



Новые возможности терапии анемии у пациентов с хронической болезнью почек: фокус на роксадустат

Анемия является одним из наиболее частых осложнений при хронической болезни почек (ХБП). Актуальным возможностям ингибиторов пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора (HIF-NPI) в лечении анемии у пациентов с ХБП был посвящен симпозиум, организованный при поддержке компании ООО «Астеллас Фарма Продакшн» в рамках Всероссийской научно-практической конференции «Огни столицы. Современные возможности нефрологии 2023» (Москва, 8 сентября 2023 г.).



Профессор, д.м.н.
Е.В. Шутов

Как отметил руководитель Межотделного нефрологического центра Государственной клинической больницы (ГКБ) им. С.П. Боткина, заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., профессор Евгений Викторович ШУТОВ, анемия при хронической болезни почек (ХБП) имеет комплексную многофакторную патофизиологию, однако существующие варианты лечения действуют только на один определенный ее аспект¹. Основными

Нерешенные вопросы лечения анемии у больных с ХБП

опциями для коррекции анемии при ХБП остаются препараты железа, эритропоэз-стимулирующие средства (ЭСС), гемотрансфузии. Однако применение большинства из них ограничено воспалением, повышенным уровнем гепсидина, необходимостью посещать стационар и делать инъекции. Поэтому, как показывают данные DOPPS, лечение почечной анемии по-прежнему является актуальной проблемой не только в нашей стране, но и в США, Европе, Японии².

Трудности лечения ренальной анемии обусловлены, во-первых, отсутствием во врачебном сообществе четкого понимания алгоритмов применения препаратов железа и ЭСС, во-вторых, резистентностью к проводимой терапии у больных, особенно при наличии воспалительных состояний. По данным исследований, у больных с додиализной стадией ХБП в 34% случаев наблюдается резистентность к ЭСС³. Около 10–20% пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью не дости-

гали целевого уровня гемоглобина 100 г/л, несмотря на применение ЭСС.

Дефицит железа представляет собой одно из наиболее частых осложнений у пациентов с ХБП и выявляется более чем у половины из них и у 20–25% диализных пациентов. Применение препаратов железа хотя и способствует улучшению контроля анемии у этой тяжелой категории больных, но не решает проблему полностью. Прежде всего это связано с неодинаковой практикой применения препаратов железа в различных странах, что обусловлено расхождением в национальных клинических рекомендациях и отсутствием четкой позиции по этому вопросу в международных клинических рекомендациях KDIGO. Так, например, в рекомендациях KDIGO 2012 г. предложено начинать лечение препаратами железа при уровне ферритина < 500 нг/мл и насыщении трансферрина железом (НТЖ) < 30% и прекращать лечение при достижении этих же уровней, что не представляется возможным и ло-

¹ Wish J.B. Treatment of anemia in kidney disease: beyond erythropoietin. *Kidney Int. Rep.* 2021; 6 (10): 2540–2553.

² Karaboyas A., Morgenstern H., Pisoni R.L. Association between serum ferritin and mortality: findings from the USA, Japan and European dialysis outcomes and practice patterns study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; 33 (12): 2234–2244.

³ Minutolo R., Conte G., Cianciaruso B., et al. Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents and renal survival in non-dialysis CKD patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27 (7): 2880–2886.



Симпозиум компании Astellas

гичным. В рекомендациях NICE (Великобритания, 2017) показано прекращать лечение препаратами железа при достижении уровней ферритина 500–800 нг/мл, а в рекомендациях KDOQI (США, 2013) вообще не лимитировано применение препаратов железа у пациентов. Проблема заключается и в том, что нет единого мнения, в каких дозах и при каком уровне ферритина безопасно применять железо для лечения анемии. Между тем на сегодняшний день установлена четкая связь уровней сывороточного ферритина со смертностью от всех причин и госпитализацией из-за сердечно-сосудистых заболеваний⁴. Было показано, что количество госпитализаций и смертность увеличиваются почти в два раза при повышении уровня ферритина более 200 нг/мл. В исследовании G. Rostoker и соавт. было продемонстрировано, что эра применения препаратов железа у больных на гемодиализе способствовала развитию гемосидероза у подавляющего большинства пациентов. Для лечения анемии пациентам с ХБП стандартно назначается внутривенное применение железа. В исследовании K. Kalantar-Zadeh и соавт. (2005) была выявлена ассоциация между дозой внутривенно вводимого железа и уровнями общей и сердечно-сосудистой смертности⁵. Разумной дозой внутривенных препаратов железа была признана доза, не превышающая 300 мг в месяц. Каковы механизмы негативного воздействия высоких доз железа? Введение железа дополнительно увеличивает уровень гепсидина и препятствует рециркуляции железа из стареющих эритроцитов, снижает поступление железа в эритроциты.

Увеличение количества активных форм кислорода, вызванное перегрузкой костного мозга железом, может способствовать снижению потенциала пролиферации предшественников эритроидов и нарушению дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток костного мозга. Гепсидин – ключевой регулятор метаболизма железа в организме. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), риски перегрузки железом возникают при концентрациях ферритина в сыворотке более 200 нг/мл у мужчин и более 150 нг/мл у женщин. Большинство стран, за исключением Японии, согласны с тем, что у пациентов с ХБП уровень железа должен быть выше. Ситуация похожа на таковую с сахарным диабетом (СД), когда считалось, что у больных СД должен быть значительно более высокий уровень глюкозы. В японском исследовании было установлено, что низкие дозы пероральной терапии железом эффективны для пациентов с уровнем С-реактивного белка (СРБ) < 0,1 мг/дл, находящихся на гемодиализе⁶. Было показано, что при стабильном гемопоэзе может быть достаточным уровень сывороточного ферритина примерно 60 нг/мл для предотвращения негативных последствий. В другом исследовании была продемонстрирована лучшая выживаемость у пациентов, имевших уровень ферритина 30–80 нг/мл и НТЖ > 20%. Резистентность к проводимой терапии анемии может быть обусловлена перегрузкой железом, высоким уровнем гепсидина, воспалением, инфекцией и другими факторами риска. По мнению

профессора Е.В. Шутова, преодоление резистентности вследствие значительного увеличения доз ЭСС и препаратов железа приводит к отрицательным результатам, и эта сложная проблема требует скорейшего решения. До настоящего времени не установлены целевые уровни ферритина и НТЖ, оптимальные пути введения железа. Определенные надежды связаны с внедрением новых классов препаратов для лечения анемии⁷.

В этой связи трудно переоценить появление нового класса препаратов – ингибиторов пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора (Hypoxia-Inducible Factor Prolilhydroxylase Inhibitors – HIF-PHI), или ингибиторов пролилгидроксилазы HIF.

Профессор Е.В. Шутов сделал краткий экскурс в историю изучения класса HIF-PHI. В 1991 г. учеными было установлено, что в почках и печени гипоксические или ишемические состояния индуцируют выработку ядерных факторов, что способствует экспрессии эритропоэтина (ЭПО) путем связывания с элементами, расположенными на третьем конце гена ЭПО человека, впервые описанного как HIF. В 1993 г. выявлено повсеместное распространение этой системы, чувствительной к кислороду, у млекопитающих. В 1995 г. выделен и очищен HIF-1, подтверждено, что HIF-1 содержит две субъединицы – HIF-1α и HIF-1β. Активация HIF происходит при снижении уровня кислорода^{8,9}. В условиях нормального уровня кислорода HIF-PH (пролилгидроксилаза HIF) находится в достаточном количестве и вызывает непрерывное разрушение HIF-1α, предотвращая активацию ответа на гипоксию. При

⁴ Shoji T., Niihata K., Fukuma S., et al. Both low and high serum ferritin levels predict mortality risk in hemodialysis patients without inflammation. *Clin. Exp. Nephrol.* 2017; 21 (4): 685–691.

⁵ Kalantar-Zadeh K., Regidor D.L., McAllister C.J., et al. Association between administered intravenous iron and survival in different subgroups of patients on maintenance hemodialysis. *JASN.* 2005; 36: 3079–3080.

⁶ *Nutrients.* 2022; 15 (1): 125.

⁷ Shutov E., Sulowicz W., Esposito C., et al. Roxadustat for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ALPS). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36 (9): 1629–1639.

⁸ Locatelli F., Fishbane S., Block G.A., Macdougall I.C. Targeting hypoxia-inducible factors for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients. *Am. J. Nephrol.* 2017; 45: 187–199.

⁹ Schofield C., Ratcliffe P.J. Oxygen sensing by HIF hydroxylases. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 2004; 5 (5): 343–354.



Симпозиум компании Astellas

пониженном уровне кислорода HIF-RH неактивен, так как кислород необходим для ферментативной реакции, поэтому происходит накопление HIF-1 α . HIF-1 α димеризуется с HIF-1 β и поступают в ядро, стимулируя транскрипцию гена, отвечающего за эритропоэз.

Изучается также защитная роль HIF-RH1 (ингибиторов пролилгидроксилазы HIF) при сердечно-сосудистых заболеваниях. По данным исследований *in vitro*, HIF-RH1 способствовали уменьшению ишемического и реперфузионного повреждения миокарда, снижению гипертензии, регрессии атеросклероза¹⁰. Препараты класса HIF-RH1 показали защитную роль при остром повреждении почек (ОПН), а также при диабетической нефропатии. Нейропротекторные эффекты ингибиторов пролилгидроксилазы HIF заключаются в потенциальной защите от ишемического церебрального поражения, от поражения спинного мозга и в улучшении течения болезни Паркинсона. Эффекты HIF-RH1, связанные с защитой органов (сердце, почки, печень, легкие), изучаются в рамках нескольких клинических исследований.

Препарат роксадустат представляет класс ингибиторов пролилгидроксилазы HIF, стимулирует выработку гемоглобина и эритроцитов. Роксадустат – первый пероральный препарат, одобренный для пациентов с анемией при хронической болезни почек. В чем заключается механизм действия препарата? Роксадустат ин-

гибирует пролилгидроксилазу HIF, что приводит к накоплению HIF- α . HIF- α перемещается в ядро, где образует транскрипционный комплекс с HIF- β . Комплекс HIF- α/β вызывает транскрипцию генов эритропоэза и метаболизма железа.

Эврензо (роксадустат) является первым препаратом нового класса для терапии анемии при ХБП почти за 30 лет с момента появления ЭСС. Препарат одобрен для лечения анемии при ХБП более чем в 40 странах мира. В 2022 г. Эврензо был одобрен в России для лечения анемии при ХБП.

Активация пути HIF препаратом Эврензо (роксадустат) запускает скоординированный эритропоэтический ответ. Препарат положительно влияет не только на эритропоэз вследствие увеличения синтеза эндогенного эритропоэтина, но и на абсорбцию железа, снижает продукцию гепсидина. Это обуславливает возможность его применения у больных с резистентной к ЭСС анемией.

Проведена программа клинических исследований фазы III, в которых приняли участие более 9600 пациентов со всего мира^{7, 10-18}. Эффективность и безопасность роксадустата изучали у пациентов, не получавших диализ, а также у больных на инцидентном и стабильном диализе.

В мультицентровом рандомизированном исследовании с участием додиализных пациентов, в том числе из ГКБ им. С.П. Боткина, была продемонстрирована более высо-

кая эффективность роксадустата в терапии анемии по сравнению с плацебо⁷. Роксадустат был эффективен в достижении и поддержании уровня гемоглобина независимо от использования спасительной терапии. Роксадустат снижал уровень липопротеидов низкой плотности. В исследованиях было показано, что роксадустат снижает уровни гепсидина и ферритина в сыворотке и повышает уровень трансферрина. Результаты трех двойных слепых плацебо-контролируемых исследований фазы III, где роксадустат сравнивали с плацебо, у пациентов с анемией при ХБП, не получавших диализ, были объединены и сопоставлены с результатами открытого исследования, где сравнивали роксадустат и дарбэпоэтин альфа в той же популяции¹⁵. Анализ региональных объединенных результатов (n = 4886) показал, что роксадустат был более эффективным, чем плацебо, и так же эффективен, как дарбэпоэтин альфа, для коррекции гемоглобина. При этом роксадустат был более эффективен, чем дарбэпоэтин альфа, по достижению целевого уровня гемоглобина без спасительной терапии. В рандомизированном исследовании с участием пациентов на инцидентном диализе (n = 1043) была продемонстрирована не худшая эффективность роксадустата по сравнению с эпоэтином альфа в коррекции уровня гемоглобина. В клиническом исследовании фазы III HIMALAYAS было показано, что терапия роксадустатом приводила к более значимому

¹⁰ Miao M., Wu M., Li Y. Clinical potential of hypoxia inducible factors prolyl hydroxylase inhibitors in treating nonanemic diseases. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 837249.

¹¹ EVRENZO SmPC. An overview of Evrenzo and why it is authorised in the EU. August 2021.

¹² Fishbane S., El-Shahawy M.A., Pecoits-Filho R., et al. Roxadustat for treating anemia in patients with CKD not on dialysis: results from a randomized phase 3 study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021; 32 (3): 737–755.

¹³ Cooney D.W., Roger S.D., Shin S.K., et al. Roxadustat for CKD-related anemia in non-dialysis patients. *Kidney Int. Reh.* 2020; 6 (3): 624–635.

¹⁴ Barratt J., Andric B., Tataradze A., et al. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLOMITES). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36 (9): 1616–1628.

¹⁵ Provenzano R., Shutov E., Eremeeva L., et al. Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36 (9): 1717–1730.

¹⁶ Barratt J., Sulowicz W., Schömig M., et al. Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat in dialysis-dependent chronic kidney disease: pooled analysis of four phase 3 studies. *Adv. Ther.* 2021; 38: 5345–5360.

¹⁷ Csiky B., Schomig M., Esposito C., et al. Roxadustat for the maintenance treatment of anemia in patients with end-stage kidney disease on stable dialysis: a European phase 3, randomized, open-label active-controlled study PYRENEES. *Adv. Ther.* 2021; 38: 5361–5380.

¹⁸ Charlytan C., Manllo-Karim R., Martin E.R., et al. A randomized trial of roxadustat in anemia of kidney failure: SIERRAS study. *Kidney Int. Rep.* 2021; 6 (7): 1829–1839.



Симпозиум компании Astellas

снижению применения внутривенно вводимого железа по сравнению с эпоэтином альфа. Важно, что дозировка роксадустата была одинаковой и у пациентов с повышенным уровнем СРБ, и у пациентов с нормальным уровнем СРБ. Напротив, средние дозы эпоэтина альфа были выше у пациентов с исходно повышенным уровнем СРБ по сравнению с пациентами с нормальным уровнем СРБ. Разница между подгруппами составила 15,1 МЕ/кг ($p = 0,0088$).

Эврензо (роксадустат) продемонстрировал сопоставимую с ЭСС эффективность в достижении и поддержании целевого уровня гемоглобина у пациентов, находящихся на инцидентном и стабильном диализе. В ряде исследований фазы III было показано, что Эврензо устойчиво снижает уровень гепсидина по сравнению с плацебо и ЭСС у пациентов независимо от диализного статуса. В исследованиях была подтверждена способность препарата Эврензо снижать потребность пациентов, находящихся на инцидентном диализе, в применении внутривенно вводимого железа по сравнению с ЭСС.

Проспективное исследование Y. Zhou и соавт. (Китай, 2021) было посвящено изучению эффективности применения роксадустата у диализных пациентов с резистентностью к лечению анемии при ХБП¹⁹. После терапии роксадустатом уровни трансферрина и общая железосвязывающая способность повысились, тогда как НТЖ и уровень холестерина снизились. В 48,39% случаев были достигнуты целевые уровни гемоглобина.

В исследованиях фазы III были получены данные о кардиобезопасности препарата Эврензо. Было показано, что Эврензо сопоставим с ЭСС в отношении МАСЕ, МАСЕ+ и смерти от всех причин как у недиализных пациентов, так и находящихся на диализе^{15, 16}.

Согласно метаанализу 110 статей (11 рандомизированных исследований с участием пациентов не на диализе), роксадустат повышал уровень гемоглобина в сыворотке крови более значимо по сравнению с плацебо и сопоставимо с ЭСС. Был сделан вывод, что роксадустат является эффективным и безопасным препаратом для лечения ане-

мии у пациентов с ХБП на додиализных стадиях.

Опубликованный в апреле 2023 г. систематический обзор и метаанализ 133 работ (21 исследование) подтвердил, что роксадустат более эффективен и безопасен, чем стандартные ЭСС, при лечении анемии у китайских пациентов на гемодиализе²⁰.

В завершение выступления профессор Е.В. Шутов констатировал, что анемия считается важным осложнением ХБП и без адекватного лечения может иметь тяжелые последствия для пациентов. В этой связи особого внимания заслуживают ингибиторы пролилгидроксилазы HIF (роксадустат) – новый класс пероральных препаратов с новым методом дозирования для лечения анемии у больных ХБП. Ингибиторы пролилгидроксилазы HIF, первым представителем которых является роксадустат, имеют следующие преимущества:

- 1) снижение уровня гепсидина;
- 2) увеличение мобилизации внутренних запасов железа;
- 3) хорошую эффективность, независимо от воспаления;
- 4) снижение уровня ЛПНП.

Терапия анемии при ХБП. Взгляд клинического фармаколога

Хроническая болезнь почек относится к распространенным заболеваниям, которым страдают 10–15% взрослого населения. По мнению заведующего кафедрой общей и клинической фармакологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, заместителя главного врача по терапии ГКБ № 24 (Москва), д.м.н., профессора Сергея Кенсариновича ЗЫРЯНОВА, актуальность проблемы также заключается в том, что при ХБП значительно увеличивается риск развития системных осложнений, в том числе анемии.

Распространенность анемии увеличивается с увеличением стадии ХБП. По имеющимся данным, более чем у 83% пациентов с ХБП пятой стадии выявляется анемия. Важно, что связанная с ХБП анемия значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых событий, а также смерти от всех причин. В исследовании с участием 2423 пациентов с ХБП было показано, что анемия повышает риск смерти от всех причин на 65%, риск инфаркта, инсульта и смертности – на 48%.

Сегодня в распоряжении специалистов для коррекции анемии при ХБП имеются несколько терапевти-

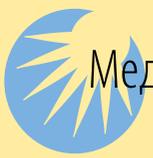


Профессор, д.м.н.
С.К. Зырянов

ческих опций – препараты железа, препараты эритропоэтинов, гемотрансфузии, а также активаторы механизма HIF. Несомненно, многообещающим новым классом

¹⁹ Zhou Y., Chen X., Zhang Y., et al. Roxadustat for dialysis patients with erythropoietin hypo-responsiveness: a single-center, prospective investigation. Intern. Emerg. Med. 2021; 16: 2193–2199.

²⁰ J. Clin. Med. 2023; 12 (7): 2450.



Симпозиум компании Astellas

пероральных препаратов являются ингибиторы пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора. Большое значение в создании нового класса препаратов имело описание механизма клеточного ответа на гипоксию и роли HIF, сделанное Уильямом Келином, Греггом Семенци и сэром Питером Рэтклиффом. В 2019 г. ученым была присуждена Нобелевская премия за исследования того, как клетки реагируют на кислород и его отсутствие.

Существует несколько основных причин развития анемии при ХБП: снижение чувствительности почек к кислороду; хроническое воспаление, способствующее повышению концентрации гепсидина; снижение выработки эритропоэтина; дефицит железа. Ингибиторы пролилгидроксилазы HIF имитируют естественную реакцию организма на гипоксию, запуская скоординированный эритропоэтический ответ, учитывая всю многофакторность анемии.

Роксадустат – первый ингибитор пролилгидроксилазы HIF, зарегистрированный в России, который открывает новые возможности в терапии анемии у пациентов с ХБП. Профессор С.К. Зырянов кратко охарактеризовал способ применения препарата. Роксадустат следует принимать три раза в неделю, через день. После третьего дня приема делается двухдневный перерыв. Таблетки принимают независимо от приема пищи, проглатывая целиком. Таблетки следует принимать как минимум за час до или через час после приема фосфатсвязывающих веществ (за исключением лантана) или других (лекарственных) препаратов, содержащих поливалентные катионы, такие как кальций, железо, магний или алюминий. Если пациенту, уже принимающему самую низкую дозу (20 мг три раза в неделю), требуется дополнительное снижение дозы, следует просто уменьшить частоту приема до двух

раз в неделю, а при необходимости дальнейшего снижения – до одного раза в неделю²¹.

Оценивая клинико-фармакологические характеристики роксадустата, эксперт отметил способность препарата длительно поддерживать достигнутый уровень гемоглобина. Исследования фазы III (ROCKIES, SIERRAS, PYRENEES) показали, что роксадустат поддерживал стабильный уровень гемоглобина у диализных пациентов без повышения дозы по сравнению с увеличением дозы ЭСС в течение двух лет¹⁶.

Использование роксадустата позволяет удерживать стабильный уровень гемоглобина независимо от наличия воспаления у больных анемией при ХБП. По данным исследования ROCKIES, прием роксадустата пациентами на диализе независимо от уровня СРБ приводил к более эффективному повышению и поддержанию стабильного уровня гемоглобина по сравнению с эпоэтином альфа¹².

Применение роксадустата приводит к снижению использования внутривенно вводимого железа. Исследованиями было подтверждено, что роксадустат поддерживал уровень железа при меньшем использовании внутривенно вводимых препаратов железа по сравнению с ЭСС у пациентов без диализа и у больных на диализе^{15, 22}.

Безусловно, важен профиль безопасности препарата. В исследованиях роксадустат показал сопоставимый с ЭСС профиль безопасности в отношении сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин как у пациентов, не находящихся на диализе, так и у больных на инцидентном диализе.

Резюмируя вышесказанное, профессор С.К. Зырянов сформулировал следующие выводы:

1) ингибиторы пролилгидроксилазы HIF, в частности роксадустат, сопоставимы по эффективности с текущим стандартом терапии

ЭСС, что определялось по среднему уровню гемоглобина в течение 104 недель у недиализных пациентов с ХБП и в течение 52 недель у пациентов на диализе;

- 2) у получавших роксадустат пациентов наблюдалось снижение гепсидина, частоты внутривенного введения препаратов железа и проведения спасительной терапии по сравнению с группами плацебо и ЭСС;
- 3) роксадустат не повышал риск кардиособытий и смерти по сравнению с ЭСС у недиализных пациентов и у пациентов на инцидентном диализе;
- 4) общий профиль безопасности роксадустата был сопоставим с ЭСС по большинству оцененных критериев безопасности.

«Важной особенностью препарата является пероральный путь введения, который отличает роксадустат от эритропоэз-стимулирующих средств, широко используемых сегодня», – подчеркнул эксперт.

К сожалению, далеко не все пациенты с анемией при ХБП получают адекватную терапию и, соответственно, подвергаются связанным с анемией рискам. Как можно получить лекарство бесплатно? По словам профессора С.К. Зырянова, в большинстве случаев лекарственные средства предоставляются бесплатно. Назначение лекарственного препарата, не включенного в перечень ЖНВЛП/клинические рекомендации, определено Федеральным законом от 21.11.2011 № 323 «Об основах охраны здоровья граждан». Согласно закону, назначение и применение по медицинским показаниям препаратов, не входящих в список ЖНВЛП, возможно в случае их замены из-за индивидуальной непереносимости или по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии. Жизненные показания определяет консилиум для каждого конкретного пациента. 🌐

²¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эврензо. РУ ЛП-007968.

²² Fishbane S., Pollock C.A., El-Shahawy M., et al. Roxadustat versus epoetin alfa for treating anemia in patients with chronic kidney disease on dialysis: results from the randomized phase 3 ROCKIES study. J. Am. Soc. Nephrol. 2022; 33 (4): 850–866.

LANCET

На острие медицинских технологий



Средства
визуализации



Анестезиология
и реаниматология



Менеджмент крови



Онкология



Пульмонология



Ревматология



Почечная терапия