

«Лечение ренальной анемии – современные рекомендации и реальная клиническая практика»

Валерий Шило

Кафедра нефрологии ФПДО МГМСУ им. Евдокимова

Медицинский директор сети

диализных клиник Б. Браун Авитум в РФ

2015 Октябрь 30 Хабаровск



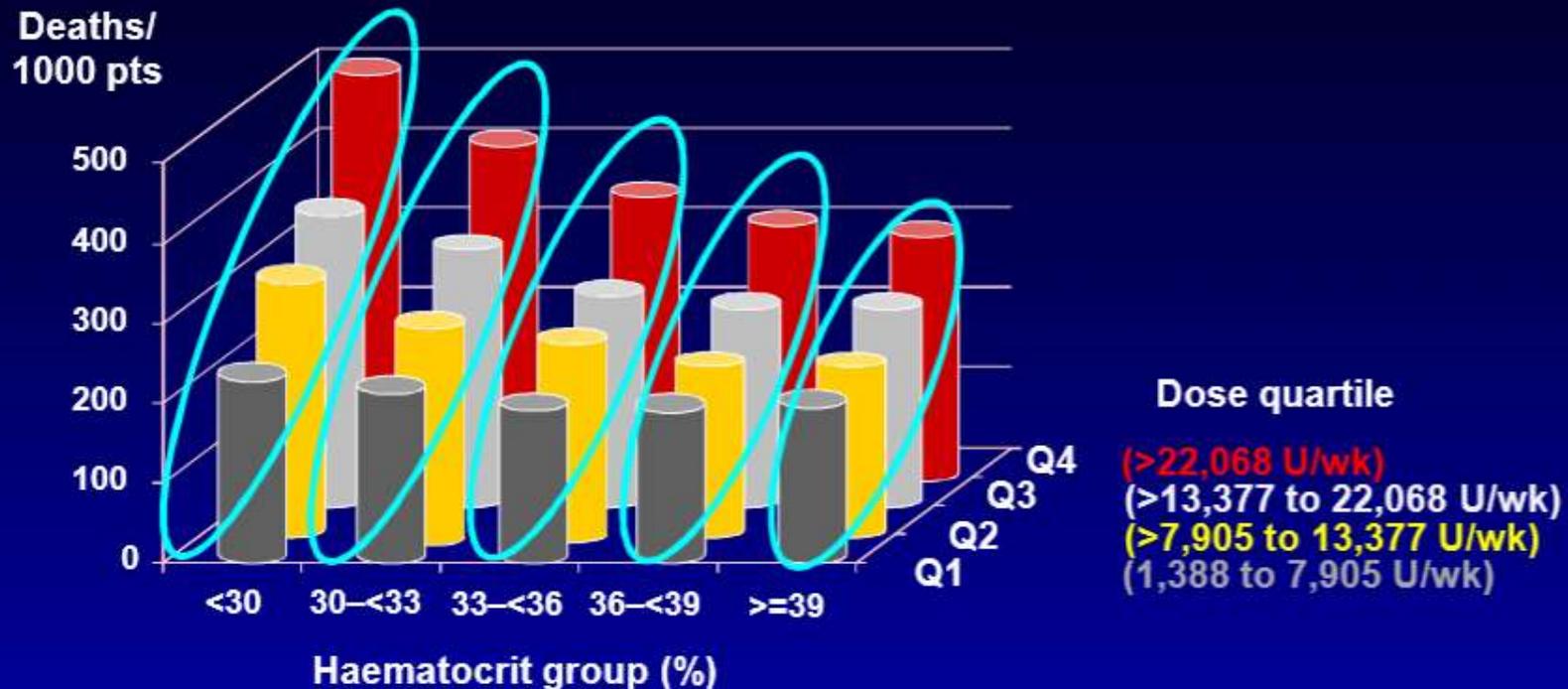
B | BRAUN
SHARING EXPERTISE

Что в фокусе в 2015?

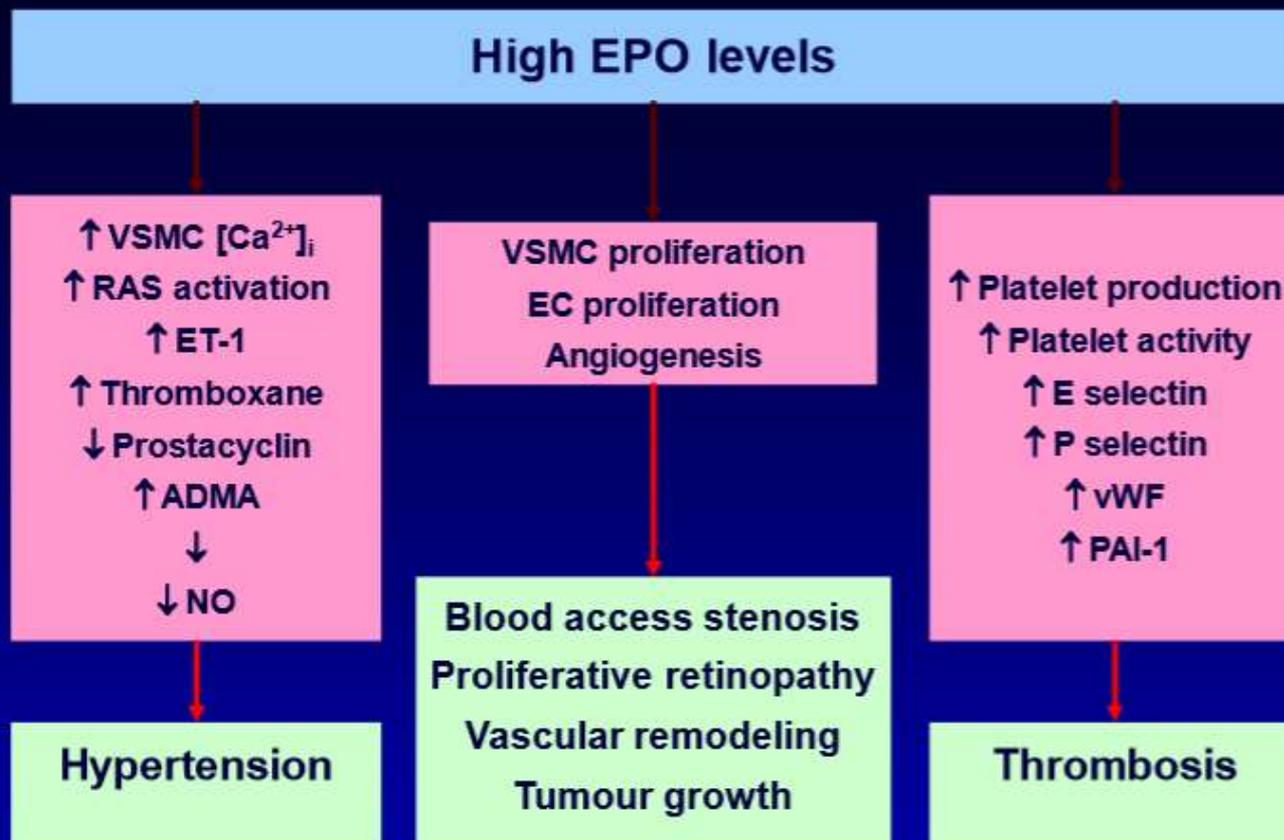
- Целевой уровень гемоглобина и возможности его индивидуализации
- Возможности оптимизации диализной программы и связанных с диализом факторов в коррекции анемии
- Снижение дозы ЭПО, прекращение эскалации дозы ЭПО свыше 100% от первоначальной
- Увеличение использования в/в железа. Новые способы доставки железа
- Расширение практики применения продленных стимуляторов эритропоэза
- Ингибиторы пролил гидралазы HIF

Высокие дозы ЭПО увеличивают риски

Unadjusted 1-year mortality rates by haematocrit according to epoetin dose quartile



ЗПО воздействует не только на эритропоэз



Vaziri ND & Zhou X. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 1082–1088.

OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY



kidney

INTERNATIONAL
supplements

**KDIGO Clinical Practice Guideline
for Anemia in Chronic Kidney Disease**



KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease

VOLUME 2 | ISSUE 4 | AUGUST (2) 2012

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

KDIGO 2012

Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease



- При необходимости лечения анемии сначала Fe, затем ЭСП
 - Баланс эффект/риски
 - Ферритин ≤ 500 ; TSAT $\leq 30\%$
- ЭСП с осторожностью при новообразованиях и ОНМК
- Целевой Hb
 - Избегать < 90 г/л и > 130 г/л
 - Поддерживать 90-115 г/л
- Индивидуализация (КЖ)
- Избегать быстрого наращивания доз ЭСП

Выбор ЭСП
Эффективность
Безопасность
Удобство применения
Стоимость

Российские национальные рекомендации (проект) : целевой уровень гемоглобина

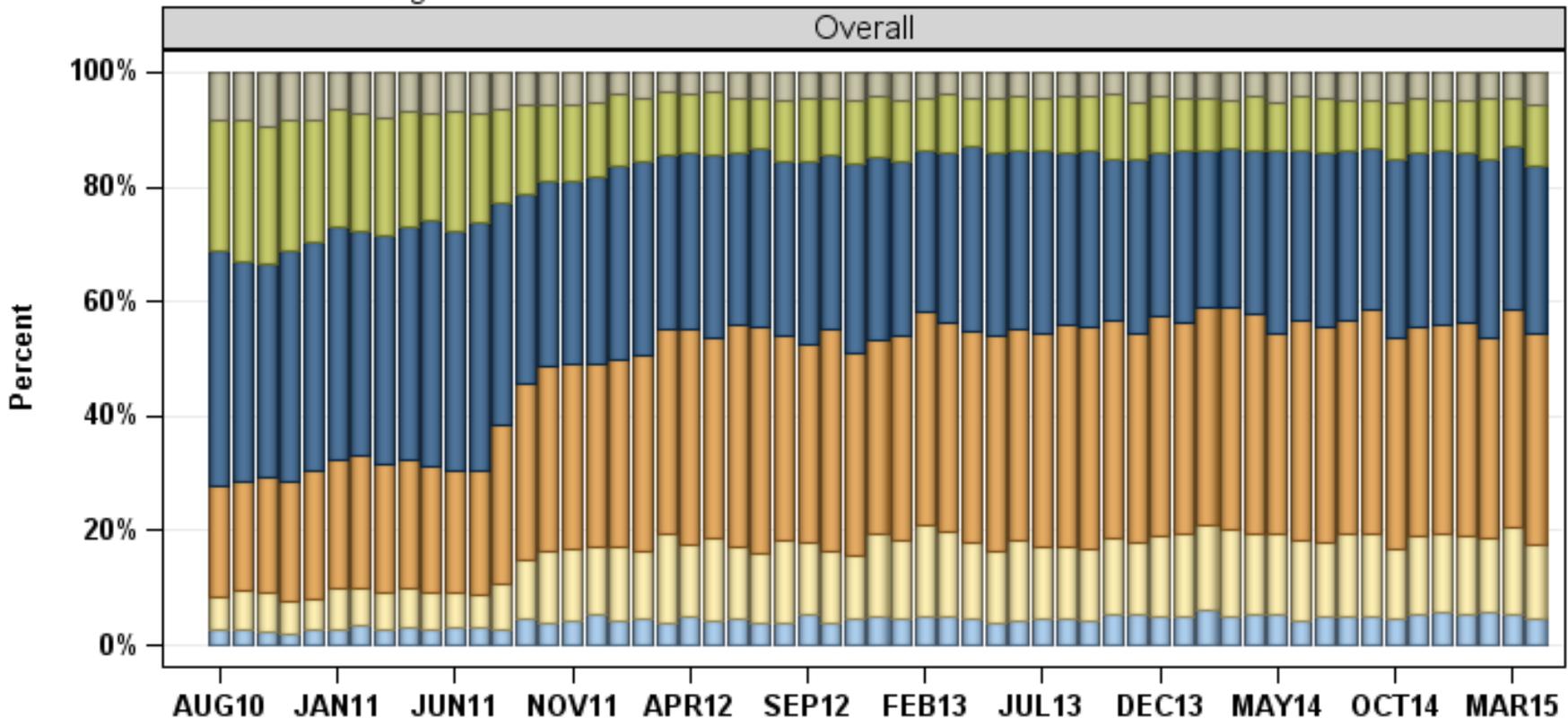
- **Рекомендации:**

- *С учетом состава и характеристики больных в РФ, целевой уровень гемоглобина для всех пациентов с ХБП рекомендован в диапазоне 10-12 г/дл.*
- *Приближаться к верхней границе рекомендовано:*
 - *у пациентов низкого риска (молодых, относительно сохранных),*
 - *пациентов со стенокардией и другими проявлениями ИБС, у которых снижение уровня гемоглобина приводит к усилению симптомов ишемии, а также*
 - *пациентов, демонстрирующих улучшение качества жизни при более высоких значениях гемоглобина.*
- *У пациентов высокого риска, особенно больных с сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, инсультом, неишемическим поражением сердца, тяжелым поражением периферических сосудов, осложненным сосудистым доступом и недостаточным ответом на терапию, применять ССЭ следует осторожностью. У таких больных уровень гемоглобина должен приближаться к нижней границе целевого диапазона.*
- *У всех взрослых пациентов не рекомендовано применять ССЭ для умышленного повышения уровня гемоглобина >13 г/дл*

Hemoglobin (most recent), categories

National sample

- < 9.0 g/dl
- 9.0-9.9 g/dl
- 10.0-10.9 g/dl
- 11.0-11.9 g/dl
- 12.0-12.9 g/dl
- >= 13.0 g/dl



g/dl

6%
11%
29%
37%
13%
5%

APR15
7302

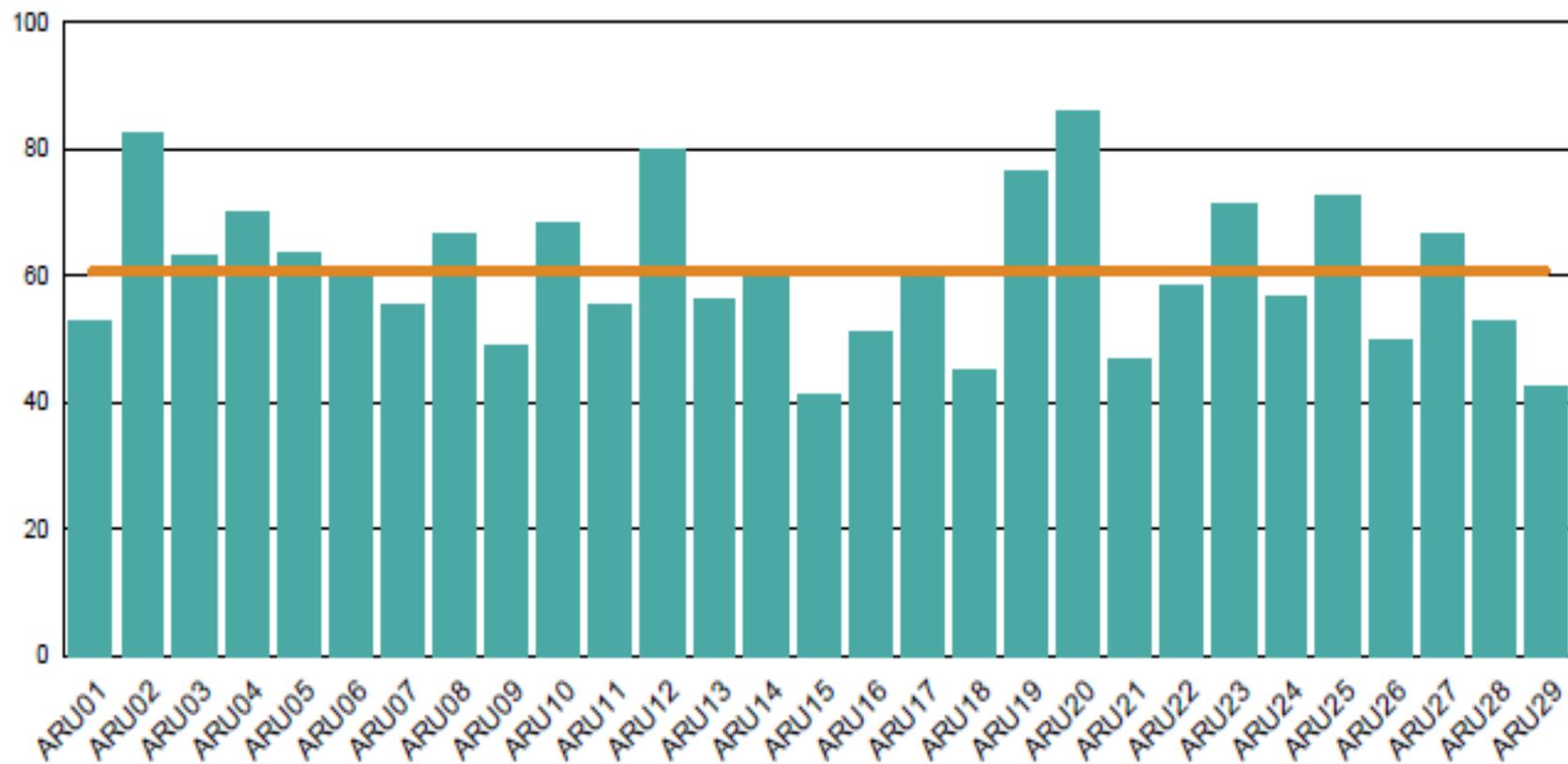
Most recent (single) monthly value

Facility sample transitioned from DOPPS 4 to 5 in Jan-Apr 2012 (see "Study Sample and Methods").

Source: US-DOPPS Practice Monitor, August 2015; <http://www.dopps.org/DPM>

Hemoglobin

$\geq 10 \leq 12$ g/dl ($\geq 6.2 \leq 7.4$ mmol/l)

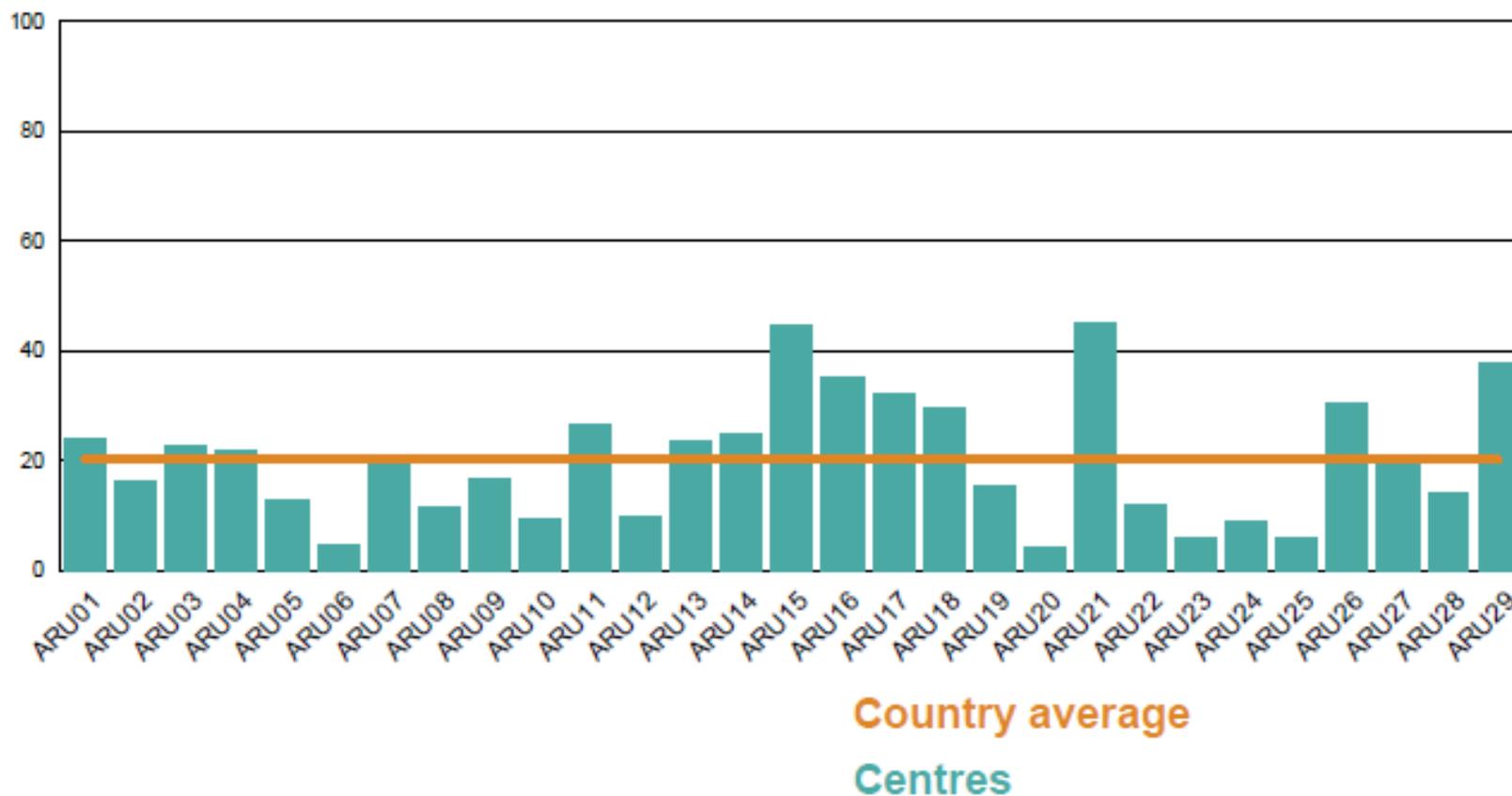


Country average

Centres

Hemoglobin

< 10 g/dl (< 6.2 mmol/l)



Доза ЭПО и факторы диализа: правда и мифы

Факторы, увеличивающие эффективность ЕРО

- ПД по сравнению с ГД
- Адекватная доза диализа (Kt/V)
- Конвективная терапия (ГДФ)
- Подкожный путь введения ЕРО α/β
- Ультрачистый диализат
- Ежедневный ГД/ГДФ
- Снижение кровопотери
- Терапия антиоксидантами
- Протокол лечения анемии

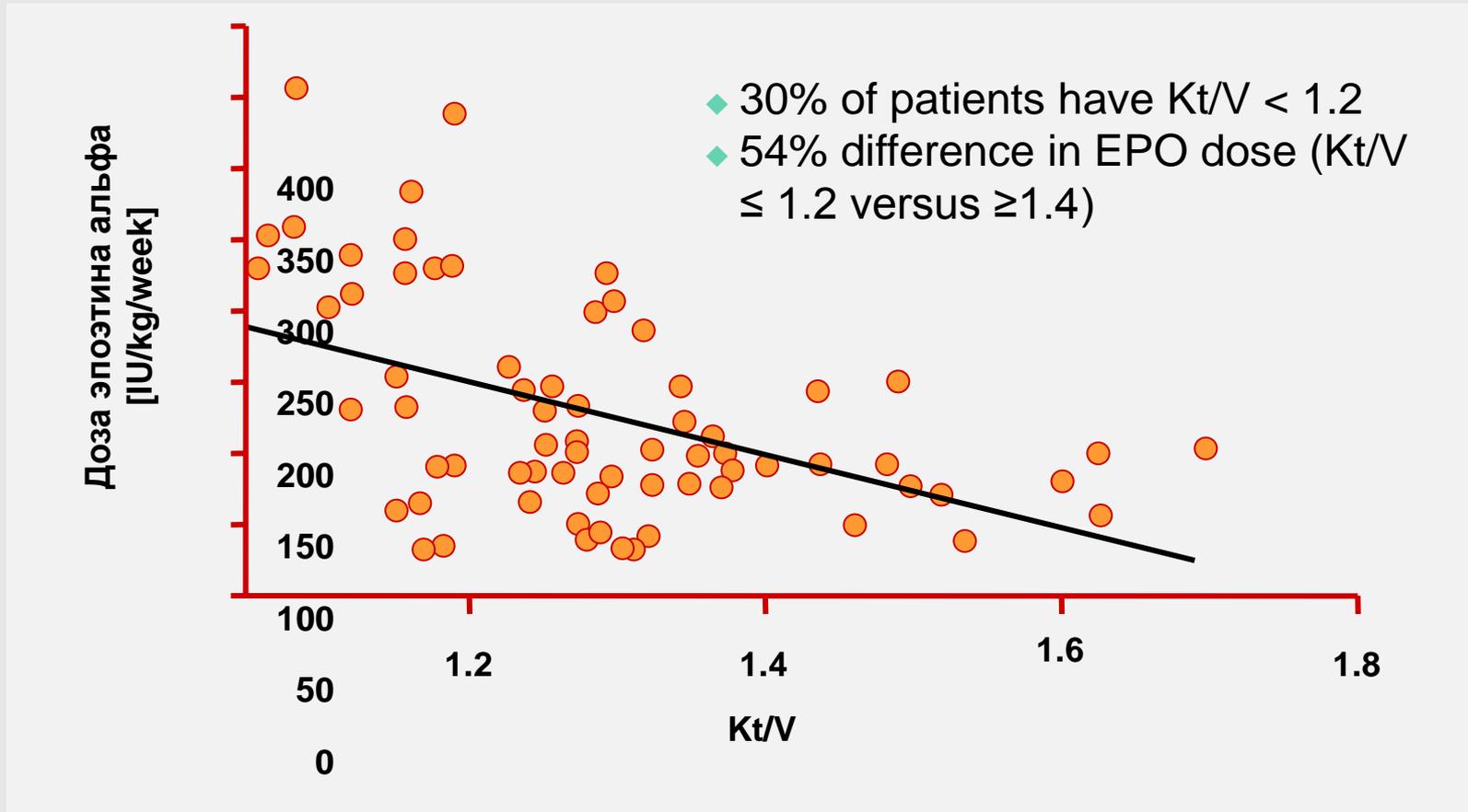
Факторы, снижающие эффективность ЕРО

- Уремические токсины, неадекватный диализ
- Дефицит железа
- Лечение иАПФ и БРА
- Оксидативный стресс
- Воспаление, ПТГ, нарушение питания...

Факторы, не влияющие на эффективность ЕРО

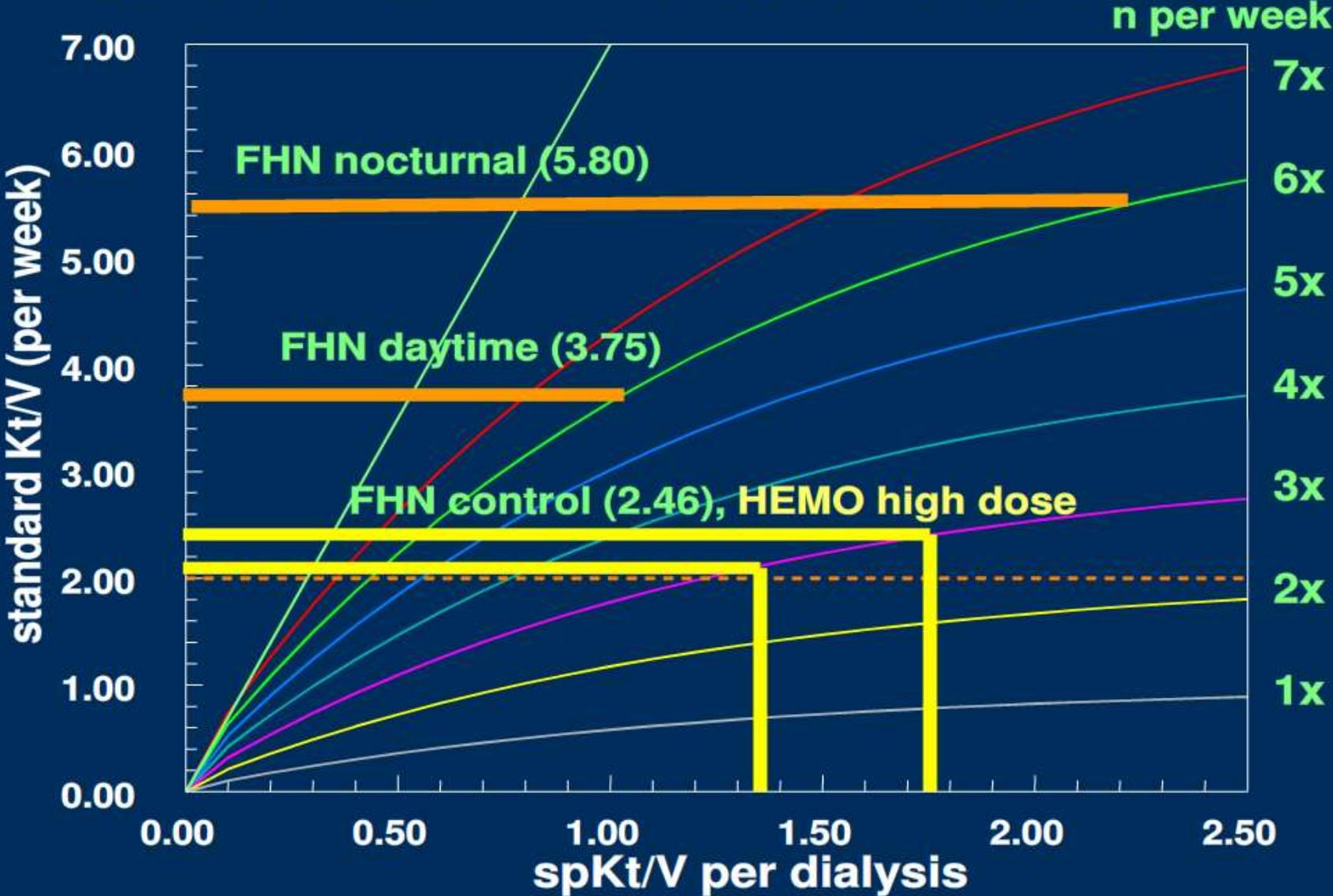
- Высоко/низкопоточные мембраны
- Биосовместимость мембраны

Адекватная доза диализа связана со снижением дозы ЭПО



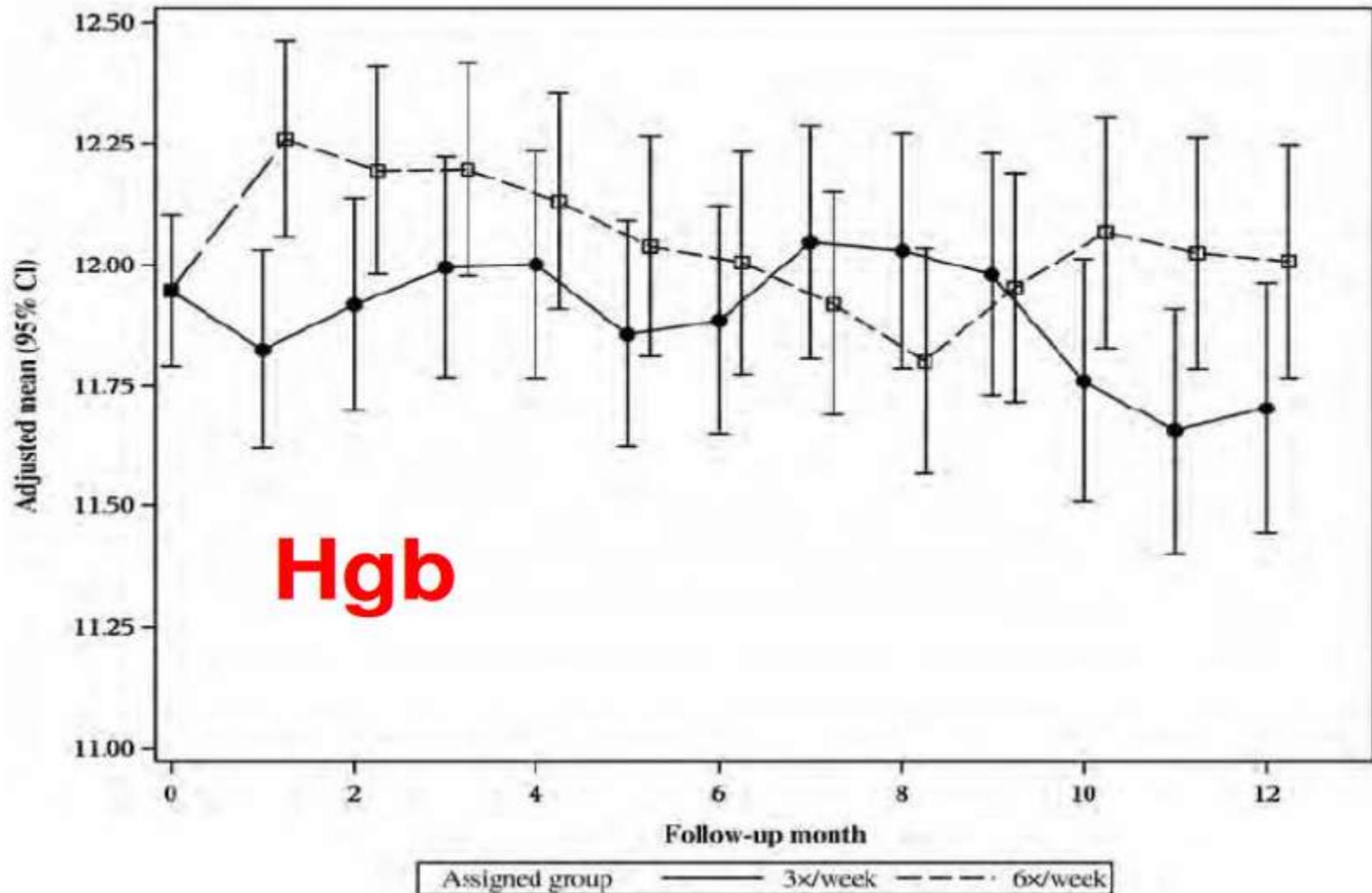
Hecking E, NDT 2004;19:100–107.
Richardson D, NDT 2002;17 Suppl 1:53–59.

Standard Kt/V: a continuous clearance equivalent



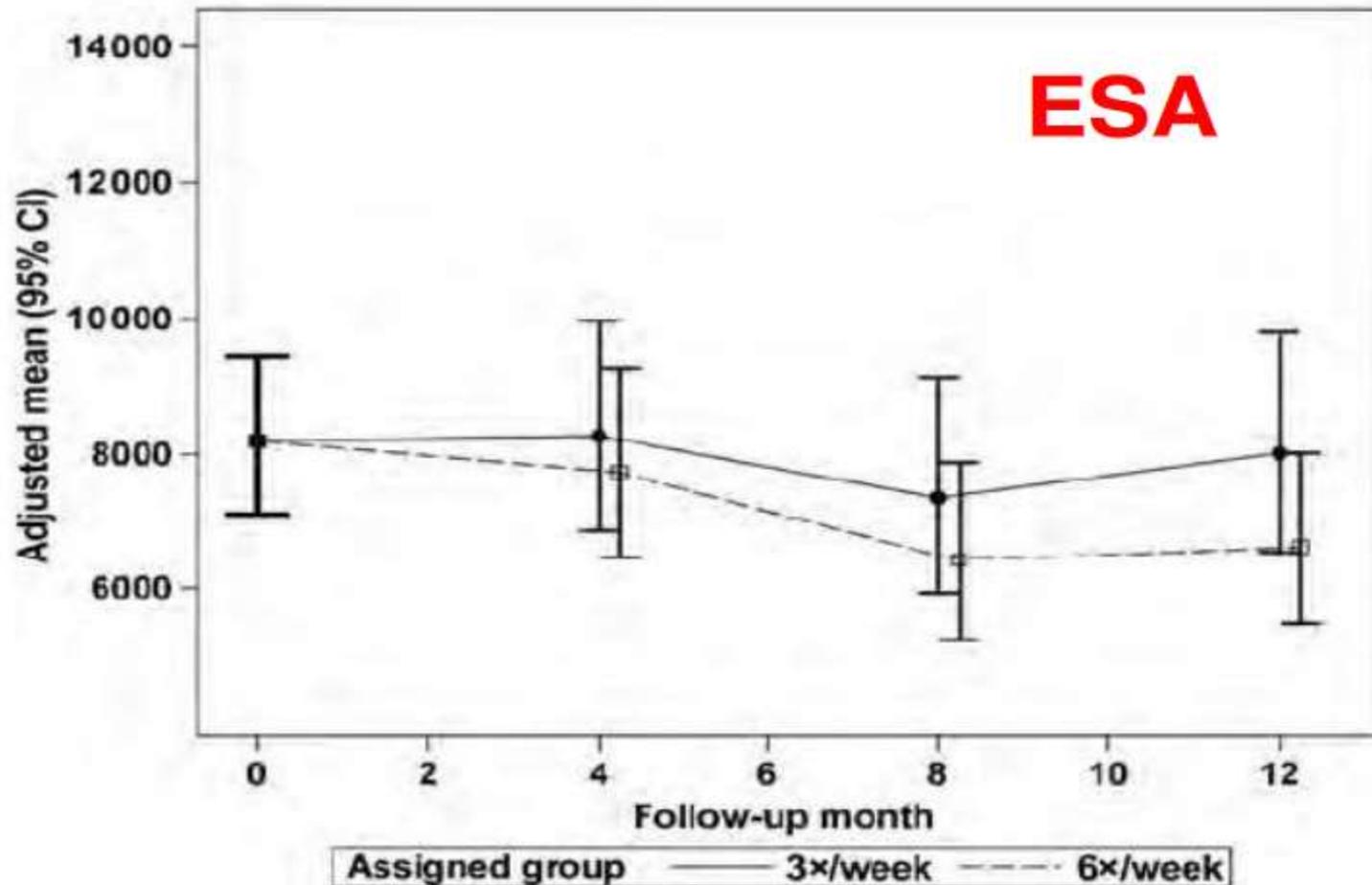
FHN daily trial results: anemia

Ornt et al. NDT 2013; 28:1888-1898



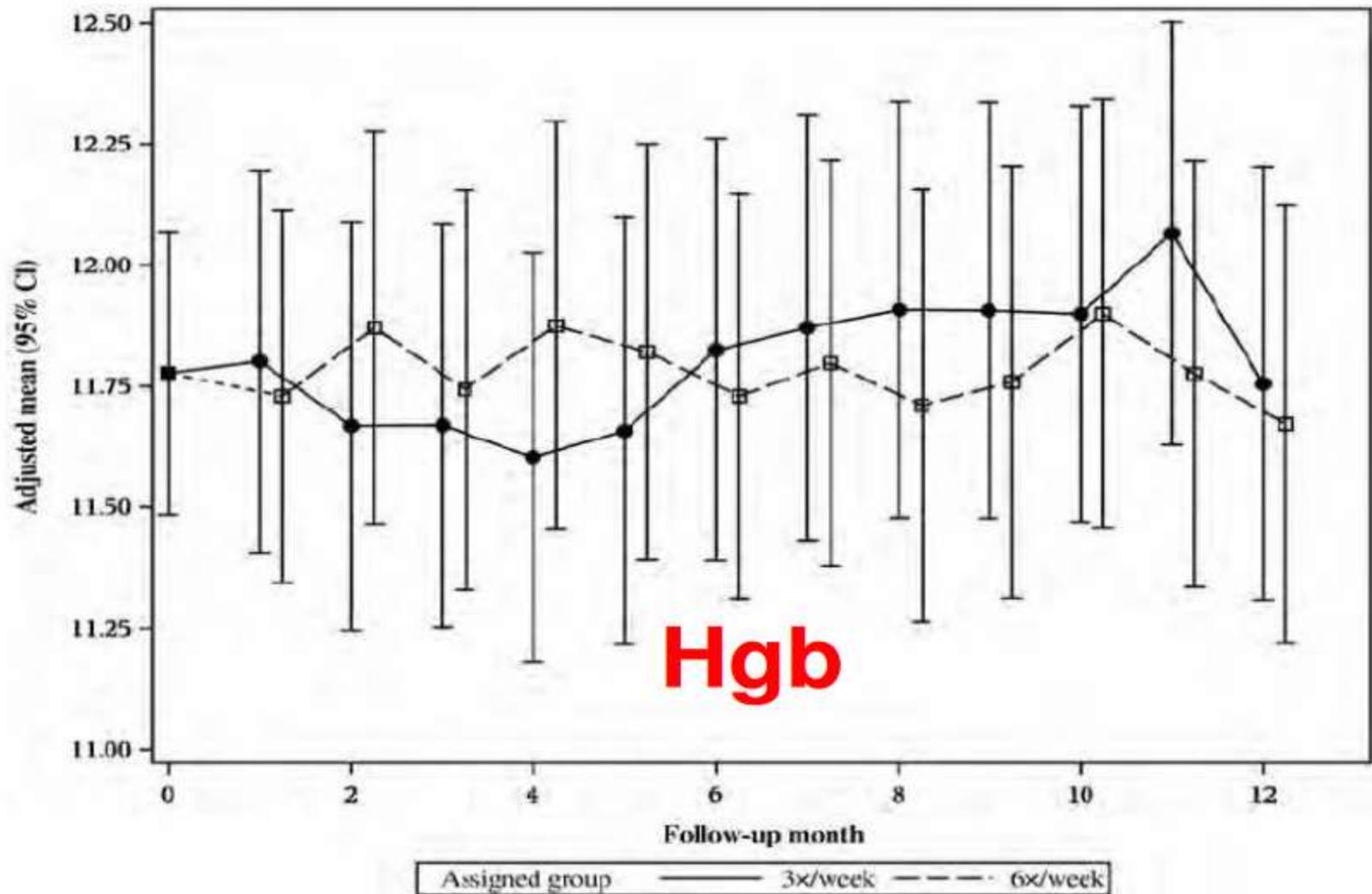
FHN daily trial results: anemia

Ornt et al. NDT 2013; 28:1888-1898



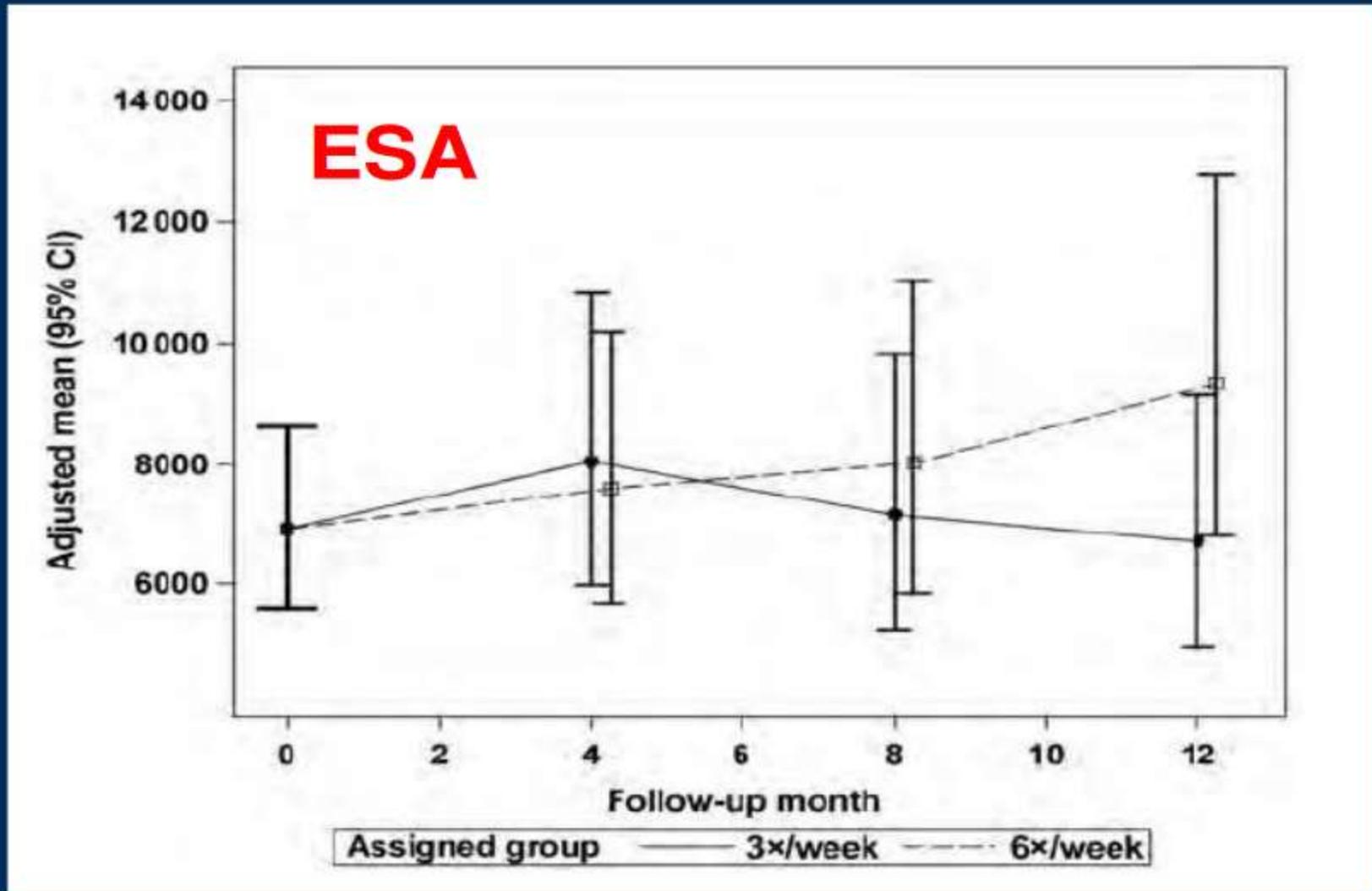
FHN nocturnal trial results: anemia

Ornt et al. NDT 2013; 28:1888-1898

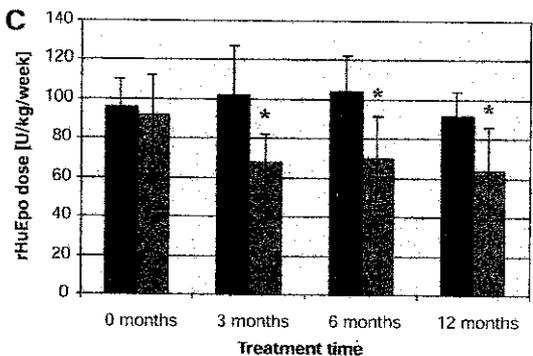
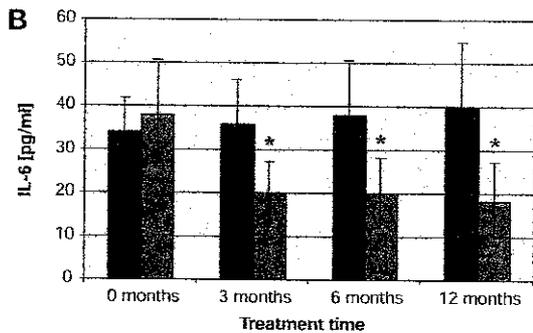
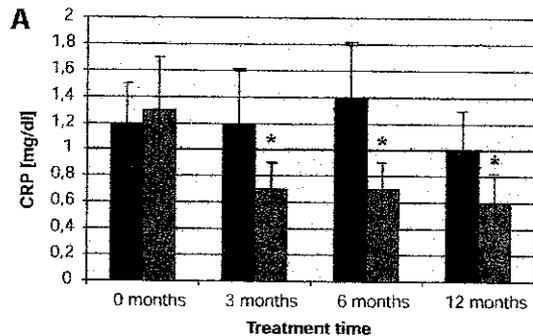


FHN nocturnal trial results: anemia

Ornt et al. NDT 2013; 28:1888-1898



Ультрарачистый диализат и доза ЭПО



- Исходно обе группы показали повышенное, по сравнению со здоровыми людьми, содержание СРБ (1.3 ± 0.4 и 1.2 ± 0.3 , в контроле < 0.5 мг/дл), IL-6 (38 ± 12 и 34 ± 8 , в контроле < 3.5 пг/мл)
- После лечения UPD в течение 3,6,12 мес СРБ, IL-6 и доза ЕРО значительно снизились.
- Уровни iPTH, ферритина и алюминия не изменились.
- Одномерный регрессионный анализ показал прямую линейную связь между дозой ЕРО и уровнями СРБ, IL-6, числом КОЕ/мл диализата.

Sitter T et al. Nephrol Dial Transplant 2000;15:1207-1211

Effect of ultrapure dialysate on markers of inflammation, oxidative stress, nutrition and anemia parameters: a meta-analysis

Paweena Susantitaphong^{1,2,3}, Cristian Riella^{1,2} and Bertrand L. Jaber^{1,2}

¹Department of Medicine, Division of Nephrology, Kidney and Dialysis Research Laboratory, St Elizabeth's Medical Center, Boston, MA, USA, ²Department of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA and ³Extracorporeal Multiorgan Support Dialysis Center, Division of Nephrology, Department of Medicine, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Correspondence and offprint requests to: Bertrand L. Jaber; E-mail: bertrand.jaber@steward.org

Outcome variables	No. studies	No. patients	Mean net change ^a (95% CI)	P-value
Anemia parameters				
Hemoglobin, g/dL	5	206	0.13 (0.00, 0.26)	0.049
Erythropoietin dose, units/week	5	206	-1188 (-2371, -4)	0.049

Convective therapies *versus* low-flux hemodialysis for chronic kidney failure: a meta-analysis of randomized controlled trials

Paweena Susantitaphong^{1,2,3},
Monchai Siribamrungwong⁴

¹Department of Medicine, Division of Nephrology, Kidney and
Dialysis Research Laboratory, St. Elizabeth's Medical Center, Boston,
MA, USA,

and

No. of
convective
therapy study
arms

No. of
patients

Absolute mean net
change^a (95% CI)

P
value

Anemia parameters

Hemoglobin, g/dL	15	1087	0.15 (−0.18, 0.48)	0.37
Hematocrit, %	10	417	0.80 (−1.01, 2.60)	0.39
Transferrin, mg/dL	7	459	−5.36 (−16.27, 5.55)	0.34
Ferritin, ng/mL	7	496	−6.56 (−30.64, 17.52)	0.59
Transferrin saturation, %	5	282	0.61 (−1.87, 3.08)	0.63
Intravenous iron dose, mg/month	5	467	−6.10 (−27.80, 15.60)	0.58
Erythropoietin resistance index, U/week/kg/ g/dL	9	747	−2.51 (−5.24, 0.21)	0.07

Protein-binding and toxin removal

(Niwa T, Blood Purif 35(suppl 2): 20-25, 2013)

Review of reduction rate vs. protein binding

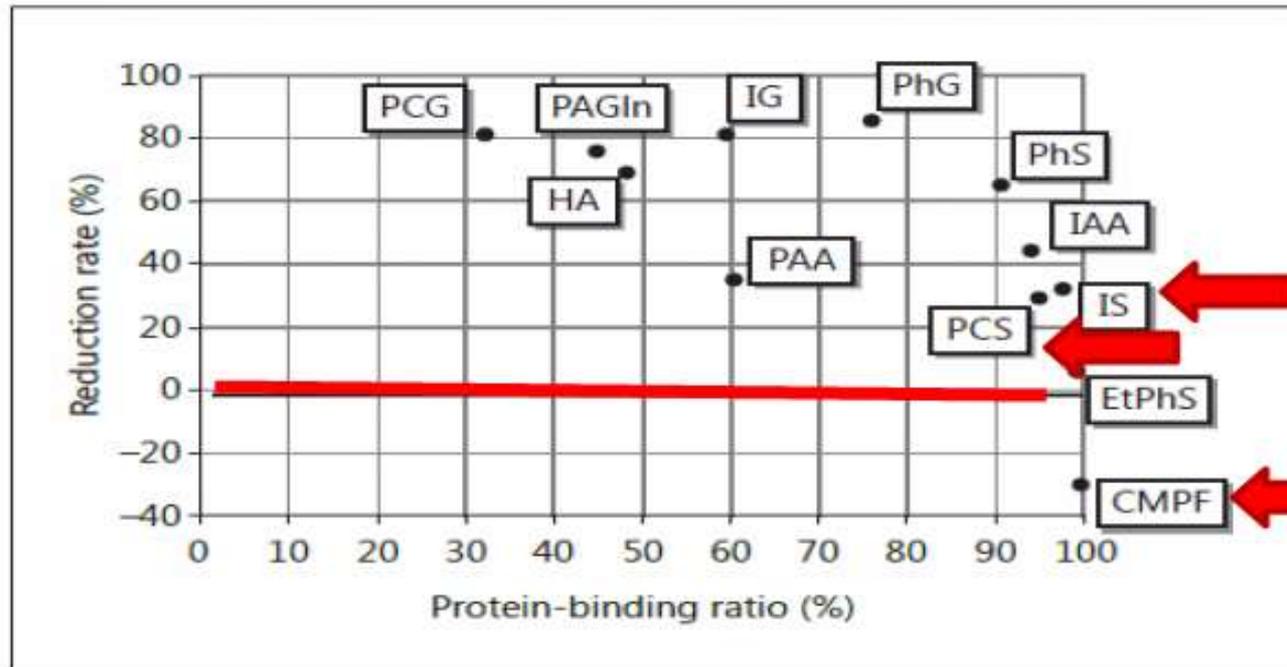


Fig. 1. Effects of HD on protein-bound uraemic toxins. IS = Indoxyl sulphate; IG = indoxyl glucuronide; IAA = indoleacetic acid; PCS = *p*-cresyl sulphate; PCG = *p*-cresyl glucuronide; PhS = phenyl sulphate; PhG = phenyl glucuronide; PAA = phenylacetic acid; PAGln = phenylacetylglutamine; HA = hippuric acid; EtPhS = 4-ethylphenyl sulphate; CMPF = 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionic acid. Reproduced with permission [18].



Protein-leaking membranes, CMPF and Hct and Hgb

(Niwa T, Blood Purif 35(suppl 2): 20-25, 2013)

CMPF= 0% removal by conventional dialysis; inhibits erythroid colony formation.

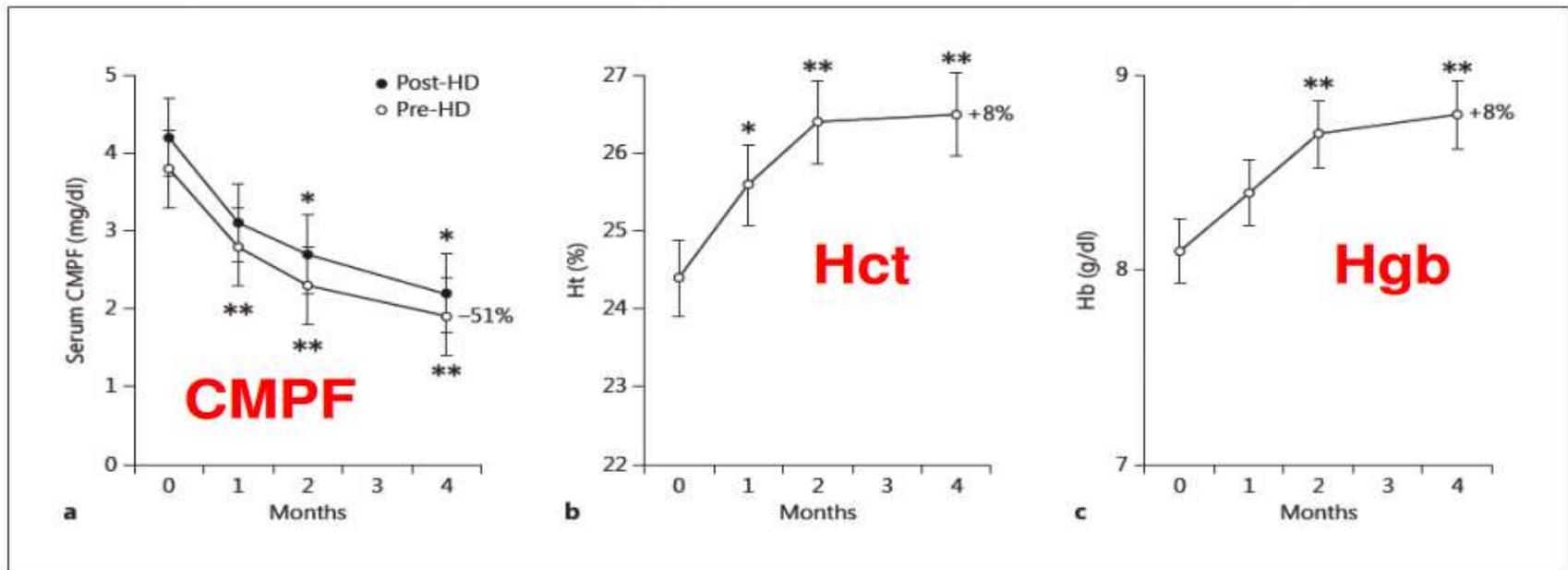


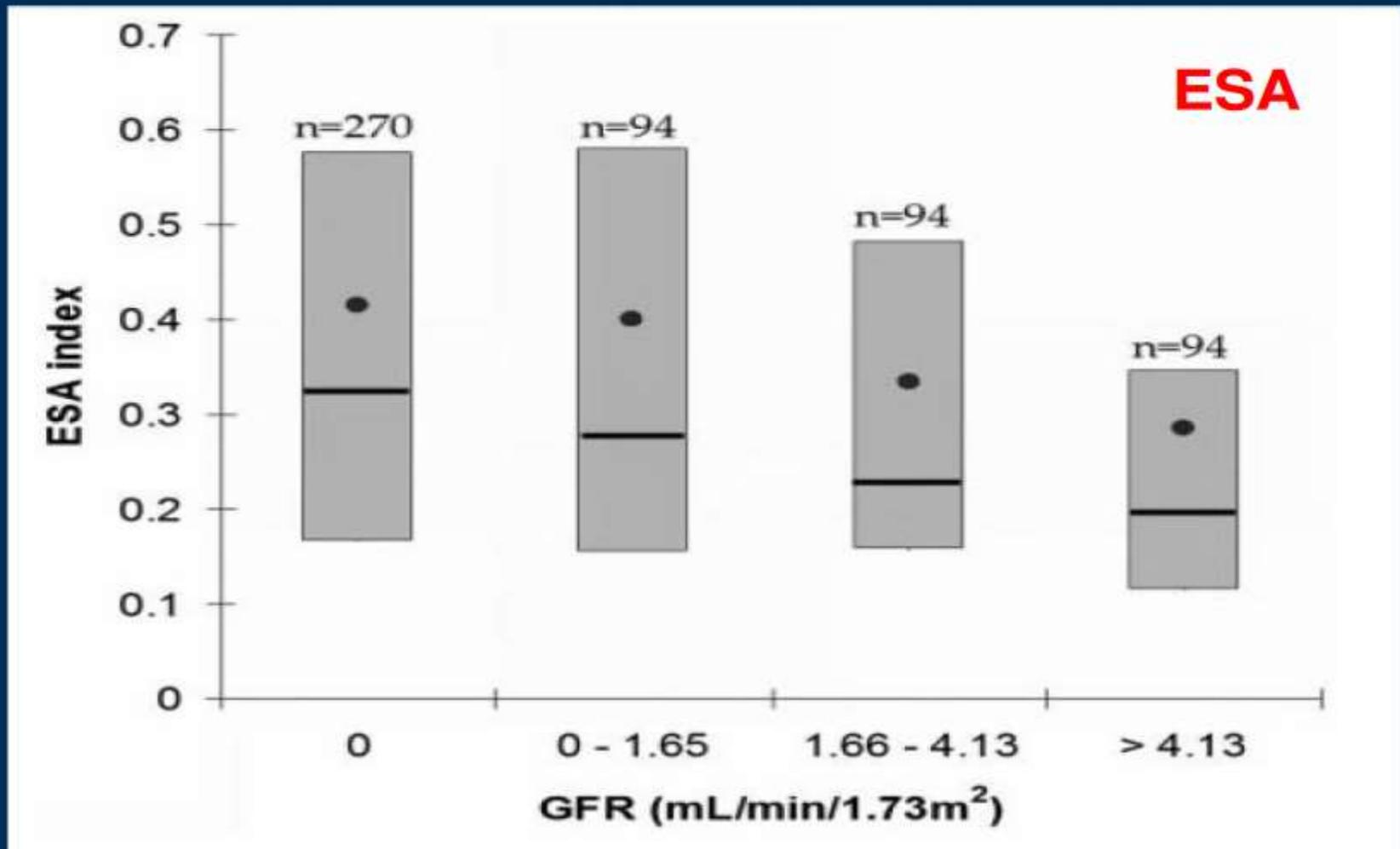
Fig. 3. Efficient removal of albumin-bound CMPF by protein-leaking HD with a PMMA membrane BK-F dialyzer. Data are expressed as mean ± SE (n = 8). * p < 0.05, ** p < 0.01 vs. 0 months. Ht = Haematocrit; Hb = haemoglobin. Reproduced with permission [39].

CONTRAST STUDY

Baseline data on residual kidney function

(Penne EL et al, CJASN 6:281-289, 2011)

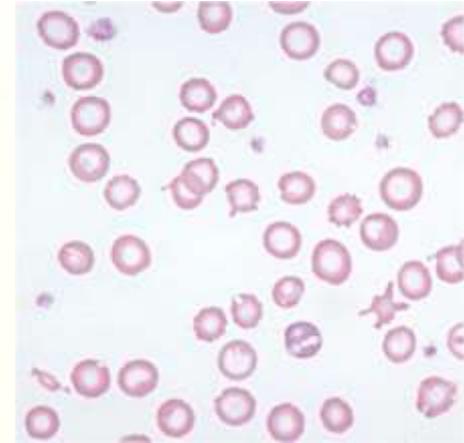
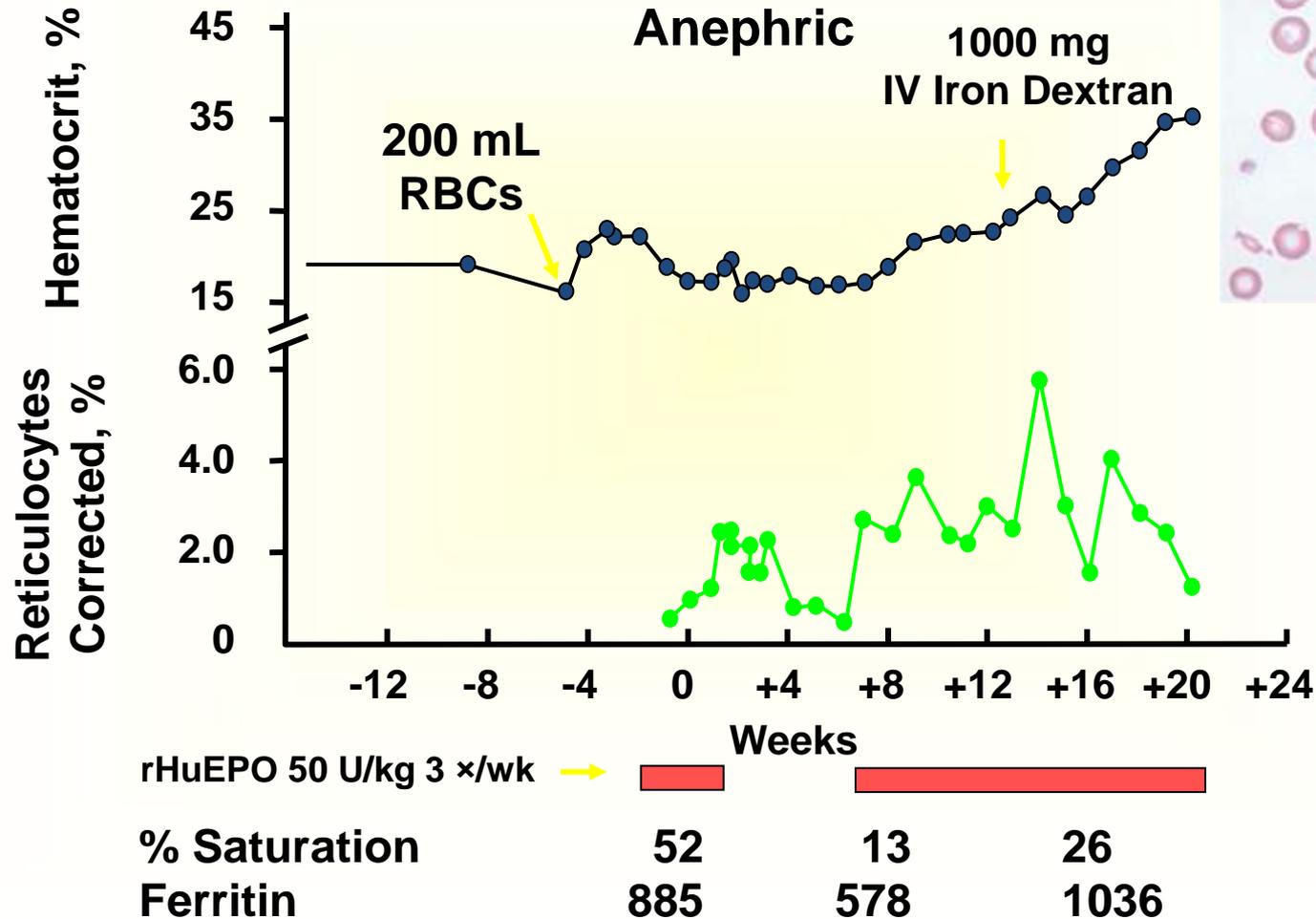
552 patients; anurics vs. tertiles with UO > 100 ml/24h



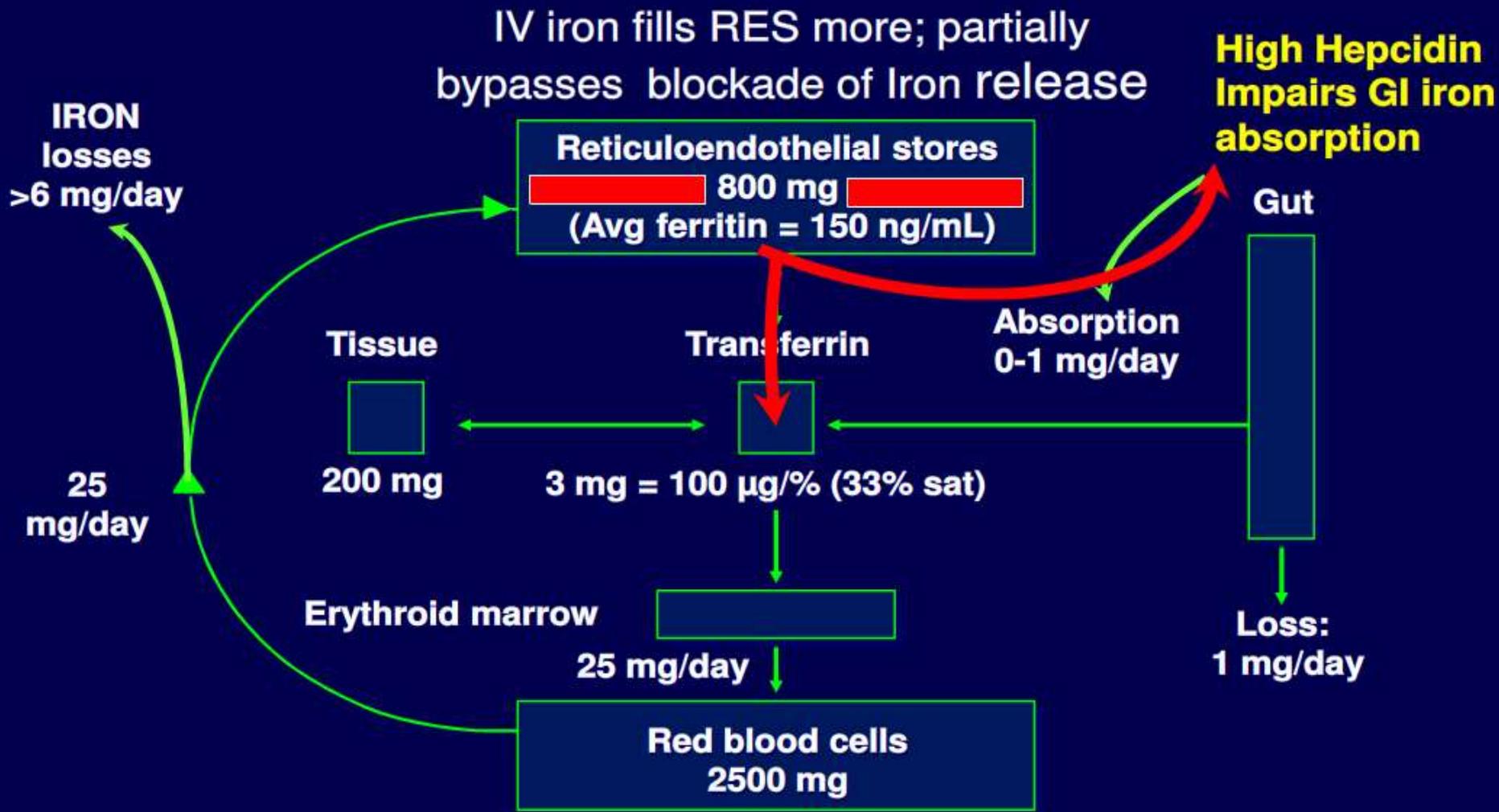
Факторы резистентности к терапии анемии у больных с ХБП и их преодолимость

Легко преодолимые	Потенциально преодолимые	Непреодолимые
<p><u>Абсолютный дефицит железа</u> Дефицит вит В12 и/или фолиевой кислоты Применение БАПФ и БРА Некомплаентность</p>	<p><u>Инфекция/воспаление</u> <u>Неадекватный диализ</u> Гемолиз Кровопотери Гиперпаратиреоз Высокие уровни ЩФ Злокачественное новообразование PRCA Нарушение питания Наличие ЦВК (В.Ю.)</p>	<p>Гемоглобинопатии Костномозговые нарушения</p>

Лимитированный Fe²⁺ эритропоэз



Как работает в/в железо на ГД?



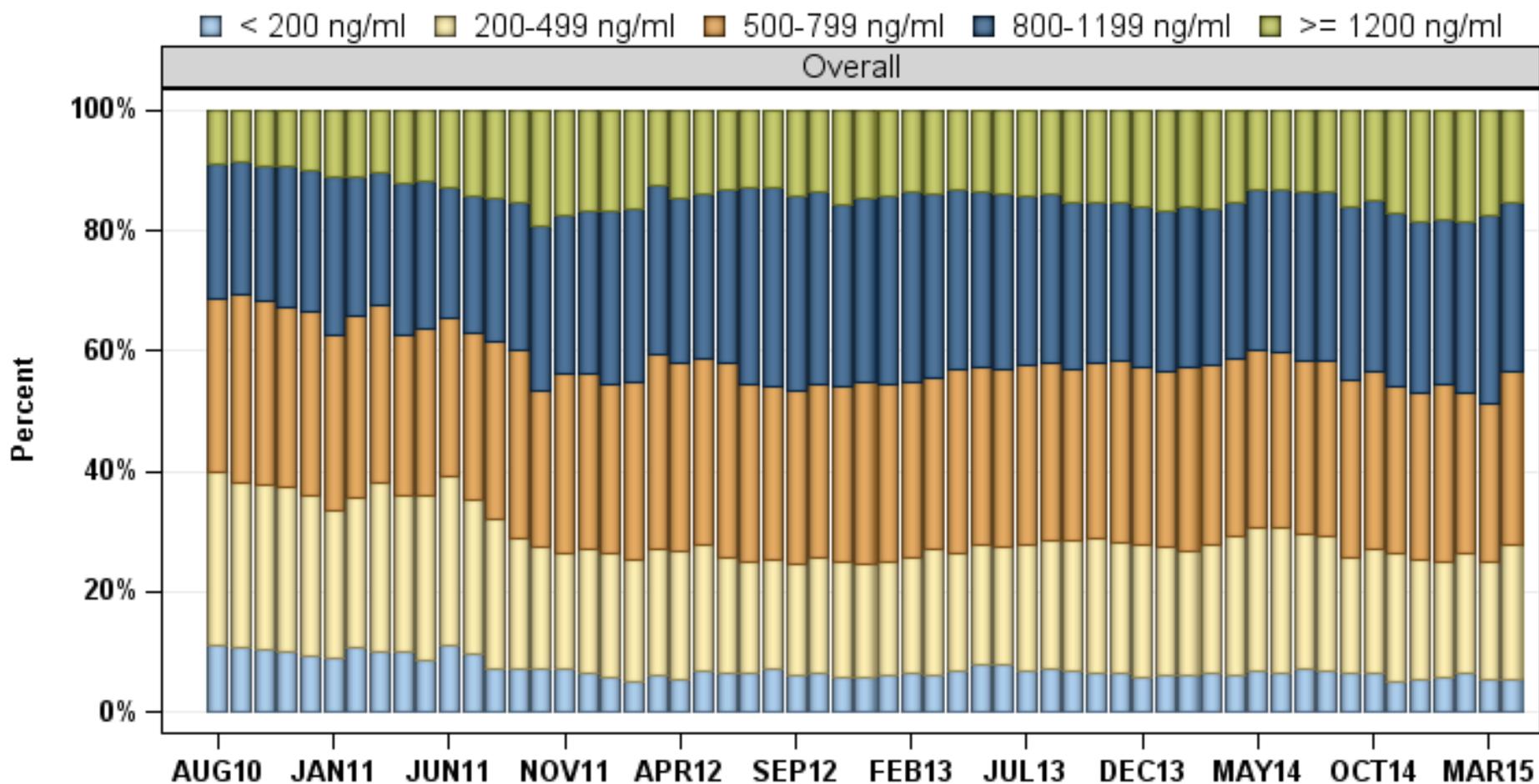
Целевые значения параметров железа

Рекомендации

Параметр	Оптимально	Допустимо
◆ Ферритин [мкг/л]	200–500	100–800
◆ Насыщение трансферрина [%]	30	20–50
◆ Число гипохромных эритроцитов [%]	< 2.5	< 10

Serum ferritin (most recent), categories

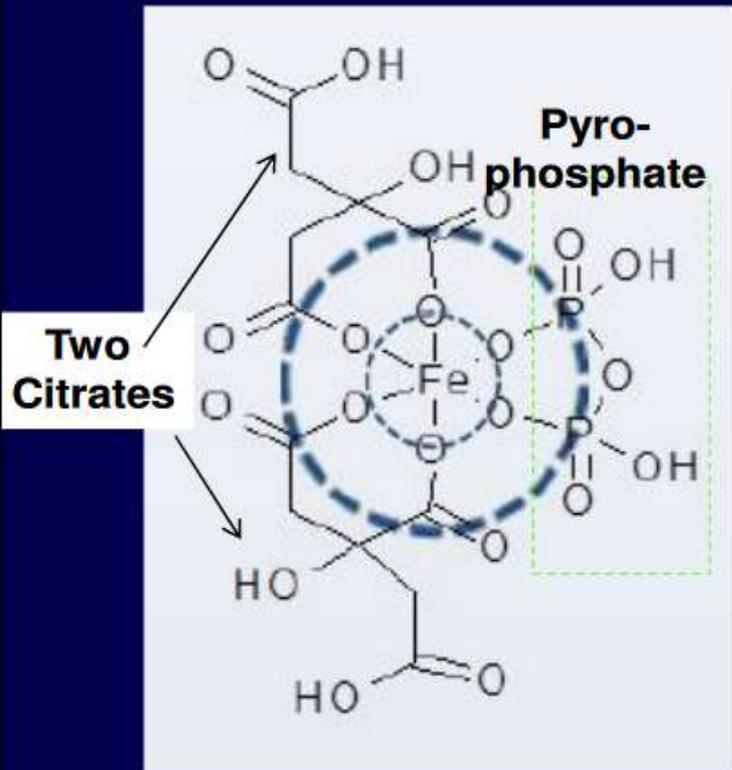
National sample



Values at each month are based on the most recent measurement obtained within the prior 3 months
 Facility sample transitioned from DOPPS 4 to 5 in Jan-Apr 2012 (see "Study Sample and Methods").

Source: US-DOPPS Practice Monitor, August 2015; <http://www.dopps.org/DPM>

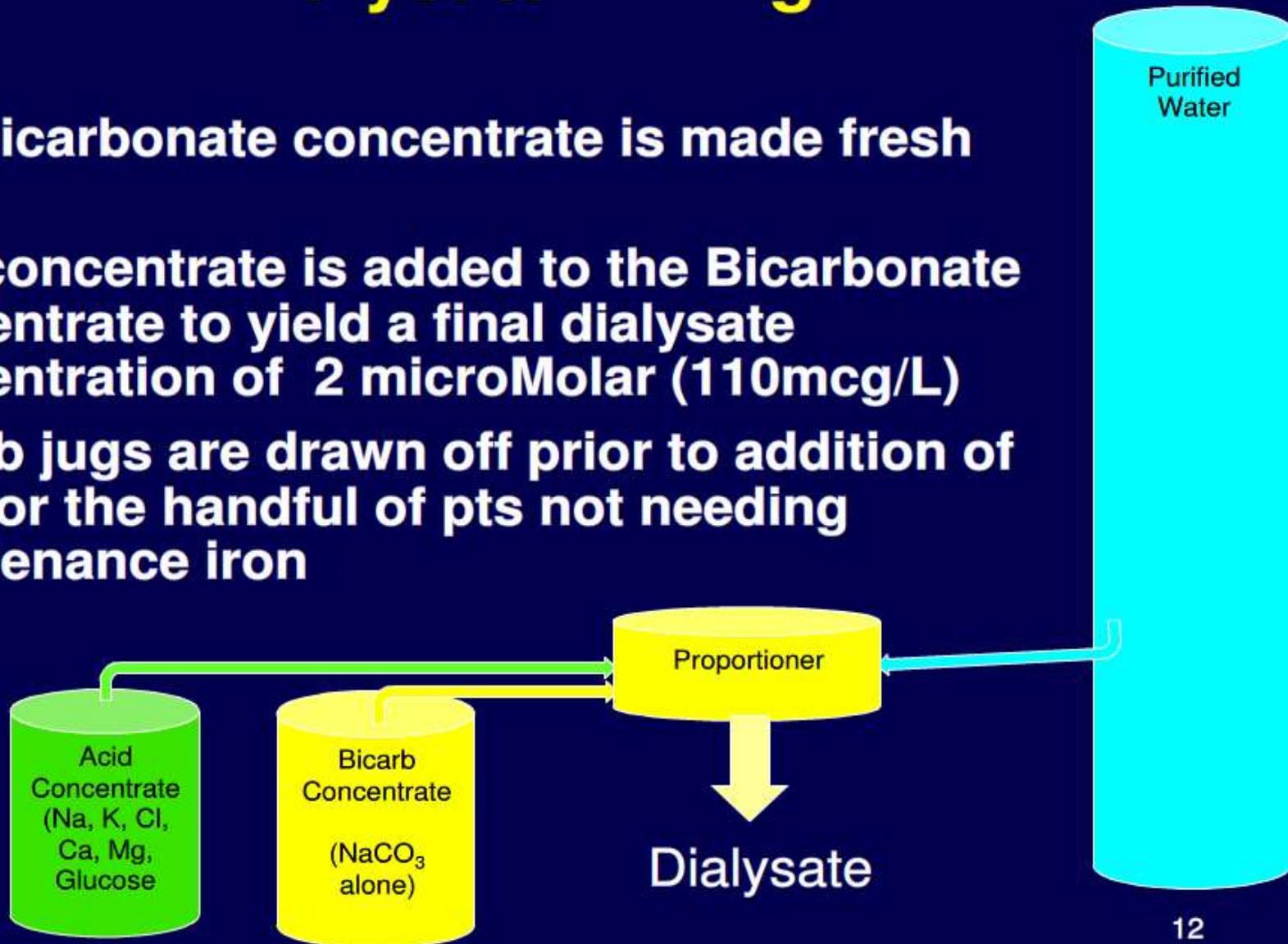
Soluble Ferric Pyrophosphate (SFP) $\text{Fe}_4(\text{P}_2\text{O}_7)_3$



- An Iron Salt; MW ~1300, does not contain carbohydrate moieties
- Very soluble in water, bicarbonate concentrate, and dialysate.
- SFP iron is very tightly complexed, and therefore unlikely to release free iron
- *In vitro* and *in vivo* studies iron from SFP is rapidly transferred to human apo-transferrin
- Pyrophosphate may be beneficial; it is an inhibitor of vascular calcification

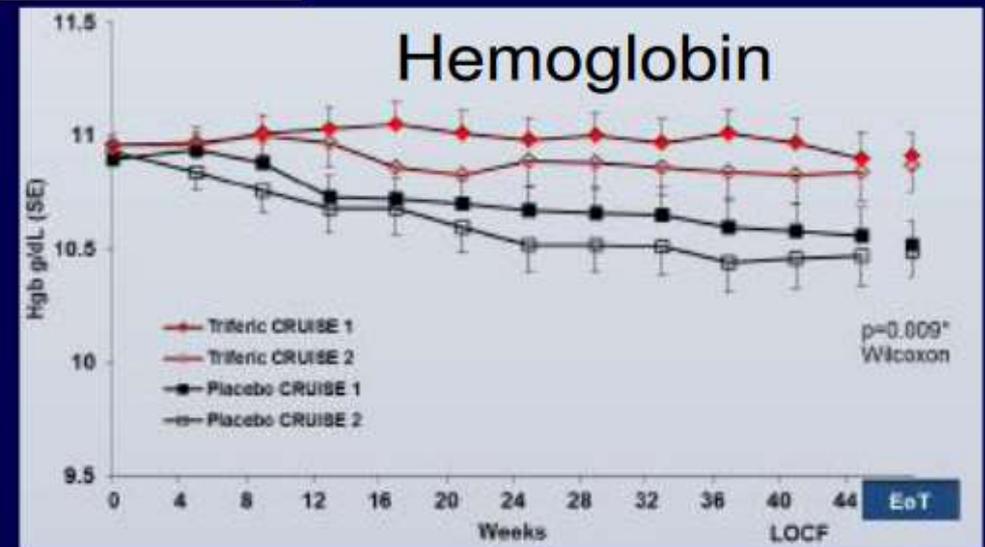
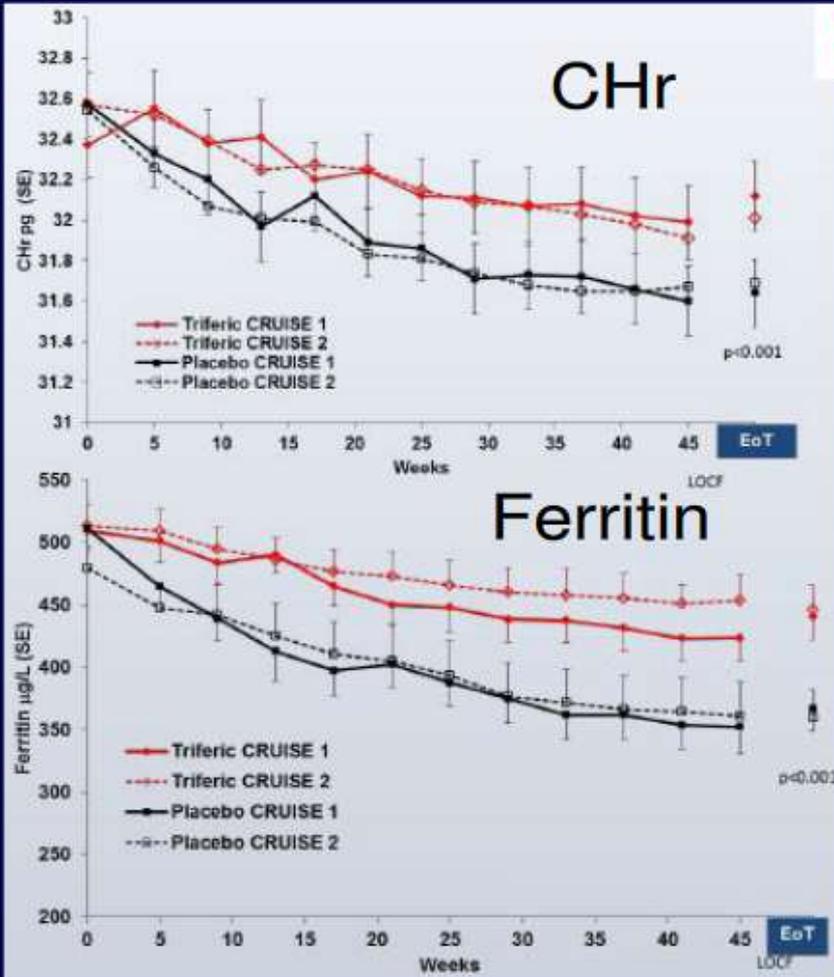
Dialysate Mixing

1. The bicarbonate concentrate is made fresh daily
2. FPP concentrate is added to the Bicarbonate concentrate to yield a final dialysate concentration of 2 microMolar (110mcg/L)
3. Bicarb jugs are drawn off prior to addition of FPP for the handful of pts not needing maintenance iron



CRUISE 1 and 2 Trials were Identical Ph3 trials each randomizing ~300 patients to FFP or placebo

FFP in RED



Фосфат-биндеры на основе солей железа

Iron-based Phosphate Binders

SucroFerric Oxyhydroxide (Velphoro)

Ferric Citrate (Zerenex)

Дефицит В12?

Nephrology 19 (2014) 164–171

Original Article

Hydroxocobalamin supplementation and erythropoiesis stimulating agent hyporesponsiveness in haemodialysis patients

JOHN P KILLEN¹ and VANESSA L BRENNINGER²

¹Department of Renal Medicine, Cairns Hospital, North Cairns, Queensland, and ²Department of Nutrition, Royal North Shore Hospital, St Leonards, New South Wales, Australia

SUMMARY AT A GLANCE

The contribution of vitamin B12 (cobalamin) deficiency towards the anaemia of dialysis patients is an under recognized problem. This study examines the effect of administration of hydroxocobalamin over 2 years to those on haemodialysis with B12 < 300 pmol/L, and reported a reduction in erythropoietin-stimulating agent requirements.

biochemical or clinical parameters.

Results: The erythropoietin dose reduced from $11\,000 \pm 7000$ (10 000) IU to 5000 ± 6000 (3000) IU per week ($P < 0.001$) with no change in Hb 116 ± 16 (117) g/L before and after 114 ± 15 (113) g/L ($P = 0.488$) hydroxocobalamin supplementation. Serum albumin rose from 35 ± 4 (35) g/L to 36 ± 4 (36) g/L ($P = 0.03$). A significant rise in red cell folate (RCF) and serum vitamin B12 levels was observed. Serum ferritin rose despite a reduction in intravenous iron usage and no significant change in c-reactive protein or transferrin saturation.

Conclusions: In HD patients with B12 < 300 pmol/L, following treatment with hydroxocobalamin there was reduced erythropoietin requirements, maintained Hb and a small but significant rise in the serum albumin. RCF may be low in haemodialysis patients with metabolic cobalamin deficiency and rises significantly after supplementation. Hydroxocobalamin supplementation may have the potential to reduce the cost of anaemia management.

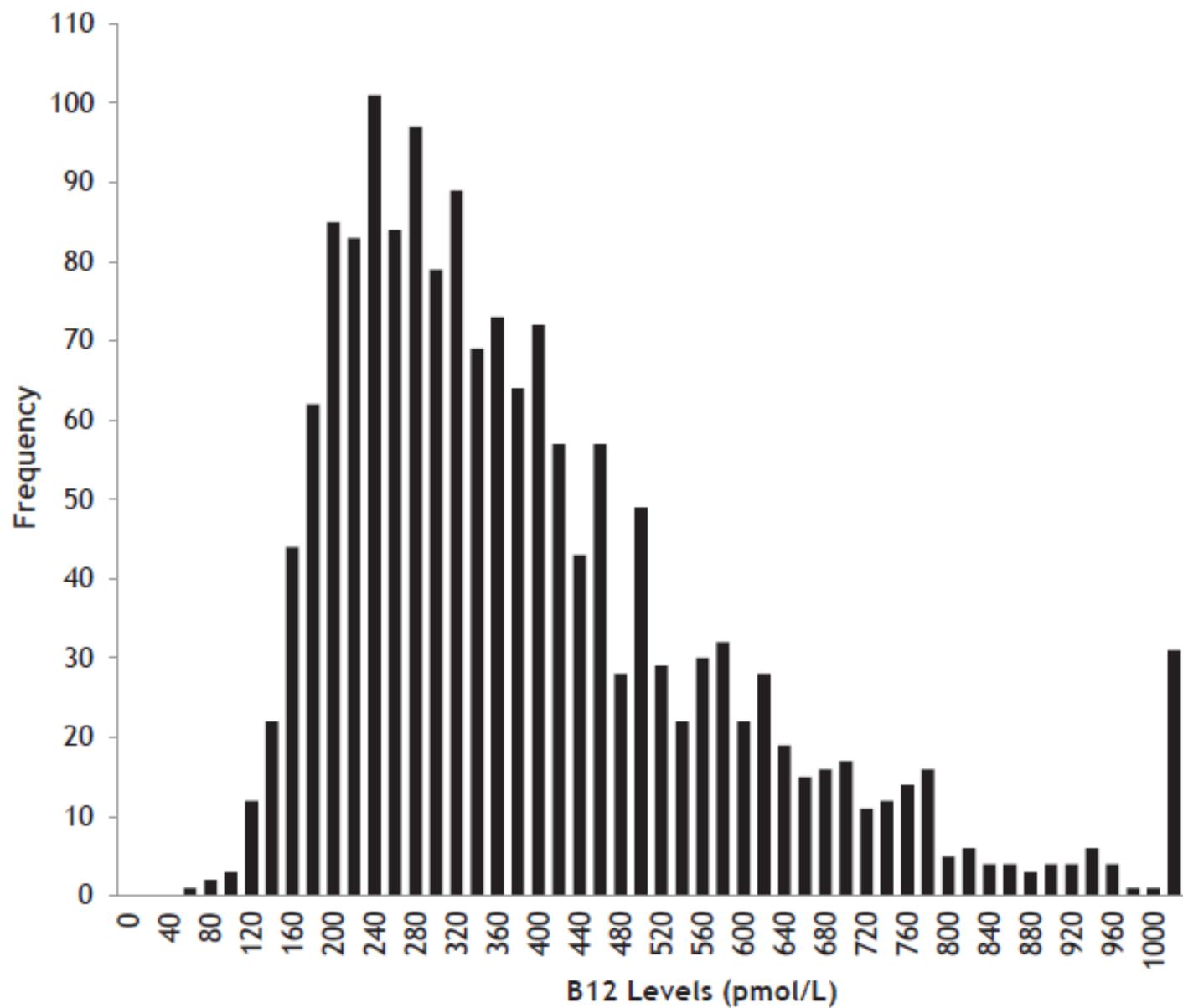


Fig. 1 Frequency of vitamin B12 levels in 1632 Australian HD patients in 2008 from the RAM database.

Результаты

Vitamin B12 supplementation

(Killen and Benninger, Nephrology 19:164-171, 2014)

Weekly 1000 mcg IM injections of hydroxycobalamin x 3; repeated if B12 levels remained below 300 pmol/L. Target Hgb was 11 – 12 g/dL.

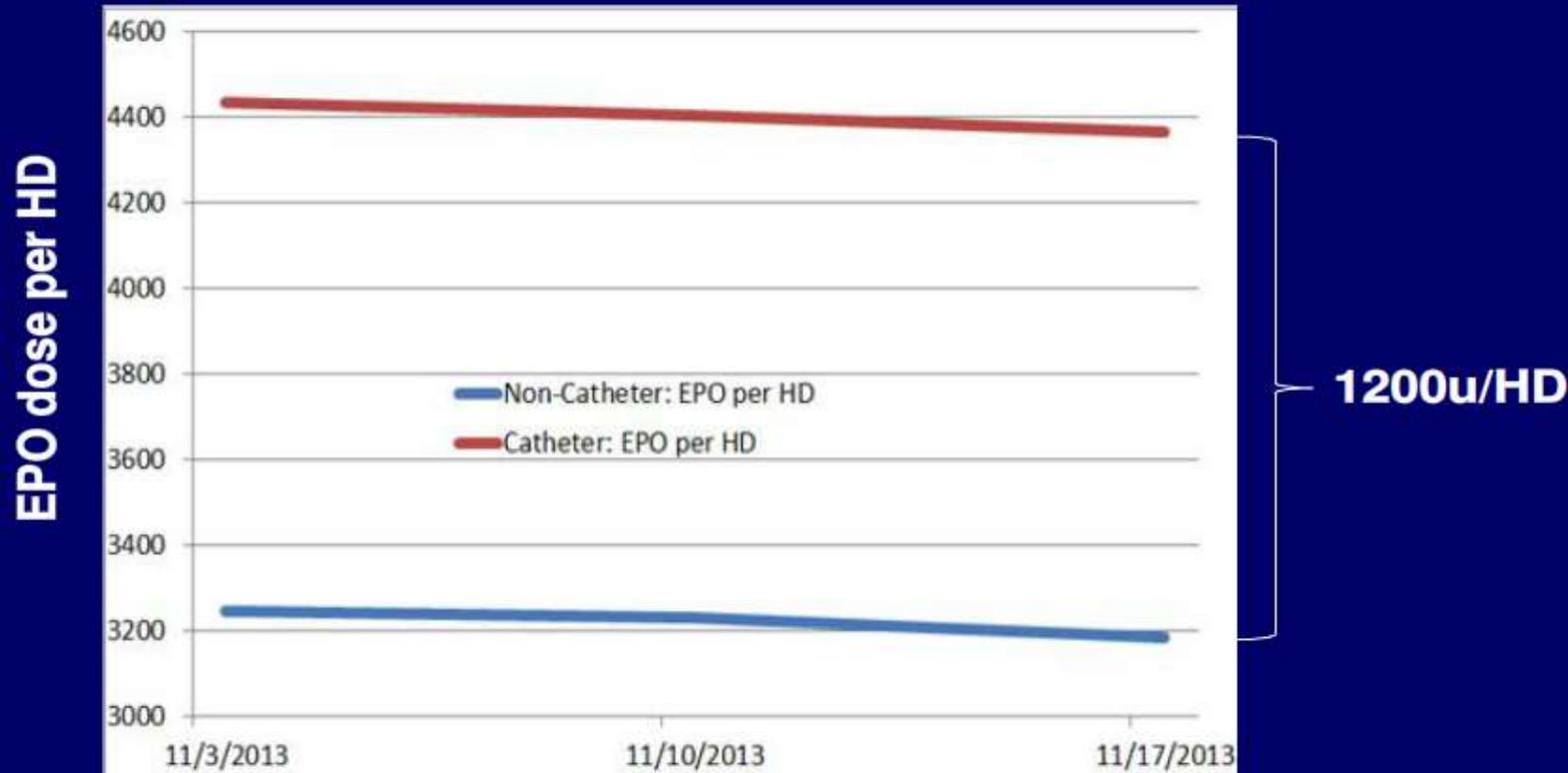
RESULTS (Median followup = 24 months):

N=61	Baseline	End of study	P value	
Serum B12 (pmol/L)	218 ± 48	594 ± 315	< 0.001	B12
Hgb (g/dL)	11.6 ± 1.6	11.4 ± 1.4	0.49	Hgb
EPO dose (mean +/- SD)	11000 ± 7000	5000 ± 600	< 0.001	ESA
RBC volume (fL)	92 ± 7	92 ± 7	0.457	
IV iron polymaltose dose (mg/month)	200 ± 160	80 ± 100	< 0.001	
RBC folate (nmol/L)	833 ± 477	1703 ± 638	< 0.001	

Влияние наличия ЦВК на дозу ЭПО

What Other factors Reduce EPO Requirements? Catheters vs Graft/Fistula

➤ Hyporesponsiveness to ESA



Что делать с ЭПО нон- и гипореспондерами?

- Убирайте катетеры, когда возможно
- Исключайте потери крови, в том числе скрытые
- Пробная терапия в/в железом при TSAT < 30%
- Лечите воспаление и инфекции
- Снижайте целевые уровни гемоглобина – чрезмерное умышленное повышение опасно!
- Лечите гиперпаратиреоз
- Компенсируйте дефицит водорастворимых витаминов при интенсивном диализе
- Вспомогательная терапия?

Адаптировано по мотивам D. Coyne 2014

RESEARCH ARTICLE

Pentoxifylline for Anemia in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis

Davide Bolignano^{1*}, Graziella D'Arrigo¹, Anna Pisano¹, Giuseppe Coppolino²

1 CNR- Institute of Clinical Physiology, Reggio Calabria, Italy, 2 Nephrology and Dialysis Unit, University Hospital, Catanzaro, Italy

* davide.bolignano@gmail.com

Механизм действия – ингибитор ФДЭ
Влияние на воспаление (?) гемолиз (?)

Plos One 2015

A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pentoxifylline on Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness in Anemic Patients With CKD: The Handling Erythropoietin Resistance With Oxpentifylline (HERO) Trial

[David W. Johnson](#), MBBS, DMed (Res), PhD  , [Elaine M. Pascoe](#), BSc, MBiostat, [Sunil V. Badve](#), MBBS, MD, [Kim Dalziel](#), BHealthSc, MHealthEcon, PhD, [Alan Cass](#), MBBS, PhD, [Philip Clarke](#), BEc, MEc, PhD, [Paolo Ferrari](#), MD, [Stephen P. McDonald](#), MBBS, PhD, [Alicia T. Morrish](#), BSc, MPH, [Eugenie Pedagogos](#), MBBS, PhD, [Vlado Perkovic](#), MBBS, PhD, [Donna Reidlinger](#), BA, BAppSc, MPH, [Anish Scaria](#), BSc, MSc, [Rowan Walker](#), MD, MPH, [Liza A. Vergara](#), MSc, PhD, [Carmel M. Hawley](#), MBBS, MMedSci on behalf of the HERO Study Collaborative Group*

* A list of the collaborators in the HERO Study Collaborative Group appears in the Acknowledgements:

Received: February 17, 2014; Accepted: June 9, 2014; Published Online: August 09, 2014

I. Препараты рчЭПО

Эпоэтин-альфа (Эпрекс)

Эпоэтин-бета (Рекормон)

Биоаналоги эпоэтинов

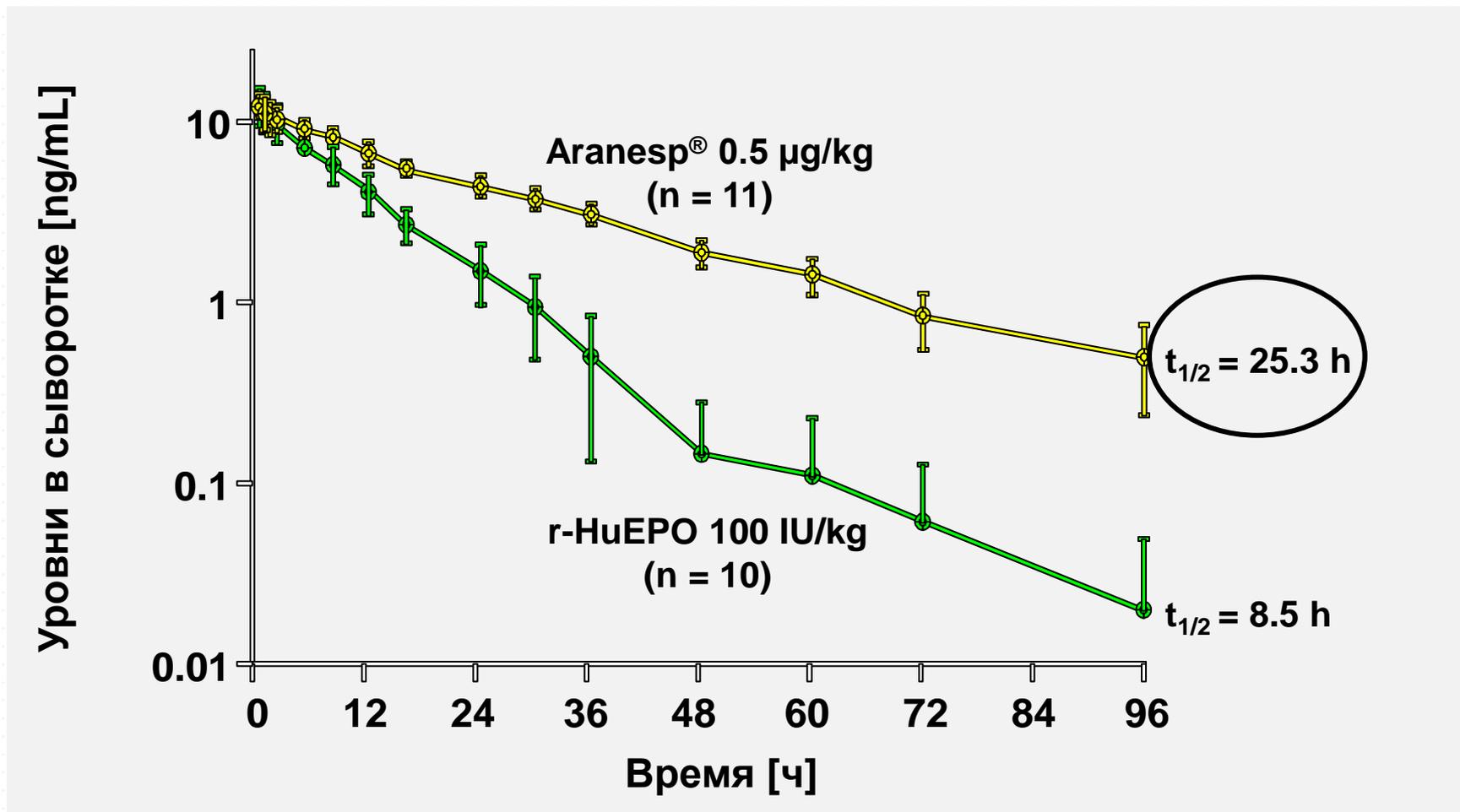
II. Дарбэпоэтин альфа (Аранесп)

III. CERA (Мирцера)

IV. Эпомиметические пептиды -Пегинсатид (Гематид, Омонтис)

V. Ингибиторы пролилгидралазы/ стабилизаторы HIV

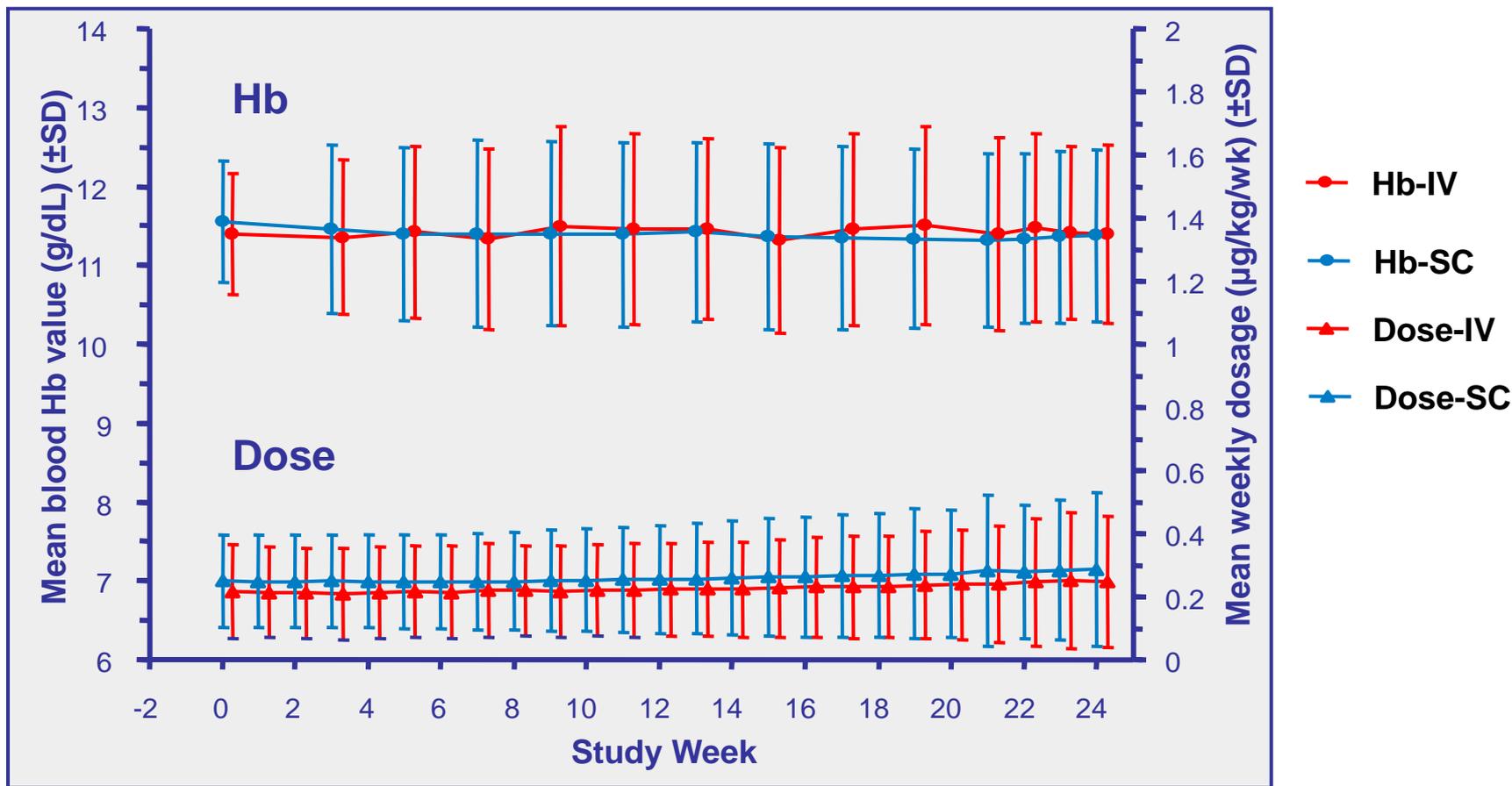
Аранесп- более длительный период полувыведения



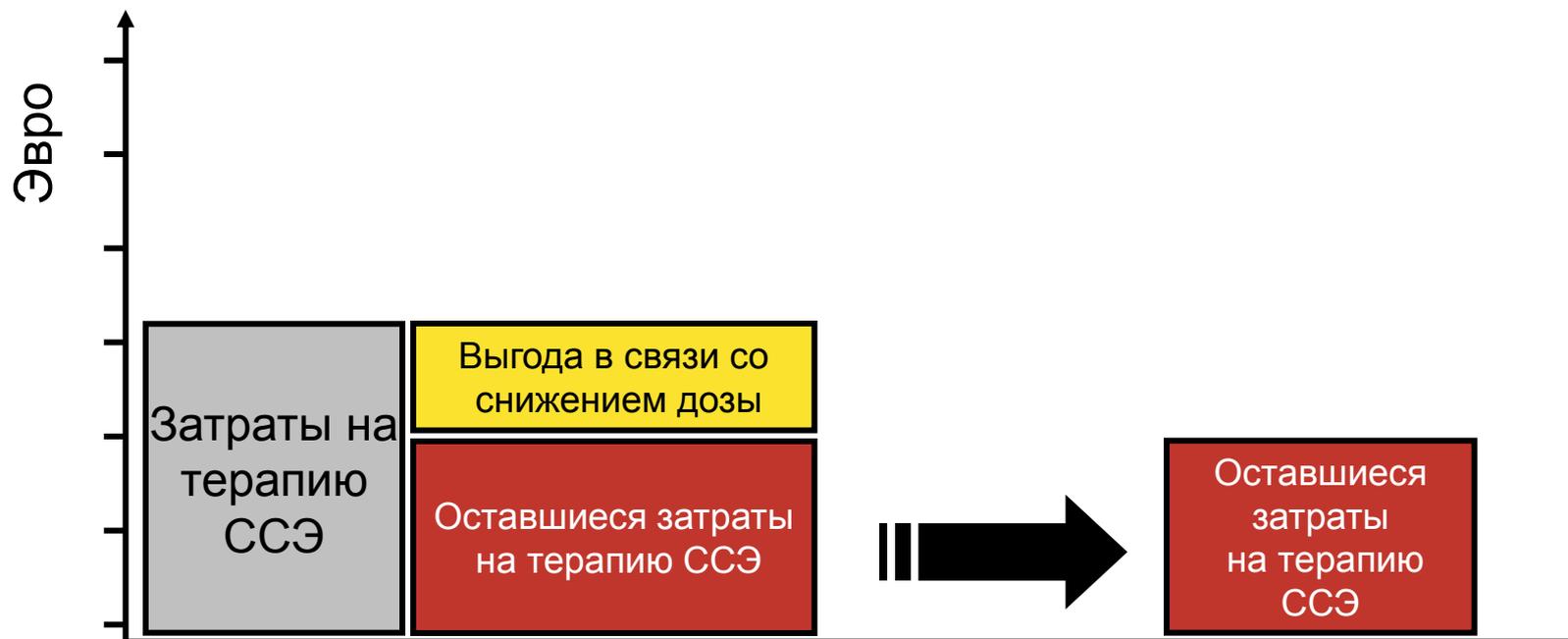
Стабильный уровень гемоглобина удается поддерживать без изменения доз

HD
Q2W

Hb values and darbepoetin alfa dosages over time by route of administration in Q2W patients



Оптимизация терапии ССЭ посредством снижения необходимой дозы



МИРЦЕРА : Длительный период полувыведения позволяет вводить 1 раз в мес

Препарат	Популяция	Средний (\pm SE) период полувыведения (часы)	
		В/в	П/к
Эпоэтин альфа	Здоровые лица ¹	6.8 \pm 0.6	19.4 \pm 2.5
Эпоэтин бета	Здоровые лица ¹	8.8 \pm 0.5	24.2 \pm 2.6
Дарбэпоэтин альфа	Диализные пациенты ²	25.3 \pm 2.2	48.8 \pm 5.2
	Пациенты с ХБП ^{3*}	-	69.6 (29.8) [†]
МИРЦЕРА	Здоровые лица ⁴	133 \pm 9.8	137 \pm 21.9
	Диализные пациенты ^{4,5}	134 \pm 19	139 \pm 20

[†] Mean (SD)

* CKD patients not on dialysis

1. Halstenson et al. *Clin Pharmacol Ther.* 1991;50:702-12

2. Macdougall et al. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:2392-95

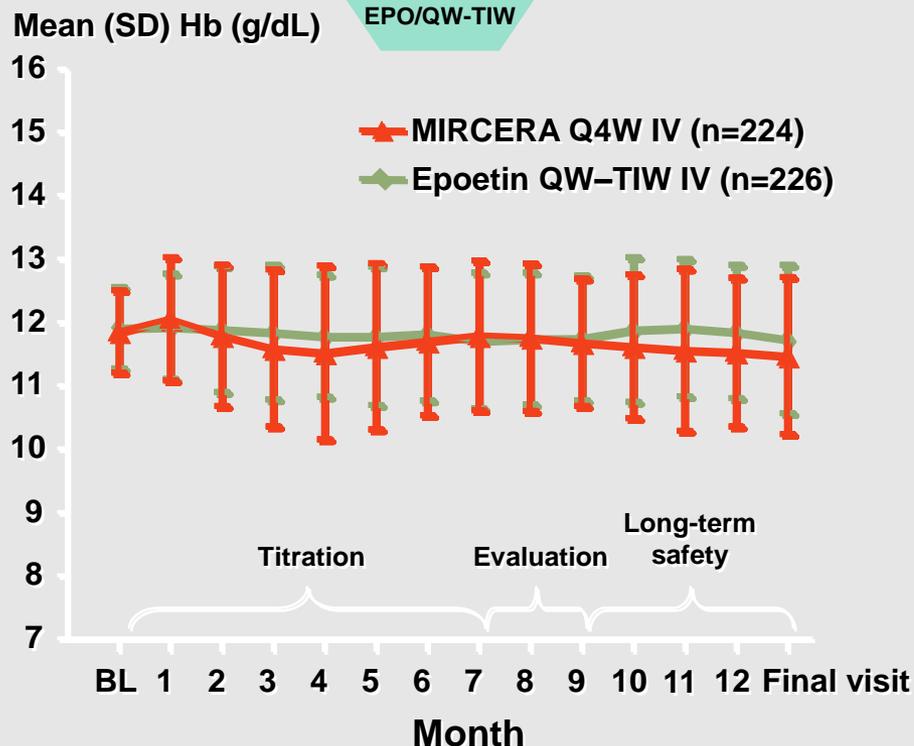
3. Padhi et al. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45:503-10

4. Macdougall et al. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:A41

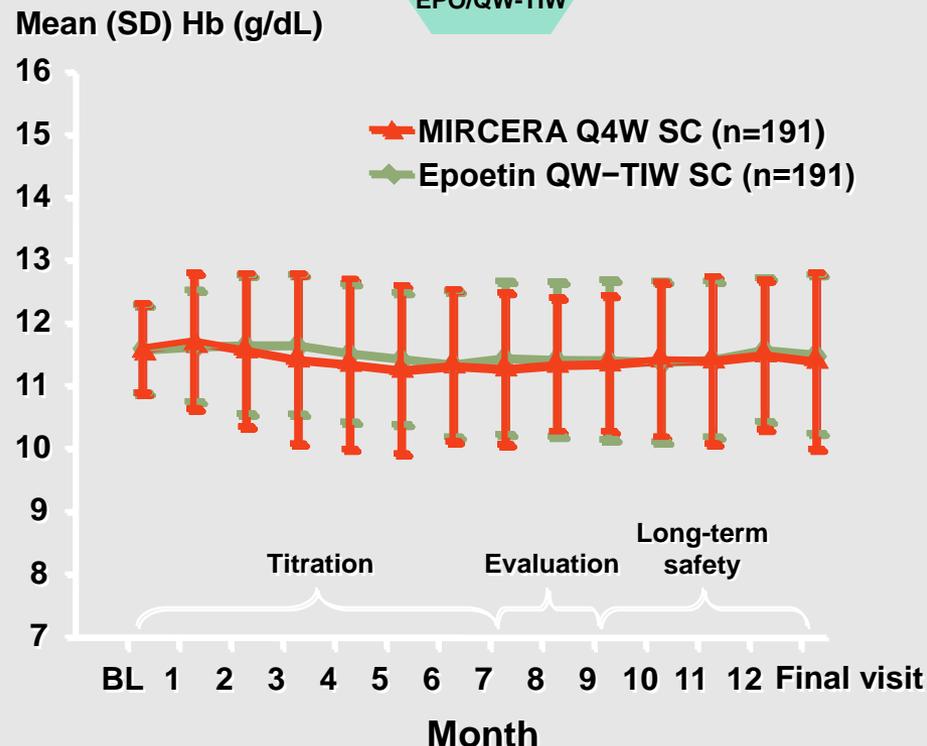
5. Macdougall et al. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:759A

Поддерживающая фаза: МИРЦЕРА в/в и п/к обеспечивает стабильный ответ

MAXIMA
Dialysis IV
vs
EPO/QW-TIW



PROTOS
Dialysis SC
vs
EPO/QW-TIW



ITT populations

Patients included in both studies were stable on epoetin alfa or beta at baseline

B. Braun Avitum Russland | Dr. Valeriy Shilo | Frankfurt 2011 | Page

Levin et al. *Lancet*. 2007;370:1415-21

Sulowicz et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:637-46

Исследование **Umbrella** в РФ

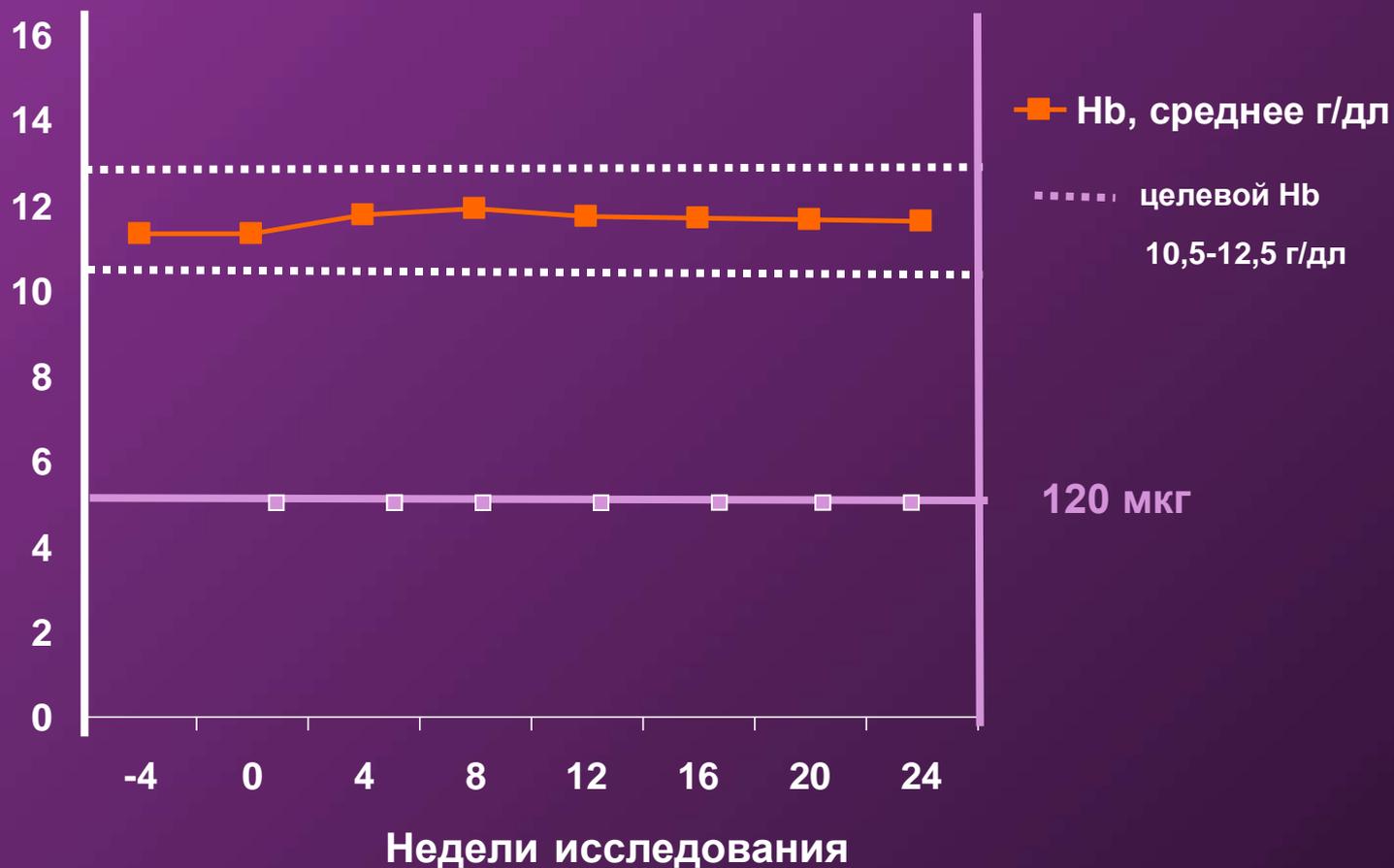
Поддерживающая терапия анемии
Мирцера 1 раз в месяц
у пациентов с ХБП,
получающих диализ

Результаты анализа

Динамика уровня Hb, средние показатели Медиана дозы мирцеры

Средний Hb г/дл

Доза МИРЦЕРЫ, Медиана (мкг)



Poster for the American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2011

08–13 November, Philadelphia, PA, USA

C.E.R.A. ONCE-MONTHLY (QM) MAINTAINS STABLE HEMOGLOBIN (HB) VALUES IN PATIENTS (PTS) WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD) ON DIALYSIS: A POOLED ANALYSIS OF NINE TRIALS CONDUCTED IN A REAL-WORLD SETTING

F. Dellanna,¹ M. Dickenmann,² R. Correa,³ C. Iatrou,⁴ V. Shilo,⁵
S. Sulkova,⁶ J. Fort,⁷ N. Duman,^{8*} F. Locatelli⁹

Target range (n)	Mean Hb level (g/dL)	Mean Hb fluctuations (g/dL)	Proportion of pts maintaining stable Hb values (%)	Mean dose of C.E.R.A. (µg)
Overall (n=1473)	11.4±1.02	0.48±0.30	77	134±86
10–12 g/dL (n=603)	11.2±0.94	0.47±0.28	82	128±92
10.5–12.5 g/dL (n=459)	11.6±1.11	0.53±0.34	74	136±91
11–13 g/dL (n=411)	11.5±0.96	0.44±0.28	75	143±62

On average there were 2.0 dose changes per pt over 24 weeks of treatment. Tolerability of C.E.R.A. QM was similar to that of prior ESA therapy.

Conclusion: Data from the pooled analysis show homogenous results with C.E.R.A. QM across all study endpoints, irrespective of the target Hb range.

Исследования 4 фазы

FP183 Continuous Erythropoietin Receptor Activator (C.E.R.A.) Once Monthly Maintains Stable Hemoglobin Values in High-Risk Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis: An Analysis of 10 International Trials

D. Fliser, V. Shilo

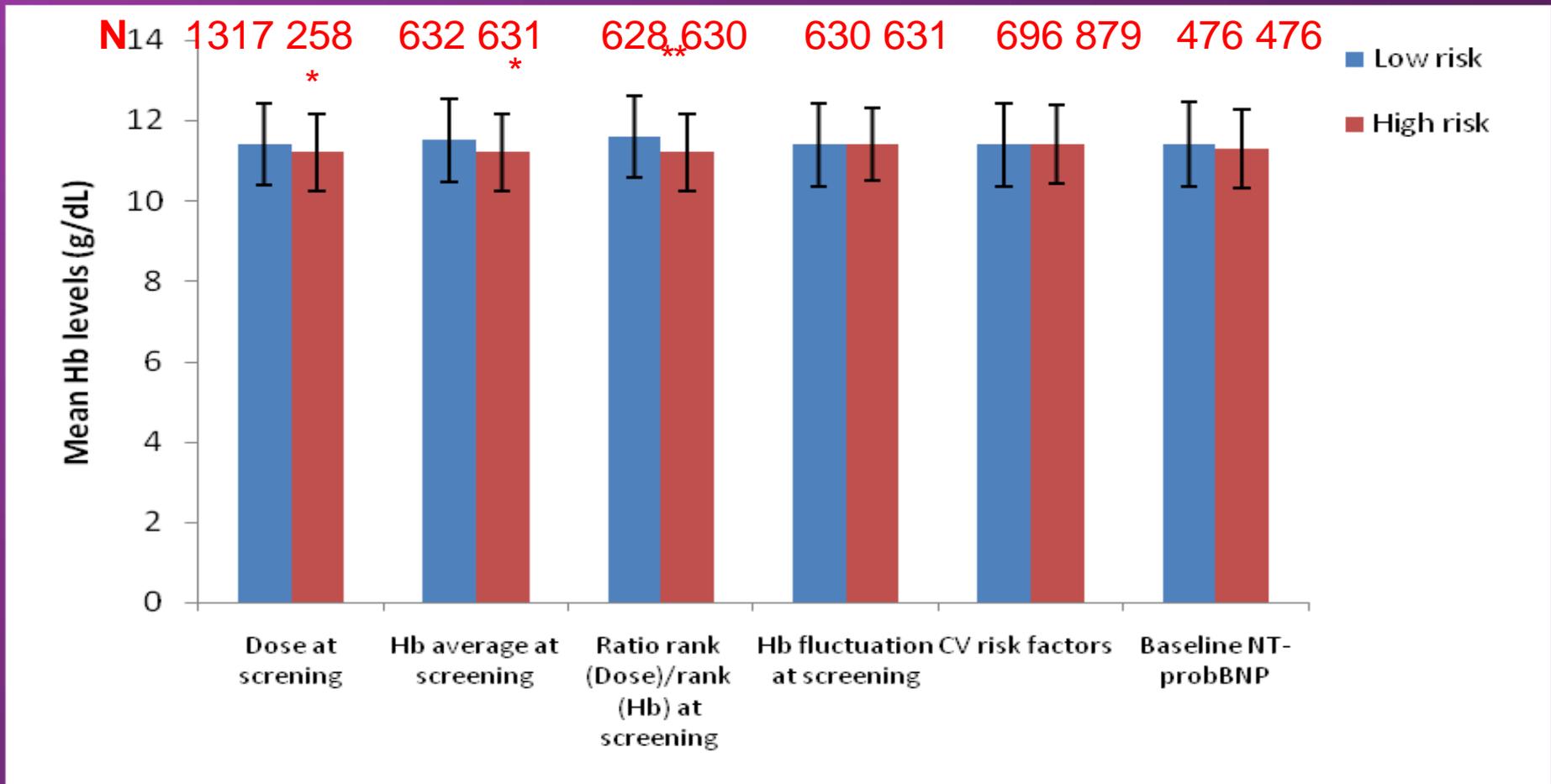
¹ Department of Internal Medicine IV, Saarland University Medical Centre, Homburg/Saar, Germany, ² Department of Nephrology for Postgraduates, Moscow University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Poster for ERA-EDTA 2012

May 24–27, 2012 Paris, France

Study	Country	Number of patients (n, % of total)	Reference Hb range (g/dL)
ML20572	Germany	344 (21.8%)	11.0–12.5
ML20826	Switzerland/Austria	64 (4.1%)	11.0–13.0
ML20881	Latin America	129 (8.2%)	10.5–12.5
ML20952	Greece	152 (9.6%)	10.5–12.5
ML20977	Russia	178 (11.3%)	10.5–12.5
ML21040	Czech Republic	155 (9.8%)	10.0–12.0
ML21060	Spain	48 (3.0%)	10.0–12.0
ML21096	Turkey	102 (6.9%)	10.0–12.0
ML20752	Hungary	107 (6.8%)	10.0–12.0
ML21438	Italy	298 (18.9%)	10.0–12.0

Средний уровень гемоглобина (Hb) среди групп низкого и высоко риска



In three of the six comparisons, higher mean Hb values were recorded in the LR subgroups, compared with their HR counterparts

Стимуляторы эритропоэза - 2015

I. Препараты рчЭПО

Эпоэтин-альфа (Эпрекс)

Эпоэтин-бета (Рекормон)

Биоаналоги эпоэтинов

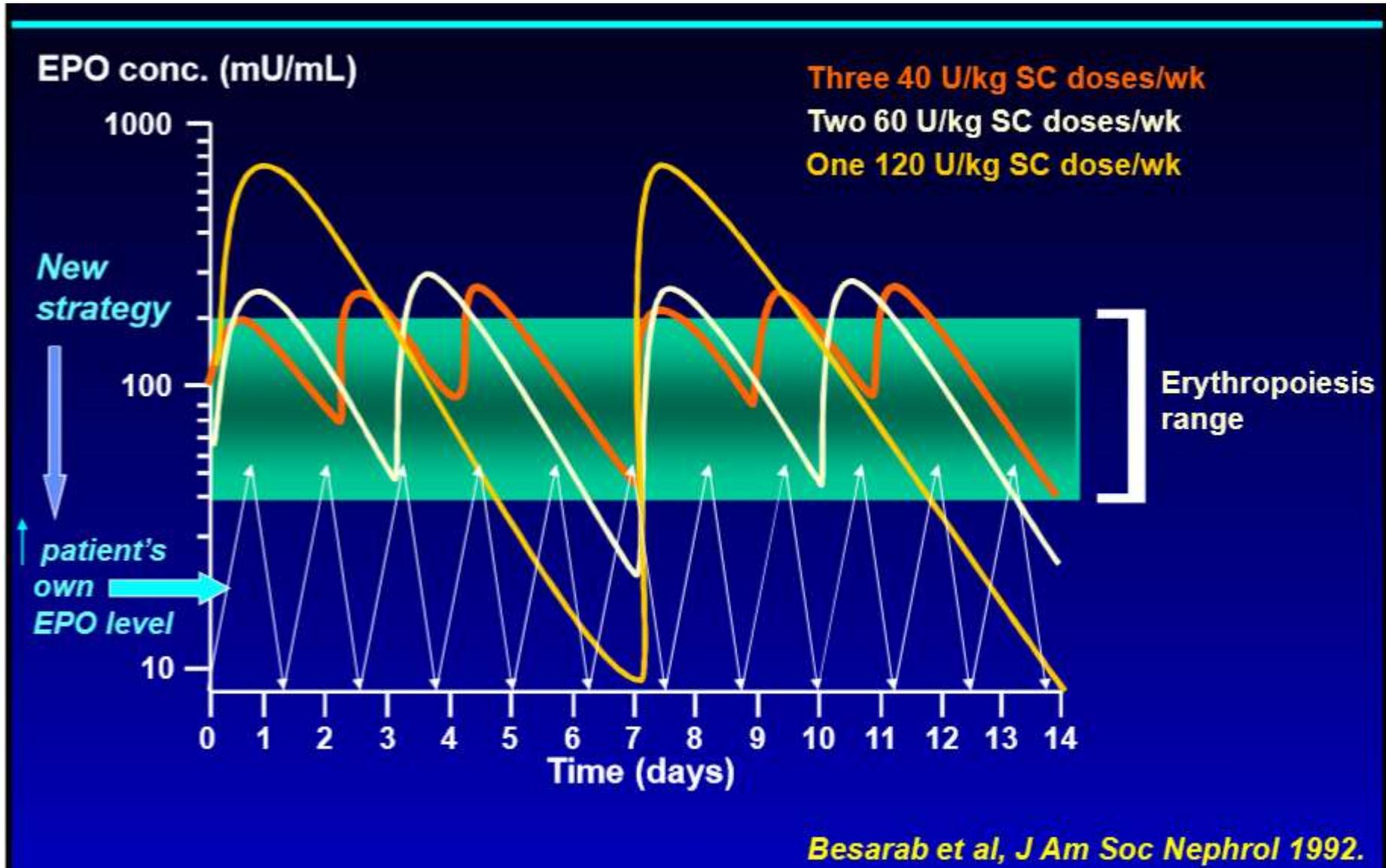
II. Дарбэпоэтин альфа (Аранесп)

III. CERA (Мирцера)

IV. Эпомиметические пептиды -Пегинсатид (Гематид, Омонтис)

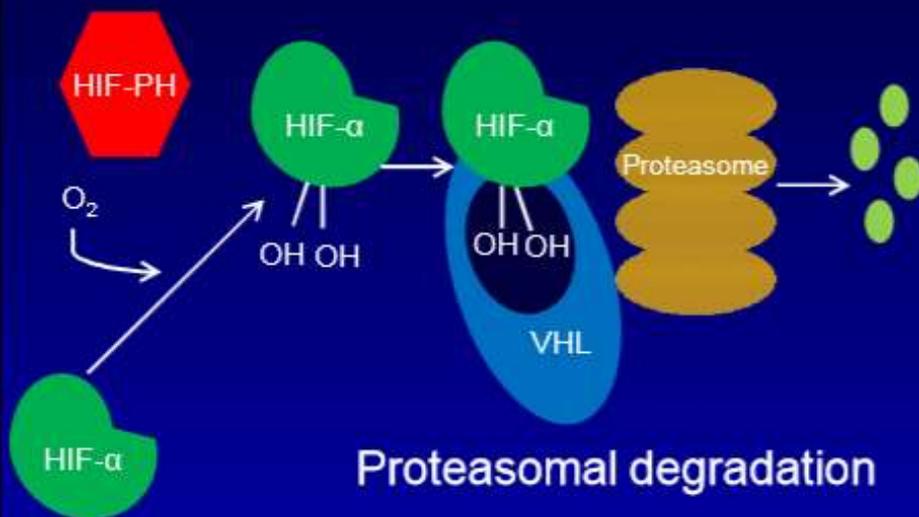
V. Ингибиторы пролилгидралазы/ стабилизаторы HIV

Профили концентраций ЭСП

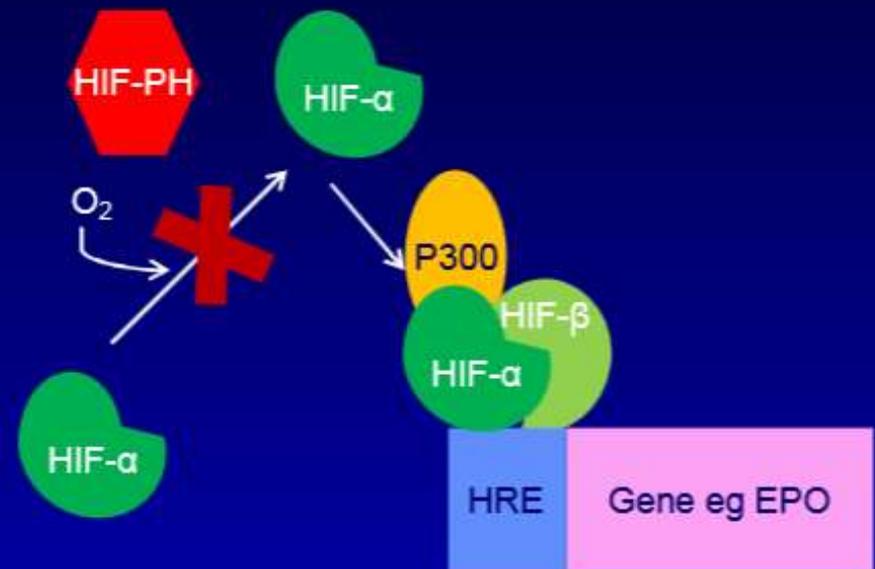


Регуляция активности HIF

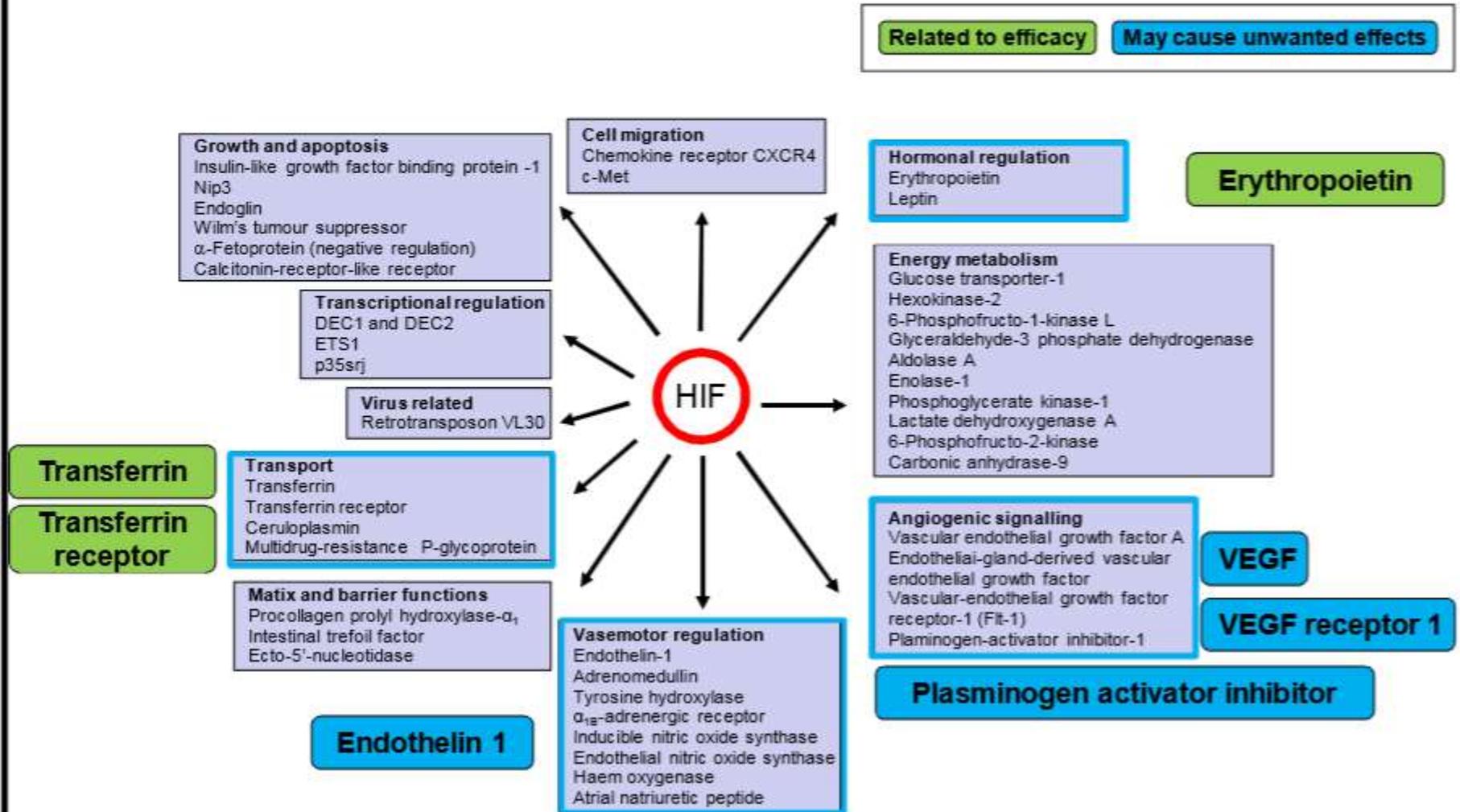
Inhibition of HIF under normoxic conditions



Activation of HIF under hypoxic conditions



Direct transcriptional targets of HIF



Ингибиторы HIF RN (Роксадустат)

- Моделирует гипоксические условия
- Прием внутрь 3-7 раз в неделю
- Активирует транспортные протеины, а том числе трансферрин, снижает уровни гепсидина
- Активирует другие чувствительные к гипоксии гены
- Требуются долговременные исследования по безопасности
- находится на 3 фазе клинических исследований