

## ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ МЕТОКСИПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ-ЭПОЭТИНОМ БЕТА У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕМОДИАЛИЗ

Е.В. ШУТОВ, С.В. ЛАШУТИН, И.Г. КОЛОМИЙЦЕВА, Е.В. ШУВАЛОВ

ГКБ им. С.П. Боткина, Москва

**Цель.** Оценка эффективности, безопасности и переносимости метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета или CONTINUOUS ERYTHROPOIETIN RECEPTOR ACTIVATOR (CERA) при внутривенном введении 1 раз в месяц для поддержания стабильного уровня гемоглобина (Hb) у пациентов с нефрогенной анемией, находившихся на программном гемодиализе (ГД), получавших ранее терапию препаратами рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) I поколения (эпокрин, рекормон).

**Материал и методы.** В проспективное исследование были включены 30 стабильных больных (14 мужчин и 16 женщин, средний возраст —  $58,5 \pm 14,6$  года) с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), получавших лечение программным ГД. Уровень гемоглобина исходно составлял 100–130 г/л. Всех больных перевели с препаратов рчЭПО на CERA, дозу которого рассчитали исходя из предшествовавшей дозы рчЭПО. Продолжительность исследования составила 12 месяцев.

**Результаты.** Средний уровень Hb к концу исследования составил  $115,5 \pm 13,2$  г/л; средняя величина гематокрита (HCT) —  $33,4 \pm 3,2$  %; достоверной динамики этих показателей при переводе с рчЭПО на CERA отмечено не было. Целевой уровень Hb в течение 12 месяцев удалось поддержать с помощью CERA у 85 %. Средняя доза CERA в начале исследования составила  $110 \pm 31$  мкг/мес, к 4-му месяцу лечения —  $143 \pm 51$ , к концу исследования —  $113 \pm 61$  мкг/мес. Величины артериального давления (АД) были стабильными, переносимость CERA хорошей.

**Заключение.** Применение CERA позволяет эффективно управлять уровнем Hb у больных на программном гемодиализе, ранее получавших рчЭПО.

Ключевые слова: метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета, терминальная почечная недостаточность, анемия, лечение.

KEYWORDS: METHOXYPOLYETHYLENGLYCOL-EPOETIN BETA, CONTINUOUS ERYTHROPOIETIN RECEPTOR ACTIVATOR, TERMINAL RENAL FAILURE, ANEMIA

Анемия наблюдается у подавляющего большинства больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Главной причиной ее развития считается недостаточная продукция эндогенного эритропоэтина (ЭПО) сморщенными почками. Кроме того, вклад в возникновение анемии вносят дефицит железа, фолатов и витамина В<sub>12</sub>, желудочно-кишечные кровотечения, тяжелый гиперпаратиреоз, хроническое воспаление, укорочение продолжительности жизни эритроцитов. Повышение уровня паратгормона и воспаление подавляют эритропоэз в костном мозге [2]. Средняя продолжительность жизни эритроцитов при уремии вдвое короче, чем при нормальной функции почек, и составляет 60 дней [22].

До конца 1980-х гг. коррекция анемии у больных на диализе была возможной только за счет частых гемотрансфузий, которые сопровождалась высоким риском инфицирования (гепатиты, ВИЧ-инфекция и т. п.), и иммунизации пациентов. Благодаря появлению (1985) и внедрению в практику (лицензированы в 1988 г.) препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина практически полностью удалось отказаться от переливаний крови в качестве долговременного метода коррекции анемии у больных с ХПН. Препараты рчЭПО I поколения отличаются коротким периодом полувыведения,

что диктует необходимость их частого введения — как правило, 3 раза в неделю. Не вызывает сомнений удобство применения короткодействующих препаратов у больных на гемодиализе, во время как у больных в преддиализной стадии ХПН и у больных на перитонеальном диализе это связано с рядом трудностей, обусловленных необходимостью частого посещения лечебного учреждения для получения препарата рчЭПО.

Следующим этапом в создании стимулирующих эритропоэз 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 дополнительно присоединены 2 углеводородные цепи с увеличением остатков сиаловых кислот с 14 до 22. Подобное изменение молекулы привело к увеличению периода полувыведения при в/в введении в 3 раза (25,3 часа), а при подкожном — в 2 раза (48 часов). Внедрение дарбэпоэтина позволило удлинить интервалы между введением препарата до 2 недель без потери эффективности препарата. С 2005 г. стала доступной новая генерация препаратов рчЭПО III поколения с длительной активацией рецепторов эритропоэтина, первым представителем которых является метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета.

CERA был получен в результате присоединения к молекуле эпоэтина бета большой молекулы метоксиполиэтиленгликоля (молекулярная масса — 30 кДа), что привело к увеличению массы вещества вдвое — до 60 кДа [17, 19]. По сравнению с эпоэтином у CERA в 50–100 раз меньше сродство к эритропоэтиновым рецепторам, главным образом за счет непрочного соединения с ними [11]. CERA, стимулируя эритропоэтиновые рецепторы, не вызывает их интернализации, что обуславливает возможность их повторной стимуляции. В результате этих особых свойств CERA имеет длительный период полувыведения, составляющий около 130 часов [18]. Путь введения CERA практически

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Шутов Е.В.** — профессор, заведующий 12-м отделением нефрологии для больных, находящихся на лечении гемодиализом и перитонеальным диализом ГКБ им. С.П. Боткина, д.м.н. Тел. 8(495) 945-97-96;

**Лашутин С.В.** — врач 12-го отделения нефрологии для больных, находящихся на лечении гемодиализом и перитонеальным диализом ГКБ им. С.П. Боткина, к.м.н.

**Коломийцева И.Г.** — врач 12-го отделения нефрологии для больных, находящихся на лечении гемодиализом и перитонеальным диализом ГКБ им. С.П. Боткина.

**Шувалов Е.В.** — врач 12-го отделения нефрологии для больных, находящихся на лечении гемодиализом и перитонеальным диализом ГКБ им. С.П. Боткина

не оказывает влияния на скорость его элиминации, и период полувыведения при подкожном и внутривенном введении примерно равен (139 и 134 часа соответственно).

За последние 5–6 лет были проведены широкомасштабные исследования по применению CERA у больных на диализе (на перитонеальном и гемодиализе). Исследование AMICUS было посвящено оценке возможности коррекции анемии у диализных больных, не получавших ранее терапии препаратами рчЭПО, при помощи CERA 1 раз в 2 недели в/в. Это исследование было открытым многоцентровым и рандомизированным в параллельных группах. В него был включен 181 пациент. Их рандомизировали в соотношении 3 : 1 (по группам, получавшим CERA 1 раз в 2 недели и эпоэтин 3 раза в неделю). Эффективность терапии была зарегистрирована в обеих группах: 93,3 % – у больных, получавших CERA, и 91,3 % – у больных, получавших эпоэтин. Средний уровень гемоглобина (Hb) в группах CERA и эпоэтина к концу периода коррекции составил соответственно  $12,0 \pm 1,11$  и  $12,1 \pm 1,35$  г/дл. Среди получавших CERA было меньше лиц с превышением установленного верхнего уровня Hb (13 г/дл) в первые 8 недель лечения (8,2 и 17,4 % соответственно). Число нежелательных явлений статистически не различалось в обеих группах за весь период наблюдения [12]. Результаты данного исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности применения CERA 1 раз в 2 недели в фазе коррекции анемии.

Логичным было проведение следующего многоцентрового (92 центра) открытого контролируемого и рандомизированного исследования эффективности применения CERA для обеспечения стабильного уровня гемоглобина у больных на диализе при прямой конверсии с эпоэтинов короткого действия (PROTOS). 572 пациента, получавших стабильные дозы эпоэтина от 1 до 3 раз в неделю, были рандомизированы в 3 группы (1 : 1 : 1): 1-я группа продолжила лечение CERA п/к 1 раз в 2 недели, 2-я – CERA п/к 1 раз в месяц, 3-я группа – лечение эпоэтинами короткого действия. Целью исследования было поддержание уровня гемоглобина в пределах  $\pm 1$  г/дл от исходного уровня. Доля пациентов со стабильным уровнем гемоглобина в пределах 10–13 г/дл составила 91,5 % на CERA 1 раз в 2 недели; 88,1 % пациентов на CERA 1 раз в месяц и 88,1 % на эпоэтин. Средние значения уровня Hb в группах во время оценочного периода были схожими (CERA 1 раз в месяц – 11,5 г/дл; CERA 2 раза в месяц – 11,7 г/дл; эпоэтин – 11,5 г/дл). Анализ данного исследования показал, что применение CERA п/к 1 или 2 раза в месяц успешно поддерживает стабильные уровни Hb после прямой конверсии с терапии эпоэтинами при низкой частоте нежелательных явлений [26].

Аналогичное исследование RUBRA у больных на диализе (n = 336), выполненное в 2 параллельных группах (1 : 1), было также посвящено изучению эффективности применения CERA 1 раз в 2 недели при прямой конверсии с эпоэтинов альфа и бета 1–3 раза в неделю. Среднее изменение уровня Hb в группе CERA и эпоэтинов составило 0,088 и -0,030 г/дл, конечный Hb – 11,93 и 11,86 г/дл соответственно. Было сделано заключение об успешном применении CERA в режиме 1 раз в 2 недели для поддержания стабильного уровня гемоглобина [25].

Еще одно многоцентровое (96 центров) открытое рандомизированное исследование поддерживающей терапии анемии у больных на диализе было посвящено изучению эффективности в/в введения CERA (MAXIMA). В исследование были рандомизированы 673 пациента, выделены 3 группы в соотношении

1 : 1 : 1, получавшие терапию CERA 1 раз в 2 недели в/в; 1 раз в 4 недели в/в или эпоэтином альфа (бета) в прежней дозе 3 раза в неделю. Исходная средняя концентрация Hb не различалась между группами. Анализ показал, что средние концентрации Hb у пациентов, получавших CERA 1 раз в 2 и 4 недели, после непосредственного перевода с терапии эпоэтином у 86 % остаются стабильными. Таким образом, была доказана эффективность редкого (1 раз в 4 недели) в/в введения CERA для лечения анемии [14].

Были проведены исследования и по изучению эффективности CERA в сравнении с препаратами рчЭПО II поколения (дарбэпоэтином альфа). В исследовании STRIATA сравнивались 2 группы больных на диализе: 1-я группа (n = 156) получала в/в дарбэпоэтин альфа (ДА) 1 раз в 1–2 недели; 2-я группа (n = 157) – в/в CERA 1 раз в 2 недели [4]. Средний уровень гемоглобина во время периода оценки был 12 г/дл для CERA и 11,8 г/дл для ДА. Было сделано заключение, что эффективность CERA (1 раз в 2 недели) не уступает таковой у ДА (1 раз в 1–2 недели).

В следующем исследовании (PATRONUS) изучалась возможность поддерживающей терапии анемии у больных, получавших гемодиализ, с помощью CERA 1 раз в месяц в сравнении с ДА [25]. В исследовании участвовали 490 стабильных больных, леченных гемодиализом не менее 16 недель до рандомизации, со стабильным уровнем гемоглобина и нормальным уровнем железа. Согласно протоколу, все больные первые 4 недели получали терапию ДА, затем были рандомизированы в 2 равные по численности группы: 1-я группа продолжала получать ДА 1 раз в месяц, 2-я группа была переведена на лечение CERA в режиме 1 раз в месяц. Анализ результатов показал, что повышение дозы препарата потребовалось 6,8 % пациентов из группы CERA, и 58,8 % пациентов с ДА. Несмотря на такое увеличение дозы ДА, эффективность терапии CERA для поддержания целевого Hb была выше по сравнению с ДА при введении препаратов 1 раз в месяц.

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 [16].

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, Рекормон).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование были включены 30 стабильных больных (14 мужчин и 16 женщин) с ТПН, средний возраст –  $58,5 \pm 14,6$  года, получавших лечение программным ГД в отделении гемодиализа ГКБ им. С.П. Боткина. Средняя длительность лечения ГД составила  $3,38 \pm 2,03$  года. Причиной ТПН стали хронический гломерулонефрит – 9, обструктивная нефропатия – 5, сахарный диабет – 6, гипертоническая болезнь – 5, поликистозная болезнь – 5 больных.

**Критерии включения** в исследование: согласие на участие в исследовании, возраст – старше 18 лет, уровень Hb – 10–13 г/дл,

ТАБЛИЦА 1. Начальная доза CERA на основании предшествующей дозы рЧЭПО

Предшествующая доза эпоэтина (МЕ/нед)	МЭБ, начальная доза (мкг/мес)
< 8000	100
8000–16000	200
> 16000	300

стандартная поддерживающая терапия препаратами рЧЭПО I поколения (альфа или бета) в/в после процедуры ГД; адекватный обмен железа (сывороточный ферритин > 100 нг/мл и КНТ > 20 %) и адекватный ( $Kt/V \geq 1,2$ ) программный ГД по 4–5 часов 3 раза в неделю не менее 3 месяцев.

#### Критерии исключения:

- тяжелая артериальная гипертензия ( $АД \geq 180/100$  мм рт. ст.), не поддающаяся медикаментозной коррекции;
- гемотрансфузии в течение последних 3 месяцев;
- состояния с высоким риском развития геморрагических осложнений и непосредственно геморрагические осложнения (оперативные вмешательства, кровотечения, тромбоцитопения);
- онкологические заболевания;
- тромбоциты >  $500 \times 10^9/л$ ;
- парциальная аплазия красного костного мозга;
- эпилептические припадки в анамнезе.

После включения в исследование всех больных перевели на лечение CERA. Препарат вводился в/в в начальной дозе 100, 200 или 300 мкг CERA 1 раз в месяц в зависимости от предшествовавшей дозы эпоэтина альфа или бета, полученных до назначения исследуемого препарата (табл. 1).

Целью терапии стало поддержание уровня Hb в заданном диапазоне 100–130 г/л. Затем дозу титровали в зависимости от уровня гемоглобина. При превышении уровня Hb > 140 г/л либо снижали дозу CERA на 100 мкг, либо пропускали очередную инъекцию препарата, при снижении Hb < 90 г/л дозу препарата увеличивали на 100 мкг.

Необходимым условием достижения и поддержания целевых уровней Hb являлся адекватный статус железа, который поддерживался на протяжении всего периода исследования в/в введением препаратов железа (преимущественно венофер по 100 мг в месяц). В случае железодефицита (уровень сывороточного ферритина < 100 нг/мл и коэффициент насыщения трансферрина железом [КНТ] < 20 %) дозу венофера увеличили до 1 раза в неделю до устранения железодефицита.

Для предотвращения развития токсичности препаратов железа у больных с сывороточным ферритином > 800 нг/мл или КНТ > 50 % препараты железа временно отменяли до достижения уровня ферритина < 800 нг/мл или КНТ < 50 %.

Безопасность CERA оценивали по следующим параметрам:

- серьезные нежелательные явления, общее их число, случаи смерти;
- общее состояние больного оценивалось на каждом визите 3 раза в неделю (жалобы, ЧСС, функционирование АВ фистулы);
- мониторинг АД 3 раза в неделю во время процедуры ГД;
- лабораторные показатели: уровни Hb, общий анализ крови оценивали каждые 2 недели, показатели обмена железа — 1 раз в 8 недель, уровни аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, калия, фосфора, концентрация альбумина, общего белка, креатинина — 1 раз в 4 недели;
- адекватность процедуры ГД по формуле Даугирдаса ежемесячно;
- ЭКГ 2 раза в год и по показаниям.

Продолжительность исследования составила 12 месяцев. Рассчитывали средние значения анализируемых параметров и стандартное отклонение SD. Достоверность различий исследуемых показателей определяли с использованием методов непараметрической статистики при помощи программы Statistica 6.0 для Windows.

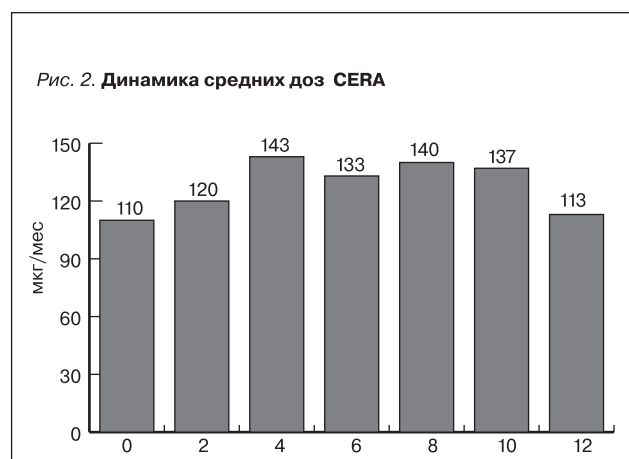
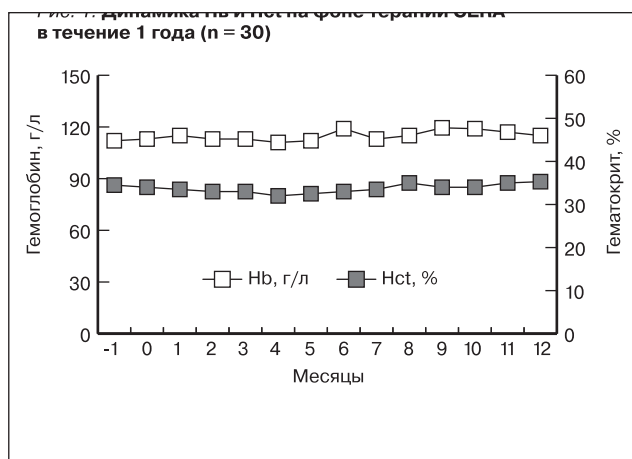
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходно средний уровень гемоглобина у наших больных составил  $113,96 \pm 6,81$  г/л, колебания его в течение исследования не были значимыми и через 12 месяцев средний уровень гемоглобина составил  $115,47 \pm 13,22$  г/л. Средние величины гематокрита (Hct) также значимо не изменились на терапии CERA ( $32,90 \pm 2,90$  % и  $33,37 \pm 3,25$  % соответственно) (рис. 1).

Как определено критериями включения, у всех больных в начале лечения CERA (0 недель) уровни Hb находились в пределах целевого диапазона 100–130 г/л. Большинству (70–97 %) больных удавалось поддерживать уровни Hb в этом целевом диапазоне на протяжении года. В то же время в более узком диапазоне 110–120 г/л уровни Hb находились в начале исследования только у 70 % больных и сохранялись в этом диапазоне более чем у половины больных на протяжении

ТАБЛИЦА 2. Доля больных с уровнями Hb (г/л) в пределах двух целевых диапазонов

	-1 месяц	0 месяцев	1 месяц	2 месяца	3 месяца	4 месяца	5 месяцев	6 месяцев	7 месяцев	8 месяцев	9 месяцев	10 месяцев	11 месяцев	12 месяцев
n (Hb < 100 г/л)	2	0	2	1	5	4	3	3	1	0	1	1	1	1
n (Hb > 130 г/л)	0	0	2	7	4	2	3	5	3	1	4	2	2	3
% (Hb < 100 г/л)	6,7	0,0	6,7	3,3	16,7	13,3	10,0	10,0	3,3	0,0	3,3	3,3	3,3	3,3
% (Hb > 130 г/л)	0,0	0,0	6,7	23,3	13,3	6,7	10,0	16,7	10,0	3,3	13,3	6,7	6,7	10,0
<b>100–130 г/л</b>	<b>93,3</b>	<b>100,0</b>	<b>86,7</b>	<b>73,3</b>	<b>70,0</b>	<b>80,0</b>	<b>80,0</b>	<b>73,3</b>	<b>86,7</b>	<b>96,7</b>	<b>83,3</b>	<b>90,0</b>	<b>90,0</b>	<b>86,7</b>
n (Hb < 110 г/л)	9	6	6	12	7	9	9	7	8	6	5	3	4	6
n (Hb > 120 г/л)	7	3	9	7	7	7	6	9	6	4	8	8	9	5
% (Hb < 110 г/л)	30,0	20,0	20,0	40,0	23,3	30,0	30,0	23,3	26,7	20,0	16,7	10,0	13,3	20,0
% (Hb > 120 г/л)	23,3	10,0	30,0	23,3	23,3	23,3	20,0	30,0	20,0	13,3	26,7	26,7	30,0	16,7
<b>110–120 г/л</b>	<b>46,7</b>	<b>70,0</b>	<b>50,0</b>	<b>36,7</b>	<b>53,3</b>	<b>46,7</b>	<b>50,0</b>	<b>46,7</b>	<b>53,3</b>	<b>66,7</b>	<b>56,7</b>	<b>63,3</b>	<b>56,7</b>	<b>63,3</b>



исследования. В табл. 2 представлена доля больных с уровнями гемоглобина в пределах этих двух целевых диапазонов по месяцам. Из общего числа анализов крови в 85 % Hb соответствовал целевому диапазону 100–130 г/л и в 54 % – 110–120 г/л.

Средняя доза СЕРА в начале исследования составила  $110 \pm 31$  мкг/мес и достигла максимального значения к 4-му месяцу –  $143 \pm 51$  мкг/мес, а к концу исследования (12 месяцев) составила  $113 \pm 61$  мкг/мес (рис. 2). В среднем модификация дозы у пациентов составила 2,64 эпизода/год.

Показатели обмена железа поддерживались на протяжении всего исследования на должном уровне, как видно из табл. 3.

Адекватность гемодиализа, рассчитанная по формуле Даугирдаса, была с тенденцией к некоторому увеличению:  $1,40 \pm 0,35$  – в начале и  $1,57 \pm 0,22$  – в конце исследования (табл. 4). Концентрация креатинина в крови значимо не изменялась:  $953 \pm 254$  и  $980 \pm 257$  мкмоль/л соответственно. Также не было значимых изменений уровней сывороточного калия ( $5,56 \pm 1,32$  и  $5,47 \pm 0,69$ ) и альбумина ( $38,8 \pm 2,2$  и  $39,90 \pm 2,07$ ).

За время исследования серьезных нежелательных явлений не зафиксировано. Летальных исходов не было.

Гемодинамические показатели (табл. 5) сохранялись стабильными в течение периода наблюдения: систолическое АД –  $147 \pm 25$  и  $148 \pm 26$  мм рт. ст., диастолическое АД –  $82 \pm 12$  и  $85 \pm 14$  мм рт. ст.; среднее АД –  $104 \pm 16$  и  $106 \pm 17$  мм рт. ст.; ЧСС –  $70 \pm 9$  и  $72 \pm 10$  ударов в 1 минуту (в начале исследования и в конце соответственно).

Тромбозы артериовенозной фистулы зафиксированы у двоих больных (6,6 %).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном исследовании средняя доза препаратов рЧЭПО I поколения до перехода на СЕРА была  $5172 \pm 2172$  МЕ/нед, что значительно ниже средних доз этих препаратов в диализной популяции в Европе и США, где средние дозы составляют более 10 тыс. МЕ/нед, и сопоставима со средней дозой рЧЭПО ( $5118 \pm 2819$  МЕ/нед) в недавно опубликованном отечественном исследовании А.Ю. Земченкова и соавт. [1]. Ясного объяснения этому факту нет, но смеем предположить, что отечественные врачи более экономно и осторожно относятся к применению данных препаратов.

Средняя доза СЕРА в начале лечения составила  $110 \pm 31$  мкг/мес и была максимальной к 4-му месяцу –  $143 \pm$

ТАБЛИЦА 3. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ СЕРА

	-1 месяц	0 месяцев	2 месяца	4 месяца	6 месяцев	8 месяцев	10 месяцев	12 месяцев
Fe, мкмоль/л	$11,15 \pm 3,19$	$14,03 \pm 3,84$	$16,06 \pm 5,39$	$14,18 \pm 4,30$	$12,76 \pm 4,56$	$13,2 \pm 4,7$	$16,84 \pm 3,08$	$14,83 \pm 1,74$
Ферритин, нг/мл	$383 \pm 163$	$481 \pm 454$	$531 \pm 255$	$562 \pm 314$	$482 \pm 273$	$570 \pm 334$	$562 \pm 317$	$648 \pm 431$
Трансферрин, нг/мл	$160 \pm 26$	$163 \pm 16$	$159 \pm 28$	$162 \pm 23$	$160 \pm 20$	$163 \pm 24$	$167 \pm 25$	$158 \pm 26$
КНТ, %	$25,8 \pm 11,6$	$35,7 \pm 4,0$	$36,4 \pm 11,6$	$32,2 \pm 8,1$	$32,5 \pm 10,5$	$29,2 \pm 12,2$	$41,7 \pm 6,8$	$38,02 \pm 9,56$

ТАБЛИЦА 4. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АДЕКВАТНОСТИ ГЕМОДИАЛИЗА, КАЛИЯ И АЛЬБУМИНА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ СЕРА

	-1 месяц	0 месяцев	1 месяц	2 месяца	3 месяца	4 месяца	5 месяцев	6 месяцев	7 месяцев	8 месяцев	9 месяцев	10 месяцев	11 месяцев	12 месяцев
Kt/V	$1,40 \pm 0,27$	$1,40 \pm 0,35$	$1,46 \pm 0,31$	$1,53 \pm 0,23$	$1,52 \pm 0,30$	$1,45 \pm 0,26$	$1,51 \pm 0,26$	$1,59 \pm 0,31$	$1,47 \pm 0,27$	$1,40 \pm 0,25$	$1,41 \pm 0,31$	$1,46 \pm 0,29$	$1,52 \pm 0,26$	$1,57 \pm 0,22$
Креатинин, мкмоль/л	$929 \pm 185$	$953 \pm 254$	$981 \pm 189$	$942 \pm 222$	$977 \pm 165$	$910 \pm 203$	$841 \pm 123$	$926 \pm 243$	$926 \pm 235$	$933 \pm 245$	$895 \pm 278$	$957 \pm 256$	$1026 \pm 184$	$980 \pm 257$
K, моль/л	$5,29 \pm 0,73$	$5,56 \pm 1,32$	$5,26 \pm 0,86$	$5,47 \pm 0,76$	$5,7 \pm 0,92$	$5,67 \pm 0,93$	$5,29 \pm 0,75$	$5,51 \pm 0,65$	$5,27 \pm 0,50$	$5,34 \pm 0,64$	$5,18 \pm 0,32$	$5,40 \pm 0,62$	$5,14 \pm 1,03$	$5,47 \pm 0,69$
Альбумин, г/л	$38,8 \pm 2,2$	$39,4 \pm 2,3$	$39,1 \pm 2,1$	$39,0 \pm 2,2$	$39,4 \pm 2,6$	$39,3 \pm 2,1$	$39,3 \pm 2,4$	$39,6 \pm 2,7$	$39,4 \pm 3,0$	$39,6 \pm 2,2$	$39,7 \pm 2,5$	$40,5 \pm 2,2$	$40,0 \pm 2,5$	$39,90 \pm 2,07$

ТАБЛИЦА 5. ДИНАМИКА АД И ЧСС НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ CERA

	-1 месяц	0 месяцев	1 месяц	2 месяца	3 месяца	4 месяца	5 месяцев	6 месяцев	7 месяцев	8 месяцев	9 месяцев	10 месяцев	11 месяцев	12 месяцев
СисАД, мм рт. ст.	149 ± 22	147 ± 25	153 ± 28	148 ± 27	147 ± 24	151 ± 28	152 ± 23	150 ± 24	150 ± 21	147 ± 25	154 ± 33	151 ± 28	148 ± 25	148 ± 26
ДиаАД, мм рт. ст.	83 ± 13	82 ± 12	83 ± 14	82 ± 14	83 ± 13	85 ± 14	86 ± 12	87 ± 14	86 ± 11	83 ± 11	84 ± 18	82 ± 14	81 ± 19	85 ± 14
САД, мм рт. ст.	105 ± 15	104 ± 16	106 ± 17	104 ± 18	104 ± 16	107 ± 18	108 ± 14	103 ± 28	107 ± 13	104 ± 15	108 ± 22	105 ± 17	104 ± 19	106 ± 17
ЧСС, уд. в мин	70 ± 9	68 ± 10	70 ± 10	67 ± 7	70 ± 7	72 ± 9	73 ± 10	70 ± 5	70 ± 5	71 ± 6	72 ± 8	73 ± 10	72 ± 9	72 ± 10

51 мкг/мес, а к концу года наблюдения составила 113 ± 61 мкг/мес. Средние дозы CERA также были значительно ниже, чем в большинстве исследований, перечисленных выше. Этот факт, на наш взгляд, требует дальнейших объяснений.

Наши данные демонстрируют, что при назначении CERA в режиме 1 раз в месяц в/в удавалось поддерживать среднюю концентрацию гемоглобина в целевом диапазоне 100–130 г/л в течение года в среднем у 83 % пациентов. Средние уровни гемоглобина в начале и конце исследования (113,96 ± 6,81 и 115,47 ± 13,22 г/л) значимо между собой не различались. Это позволяет сделать однозначный вывод об эффективности CERA в поддержании целевого уровня гемоглобина у исследуемых пациентов и подтверждает результаты многочисленных международных исследований.

Известно, что у больных на гемодиализе, особенно имеющих сопутствующую патологию, часто развиваются осложнения, связанные с применением разнообразных медикаментов [20]. 45 % осложнений обусловлены непосредственно введением медицинских препаратов, 33,5 % их которых обусловлены неправильной дозой, а 20,7 % связаны с нежелательной побочной реакцией на медикамент. Ошибки при применении препаратов рчЭПО в 4,3 % случаев связаны с недостаточностью дозы, а в 14,4 % с ее превышением. Данные результаты были подтверждены анализом 7 исследований, выполненных в 1962–2004 гг. [21]. Показано, что ошибки в дозах препаратов составляют 20,4 % от всех проблем, связанных с назначением медикаментов (неназначение препарата, отсутствие адекватного лабораторного контроля, назначение препарата без показаний, неправильный выбор препарата, побочные реакции на медикамент, передозировка, недостаточная доза препарата). В среднем частота модификации дозы у наблюдаемых нами пациентов составила 2,64 эпизода/год. Такая редкая потребность в модификации дозы выгодна с двух позиций: 1) уменьшается риск ошибки и введения неправильной дозы препарата; 2) поддерживается более стабильный уровень гемоглобина. Это положение подтверждается практически отсутствием вариабельности гемоглобина у наших больных (рис. 1, табл. 3). Частой причиной вариабельности гемоглобина является именно необоснованное изменение дозы рчЭПО у больных. Так, А.Ю. Земченков и соавт. [1], изучавшие применение эритропоэтина альфа, показали, что из 38 модификаций дозы 24 были необоснованными. Колебания гемоглобина отмечаются более, чем у 90 % больных в течение года, получающих рчЭПО I поколения [25]. В нашем же исследовании применение CERA позволило кардинально уменьшить этот показатель и в среднем у 83 % больных в течение года поддерживать

целевой гемоглобин. Повышение гемоглобина, по данным литературы [10], связано с необоснованным повышением дозы в 84 %, снижение гемоглобина – с удержанием дозы в 15 % и уменьшением дозы в 62 %, в то время как снижение гемоглобина вследствие инфекции наблюдается только в 6 % случаев. Такие частые колебания гемоглобина могут быть, в частности, связаны с отсутствием гибкости протоколов в коррекции анемии. Отсутствует разделение пациентов на высокочувствительных и резистентных к терапии рчЭПО. Поэтому у больных, высокочувствительных к эпоэтинам, увеличение дозы рчЭПО на 25 % при снижении Hb < 11 г/л может привести к резкому повышению гемоглобина. Быстрое же повышение гемоглобина вместе с повышением дозы рчЭПО приводит к увеличению летальности [13].

За последнее десятилетие в большинстве стран средний уровень гемоглобина у больных на ГД повысился с <100 г/л до >120 г/л, однако это не привело к существенному уменьшению смертности [6,15, 24]. Было также показано, что увеличение гемоглобина выше 130 г/л приводит к увеличению кардиоваскулярных осложнений. С учетом этого положения внимание ряда исследователей привлекла проблема вариабельности гемоглобина и ее влияние на выживаемость. Хотя ряд исследований свидетельствует в пользу отсутствия влияния вариабельности гемоглобина на смертность пациентов [8, 27], множество других исследований доказывают обратное положение [7, 23, 28]. Как следует из анализа данных [22], полученных в ходе исследования DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) у 26 510 пациентов и из центров Medicare (193 291 пациент), уровень смертности больных прямо коррелировал с интенсивностью колебания гемоглобина и уровнем гемоглобина не в пределах целевых значений. Показано, что каждое увеличение вариабельности на 10 г/л приводит к увеличению смертности на 33 %, а в пределах 15 г/л – на 53 %. При этом не было обнаружено корреляции с уровнем гемоглобина [28]. На наш взгляд, имеется неопровержимый факт, что стабильный уровень гемоглобина не вызывает негативных последствий, а любые колебания показателей гомеостаза не могут негативно влиять на организм. Так, колебания гемоглобина приводят к изменениям в доставке кислорода к тканям и органам. Эти эпизоды могут и приводят к ишемии и дисфункции органов, а также к их повреждению [3, 9]. В первую очередь страдает миокард, возникают факторы, приводящие к гипертрофии левого желудочка.

В нашем исследовании нежелательные явления, связанные с терапией CERA, регистрировались крайне редко. Среднее АД у больных на фоне применения CERA не

увеличилось, дополнительно гипотензивные препараты в ходе исследования не назначались. У двоих больных из 30 зафиксированы тромбозы артериовенозной фистулы (6,6 %).

Заслуживает внимание и тот факт, что применение CERA 1 раз в месяц позволило избежать характерных для частого применения эпоэтинов I поколения ошибок в дозировании препарата и сэкономить время медицинского персонала нашего центра.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Земченков А.Ю., Герасимчук П.П., Костылева Т.Г. и др. Оценка эффективности и безопасности нового отечественного препарата — эритропоэтина альфа // *Нефрология и диализ*. 2010. Т. 12. № 4. С. 289–296.
2. Adamson J.W. Iron deficiency and other hypoproliferative anemias. // In: *Harrison's Principles of Internal Medicine* / Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, 16th ed. New York, NY: McGraw-Hill. 2005. P. 586–592.
3. Cain S.M. Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol* 1977;42:228–234.
4. Canaud B., Mingardi G., Braun J. et al. Intravenous C.E.R.A. maintains stable haemoglobin levels in patients on dialysis previously treated with darbepoetin alfa: results from STRIATA, a randomized phase III study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(11):3654–3661.
5. Carrera F., Lok C.E., de Francisco A. et al. Maintenance treatment of renal anaemia in haemodialysis patients with methoxypolyethyleneglycol — epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(12):4009–4017.
6. Druke T.B., Locatelli F., Clyne N. et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071–2084.
7. Ebben J.P., Gilbertson D.T., Foley R.N. et al. Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1205–1210.
8. Eckardt K.U., Kim J., Kronenberg F. et al. Hemoglobin variability does not predict mortality in European hemodialysis patients. *Am Soc Nephrol* 2010;21(10):1765–1775.
9. Fishbane S. Recombinant human erythropoietin: has treatment reached its full potential? *Semin Dial* 2006;19:1–4.
10. Fishbane S., Berns J.S. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 2005;68:1337–1343.
11. 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.
12. Klinger M., Arias M., Vargemzis V. et al. Efficacy of intravenous methoxypolyethyleneglycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:989–1000.
13. Lau J.H., Gangji A.S., Rabbat C.G. et al. Impact of haemoglobin and erythropoietin dose changes on mortality: a secondary analysis of results from a randomized anaemia management trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(12):4002–4009.
14. Levin N.W., Fishbane S., Valdes Cañedo F. et al. On behalf of the MAXIMA study investigators. Intravenous methoxypolyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomized non-inferiority trial (MAXIMA). *Lancet* 2007;370:1415–1421.
15. Li SC, Besarab A., Bolton W.K. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339:584–590.
16. 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.
17. Macdougall I.C., Eckardt K.U. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. *Lancet* 2006;368:947–953.
18. Macdougall I.C., 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.
19. Macdougall I.C. CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator): A new erythropoiesisstimulating agent for the treatment of anemia. *Curr Hematol Rep* 2005;4:436–440.
20. 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.
21. Manley H., Cannella C., Bailie C. et al. Medication-related problem in ambulatory hemodialysis patients a pooled analysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46(4):669–680.
22. McClellan W., Jurkovic Z., Abramson J. The epidemiology and control of anemia among pre-ESRD patients with chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 2005;35(Suppl. 3):58–65.
23. Pisoni R.L., Bragg-Gresham J.L., Fuller D.S. 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.
24. 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;355:2085–2098.
25. Spinowitz B., Coyne D.W., Lok C.E. RUBRA Study Investigators. C.E.R.A. maintains stable control of hemoglobin in patients with chronic kidney disease on dialysis when administered once every two weeks. *Am J Nephrol* 2008;28:280–289.
26. Sulowicz W., Locatelli F., Ryckenlync J-P. et al. On behalf of the PROTOS Study Investigators. Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis converted directly from epoetin one to three times weekly. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007;2:637–646.
27. Weinhandl E.D., Peng Y., Gilbertson D.T. et al. Hemoglobin variability and mortality: confounding by disease severity. *Am J Kidney Dis* 2011; 57(2):255–265.
28. Yang W., Israni R.K., Brunelli S.M. et al. Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3164–3170.

## Выводы

1. Применение CERA позволяет поддерживать уровень гемоглобина в заданном узком диапазоне.
2. Требуется редкое изменение дозы препарата (2,64/год), что позволяет избегать ошибок при введении препарата, по сравнению с эпоэтинами I поколения.
3. Нежелательные явления при применении CERA встречаются редко.