BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-085

Обзорная статья / Review article

Фармакологическое действие эпоэтина бета при лечении анемии у пациентов с заболеваниями почек

И.С. Шорманов, https://orcid.org/0000-0002-2062-0421, i-s-shormanov@yandex.ru
С.А. Жигалов✉**,** https://orcid.org/0000-0003-2464-572X, sergey.zhigalow@gmail.com
А.С. Соловьёв, https://orcid.org/0000-0001-5612-3227, a-s-soloviev89@yandex.ru
О.В. Бажина, https://orcid.org/0009-0004-5741-261X, mascot212@mail.ru
Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Резюме
Хроническая болезнь почек является одной из наиболее быстрорастущих причин смертности во всем мире. Анемия, осложняющая хроническую болезнь почек, не только ухудшает качество жизни пациентов, но и является независимым фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Внедрение в клиническую практику рекомбинантного человеческого эритропоэтина значительно изменило методы лечения анемии у пациентов с хронической болезнью почек. Достижение целевых цифр уровня гемоглобина с помощью рекомбинантного человеческого эритропоэтина значительно улучшает качество жизни и снижает смертность у пациентов. Эпоэтин бета наряду с другими эритропоэтинами является одним из стимулирующих эритропоэз средств, доступных в настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке. Различные исследования показали, что введение эпоэтина бета пациентам, находящимся на заместительной почечной терапии, 1 раз в неделю так же эффективно, как и трехкратное введение эпоэтина альфа в эквивалентных недельных дозах для достижения целевых показателей уровня гемоглобина. С одной стороны, это повышает приверженность пациентов к лечению. С другой стороны, снижение частоты назначения терапии рекомбинантного человеческого эритропоэтина сокращает время и затраты на лечение почечной анемии, что в конечном счете позволяет лучше адаптировать терапию к потребностям пациентов. Доказанная эффективность и профиль безопасности эпоэтина бета в сочетании с повышенным удобством менее частого введения делают эпоэтин бета безопасным и эффективным вариантом терапии, который может помочь большему числу пациентов с хронической болезнью почек достичь целевых значений уровня гемоглобина.

Ключевые слова: ренальная анемия, гемоглобин, хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистые заболевания, эритропоэз-стимулирующие препараты

Для цитирования: Шорманов ИС, Жигалов СА, Соловьёв АС, Бажина ОВ. Фармакологическое действие эпоэтина бета при лечении анемии у пациентов с заболеваниями почек. *Медицинский совет*. 2024;18(5):117–122. https://doi.org/10.21518/ms2024-085.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pharmacological action of epoetin beta in the treatment of anemia in patients with kidney diseases

Igor S. Shormanov, https://orcid.org/0000-0002-2062-0421, i-s-shormanov@yandex.ru
Sergei A. Zhigalov✉**,** https://orcid.org/0000-0003-2464-572X, sergey.zhigalow@gmail.com
Andrey S. Soloviev, https://orcid.org/0000-0001-5612-3227, a-s-soloviev89@yandex.ru
Olga V. Bazhina, https://orcid.org/0009-0004-5741-261X, mascot212@mail.ru
Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract
Chronic kidney disease is becoming one of the leading causes of death globally. Anemia, a common complication in chronic kidney disease, not only diminishes patients' life quality but also increases the risk of heart-related problems. The use of recombinant human erythropoietin has revolutionized the treatment of anemia in chronic kidney disease patients. By reaching the desired levels of hemoglobin with recombinant human erythropoietin, patients experience significant improvements in life quality and a decrease in death rates. Epoetin beta is among the various erythropoiesis stimulating agents available in the market. Research indicates that weekly doses of epoetin beta are as effective as three weekly doses of epoietin alpha for reaching hemoglobin goals in patients undergoing renal replacement therapy. This not only enhances patients' adherence to the treatment but also cuts down on the time and costs associated with managing renal anemia, thus allowing for a therapy that

© Шорманов ИС, Жигалов СА, Соловьёв АС, Бажина ОВ, 2024

is more tailored to patient needs. On the one hand, this improves patients' adherence to the treatment. On the other hand, the time and cost burden in the management of renal anemia is decreased due to reduction in recombinant human erythropoietin prescribing rates, which eventually makes it possible to better tailor therapy to the patients' needs. The proven efficacy and safety profile of epoetin beta combined with the increased convenience of less frequent dosing, make epoetin beta a safe and effective treatment option that can help more patients with chronic kidney disease to reach their target hemoglobin levels.

Keywords: renal anemia, hemoglobin, chronic kidney disease, cardiovascular diseases, erythropoiesis-stimulating drugs

For citation: Shormanov IS, Zhigalov SA, Soloviev AS, Bazhina OV. Pharmacological action of epoetin beta in the treatment of anemia in patients with kidney diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):117–122. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-085.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одной из наиболее быстрорастущих основных причин смертности во всем мире, а ее распространенность в среднем по популяции составляет 13–15% [1]. Современные возможности терапии ХБП и ее осложнений имеют решающее значение для ослабления этой негативной динамики. Анемия является частым осложнением ХБП и связана с неблагоприятными клиническими исходами [2, 3]. Так, сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной высокой смертности пациентов на заместительной почечной терапии [4, 5], а показатели смертности от них примерно в 10–20 раз превышают показатели, наблюдаемые в общей популяции [6].

Частота сердечно-сосудистых осложнений также очень высока на додиализных стадиях. Так, число пациентов с ХБП, не доживающих до заместительной почечной терапии главным образом из-за сердечно-сосудистых заболеваний, в 10 раз превышает пациентов, достигающих терминальной почечной недостаточности [7, 8]. Учитывая тот факт, что анемия является доказанным фактором риска прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений при ХБП, ее коррекция имеет первостепенное значение. Ренальная анемия является частым осложнением у пациентов с ХБП, в основе которой лежит прежде всего снижение способности редуцированного объема почечной ткани, в частности перитубулярных фибробластоподобных интерстициальных клеток в почках, продуцирующих эритропоэтин (ЭПО) – ключевой гормон, влияющий на эритропоэз. Другие способствующие формированию анемии факторы включают в себя: дефицит железа (абсолютный или функциональный), хроническое асептическое воспаление, уремическую интоксикацию, сокращение продолжительности жизни эритроцитов и дефицит витаминов, прежде всего B_{12} [9, 10]. Кроме того, гемодиализ сам по себе сопряжен с хронической кровопотерей и повреждением эритроцитов [11].

Несмотря на то что анемия может начать формироваться уже на ранних стадиях (до 1/4 пациентов 1–2-й стадии ХБП), как правило, уровень гемоглобина начинает снижаться при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин (3-я стадия ХБП и выше) [12, 13]. При этом распространенность анемии резко возрастает по мере прогрессирования почечной дисфункции [12]. Отметим, что анемия чаще протекает более тяжело и возникает на более ранних стадиях у пациентов с диабетической нефропатией в сравнении с пациентами, имеющими ХБП недиабетической природы [14].

СВЯЗЬ ПОЧЕЧНОЙ АНЕМИИ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И СМЕРТНОСТЬЮ

Исследования показали, что анемия у пациентов с ХБП является независимым фактором риска смертности [15–18]. Связанные с ней структурные и функциональные изменения сердца (гипертрофия левого желудочка и увеличение сердечного выброса), снижение коронарной перфузии и поступления кислорода к периферическим тканям являются патофизиологической основой неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза [19–21]. У пациентов с ХБП продемонстрирована достоверная ассоциация между анемией и развитием сердечно-сосудистых осложнений [22–24]. Так, в ряде обсервационных исследований, проведенных на большой выборке гемодиализных пациентов, продемонстрирована связь общей и сердечно-сосудистой смертности со снижением гематокрита [25–27]. Отметим, что данная закономерность начинает прослеживаться уже на ранних стадиях ХБП, что подтверждается исследованиями, проведенными на додиализных стадиях [28, 29]. Также формирование анемии на ранних стадиях ХБП может ускорить прогрессирование почечной дисфункции. Снижение оксигенации почечных структур способствует повреждению наиболее энергозависимого тубулярного аппарата и, как следствие, прогрессированию фибропластической трансформации интерстиция – основного места образования эндогенного ЭПО, тем самым замыкая порочный круг самопрогрессирования ХБП [30]. Клинические исследования подтверждают наличие положительной связи между повышением уровня гемоглобина и замедлением темпа снижения скорости клубочковой фильтрации, а коррекция анемии в настоящее время рассматривается как неотъемлемая часть нефропротективной стратегии [31, 32].

ЭПОЭТИН БЕТА И ПОЧЕЧНАЯ АНЕМИЯ

В начале второй половины XX в. A. Erslev продемонстрировал, что плазма кроликов с анемией содержит некий гуморальный (эритропоэтический) фактор,

способный стимулировать эритропоэз [33]. В 1957 г. исследователи обнаружили и подтвердили, что этот фактор вырабатывается почками [34]. Два десятилетия спустя это вещество было выделено из мочи пациентов, страдающих апластической анемией, и впоследствии названо ЭПО [35]. В 1983 г. благодаря достижениям в области биоинженерии ген *EPO* был выделен и клонирован [36]. Данное открытие проложило путь к прорыву в области лечения анемии – разработке рекомбинантного ЭПО человека (рч-ЭПО). С 1986 г. препараты на основе рч-ЭПО начали с успехом использовать. Внедрение рч-ЭПО в клиническую практику значительно изменило подходы к лечению анемии у пациентов с ХБП, позволив эффективно повышать уровень гемоглобина, и тем самым завершило длительную эпоху зависимости от переливания крови и связанных с этим осложнений у пациентов с ХБП [37, 38]. Укажем, что прежде большинству пациентов, находившихся на гемодиализе, требовались частые переливания крови с сопутствующими рисками иммунологической сенсибилизации, перегрузки железом и вирусных инфекций. В настоящее время инъекционные эритропоэз-стимулирующие препараты (ЭСП) с адъювантной терапией железом представляют собой основу лечения анемии при ХБП [39].

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЭПОЭТИНА БЕТА

Поддержание адекватного уровня гемоглобина обычно требует частого введения (до 3 раз в неделю) эпоэтина альфа. Имеющиеся на сегодняшний день исследования показали, что частота инъекционного введения препаратов значительно влияет на рабочую нагрузку медицинского персонала, качество жизни пациентов и в конечном счете на общие затраты системы здравоохранения [40]. При этом использование препаратов, имеющих меньшую недельную кратность введения, позволяет частично решить данную проблему.

Первый не-альфа-ЭПО, эпоэтин бета, был разработан и первоначально производился фирмой Boehringer Mannheim и одобрен в Европе под торговой маркой Recormon® в 1990 г. В 1997 г. НеоРекормон® (эпоэтин бета) был выпущен и повторно представлен в Европе компанией Roche в качестве оптимизированной формы Рекормона с небольшими изменениями в содержании вспомогательных веществ для адаптации к лиофилизированному лекарственному средству и обеспечения более удобного подкожного введения [30].

Отечественный препарат Эпостим® является рч-ЭПО – эпоэтином бета, состоящим из 165 аминокислот в последовательности, идентичной эндогенному ЭПО, производимым с 2007 г. с использованием генетически модифицированной клеточной линии CHO (клетки яичников китайского хомячка). Период полувыведения Эпостима® составляет 5–6 ч при внутривенном введении и до 24 ч – при подкожном.

Различия в фармакокинетических свойствах эпоэтина бета и эпоэтина альфа впервые были продемонстрированы в рандомизированном перекрестном исследовании на здоровых добровольцах, в ходе которого было обнаружено, что период полувыведения (T1/2) эпоэтина бета при внутривенном введении на 20% больше в сравнении с эпоэтином альфа. При этом T1/2 эпоэтина бета также был длиннее при подкожном введении. Так, концентрация эпоэтина бета в сыворотке крови после подкожного введения составила от 48 до 66 ч, что отражает более медленную абсорбцию эпоэтина бета по сравнению с эпоэтином альфа. С фармакологической точки зрения это можно объяснить различиями в типах и относительных пропорциях боковых цепей углеводов в молекулах гликопротеинов, присутствующих в двух препаратах. Как указывалось, фармакокинетические и фармакодинамические характеристики эпоэтина бета сильно отличаются в зависимости от способа введения. Так, пиковая концентрация в сыворотке крови более чем в 10 раз выше, а T1/2 почти в 3 раза ниже после внутривенного введения в сравнении с той же дозой, вводимой подкожно [41], что объясняется замедленной абсорбцией после подкожного введения. Отметим, что абсолютный ответ ретикулоцитов выше при подкожном введении [40]. Данный факт позволяет предположить, что ответ на эпоэтин бета прежде всего связан не с его пиковой концентрацией в плазме крови, а, скорее, с возможностью поддержания его концентрации выше критической пороговой величины [41].

Длительный T1/2 после подкожного введения эпоэтина бета аргументирует возможность увеличения интервала между инъекциями. Это подтверждается тем, что его уровни остаются в пределах целевого диапазона в течение большей части периода между инъекциями даже при подкожном введении в режиме 1 раз в неделю [42]. Кроме того, для поддержания целевого уровня гемоглобина требуется значительно меньшая доза при подкожном введении эпоэтина бета по сравнению с внутривенным введением [42, 43]. Данные фармакокинетические особенности делают предпочтительным и рекомендованным подкожный путь введения эпоэтина бета, не только обеспечивающий удобство для медицинского персонала и качество жизни для пациентов, но и позволяющий минимизировать затраты на лечение [44]. Несмотря на то что по указанным причинам эпоэтин бета имеет предпочтительно подкожный способ введения, с фармакокинетической точки зрения его также можно вводить и внутривенно. Эффективность внутривенного введения была продемонстрирована в нескольких исследованиях у пациентов с ХБП [45–47].

Результаты исследований, направленных на изучение влияния кратности подкожного введения эпоэтина бета, убедительно показывают эквивалентную эффективность однократного и трехкратного режимов введения. Так, по данным двух крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований было продемонстрировано, что возможно поддержание стабильных уровней гемоглобина при кратности введения эпоэтина бета 1 раз в неделю по сравнению режимом введения 2 или 3 раза в неделю без увеличения дозы [48, 49]. L.G. Weiss et al. провели открытое рандомизированное

контролируемое исследование в параллельных группах диализных пациентов с целью продемонстрировать равнозначную эффективность подкожного введения эпоэтина бета 1, 2 или 3 раза в неделю. Так, по результатам данного исследования не наблюдалось существенных различий ни в уровнях гемоглобина, ни в недельной дозе эпоэтина бета между схемами лечения [48]. Аналогичные результаты были получены в ходе открытого рандомизированного исследования, направленного на изучение терапевтической эквивалентности подкожного введения эпоэтина бета с различной кратностью у стабильных пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом [49]. Было показано, что средние уровни гемоглобина и гематокрита оставались стабильными на протяжении всего исследования, а средняя недельная доза эпоэтина бета не отличалась в группах сравнения.

Данные об эффективности применения эпоэтина бета у пациентов, получающих заместительную почечную терапию перитонеальным диализом, были получены в ряде работ [50–53]. В этих исследованиях отчетливо продемонстрирована возможность поддержания стабильного уровня гемоглобина в пределах целевого диапазона без существенного увеличения общей недельной дозы при введении эпоэтина бета 1 раз в неделю в сравнении с более частыми режимами приема.

Помимо эффективности, у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (программный гемодиализ, перитонеальный диализ), подкожное введение эпоэтина бета эффективно и для коррекции почечной анемии на додиализных (консервативных) стадиях ХБП [54]. Так, открытое многоцентровое исследование показало, что подкожное введение эпоэтина бета в режиме 1 раз в неделю так же эффективно, как и более частое применение для поддержания уровня гемоглобина у пациентов с ХБП 3–5-й стадии [55].

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Более чем 30-летний опыт применения эпоэтина бета продемонстрировал его благоприятный профиль безопасности и переносимости у пациентов с ХБП. Как и в случае с другими ЭСП, наиболее распространенным нежелательным явлением является артериальная гипертензия (АГ). В настоящее время определен ряд патофизиологических механизмов, объясняющих повышение артериального давления, наблюдаемое после введения ЭСП. Увеличение вязкости крови, вторичное по отношению к коррекции анемии, представляется наиболее очевидным фактором. Развитие (усиление) АГ наблюдается особенно часто, когда коррекция анемии проводится слишком быстро или достигаются более высокие целевые показатели гемоглобина. При этом стоит отметить, что зачастую изменения артериального давления не имеют четкой связи с достигнутым уровнем гемоглобина. Этот факт подтверждает наличие вклада в формирование АГ других факторов, таких как повышение сосудистой реактивности и сосудосуживающие эффекты ЭСП.

Учитывая дозозависимый эффект ЭСП-ассоциированной АГ, возможно, что перевод пациентов с внутривенной терапии эпоэтином на подкожный режим введения за счет снижения уровня доз может снизить частоту нежелательных явлений, прежде всего АГ. Об этом свидетельствуют результаты исследования, проведенного J.F. Navarro et al. Так, была продемонстрирована нормализация уровня артериального давления у пациентов, находящихся на гемодиализе и получающих внутривенную терапию эпоэтином бета после перехода на подкожный путь введения [56]. Наконец, в различных исследованиях сообщалось, что подкожное введение эпоэтина бета в однократном режиме переносится так же хорошо, как и двух- или трехкратное введение в течение недели [48, 49]. Следует также учитывать, что меньшие дозировки при подкожном введении эпоэтина по сравнению с внутривенным могут обеспечить существенную экономию средств без ущерба эффективности или безопасности терапии [43, 57, 58]. Одним из редких осложнений терапии ЭПС является антителоопосредованная эритроцитарная аплазия. В период с 1998 по 2002 г. был описан необъяснимый всплеск случаев эритроцитарной аплазии, который был связан прежде всего с использованием эпоэтина альфа [59, 60]. При этом описаны только единичные случаи ее развития на фоне терапии эпоэтином бета [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анемия является ранним и неизбежным осложнением ХБП, которое связано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами, высокой смертностью и значительным ухудшением качества жизни пациентов. Ренальную анемию можно эффективно корригировать с помощью применения ЭСП, которые способны не только повышать уровень гемоглобина, но и значительно улучшать сердечно-сосудистый прогноз пациентов с ХБП. Эпоэтин бета представляет собой ЭСП первого поколения, имеющий богатый положительный опыт применения в клинической практике. Доказанная эффективность и более длительный период полувыведения, продемонстрированные эпоэтином бета при подкожном введении, делают этот способ введения наиболее целесообразным, позволяя поддерживать целевой уровень гемоглобина при более низкой дозе эпоэтина и меньшей кратности его введения. Возможность введения эпоэтина бета 1 раз в неделю сопряжена с рядом дополнительных преимуществ, а именно с улучшением качества жизни пациентов, повышением приверженности к терапии, а также сокращением затрат на лечение.

Таким образом, доказанная эффективность и профиль безопасности эпоэтина бета в сочетании с повышенным удобством менее частого введения делают его безопасным и эффективным вариантом терапии, который может помочь большему числу пациентов с ХБП достичь целевых значений уровня гемоглобина.

Поступила / Received 12.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 04.03.2024
Принята в печать / Accepted 04.03.2024

Список литературы / References

1. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet.* 2018;392(10159): 2052–2090. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31694-5.
2. Eisenga MF, Nolte IM, van der Meer P, Bakker SJL, Gaillard CAJM. Association of different iron deficiency cutoffs with adverse outcomes in chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):225. https://doi.org/10.1186/s12882-018-1021-3.
3. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS ONE.* 2014;9(1):e84943. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084943.
4. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, D'Amico M, Del Vecchio L, Limido A et al. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(Suppl. 5):69–80. https://doi.org/10.1093/ndt/15.suppl_5.69.
5. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chavers B, Foley R, Gilbertson D et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(Suppl. 1):A5–A7. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.10.009.
6. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(5 Suppl 3): S112–S119. https://doi.org/10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820470.
7. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004;164(6):659–663. https://doi.org/10.1001/archinte.164.6.659.
8. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, Collins AJ. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(2):489–495. https://doi.org/10.1681/ASN.2004030203.
9. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(10):1631–1634. https://doi.org/10.1681/ASN.2011111078.
10. Kular D, Macdougall IC. HIF stabilizers in the management of renal anemia: from bench to bedside to pediatrics. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(3):365–378. https://doi.org/10.1007/s00467-017-3849-3.
11. Tsukamoto T, Matsubara T, Akashi Y, Kondo M, Yanagita M. Annual Iron Loss Associated with Hemodialysis. *Am J Nephrol.* 2016;43(1):32–38. https://doi.org/10.1159/000444335.
12. Levin A. Prevalence of cardiovascular damage in early renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(Suppl. 2):7–11. https://doi.org/10.1093/ndt/16.suppl_2.7.
13. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch Intern Med.* 2002;162(12):1401–1408. https://doi.org/10.1001/archinte.162.12.1401.
14. Tsai SF, Tarng DC. Anemia in patients of diabetic kidney disease. *J Chin Med Assoc.* 2019;82(10):752–755. https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000175.
15. Luthi JC, Flanders WD, Burnier M, Burnand B, McClellan WM. Anemia and chronic kidney disease are associated with poor outcomes in heart failure patients. *BMC Nephrol.* 2006;7:3. https://doi.org/10.1186/1471-2369-7-3.
16. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(4):955–962. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01470-x.
17. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkovitz C, Presley R. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(7):1928–1936. https://doi.org/10.1097/01.asn.0000018409.45834.fa.
18. Cai A, Wu Z, Xu L, Xia S, He X, Zhang Y et al. Association of anaemia and all-cause mortality in patients with ischaemic heart failure varies by renal function status. *ESC Heart Fail.* 2021;8(3):2270–2281. https://doi.org/10.1002/ehf2.13325.
19. Lee G, Choi S, Kim K, Yun JM, Son JS, Jeong SM et al. Association of Hemoglobin Concentration and Its Change With Cardiovascular and All-Cause Mortality. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(3):e007723. https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007723.
20. Hörl WH. Anaemia management and mortality risk in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(5):291–301. https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.21.
21. Tanaka S, Kamiya K, Saito H, Saito K, Ogasahara Y, Maekawa E et al. Prevalence and prognostic value of the coexistence of anaemia and frailty in older patients with heart failure. *ESC Heart Fail.* 2021;8(1):625–633. https://doi.org/10.1002/ehf2.13140.
22. Goh VJ, Tromp J, Teng TK, Tay WT, Van Der Meer P, Ling LH et al. Prevalence, clinical correlates, and outcomes of anaemia in multi-ethnic Asian patients with heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2018;5(4):570–578. https://doi.org/10.1002/ehf2.12279.
23. Harnett JD, Kent GM, Foley RN, Parfrey PS. Cardiac function and hematocrit level. *Am J Kidney Dis.* 1995;25(4 Suppl. 1):S3–7. https://doi.org/10.1016/0272-6386(95)90673-8.
24. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(7):1277–1285. https://doi.org/10.1093/ndt/11.7.1277.
25. Levin A. The role of anaemia in the genesis of cardiac abnormalities in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(2):207–210. https://doi.org/10.1093/ndt/17.2.207.
26. Madore F, Lowrie EG, Brugnara C, Lew NL, Lazarus JM, Bridges K, Owen WF. Anemia in hemodialysis patients: variables affecting this outcome predictor. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(12):1921–1929. https://doi.org/10.1681/ASN.V8121921.
27. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(3):610–319. https://doi.org/10.1681/ASN.V103610.
28. Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Anderson JE. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006;69(3):560–564. https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000105.
29. Levin A, Djurdjev O, Duncan J, Rosenbaum D, Werb R. 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. https://doi.org/10.1093/ndt/gfi209.
30. Rossert J, McClellan WM, Roger SD, Verbeelen DL. Epoetin treatment: what are the arguments to expect a beneficial effect on renal disease progression? *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(3):359–362. https://doi.org/10.1093/ndt/17.3.359.
31. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron.* 1997;77(2):176–185. https://doi.org/10.1159/000190270.
32. Jungers P, Choukroun G, Oualim Z, Robino C, Nguyen AT, Man NK. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(2):307–312. https://doi.org/10.1093/ndt/16.2.307.
33. Erslev A. Humoral regulation of red cell production. *Blood.* 1953;8(4):349–357. https://doi.org/10.1182/blood.V8.4.349.349.
34. Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Plzak LF. Studies on erythropoiesis. VII. The role of the kidney in the production of erythropoietin. *Trans Assoc Am Physicians.* 1957;70:305–317. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13496139/.
35. Miyake T, Kung CK, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem.* 1977;252(15):5558–5564. https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)63387-9.
36. Lin FK, Suggs S, Lin CH, Browne JK, Smalling R, Egrie JC et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985;82(22):7580–7584. https://doi.org/10.1073/pnas.82.22.7580.
37. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet.* 1986;2(8517): 1175–1178. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)92192-6.
38. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med.* 1987;316(2):73–78. https://doi.org/10.1056/NEJM198701083160203.
39. Park H, Liu X, Henry L, Harman J, Ross EA. Trends in anemia care in non-dialysis-dependent chronic kidney disease (CKD) patients in the United States (2006–2015). *BMC Nephrol.* 2018;19(1):318. https://doi.org/10.1186/s12882-018-1119-7.
40. De Cock E, Dellanna F, Khellaf K, Klatko W, Maduell F, Raluy-Callado M, Villa G. Time savings associated with C.E.R.A. once monthly: a time-and-motion study in hemodialysis centers in five European countries. *J Med Econ.* 2013;16(5):648–656. https://doi.org/10.3111/13696998.2013.775133.
41. Halstenson CE, Macres M, Katz SA, Schnieders JR, Watanabe M, Sobota JT, Abraham PA. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa and epoetin beta. *Clin Pharmacol Ther.* 1991;50(6):702–712. https://doi.org/10.1038/clpt.1991.210.
42. Besarab A, Flaharty KK, Erslev AJ, McCrea JB, Vlasses PH, Medina F et al. Clinical pharmacology and economics of recombinant human erythropoietin in end-stage renal disease: the case for subcutaneous administration. *J Am Soc Nephrol.* 1992;2(9):1405–1416. https://doi.org/10.1681/ASN.V291405.
43. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG, Vaamonde CA. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *N Engl J Med.* 1998;339(9):578–583. https://doi.org/10.1056/NEJM199808273390902.
44. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(1):121–132. https://doi.org/10.1093/ndt/gfg458.
45. Abraham PA, Macres MG. Blood pressure in hemodialysis patients during amelioration of anemia with erythropoietin. *J Am Soc Nephrol.* 1991;2(4):927–936. https://doi.org/10.1681/ASN.V24927.

46. Bennett WM. A multicenter clinical trial of epoetin beta for anemia of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1991;1(7):990–998. https://doi.org/10.1681/ASN.V17990.
47. Kaizu K, Uriu K, Eto S. Effects of recombinant human erythropoietin (EPOCH) on the coagulation and fibrinolytic systems and platelet function in pre-dialysis patients with chronic renal failure. *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* 1993;35(8):989–997. https://doi.org/10.14842/jpnjnephrol1959.35.989.
48. Weiss LG, Clyne N, Divino Fihlho J, Frisenette-Fich C, Kurkus J, Svensson B. The efficacy of once weekly compared with two or three times weekly subcutaneous epoetin beta: results from a randomized controlled multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(12):2014–2019. https://doi.org/10.1093/ndt/15.12.2014.
49. Locatelli F, Baldamus CA, Villa G, Ganea A, Martín de Francisco AL. Once-weekly compared with three-times-weekly subcutaneous epoetin beta: results from a randomized, multicenter, therapeutic-equivalence study. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(1):119–125. https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.33920.
50. Lui SF, Law CB, Ting SM, Li P, Lai KN. Once weekly versus twice weekly subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol.* 1991;36(5):246–251. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1752075.
51. Saleh A, Krane NK, Caballero M, Starks E. Once weekly subcutaneous erythropoietin is an effective maintenance therapy in the treatment of anemia of end stage renal disease in patients on CAPD. *Adv Perit Dial.* 1991;7:288–291. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1680448/.
52. Nomoto Y, Kawaguchi Y, Kubota M, Tagawa H, Kubo K, Ogura Y et al. A multicenter study with once a week or once every two weeks high-dose subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 1994;14(1):56–60. https://doi.org/10.1177/089686089401400111.
53. Frifelt JJ, Tvedegaard E, Bruun K, Steffensen G, Cintin C, Breddam M et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin administered subcutaneously to CAPD patients once weekly. *Perit Dial Int.* 1996;16(6):594–598. https://doi.org/10.1177/089686089601600608.
54. Koch KM, Koene RA, Messinger D, Quarder O, Scigalla P. The use of epoetin beta in anemic predialysis patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol.* 1995;44(3):201–208. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8556837.
55. Albertazzi A, Di Liberato L, Daniele F, Battistel V, Colombi L. Efficacy and tolerability of recombinant human erythropoietin treatment in pre-dialysis patients: results of a multicenter study. *Int J Artif Organs.* 1998;21(1):12–18. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9554820/.
56. Navarro JF, Teruel JL, Marcén R, Ortuño J. Improvement of erythropoietin-induced hypertension in hemodialysis patients changing the administration route. *Scand J Urol Nephrol.* 1995;29(1):11–14. https://doi.org/10.3109/00365599509180532.
57. Besarab A, Reyes CM, Hornberger J. Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(3):439–446. https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.34881.
58. Hynes DM, Stroupe KT, Greer JW, Reda DJ, Frankenfield DL, Kaufman JS et al. Potential cost savings of erythropoietin administration in end-stage renal disease. *Am J Med.* 2002;112(3):169–175. https://doi.org/10.1016/s0002-9343(01)01103-2.
59. Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med.* 2002;346(7):469–475. https://doi.org/10.1056/NEJMoa011931.
60. Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, Tallman MS, Klinge SA, McWilliams N et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med.* 2004;351(14):1403–1408. https://doi.org/10.1056/NEJMoa040528.
61. Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU et al. Erythropoiesis-stimulating agents and antibody-mediated pure red-cell aplasia: here are we now and where do we go from here? *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(2):288–293. https://doi.org/10.1093/ndt/gfg489.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **С.А. Жигалов, И.С. Шорманов**
Написание текста – **С.А. Жигалов**
Сбор и обработка материала – **С.А. Жигалов, И.С. Шорманов**
Обзор литературы – **С.А. Жигалов, О.В. Бажина, А.С. Соловьёв**
Анализ материала – **С.А. Жигалов, И.С. Шорманов**
Редактирование – **И.С. Шорманов, О.В. Бажина**
Утверждение окончательного варианта статьи – **И.С. Шорманов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Sergei A. Zhigalov, Igor S. Shormanov**
Text development – **Sergei A. Zhigalov**
Collection and processing of material – **Sergei A. Zhigalov, Igor S. Shormanov**
Literature review – **Sergei A. Zhigalov, Olga V. Bazhina, Andrey S. Soloviev**
Material analysis – **Sergei A. Zhigalov, Igor S. Shormanov**
Editing – **Igor S. Shormanov, Olga V. Bazhina**
Approval of the final version of the article – **Igor S. Shormanov**

Информация об авторах:

Шорманов Игорь Сергеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; i-s-shormanov@yandex.ru
Жигалов Сергей Алексеевич, к.м.н., ассистент кафедры урологии с нефрологией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; sergey.zhigalow@gmail.com
Соловьев Андрей Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры урологии с нефрологией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; a-s-soloviev89@yandex.ru
Бажина Ольга Викторовна, к.м.н., доцент кафедры урологии с нефрологией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; mascot212@mail.ru

Information about the authors:

Igor S. Shormanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; i-s-shormanov@yandex.ru
Sergei A. Zhigalov, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; sergey.zhigalow@gmail.com
Andrey S. Soloviev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; a-s-soloviev89@yandex.ru
Olga V. Bazhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; mascot212@mail.ru