

Ингибиторы пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора в лечении анемии больных с хронической болезнью почек

Е.В. Шутов, д.м.н., проф.^{1,2}, Е.Н. Горелова¹, С.М. Сороколетов, д.м.н.¹

Адрес для переписки: Евгений Викторович Шутов, shutov_e_v@mail.ru

Для цитирования: Шутов Е.В., Горелова Е.Н., Сороколетов С.М. Ингибиторы пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора в лечении анемии больных с хронической болезнью почек. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (3): 22–28
DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-3-22-28

В представленном обзоре отражена актуальная проблема лечения анемии у больных с хронической болезнью почек. Анемия является независимым предиктором смертности у этой категории больных, а применение эритропоэтин-стимулирующих средств и препаратов железа, к сожалению, не всегда приводит к адекватной коррекции анемии. Индуцируемый гипоксией фактор (HIF) регулирует клеточный ответ на гипоксию и участвует в развитии многих заболеваний, включая анемию. Ингибиторы пролилгидроксилазы HIF (HIF-PHI) представляют собой новый класс препаратов, которые активируют факторы транскрипции HIF и обладают широким терапевтическим потенциалом в клинической медицине. В качестве терапии анемии HIF-PHI стимулируют эритропоэз в первую очередь за счет увеличения эндогенной продукции эритропоэтина и модуляции метаболизма железа. В статье отражены результаты многочисленных исследований первого препарата этого нового класса – роксадустата.

Ключевые слова: анемия, хроническая болезнь почек, индуцируемый гипоксией фактор, роксадустат

Хроническая болезнь почек (ХБП) стала глобальной проблемой общественного здравоохранения, от которой страдают более 10% населения в мире [1–3]. Анемия является наиболее частым осложнением ХБП. Наличие анемии у пациентов с ХБП связано с повышенным риском госпитализации, когнитивных нарушений, снижения качества жизни и серьезных сердечно-сосудистых событий. Кроме того, тяжесть анемии является независимым предиктором смертности [3–6]. Распространенность анемии при ХБП резко возрастает по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). При снижении СКФ с 60–90 до уровня ниже 20 мл/мин/1,73 м² распространенность анемии увеличивается с 8 до 41% [7]. Анемия встречается примерно у половины пациентов с ХБП четвертой стадии и более чем у 90% пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе [8–10]. Основным

механизмом развития почечной анемии является сочетание неадекватного синтеза эритропоэтина (ЭПО) и резистентности к ЭПО [11]. Другие факторы способствуют появлению как абсолютного, так и функционального дефицита железа, хронического воспаления, задержке уремических токсинов, нарушению гомеостаза железа, укороченной продолжительности жизни эритроцитов и дефициту витаминов (витамина В₁₂ или фолиевой кислоты) [11, 12]. Более того, сам гемодиализ может способствовать кровопотере и повреждению эритроцитов [13]. Многие международные организации рекомендуют поддерживать гемоглобин (Гб) на уровне 10–12 г/дл [14–16]. Однако, несмотря на использование эритропоэтин-стимулирующих средств (ЭСС) и препаратов железа, уровень контроля над анемией у пациентов с ХБП неудовлетворителен, и только у 63,1–90,7% пациентов обеспечивается достижение целевых уровней

Гб, частично из-за воспалительных состояний у некоторых пациентов [17]. Кроме того, безопасность ЭСС остается серьезной проблемой в клинической практике. Несколько исследований показали, что ЭСС могут провоцировать артериальную гипертензию, тромбоз, сердечно-сосудистые события и даже смерть у пациентов с ХБП [18–22]. Одной из причин этих побочных эффектов было то, что ЭСС может привести к нефизиологическому уровню ЭПО. Побочные эффекты, как считают многие исследователи, больше связаны с высокой дозой ЭСС, а не с высоким целевым уровнем Гб. Так, G. Choukroun и соавт. [23] в проспективном исследовании показали, что целевой уровень Гб ≥ 13 г/дл способствует снижению прогрессирования хронической нефропатии аллотрансплантата у реципиентов почечного трансплантата без увеличения побочных эффектов. Данные DOPPS по летальности, применяемым дозам ЭСС и уровню железа у больных разных стран представлены в табл. 1 [24]. Как видно из табл. 1, имеется четкая прямая зависимость между летальностью, дозой применяемых ЭСС и уровнем железа. В США, где применяются наиболее высокие дозы железа и ЭСС, отмечена наибольшая летальность пациентов.

Имеются данные, подтверждающие тесную связь между железом и окислительным стрессом, ростом бактерий, тяжелыми желудочно-кишечными побочными эффектами и реакциями гиперчувствительности, а также повышенным риском инфицирования и смертности у пациентов с ХБП [25, 26]. Как было показано в недавнем рандомизированном исследовании, внутривенное введение железа связано с повышенным риском серьезных нежелательных явлений, включая сердечно-сосудистые и инфекционные заболевания [27]. Однако, несмотря на это, сохраняется опасная тенденция к увеличению применяемых доз железа. Данные результаты обусловлены, в частности, и теми национальными рекомендациями, которыми руководствуются врачи разных стран (табл. 2).

Международные наднациональные рекомендации KDIGO (2012) однозначно устарели, они не учитывают новые данные, появление новых возможностей в лечении анемии. Европейские и американские рекомендации имеют тот же недостаток. Российские рекомендации хоть и были обновлены, но повторяют старые международные рекомендации.

Недавно было уточнено значение индуцируемого гипоксией фактора (HIF) как фактора транскрипции, с помощью которого ЭПО индуцируется на транскрипционном уровне при гипоксии [28]. После его успешного клонирования в 1995 г. [29] были проведены исследования для выяснения молекулярного механизма, посредством которого HIF активируется в ответ на гипоксию. В 2001 г. сообщалось о клонировании диоксигеназы или гидроксилазы, действующей на остатки пролина и аспарагина, которые играют важную роль в этом процессе [30–32]. В частности, фермент, который гидроксилирует остатки пролина субъединицы HIF- α , представляет собой диок-

сигеназу или гидроксилазу, субстратами которой являются субъединица HIF- α , α -кетоглутарат, 2-оксоглутарат (2-ОГ) и молекулярный кислород (O_2); его кофакторами являются двухвалентное железо (Fe^{2+}) и аскорбиновая кислота. Таким образом, HIF-пролилгидроксилазы (HIF-PH) обуславливают основной молекулярный механизм обнаружения снижения парциального давления кислорода или

Таблица 1. Уровень Гб, доз ЭСС, ферритина, летальности, С-реактивного белка у пациентов в разных странах

Показатель	США DOPPS	Европа DOPPS	Япония DOPPS	Больница им. С.П. Боткина
Пациенты, n	8510	6757	2994	380
Возраст, годы*	62,4 \pm 15,1	65,9 \pm 14,9	64,9 \pm 12,0	64,5 \pm 14,1
ИМТ, кг/м ² *	28,7 \pm 7,0	26,1 \pm 5,5	21,5 \pm 3,5	24,1 \pm 4,5
Гемоглобин, г/дл*	11,2 \pm 1,2	11,5 \pm 1,4	10,7 \pm 1,2	10,9 \pm 1,3
ЭСС, $\times 1000$ Ед/нед*	15 \pm 15	10 \pm 8	6 \pm 5	6 \pm 6
В/в железо, %/доза (мг/нед)*	77%/75 \pm 52	79%/74 \pm 47	33%/32 \pm 21	55%/54 \pm 39
Болюс > 500 мг/мес в 3–4 месяца	Болюс 38%	Болюс 22%	Болюс 17%	-
Ферритин, нг/мл*	774 \pm 467	486 \pm 47	145 \pm 205	220 \pm 155
СРБ, мг/л	Нет данных	6 (3–14)	1 (1–3)	3 (1–10)
Общая смертность от всех причин	0,146/г	0,139/г	0,051/г	0,078/г

* Данные представлены в виде: среднее \pm стандартное отклонение.

Таблица 2. Рекомендации по коррекции анемии международных и национальных нефрологических организаций

Организация	Показания к терапии Fe	Прекращение лечения
KDIGO, 2012 (международные)	Ферритин < 500 нг/мл НТЖ < 30%	Ферритин – 500 нг/мл НТЖ – 30%
ERBP, 2013 (Европа)	ЭСС («наивные») ■ ХБП без диализа Ферритин < 200 нг/мл, НТЖ < 25% ■ ХБП-Д Ферритин < 300 нг/мл, НТЖ < 25% ЭСС терапия ■ ХБП все стадии Ферритин < 300 нг/мл, НТЖ < 30%	Ферритин – 500 нг/мл НТЖ – 30% Ферритин – 500 нг/мл НТЖ – 30%
KDOQI, 2013 (США)	ХБП все стадии Ферритин < 500 нг/мл НТЖ < 30%	Нет
Канадское общество нефрологов, 2013	ХБП все стадии Ферритин < 500 нг/мл, НТЖ < 30%	Нет
Японское общество диализной терапии, 2015	До применения ЭСС Ферритин < 50 нг/мл На терапии ЭСС Ферритин < 100 нг/мл НТЖ < 20%	Ферритин \geq 300 нг/мл
Ассоциация нефрологов России, 2021	Ферритин < 200 нг/мл НТЖ < 20%	Ферритин \geq 500 нг/мл НТЖ \geq 30%

Примечание. НТЖ – насыщение трансферрина железом.

гипоксии в клетках; их можно назвать датчиками кислорода [33, 34].

Фармакологическое ингибирование HIF-PH увеличивает и DMT1 (мембранный транспортный белок 1 ионов железа)/Nramp2 (переносчик ионов металлов NRAMP 2) в эпителии кишечника, снижает выработку гепсидина в печени, тем самым улучшая метаболизм железа *in vivo* и потенциально приводя к эффективному лечению анемии [35–37].

HIF-1 представляет собой фактор транскрипции, состоящий из α -субъединиц (HIF-1 α) и β -субъединиц (HIF-1 β) [29]. Активированный HIF-1 (HIF-1 α /HIF-1 β) перемещается в ядра клеток и связывается с элементом реакции на гипоксию (HRE) в регуляторной области гена-мишени, способствуя экспрессии доминантного гена. Экспрессия белка HIF-1 α на очень низком уровне в культуре в условиях 20% кислорода; однако она быстро увеличивается в ответ на снижение парциального давления кислорода ниже 5% [38]. Было установлено, что HIF-1 α имеет семейство молекул HIF-2 α и HIF-3 α [39]. Все они могут связываться с субъединицей HIF- β . Однако между ними могут быть некоторые различия: в то время как HIF-1 α и HIF-2 α активируют транскрипцию генов, HIF-3 α подавляет активность HIF-1 α и HIF-2 α . Более того, их влияние на экспрессию некоторых генов также может различаться. HIF-2 α может играть более важную роль, чем HIF-1 α , в регуляции продукции ЭПО, поскольку он особенно необходим для продукции ЭПО в почках и печени. Непосредственная роль HIF-3 α в эритропоэзе полностью не ясна. Наконец, экспрессия HIF-2 α и HIF-3 α ограничена несколькими тканями, в то время как HIF-1 α встречается повсеместно. Удивительно, но хотя HIF-1 был выделен как фактор, ответственный за индуцированную гипоксией экспрессию ЭПО,

но именно HIF-2, а не HIF-1 отвечает за индуцированную гипоксией экспрессию ЭПО в почках [40, 41]. Основной путь активации HIF-1 и HIF-2 осуществляется гидроксилазой субъединицы HIF- α . Гидроксилирование осуществляется белком домена пролилгидроксилазы (PHD) и белком – фактором, ингибирующим HIF-1 [31, 32]. Кислород является субстратом этих ферментов. Снижение концентрации кислорода приводит к уменьшению реакции гидроксилирования, и, как следствие, HIF-1 α и HIF-2 α разрушаются в протеасоме. Белок HIF- α связывается с HIF-1 β и перемещается в ядро клетки. Этот димер является активным фактором транскрипции.

Три гена PHD были идентифицированы у млекопитающих, и считается, что каждый продукт гена выполняет определенную функцию, поскольку они различаются в отношении места (органа) экспрессии и субклеточной локализации. Эксперименты *in vitro* показали, что все три гена PHD гидроксилируют специфические остатки пролина HIF- α [42]. Однако в условиях *in vivo* PHD2 является основной пролингидроксилазой для HIF- α ; было показано, что он необходим для биогенеза в экспериментах по разрушению генов [42]. PHD1 и PHD2 также негативно регулируют HIF-опосредованный ответ на гипоксию путем гидроксилирования пролиновых остатков HIF- α [43]. Были проанализированы ферментативные свойства рекомбинантных белков, и эти ферменты четко идентифицированы как диоксигеназы, которые гидроксилируют остатки пролина или аспарагина; им необходимы молекулярный кислород, 2-ОГ, Fe²⁺ и аскорбиновая кислота в качестве субстратов (рис. 1).

Гидроксилирование остатков пролина представляет собой ферментативную реакцию с использованием 2-ОГ в качестве субстрата в дополнение к субъединицам HIF-1 α или HIF-2 α и молекулярному кислороду. Ингибиторы, используемые в настоящее время в клинической медицине, работают в конкурентной борьбе с 2-ОГ по ингибированию этого фермента.

Открытие кислород-зависимых PHD в качестве ключевых регуляторов HIF-зависимого эритропоэза послужило теоретической основой для разработки HIF-активирующих соединений (называемых HIF-PHI). Соответственно, признание ключевой роли HIF-PHI в эритропоэзе открыло новые возможности в лечении ренальной анемии [44, 45]. Целевые органы или ткани HIF-PHI для коррекции анемии представлены на рис. 2 [46].

В процессе выяснения молекулярно-биологических свойств HIF было обнаружено, что несколько низкомолекулярных соединений вызывают внутриклеточное накопление белка HIF- α и способствуют повышению транскрипционной активности независимо от концентрации кислорода или даже в нормоксических условиях [42, 47]. Было обнаружено, что соли Co²⁺, Cu²⁺ и Ni²⁺ обладают ингибиторной активностью в отношении гидроксилазы как антагонисты Fe²⁺ [48–50]. Кроме того, хелаторы железа дефероксамин, 3,4-дигидроксибензойная кислота, 1,10-фенантролин

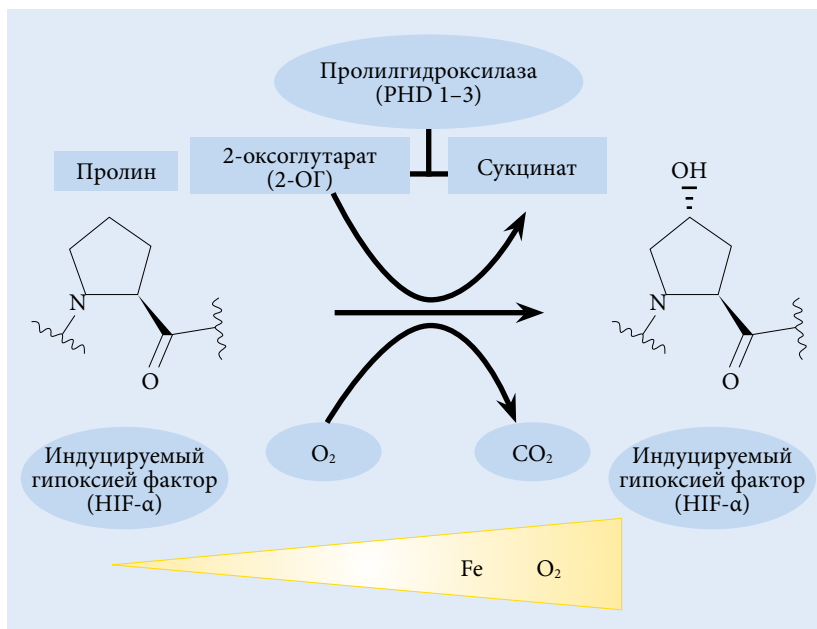


Рис. 1. Механизм активации HIF- α путем ингибирования PHD

и кверцетин ингибируют гидроксилазы [42, 47]. Эти низкомолекулярные соединения активируют HIF за счет ингибирования пролил- и аспарагинилгидроксилаз, однако не являются специфическими ингибиторами HIF- α -гидроксилазы. Эти соединения также ингибируют железозависимые пути в дополнение к ингибированию HIF- α -гидроксилазы и могут вызывать чрезмерную токсичность.

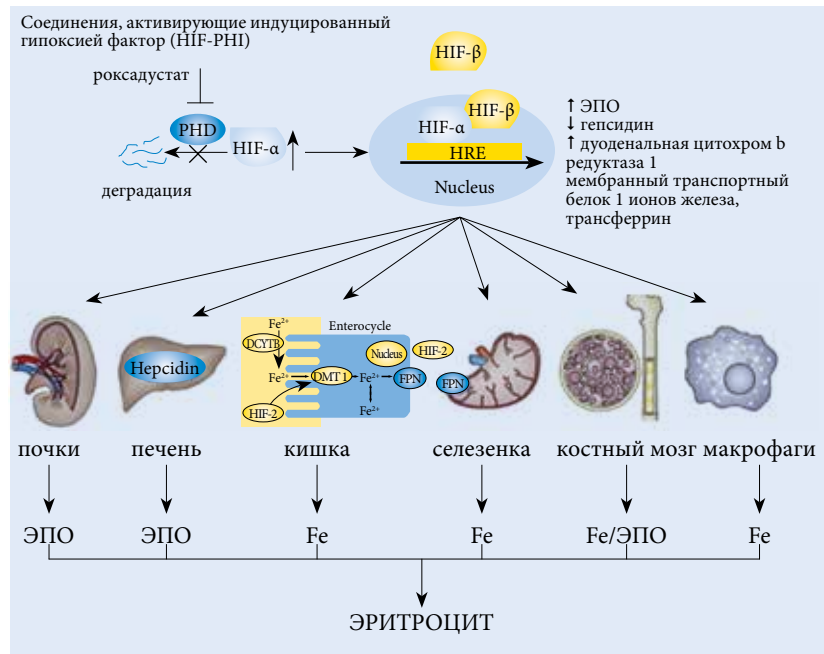
Синтез аналогов 2-ОГ был первым подходом, использованным при разработке ингибиторов PH. Большинство молекул, дошедших до клинического применения, представляют собой производные 2-ОГ. В организме насчитывается более 60 2-ОГ-зависимых гидроксилаз; однако имеющиеся на рынке ингибиторы более чем в 1000 раз более специфичны для PHD1-3, чем для других ферментов [43].

Первым препаратом HIF-PHI, который завершил испытания III фазы во многих странах, в том числе и в России, а в настоящее время одобрен к применению в Японии, Китае и странах ЕС, является роксадустат (рис. 3).

Была проведена целая программа клинических исследований III фазы, в которых приняли участие более 9600 пациентов со всего мира. Изучали эффективность и безопасность роксадустата у больных, не получающих диализ. В исследованиях ALPS, OLYMPUS и ANDES сравнивали роксадустат с плацебо у пациентов с ХБП третьей – пятой стадий [51–54]. Интегрированный анализ ($n = 4270$) показал, что роксадустат эффективен в достижении и поддержании уровня Гб с меньшим риском экстренной терапии. Что касается нежелательных явлений, обе группы лечения имели сопоставимые профили безопасности в отношении сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин [54].

Эффективность и безопасность роксадустата была оценена и с активным контролем в сравнении с дарбэпоэтином в исследовании DOLOMITES [55]. Среднее время наблюдения составило 104 недели, были включены 616 взрослых пациентов с анемией и ХБП третьей – пятой стадий (без диализа). Роксадустат не уступал дарбэпоэтину по первичной конечной точке, увеличению Гб в течение первых 24 недель лечения. Что касается вторичных конечных точек эффективности, у пациентов, получавших роксадустат, быстрее снижался уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и требовалось меньшее количество введений железа. Роксадустат не уступал в контроле артериального давления, показателях качества жизни и изменении уровня Гб. Нежелательные явления, связанные с лечением, были сходными в двух группах. Не было существенных различий между группами в выявленных сердечно-сосудистых событиях. Во всех исследованиях роксадустата отмечалось раннее и устойчивое снижение уровня ЛПНП в виде плеiotропного эффекта.

Ряд исследований III фазы, которые недавно закончились, были посвящены изучению эффективности и безопасности роксадустата в сравнении с ЭСС у больных, получающих диализ [56–58]. В этих ра-



Синтез ЭПО стимулируется HIF в почках и печени и играет центральную роль в стимуляции эритропоэза в костном мозге. В двенадцатиперстной кишке DCYTB (дуоденальная цитохром b редуктаза 1), DMT1 (переносчик двухвалентных металлов 1) и FPN (ферропортин) регулируются HIF-2. DCYTB восстанавливает Fe^{3+} до Fe^{2+} , который затем проникает в энтероциты через DMT1. Затем железо высвобождается в кровоток через FPN. Активация HIF может подавлять экспрессию гепсидина, что увеличивает экспрессию FPN на энтероцитах, гепатоцитах и макрофагах, что в свою очередь приводит к увеличению абсорбции железа и его мобилизации из внутренних запасов. HRE, элемент реакции на гипоксию.

Рис. 2. Механизм действия ингибиторов пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора (HIF-PHI) (адаптировано из [46])

ботах было подтверждено, что у диализных пациентов роксадустат эффективен для коррекции анемии независимо от наличия воспаления, он повышает утилизацию железа и снижает уровень холестерина. Так, в подгруппах пациентов с высоким уровнем С-реактивного белка роксадустат приводил к большему повышению Гб ($0,9 \pm 1,0$ г/дл), чем эпоэтин альфа ($0,3 \pm 1,1$ г/дл). Кроме того, по сравнению с эпоэтином альфа у пациентов, получавших роксадустат, наблюдались повышение уровня общей железосвязывающей способности и снижение уровня гепсидина. Роксадустат усиливал метаболизм липидов, вызывая большее снижение общего холестерина, чем

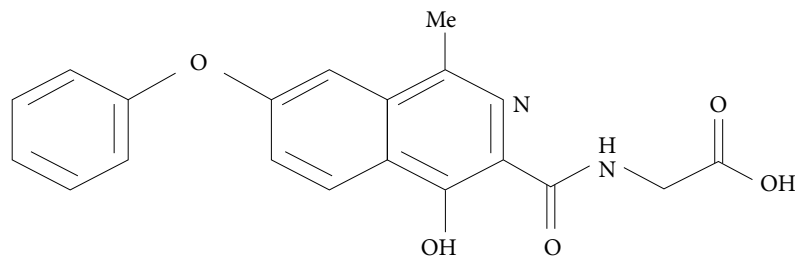


Рис. 3. Молекулярная структура Роксадустата

эпоэтин альфа. В крупном многоцентровом исследовании HIMALAYAS [56] было отмечено превосходство роксадустата над эпоэтином альфа в отношении среднего изменения Гб по сравнению с исходным уровнем; в исследование были включены пациенты с ограниченным предшествующим применением эпоэтина альфа. Применение роксадустата приводит к снижению применения внутривенно вводимого железа (исследования PYRENEES и ROCKIES [59, 60]), а в исследовании SIERRAS сообщалось и о снижении частоты переливаний крови [61].

С учетом повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных с ХБП необходим тщательный анализ риска развития ССЗ при применении роксадустата. Предварительные данные трех объединенных исследований третьей фазы по применению роксадустата у диализных пациентов (исследования ALPS, ANDES и OLYMPUS) показывают отсутствие повышенного риска смертности от всех причин и ССЗ для роксадустата по сравнению с плацебо в ИТТ-популяции пациентов [62].

Заключение

На сегодняшний день проблема лечения анемии у больных с ХБП остается до конца не изученной. Непонятно, каковы верхние пределы ферритина и насыщения трансферрина железом, указывающие на перегрузку железом и риск развития нежелательных явлений. Ингибиторы пролилгидроксилазы HIF являются

новыми препаратами, которые прошли основательную апробацию, получили признание в ряде стран и одобрение к их использованию для лечения анемии в качестве альтернативы ЭСС у пациентов с ХБП до диализа и на диализе. Кроме того, эти препараты обладают рядом потенциальных преимуществ. Ингибиторы пролилгидроксилазы HIF можно применять в клинических ситуациях, когда анемия очевидна и резистентна или нечувствительна к ЭСС, а также при состояниях дисрегуляции железа, особенно у больных на диализе. С учетом хорошей изученности роксадустата во многих странах мира, его простого способа применения и инновационного механизма действия, роксадустат может стать новым стандартом терапии анемии при ХБП.

Потенциальные преимущества роксадустата:

- эффективно повышает или поддерживает уровень гемоглобина;
- увеличивает экспрессию эндогенного ЭПО в физиологических пределах;
- регулирует метаболизм железа (в частности, уменьшает уровень гепсидина);
- оказывает противовоспалительный эффект;
- прием *per os*;
- обратимо и кратковременно ингибирует HIF-PHD;
- не вызывает риска гипертонии;
- способствует снижению уровня холестерина;
- не приводит к повышению уровней ЭП;
- предупреждает появление побочных эффектов, вызванных добавками железа. 🌐

Литература

1. Chadban S.J., Briganti E.M., Kerr P.G., et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: the AusDiab kidney study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14 (7-2): 131–138.
2. Hallan S.I., Coresh J., Astor B.C., et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17 (8): 2275–2284.
3. Coresh J., Astor B.C., Greene T., et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Kidney. Dis.* 2003; 41 (1): 1–12.
4. Levin A., Djurdjev O., Duncan J., et al. Haemoglobin at time of referral prior to dialysis predicts survival: an association of haemoglobin with long-term outcomes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21 (2): 370–377.
5. Walker A.M., Schneider G., Yeaw J., et al. Anemia as a predictor of cardiovascular events in patients with elevated serum creatinine. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17 (8): 2293–2298.
6. Singh N.P., Sahni V., Wadhwa A., et al. Effect of improvement in anemia on electroneurophysiological markers (P300) of cognitive dysfunction in chronic kidney disease. *Hemodial. Int.* 2010; 10 (3): 267–273.
7. Eriksson D., Goldsmith D., Teitsson S., et al. Cross-sectional survey in CKD patients across Europe describing the association between quality of life and anaemia. *BMC Nephrol.* 2016; 17 (1): 97.
8. Moranne O., Froissart M., Rossert J., et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20 (1): 164–171.
9. Stauffer M.E., Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e84943.
10. Hanna R.M., Streja E., Kalantar-Zadeh K. Burden of anemia in chronic kidney disease: beyond erythropoietin. *Adv. Ther.* 2021; 38 (1): 52–75.
11. Wang B., Yin Q., Han Y.C., et al. Effect of hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors on anemia in patients with CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials including 2804 patients. *Ren. Fail.* 2020; 42 (1): 912–925.
12. Babitt J.L., Lin H.Y. Mechanisms of anemia in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23 (10): 1631–1634.
13. Gafter-Gvili A., Schechter A., Rozen-Zvi B. Iron deficiency anemia in chronic kidney disease. *Acta Haematol.* 2019; 142 (1): 44–50.
14. Tsukamoto T., Matsubara T., Akashi Y., et al. Annual iron loss associated with hemodialysis. *Am. J. Nephrol.* 2016; 43 (1): 32–38.

15. Francesco L., Peter B., Adrian C., et al. Kidney disease: improving global outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28 (6): 1346–1359.
16. KDIGO Anemia Working Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012; 2: 279–335.
17. NICE. Chronic Kidney Disease: Managing Anaemia. 2015. nice.org.uk/guidance/ng8.
18. Zuo L., Wang M., Hou F., et al. Anemia management in the China dialysis outcomes and practice patterns study. *Blood Purif.* 2016; 42 (1): 33–43.
19. Singh A.K., Szczech L., Tang K.L., et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (20): 2085–2098.
20. Pfeffer M.A., Burdman E.A., Chen C.Y., et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (21): 2019–2032.
21. Drüeke T.B., Locatelli F., Clyne N., et al. Anemia treatment in patients with chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (4): 387–389.
22. Ioannis K., Mansour A., Trikalinos T.A., et al. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a meta-regression analysis. *Am. J. Kidney. Dis.* 2013; 61 (1): 44–56.
23. Choukroun G., Kamar N., Dussol B., et al. Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23 (2): 360–368.
24. Karaboyas A., Morgenstern H., Pisoni R.L., et al. 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.
25. Li X., Cole S.R., Kshirsagar A.V., et al. Safety of dynamic intravenous iron administration strategies in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019; 14 (5): 728–737.
26. Bailie G.R., Larkina M., Goodkin D.A., et al. Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality. *Kidney Int.* 2015; 87 (1): 162–168.
27. Agarwal R., Kusek J.W., Pappas M.K. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015; 88 (4): 905–914.
28. Hirota K. Basic biology of hypoxic responses mediated by the transcription factor HIFs and its implication for medicine. *Biomedicines.* 2020; 8 (2): 32.
29. Wang G.L., Semenza G.L. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1. *J. Biol. Chem.* 1995; 270 (3): 1230–1237.
30. Epstein A.C., Gleadle J.M., McNeill L.A., et al. C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation. *Cell.* 2001; 107 (1): 43–54.
31. Mahon P.C., Hirota K., Semenza G.L. FIH-1: A novel protein that interacts with HIF-1alpha and VHL to mediate repression of HIF-1 transcriptional activity. *Genes Dev.* 2001; 15 (20): 2675–2686.
32. Lando D., Peet D.J., Gorman J.J., et al. FIH-1 is an asparaginyl hydroxylase enzyme that regulates the transcriptional activity of hypoxia-inducible factor. *Genes Dev.* 2002; 16 (12): 1466–1471.
33. Fandrey J., Schodel J., Eckardt K.U., et al. Now a Nobel gas: Oxygen. *Pflugers Arch.* 2019; 471 (11–12): 1343–1358.
34. West J.B. Physiological effects of chronic hypoxia. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (20): 1965–1971.
35. Gilreath J.A., Rodgers G.M. How I treat cancer-associated anemia. *Blood.* 2020; 136 (7): 801–813.
36. Bishop T., Ratcliffe P.J. HIF hydroxylase pathways in cardiovascular physiology and medicine. *Circ. Res.* 2015; 117 (1): 65–79.
37. Hirota K. An intimate crosstalk between iron homeostasis and oxygen metabolism regulated by the hypoxia-inducible factors (HIFs). *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 133: 118–129.
38. Jiang B.H., Semenza G.L., Bauer C., Marti H.H. Hypoxia-inducible factor 1 levels vary exponentially over a physiologically relevant range of O₂ tension. *Am. J. Physiol.* 1996; 271 (4-1): 1172–1180.
39. Keith B., Johnson R.S., Simon M.C. HIF1α and HIF2α: sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression. *Nat. Rev. Cancer.* 2011; 12 (1): 9–22.
40. Suzuki N. Erythropoietin gene expression: developmental-stage specificity, cell-type specificity, and hypoxia inducibility. *Tohoku J. Exp. Med.* 2015; 235 (3): 233–240.
41. Suzuki N., Gradin K., Poellinger L., Yamamoto M. Regulation of hypoxia-inducible gene expression after HIF activation. *Exp. Cell Res.* 2017; 356 (2): 182–186.
42. Schofield C.J., Ratcliffe P.J. Oxygen sensing by HIF hydroxylases. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2004; 5 (5): 343–354.
43. Yeh T.L., Leissing T.M., Abboud M.I., et al. Molecular and cellular mechanisms of HIF prolyl hydroxylase inhibitors in clinical trials. *Chem. Sci.* 2017; 8 (11): 7651–7668.
44. Gupta N., Wish J.B. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors: a potential new treatment for anemia in patients with CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2017; 69 (6): 815–826.
45. Joharapurkar A.A., Pandya V.B., Patel V.J., et al. Prolyl hydroxylase inhibitors: a breakthrough in the therapy of anemia associated with chronic diseases. *J. Med. Chem.* 2018; 61 (16): 6964–6982.
46. Li Z.L., Tu Y., Liu B.C. Treatment of renal anemia with roxadustat: advantages and achievement. *Kidney Dis (Basel).* 2020; 6 (2): 65–73.

47. Wilkins S.E., Abboud M.I., Hancock R.L., Schofield C.J. Targeting protein-protein interactions in the HIF system. *ChemMedChem*. 2016; 11 (8): 773–786.
48. Goldberg M.A., Glass G.A., Cunningham J.M., Bunn H.F. The regulated expression of erythropoietin by two human hepatoma cell lines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1987; 84 (22): 7972–7976.
49. Goldwasser E., Jacobson L.O., Fried W., Plzak L.F. Studies on erythropoiesis. V. The effect of cobalt on the production of erythropoietin. *Blood*. 1958; 13 (1): 55–60.
50. Goldberg M.A., Dunning S.P., Bunn H.F. Regulation of the erythropoietin gene: evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Science*. 1988; 242 (4884): 1412–1415.
51. Shutov E., Sułowicz 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.
52. 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.
53. Coyne D.W., Roger S.D., Shin S.K., et al. Roxadustat for CKD-related anemia in non-dialysis patients. *Kidney Int. Rep*. 2021; 6 (3): 624–635.
54. Provenzano R., Szczech L., Leong R., et al. Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat for treatment of anemia in patients with non-dialysis-dependent CKD: pooled results of three randomized clinical trials. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2021; 16 (8): 1190–1200.
55. 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.
56. 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.
57. Chen N., Hao C., Liu B.C., et al. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis. *N. Engl. J. Med*. 2019; 381: 1011–1022.
58. Akizawa T., Iwasaki M., Yamaguchi Y., et al. Phase 3, randomized, double-blind, active-comparator (Darbepoetin Alfa) study of oral roxadustat in CKD patients with anemia on hemodialysis in Japan. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2020; 31: 1628–1639.
59. Csiky B., Schömig 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 (10): 5361–5380.
60. Fishbane S., Pollock C.A., El-Shahawy M.A. ROCKIES: an international, phase 3, randomized, open-label, active-controlled study of roxadustat for anemia in dialysis-dependent CKD patients [abstract TH-OR022]. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2019; 30: 6.
61. Charytan 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.
62. Barratt J., Dimković N., Shutov E. Pooled efficacy and cardiovascular safety results of 3 placebo-controlled and 1 darbepoetin alfa-controlled studies of roxadustat for treatment of anaemia in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease FC074. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2021; 36 (1).

Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in the Treatment of Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease

E.V. Shutov, PhD, Prof.^{1,2}, E.N. Gorelova¹, S.M. Sorokoletov, PhD¹

¹ S.P. Botkin City Clinical Hospital

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Evgeny V. Shutov, shutov_e_v@mail.ru

The provided review reflects the actual problem of the treatment of anemia in patients with chronic kidney disease. Anemia is the independent predictor of mortality in this category of patients, and the use of erythropoietin-stimulating agents and iron medicines, unfortunately, does not always lead to correction of anemia. Hypoxia-inducible factor (HIF) regulates the cellular response to hypoxia and is involved in the development of many diseases, including anemia. HIF prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHI) are a new class of drugs that activate HIF transcription factors and have broad therapeutic potential in clinical medicine. As a therapy for anemia, HIF-PHI stimulates erythropoiesis primarily by increasing endogenous erythropoietin production and modulating iron metabolism. The article reflects the results of numerous studies of first drug this new class – roxadustat.

Key words: anemia, chronic kidney disease, hypoxia-inducible factor, roxadustat