

Эффективность и безопасность применения эпоэтина бета у пациентов на диализе

В.В. Марасаев, И.С. Шорманов, С.А. Жигалов✉, sergey.zhigalow@gmail.com, А.С. Соловьев, О.В. Бажина, К.Ю. Белова, О.Б. Ершова

Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Резюме

Введение. Эффективное лечение почечной анемии достигается благодаря применению эритропоэтин-стимулирующих препаратов, которые, помимо увеличения уровня гемоглобина, также существенно улучшают прогноз по сердечно-сосудистым заболеваниям у пациентов на гемодиализе.

Цель. Оценить безопасность и переносимость российского рекомбинантного человеческого эритропоэтина бета (Эпостим®) при его внутривенном применении для поддержания уровня гемоглобина на стабильном уровне у пациентов с хронической почечной анемией, находящихся на программном гемодиализе.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование 67 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, которые получали заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа.

Результаты и обсуждение. Уровни гемоглобина в начале терапии (1 мес.) эпоэтином бета и по окончании (12 мес.) составили $106,3 \pm 9,0$ и $107,4 \pm 10,2$ г/л соответственно, $p = 0,03$. Среднее число пациентов с гемоглобином < 110 г/л в первые 12 мес. на фоне терапии эпоэтином альфа – $8,5 \pm 1,1$. Среднее число пациентов с гемоглобином < 110 г/л в последующие 12 мес. на фоне терапии эпоэтином бета – $6,1 \pm 0,5$, $p = 0,04$. Среднее число пациентов с повышением гемоглобина > 130 г/л у пациентов на терапии эпоэтином альфа и эпоэтином бета не отличалось между собой – $4,3 \pm 0,6$ и $5,1 \pm 0,9$ соответственно, $p = 0,46$. После конверсии на эпоэтин бета динамика носила более плавный характер (критерий Фридмана, $p = 0,29$). Частота модификаций дозы в первый год (эпоэтин альфа) составила $2,1 \pm 0,12$ эпизода в год, во второй год (эпоэтин бета) – $1,7 \pm 0,16$ эпизода в год, $p < 0,047$. Препарат Эпостим® показал хорошую переносимость, не было зарегистрировано нежелательных побочных эффектов, включая серьезные.

Заключение. Использование эпоэтина бета (Эпостим®) позволяет эффективно поддерживать стабильный уровень гемоглобина, достигнутый после применения других препаратов эритропоэтина, при лечении анемии, ассоциированной с терминальной хронической почечной недостаточностью.

Ключевые слова: эпостим, почечная анемия, эритропоэтин-стимулирующие препараты, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Марасаев ВВ, Шорманов ИС, Жигалов СА, Соловьев АС, Бажина ОВ, Белова КЮ, Ершова ОБ. Эффективность и безопасность применения эпоэтина бета у пациентов на диализе. *Медицинский совет*. 2024;18(13):209–214. <https://doi.org/10.21518/ms2024-293>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy and safety of epoetin beta in dialysis patients

Vyacheslav V. Marasaev, Igor S. Shormanov, Sergei A. Zhigalov✉, sergey.zhigalow@gmail.com, Andrey S. Soloviev, Olga V. Bazhina, Kseniia Yu. Belova, Olga B. Ershova

Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

Introduction. Effective treatment of renal anaemia is achieved due to the use of erythropoietin-stimulating agents, which not only increase haemoglobin levels, but also significantly improve the prognosis for cardiovascular diseases in patients on haemodialysis.

Aim. To evaluate the safety and tolerability of Russian recombinant human erythropoietin beta (Epostim®) intended for intravenous administration to maintain stable haemoglobin levels in patients with chronic renal anaemia on programmed haemodialysis.

Materials and methods. A retrospective study included 67 patients with end-stage kidney disease on renal replacement therapy by programmed haemodialysis.

Results and discussion. Haemoglobin levels at the initiation of treatment (1 month) with epoetin beta and at the end of treatment (12 months) were 106.3 ± 9.0 and 107.4 ± 10.2 g/L, respectively, $p = 0.03$. The average number of patients with haemoglobin level < 110 g/L in the first 12 months during therapy with epoetin alfa was 8.5 ± 1.1 . The average number of patients with haemoglobin level < 110 g/L in the following 12 months (during treatment with epoetin beta) was 6.1 ± 0.5 , $p = 0.04$. The average number of patients with increased haemoglobin levels > 130 g/L in patients treated with epoetin alfa and epoetin beta did not differ from each other and amounted to 4.3 ± 0.6 and 5.1 ± 0.9 , respectively, $p = 0.46$. After conversion to epoetin beta, the changes in haemoglobin levels were much smoother (Friedman test, $p = 0.29$). The frequency of first-year dose modifications (epoetin alfa) was 2.1 ± 0.12 episodes per year, and that of second-year dose modifications (epoetin beta) was 1.7 ± 0.16 episodes per year, $p < 0.047$. Epostim® showed good tolerability; no adverse effects, including serious ones, were reported.

Conclusion. The use of epoetin beta (Epostim®) allows to effectively maintain a stable haemoglobin level that was achieved after the use of other erythropoietin agents in the treatment of anaemia associated with end-stage chronic renal failure.

Keywords: epostim, renal anemia, erythropoiesis-stimulating drugs, chronic kidney disease

For citation: Marasaev VV, Shormanov IS, Zhigalov SA, Soloviev AS, Bazhina OV, Belova KYu, Ershova OB. Efficacy and safety of epoetin beta in dialysis patients. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(13):209–214. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-293>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одной из наиболее быстро растущих причин смертности во всем мире, а ее распространенность в среднем по популяции составляет 13–15%. Прогресс в лечении ХБП и ее осложнений критически важен для сдерживания этой негативной тенденции. Анемия как частое следствие ХБП связана с плохими клиническими исходами [1–3]. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной высокой летальности у пациентов на диализе, а смертность от них значительно превышает данный показатель в общей популяции [4–6].

Важность коррекции анемии усиливается с учетом ее роли в ухудшении исходов сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП [7–10]. Ренальная анемия возникает на фоне снижения способности почек продуцировать эритропоэтин (ЭПО) – ключевой гормон эритропоэза. Среди других факторов, способствующих анемии, выделяют дефицит железа, хроническое воспаление, уремическую интоксикацию и сокращение срока жизни эритроцитов [11–14].

Анемия может развиваться уже на начальных стадиях ХБП, затрагивая до 1/4 пациентов, однако значительное снижение уровня гемоглобина обычно наблюдается при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин, что соответствует 3-й стадии ХБП и выше [15, 16]. С развитием почечной дисфункции распространенность анемии усиливается. До введения ЭПО лечение анемии, связанной с почечной недостаточностью, в основном включало гемотрансфузии, применение препаратов железа и андрогенов. Следует отметить, что у пациентов с диабетической нефропатией анемия развивается раньше и протекает тяжелее по сравнению с больными ХБП недиабетической природы [17].

Введение рекомбинантного человеческого ЭПО (рч-ЭПО) в медицинскую практику радикально трансформировало методы лечения анемии. Результаты многочисленных рандомизированных исследований показали, что ЭПО эффективно устраняет признаки анемии, повышает качество жизни и существенно снижает потребность в переливании крови, а также уменьшает осложнения [18]. Несмотря на обширный опыт использования рч-ЭПО за последние 20 лет у пациентов как с хронической почечной недостаточностью, так и другими хроническими заболеваниями, актуальной остается задача дальнейшего совершенствования методов лечения анемии. Эпоэтин бета, первый препарат из группы не альфа ЭПО, был разработан и изначально производился компанией Boehringer Mannheim, получив одобрение в Европе под торговой маркой Recormon® в 1990 г. Российский препарат Эпостим®, являющийся рч-ЭПО бета, содержит

165 аминокислот, идентичных эндогенному ЭПО, и производится с 2007 г. с использованием генетически модифицированной клеточной линии СНО (Chinese Hamster Ovary – клетки яичников китайского хомячка). Период полувыведения Эпостима® варьирует от 5 до 6 ч при внутривенном введении и доходит до 24 ч при подкожном [19].

Цель – изучить эффективность и безопасность российского рч-ЭПО бета (Эпостим®) при его внутривенном применении для поддержания стабильного уровня гемоглобина у пациентов с ренальной анемией, находящихся на программном гемодиализе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено ретроспективное изучение 67 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, которые получали заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа. Исследование включало перевод пациентов с препаратов рч-ЭПО альфа на эпоэтин бета (Эпостим®, производство – ООО «ФАРМАПАРК», Россия) в период с 2017 по 2019 г. Данные для анализа были получены из медицинских карт и электронных баз данных Областной клинической больницы (г. Ярославль).

Критерии включения в исследование:

- возраст – 18 лет и старше;
- терапия до конверсии препаратами рч-ЭПО альфа внутривенно после сеанса гемодиализа на протяжении не менее 12 мес. и последующая терапия эпоэтином бета (Эпостим®) внутривенно после сеанса гемодиализа минимум 12 мес.;
- адекватные запасы железа (ферритин крови ≥ 100 нг/мл, насыщенность трансферрина $\geq 20\%$);
- стабильный режим гемодиализа за последние 3 мес. (однопуловый Kt/V не менее 1,2).

Критерии невключения:

- неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление $\geq 180/100$ мм рт. ст.);
- переливание эритроцитарной массы в анамнезе;
- злокачественные онкологические заболевания;
- тромбоцитоз (тромбоциты $\geq 500 \times 10^9/\text{л}$);
- хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса;
- клинически выраженный вторичный гиперпаратиреоз;
- наличие иных причин для анемии, не связанных с хронической почечной недостаточностью;
- процедура гемодиализа на временном сосудистом доступе.

Методы исследования:

- ретроспективная оценка общего состояния пациента, включая жалобы, частоту сердечных сокращений и функционирование артериовенозной фистулы;

- оценка уровня артериального давления до процедуры гемодиализа;
- лабораторные показатели: ежемесячно общий анализ крови; ежеквартально уровни ферритина, паратгормона и альбумина;
- оценка адекватности процедуры гемодиализа (формула Даугирдас II [20]) ежемесячно.

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10 для Windows и статистического пакета Jamovi. Количественные признаки независимых групп с нормальным распределением сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение связанных выборок проводилось с использованием критерия Фридмана с последующим попарным сравнением (критерий Дурбина – Коновера).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ретроспективный анализ вошли 67 пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа. Из них мужчины – 47,7% (32 из 67), женщины – 52,3% (35 из 67). Основные причины, приведшие к развитию терминальной почечной недостаточности, включали:

- диабетическую нефропатию – 29 случаев;
- первичный нефроангиосклероз – 11 случаев;

- хронический гломерулонефрит – 10 случаев;
- поликистозную болезнь почек – 6 случаев;
- ишемическую болезнь почек – 6 случаев;
- хронический интерстициальный нефрит – 3 случая;
- гидронефротическую трансформацию почек в сочетании с рецидивирующим пиелонефритом или без него – 2 случая.

Средний возраст пациентов составил $56,4 \pm 7,1$ года, средняя продолжительность лечения методом гемодиализа – $5,9 \pm 1,9$ года.

Средние показатели гемоглобина по месяцам на фоне применения эпоэтина альфа (с –12 по –1 мес.) и эпоэтина бета (с 1 по 12 мес.) представлены в *табл. 1*. Показано, что уровни гемоглобина в начале терапии (1 мес.) эпоэтином бета (Эпостим®) и по окончании (12 мес.) статистически не различались между собой: $106,3 \pm 9,0$ и $107,4 \pm 10,2$ г/л соответственно, $p = 0,03$ (рисунок).

При оценке ежемесячных флуктуаций уровня гемоглобина ниже 110 г/л отмечено, что среднее число пациентов с гемоглобином < 110 г/л в первые 12 мес. на фоне терапии эпоэтином альфа составило $8,5 \pm 1,1$. Среднее число пациентов с гемоглобином < 110 г/л в последующие 12 мес. на фоне терапии эпоэтином бета (Эпостим®) составило $6,1 \pm 0,5$. При анализе t-критерия Стьюдента сравнение средних величин выявило статистически значимые различия ($p = 0,04$). При

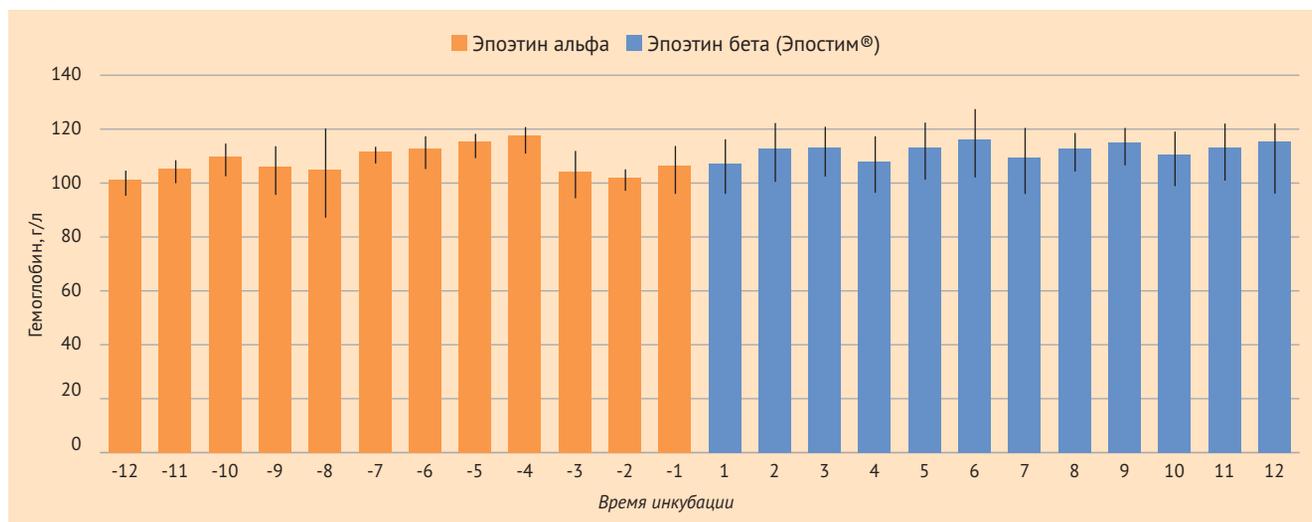
● **Таблица 1.** Средние показатели гемоглобина на фоне применения эпоэтина альфа и эпоэтина бета

● **Table 1.** Mean of haemoglobin level during the treatment of epoetin alpha and epoetin alpha epoetin beta

Эпоэтин альфа												
Месяц	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12
Гемоглобин	$106,3 \pm 9,0$	$102,4 \pm 4,1$	$104,2 \pm 9,1$	$117,6 \pm 5,0$	$115,3 \pm 4,7$	$112,7 \pm 6,4$	$111,8 \pm 3,2$	$105,1 \pm 16,9$	$106,0 \pm 9,3$	$110,0 \pm 6,2$	$105,5 \pm 4,4$	$101,1 \pm 4,8$
Эпоэтин бета (Эпостим®)												
Месяц	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Гемоглобин	$107,4 \pm 10,2$	$112,8 \pm 11,1$	$113,1 \pm 9,4$	$108,1 \pm 10,7$	$113,23 \pm 10,9$	$116,20 \pm 13,0$	$109,6 \pm 12,7$	$113,0 \pm 7,2$	$115,0 \pm 7,1$	$110,5 \pm 10,3$	$113,2 \pm 11,2$	$115,4 \pm 18,1$

● **Рисунок.** Средние показатели гемоглобина на фоне применения эпоэтина альфа и эпоэтина бета

● **Figure.** Mean of haemoglobin level during the treatment of epoetin alpha and epoetin alpha epoetin beta



● **Таблица 2.** Показатели калия, ферритина, паратиреоидного гормона, альбумина, адекватности гемодиализа, артериального давления на фоне применения препаратов эпоэтина альфа (с -12 по -1 мес.) и эпоэтина бета (с 1 по 12 мес.)

● **Table 2.** Indicators of potassium, ferritin, parathyroid hormone, albumin, adequacy of hemodialysis, blood pressure against the background of the use of drugs epoetin alpha (-12 to -1 months) and epoetin beta (from 1 to 12 months)

Показатель	-9 мес.	-6 мес.	-3 мес.	-1 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Калий, ммоль/л	5,9 ± 0,9	6,4 ± 0,8	5,7 ± 0,7	5,4 ± 0,7	5,1 ± 1,3	5,7 ± 0,9	6,0 ± 0,8	5,4 ± 1,7
Ферритин, мкг/л	210 ± 35,0	221 ± 17,0	199 ± 64,0	191 ± 45,0	238 ± 65,0	216 ± 39,0	184 ± 65,0	204 ± 66,1
ПТГ, пг/мл	312,6 ± 35,0	231,1 ± 47,4	303,5 ± 22,1	345,8 ± 14,1	316,4 ± 81,1	302,8 ± 52,7	430,2 ± 65,7	308,1 ± 66,6
Альбумин г/л	39,3 ± 2,7	40,4 ± 3,8	41,4 ± 1,8	37,4 ± 5,23	39,4 ± 4,9	39,7 ± 4,9	39,7 ± 5,4	37,4 ± 4,9
Kt/V	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,4 ± 0,2	0,9 ± 0,1	1,1 ± 0,1
САД	135 ± 14,4	133 ± 14,4	141 ± 10,1	139 ± 14,6	137 ± 11,7	134 ± 13,4	141 ± 14,7	139 ± 14,3
ДАД	88 ± 12,9	87 ± 17,6	84 ± 9,9	86 ± 7,7	84 ± 10,4	87 ± 15,4	88 ± 12,6	87 ± 12,4
АД _{ср}	104 ± 19,4	102 ± 14,2	103 ± 14,1	104 ± 6,4	102 ± 11,2	103 ± 14,7	106 ± 15,4	103 ± 17,8

Примечание. ПТГ – паратиреоидный гормон; Kt/V – адекватность гемодиализа; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АД_{ср} – среднее артериальное давление.

оценке среднего числа пациентов с повышением уровня гемоглобина > 130 г/л у пациентов на терапии эпоэтином альфа и эпоэтином бета (Эпостим®) не выявлено статистически значимых различий между этими группами (4,3 ± 0,6 и 5,1 ± 0,9 чел. соответственно, $p = 0,46$).

Анализ изменений уровня гемоглобина на фоне применения эпоэтина альфа (с -12 по -1 мес.) с помощью критерия Фридмана с последующим апостериорным попарным сравнением продемонстрировал волнообразный характер ежемесячной динамики гемоглобина с максимальными значениями на -5 и -4 мес. и минимальными на -12 и -2 мес.: -12 и -5 мес., $p = 0,04$; -12 и -4 мес., $p = 0,03$; -2 и -5 мес., $p = 0,02$; -2 и -4 мес., $p = 0,03$. При этом после конверсии на эпоэтин бета (Эпостим®) динамика уровня гемоглобина во 2-й год исследования не имела статистически значимых ежемесячных флуктуаций (критерий Фридмана, $p = 0,29$).

Анализ частоты модификаций дозы у пациентов до и после конверсии на эпоэтин бета (Эпостим®) показал наличие статистически значимых различий. Так, частота модификаций дозы в 1-й год (эпоэтина альфа) составила 2,1 ± 0,12 эпизода в год, во 2-й год (эпоэтин бета (Эпостим®)) – 1,7 ± 0,16 эпизода в год, $p < 0,047$.

Препарат Эпостим® показал хорошую переносимость, не было зарегистрировано нежелательных побочных эффектов, включая серьезные. В ходе перехода на эпоэтин бета клинически и статистически значимых изменений артериального давления не наблюдалось. Пациенты с артериальной гипертензией продолжали получать стандартную комбинированную антигипертензивную терапию без необходимости в изменении или отмене препаратов из-за гемодинамических симптомов. Аллергические реакции на введение Эпостима® отсутствовали. Также не были зафиксированы статистически достоверные изменения уровня калия, ферритина, паратиреоидного гормона, альбумина и Kt/V (табл. 2). Функционирование сосудистых доступов у пациентов осталось без изменений. В течение всего периода исследования не возникло потребности в переливаниях эритроцитарной массы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анемия – частое осложнение прогрессирующей ХБП – имеет многофакторную причину, но в основном связана со снижением выработки ЭПО почками. Имеющиеся на сегодняшний день исследования указывают на то, что одним из ключевых факторов, влияющих на выживаемость пациентов, подвергающихся программному гемодиализу, является вариабельность уровня гемоглобина. Исследования выявили значительную связь между частыми изменениями уровней гемоглобина и повышенной смертностью у таких пациентов, в то время как стабильные показатели гемоглобина не ассоциировались с негативными последствиями для здоровья. Более того, колебания уровня гемоглобина связаны с увеличением риска кардиоваскулярных осложнений, включая сердечную недостаточность и внезапную смерть. Колебания гемоглобина также могут негативно сказываться на самочувствии пациентов, вызывая утомляемость, слабость и уменьшение физической активности, что ухудшает общее качество жизни [21, 22].

Проведенный анализ динамики гемоглобина при использовании эпоэтина альфа выявил значительные статистически подтвержденные колебания уровней гемоглобина. При этом в течение 2-го года исследования изменения уровня гемоглобина были менее выраженными и не имели статистической значимости, что указывает на стабильность уровня гемоглобина при использовании эпоэтина бета (Эпостим®). Также среднее число пациентов с флуктуациями гемоглобина менее 110 г/л на приеме эпоэтина бета было значимо ниже по сравнению с аналогичным показателем на эпоэтине альфа. Таким образом, применение эпоэтина бета способствует поддержанию стабильного уровня гемоглобина, а его динамика выгодно отличается от резких колебаний, наблюдаемых при использовании препаратов эпоэтина альфа.

Вариабельность уровня гемоглобина значительно усложняет управление анемией, заставляя прибегать к частой корректировке дозы, что повышает риск

возникновения побочных эффектов [23]. В связи с этим в настоящее время большое значение придается такому показателю, как частота модификаций дозы лекарственной терапии. Согласно исследованию, проведенному Н. Manley et al., ошибки в дозировке препаратов у пациентов, проходящих программный гемодиализ, составляют 20,4% от всех проблем, связанных с назначением лекарств [24]. Эти проблемы включают недостаточную или избыточную дозировку, отсутствие адекватного мониторинга терапии, неправильный выбор медикаментов и нежелательные реакции. Исходя из этого, частота модификаций дозы является важным показателем при назначении терапии, так как более низкая частота модификаций дозы потенциально снижает риск ятрогенных ошибок. В нашем исследовании было показано, что средняя частота модификаций дозы у пациентов, получавших эпоэтин альфа, была выше, чем у пациентов после перехода на эпоэтин бета (Эпостим®), составляя $2,1 \pm 0,12$ против $1,7 \pm 0,16$ эпизода в год ($p < 0,047$). Снижение числа модификаций дозы после перехода на эпоэтин бета, по нашему мнению, положительно повлияло на стабильность уровня гемоглобина у пациентов в ходе исследования.

Безопасность и хорошая переносимость эпоэтина бета (Эпостим®) были отмечены во многих клинических

исследованиях [23–28]. В нашем исследовании случаи нежелательных явлений, связанных с терапией, были крайне редки. Серьезные нежелательные явления и летальные исходы не наблюдались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование эпоэтина бета (Эпостим®) позволяет эффективно поддерживать стабильный уровень гемоглобина, достигнутый после применения других препаратов ЭПО при лечении анемии, ассоциированной с терминальной хронической почечной недостаточностью. Низкая вариабельность гемоглобина позволила снизить частоту модификаций доз. Эпоэтин бета (Эпостим®) обладает хорошей переносимостью, что позволяет активно применять его в клинической практике. Проведенное исследование подтверждает адекватность антианемической терапии при переходе пациентов с препаратов рч-ЭПО других производителей на эпоэтин бета (Эпостим®), обеспечивая стабильное достижение и поддержание целевых уровней гемоглобина. 

Поступила / Received 20.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 05.07.2024

Принята в печать / Accepted 08.07.2024

Список литературы / References

- 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](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31694-5).
- 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>.
- 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>.
- 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. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(5 Suppl):69–80. https://doi.org/10.1093/ndt/15.suppl_5.69.
- 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(1 Suppl):A5–A7. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.10.009>.
- 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>.
- 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>.
- 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](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01470-x).
- McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkovic Z, 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.f4>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- Tsakamoto 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>.
- Levin A. Prevalence of cardiovascular damage in early renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(2 Suppl):7–11. https://doi.org/10.1093/ndt/16.suppl_2.7.
- 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>.
- De Cock E, Dellanna F, Khellaf K, Klatko W, Maduelli F, Raluu-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>.
- 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>.
- 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.000000000000175>.
- 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. <https://doi.org/10.1681/asn.v451205>.
- Ebben JP, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(6):1205–1210. <https://doi.org/10.2215/cjn.01110306>.
- Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Fuller DS, Morgenstern H, Canaud B, Locatelli F 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. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.11.003>.
- Roche A, Macdougall IC, Walker RG. Haemoglobin fluctuations in patients on haemodialysis treated with ESAs: clinical observations from two centres. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(12):2971–2976. <https://doi.org/10.1185/03007990903350029>.

24. Manley HJ, Drayer DK, Muther RS. Medication-related problem type and appearance rate in ambulatory hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2003;4:10. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-4-10>.
25. Weiss LG, Clyne N, Divino Filho 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. Swedish Study Group. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(12):2014–2019. <https://doi.org/10.1093/ndt/15.12.2014>.
26. 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>.
27. 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>.
28. 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](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(01)01103-2).

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Марасаев, С.А. Жигалов, И.С. Шорманов

Написание текста – С.А. Жигалов

Сбор и обработка материала – С.А. Жигалов, И.С. Шорманов

Обзор литературы – К.Ю. Белова, С.А. Жигалов, О.В. Бажина, А.С. Соловьев

Анализ материала – О.Б. Ершова, С.А. Жигалов, И.С. Шорманов

Редактирование – И.С. Шорманов, О.В. Бажина, В.В. Марасаев

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Марасаев, И.С. Шорманов, К.Ю. Белова, О.В. Бажина

Contribution of the authors:

Concept of the article – Vyacheslav V. Marasaev, Sergei A. Zhigalov, Igor S. Shormanov

Text development – Sergei A. Zhigalov

Collection and processing of material – Sergei A. Zhigalov, Igor S. Shormanov

Literature review – Kseniia Y. Belova, Sergei A. Zhigalov, Olga V. Bazhina, Andrey S. Soloviev

Material analysis – Olga B. Ershova, Sergei A. Zhigalov, Igor S. Shormanov

Editing – Igor S. Shormanov, Olga V. Bazhina, Vyacheslav V. Marasaev

Approval of the final version of the article – Vyacheslav V. Marasaev, Igor S. Shormanov, Kseniia Y. Belova, Olga V. Bazhina

Информация об авторах:

Марасаев Вячеслав Владимирович, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии имени Е.Н. Дормидонтова Института непрерывного профессионального образования, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; <https://orcid.org/0009-0002-4389-3331>; mvmmarasaev@mail.ru

Шорманов Игорь Сергеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; <https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>; 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; <https://orcid.org/0000-0003-2464-572X>; sergey.zhigalov@gmail.com

Соловьев Андрей Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры урологии с нефрологией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; <https://orcid.org/0000-0001-5612-3227>; 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; <https://orcid.org/0009-0004-5741-261X>; mascot212@mail.ru

Белова Ксения Юрьевна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; <https://orcid.org/0000-0002-7856-1567>; ksbelova@mail.ru

Ершова Ольга Борисовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии имени Е.Н. Дормидонтова Института непрерывного профессионального образования, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; <https://orcid.org/0000-0001-7167-2187>; yarosteoporosis@list.ru

Information about the authors:

Vyacheslav V. Marasaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Therapy named after E.N. Dormidontov, Institute of Continuing Professional Education, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-4389-3331>; mvmmarasaev@mail.ru

Igor S. Shormanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Urology and Nephrology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>; i-s-shormanov@yandex.ru

Sergei A. Zhigalov, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Urology and Nephrology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2464-572X>; sergey.zhigalov@gmail.com

Andrey S. Soloviev, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Urology and Nephrology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5612-3227>; a-s-soloviev89@yandex.ru

Olga V. Bazhina, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-5741-261X>; mascot212@mail.ru

Kseniia Y. Belova, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department of Public Health and Healthcare, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7856-1567>; ksbelova@mail.ru

Olga B. Ershova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Therapy named after E.N. Dormidontov, Institute of Continuing Professional Education, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7167-2187>; yarosteoporosis@list.ru