



**10 марта 2022 года**  
**Здоровые почки для всех**

#worldkidneyday #kidneyhealthforall  
[www.worldkidneyday.org](http://www.worldkidneyday.org)

#ДеньПочкиРФ



# ОСНОВЫ ОСНОВ И ФУНДАМЕНТ НОВОГО В ТЕРАПИИ АНЕМИИ ПРИ ХБП

*ВИШНЕВСКИЙ К.А.*

ЗАМ. ПРЕДСЕДАТЕЛЯ РДО, К.М.Н., ЗАВЕДУЮЩИЙ ОТДЕЛЕНИЕМ ДИАЛИЗА СПб ГБУЗ «ГОРОДСКАЯ БОЛЬНИЦА №15», САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

**Научно-практическая конференция РДО, посвященная Всемирному Дню  
Почки-2022 в Санкт-Петербурге:  
«Здоровье почек для всех – Устранить пробелы в знаниях, чтобы лучше  
заботиться о почках»**

Санкт-Петербург, 10.03.2022

# Раскрытие конфликта интересов

Доклад Вишневого К.А.

Научно-практическая конференция РДО, посвященная

Представленный материал «Основы основ и фундамент нового в терапии анемии при ХБП» подготовлен Константином Александровичем Вишневым при информационной поддержке АО «Р-Фарм», отражает личную точку зрения докладчика, которая может не совпадать с мнением компании-производителя

Доклад Вишневого К.А.



Р-ФАРМ  
Инновационные  
технологии  
здоровья

Научно-практическая конференция РДО, посвященная

Всемирному Дню Почки-2022 в Санкт-Петербурге

10 марта 2022

# Основа основ: ПОИСК безопасных целевых значений

NKF-DOQI	1997	Целевой уровень Hgb 11–12 г/дл
FDA	2007	Предупреждение («Black box») о поддержании Hgb у пациентов с ХБП на уровне 10–12 г/дл
ERBP	2010	Целевой Hgb 11–12 г/дл для пациентов с ХБП, не превышать 13 г/дл
FDA	2011	Удален целевой диапазон 10–12 г/дл; рекомендовано использование самой низкой дозы ЭПО, чтобы уменьшить потребность в гемотрансфузиях
KDIGO	2012	Для пациентов с ХБП с концентрацией Hgb $\geq 10,0$ г/дл не следует начинать терапию ЭПО. Верхний целевой предел 11,5 г/дл. Индивидуализация терапии может быть необходима, т.к. у некоторых пациентов может быть улучшение качества жизни при концентрациях Hgb выше 11,5 г/дл, и они будут готовы принять риски
NICE	2015	Целевой уровень Hgb 10–12 г/дл
Renal Association	2017	Целевой уровень Hgb 10–12 г/дл

## Хроническая болезнь почек (ХБП)

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:

N18.1/N18.2/N18.3/N18.4/N18.5/N18.9 с кодами осложнений и ассоциированных состояний (при наличии) Z49.0/Z49.1/Z49.2/D63.8\*/E87.2/E87.5/E21.1./E83.3/ E83.5/E83.8/ N25.0/E89.2

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 2021 (пересмотр каждые 3 года)

- У большинства пациентов с ХБП С3-С5Д, получающих лечение почечной анемии ЭСС, мы рекомендуем поддерживать Hb в целевом диапазоне 100-120 г/л, избегая повышения Hb >120 г/л, с целью минимизации возможных неблагоприятных эффектов, связанных с повышением Hb [33,339-344].

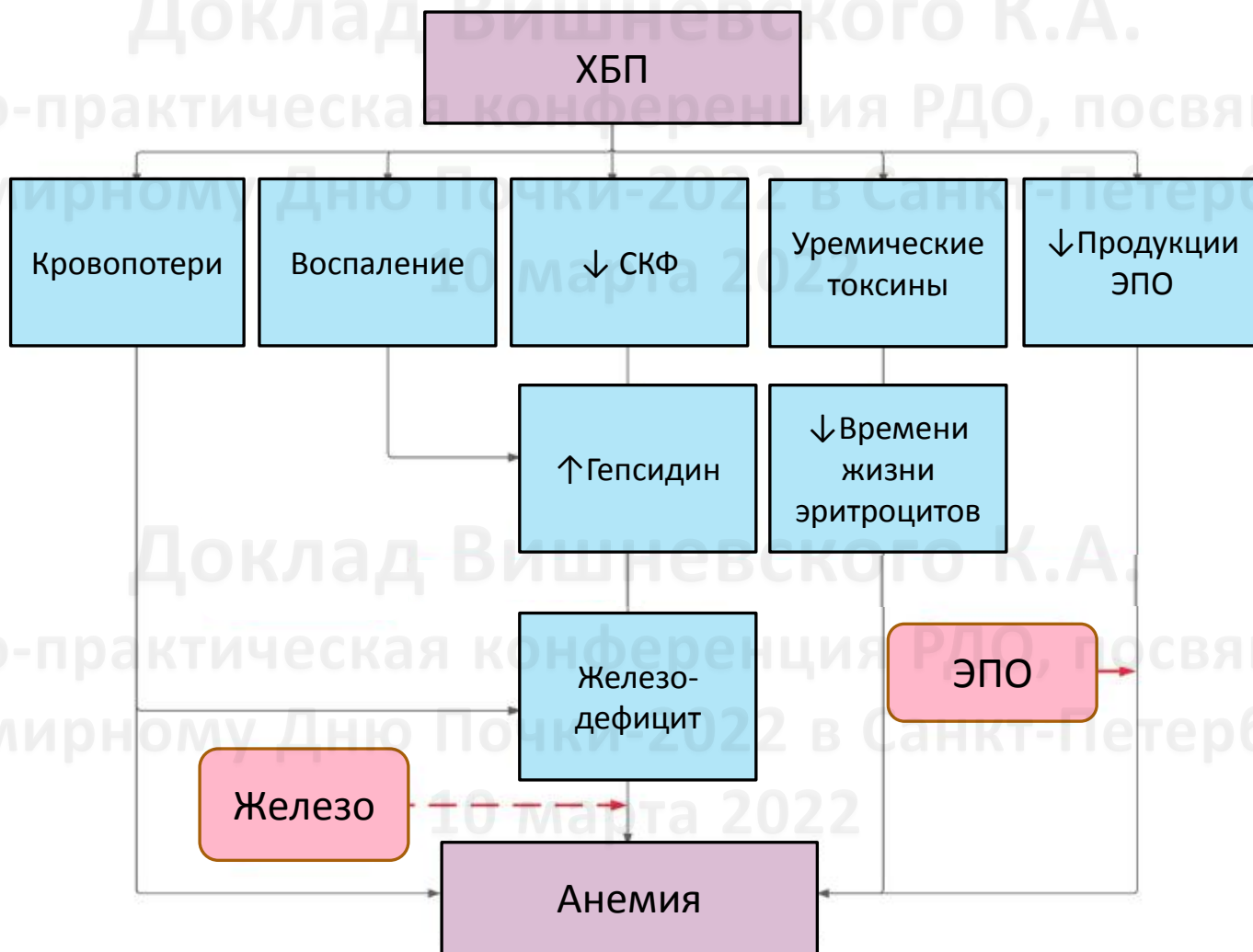
**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

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

- У отдельных пациентов с ХБП С3-С5Д и анемией мы рекомендуем рассмотреть возможность достижения уровня Hb 120-130 г/л с целью повышения качества жизни [340,352].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

# фундамент терапии анемии при ХБП



# Фундамент терапии анемии при ХБП – железо

Научно-практическая конференция РДО, посвященная  
Всемирному дню борьбы с почечными заболеваниями в г. Ижевске



Научно-пра... посвященная  
Всемирн... Ижевске

# Высокая vs низкая доза в/в железа

РКИ

Смертность

Высокая: 400 мг в месяц и более

Низкая: меньше 200 мг в месяц

Инфекции

Обсервационные

Смертность

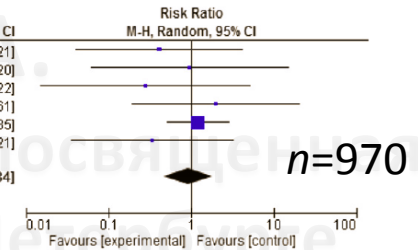
Высокая: 200 мг в месяц и более

Низкая: меньше 200 мг в месяц

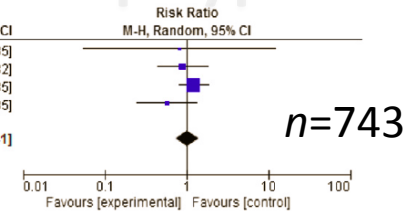
Инфекции

no  
difference

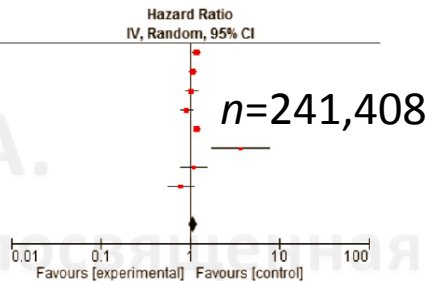
Study or Subgroup	High Dose IV Iron		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Besarab, 2000	1	23	2	19	8.5%	0.41 [0.04, 4.21]
Coyne, 2007	1	68	1	66	6.1%	0.97 [0.06, 15.20]
Fishbane, 1995	0	25	3	50	5.4%	0.28 [0.02, 5.22]
Fudin, 1998	2	24	1	24	8.5%	2.00 [0.19, 20.61]
Lewis, 2015	8	149	13	292	62.5%	1.21 [0.51, 2.85]
Provenzano, 2009	1	114	3	116	9.1%	0.34 [0.04, 3.21]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>403</b>		<b>567</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.93 [0.47, 1.84]</b>
Total events		13	23			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 2.68, df = 5 (P = 0.75); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.20 (P = 0.84)						



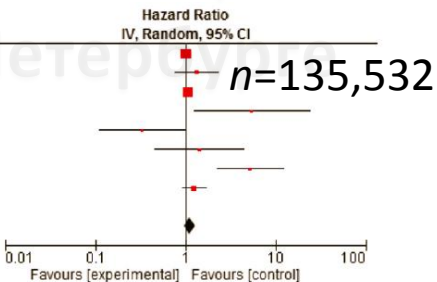
Study or Subgroup	High Dose IV Iron		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Besarab, 2000	1	23	1	19	1.4%	0.83 [0.06, 12.35]
Coyne, 2007	12	68	13	66	21.2%	0.90 [0.44, 1.82]
Lewis, 2015	30	149	48	292	62.7%	1.22 [0.81, 1.85]
Singh, 2006	9	80	9	46	14.7%	0.57 [0.25, 1.35]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>320</b>		<b>423</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.02 [0.74, 1.41]</b>
Total events		52	71			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 2.66, df = 3 (P = 0.45); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.12 (P = 0.90)						



Study or Subgroup	log(Hazard Ratio)	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI	
				IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
Baillie, 2015	0.166	0.05	17.8%	1.18	[1.07, 1.30]
Brookhart, 2013	0.077	0.047	18.1%	1.08	[0.98, 1.18]
Feldman, 2004	0.039	0.076	14.8%	1.04	[0.90, 1.21]
Freburger, 2014	-0.083	0.075	14.9%	0.92	[0.79, 1.07]
Kalantar-Zadeh, 2005	0.182	0.037	19.1%	1.20	[1.12, 1.29]
Kuo, 2012	1.308	0.371	1.9%	3.70	[1.79, 7.65]
Miskulin, 2014	0.113	0.169	6.8%	1.12	[0.80, 1.56]
Pollak, 2009	-0.239	0.17	6.7%	0.79	[0.56, 1.10]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>100.0%</b>	<b>1.09</b>	<b>[0.98, 1.21]</b>
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.01; Chi <sup>2</sup> = 27.62, df = 7 (P = 0.0003); I <sup>2</sup> = 75%					
Test for overall effect: Z = 1.65 (P = 0.10)					



Study or Subgroup	log(Hazard Ratio)	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI	
				IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
Brookhart, 2013	0.02	0.008	39.6%	1.02	[1.00, 1.04]
Canziani, 2001	0.293	0.276	5.0%	1.34	[0.78, 2.30]
Freburger, 2014	0.077	0.031	36.6%	1.08	[1.02, 1.15]
Hoer, 2002	1.705	0.745	0.8%	5.50	[1.28, 23.69]
Kaplan, 2008	-1.109	0.555	1.4%	0.33	[0.11, 0.98]
Kopelman, 2007	0.358	0.58	1.3%	1.43	[0.46, 4.46]
Kuragano, 2014	1.652	0.43	2.2%	5.22	[2.25, 12.12]
Tangri, 2015	0.231	0.15	13.1%	1.26	[0.94, 1.69]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>100.0%</b>	<b>1.13</b>	<b>[0.99, 1.28]</b>
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.01; Chi <sup>2</sup> = 29.94, df = 7 (P < 0.0001); I <sup>2</sup> = 77%					
Test for overall effect: Z = 1.82 (P = 0.07)					



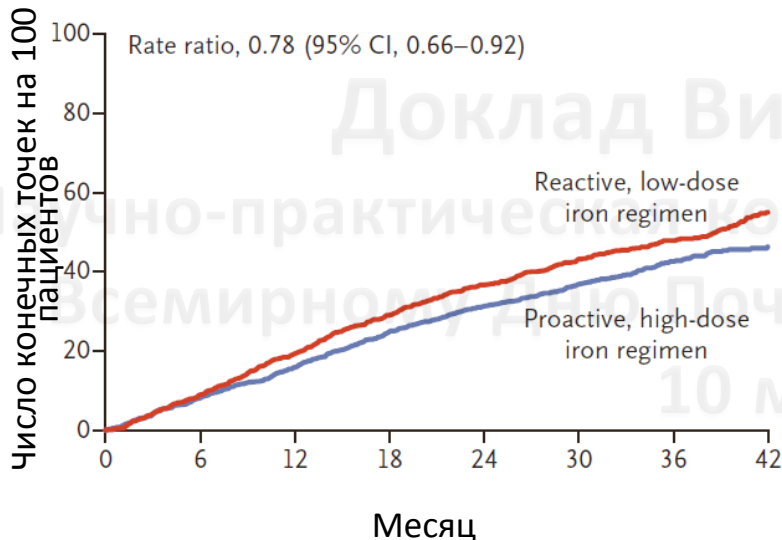
# «Высокие» дозы в/в препаратов железа могут быть лучше низких

N=2141

Группа высоких доз (Proactive): 400 мг в месяц, верхние лимиты - FER=700 мкг/л, TSAT=40%

Высокая доза:  
400 мг в месяц

Группа низких доз (Reactive): от 0 до 400 мг в месяц, нижние лимиты - FER=200 мкг/л, TSAT=20%



	Высокие дозы, N=1093	Низкие дозы, N=1048	Расчетный эффект лечения (95%ДИ)
Вторичные конечные точки - кол-во (%)	456 (20.6)	538 (26.1)	0.78 (от 0.66 до 0.92)
Доза ЭПО в месяц, IU	29,757 (от 18,673 до 48,833)	38,805 (от 24,377 до 60,620)	-7539 (от -9485 до -5582)



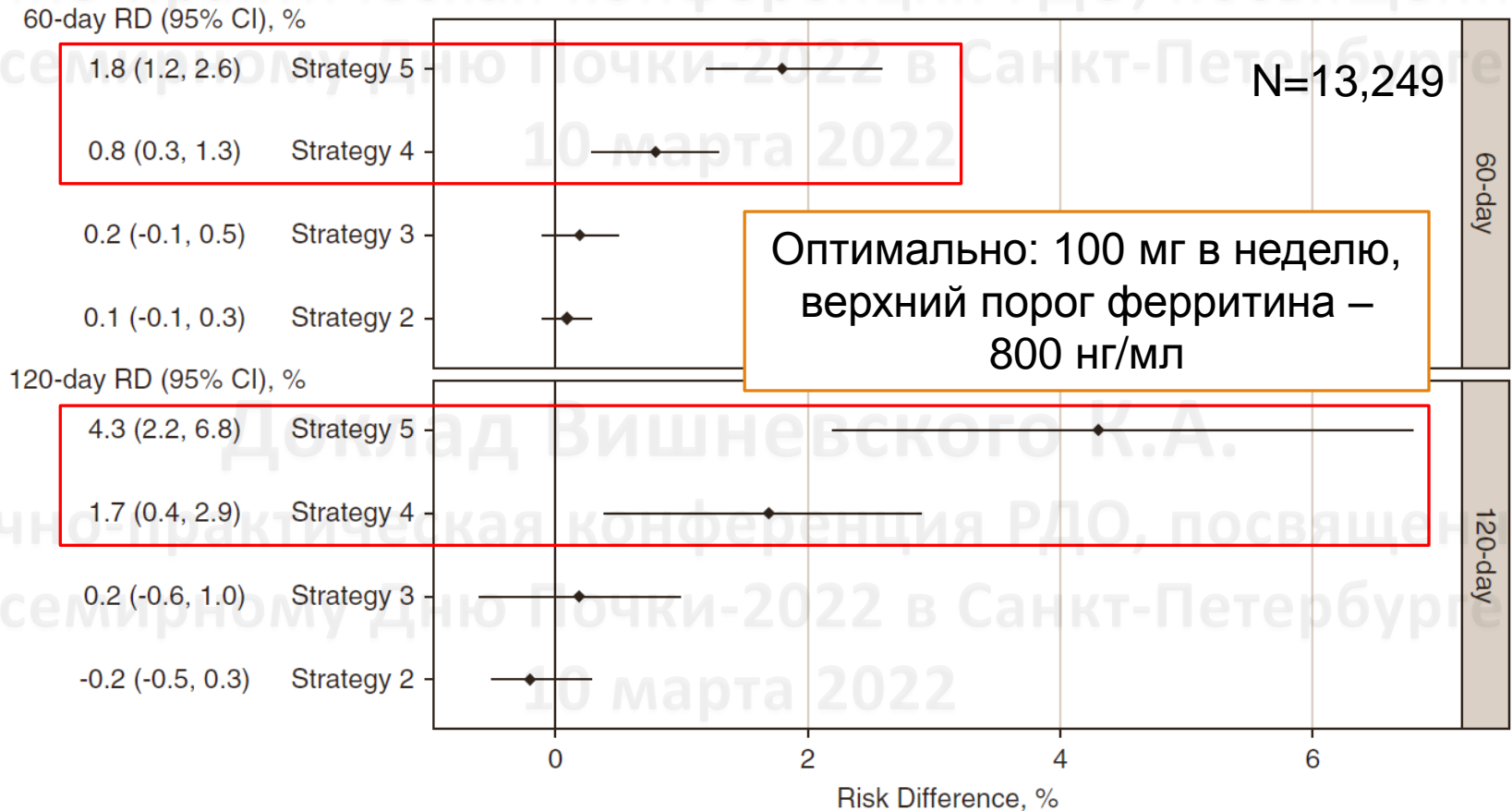
# Fe: в поисках безопасной стратегии

N=13,249

Стратегия дозирования	Доза железа, мг			
	2 недели		Назначение	
Болюс	>500		100 мг 10 сессий ГД подряд	
Половина болюса	201-500		100 мг 5 сессий ГД подряд	
Поддерж.	101-200		100 мг в неделю	
Низкая поддерж.	1-100		25-50 в неделю	
Нет	0		0	
Strategy 4	<30	<800	800-1200	>1200
	30-50	Bolus	Half bolus	None
	>50	Low maintenance	Low maintenance	None
Strategy 5	<30	None	None	None
	30-40		<1200	≥1200
	41-49		Bolus	None
	≥50		Half bolus	None
			Maintenance	None
			None	None

Быстрое достижение высокого уровня ферритина и TSAT

# Высокие дозы = увеличение риска смерти и инфекционных осложнений



**Хроническая болезнь почек (ХБП)**

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:

N18.1/N18.2/N18.3/N18.4/N18.5/N18.9 с кодами осложнений и ассоциированных состояний (при наличии) Z49.0/Z49.1/Z49.2/D63.8\*/E87.2/E87.5/E21.1/E83.3/E83.5/E83.8/N25.0/E89.2

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 2021 (пересмотр каждые 3 года)

- Для коррекции ренальной анемии у пациентов с ХБП С3-С5Д мы рекомендуем лечение препаратами железа или их сочетанием с одним из препаратов группы «другие антианемические препараты» (эпоэтин альфа\*\*, эпоэтин бета\*\*, дарбэпоэтин альфа\*\*, метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета\*\*; далее – эритропоэз-стимулирующими средствами (ЭСС)) [312-314].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

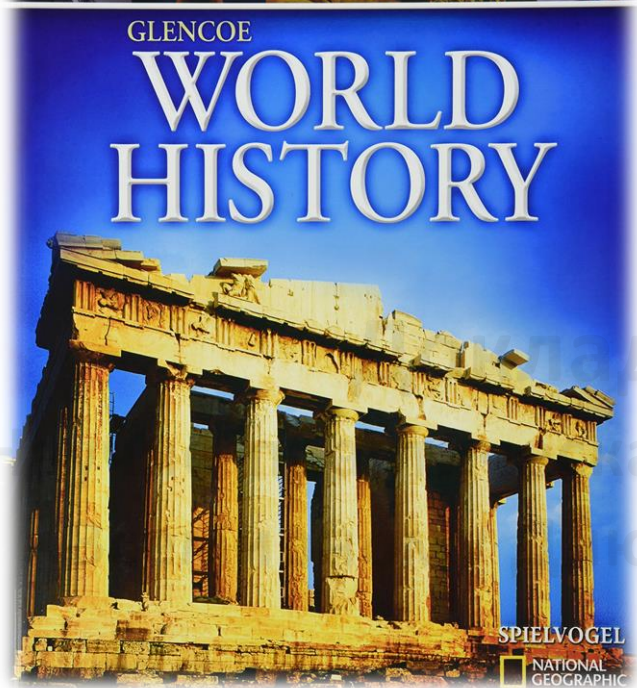
- У пациентов с ХБП С3-С5Д для достижения максимальной эффективности лечения почечной анемии мы рекомендуем определять дозы и частоту введения препаратов железа индивидуально с учетом лабораторной оценки запасов железа, уровня Hb и его динамики в ответ на терапию, применения ЭСС [128,129,142].

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

- У пациентов с ХБП С5Д и почечной анемией, мы рекомендуем проводить лечение препаратами железа с целью обеспечения и/или поддержания необходимого для эффективного эритропоэза пула железа (TSAT >20% или ферритин >200 мкг/л), увеличения или стабилизации Hb, повышения эффективности действия и/или снижения доз ЭСС [321-328].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

# Появление ЭПО: принципиальная веха в терапии анемии при ХБП



До 1989 – рутинные переливания крови

1989 – начало эры эритропоэтинов с внедрения ЭПО- $\alpha$

1990 – появление ЭПО- $\beta$

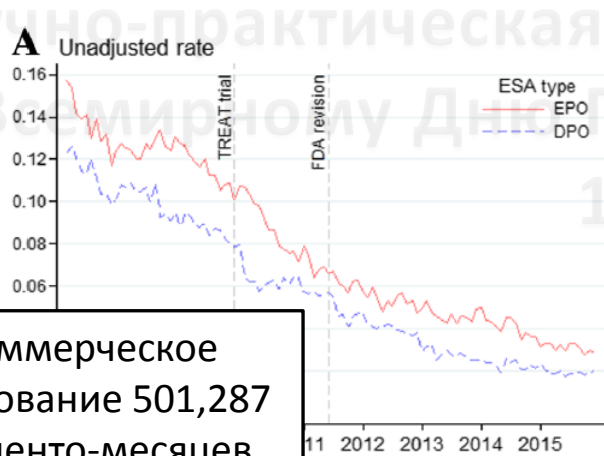
2001 – появление дарбэпоэтина- $\alpha$

2007 – появление CERA

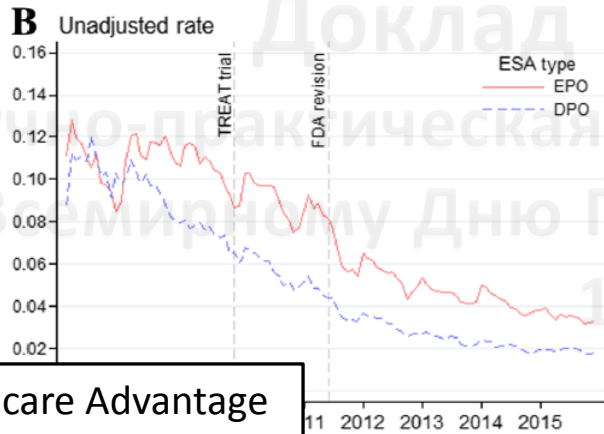
2007 – появление биоаналогов

10 марта 2022

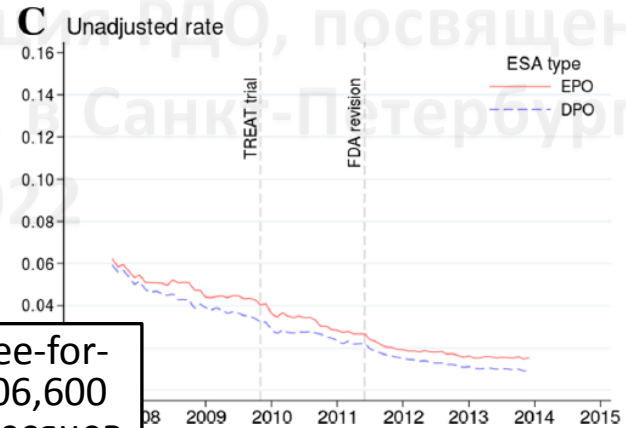
# Индивидуальный подход к назначению ЭПО на основе комплекса доказательств



Коммерческое  
страхование 501,287  
пациенто-месяцев



Medicare Advantage  
1,206,050 пациенто-  
месяцев



Medicare Fee-for-  
Service 8,106,600  
пациенто-месяцев

TREAT – рост частоты инсультов и тромбозов в исследуемой группе (целевой Hgb 13 г/дл)

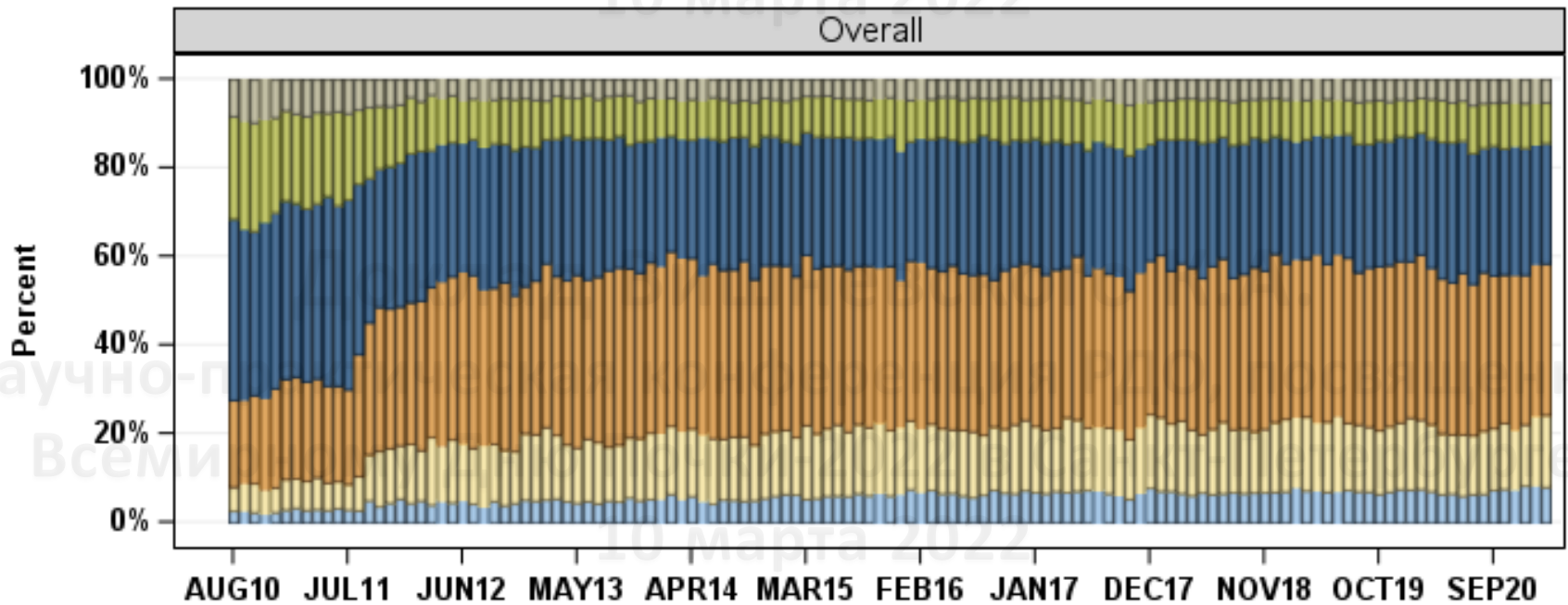
FDA – «black-box warnings» – рекомендация использовать самую низкую дозу ESA, необходимую для уменьшения потребности в переливании крови

# Снижение доз ЭПО → тенденции снижения уровня гемоглобина



Научно-практическая конференция РДО, посвященная  
Всемирному Дню Почек 2022 в Санкт-Петербурге

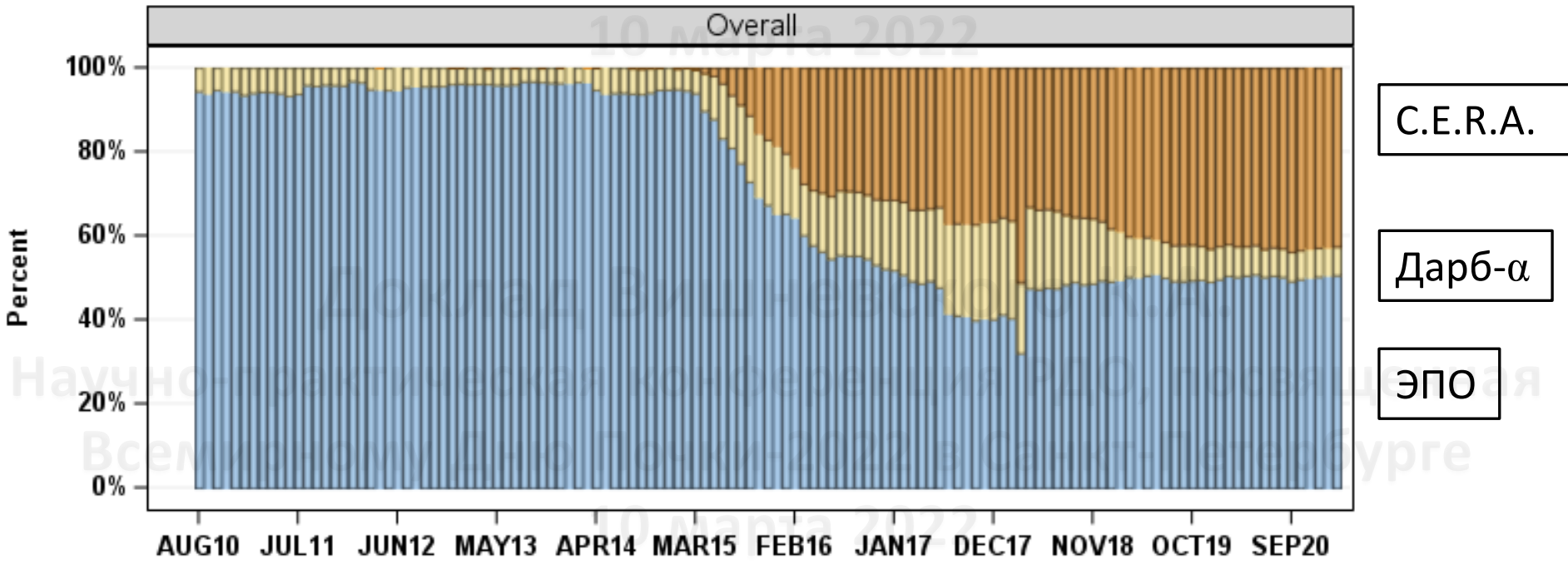
■ <9.0 g/dl   ■ 9.0-9.9 g/dl   ■ 10.0-10.9 g/dl  
■ 11.0-11.9 g/dl   ■ 12.0-12.9 g/dl   ■ 13.0+ g/dl



# Применение ЭПО – текущая практика



Научно-практическая конференция РДО, посвященная  
Всемирному Дню Почек 2022 в Санкт-Петербурге



# Безопасность long-acting ЭПО

1 тертиль – низкая доза

Япония

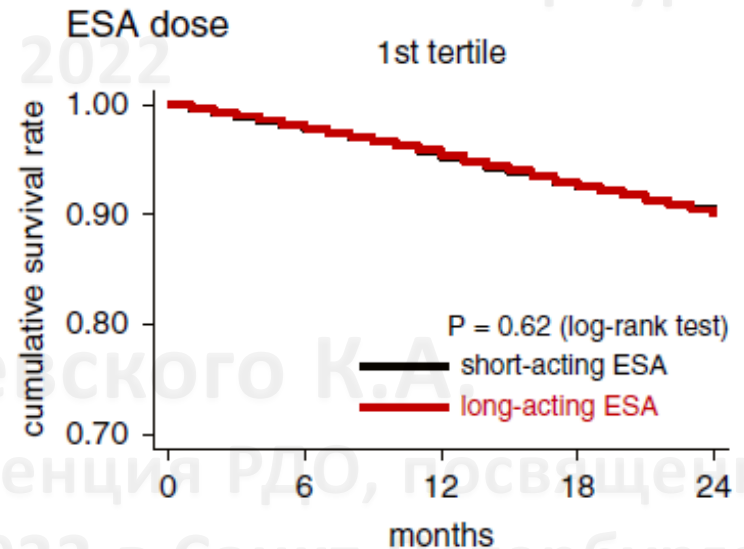
N=194,698 (ГД)

2 года наблюдения

31,557 смертей

Короткие: ЭПО  $\alpha/\beta$  или к

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

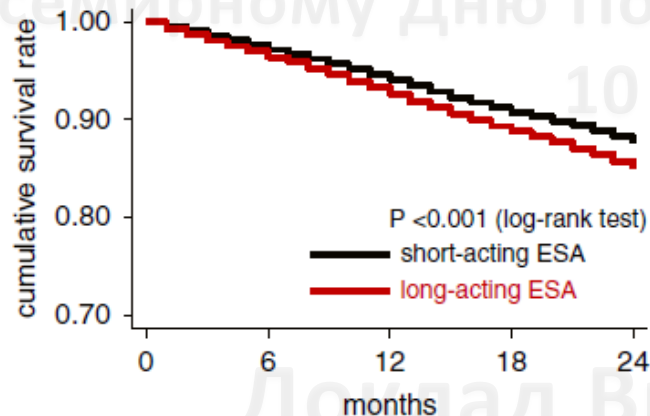


- На низких дозах выживаемость не отличается

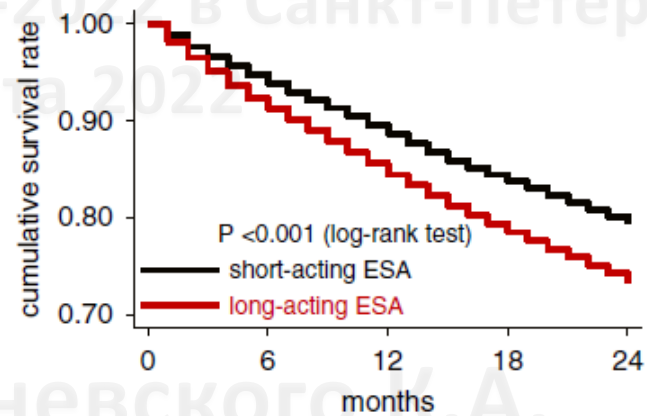


# Выживаемость: на высоких дозах пролонги проигрывают

2 тертиль – средняя доза



3 тертиль – высокая доза



## Вывод авторов:

Среди пациентов ГД использование ЭПО длительного действия может быть связано с более высоким риском смерти, чем использование ЭПО короткого действия.

## Очевидные ограничения:

- Обсервационное исследование
- Японцы
- Дарб-α + ероетин β pegol
- Только ГД



# Работа Sakaguchi et al.: редакционные замечания



## Erythropoiesis-Stimulating Agents and Mortality

Tilman B. Drüeke and Ziad A. Massy

JASN June 2019, 30 (6) 907-908; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2019030266>

## Equivalent Doses Matter, Rather Than Types

Norio Hanafusa and Ken Tsuchiya

JASN September 2019, 30 (9) 1772-1773; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2019060569>

**«...Это противоречит большей части существующей литературы, но этот вывод основан на размере выборки в три-десять раз больше, чем в предыдущих исследованиях этого вопроса. Если ЭСС длительного действия действительно причиняют большой вред, основной механизм этого эффекта остается неясным...**

**...На данный момент наблюдение Sakaguchi et al. является скорее вызовом, чем окончательным доказательством. Это должно быть подтверждено - или признано недействительным - в популяциях с ХБП в других географических регионах, в идеале в проспективных исследованиях с большими размерами выборки.»**

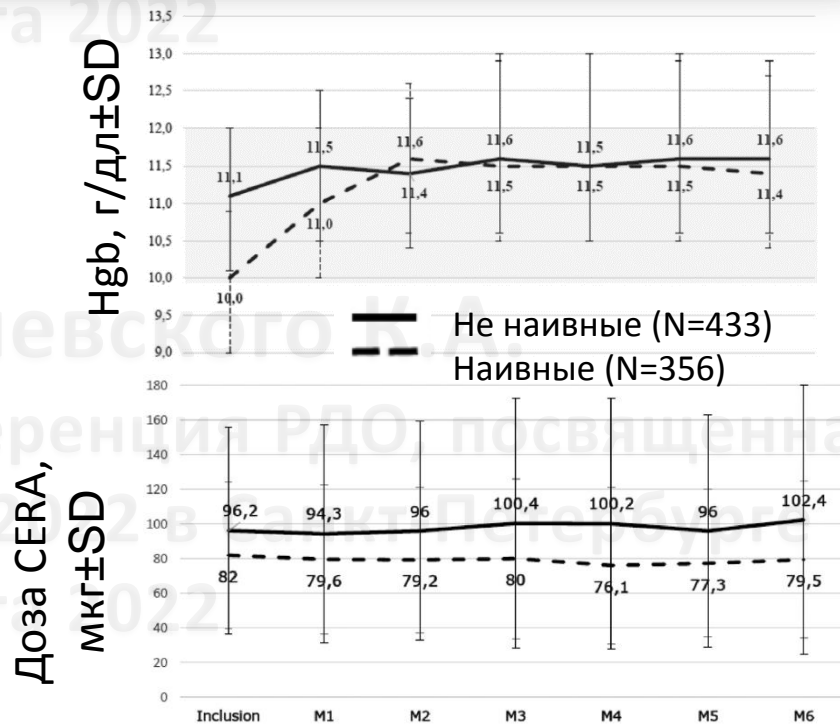
**«...мы хотели бы указать на конкретную проблему в лечении анемии в Японии, которая может ввести в заблуждение читателей в других странах. Максимально допустимая доза эпоэтина  $\alpha/\beta/\kappa$  составляет 9000 МЕ/неделю, тогда как дозы дарбэпоэтина и эпоэтина в пегола составляют 180 мкг/неделю и 250 мкг/2 недели соответственно... Если принять более высокий коэффициент конверсии, эквивалентная доза будет намного больше. Различия в смертности по типу ESA увеличивались дозозависимым образом, ясно показывает, что именно более высокие дозы ESA были связаны с худшим выживанием, а не тип ESA как таковой»**

# Частота инъекций имеет значение

Original article

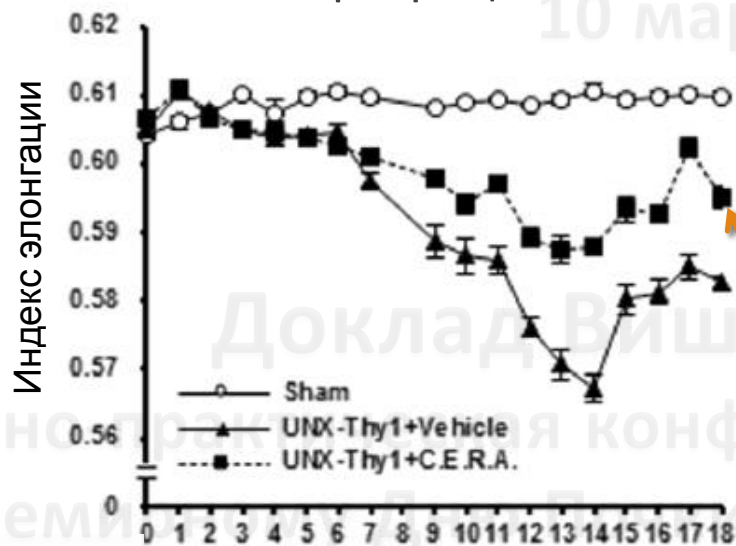
“Doctor, can I have less frequent injection with highly efficient treatment?” A patient centered study using an electronic choice-based conjoint analysis (ePRO) to assess real world preferences regarding erythropoiesis stimulating agent to treat anaemia in chronic kidney disease (PERCEPOLIS study)

## Значение для больного



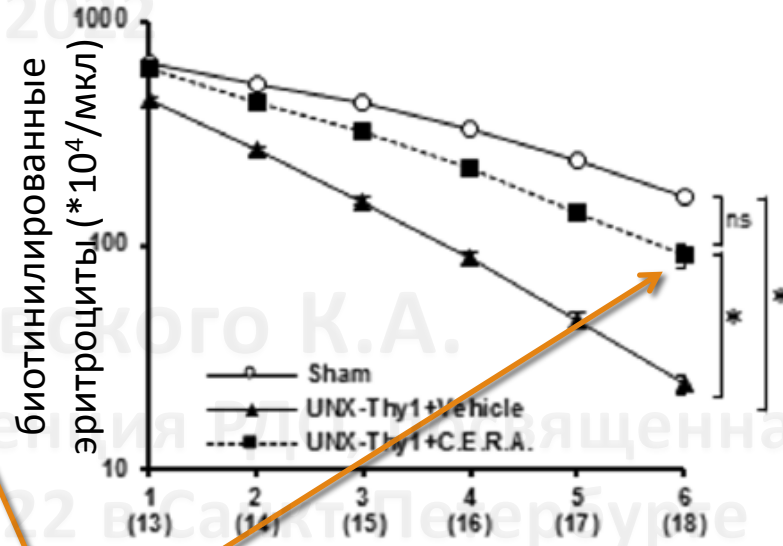
# C.E.R.A.: потенциальные плейотропные эффекты

Улучшение индекса деформируемости эритроцитов



Недели после индукции ХБП

Увеличение срока жизни эритроцитов



Недели после индукции ХБП

C.E.R.A.

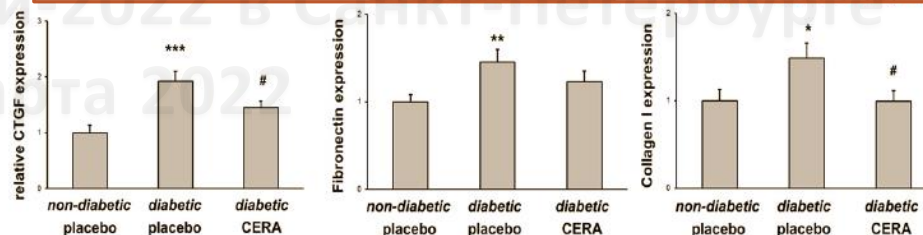
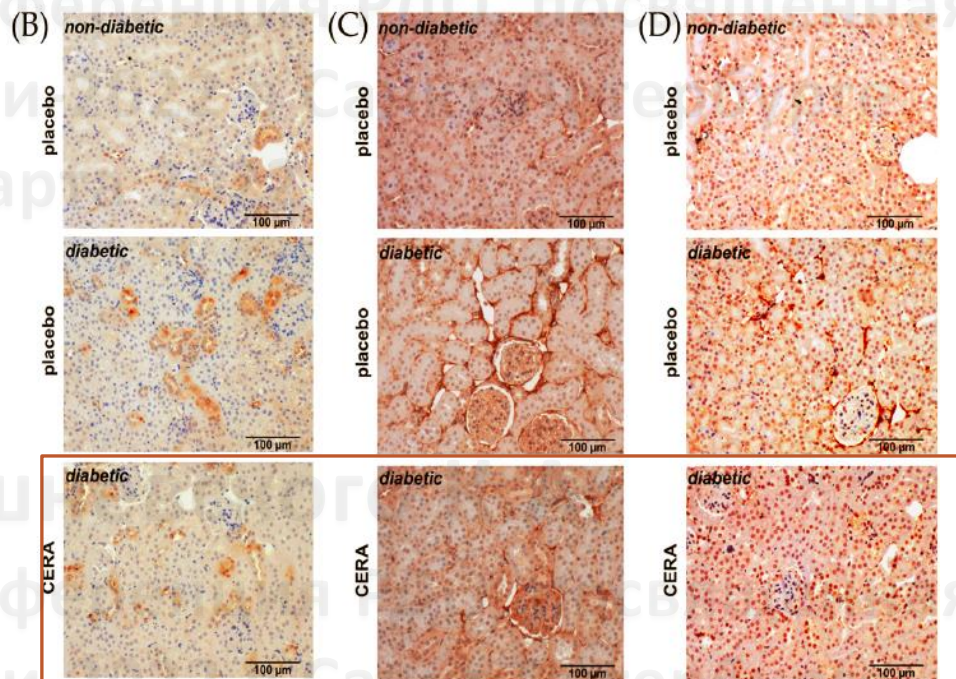


# Снижение прогрессии тубулоинтерстициального фиброза при СД2 типа на фоне терапии С.Е.Р.А.

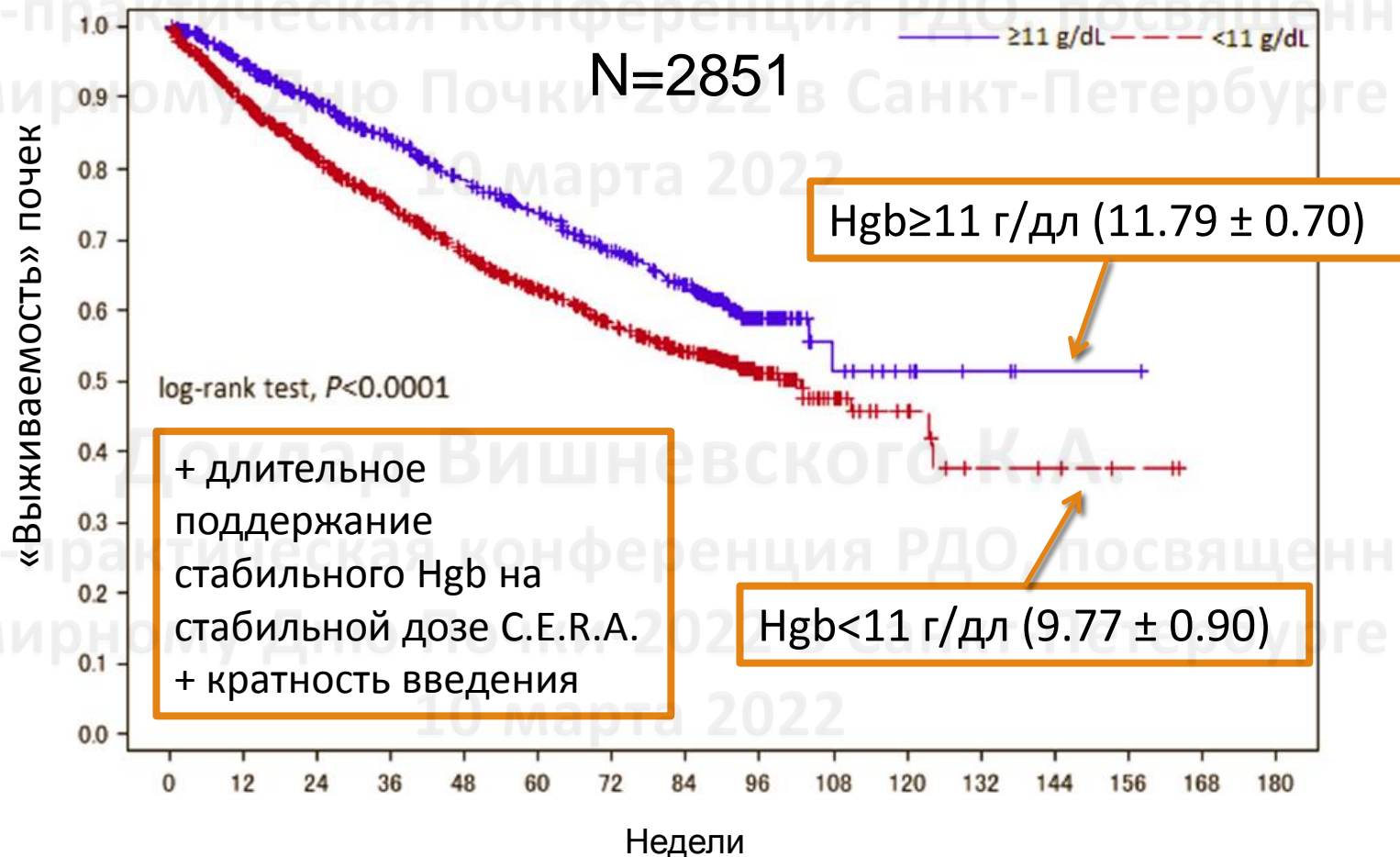
Ингибирование генерации матрикс-продуцирующих миофибробластов

Увеличение способности к восстановлению тканей

Ингибирование почечной экспрессии цитокина TGF-1.

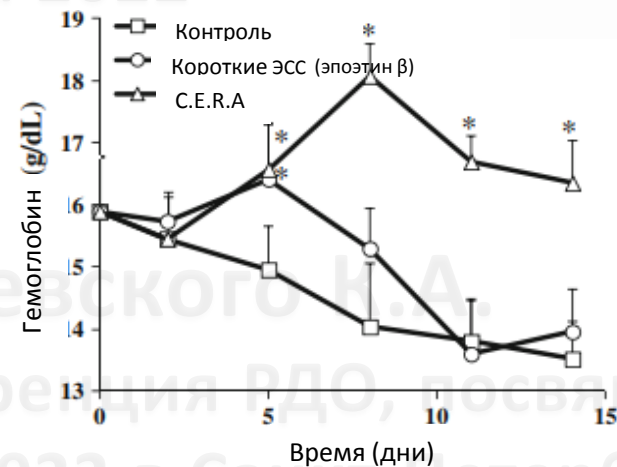
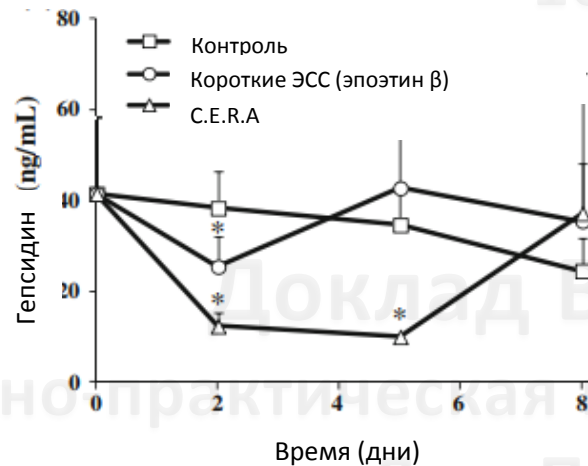


# Hgb, функция почек и терапия С.Е.Р.А. на додиализе



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

Применение пролонгированного ЭПО (С.Е.Р.А.) снижает концентрацию гепсидина в сыворотке крови и повышает утилизацию железа и может дополнительно усиливать эритропоэз

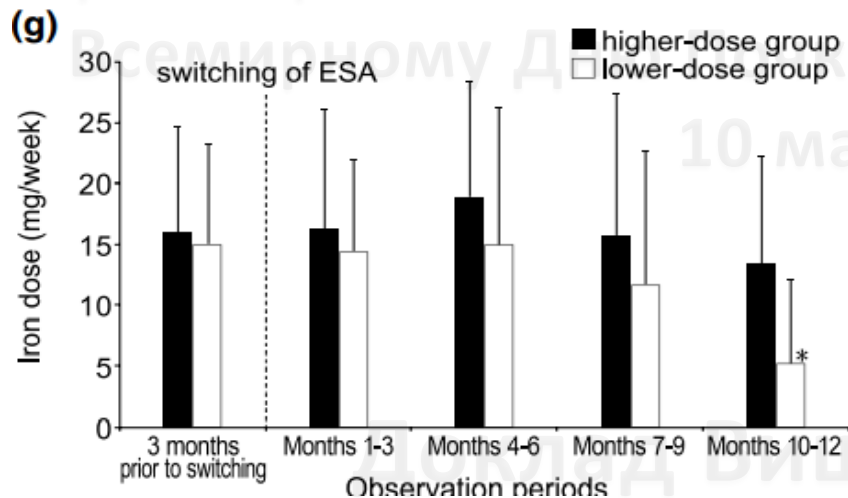


Вывод: С.Е.Р.А. оказывает более устойчивое влияние на снижение уровня гепсидина и увеличение содержания и доступности железа в течение более длительного времени по сравнению с рчЭПО.

# Одноцентровое исследование: долгосрочная эффективность CERA и влияние на обмен железа

Доклад Вишневого К.А.

Научно-практическая конференция РДО, посвященная



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

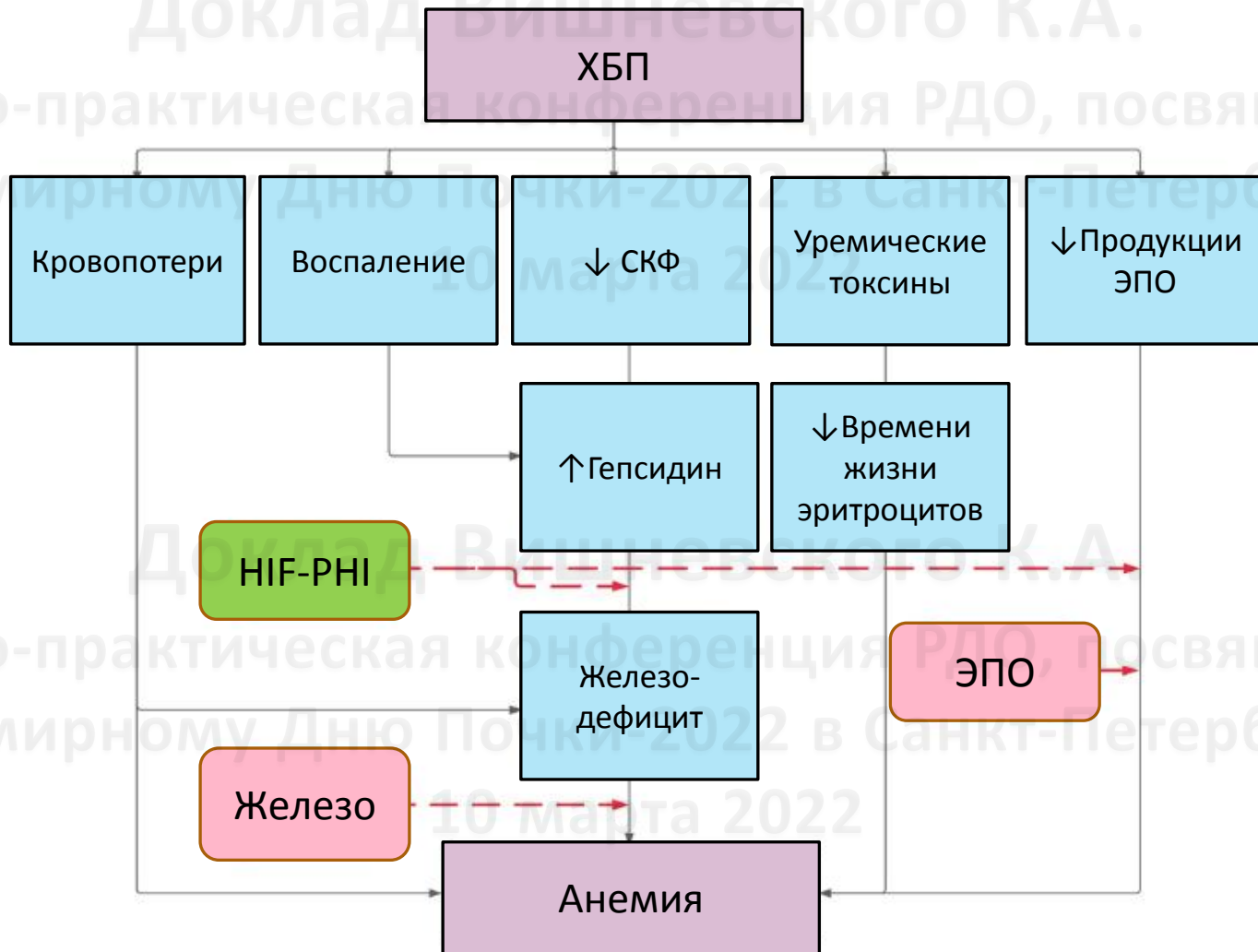
Результаты: За период исследования отмечена стабильность уровня Hb, доля пациентов с целевым интервалом Hb (100–120 г/л) - 69,7–87,9%. Дозировка CERA составляла 62,9-78,8 мкг / 2р/нед. Анализ групп, переведенных с низких и высоких доз ДЭ показал, что количество пациентов с целевым уровнем Hb составляет 59,1 - 80,1% в группе высоких доз и от 81,8 до 100% в группе низких доз (ДЭ). При переводе с высоких доз ДЭ доза CERA не менялась, а в группе низких доз ДЭ она достоверно снижалась к 32-й неделе и оставалась достоверно сниженной до 48-й недели.

Научно-практическая конференция РДО, посвященная

Вывод: Сочетание снижения доз CERA и уменьшения потребности в железе авторы объясняют более эффективным использованием депонированного в организме железа вследствие уменьшения уровня гепсидина



# Особенности и фундаментальный нового в терапии анемии при ХБП



# Индивидуальные отличия ЭПО и стабилизаторов HIF

Фактор	ЭПО	Стабилизаторы HIF
Перегрузка Fe	Возможно при высоких дозах железа и функциональном дефиците железа	Снижение уровня ферритина; снижение доз в/в железа
Уровень ЭПО	Высокий	Низкий
Воспаление	Только высокие дозы	Доза не зависит от СРБ
Холестерин	Нет эффекта	Снижение
Тип	Биологический	Химический
Цена	Потенциально дороже	Потенциально дешевле
Способ приема	П/к, в/в (сложно для ДД, ПД)	П/о (легко для ДД, ПД)
Хранение	В холодильнике	При комнатной температуре
Риск ПККА	Да	Нет
Гипертензия	Да	Нет
Долгосрочная эффективность и безопасность	Подтверждена	Неизвестна

# HIF при ХБН: друг или враг?

## Hypoxia Induced Factor in Chronic Kidney Disease: Friend or Foe?

Li W, Zhao Y, Fu P. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Jan 22;4:259

*Weiyang Li, Yuliang Zhao and Ping Fu\**

**Nephrology**  
American Journal of

Am J Nephrol 2019;49:271–280  
DOI: 10.1159/000499111

Received: December 4, 2018  
Accepted: February 6, 2019  
Published online: March 8, 2019

## Long-Term Efficacy and Safety of Molidustat for Anemia in Chronic Kidney Disease: DIALOGUE Extension Studies

Tadao Akizawa<sup>a</sup> Iain C. Macdougall<sup>b</sup> Jeffrey S. Berns<sup>c</sup> Thomas Bernhardt<sup>d</sup>  
Gerald Staedtler<sup>d</sup> Megumi Taguchi<sup>e</sup> Kazuma Iekushi<sup>e</sup> Thilo Krueger<sup>f</sup>

# Первое одобрение стабилизатора HIF – но далеко не последнее

Drugs

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

ADISINSIGHT REPORT

## Roxadustat: First Global Approval

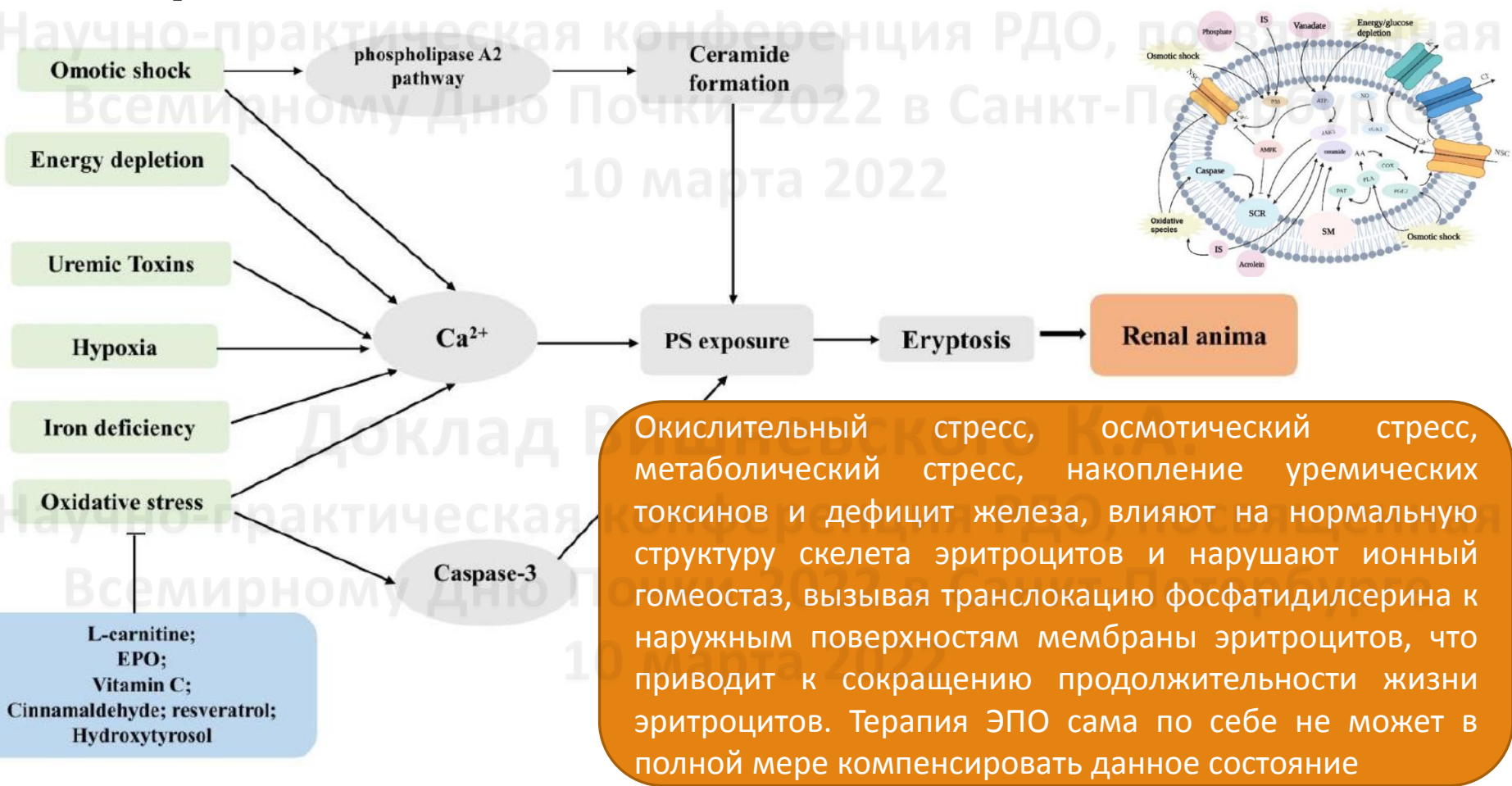
Sohita Dhillon<sup>1</sup>

В Китае: Ai Rui Zhuo<sup>®</sup>

Published online: 25 February 2019

© Springer Nature Switzerland AG 2019

# Фундамент нового: роль эриптоза в почечной анемии



Окислительный стресс, осмотический стресс, метаболический стресс, накопление уремических токсинов и дефицит железа, влияют на нормальную структуру скелета эритроцитов и нарушают ионный гомеостаз, вызывая транслокацию фосфатидилсерина к наружным поверхностям мембраны эритроцитов, что приводит к сокращению продолжительности жизни эритроцитов. Терапия ЭПО сама по себе не может в полной мере компенсировать данное состояние

# Ингибиторы эриптоза и предположительные механизмы действия

Вещество	Механизм
Челеритрин NO	ингибирует PKC-α моделирование цГМФ
Витамин С	деактивация каспазы
Циннамаль, ресвератрол	уменьшение образования АФК; усиление антиоксидантной активности
Гидрокситирозол	восстановление содержания АТФ и глутатиона
Салидрозид	Снижение высокого клеточного уровня Ca <sup>2+</sup> ; блокирование активации каспазы-3
L-карнитин	ингибирование окислительного стресса
Нарингин	торможение увеличения инцитозольного Ca <sup>2+</sup>
Реверсин	Торможение скремблирования клеточной мембраны
Сонидегиб	Снижение эффекта истощения энергии, гиперосмотического шока и окислительного стресса
Ксантогумол	Торможение увеличения цитозольного Ca <sup>2+</sup> и скремблирования клеточной мембраны
Терифлуномид	Торможение повышения цитозольного Ca <sup>2+</sup>
ASP3026	Торможение увеличения цитозольного Ca <sup>2+</sup> и скремблирования клеточной мембраны

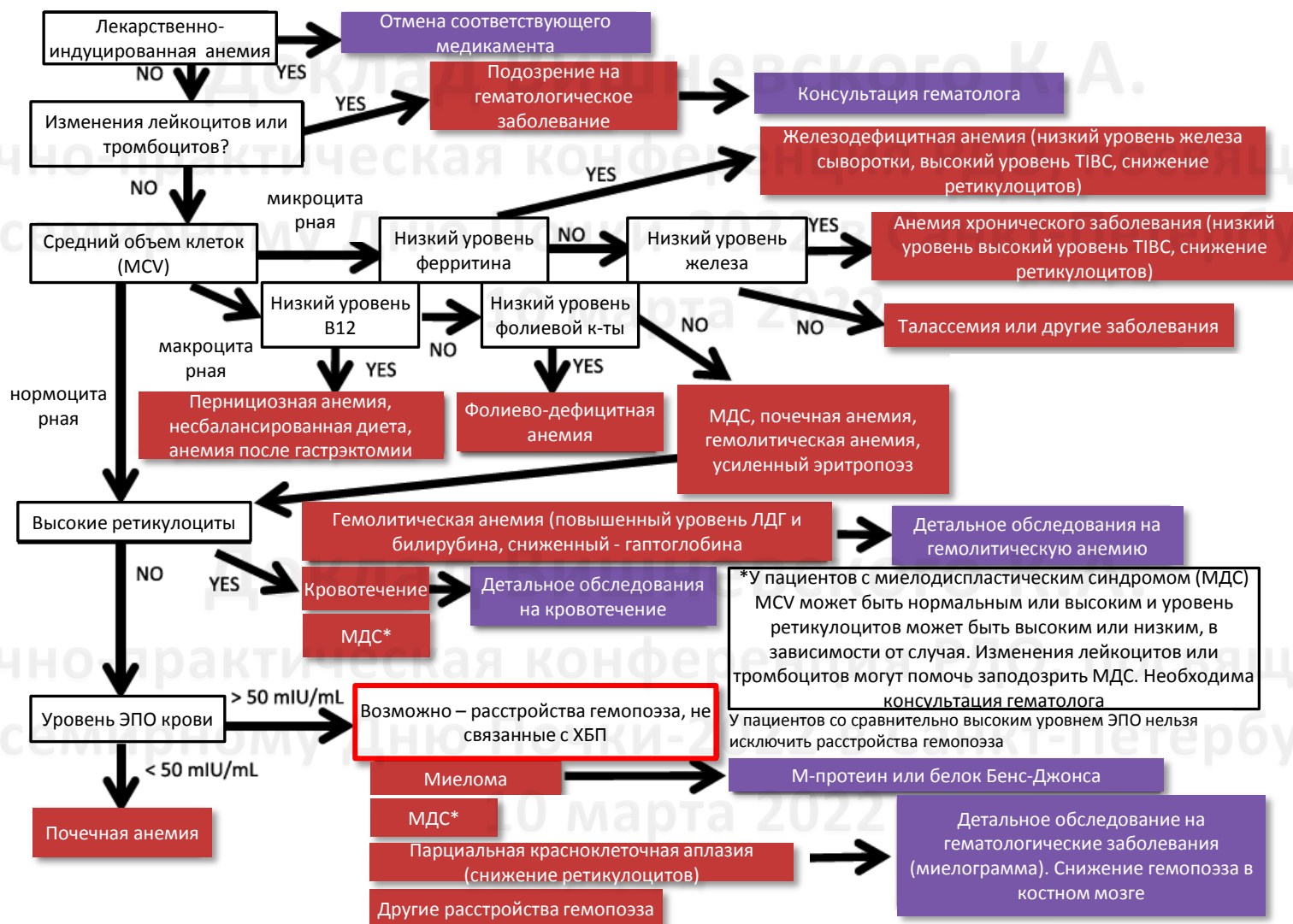
PKC-α: протеинкиназа C-α; цГМФ; Циклический гуанозинмонофосфат; АФК: Активные формы кислорода

# Основа основ в диагностике анемии при ХБП

Доклад Вишневого К.А.



# Японский алгоритм диагностики анемии





# Выводы: основы основ и фундамент нового в терапии анемии при ХБП

---

## ➤ **Основы основ:**

- **Препараты железа:** необходимы, но в умеренной дозе
- **Терапия препаратами ЭПО:** эффективна, но нельзя недооценивать риски
- **Использование продленных препаратов:** удобно и эффективно, в особенности на ДД и ПД, С.Е.Р.А. – потенциальные плейотропные эффекты

## ➤ **Фундамент нового:**

- **Стабилизаторы HIF:** снижение токсического действия ЭПО, плейотропные эффекты, удобство на ДД и ПД (таблетки)
- **Ингибиторы эриптоза:** потенциально – снижение повреждающего воздействия на эритроциты

**Мы лечим не анемию, а больного!**