



Железо: назначение терапии (у пациентов без ЭСС)

- 2.1.1: При назначении терапии **Fe** следует соотносить потенциальные преимущества предотвращения или минимизации переливаний крови, терапии ЭСС и связанных с анемией симптомов - с рисками вреда для отдельных пациентов (анафилактоидные или другие острые реакции, неизвестные долгосрочные эффекты). (нет степени)
- 2.1.2: У пациентов с ХБП и анемией, не получающих терапию железом или ЭСС, мы предлагаем провести пробную терапию внутривенными препаратами железа (или 1-3 месячный курс пероральных препаратов железа у пациентов на додиализных стадиях ХБП), если (2С):
 - желательно добиться увеличения концентрации Hb без начала терапии ЭСС и
 - НТС (TSAT) $\leq 30\%$ и ферритин ≤ 500 нг/мл (мкг/л)



Железо: назначение терапии

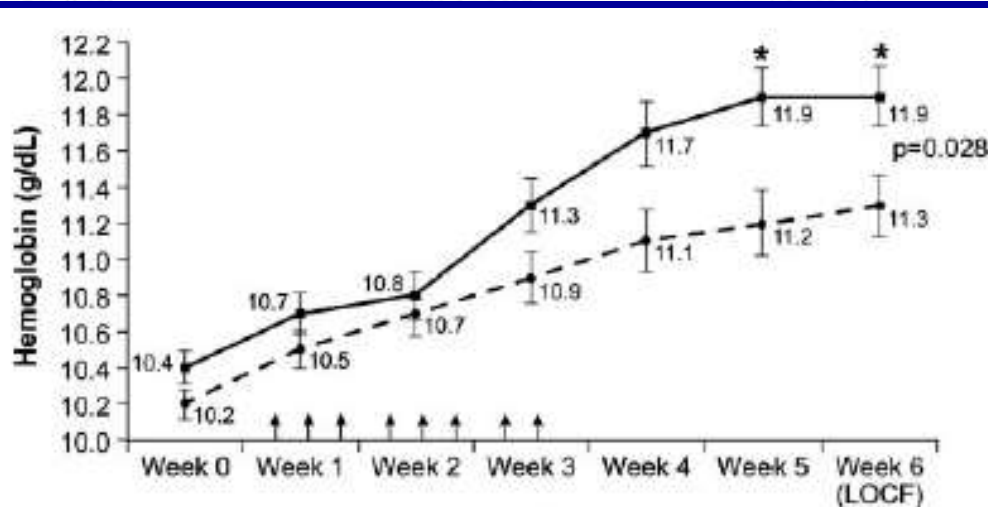
- there is an absolute iron deficiency (TSAT $<20\%$ and serum ferritin <100 ng/mL)
- OR
- an increase in Hb concentration without starting ESA treatment is desired
- and TSAT is $<25\%$ and ferritin is <200 ng/mL in ND-CKD patients and $<25\%$ and ferritin is <300 ng/mL in dialysis patients. Following iron treatment, the limit of TSAT of 30% and serum ferritin of 500 ng/mL should not be intentionally exceeded in both ND-CKD and dialysis patients

– НТС (TSAT) $\leq 30\%$ и ферритин ≤ 500 нг/мл (мкг/л)



DRIVE: хороший ответ Hb при высоком ферритине

Ferritin Stratum	Control ^a		Intravenous Iron ^a	
	Baseline	Final	Baseline	Final
≤800 ng/ml				
n	37		37	
ferritin (ng/ml)	627 ± 86	455 ± 172 ^b	622 ± 84	817 ± 231 ^b
TSAT (%)	18.9 ± 3.8	20.0 ± 6.4	18.8 ± 3.7	25.4 ± 7.0 ^b
>800 ng/ml				
n	28		27	
ferritin (ng/ml)	947 ± 135	770 ± 284 ^b	946 ± 121	1098 ± 310 ^b
TSAT (%)	19.1 ± 4.6	22.5 ± 4.6 ^b	17.3 ± 4.8	25.9 ± 8.5 ^b



Железо: назначение терапии (у пациентов на ЭСС)

- 2.1.3: У пациентов с ХБП на терапии ЭСС, которые не получают дополнительную терапию железом, мы предлагаем провести пробную терапию внутривенными препаратами железа (или 1-3 месячный курс пероральных препаратов железа у пациентов на додиализных стадиях ХБП), если (2С):
 - желательно добиться увеличения концентрации Hb или снизить дозу ЭСС и
 - НТС (TSAT) $\leq 30\%$ и ферритин ≤ 500 нг/мл (мкг/л)



Железо: назначение терапии

- For adult CKD patients on ESA therapy who are not receiving iron supplementation, we suggest a trial of IV iron (in ND-CKD patients oral iron therapy should be started as a first step if tolerated) if an increase in Hb concentration or a decrease in ESA dose is desired and TSAT is $<30\%$ and ferritin is <300 ng/mL.
- In haemodialysis patients, a course of IV iron therapy can be considered in those having higher serum ferritin levels in the presence of hyporesponsiveness to ESA or a risk/benefit ratio going against ESA use.
- Caution is suggested in exceeding a ferritin value of 500 ng/mL during combined iron and ESA treatment in dialysis patients, especially in those patients with adequate TSAT percentage ($>30\%$).

– **HTC (TSAT) $\leq 30\%$ и ферритин ≤ 500 нг/мл (мкг/л)**

СС)

**С), которые не
лезом, мы
о внутривенными
курс пероральных
ализных стадиях**

нтрации Hb или



Выбор пути введения

- 2.1.4: У пациентов с додиализной стадией ХБП, которым требуется восполнение железа, выбирайте путь введения железа, основываясь на:
 - - тяжести дефицита железа,
 - наличии венозного доступа,
 - ответе на предшествовавшую терапию пероральными препаратами,
 - наличии побочных эффектов при лечении пероральными и внутривенными препаратами,
 - приверженности пациента лечению
 - стоимости лечения.

(нет степени)



Последующая терапия

- 2.1.5: Руководствуйтесь в последующем применении препаратов железа:
 - ответом гемоглобина на проведенную терапию железом,
 - наличием продолжающихся потерь железа,
 - результатами тестов на запасы железа (НТС – TSAT и уровнем ферритина),
 - концентрацией гемоглобина,
 - ответом на терапию ЭСС и их дозой,
 - происходящим изменением каждого параметра и **клиническим состоянием пациента.**

(нет степени)



Ценность методов выявления дефицита железа для предсказания ответа на ЭСС



Частота оценки состояния обмена железа

- 2.2.1: Оценивайте состояние обмена железа (НТС – TSAT и ферритин), по меньшей мере, **каждые 3 месяца терапии ЭСС**, а также для решения о старте или продолжении терапии железом.
(нет степени)
- 2.2.2: Оценивайте состояние (НТС – TSAT и ферритин) **чаще:**
 - при начале терапии или увеличении дозы ЭСС,
 - при наличии кровопотерь,
 - при оценке ответа на терапию после курса внутривенного железа
 - и при других обстоятельствах, когда запасы железа могут истощаться. (нет степени)



Вопросы безопасности введения Fe

- 2.3. При внутривенном введении начальной дозы **декстрана железа** мы рекомендуем (1В), а при внутривенном введении начальной дозы препарата железа **не на основе декстрана** мы предлагаем (2С), чтобы пациент наблюдался в течение 60 минут после инфузии;
- при этом должно быть доступно реанимационное оборудование и медикаменты, а также персонал, подготовленный для оценки и лечения серьезных побочных эффектов.



Структура нефрологической помощи в СПб

СПб ГМУ
(3 нефрологических отделения)

СЗ ГМУ
(1 нефрологическое отделение)

ГБ 26 (20 коек в кардиологическом отделении)

койки в отделениях больниц с диализными центрами

Городской нефрологический центр
(7 нефрологов на приеме)
+ 2 кабинета в поликлиниках (117 и 85)
+ 5 диабетических центров (с нефрологами)

5%

18 диализных центров
(45% пациентов - городские,
25% - федеральные
30% - негосударственные)

60% койко-дней – пациенты диализные и преддиализные

4 (???) центра трансплантации (50 АТП в год)



Вопросы безопасности введения Fe

- 2.4. Избегайте внутривенного применения железа при активных системных инфекциях.

(нет степени)



KDIGO: ГЛАВА 3

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭСС И ДРУГИХ
ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ
ПРИ ХБП**



ЭСС: безопасность the first

- 3.1. Исключите все корректируемые причины анемии (включая дефицит железа и состояние воспаления) до начала терапии ЭСС.

(нет степени)



ЭСС: безопасность the first

- 3.2. При назначении и продолжении терапии ЭСС мы рекомендуем соотносить потенциальные преимущества **уменьшения частоты переливаний крови** и связанных с анемией симптомов с **рисками вреда для отдельных пациентов**
 - **инсульт,**
 - **утрата сосудистого доступа,**
 - **гипертензия**

(1B)



ЭСС: безопасность the first

- 3.3. Мы рекомендуем использовать ЭСС в большой осторожностью **(если использовать вообще)** у пациентов:
 - с ХБП и активным **злокачественными новообразованиями** (особенно, если ожидаемый исход – излечение) (1В),
 - у пациентов **с инсультом в анамнезе** (1В) или злокачественными **опухолями в анамнезе**. (2С)



ЭСС: безопасность the first

- 3.3. Мы рекомендуем использовать ЭСС в большой осторожностью (**если использовать вообще**) у пациентов:

с ХБП и активным злокачественными

We suggest using for the European population with CKD the following:

Risk factors for stroke (including a past history of stroke) and the presence of active malignancy or a past history of malignancy should be taken into account when weighing the risk/benefit ratio of prescribing ESA therapy. However, these are not absolute contraindications to ESA treatment and the nephrologist should discuss them together with the single patient, balancing with him/her the risk benefit ratio.



Терапия ЭСС: до диализа

- 3.4.1: У взрослых пациентов с ХБП без диализа при концентрации гемоглобина ≥ 100 г/л мы предлагаем **не начинать терапию ЭСС**. (2D)
- 3.4.2: У взрослых пациентов с ХБП без диализа при концентрации гемоглобина < 100 г/л мы предлагаем **индивидуализировать** решение о начале терапии ЭСС на основании:
 - скорости снижения гемоглобина,
 - предшествовавшем ответе на терапию железом,
 - риска потребности в трансфузиях,
 - рисков, связанных с терапией ЭСС,
 - наличия симптомов, относящихся к анемии.

(2C)



Терапия ЭСС: до диализа

- 3.4.1: У взрослых пациентов с ХБП без диализа при концентрации гемоглобина ≥ 100 г/л мы предлагаем **не начинать терапию ЭСС**. (2D)

- Hb values should not routinely be allowed to fall below 10 g/dL in ND-CKD patients
- ESA therapy should not be started if there is a temporary and obvious cause of anaemia potentially reversible (inflammation, infections, bleeding, iron deficiency, surgical procedures etc).

- рисков, связанных с терапией ЭСС,
- наличия симптомов, относящихся к анемии.

(2C)



Терапия ЭСС: до диализа

- In low-risk patients (i.e. in younger patients with very few comorbidities) or in those in whom a clear benefit on quality of life can be foreseen, the start of ESA therapy could be considered at higher Hb values (no >12 g/dL).
- In high risk patients, including those with asymptomatic ischaemic heart disease, treatment initiation with ESA should be started at Hb values between 9 and 10 g/dL in order to maintain a Hb value ~10 g/dL during maintenance therapy.
- In the patients with ischaemic heart disease with worsening ischaemic symptoms associated with anaemia, ESA treatment initiation could be considered at higher Hb levels (>10 g/dL).

w

r-

le

y,



Терапия ЭСС: диализ

- 3.4.3.: У пациентов с ХБП5 на диализе мы предлагаем, чтобы терапия ЭСС

использовалась для предотвращения падения гемоглобина **ниже 90 г/л**

путем начала терапии ЭСС при концентрации гемоглобина между **90 и 100 г/л**. (2B)



Терапия ЭСС: диализ

- Hb values should not be allowed to routinely fall below 10 g/dL in CKD 5D patients. In low-risk patients (i.e. in younger patients with very few comorbidities), in those with ischaemic heart disease with worsening ischaemic symptoms associated with anaemia, or in those in whom a clear benefit on quality of life can be foreseen, the start of ESA therapy could be considered at higher Hb values but not exceeding 12 g/dL.
- In high-risk patients, including those with asymptomatic ischaemic heart disease, treatment initiation with ESA should be started at Hb values between 9 and 10 g/dL in order to maintain a Hb value ~10 g/dL during maintenance therapy.



Терапия ЭСС: диализ

- 3.4.4: Обоснована **индивидуализация** терапии, поскольку у некоторых пациентов может улучшиться качество жизни при более высоком гемоглобине, и терапия ЭСС может быть начата при гемоглобине выше 100 г/л.

(нет степени)



Состав пациентов

- NHS
- LVVH
- CREATE
- CHIOR
- > 65 лет
- диабет > 40%
- шунтирование /стентирование – 20 - 25%
- гипертензия – до 90% в анамнезе и > 30% - сейчас
- ИМТ >30 !!
- black – >30%
- дозы: 12 тыс / 14 тыс.



ЭСС: поддерживающая терапия

- 3.5.1: В целом мы предлагаем **не использовать ЭСС** для поддержания концентрации гемоглобина **выше 115 г/л** у взрослых пациентов с ХБП.

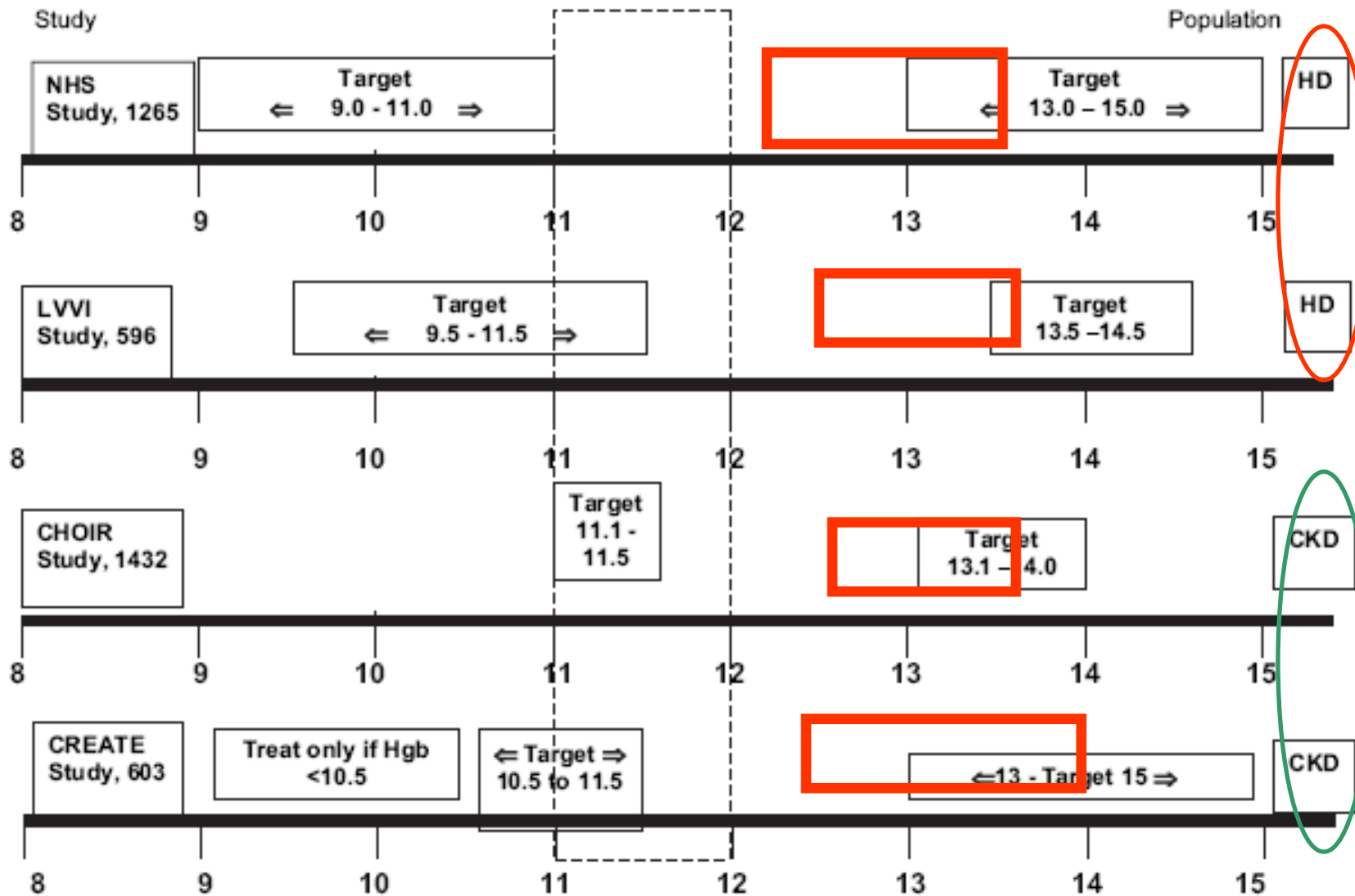
(2С)

- 3.5.2: Индивидуализация терапии будет необходима, поскольку у некоторых пациентов может улучшаться качество жизни при концентрациях гемоглобина выше 115 г/л, **и они будут готовы принять риски.**

(нет степени)



РКИ по анемии



FDA и окончательные результаты Normal Hematocrit Study

- 1. Окончательные результаты никогда не были опубликованы
- 2. Риск смерти и нефатального ОИМ был значимо выше в группе с Hb 130 -150 г/л
- 3. Проверка основной гипотезы дала $p=0.01$ (относительный риск \uparrow Hb -1.28, 95% ДИ 1.06 -1.56)
- 4. В исследовании было больше пациентов, чем в публикации (1265, а не 1233)
- 5. В исследовании было больше смертей, чем в публикации (NEJM)
- 6. Различие в уровнях трансферрина было меньшим
- 7. Follow-up было длительнее



FDA Briefing Report and Errata, Sept 2007; www.fda.gov

Besarab A. N Engl J Med. 2008 Jan 24;358(4):433-4.

ЭСС: поддерживающая терапия

- It is reasonable to use ESA therapy to generally maintain CKD patients with Hb values ranging between 10 and 12 g/dL individualizing the value in this target range according to the possible comorbidities of the patients.
- Caution should be used in patients with specific risk factors especially among diabetics (symptomatic limb arteriopathy, stroke or non-symptomatic ischaemic heart disease, cancer) or in those who are hyporesponsive to ESA treatment). In these patients, if ESA therapy is used, it seems wise to aim towards the lower Hb levels of the suggested target range (10-12 g/dL).

2С)

ма,
ся

ени)



ЭСС: прямое запрещение

- 3.6. Мы рекомендуем, чтобы у всех взрослых пациентов **ЭСС не использовались для намеренного** увеличения концентрации гемоглобина выше **130 г/л.**

(1A)

- Hb values >13 g/dL should not be intentionally aimed for during ESA therapy.



Дозирование ЭСС

- 3.8.1: Мы рекомендуем определять начальную дозу ЭСС, основываясь на концентрации гемоглобина, массе тела и клинической ситуации. (1D)
- 3.8.2: Мы рекомендуем, чтобы коррекция дозы ЭСС основывалась на концентрации гемоглобина, скорости изменения концентрации гемоглобина, текущей дозе ЭСС и клинической ситуации. (1B)
- 3.8.3: Мы предлагаем при необходимости понизить концентрацию гемоглобина отдавать предпочтение снижению дозы ЭСС, а не его полной отмене. (2C)
- 3.8.4: Оцените повторно дозу ЭСС, если (нет степени):
 - • пациент испытывает побочные эффекты ЭСС
 - • у пациента имеется острое или прогрессирующее заболевание, которое может снизить чувствительность к ЭСС



ЭСС: способ применения

- 3.9.1: У пациентов с ХБП5 на ГД ГДФ мы предлагаем внутривенный или подкожный путь введения ЭСС. (2С)
- 3.9.2: У пациентов с ХБП без диализа и с ХБП5 на ПД мы предлагаем подкожный путь введения ЭСС. (2С)
- 3.10. Мы предлагаем определять частоту применения ЭСС, основываясь на стадии ХБП, условиях лечения, рассмотрении эффективности, переносимости, предпочтений пациента и типа ЭСС. (2С)



Выбор ЭСС

- 3.13.1: Мы рекомендуем выбирать ЭСС, основываясь на балансе информации :
 - по фармакодинамике и безопасности,
 - данным по клиническим исходам,
 - стоимости и доступности. (1D)
- 3.11.2: Мы предлагаем использовать только ЭСС, одобренные независимым регуляторным агентством. Среди «копийных» образцов ЭСС следует использовать только истинные биоаналоги. (2D)



Исходно пониженная чувствительность к ЭСС

- 3.13.1: Рассматривайте пациента как имеющего пониженную чувствительность к ЭСС, если концентрация гемоглобина **не увеличилась за месяц** терапии ЭСС в соответствующей массе тела дозе.

(нет степени)

- 3.13.2: У пациентов с пониженной чувствительностью к ЭСС мы **предлагаем избегать повторных увеличений доз выше двойной начальной скорректированной по массе тела дозы.**

(нет степени)



Приобретенная пониженная чувствительность к ЭСС

- 3.14.1: Рассматривайте пациента как имеющего приобретенную пониженную чувствительность к ЭСС, если после лечения стабильной дозой ЭСС для поддержания гемоглобина потребовалось **два увеличения дозы до 50%** сверх той, на которой концентрация гемоглобина была стабильной. (нет степени)
- 3.14.2: У пациентов с приобретенной пониженной чувствительностью к ЭСС мы предлагаем избегать повторных увеличений доз **более чем в два раза** по сравнению с той, на которой был достигнут стабильный эффект. (2D)



Причины пониженной чувствительности

Легко корректируемые	потенциально корректируемые	некорректируемые
Абсолютный дефицит железа Дефицит В₁₂ / фолатов Гипотиреоз Ингибиторы АПФ / Блокаторы рецепторов ангиотензина Неподатливость лечению	Инфекция/воспаление Недодиализ Гемолиз Кровотечения Гиперпаратиреоз ПККА Опухоли Белково-энергетическая недостаточность	Гемоглобинопатии Патология костного мозга
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; ПККА – парциальная красноклеточная анемия		



Дополнительная терапия

- 3.16.1: Мы не рекомендуем использование **андрогенов** в качестве дополнительной терапии. **(1B)**
- 3.16.2: Мы предлагаем не использовать дополнения к терапии, включая:
 - витамин С,
 - витамин D,
 - витамин E,
 - фолиевую кислоту,
 - L-карнитин
 - пентоксифиллин. **(2D)**



KDIGO: ГЛАВА 4

ПЕРЕЛИВАНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ ПРИ ХБП



Гемотрансфузии

- 4.1.1: При лечении хронической анемии мы рекомендуем избегать, где возможно, переливания эритроцитов для минимизации общих рисков, связанных с их использованием.

(1B)

- 4.1.2 У пациентов, подходящих **для трансплантации**, мы **особенно** рекомендуем избегать, где возможно, переливания эритроцитов для минимизации риска аллосенсибилизации.

(1C)



Гемотрансфузии

- 4.1.3: Мы предлагаем считать, что при лечении хронической анемии **выгода от переливания эритроцитов может превысить риски** у пациентов, у которых (2С):
 - терапия ЭСС неэффективна (например, гемоглобинопатия, недостаточность костно-мозгового кроветворения, резистентность ЭСС)
 - риски терапии ЭСС могут превысить выгоды (например, предшествовавшее или существующее злокачественное новообразование, инсульт в анамнезе)
- 4.1.4: Мы предлагаем, чтобы **решение** о проведении гемотрансфузии основывалось бы не на произвольно выбранном критическом уровне гемоглобина, а определялось бы появлением симптомов, вызванных анемией (2С).



Гемотрансфузии

- 4.1.3: М...
хронич...
эритро...
пациен...
- • тера...
недостат...
резистен...
- • рис...
предшес...
новообр...
- 4.1.4: М...
гемотра...
выбран...

We suggest using for the European population with CKD the following:

- A restrictive blood transfusion strategy is recommended in the CKD population.
- In the individual haemodynamically stable patient, a blood transfusion should be considered in the presence of stringent indications (i.e. very low Hb levels (Hb values ≤ 7 g/dL or at Hb values ≤ 8 g/dL in postoperative surgical patients and in patients with pre-existing cardiovascular disease), clear symptoms related to anaemia, ESA resistance, considerable risk using ESA therapy).

определялось бы появлением симптомов, вызванных анемией (2C).



KDIGO: комментарии

review

<http://www.kidney-international.org>

© 2012 International Society of Nephrology

Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide)line(s)

Tilman B. Drüeke¹ and Patrick S. Parfrey²

¹Inserm Unit 1088, UFR de Médecine et de Pharmacie, Université de Picardie Jules Verne, Amiens, France; ²Health Sciences Center St Johns, Newfoundland, Canada

The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease (CKD) is designed to assist health-care providers in treating CKD patients with anemia. A guideline is not intended to define a standard of care, and should not be construed as one, nor should it be interpreted as prescribing an exclusive course of management. It is intended to provide information and to allow the practitioner to make an informed decision, based on evidence and expert judgment. Every health-care professional making use of these recommendations is responsible for evaluating the appropriateness of applying them in any particular clinical situation. Owing to the general nature of a guideline, it is sometimes difficult to translate it to an individual patient's condition. As the primary goal is to improve patient care, we have decided to focus on practical clinical aspects of the KDIGO anemia guideline.

Kidney International (2012) **82**, 952–960; doi:10.1038/ki.2012.270; published online 1 August 2012

The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical practice guideline (CPG) for anemia in chronic kidney disease (CKD) is based upon systematic literature searches last conducted in October 2010, supplemented with additional evidence through March 2012. It is designed to provide information and assist decision making. The potential benefits of CPGs are many. By providing clear recommendation based on current evidence, CPGs can improve the quality of clinical decisions. Evidence-based guidelines support interventions that are of proven benefit while documenting the quality of the supporting data. Further, interventions unsupported by good science have also been reviewed, and call attention to ineffective or even harmful practices. On the flip side, there is also the possibility that CPGs could have negative consequences. In the situation in which only a few studies are of high enough quality, many recommendations made by guideline committees are subjective and 'opinion based'. Importantly, despite good-quality data, a recommendation may not be suitable for a particular



The KDIGO anemia guideline: can reason triumph over regulation?

VIEWPOINT

The KDIGO anemia guideline: Can reason triumph over regulation?

April 19th, 2012

The KDIGO anemia guideline is a landmark document in the history of nephrology. It represents a triumph of reason over regulation, a victory of evidence-based medicine over bureaucratic red tape. The guideline, which was developed by a panel of experts from around the world, sets a target hemoglobin level of 11-12 g/dL for patients with end-stage renal disease (ESRD) who are not on dialysis. This target is significantly lower than the 13.5 g/dL target that was recommended by the FDA in 2006. The guideline also recommends that patients should not receive erythropoietin (EPO) if their hemoglobin is above 10 g/dL. This recommendation is based on the results of the CHOIR study, which showed that patients who received EPO to maintain a hemoglobin level of 13.5 g/dL had a higher risk of cardiovascular events compared to those who received a lower dose to maintain a hemoglobin level of 11-12 g/dL.

In 2006, when the FDA issued its guidance, the medical community was in a state of confusion. The FDA's guidance was based on a study that had been criticized for its methodology and its results. The guideline, on the other hand, was based on a large, randomized, controlled trial that had been widely accepted by the medical community. The guideline also took into account the quality of life (QOL) of patients, which was not a factor in the FDA's guidance. The guideline was developed by a panel of experts from around the world, including nephrologists, hematologists, and patient advocates. This international collaboration was a key factor in the guideline's success.

The guideline is a landmark document in the history of nephrology. It represents a triumph of reason over regulation, a victory of evidence-based medicine over bureaucratic red tape. The guideline, which was developed by a panel of experts from around the world, sets a target hemoglobin level of 11-12 g/dL for patients with end-stage renal disease (ESRD) who are not on dialysis. This target is significantly lower than the 13.5 g/dL target that was recommended by the FDA in 2006.

Questions about safety

How things have changed in the past decade. Although a safety signal for EPO was apparent in the Normal Hematocrit Trial (NHT) published in 1998, treatment with EPO seemed to be a win-win for patients and providers. Mean EPO dose and achieved Hgb levels continued to escalate until 2006 when the CHOIR study also demonstrated an EPO safety signal at target Hgb levels of 13.5 g/dL. This was significantly above the 2001 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative recommended target Hgb level of 11-12, but the mean achieved Hgb level in the U.S. in 2006 was over 12 g/dL.

ESAs (including darbepoetin) for patients with ESRD were costing U.S. taxpayers over \$2 billion per year, and this was politically unacceptable. Congress leaned on the FDA to become more restrictive regarding the product information for ESAs and on CMS to become more restrictive regarding payment for ESAs in ESRD patients. The FDA, in a politically sensitive position due to a number of safety issues with other drugs, came down hard on ESAs, withdrawing any QOL claims since they were not proven by placebo-controlled data or by QOL instruments that could pass 2006 muster but didn't exist in 1989. They added a black box warning and specified a target Hgb of 10-11 g/dL. The regulatory and payment changes worked: ESA doses and achieved Hgb levels in ESRD patients have fallen consistently since that time. That, along with the onset of a bundled payment system for dialysis in 2011, which converts ESAs from being a profit center for dialysis providers to being a cost center, probably would have been enough to protect patients from the risks of excessive EPO doses and high Hgb levels. The target Hgb level of 10-12 g/dL, adopted by the FDA in its approved product information for ESAs and by CMS in its quality incentive payment before mid-2011, was reasonable, protecting patients from the cardiovascular adverse events of high Hgb levels and the QOL and transfusion consequences of low Hgb levels.

The TREAT study, published in 2009, demonstrated a higher risk of stroke among CKD patients treated with ESAs to target Hgb levels of 13 as opposed to those maintained above 9 g/dL with placebo or rescue ESA therapy. CHOIR demonstrated a higher risk of composite cardiovascular events (including myocardial infarction, congestive heart failure, stroke and death) among patients treated with ESAs to maintain a target Hgb level of 13.5 g/dL compared to those treated with a lower dose to maintain a target Hgb level of 11-12 g/dL.

Although the CHOIR study wasn't as severe as the TREAT study, the results were still on the floor of the FDA's guidance. The FDA's guidance was based on a study that had been criticized for its methodology and its results. The guideline, on the other hand, was based on a large, randomized, controlled trial that had been widely accepted by the medical community.

(QOL) for analysis, maintaining a penalty for high levels >12 g/dL but no penalty for low Hgb levels. Not surprisingly, this has resulted in an accelerated decline in mean Hgb levels since mid-2011 and a significant increase in transfusions among dialysis patients.

The last KDOQI anemia guideline update was released in 2007 following the publication of CHOIR. It recommends a target Hgb of 11-12 g/dL for ESA treated patients and, unlike the FDA, acknowledges a QOL benefit of ESAs. The authors of the KDOQI guidelines are stakeholders in the ESRD community; those at the FDA who approve ESA product information are not.

The theme of individualization of anemia therapy, which is mentioned in the FDA guidance on ESA therapy only as a means of avoiding transfusion, is much more robust in the KDIGO guideline and takes into account QOL which the FDA stubbornly avoids.

Global guidelines for nephrology

KDOQI (sponsored by the National Kidney Foundation and representing medical practice in the United States) has been superseded by the KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) initiative, which represents the consensus of stakeholders within the ESRD community throughout much of the industrialized world. It harmonizes the individual guidelines that existed in separate countries and regions and, in so doing, minimizes the cultural, political, and economic biases that may have influenced the development of those guidelines. The theme of individualization of anemia therapy, which is mentioned in the FDA guidance on ESA therapy only as a means of avoiding transfusion, is much more robust in the KDIGO guideline and takes into account QOL, which the FDA stubbornly avoids.

The transfusion question

There is no single Hgb or Hct range that is a trigger for



Wish JB. The KDIGO anemia guideline: can reason triumph over regulation? Nephrol News Issues. 2012 Dec;26(13):20, 22-3.

Решение диализных проблем - ?

- отказ от восприятия рекомендаций как стандартов: 'one-size-fits-all'
- отбор пациентов для каждого лечебного воздействия

$$MD \cdot t / P,$$

где t – это время MD у постели P



Вызовы в лечении анемии

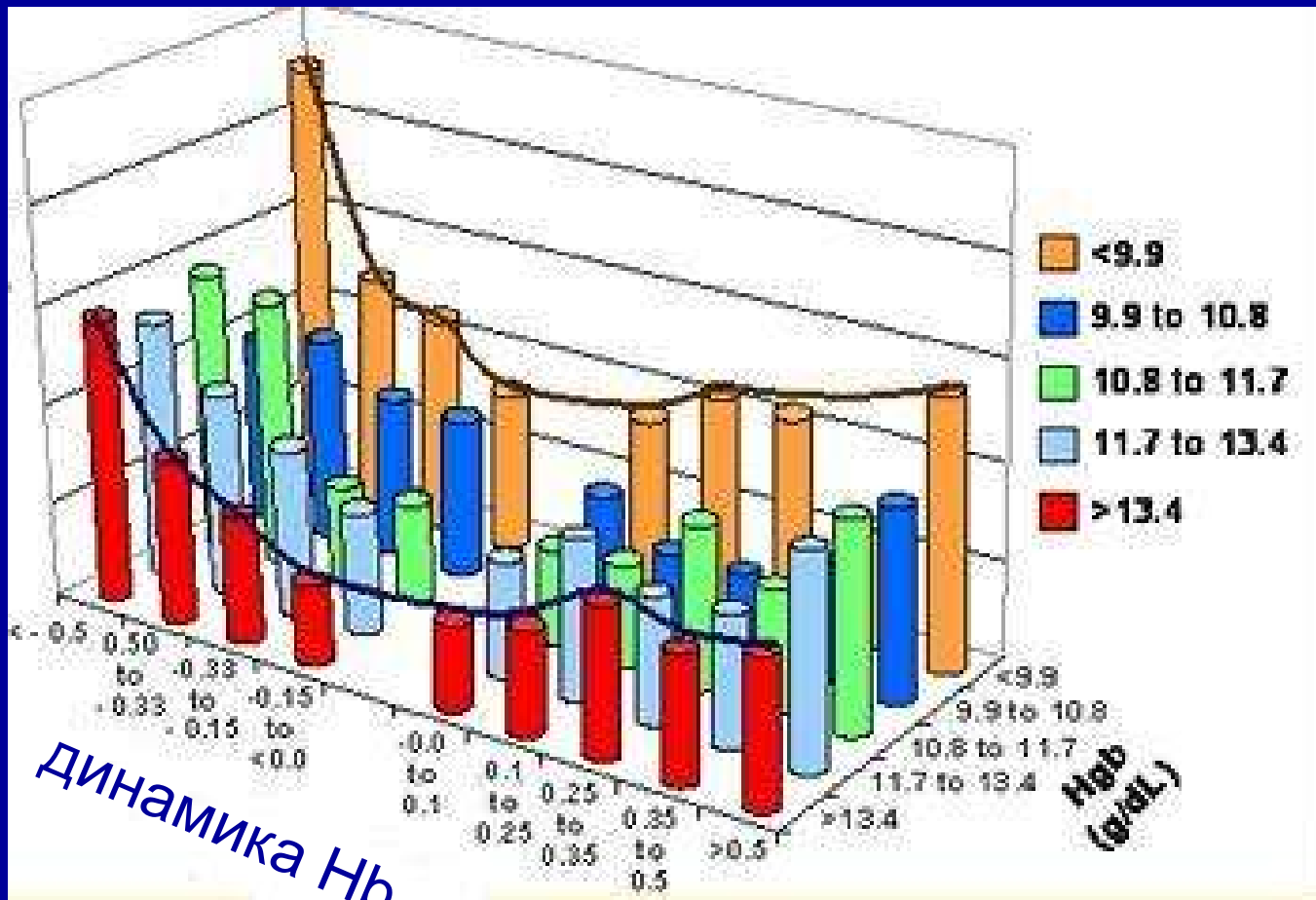
- Достижение и поддержание целевого уровня Hb без циклических колебаний
- Идентификация пациентов с гипореактивностью
- .. и предотвращение избыточного применения ESA
- Баланс между терапией железом и ESA





Динамика Hb за 6 мес до неблагоприятного исхода

число исходов/ пациенто-лет



Блокада железа

инфекции
воспаление
опухоли



снижение
абсорбции
Fe из ЖКТ

снижение
выхода Fe
из РЭС

- В ответ на инфекцию, воспаление, опухолевый процесс макрофаги продуцируют цитокины,
- стимулирующие высвобождение из печени гепсидина,
- который блокирует абсорбцию Fe из ЖКТ и выход Fe из макрофагов,
- что перенаправляет поток Fe в макрофаги и гепатоциты



Post hoc анализ CHOIR

- *в нескорректированной модели*

невозможность достичь целевого Hb и высокая доза ЭПО прямо связаны с рисками

- *в скорректированной модели*

высокая доза ЭПО прямо связана с рисками
(**независимо от рандомизации**)

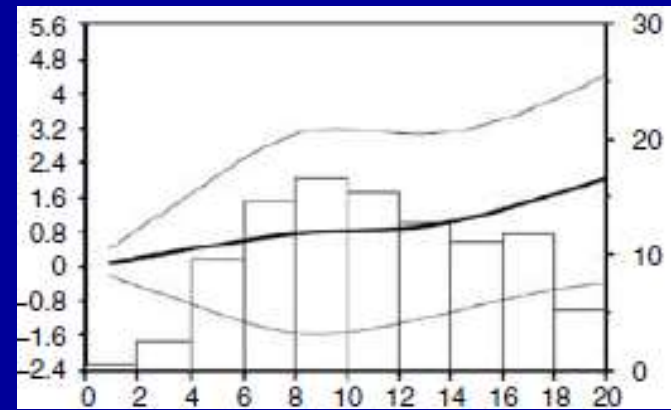
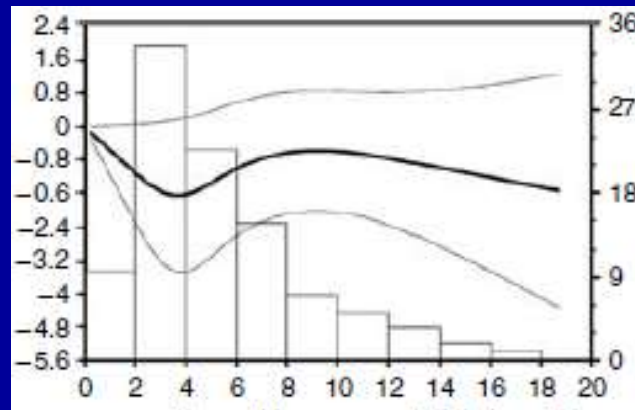
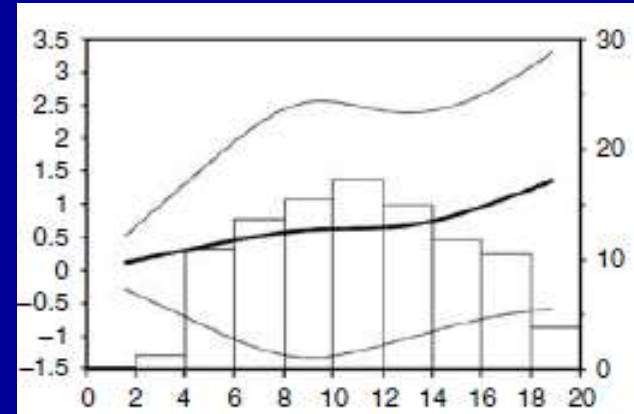
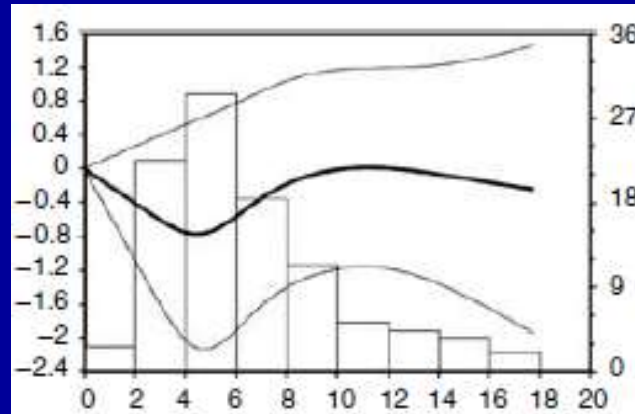
пациенты, достигшие целевого Hb, имели лучшие исходы, у них **рандомизация** в группу с высоким целевым Hb **не была связана** с повышенными рисками



Реанализ CHOIR

низкий целевой Hb

высокий целевой Hb



недельная доза, тыс Ед.



Haemoglobin level ^a		
≤10.0 g/dl	2.15	1.65–2.80
10.1–11.0 g/dl	1.28	0.96–1.69
11.1–12.0 g/dl	ref.	
12.1–13.0 g/dl	0.79	0.60–1.05
>13 g/dl	0.63	0.46–0.85

Haemoglobin ^a	
≤10.0 g/dl	1.91 (1.46–2.49)*
10.1–11.0 g/dl	1.21 (0.91–1.60)
11.1–12.0 g/dl	ref.
12.1–13.0 g/dl	0.84 (0.64–1.12)
>13 g/dl	0.68 (0.49–0.92)*

ESA dose ^a	
Non-treated	ref.
1–4000 IU/wk	0.50 (0.35–0.71)*
4001–8000 IU/wk	0.83 (0.63–1.10)
8001–16 000 IU/wk	0.88 (0.67–1.16)
>16 000 IU/wk	1.38 (1.03–1.87)*

скорректировано
на дозу ЭПО

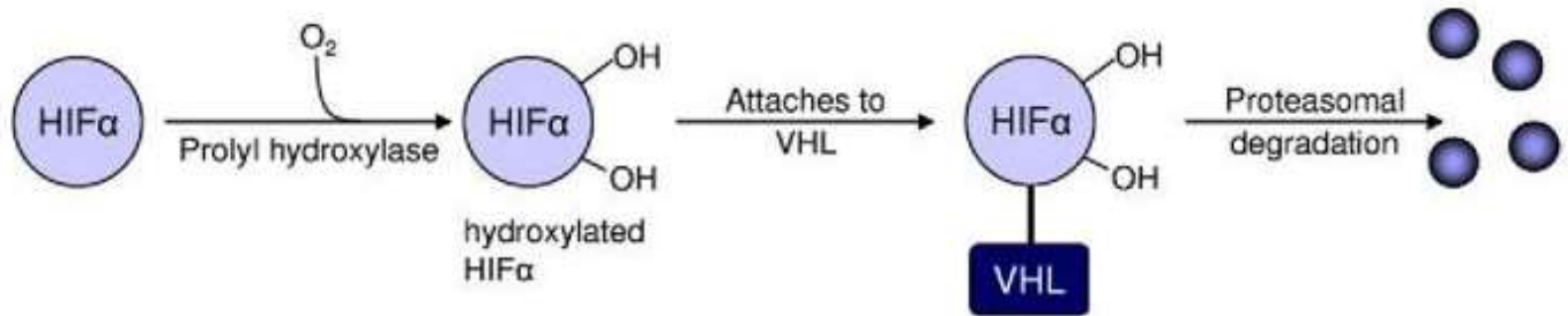
Hb and iron deficiency
comorbidity/malnutrition
access adjusted HRs

0.61 (0.41–0.90)*
0.87 (0.63–1.20)
0.68 (0.49–0.94)*
0.89 (0.63–1.28)

скорректировано на Hb



Ингибиторы пролил-гидроксилазы HIF



(ii) Hypoxic conditions / inhibition of prolyl hydroxylase -- HIF is stabilized

