



Стимуляторы эритропоэза и железо – побочные эффекты терапии

Ряснянский В.Ю.

Кафедра внутренних болезней с курсом терапии и
нефрологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова

С. Петербург, май 2017

План

- Введение
- Проблемы коррекции анемии
- рчЭПО и осложнения
- Железо и осложнения
- Перспективы стимуляторов эритропоэза
(чего бояться)

Причины нефрогенной анемии,

1. Угнетение эритропоэза (ингибиторы, воспаление, гиперпаратиреоз, аллюминоз и др.)
2. Снижение продолжительности жизни эритроцитов (максимум 70-90 дней)
3. Изменение феррокинетики – ведущий механизм воспаление и активация гепсидина
4. Недостаточная продукция эритропоэтина (начиная с ХБП 4 ст. корреляция между уровнем ЭПО и гемоглобином исчезает)

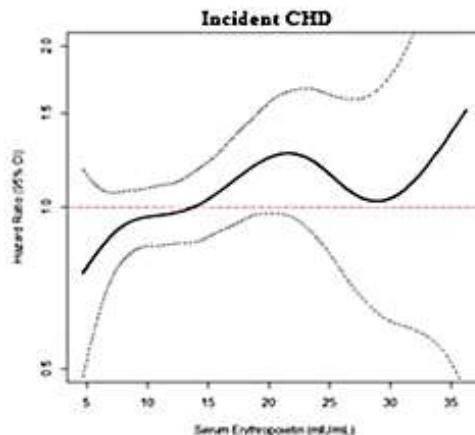
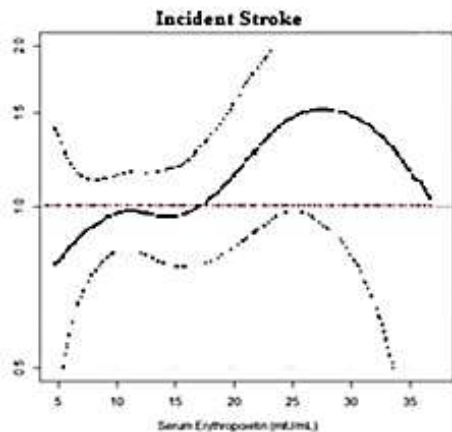
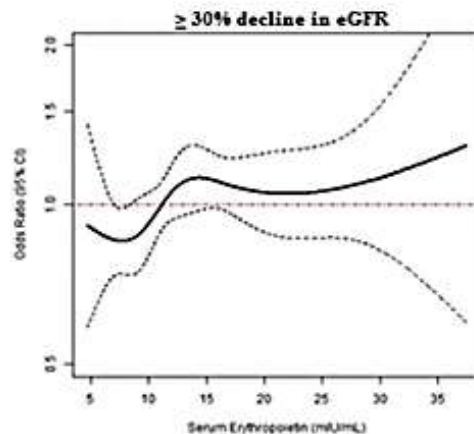
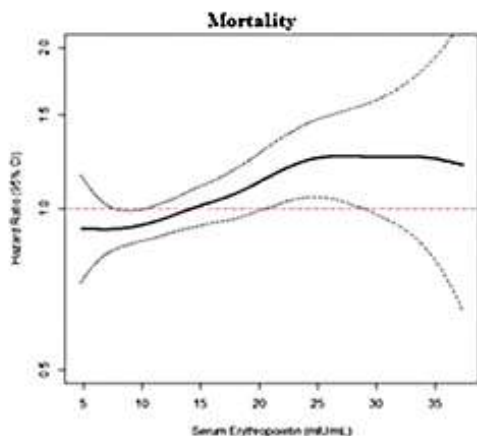
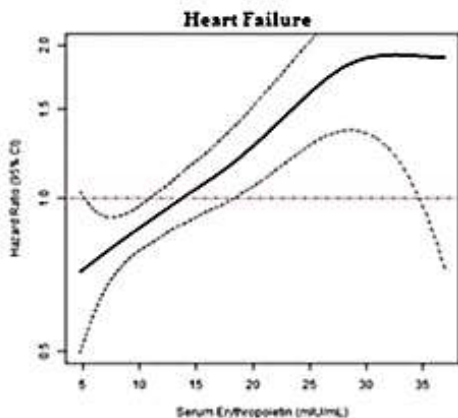
Лечение нефрогенной анемии

Факторы резистентности

1. Коррекция уремии
2. Коррекция воспалительного синдрома
3. Коррекция синдрома МКН при ХБП
4. Восполнение запасов железа
5. Соблюдение технологических стандартов ЗПТ
6. Назначение рчЭПО

ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ РЧЭПО

Эндогенный ЭПО сыворотки и риски СН, снижения СКФ, летальности, ИБС и инсульта



Повышение эндогенного ЭПО в обычной популяции ассоциируется с рисками сердечно-сосудистых осложнений и летальностью

В целом у пациентов, получавших рчЭПО отмечается снижение риска смерти

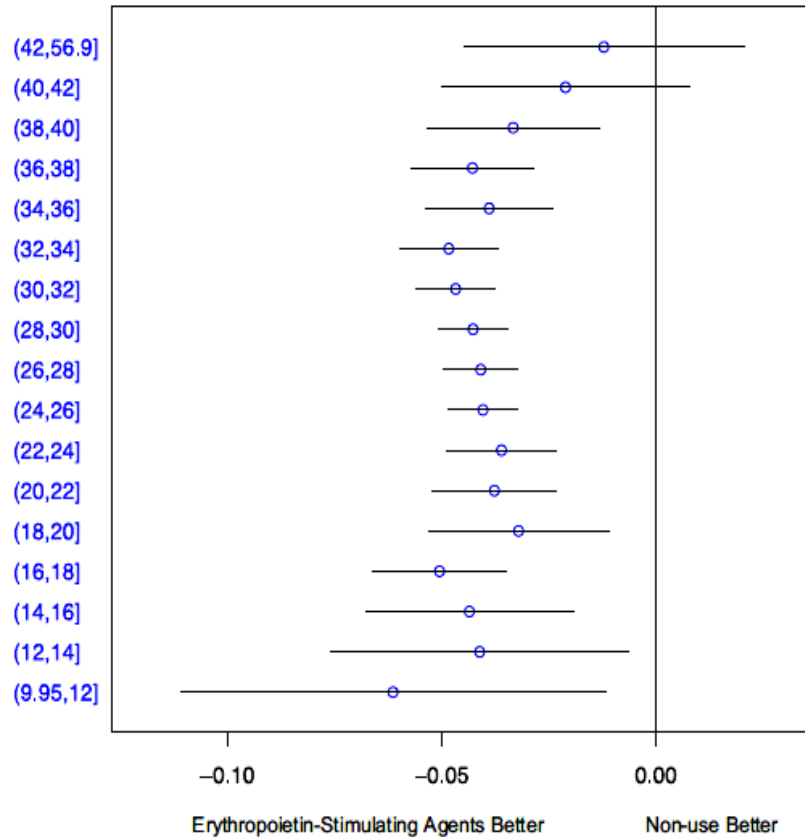


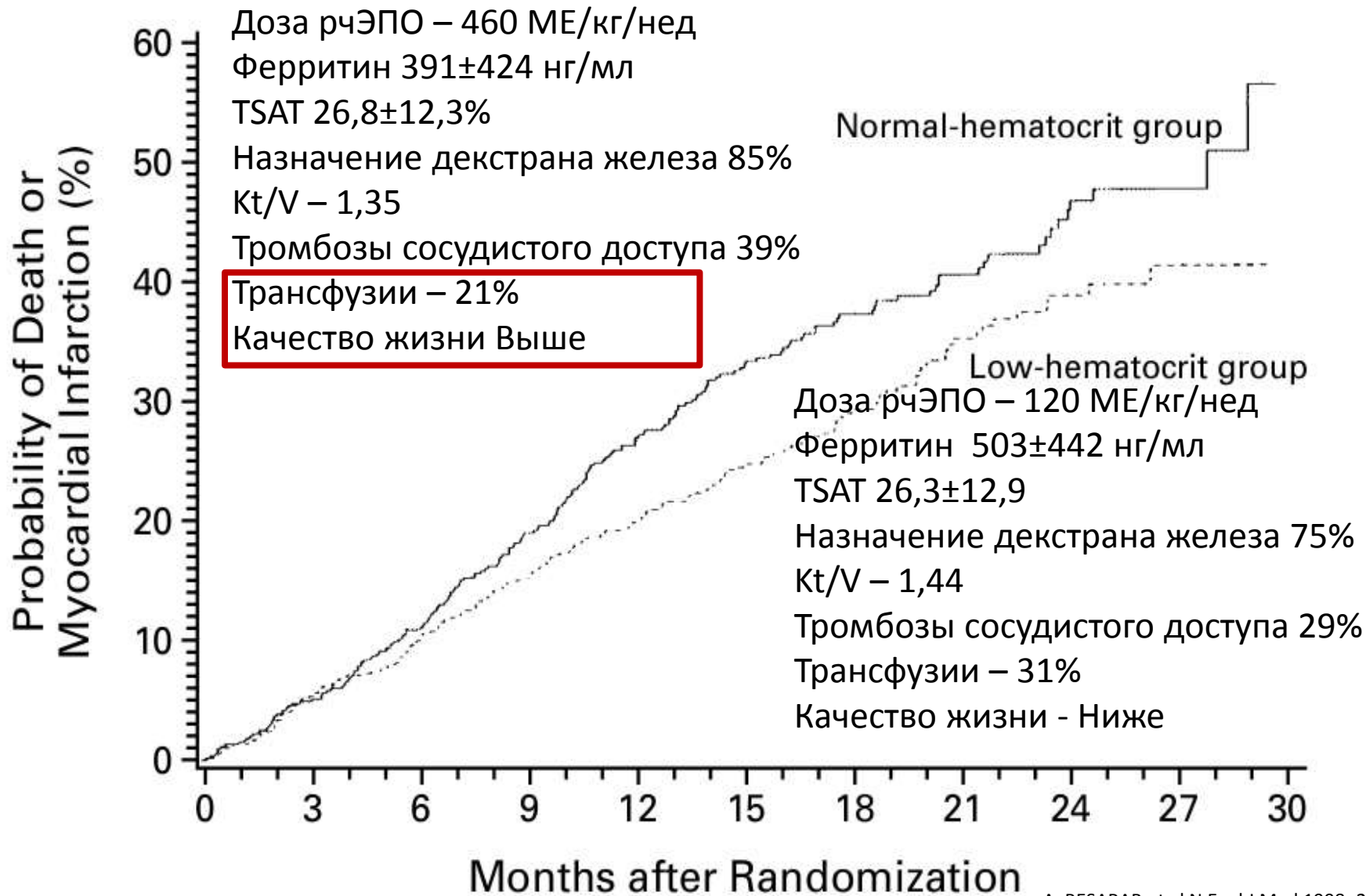
Fig. 3. Differences in the cumulative incidence of mortality comparing users of erythropoietin-stimulating agents with non-users by the initial hematocrit level, Renal Management Information System 2007–2011.

РКИ изменившие отношение к рчЭПО

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

Не надо нормализовывать гемоглобин любыми средствами

Сравнение групп с нормальным и низким гематокритом в исследовании NHCT (1998)



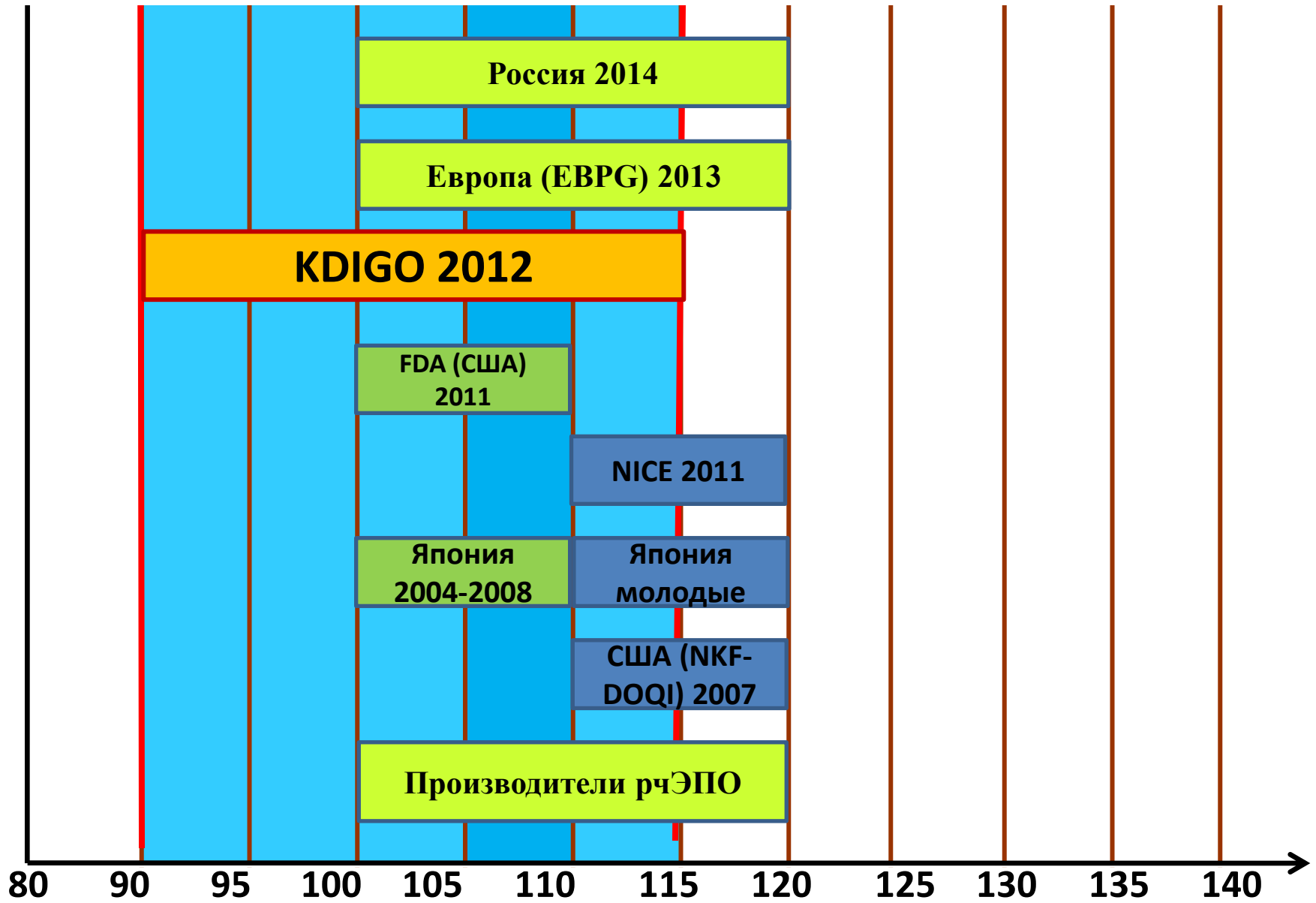
Уроки

1. Низкий гемоглобин – фактор риска осложнений
2. Нормализовывать гемоглобин нельзя
3. Главная польза с позиций доказательной медицины – снижение риска гемотрансфузий

Кто в группе риска:

- 1) Низкая чувствительность и высокие дозы рчЭПО
- 2) Быстрая коррекция гемоглобина
- 3) ОНМК в анамнезе
- 4) Онкологические заболевания в анамнезе
- 5) Дисфункция сосудистого доступа

Диапазон целевых значений гемоглобина по данным разных рекомендаций

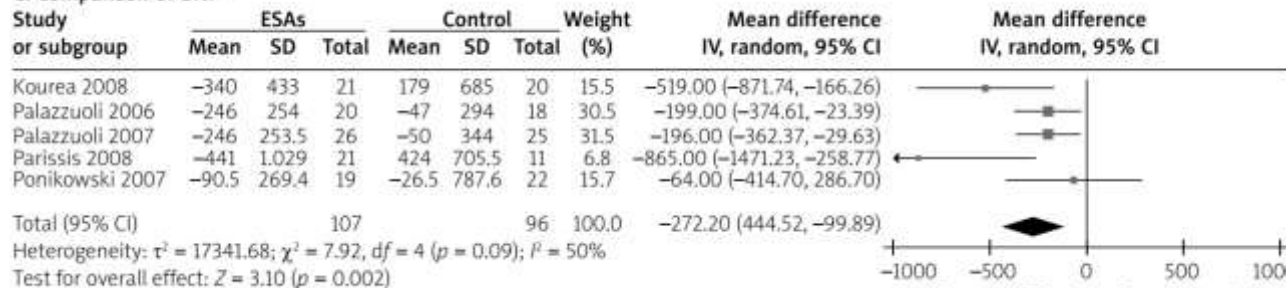


ПОЧЕМУ?

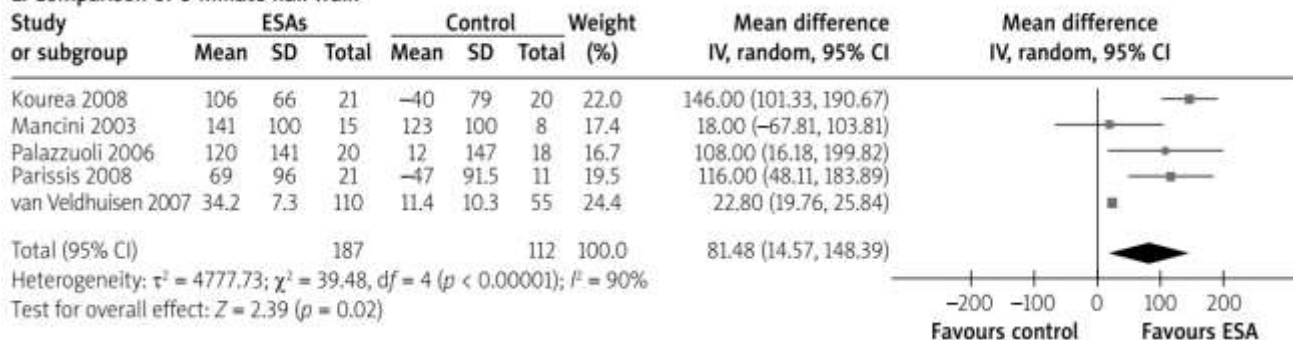
**ОПТИМАЛЬНЫЙ ГЕМОГЛОБИН С
ПОЗИЦИЙ ГЕМОДИНАМИКИ И
ДОСТАВКИ КИСЛОРОДА**

Effects of erythropoiesis-stimulating agents on heart failure patients with anemia: a meta-analysis

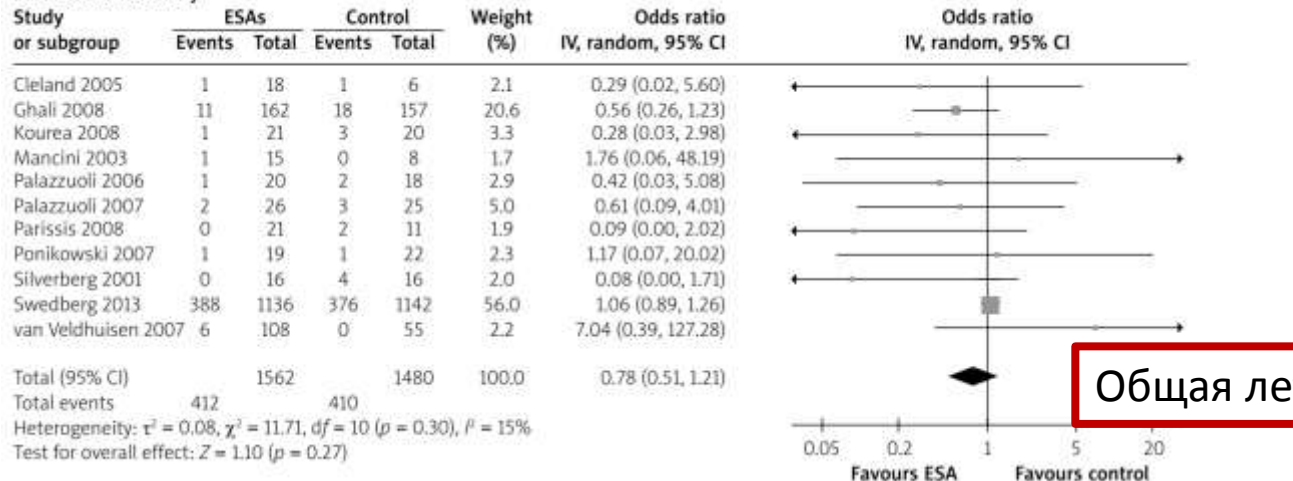
C. Comparison of BNP



E. Comparison of 6-minute hall walk



B. All-cause mortality



- Повышается функциональный класс,
- Снижается мозговой натрийуретический пептид
- Повышается толерантность к физической нагрузке
- Снижается частота госпитализаций

Общая летальность не меняется

THE CIRCULATORY EFFECTS OF HEMATOCRIT VARIATIONS IN NORMOVOLEMIC AND HYPERVOLEMIC DOGS *

BY JOHN F. MURRAY, PHILIP GOLD, AND B. LAMAR JOHNSON, Jr.

(From the Departments of Medicine and Physiology, University of California Medical Center,
Los Angeles, Calif.)

(Submitted for publication November 5, 1962; accepted March 21, 1963)

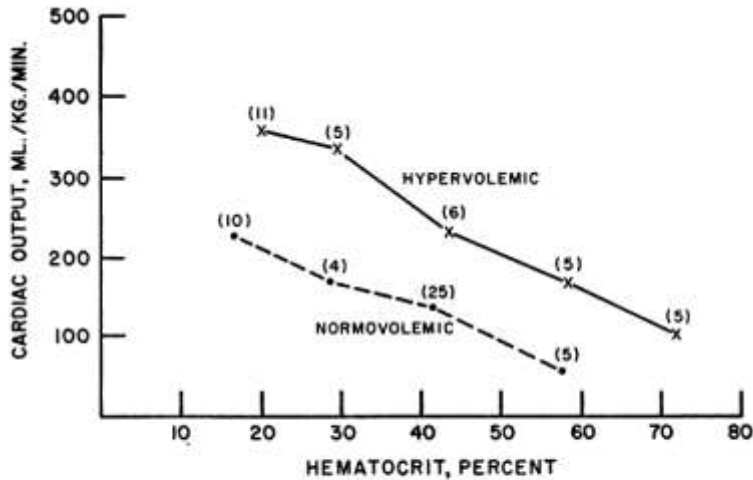


FIG. 1. COMPOSITE GRAPH OF MEAN CARDIAC OUTPUT AND HEMATOCRIT VALUES OBTAINED WITHIN THE HEMATOCRIT RANGES OF < 24, 25 TO 34, 35 TO 50, 51 TO 65, AND > 65%. The figures within the parentheses indicate the number of observations that contributed to the data point. Normovolemic and hypervolemic studies are shown separately.

1. В ответ на прирост гематокрита снижается сердечный выброс и повышается периферическое сосудистое сопротивление.
2. Абсолютные цифры зависят от волюмического статуса

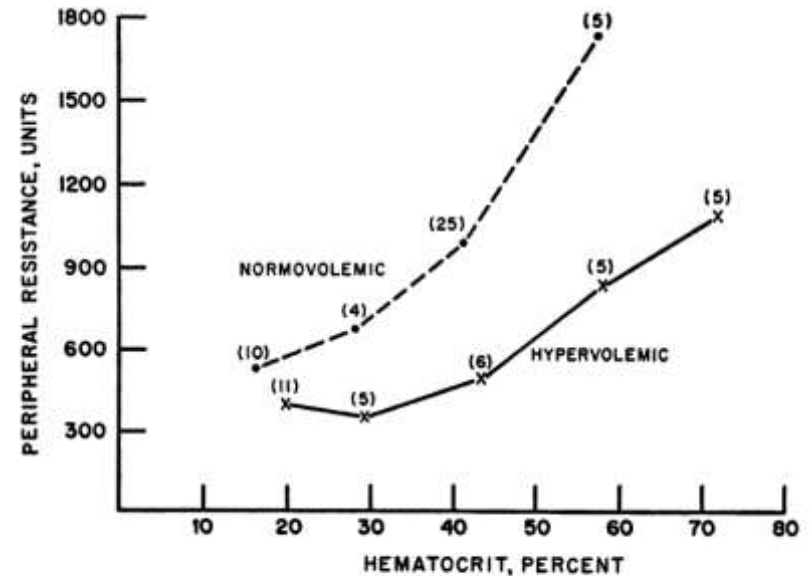
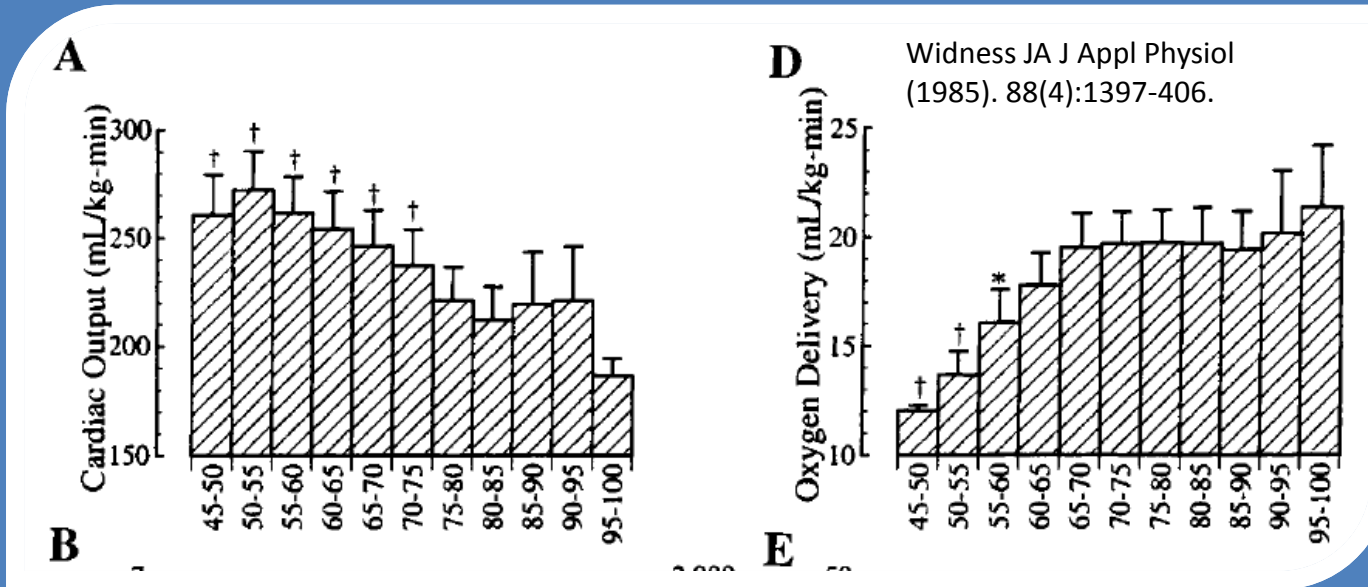


FIG. 2. COMPOSITE GRAPH OF MEAN PERIPHERAL VASCULAR RESISTANCE (SEE TEXT) AND HEMATOCRIT VALUES COMPILED AS INDICATED IN FIGURE 1.

Адаптивный ответ на анемию



У ягнят адаптивное повышение сердечного выброса в покое начиналось только при снижении гемоглобина ниже 75 г/л

- У здорового человека в ответ на анемию в покое сердечный выброс начинает нарастать при снижении гемоглобина ниже 70 г/л
- Легкая нагрузка переносится без реакции ССС при снижении гемоглобина до 100 г/л

THE CIRCULATORY EFFECTS OF HEMATOCRIT VARIATIONS
IN NORMOVOLEMIC AND HYPERVOLEMIC DOGS *

By JOHN F. MURRAY, PHILIP GOLD, AND B. LAMAR JOHNSON, Jr.

(From the Departments of Medicine and Physiology, University of California Medical Center,
Los Angeles, Calif.)

(Submitted for publication November 5, 1962; accepted March 21, 1963)

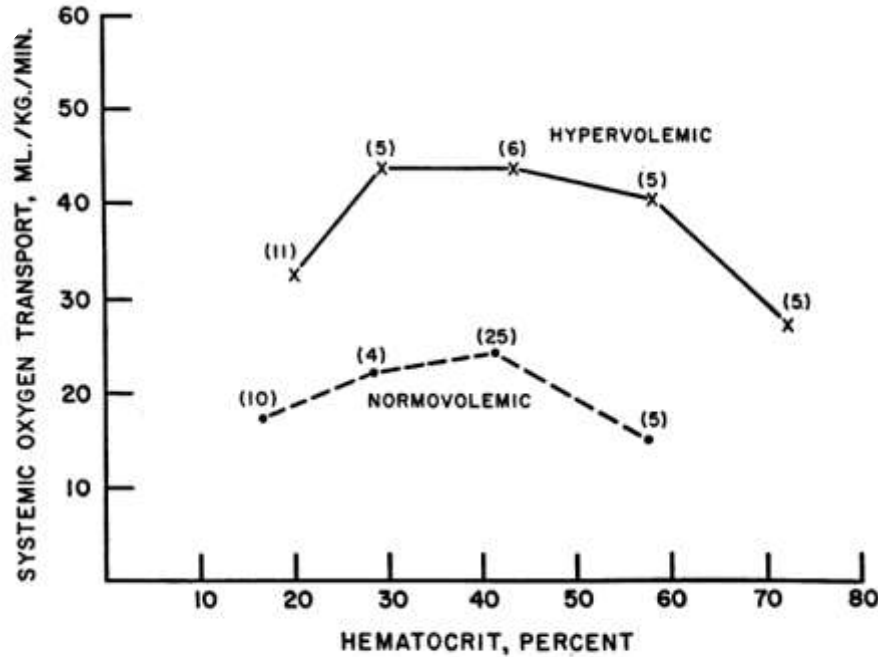


FIG. 4. COMPOSITE GRAPH OF THE MEAN SYSTEMIC OXYGEN TRANSPORT AND HEMATOCRIT VALUES COMPILED AS INDICATED IN FIGURE 1.

1. Транспорт кислорода при гиперволемии при субоптимальном гематокрите выше чем при нормоволемии и оптимальном гематокрите
2. Повышение гематокрита сопровождается снижением транспорта кислорода

РЧЭПО КАК ФАКТОР РИСКА

1986 г.: Первые осложнения при введении рчЭПО у пациентов на гемодиализе

- 10 пациентов, 3 р/нед., нарастающие дозы от 3 до 193 МЕ/кг на введение
- 1 пациент эпизод гипертензивной энцефалопатии
- 2 пациента тромбоз А-В фистулы

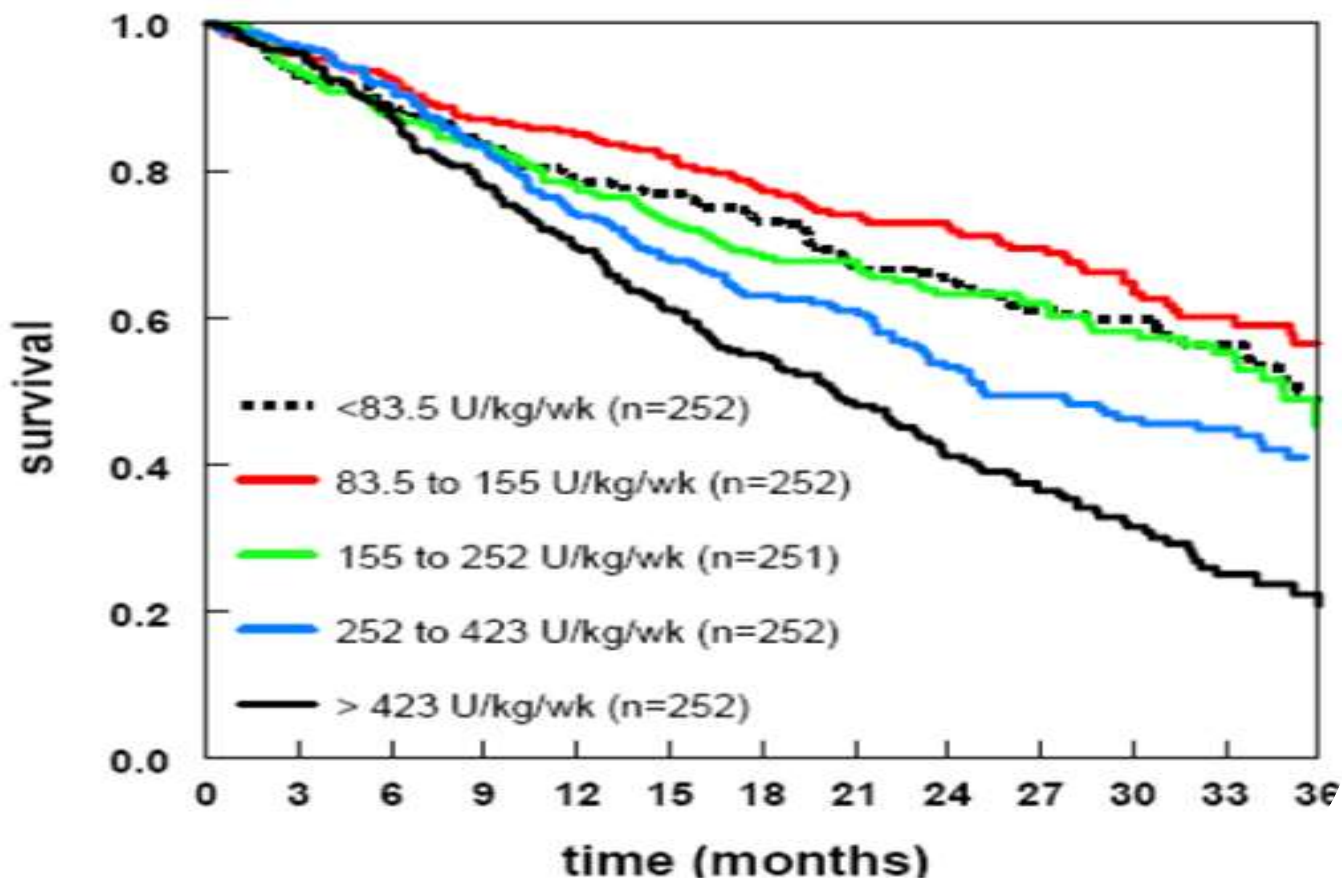
1989 III фаза мультицентрового клинического исследования рчЭПО

- 333 пациента исходный гематокрит меньше 30%
- Дозы рчЭПО 150 или 300 МЕ/кг x 3 р/нед в/в в конце исследования 75 МЕ/кг (12.5 - 525 МЕ/кг)
- Исходный гематокрит (0.223 ± 0.002) повысился до 0.35, более чем на 0.06 в течение 12 недель у 97.4% пациентов.
- Трансфузии (1030 за 6 мес до начала терапии) прекратились у всех больных через 2 месяца
- 68 пациентов с перегрузкой железом - снижение ферритина на 39% после 6 мес терапии
- Отсутствие эффекта при дополнительных причинах – миелофиброз, фиброзирующий остеит, остеомиелит, острые или хронические кровопотери

- **Миалгия 5%;**
- **Дефицит железа 43%;**
- **Повышение АД 35%;**
- **Судороги 5.4%.**
- **Небольшое но достоверное повышение креатинина, калия, фосфатов и тромбоцитов**

Выживаемость зависит от дозы (универсальный закон фармакологии)

Кумулятивная доза эпоэтина альфа и выживаемость
(NHCT Besarab, 1998)



Причины

1. Осложнения, обусловленные рчЭПО

- Повышение АД
- Тромбоэмболические осложнения
- Острая энцефалопатия и судорожный синдром
- Преходящий тромбоцитоз
- Снижение эффективности диализа
- Гиперкалиемия
- Гиперфосфатемия
- Неоангиогенез

2. Состояния, приводящие к резистентности

- Неадекватный диализ
- Воспаление
- Гиперпаратиреоз
- Аллюминоз
- Функциональный дефицит железа

Результат:

Наращение рисков **инсульта**, прогрессирования **онкологических** заболеваний, **тромбоза** сосудистого доступа

Дозы ЭСП

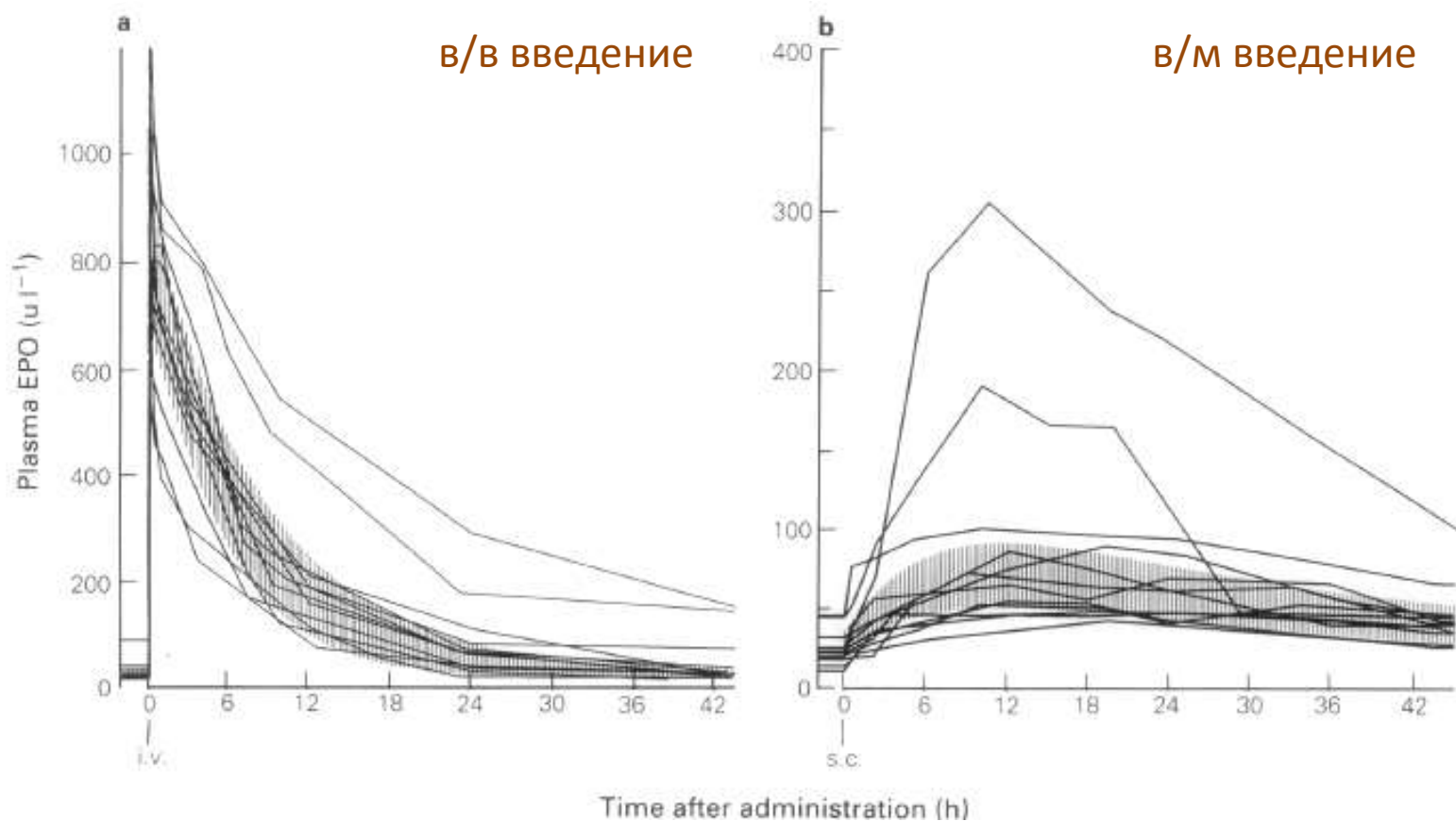
1. **Низкие** (безопасные)

2. **Высокие** (выше среднего, при которых нарастает риск их использования) NICE, 2011: ГД-175; ПД-125; до диализа – 100 МЕ/кг/нед

3. **Свидетельствующие о резистентности:**

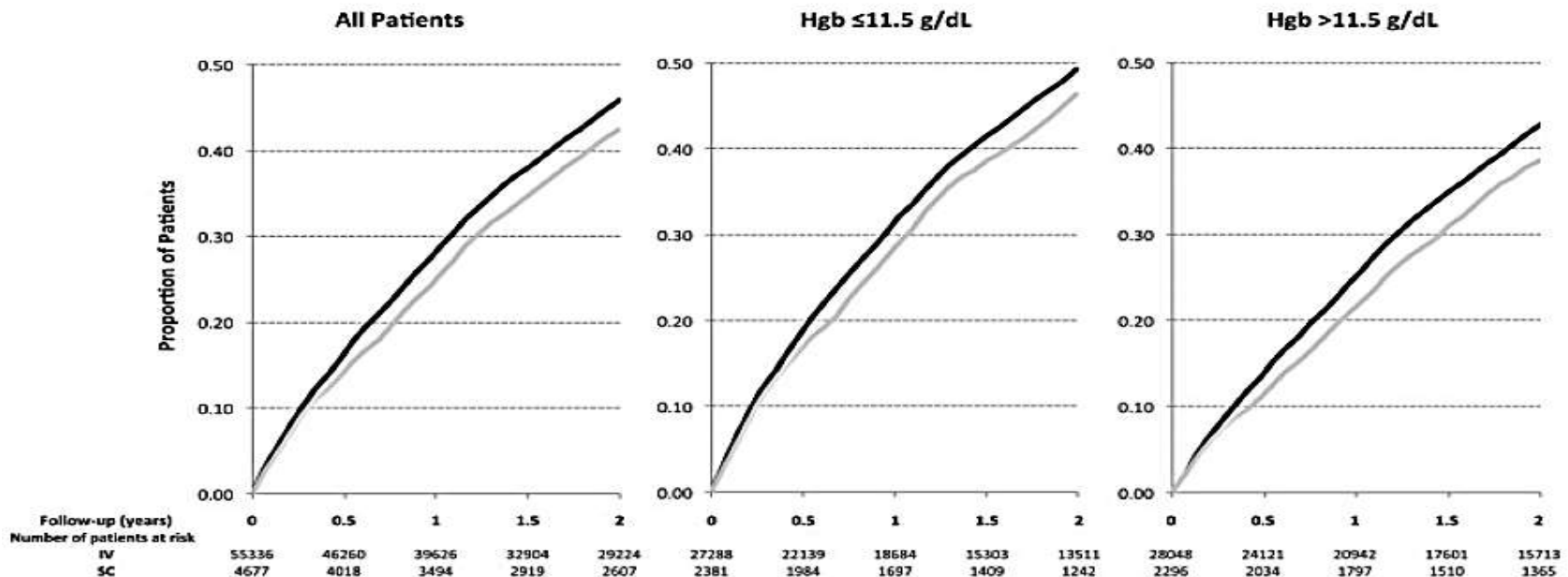
- ✓ EBPG, 2004; NICE, 2011: 300 МЕ/кг/нед п/к, 450 МЕ/кг/нед в/в;
- ✓ KDOQI, 2006: 500 МЕ/кг/нед
- ✓ Япония, 2008: ГД - 9000 МЕ/нед в/в (150-180 МЕ/кг/нед) (при этом они могут повышать дозу до 18000 МЕ/нед)

После однократной инъекции рчЭПО (50 МЕ/кг) мы создаем супрафизиологические концентрации



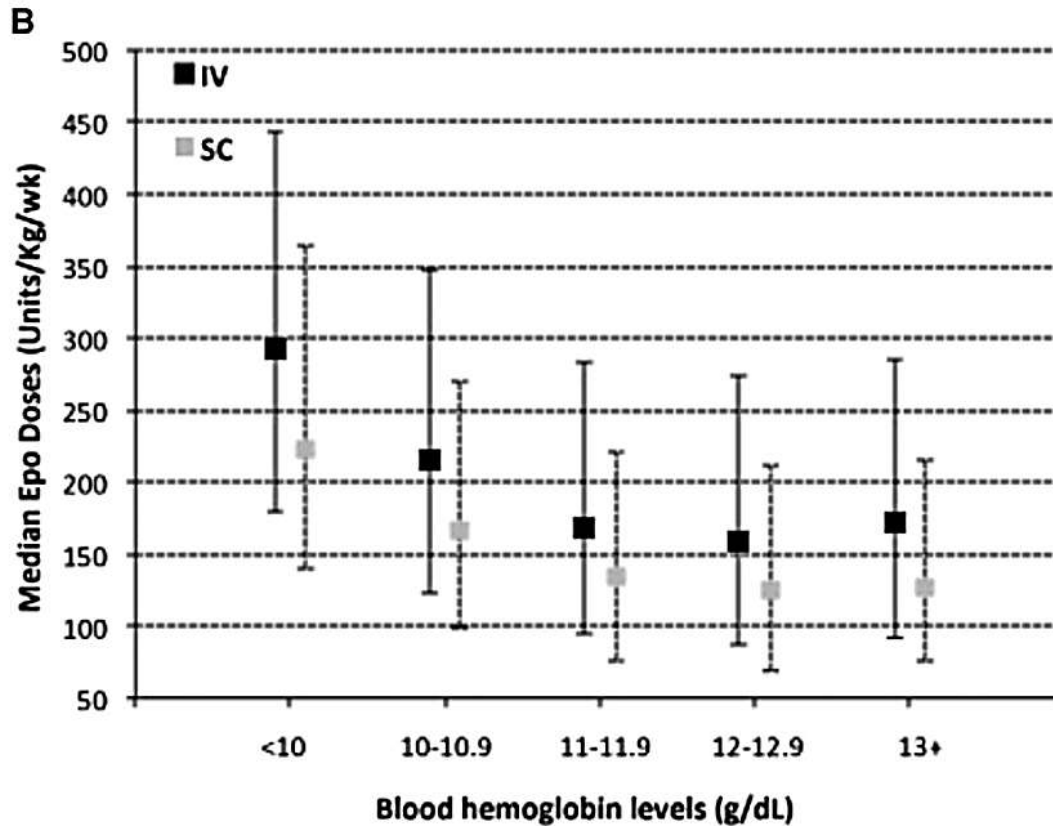
Особенно при в/в введении короткодействующих ЭСП

Риск неблагоприятных событий в зависимости от способа введения рчЭПО (по данным CPM Project и USRDS)



Cumulative adverse event rates are greater for patients treated with intravenous (IV) epoetin (Epo) versus subcutaneous (SC) Epo. Kaplan–Meier life table analysis of time to an adverse composite event (death or hospitalization for congestive heart failure, acute myocardial infarction, or cerebrovascular accident) during 2 years of follow up for patients treated with IV (black lines) versus SC Epo (gray lines). (A) All patients ($n=60,013$; $P<0.001$). (B) Hemoglobin (Hgb) ≤ 11.5 g/dl ($n=29,669$; $P<0.001$). (C) Hgb > 11.5 g/dl ($n=30,344$; $P<0.001$).

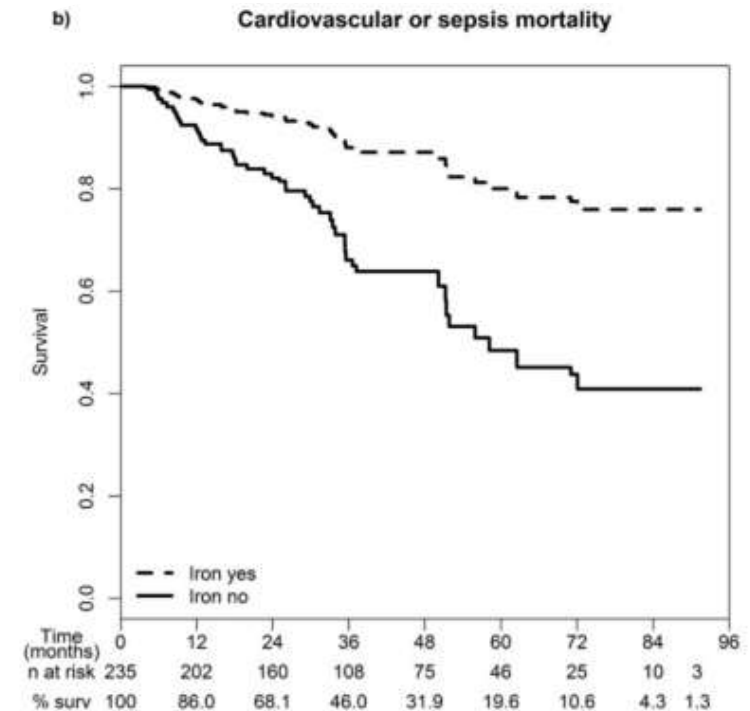
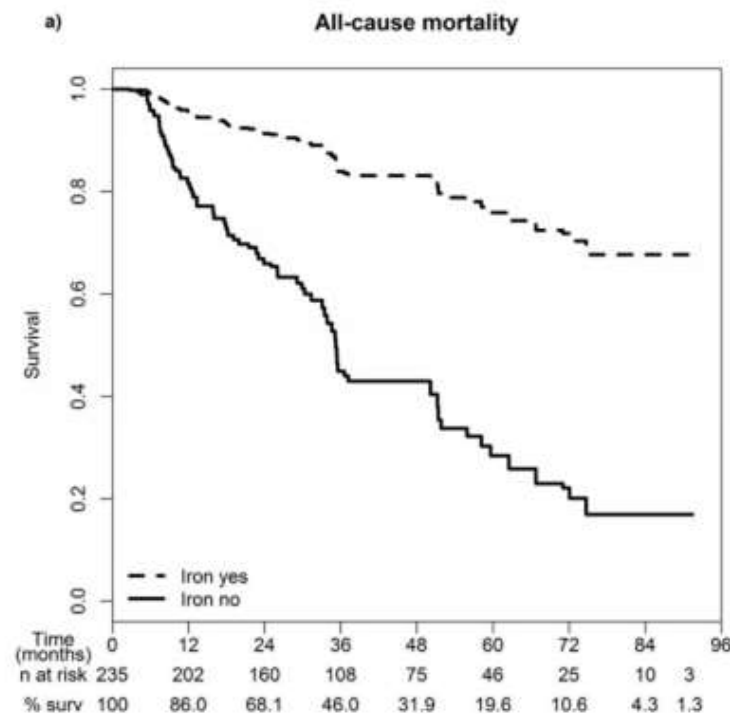
Средние дозы рчЭПО в зависимости от способа введения п/к или в/в (по данным CPM Project и USRDS)



- Выживаемость и железо
- Маркеры обмена
- Риски назначения

ЖЕЛЕЗО

Как правило назначение препаратов железа ассоциируется с улучшением выживаемости



Zitt E, Sturm G, Kronenberg F, et al. Iron Supplementation and Mortality in Incident Dialysis Patients: An Observational Study. Pantopoulos K, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e114144. doi:10.1371/journal.pone.0114144.

Проспективное 10 летнее наблюдение (n=1774)

BMC Nephrology



Research article

Open Access

The importance of iron in long-term survival of maintenance hemodialysis patients treated with epoetin-alfa and intravenous iron: analysis of 9.5 years of prospectively collected data

Victor E Pollak*¹, Jonathan A Lorch², Rakesh Shukla³ and Supriya Satwah³

Address: ¹MIQS Inc., 2100 Central Avenue, Suite 201, Boulder, Colorado 80301, USA, ²The Rogosin Institute, 505 East 70th Street, New York, NY 10021, USA and ³Department of Environmental Health, University of Cincinnati, 3223 Eden Avenue, Cincinnati, Ohio 45267-005, USA

Email: Victor E Pollak* - vpollak@miqs.com; Jonathan A Lorch - jol2011@nyp.org; Rakesh Shukla - shuklar@ucmail.uc.edu; Supriya Satwah - supriya.satwah@gmail.com

* Corresponding author

Published: 26 February 2009

Received: 24 September 2008

BMC Nephrology 2009, **10**:6 doi:10.1186/1471-2369-10-6

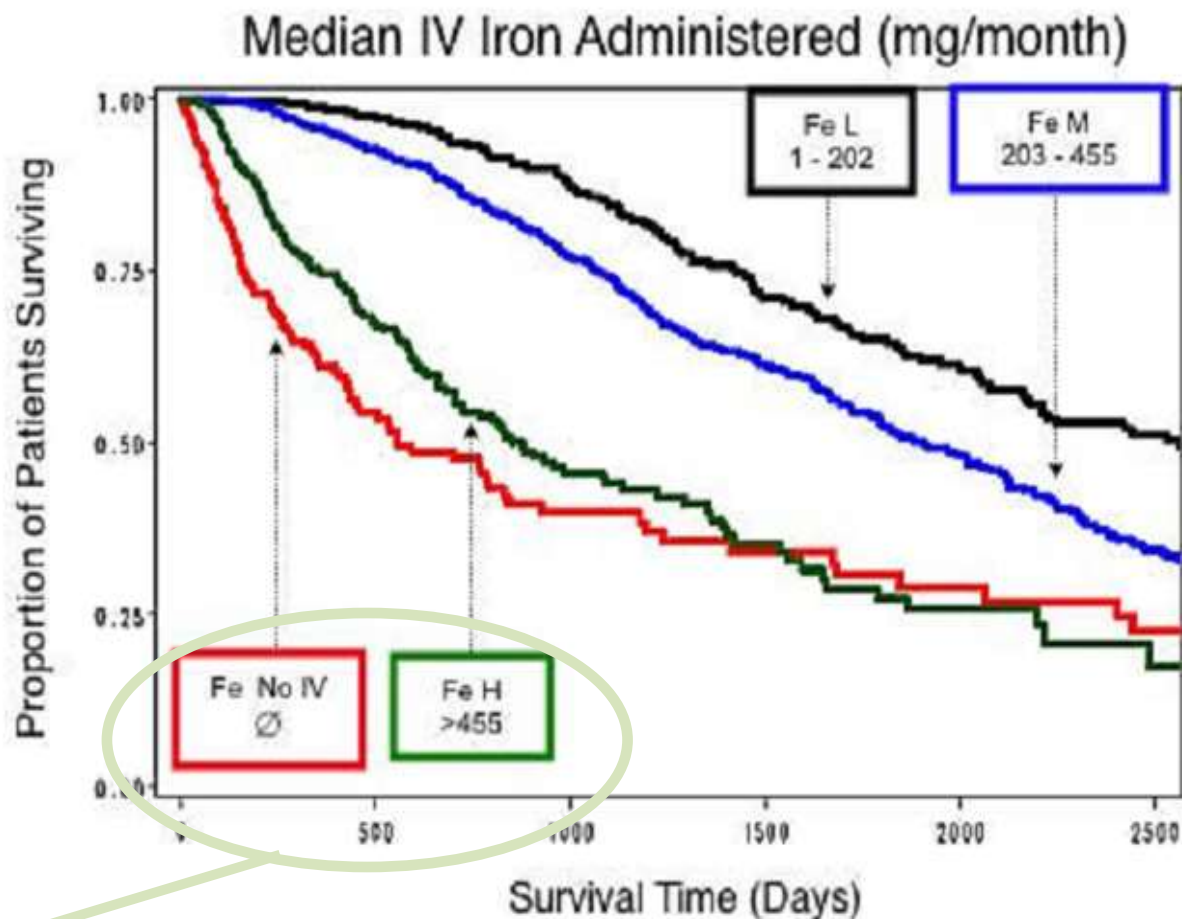
Accepted: 26 February 2009

This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2369/10/6>

© 2009 Pollak et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

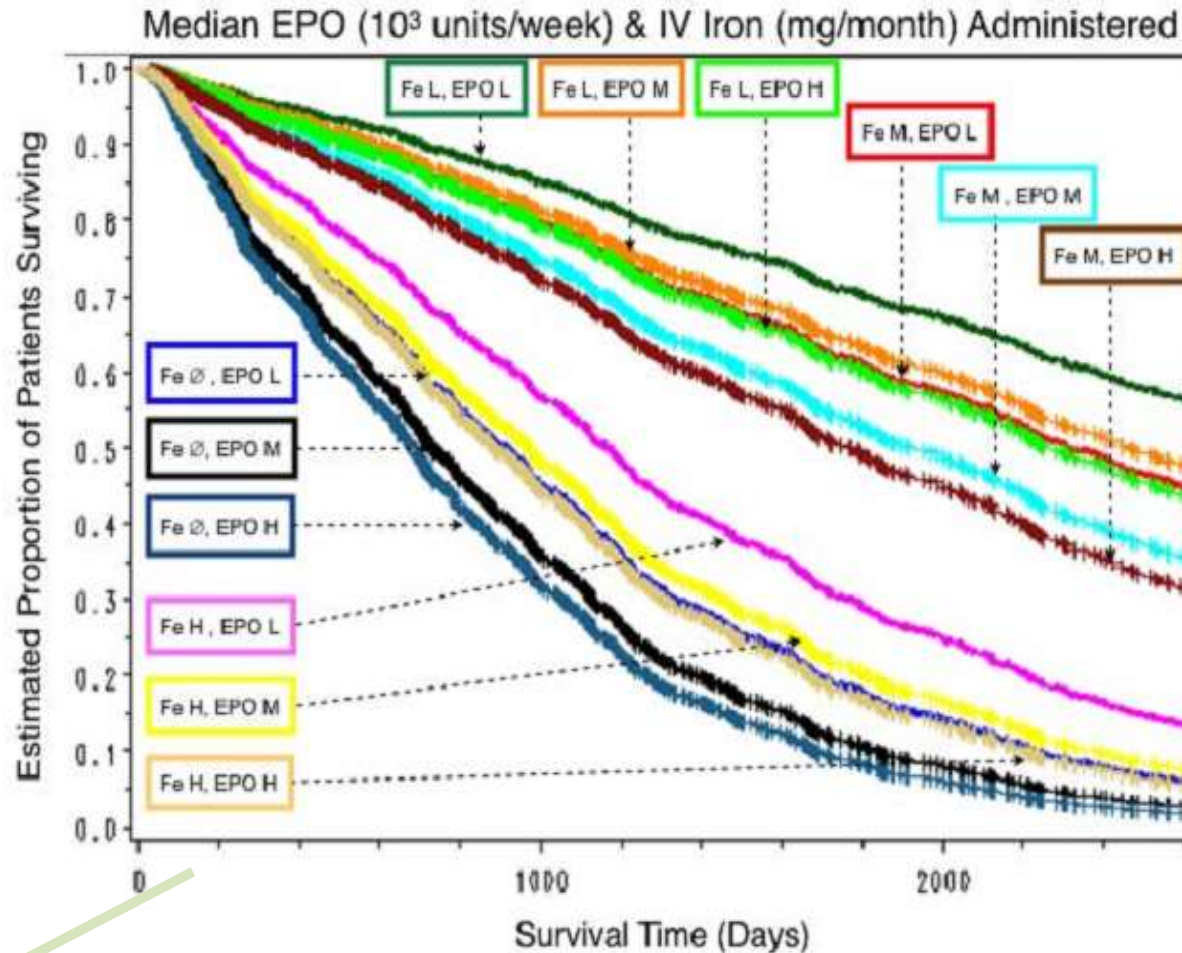
Выживаемость и дозы железа



Pollak VE и др. *BMC Nephrology*. 2009;10:6.

Отсутствие назначений препаратов железа и их максимальные дозы ассоциировались с наихудшей выживаемостью

Выживаемость: дозы железа и ЭСП



Pollak VE и др. *BMC Nephrology*. 2009;10:6.

Отсутствие назначений препаратов железа и максимальные дозы ассоциировались с наихудшей выживаемостью

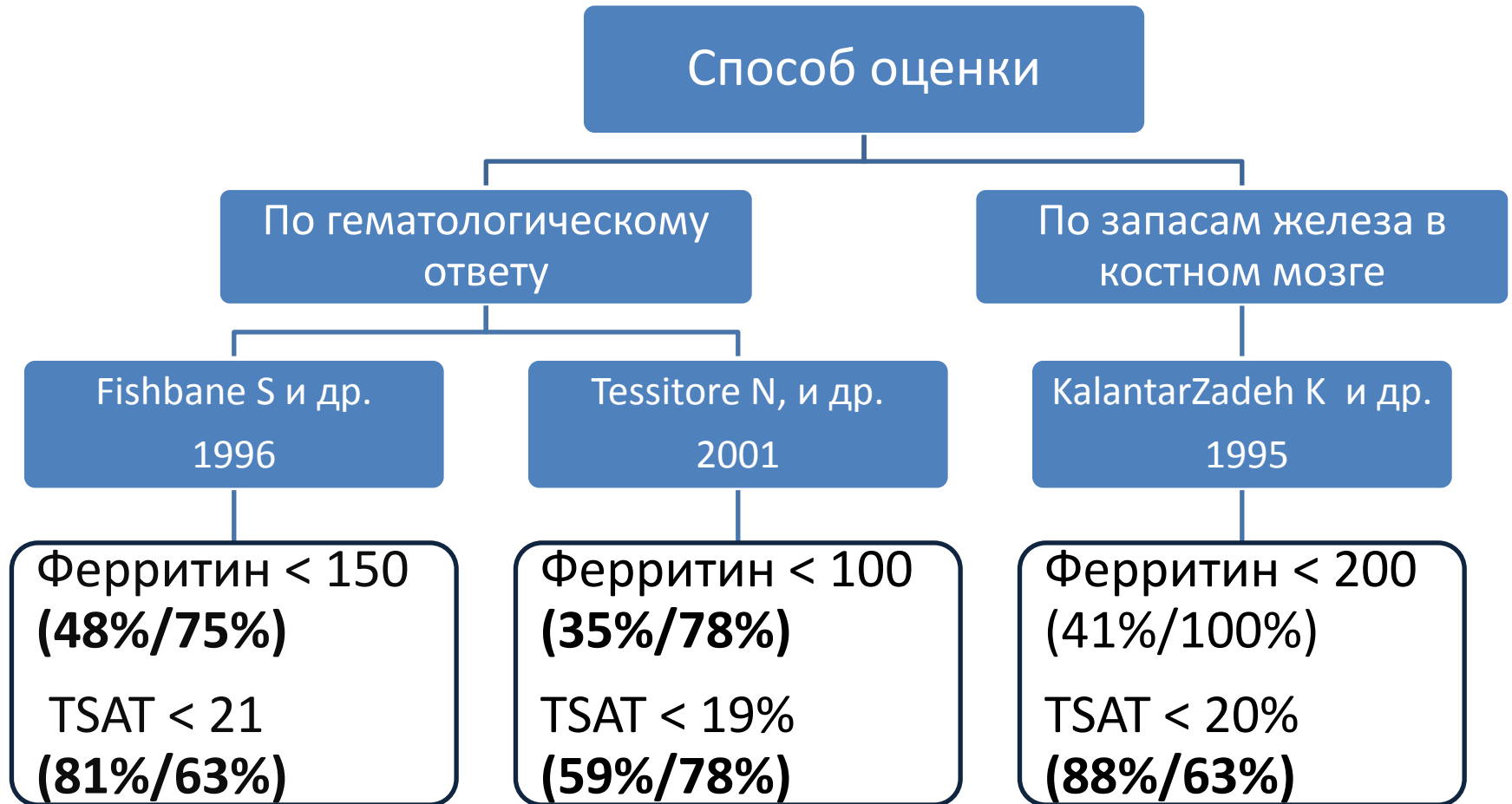
Средние дозы декстрана железа (мг/нед) в исследовании NHST (1998)

группа	Живые	Умершие	p
Нормальный гематокрит	152±150	214±190	<0.001
Низкий гематокрит	119±133	145±179	0.36

В группе с нормальным гематокритом в/в назначение препаратов железа последние 6 мес. повышало риск смерти в **2,6** раза

МАРКЕРЫ ДОСТУПНОСТИ И ЗАПАСОВ ЖЕЛЕЗА

Низкие чувствительность и специфичность стандартных маркеров



Показания к терапии препаратами железа у пациентов ХБП5д, получающих рчЭПО

Руководство		Показания к началу		Показания к отмене	
		Ферритин	TSAT	Ферритин	TSAT
KDIGO 2012	①	<500	<30%	≥500	≥30%
KDOQI 2013	②	<500	<30%	нет	
ERBP 2013	③	<300	<30	≥500	≥30%
РДО, НОНР 2014	③	<300	<30	≥500	≥30%
NICE 2015	③	<100	<20%	≥800	

- ① Есть показания и противопоказания
- ② Есть только показание
- ③ Есть показание, целевой диапазон и противопоказание

Риск смерти в зависимости от показателей обмена железа (n=131123)

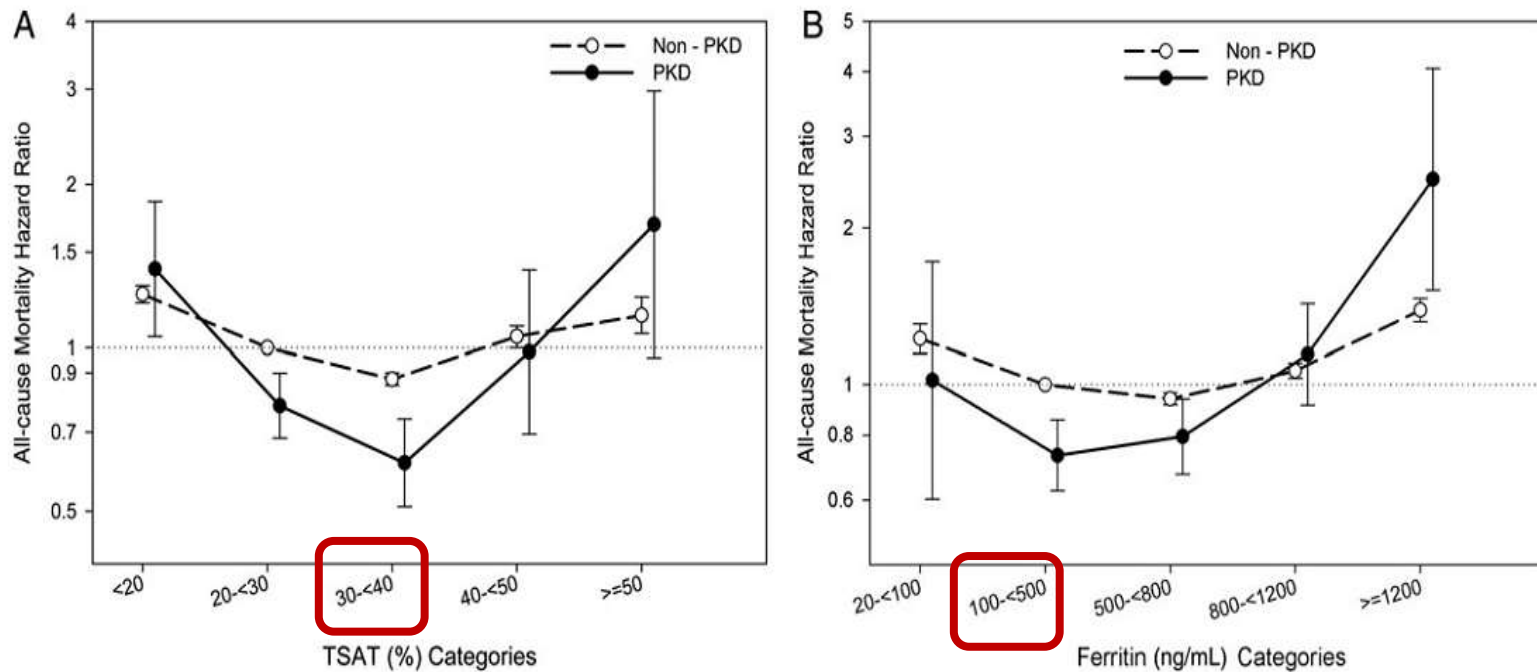


FIGURE 4: Comparing the hazard ratio of mortality between MHD patients with and without polycystic kidney disease across the TSAT categories (A) and ferritin categories (B) using time-averaged cox regression analyses in a fully adjusted model.

Ответ на в/в железо у пациентов с низким TSAT и высоким ферритином (DRIVE) Study

Table 3. Hematologic, chemical, and iron indices and rate of responders in treatment groups^a

Parameter	Control ^b (n = 65)			Intravenous Iron ^b (n = 64)			P ^c
	Baseline	Final	CFB	Baseline	Final	CFB	
Hemoglobin (g/dl)	10.2 ± 0.7	11.3 ± 1.4	1.1 ± 1.4 ^f	10.4 ± 0.8	11.9 ± 1.3	1.6 ± 1.3 ^f	0.028
Responders ^d (%)		29.2			46.9		0.041
CHr ^e (pg)	31.0 ± 2.8	30.2 ± 2.8	-0.9 ± 1.6 ^f	31.4 ± 2.7	31.4 ± 2.5	0.0 ± 2.2	0.011
Serum ferritin (ng/ml)	765 ± 193	591 ± 274	-174 ± 225 ^f	759 ± 190	929 ± 297	173 ± 272 ^f	<0.001
TSAT (%)	19.0 ± 4.1	21.1 ± 5.8	1.8 ± 5.2 ^f	18.2 ± 4.2	25.6 ± 7.6	7.5 ± 7.4 ^f	<0.001

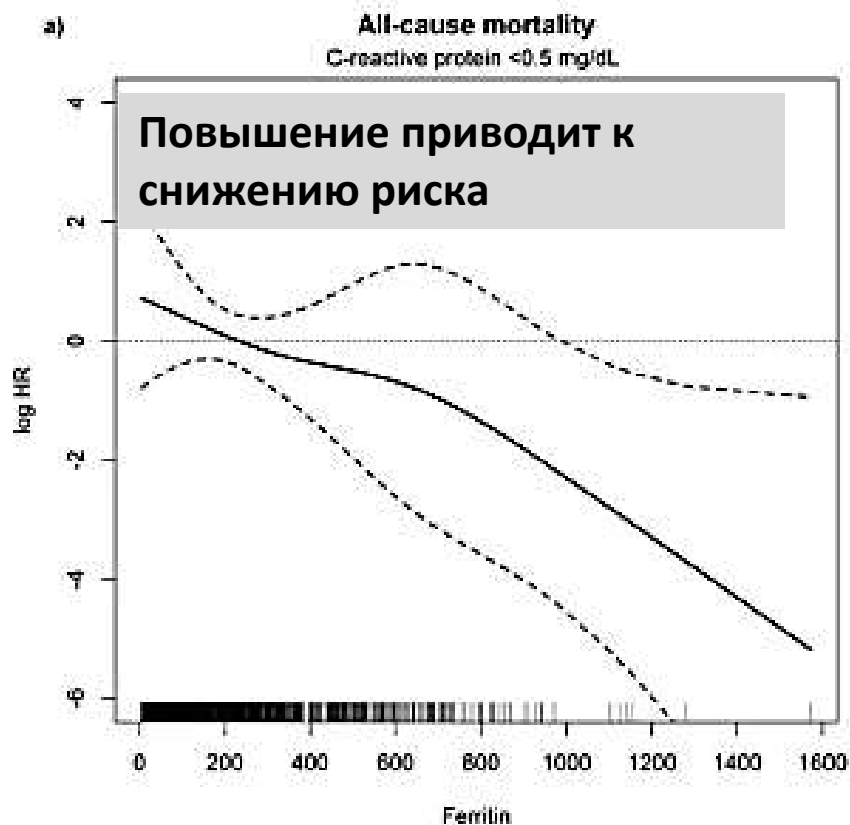
Table 4. Baseline and final iron studies by ferritin stratum

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

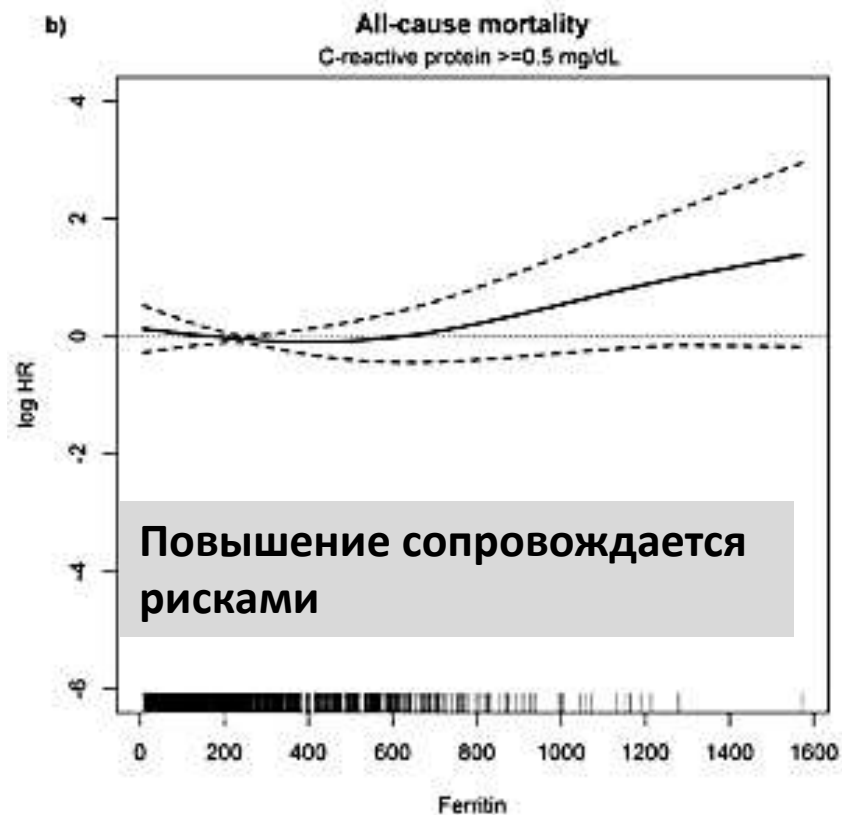
Победа любой ценой?

Взаимосвязь ферритина и летальности в зависимости от признаков воспаления

CRP < 0,5 мг/дл



CRP ≥ 0,5 мг/дл



Реакция гепсидина на терапию железом и пациентов на додиализных стадиях ХБП: анализ исследования FIND-CKD

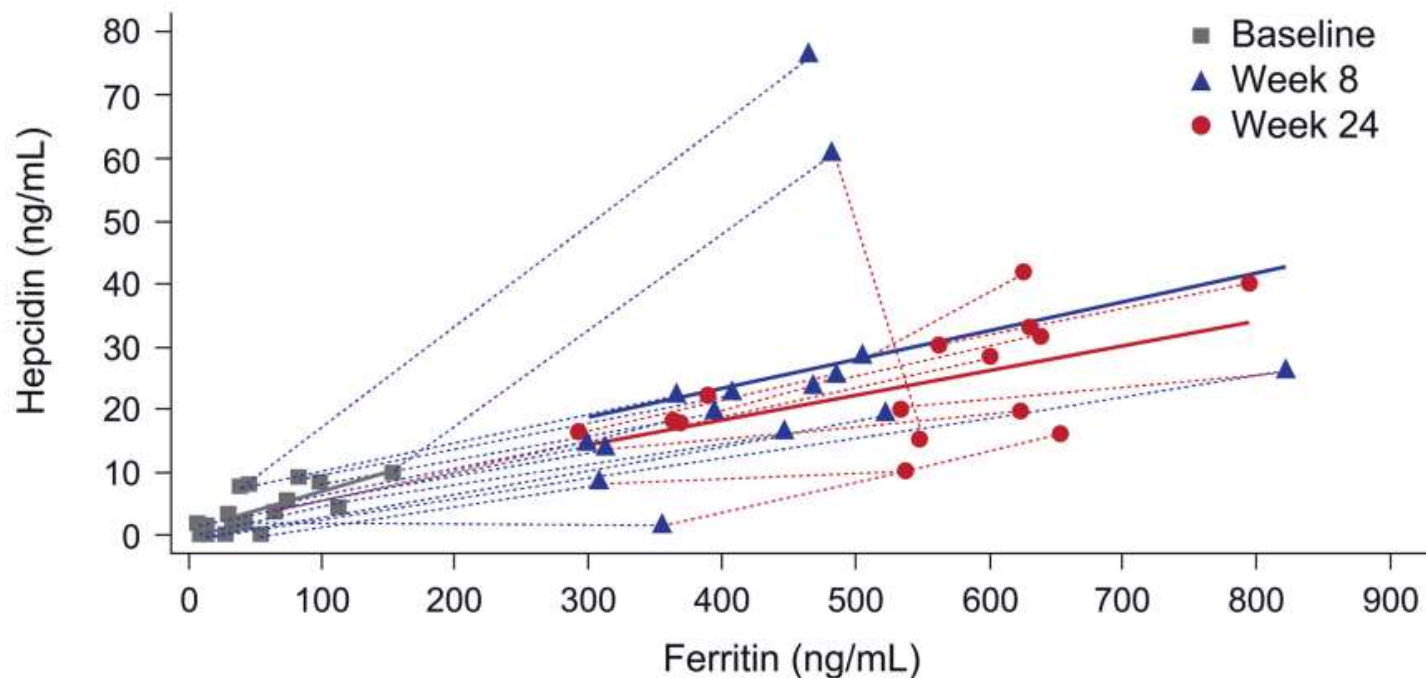


Fig 5. Correlation between hepcidin levels and ferritin level at baseline, week 8 and week 24 for patients in the high ferritin FCM group (n = 17). Only values with the same sample date, and obtained prior to the start of alternative anemia therapy, are included.

Correlation between hepcidin levels and ferritin level at baseline, week 8 and week 24 for patients in the high ferritin FCM group (n = 17). Only values with the same sample date, and obtained prior to the start of alternative anemia therapy, are included. Quadratic regression line. Shaded areas represent 95% confidence interval. (c) Hb level at study endpoint. to the start of alternative anemia therapy. the regression line.

Сила действия равна силе противодействия:
Чем больше повышаешь **ФЕРРИТИН** – тем
больше всем мешает **ГЕПСИДИН**

Повторная Оценка Биомаркеров Железа для Прогнозирования Перегрузки Железом: Исследование MRI

Guy Rostoker^{1*}, Mireille Griuncelli¹, Christelle Lorida¹, Théophile Magna¹,
Gabrielle Machado², Gilles Drahi³, Hervé Dahan³, Philippe Janklewicz³, Yves Cohen³

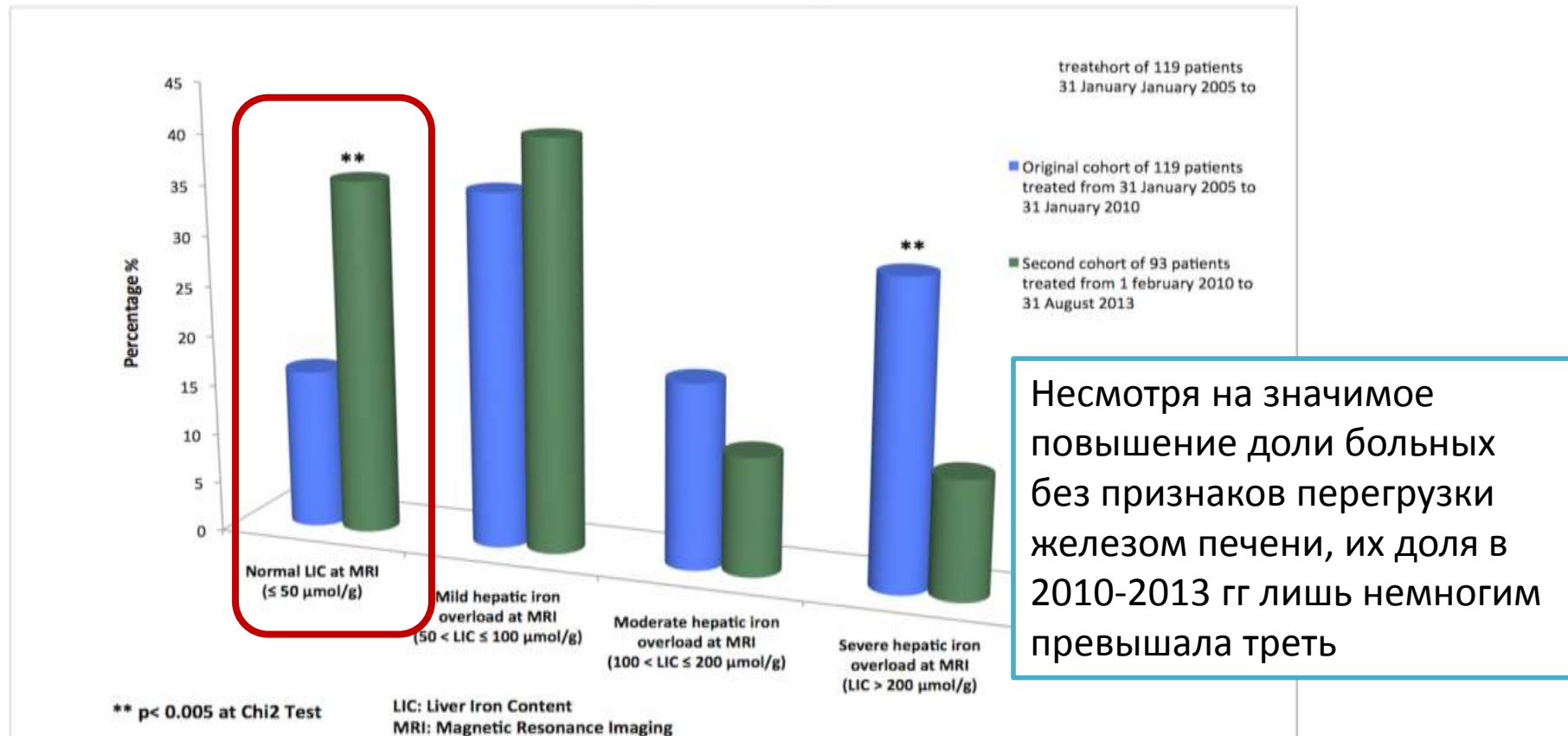


Fig 2. Histogram of liver iron content measured by quantitative MRI in two cohorts of hemodialysis patients treated with different ferritin and transferrin saturation targets for iron repletion.

Предикторы перегрузки железом

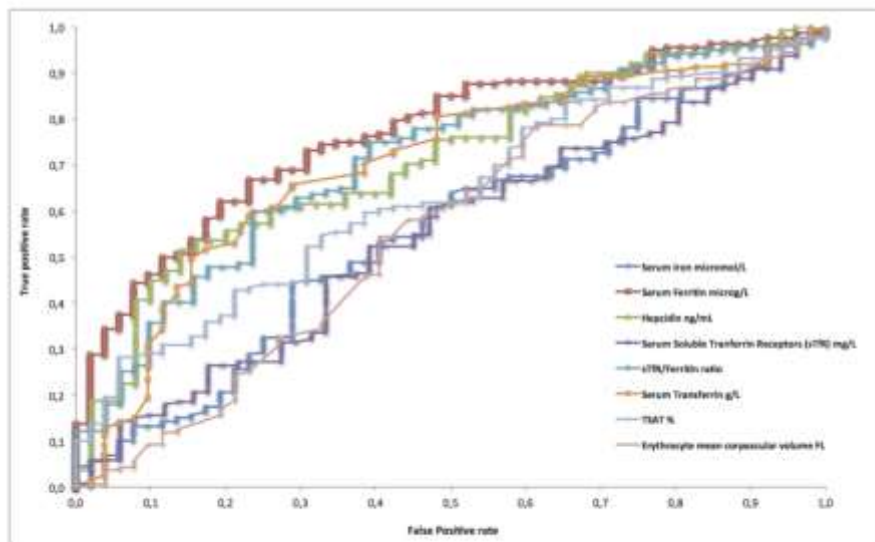


Fig 4. ROC curves of iron biomarkers for predicting iron overload (LIC > 50 µmol/g) in 212 hemodialysis patients studied by quantitative hepatic MRI.

Лучшие дискриминантные свойства у **ферритина**:

- **160 µg/L** - легкая перегрузка (LIC > 50 µmol/g)
- **290 µg/L** –тяжелая перегрузка (LIC > 200 µmol/g)

Rostoker G, и др. PLoS ONE 10(7)

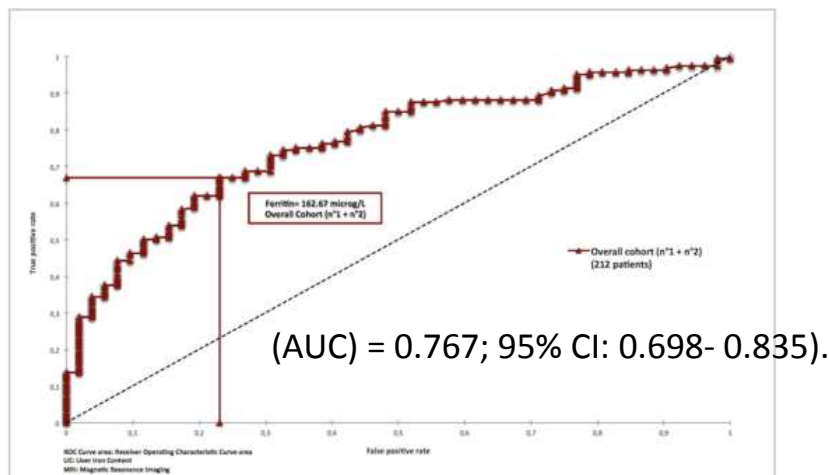


Figure 5a: ROC curve analysis of serum ferritin for predicting iron overload at a cutoff of LIC > 50 micromol/g in the overall cohort of 212 hemodialysis patients studied by quantitative hepatic MRI

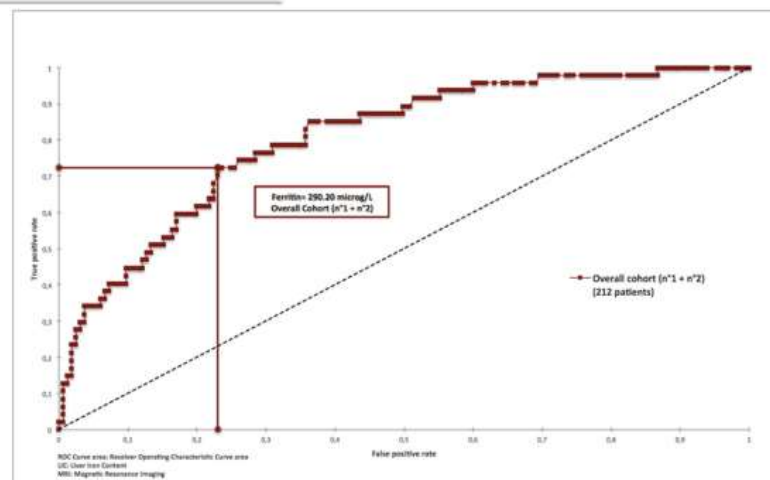
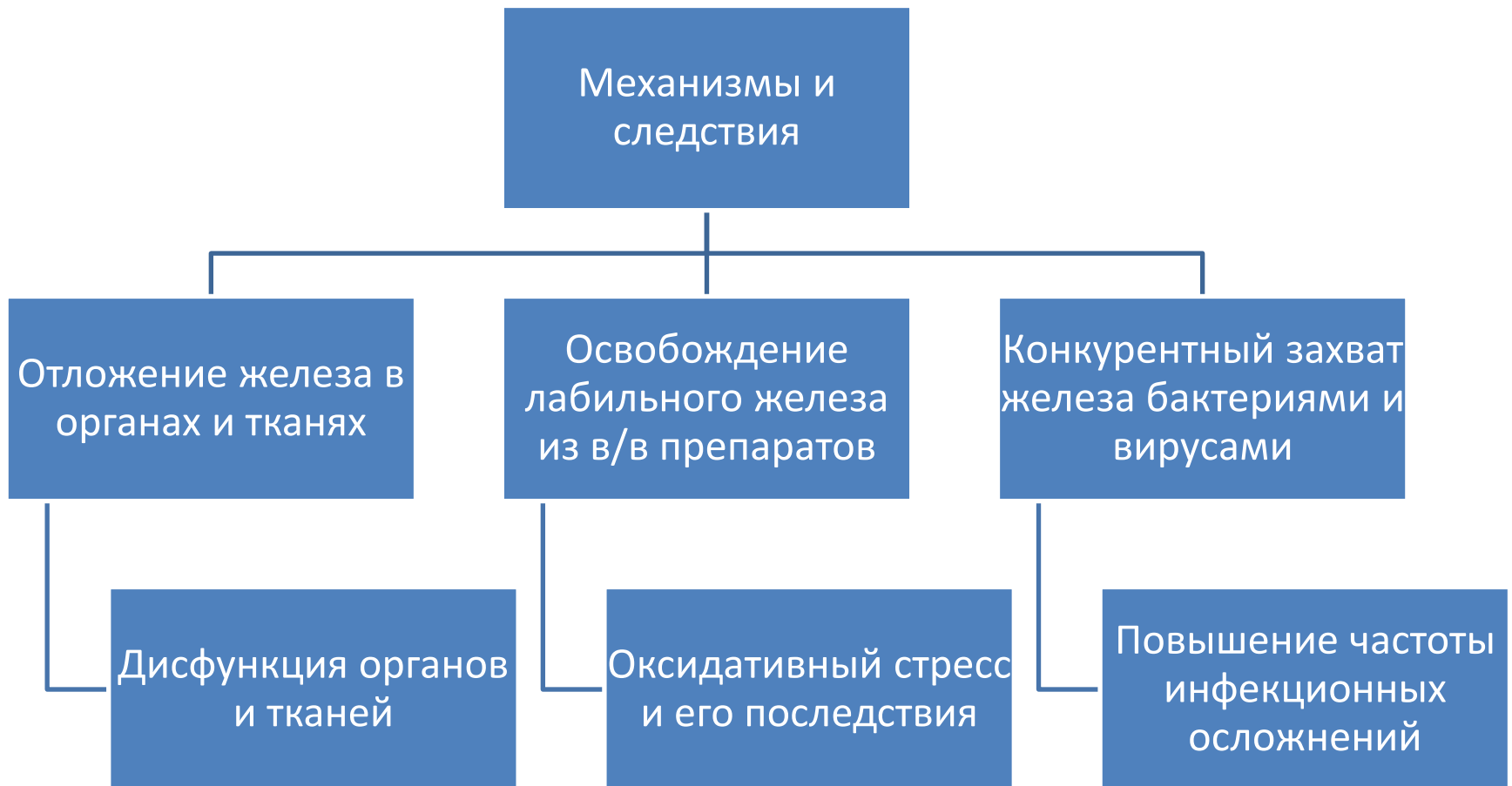


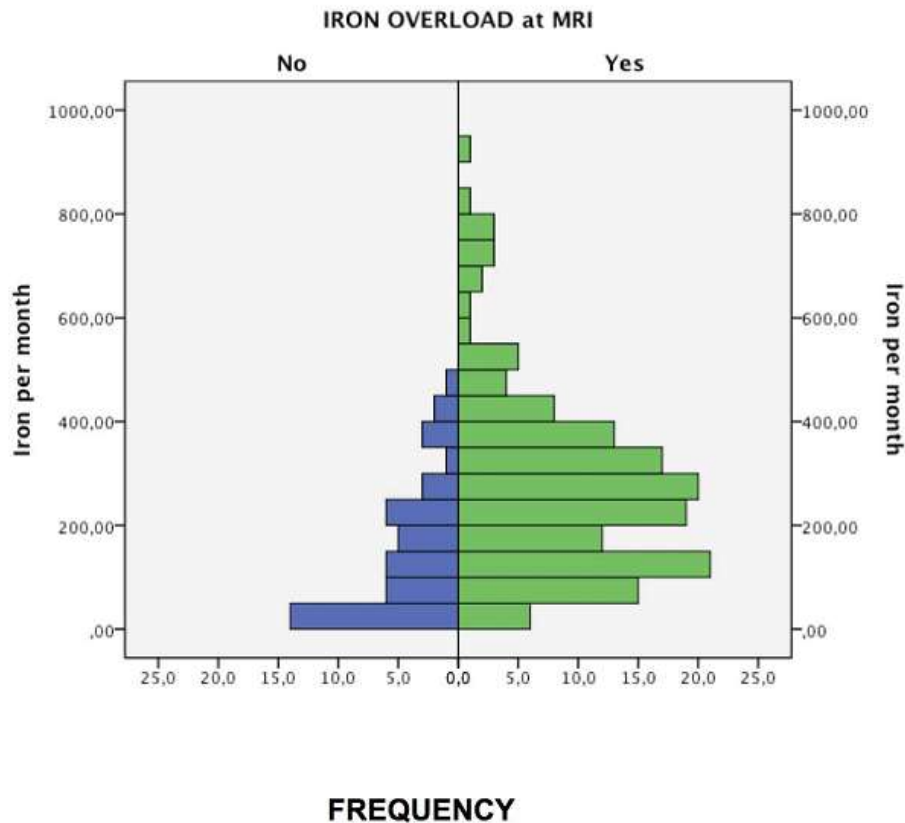
Figure 5b: ROC curve analysis of serum ferritin for predicting iron overload at a cutoff of LIC > 200 micromol/g in the overall cohort of 212 hemodialysis patients studied by quantitative hepatic MRI

РИСКИ АССОЦИИРУЕМЫЕ С ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА

Механизмы рисков и следствия при введении препаратов железа



Частота выявления перегрузки железом по данным МРТ печени



Превышение месячной нормы в 250 мг парэнтерального железа сопровождается статистически значимыми признаками перегрузки железом печени (по данным МРТ)

V/V Ferric Chloride Hexahydrate индуцирует эндотелиальную дисфункцию и повышает риск сердечно-сосудистых событий у диализных пациентов

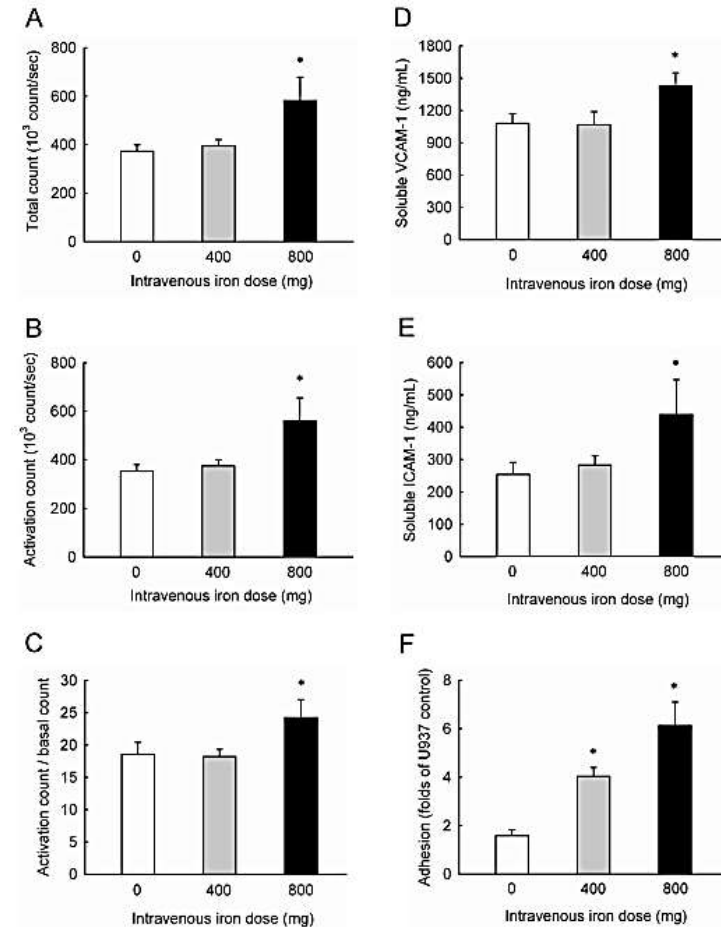
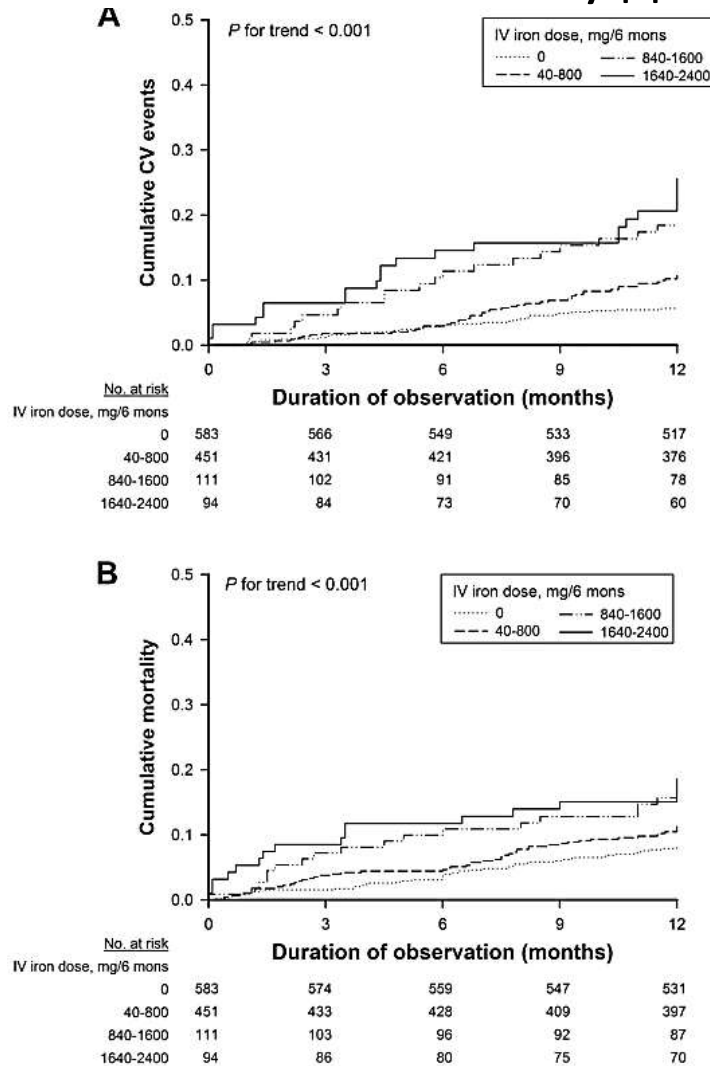
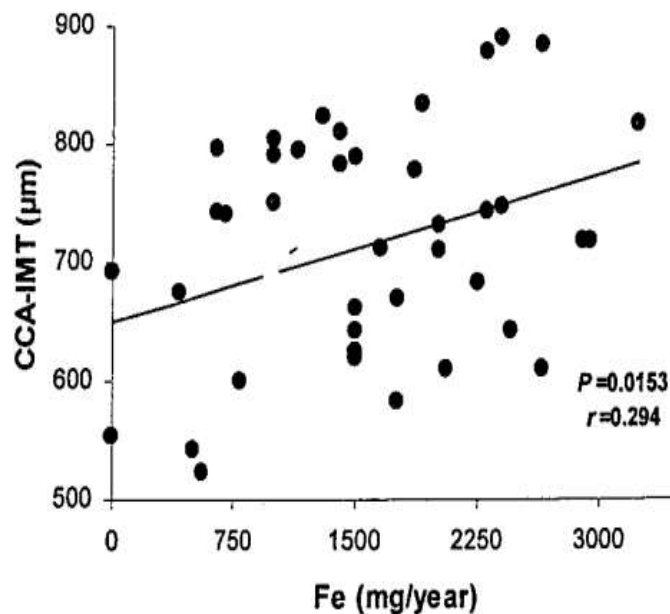
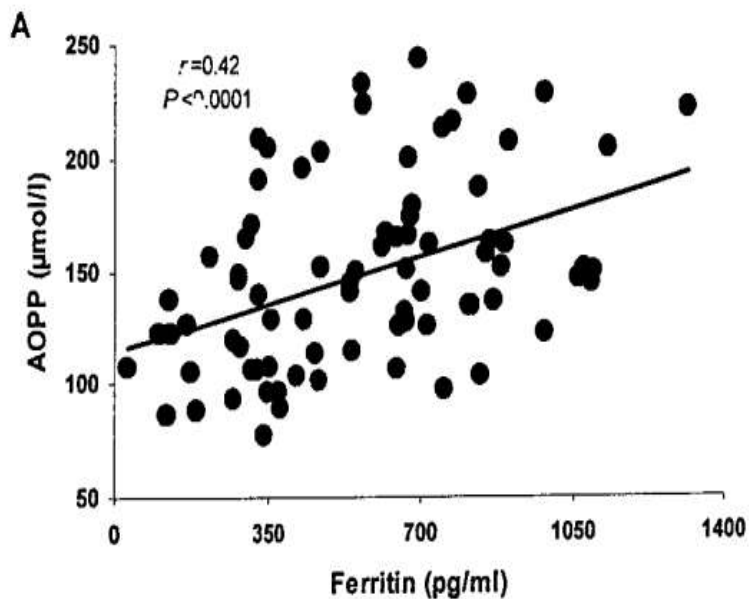


Figure 2. IV iron significantly increased superoxide production and endothelial damage *in vivo*. Total (A) and activated (B) intracellular production of superoxide, the ratio of activated to total superoxide (C) in circulating MNCs, plasma levels of VCAM-1 (D) and ICAM-1 (E), and endothelial adhesiveness of circulating MNCs (F) in hemodialysis patients. All patients were randomly allocated into 3 groups according to the IV Atofer iron doses of 0 mg ($n = 20$), 400 mg ($n = 20$), and 800 mg ($n = 20$). * $P < 0.05$ compared with patients not receiving IV iron therapy. Abbreviations: ICAM-1, intracellular cell adhesion molecule-1; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1. doi:10.1371/journal.pone.0050295.g002

Терапия железом, конечные продукты окисления белков (АОРР) и толщина интима-медиа сонной артерии (ССА-ІМТ) при тХПН



Разные препараты разные эффекты: Эффект препаратов железа (в/в) на внутриклеточную генерацию лимфоцитами реактивных форм кислорода

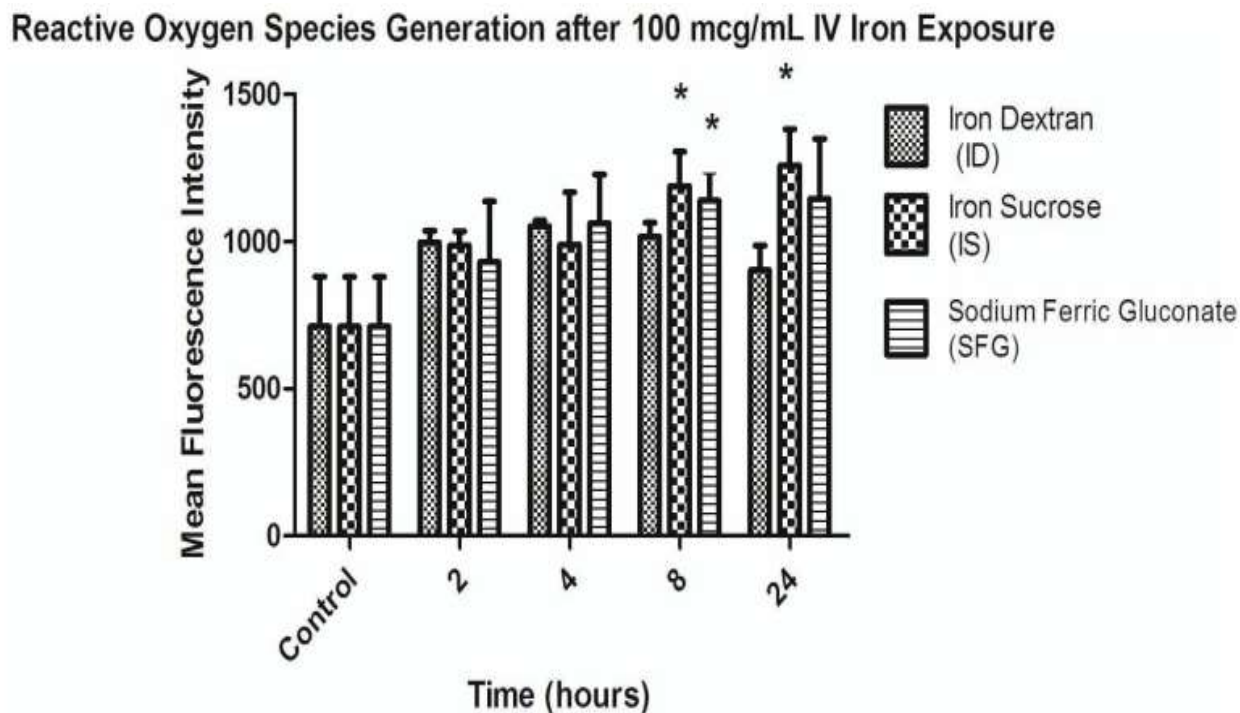


Figure 1 Data are presented as mean \pm SD change in MFI for iron dextran (ID), iron sucrose (IS) and sodium ferric gluconate (SFG) versus control at 2, 4, 8 and 24 hours. * $p < 0.05$ vs. control. Controls represent untreated cells for each individual iron product experiments.

Разные препараты – разные свойства: The Labile Side of Iron Supplementation in CKD

Table 1. Selected properties of polymeric iron preparations

Iron Preparation	LMW Iron Dextran (INFeD® USA; Cosmofer® Europe)	HMW Iron Dextran (Dexferrum®)	Iron Sucrose (Venofer®)	Sodium Ferric Gluconate (Ferrlecit®)	Ferumoxytol (Feraheme®)	Ferric Carboxymaltose (Ferinject®)	Iron Isomaltoside 1000 (Monofer®) ^a
Potential for LI release	++	++	+++	+++	±	±	±
Maximum approved dose	100 mg IV push	100 mg IV push	100–200 mg IV over 2–5 min	125 mg IV over 2–5 min	510 mg IV over 1 min	750 mg IV push/infusion over 15 min	100–200 mg IV bolus or 1000 mg by infusion over 1 h

LI, labile iron; LMW, low molecular weight; HMW, high molecular weight.

^aNot available in the United States.

Потенциал освобождения лабильного железа

Болюс или поддерживающая терапия в/в препаратами железа: риск инфекционных осложнений у пациентов на гемодиализе

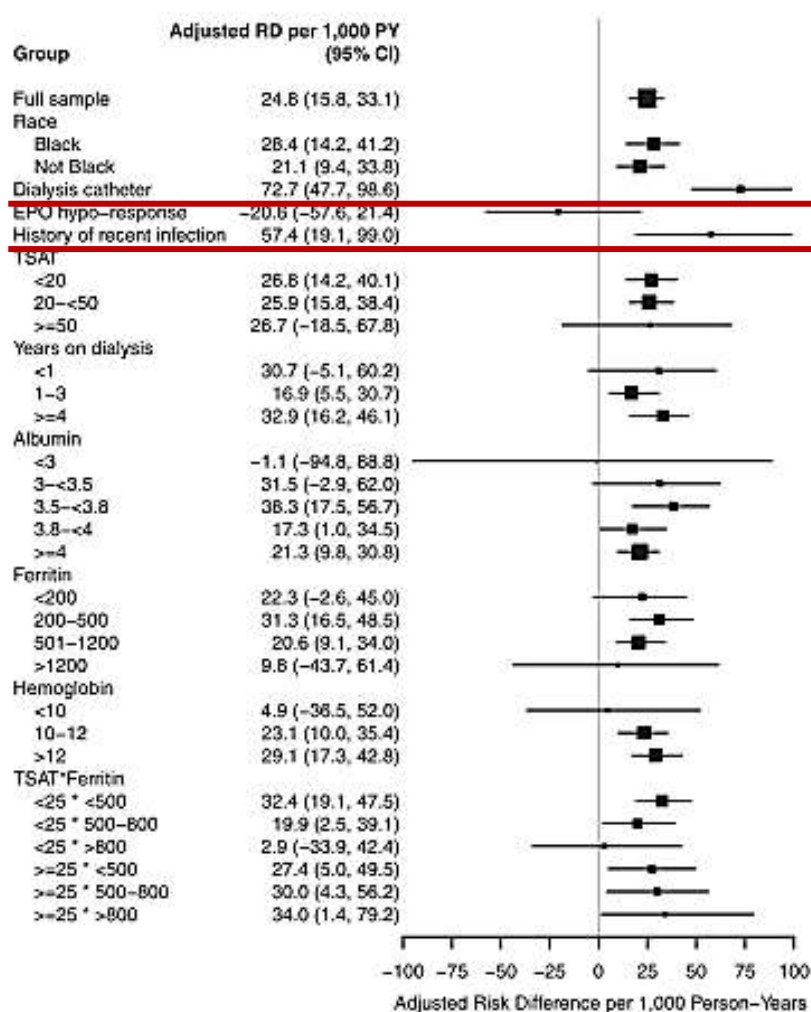


Figure 2. The infection-related hospitalization risk associated with bolus dosing was particularly large among patients with a central venous dialysis catheter and also among patients with a history of a recent infection. Risk differences of infection-related hospitalization for bolus versus maintenance dosing across patient subgroups.

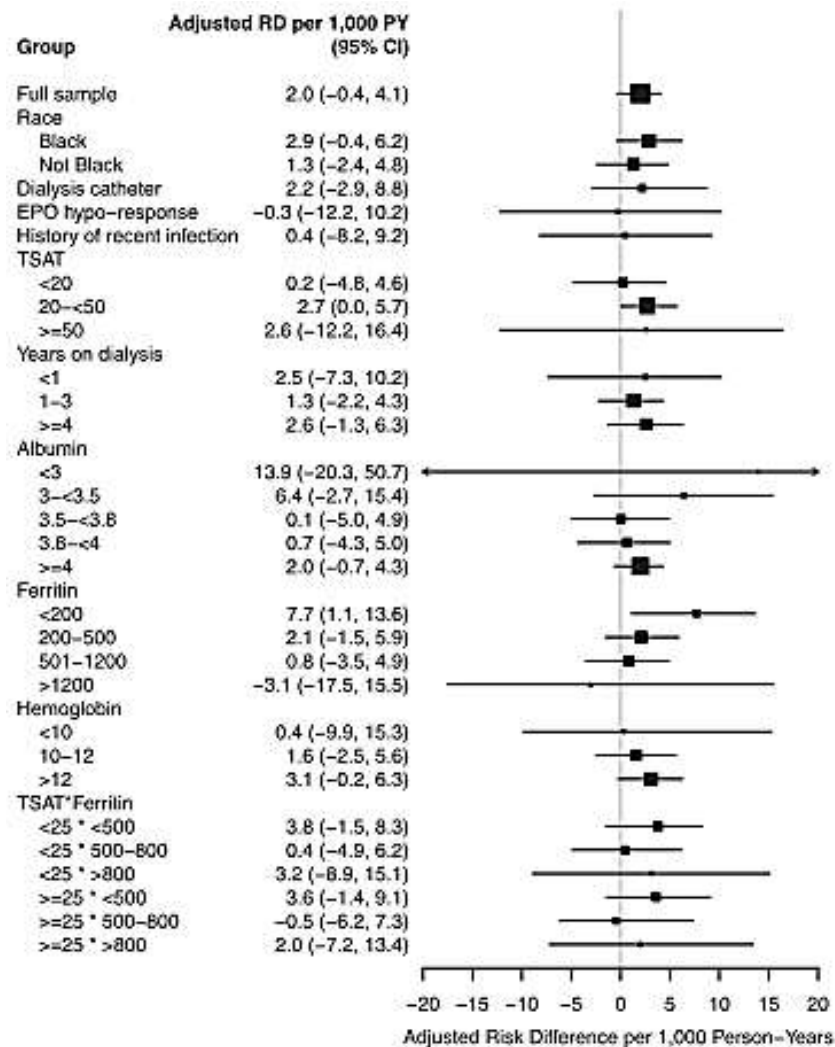


Figure 3. Infection-related mortality risk was generally increased among patients receiving bolus dosing. Risk differences of infection-related mortality for bolus versus maintenance dosing across patient subgroups.

**ПЕРСПЕКТИВЫ ОСЛОЖНЕНИЙ
ПЕРСПЕКТИВНЫХ СТИМУЛЯТОРОВ
ЭРИТРОПОЭЗА**

Классификация стимуляторов эритропоэза

Экзогенные стимуляторы рецепторов ЭПО

Эпоэтин и аналоги

ЭПО - миметики

Стимуляторы эндогенного ЭПО

Ингибиторы пролил-гидроксилазы (фермент разрушающий HIF)

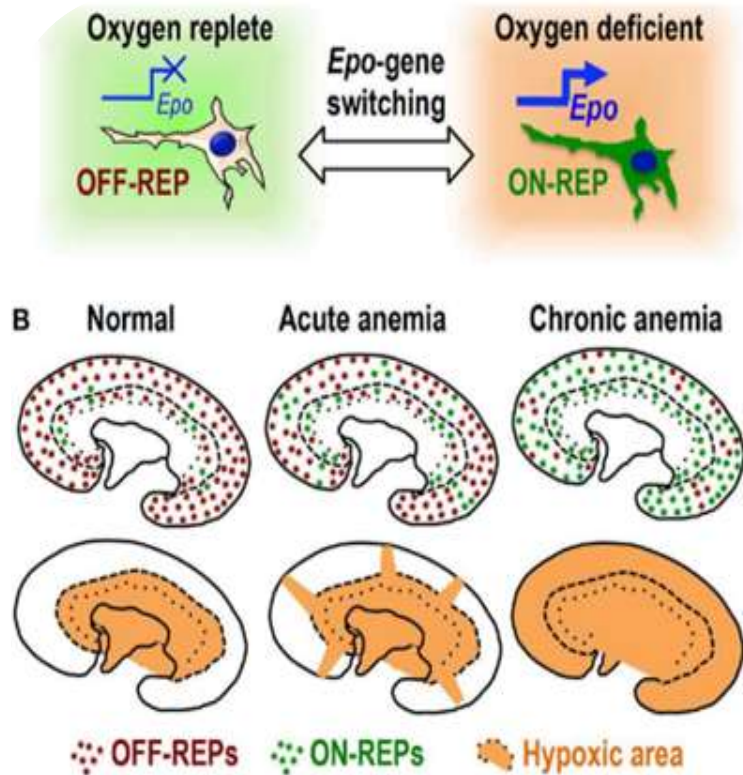
Ингибиторы GATA (фактор транскрипции, в т.ч. ингибирует транскрипцию ЭПО)

Агенты с другими механизмами действия

Анти-гепсидиновые препараты

Анти-активиновые препараты

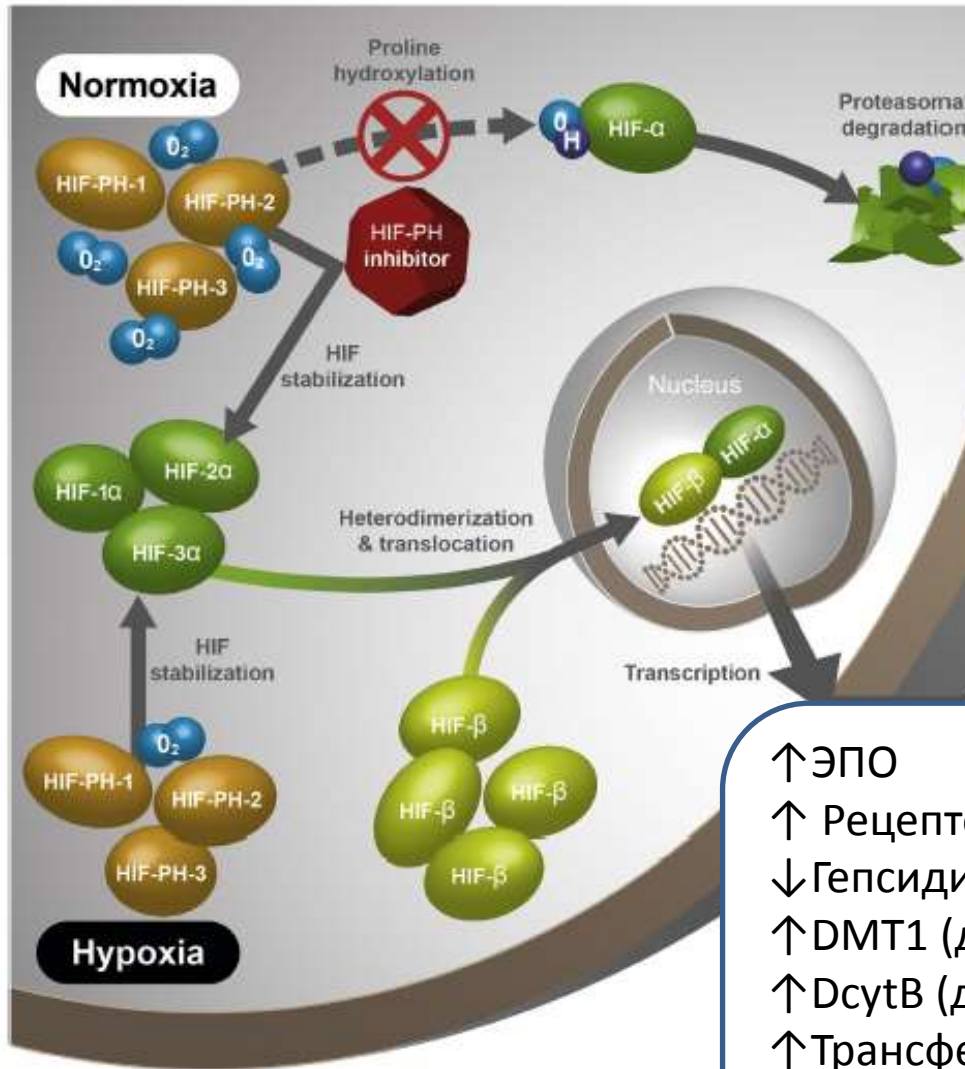
ЭПО продуцирующие клетки и гипоксия



1. При нормальной оксигенации число ЭПО продуцирующих клеток невелико, по локализации они ограничены глубокими участками кортикального и частично наружными участками медуллярного слоя
2. При гипоксии их число возрастает экспоненциально, они распространяются от глубоких кортикальных участков до почечной капсулы
3. При нефросклерозе потребность в кислороде падает, поэтому чувствительность к кислородной емкости крови снижается
- 4. Стабилизация HIF-1 α позволяет активировать «спящие» ЭПО продуцирующие клетки в этих условиях**

Поиск ЭПО продуцирующих клеток в свой время встретил ряд затруднений. Это было обусловлено тем, что их количество зависит от выраженности гипоксии и процессов нефросклероза, который развивается при ХБП.

HIF как регулятор эритропоэза



- ↑ЭПО
- ↑ Рецепторов ЭПО
- ↓ Гепсидин
- ↑DMT1 (дивалентный транспортер металлов)
- ↑DcytB (дуоденальный цитохром $Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$)
- ↑Трансферрин
- ↑Рецепторы к трансферрину
- ↑Церулоплазмин ($Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$)

Figure 1. Hypoxia-inducible factor (HIF) pathway. Abbreviations: DcytB, duodenal 1; EPO, erythropoietin; PH, prolyl hydroxylase.

HIF активатор каскада метастазирования новообразований и воспаления при ревматоидном артрите

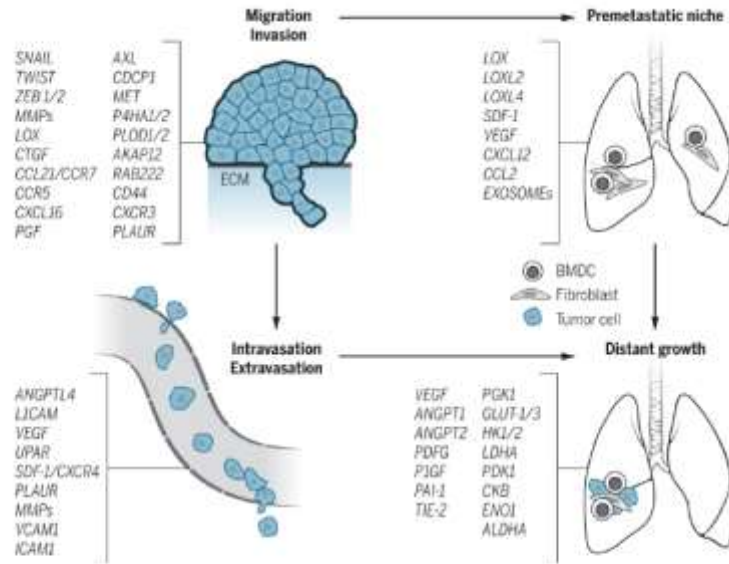
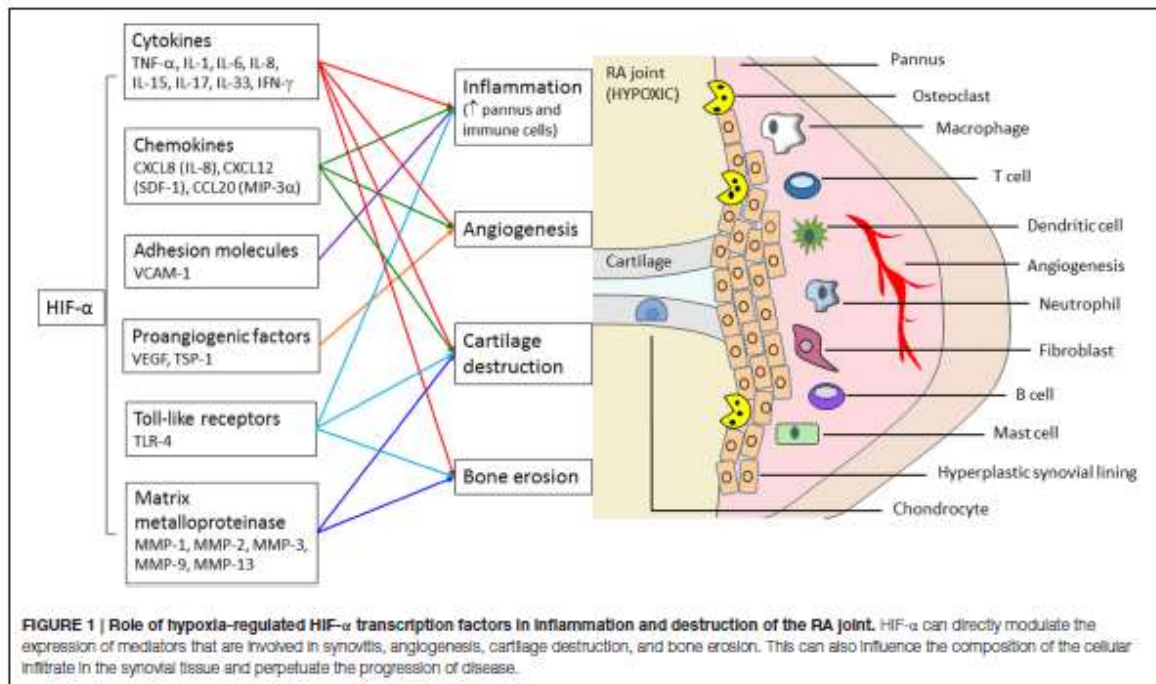
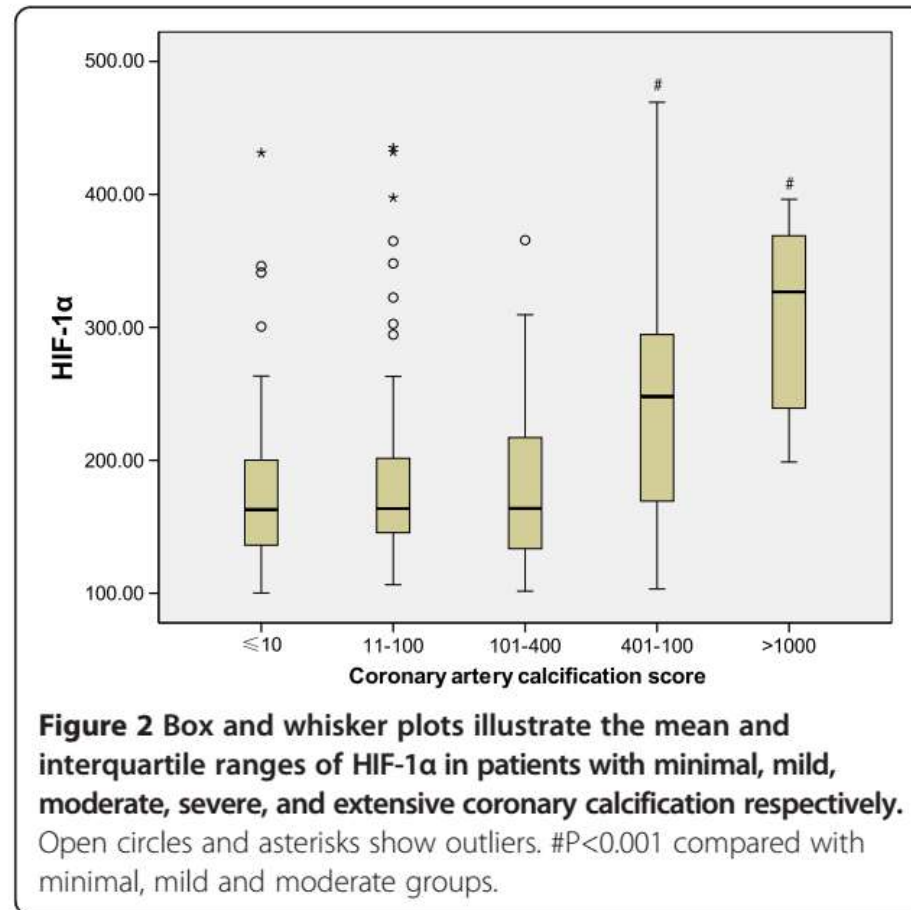


Fig. 2. HIF signaling regulates multiple steps within the metastatic cascade



Rankin and Giaccia Science. 2016 April 8; 352(6282): 175–180.
 Hua and Dias Frontiers in Pharmacology 2016 Volume 7 Article184

Взаимосвязь кальцификации коронарных сосудов и HIF-1 α у пациентов с СД 2 типа



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

Послесловие

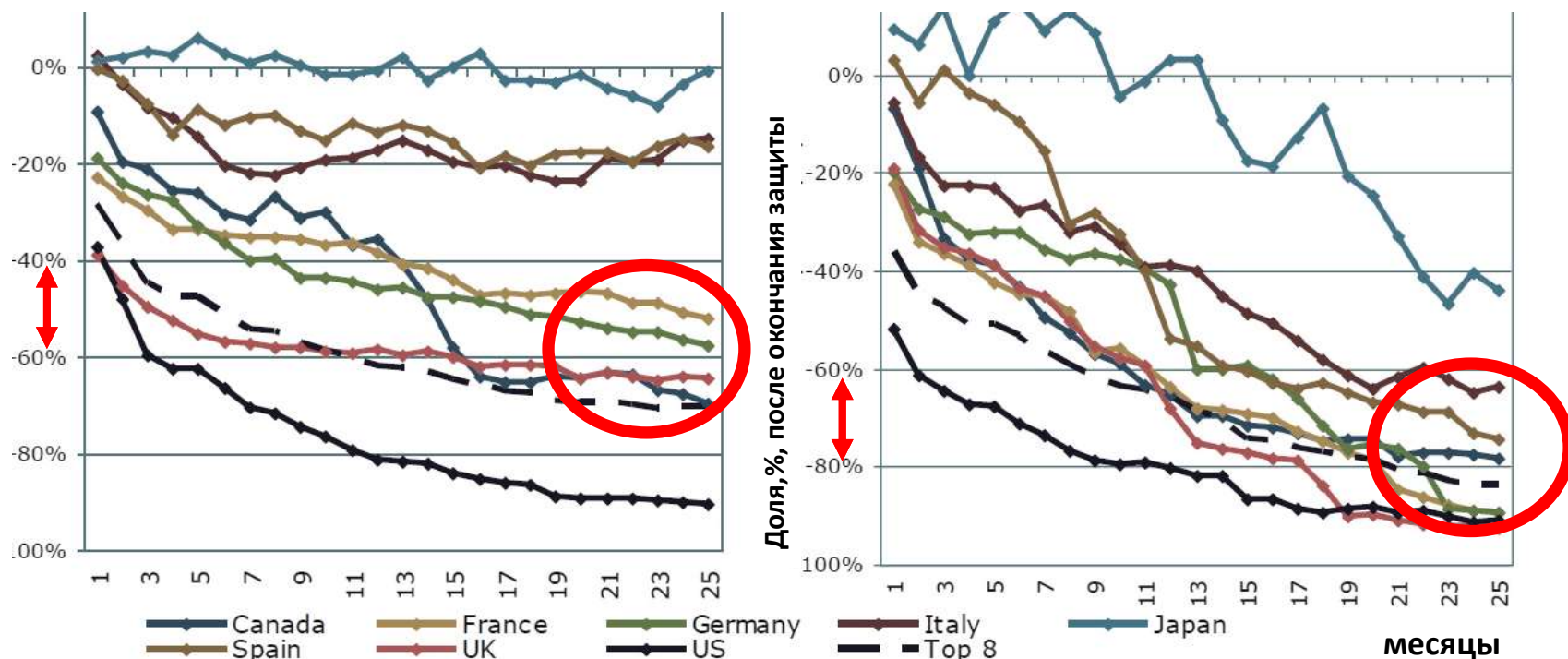
1. **Лучшее** есть враг хорошего (даже из лучших побуждений не нарушай инструкции к препарату, ничего хорошего не будет)
2. **Старый друг** – лучше **новых двух** (о безопасности рчЭПО – мы многое знаем)

Судьба оригинальных препаратов после окончания патентной защиты

2004-2006 гг

2007-2009 г

Динамика доли оригинальных препаратов среди идентичных МНН в разных странах



Оригинальные препараты все быстрее теряют долю рынка (за 2 года – на 60-80%), даже в странах, где ранее преобладали (Япония, Испания, Италия) – что говорит об активизации производства **воспроизведенных** препаратов