© И.С. Шорманов, А.И. Дубров, С.А. Жигалов, 2020
УДК 616.61-008.64-036.12-073.27 : 615.273.2

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-65-70

И.С. Шорманов[1], А.И. Дубров[2], С.А. Жигалов[1]*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОКСИПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ-ЭПОЭТИНА БЕТА У БОЛЬНЫХ НА ДИАЛИЗЕ ПРИ КОНВЕРСИИ С ЭПОЭТИНОВ КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ

[1]Кафедра урологии с нефрологией, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия; [2]Ярославский диализный центр, Ярославль, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета является представителем новой генерации препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) III поколения с длительной активацией рецепторов эритропоэтина. Несмотря на то, что эффективность метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета была подтверждена в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях, продолжается изучение препарата, направленное на оценку безопасности и переносимости у пациентов с хронической почечной анемией ранее получавших терапию препаратами рчЭПО I поколения. *ЦЕЛЬ.* Оценка эффективности и безопасности перевода с рчЭПО I поколения эпоэтин альфа (Эпокрин, Аэприн, Эральфон) на активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия (CERA) – метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета (Мирцера) при внутривенном использовании 1 раз в месяц для поддержания стабильного уровня гемоглобина (Hb) у пациентов с ЭПО-зависимой анемией, находящихся на программном гемодиализе. *ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.* Проведено ретроспективное исследование 116 пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), находящихся на заместительной почечной терапии программным гемодиализом, переведенных с рчЭПО I поколения (месяцы с -12 по -1) на CERA (Мирцера) (месяцы с 1 по 12). В качестве препаратов рчЭПО I поколения использовались препараты эпоэтина альфа (Альфа-ЭПО): Эпокрин, Аэприн, Эральфон. *РЕЗУЛЬТАТЫ.* 1) Применение CERA (Мирцера) позволяет поддерживать стабильный уровень Hb, а его динамика отличается плавностью, что резко контрастирует с выраженными колебаниями на фоне применения эпоэтинов короткого действия. 2) Частота модификации дозы на фоне CERA (Мирцера) была вдвое ниже по сравнению с частотой модификации дозы на фоне Альфа-ЭПО (1,4±0,15 и 2,1±0,3 эпизода/год соответственно). 3) Нежелательные явления, связанные с приемом CERA (Мирцера), были редки. Выявлено нарастание показателей артериального давления (АД) (систолического, диастолического, среднего) на фоне применения CERA (Мирцера) по сравнению с Альфа-ЭПО. *ЗАКЛЮЧЕНИЕ.* Применение CERA (Мирцера) позволяет эффективно и безопасно поддерживать стабильный уровень Hb у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом.

Ключевые слова: гемодиализ, анемия, активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия

I.S. Shormanov[1], A.I. Dubrov[2], S.A. Zhigalov[1]*

THE EFFICIENCY AND SAFETY OF METHOXY POLYETHYLENE GLYCOL-EPOETIN BETA USAGE IN PATIENTS WITH DIALYSIS, WHO ARE TRANSITIONING FROM SHORT-ACTING EPOETHINS

[1]Department of urology and Nephrology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia; [2]Yaroslavl dialysis center, Yaroslavl, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (PEG-EPO) is a representative of a third-generation erythropoiesis-stimulating agent with a continuous erythropoietin receptor activator (CERA). Although the effectiveness of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta has been confirmed in multicenter randomized clinical trials, research continues to examine the safety and tolerability in patients with chronic renal anemia previously treated with recombinant human erythropoietins (rhEpo) of the first generation. *AIMS*. Evaluation of the efficacy and safety during the transition from rhEpo of first generation epoetin alpha (Epocrin, Aeprin, Eralfon) to third generation continuous activator erythropoietin receptor (CERA), methoxy polyethyleneglycol-epoetin beta (Mircera) administered intravenously every 4 weeks to maintain a stable hemoglobin (Hb) in patients with EPO-dependent anemia in programed hemodialysis (PhD). *PATIENTS AND METHODS.* A retrospective study was conducted enrolling 116 patients with terminal stage renal failure. They all were undergoing the renal replacement therapy with programmed hemodialysis, and were all being transferred from rhEpo of the first generation (months from -12 to -1) to CERA (Mircera) (months from1 to 12). As rhEpo first generation drugs with epoetin alpha (Alpha-EPO) were used Epocrin, Aeprin, Eralfon. *RESULTS.* 1. The use of CERA allows one to maintain a stable level of hemoglobin, with smooth dynamics. In sharp contrast, the short-acting epoetins induce drastic fluctuations. 2. The dose modification in the CERA (Mircera) therapy was half

Контактная информация:
*Жигалов С.А. 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5. Ярославский государственный медицинский университет, кафедра урологии с нефрологией. Тел.: +7(915)970-92-51; sergey.zhigalow@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2464-572X

Corresponding author:
*S.A. Zhigalov. 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolutsionnaya st., 5. Yaroslavl State Medical University, Department of urology and Nephrology. Phone: +7(915)970-92-51; sergey.zhigalow@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2464-572X

as frequent, compared to the frequency of dose modification in the alpha-EPO therapy (1.4±0.15 and 2.1 ± 0.3 episodes/year, respectively). 3. Adverse events associated with the use of CERA (Mircera) were rare. An increase in blood pressure indicators was revealed in CERA (Mircera) therapy, compared with the use of alpha-EPO. *CONCLUSION.* The use of CERA (Mircera) allows for the effective and safe maintaince of stable hemoglobin level in patients receiving treatment with program hemodialysis.

Keywords: hemodialysis, anemia, continuous erythropoietin receptor activator

Для цитирования: Шорманов И.С., Дубров А.И., Жигалов С.А. Эффективность и безопасность применения метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета у больных на диализе при конверсии с эпоэтинов короткого действия. *Нефрология* 2020;24(6):65-70. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-65-70
For citation: Shormanov I.S., Dubrov A.I., Zhigalov S.A. The efficiency and safety of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta usage in patients with dialysis, who are transitioning from short-acting epoethins. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(6):65-70 (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-65-70

ВВЕДЕНИЕ

Анемия является неотъемлемым проявлением хронической болезни почек (ХБП) и формируется в результате сложного многофакторного влияния дисфункции почек. Анемия начинает регистрироваться уже с 3 стадии ХБП и наблюдается у подавляющего большинства больных с терминальной почечной недостаточностью (тПН). Наряду с основным патогенетическим механизмом почечной анемии – снижением продукции эндогенного эритропоэтина, значимую роль играют дефицитарные состояния (железа, витаминов B_6, B_{12}), а также хроническое воспаление и гиперпаратиреоз.

История заместительной терапии препаратами рчЭПО берет начало с середины 80-х годов. Благодаря этим препаратам удалось отказаться от частых гемотрансфузий, как основного метода коррекции почечной анемии. I поколение препаратов характеризуется коротким периодом полувыведения, что требует довольно частого введения.

Следующим этапом в создании эритропоэзстимулирующих лекарственных средств стала разработка рчЭПО II поколения – дарбэпоэтина альфа (зарегистрирован в Европе для применения в нефрологии в 2001 г.). В этом препарате к молекуле рчЭПО были присоединены углеводородные цепи. Подобное изменение молекулы привело к увеличению периода полувыведения. Внедрение дарбэпоэтина позволило увеличить интервалы между введением до 2 нед без потери эффективности препарата.

С 2005 г. стала доступной новая генерация препаратов рчЭПО III поколения с длительной активацией рецепторов эритропоэтина (Continuous Erythropoietin Receptor Activator, CERA). Первым и пока единственным представителем этого поколения является метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета. Этот препарат был получен в результате присоединения к эпоэтину бета большой молекулы метоксиполиэтиленгликоля (молекулярная масса – 30 кДа), что привело к увеличению массы вещества вдвое – до 60 кДа [1, 2]. По сравнению с эпоэтином у CERA в 50–100 раз меньше сродство к эритропоэтиновым рецепторам, главным образом, за счет непрочного соединения с ними [3]. CERA, стимулируя эритропоэтиновые рецепторы, не вызывает их интернализации, что обусловливает возможность их повторной стимуляции. В результате этих особых свойств CERA имеет длительный период полувыведения, составляющий около 130 ч [4].

Эффективность и безопасность метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета была подтверждена в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях AMICUS, PROTOS, PATRONUS, MAXIMA.

Завершая краткий обзор проведенных клинических исследований по применению CERA у больных, получающих диализ, необходимо отметить, что во всех исследованиях по применению данного препарата (n=2737) был показан сравнимый уровень безопасности применения CERA с другими препаратами рчЭПО [5].

Цель нашего исследования – оценка эффективности, безопасности и переносимости CERA при внутривенном введении 1 раз в месяц для поддержания стабильного уровня гемоглобина у пациентов с хронической почечной анемией на программном гемодиализе, ранее получавших терапию препаратами рчЭПО I поколения (Эпокрин, Аэприн, Эральфон).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование 116 пациентов с ТПН, находящихся на заместительной почечной терапии программным гемодиализом, переведенных с рчЭПО I поколения (месяцы с -12 по -1) на CERA (Мирцера, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) (месяцы с 1 по 12). В качестве препаратов рчЭПО I поколения использовались препараты эпоэтина альфа (Альфа-ЭПО): Эпокрин, Аэприн, Эральфон.

Длительность приема CERA (Мирцера) составила: 12 мес – 74,1 % (46/62), 11 мес – 8,0 % (5/62), 10 мес – 4,8 % (3/62), 9 мес – 4,8 % (3/62), 8 мес – 8,0 % (5/62); Альфа-ЭПО: 12 мес – 48,3 % (30/62), 11 мес – 25,8 % (16/62), 10 мес – 14,5 % (9/62), 9 мес – 8,0 % (5/62), 8 мес – 3,2 % (2/62).

Исследование проводилось на базе ООО «Ярославский диализный центр». Из-за побочных эффектов исключены 4 пациента, 50 пациентов не включены в ретроспективное исследование вследствие того, что прием CERA (Мирцера) составил менее 8 мес. В окончательный анализ вошли 62 пациента – 50% (31/62) мужчин и 50% (31/62) женщин, возраст – 59,3±9,7 года.

Средняя длительность лечения ГД составила 7,2±5,03 года. ТПН наступила в результате следующих причин: хронический гломерулонефрит – у 26, диабетическая нефропатия – у 9, поликистозная болезнь почек – у 8, ишемическая болезнь почек – у 5, первичный нефроангиосклероз – у 4, хронический интерстициальный нефрит – у 4, гидронефротическая трансформация почек – у 2, врожденные аномалии развития почек – у 4 больных.

Критерии включения в исследование:

1) согласие на обработку персональных данных;

2) возраст – старше 18 лет;

3) стандартная поддерживающая терапия препаратами рчЭПО альфа (Эпокрин, Эральфон, Аэприн) в/в после процедуры ГД не менее 8 мес до конверсии на CERA (Мирцера) и терапия CERA (Мирцера) в/в после процедуры ГД не менее 8 мес после конверсии.

Критерии исключения:

1) артериальная гипертензия, не поддающаяся медикаментозной коррекции (АД ≥180/100 мм рт. ст.);

2) гемотрансфузии в анамнезе;

3) онкологические заболевания;

4) тромбоцитоз (тромбоциты >500 × 10^9/л).

Методы исследования:

1. Общее состояние больного оценивалось на каждом визите 3 раза в неделю (жалобы, ЧСС, функционирование АВ фистулы);

2. Мониторирование АД 3 раза в неделю до процедуры ГД;

3. Лабораторные показатели: общий анализ крови оценивался (уровень Hb) ежемесячно, показатели ферритина, паратгормона, альбумина – ежеквартально;

4. Адекватность процедуры ГД по формуле Даугирдас-II ежемесячно [6].

Статистический анализ проводился при помощи программ Statistica 10 для Windows, а также статистического пакета Jamovi. Для групп с нормальным распределением количественного признака рассчитывалось среднее арифметическое и стандартное отклонение (M±SD). Для групп с ненормальным распределением – медиана и межквартильный размах – Me (Q1;Q3). Достоверность различий исследуемых показателей определяли с использованием методов непараметрической статистики. Сравнение показателей для связанных групп проводилось с помощью критерия Фридмана, далее методом апостериорных попарных сравнений с помощью критерия Дурбина-Коновера. Корреляционный анализ проводился с помощью метода Спирмена. Для сравнения независимых групп по количественному признаку с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средние ежемесячные значения гемоглобина за 24 мес представлены в табл. 1. Уровень гемоглобина в начале (1 мес.) и в конце назначения CERA (Мирцера) (12 мес.) статистически между собой не отличался (95,6±12 и 99,4±12,1 г/л, p=0,09 соответственно). В течение года колебания гемоглобина были незначительными.

Как видно на графике (рис.1.) изменения концентрации Hb на фоне применения Альфа-ЭПО (-12 по -1 мес.) носили волнообразный характер с максимальными пиками концентрации на -12 и -3 и минимальными значениями на -8 и -1 мес. Колебания уровня Hb носили статистически значимый характер (анализ с помощью критерия Фридмана, p=0,009, попарное сравнение уровней гемоглобина на -12 и -8 мес., p=0,018; -8 и -3 мес., p=0,018; -7 и -3 мес., p=0,008; -6 и -3 мес., p=0,0003; -5 и -1 мес., p=0,03; -4 и -1 мес., p=0,011; -3 и -2 мес., p=0,045; -3 и -1 мес., p <0,001). При этом изменения Hb во

Таблица 1 / Table 1

Средние уровни концентрации гемоглобина на фоне применения Альфа-ЭПО (-12 по -1 мес) и CERA (1 по 12 мес)

Mean of haemoglobin level during the treatment of alpha-EPO (-12 to -1 mo.) and CERA (-12 to -1 mo.)

Альфа-ЭПО		CERA	
Мес.	Hb (г/л)	Мес	Hb (г/л)
-12 мес	101,1±7,5	1 мес	95,6±12,
-11мес	100,5±9,0	2 мес	96,6±13,1
-10 мес	99,0±11,0	3 мес	97,9±13,4
-9 мес	97,8±9,6	4 мес	97,6±12,7
-8 мес	95,1±10,9	5 мес	97,3±13,9
-7 мес	95,8±11,2	6 мес	98,0±13,0
-6 мес	96,5±11,4	7 мес	96,9±12,7
-5 мес	98,4±12,4	8 мес	100,0±12,4
-4 мес	100,1±12,0	9 мес	99,0±11,9
-3 мес	100,8±10,1	10 мес	98,5±13,2
-2 мес	96,4±12,2	11 мес	100,2±12,2
-1 мес	94,3±11,0	12 мес	99,4±12,1

Примечание. Альфа-ЭПО – эпоэтин альфа; CERA – активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия (continuous erythropoietin receptor activator); мес – месяц наблюдения; Hb – уровень гемоглобина.

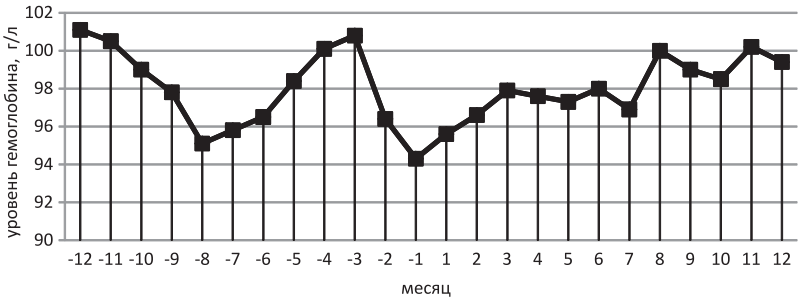

Рисунок 1. Средние уровни концентрации гемоглобина на фоне применения Альфа-ЭПО (-12 по -1 мес) и CERA (1 по 12 мес)
Figure 1. Mean of haemoglobin level during the treatment of alpha-EPO (-12 to -1 mo.) and CERA (-12 to -1 mo.)

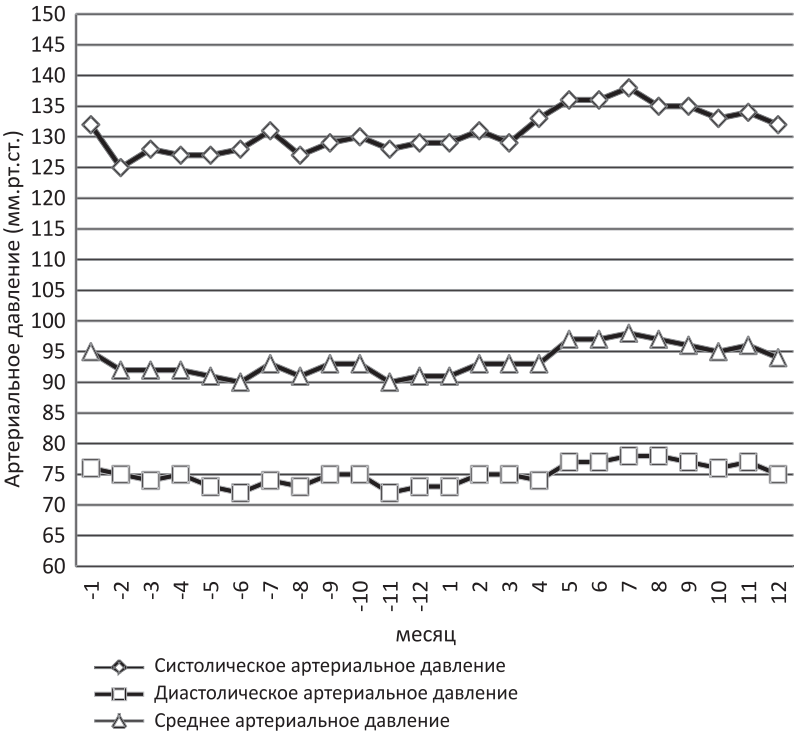

Рисунок 2. Уровни артериального давления на фоне применения эритропоэтина альфа (-12 по -1 мес) и CERA (с 1 по 12 мес)
Figure 2. Blood pressure levels of patients during the treatment of alpha-EPO (-12 to -1 mo.) and CERA (-12 to -1 mo.)

второй год исследования (на фоне применения CERA), оказались незначительными и статистически незначимыми (критерий Фридмана, p=0,29).

Частота модификации дозы у наблюдаемых пациентов, получавших альфа-ЭПО I поколения, составила 2,1±0,3 эпизода/год, в то время как после конверсии на CERA она статистически значимо уменьшилась до 1,4±0,15 эпизода/год, p<0,05. Адекватность гемодиализа, рассчитанная по формуле Даугирдас-II, на фоне применения препаратов Альфа-ЭПО (-12 по -1 мес.) и CERA (с 1 по 12 мес) (анализ с помощью критерия Фридмана, p>0,05, табл. 2) значимо не отличалась между собой. Также за время исследования не было значимых изменений уровней сывороточного калия, ферритина, альбумина и паратиреоидного гормона.

Нежелательные явления, связанные с терапией CERA, регистрировались крайне редко. Серьезные нежелательные явления не были зафиксированы. Летальных исходов не было. Зарегистрировано: головная боль – 1,7% (2/116), аритмия – 1,7% (2/116), гипертонический криз – 0,8% (1/116), гипотония – 0,8% (1/116). Всего – 3,4% (4/116). Данные явления потребовали отмены и последующего отказа от дальнейшего использования CERA (Мирцера), а пациенты были исключены из последующего анализа.

Стоит отметить особенности динамики показателей АД на фоне приема Альфа-ЭПО (-12 по -1 мес.) и CERA (с 1 по 12 мес.) (рис. 2). Статистический анализ с помощью критерия Фридмана (p <0,001) с последующим попарным сравнением (табл. 3) показал значимые различия в динамике АД на фоне Альфа-ЭПО (-12 по -1 мес.) и CERA (с 1 по 12 мес.). Как видно из графика (см. рис. 2), отмечается стойкая тенденция к увеличению уровней АД на фоне использования CERA.

При проведении корреляционного анализа показано отсутствие связи между уровнями Hb/гематокрита (Ht) и систолическим, диастолическим и средним АД (АДс и Hb, r_s=–0,22, p>0,05; АДс и Ht, r_s=0,29, p>0,05; АДд и Hb, r_s=-0,53, p>0,05; АДд и Ht, r_s=0,18, p>0,05; АДср и Hb, r_s=–0,46, p>0,05; АДср и Ht, r_s=0,31, p>0,05).

Также не было выявлено корреляционной взаимосвязи между уровнем АД и показателями паратгормона (ПТГ), ферритина, альбумина, КТ/V (АДс и ПТГ, r_s=-0,23, p>0,05; АДс и ферритин , r_s=0,4, p>0,05; АДс и альбумин, r_s=0,33, p>0,05; АДс и КТ/V, r_s=-0,03, p>0,05; АДд и ПТГ, r_s=0,15, p>0,05; АДд и ферритин, r_s= -0,28, p>0,05; АДд и альбумин, r_s=0,07, p>0,05; АДд и КТ/V, r_s=0,6, p>0,05; АДср и ПТГ, r_s=0,63, p>0,05; АДср и ферритин, r_s=0,3, p>0,05; АДср и альбумин, r_s=0,22, p>0,05; АДср и КТV, r_s=0,18, p>0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным многочисленных исследований, одним из показателей,

Таблица 2 / Table 2

Показатели адекватности гемодиализа, калия, альбумина, ферритина на фоне применения препаратов Альфа-ЭПО (-12 по -1 мес) и CERA (с 1 по 12 мес)

Indicators of adequacy of hemodialysis, potassium, albumin, ferritin during the treatment of alpha-EPO (-12 to -1 mo.) and CERA (-12 to -1 mo.)

Показатель	-9 мес	-6 мес	-3 мес	-1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
Калий, ммоль/л	5,8±0,75	6,1±0,84	5,9±0,9	5,6±0,8	5,6±1,2	5,6±0,8	5,3±0,8	5,0±0,7
Ферритин, мкг/л	204(68;507)	198(108;407)	187(92;349)	191(77;396)	228(71;680)	193(107;340)	194(95;365)	182(100;502)
ПТГ, пг/мл	732,6±105,0	831,1±167,4	603,5±201,1	494,8±167,1	643,4±481,1	502,8±102,7	530,2±165,8	458,1±90,7
Альбумин г/л	38,2±1,7	39,1±2,7	38,1±0,68	38,2±1,23	38,1±0,8	37,2±1,7	37,5±0,4	37,2±0,3
KT/V	1,2±0,2	1,0±0,1	0,9±0,1	1,1±0,1	1,2±0,1	1,4±0,2	0,88±0,1	1,1±0,1

Примечание. Мес – месяц наблюдения; ПТГ – паратиреоидный гормон; KT/V – адекватность гемодиализа.

влияющих на выживаемость пациентов на программном гемодиализе, является вариабельность уровня Hb. Ряд исследований показали значимую корреляцию между интенсивностью колебания гемоглобина и смертностью пациентов, находящихся на программном гемодиализе, в то время как стабильный уровень Hb не был ассоциирован с негативным влиянием на организм [7–9].

Исходя из проведенного нами анализа динамики Hb на фоне приема альфа-ЭПО, были выявлены значительные и статистически значимые колебания уровня Hb. При этом изменения Hb во второй год исследования оказались незначительными и статистически незначимыми, что говорит об отсутствии вариабельности уровня Hb на фоне приема CERA (Мирцера). Таким образом, применение CERA (Мирцера) позволяет поддерживать стабильный уровень Hb, а его динамика отличается плавностью, что резко контрастирует с выраженными колебаниями на фоне применения эпоэтинов короткого действия.

Одним из важных показателей лекарственной терапии, привлекающее все больше внимание исследователей, является частота модификации дозы. Так, данные, опубликованные H. Manley и соавт. [10], указывают, что ошибки в дозировании препаратов у пациентов на программном гемодиализе составляют 20,4% от всего спектра проблем, ассоциированных с назначением лекарственных средств (недостаточная доза препарата или наоборот передозировка, отсутствие мониторинга терапии, необоснованный или неправильный выбор медикамента, а также нежелательные реакции). Таким образом, частота модификации дозы является важным показателем, который следует учитывать при планировании терапии. Более редкая модификация, с одной стороны, может уменьшить риск ятрогенных ошибок, с другой стороны – помогает поддерживать более стабильный уровень контрольных показателей. Согласно полученным данным, в среднем частота модификации дозы у наблюдаемых пациентов, получавших альфа-ЭПО I поколения, была в полтора раза выше по сравнению с частотой модификации дозы после конверсии на CERA (2,1±0,3 и 1,4±0,15 эпизода/год, p <0,05). По нашему мнению, такое уменьшение числа модификаций дозы могло положительно сказаться на вариабельности уровня Hb у пациентов после конверсии в проведенном исследовании.

Безопасность и хорошая переносимость были отмечены во многих клинических исследованиях [11, 12]. В нашей работе нежелательные явления, связанные с терапией CERA, регистрировались крайне редко. Серьезные нежелательные явления

Таблица 3 / Table 3

Сравнение уровней АД на фоне приема Альфа-ЭПО (-12 по -1 мес) и CERA (с 1 по 12 мес)

Comparison of blood pressure levels of patients during the treatment of alpha-EPO (-12 to -1 mo.) and CERA (-12 to -1 mo.)

Тип АД	Критерий Фридмана	Попарное сравнение уровней АД
АД систолическое	P<0,001	-9 мес vs -1,-2,1,5,6,7,8,9,10 мес* -8 мес vs 1,4,5,6,7,8,9,10 мес* -7 мес vs 5,6,7 мес* -6 мес vs -1,-2,1,7 мес* -5 мес vs 4,5,6,7,8,9,10 мес* -4 мес vs 5,6,7 мес* -3 мес vs 5,6,7 мес* -2 мес vs 4,5,6,7,8,9,10 мес* -1 мес vs 2,4,5,6,7,8,9,10 мес*
АД диастолическое	P<0,001	-9 мес vs -1,4,5,7,8,9,10 мес* -8 мес vs 2, 4, 5,6,7,8,9 мес* -7 мес vs 5,6,7,9,12 мес* -5 мес vs 2,34,5,6,7,8,9,10 мес* -4 мес vs 4,5,6,7 мес* -3 мес vs 5,6,7 мес* -2 мес vs 4,5,6,8,9,10 мес* -1 мес vs 4,5,6,7,8,9 мес*
АД среднее	P<0,001	-9 мес vs 4,5,6,7,8,9 мес* -8 мес vs 2,4,5,6,7,8,9 мес* -7 мес vs 5,6,7,8,9,12 мес* -5 мес vs 2,34,5,6,7,8,9 мес* -4 мес vs 4,5,6,7 мес* -3 мес vs 5,6,7 мес* -2 мес vs 4,5,6,7,8,9 мес* -1 мес vs 4,5,6,7,8,9 мес*

Примечание. АД – артериальное давление; мес – месяц наблюдения; * достоверные различия, p <0,05.

и летальные исходы не были зарегистрированы.

Обращают на себя внимание результаты динамики АД на фоне приема Альфа-ЭПО (-12 по -1 мес.) и CERA (с 1 по 12 мес.). Зарегистрирована стойкая тенденция к увеличению уровней АД на фоне использования CERA. Стоит отметить, что данное наблюдение с учетом ограничений, накладываемых ретроспективным исследованием, требует острожной интерпретации, а его клинический эффект нуждается в дальнейшем изучении.

При проведении корреляционного анализа показано отсутствие связи между уровнями Hb и систолическим, диастолическим и средним АД. Данный факт косвенно подтверждает незначительный вклад гемоконцентрации в развитие эритропоэтин-индуцированной гипертензии [13–15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применения CERA позволяет поддерживать стабильный уровень Hb, а его динамика отличается плавностью, что резко контрастирует с выраженными колебаниями на фоне применения эпоэтинов короткого действия. Более низкая частота модификации дозы на фоне CERA (Мирцера) по сравнению с эпоэтинами короткого действия позволяет избежать ошибок, ассоциированных с назначением лекарственных средств. Хорошая переносимость CERA (Мирцера) позволяет активно использовать препарат в клинической практике.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК
REFERENCES

1. Macdougall IC, Eckardt KU. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. *Lancet* 2006;368:947-953. doi: 10.1016/s0140-6736(06)69120-4

2. Macdougall IC. CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator): A new erythropoiesisstimulating agent for the treatment of anemia. *Curr Hematol Rep* 2005;4:436-440

3. Jarsch M, Brandt M, Lanzendörfer M et al. Comparative erythropoietin receptor binding kinetics of C.E.R.A. and epoetin-beta determined by surface plasmon resonance and competition binding assay. *Pharmacology* 2008;81:63-69. doi: 10.1159/000109166

4. Macdougall IC, Robson R, Opatrna S et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1211-1215. doi: 10.2215/cjn.00730306

5. Locatelli F, Mann J, Aldigier J et al. C.E.R.A. safety profile a pooled analysis in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2010;73:94-103. doi: 10.5414/cnp73094

6. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993;4(5):1205-1213

7. Ebben JP, Gilbertson DT, Foley RN et al. Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1205-1210. doi: 10.2215/cjn.01110306

8. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Fuller DS et al. Facility-level interpatient hemoglobin variability in hemodialysis centers participating in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): Associations with mortality, patient characteristics, and facility practices. *Am J Kidney Dis* 2011;57(2):266-275. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.11.003

9. Yang W, Israni RK, Brunelli SM et al. Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3164-3170. doi: 10.1681/asn.2007010058

10. Manley H, Debra R, Drayer R et al. Medication-related problem type and appearance rate in ambulatory hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2003;4:4-10. doi: 10.1186/1471-2369-4-10

11. Tabata H, Kanno H, Murayama A et al. Long-term safety and effectiveness of a continuous erythropoietin receptor activator (CERA) in patients with renal anemia: a prospective, observational, multicenter study. *Ren Replace Ther* 2019;25(5). doi: 10.1186/s41100-019-0221-z

12. Duman N, Uyanik A, Unsal A et al. Once-monthly continuous erythropoietin receptor activator (CERA) for haemoglobin maintenance in haemodialysis patients with chronic renal anaemia. *Clin Kidney J* 2014;7(5):464-469. doi: 10.1093/ckj/sfu079

13. Barhoumi T, Briet M, Kasal DA et al. Erythropoietin-induced hypertension and vascular injury in mice overexpressing human endothelin-1: exercise attenuated hypertension, oxidative stress, inflammation and immune response. *J Hypertens* 2014;32:784-794. doi: 10.1097/HJH.0000000000000101

14. Briet M, Barhoumi T, Mian MO et al. Effects of recombinant human erythropoietin on resistance artery endothelial function in stage 4 chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000128. doi: 10.1161/jaha.113.000128

15. Agarwal R. Mechanisms and mediators of hypertension induced by erythropoietin and related molecules. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2018;33(10):1690-1698. doi: 10.1093/ndt/gfx324

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах:
Проф. Шорманов Игорь Сергеевич, д-р мед. наук
150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5. Ярославский государственный медицинский университет, кафедра урологии с нефрологией. Тел.: +7(4852)30-56-41; e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2062-0421

Дубров Александр Игоревич, канд. мед. наук
150000, Россия, Ярославль, Тутаевское шоссе, д. 29. Ярославский диализный центр, заместитель директора по медицинской части. Тел.: +7(960)537-89-02; e-mail: aidubrov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0102-1204

Асс. Жигалов Сергей Алексеевич, канд. мед. наук
150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5. Ярославский государственный медицинский университет, кафедра урологии с нефрологией. Тел.: +7(915)970-92-51; e-mail: sergey.zhigalow@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2464-572X

About the authors:
Prof. Igor S. Shormanov, MD, PhD, DMedSci
150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolutsionnaya st., 5. Yaroslavl State Medical University, Department of Urology and Nephrology. Phone: +7(4852)30-56-41; e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2062-0421

Alexander I. Dubrov, MD, PhD
150000, Russian Federation, Yaroslavl, Tutaevskoe shosse, 29. Deputy Director of the medical Department of the Yaroslavl dialysis center. Phone: +7(960)537-89-02; e-mail: aidubrov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0102-1204

Assistant prof. Sergei A. Zhigalov, MD, PhD
150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolutsionnaya st., 5. Yaroslavl State Medical University, Department of Urology and Nephrology. Phone: +7(915)970-92-51; e-mail: sergey.zhigalow@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2464-572X

Поступила в редакцию: 11.09.2020
Принята в печать: 20.10.2020
Article received: 11.09.2020
Accepted for publication: 20.10.2020