

Оценка эффективности и безопасности применения один раз в месяц метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета для лечения анемии у больных, получающих диализ

Е.В. Шутов¹, Г.А. Дюбанова², Л.И. Котова³, К.Г. Старосельский⁴, В.П. Суслов⁵

¹ ГУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина»

Департамента здравоохранения города Москвы;

² Государственная Новосибирская областная клиническая больница, г. Новосибирск;

³ Государственное Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница», г. Омск;

⁴ Государственное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 26», г. Санкт-Петербург;

⁵ Государственное Бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва

Assessment of efficacy and safety of once monthly dosing methoxy polyethylene glycol-epoetin beta in patients with anemia on hemodialysis

E.V. Shutov¹, G.A. Dubanova², L.I. Kotova³, K.G. Staroselskiy⁴, V.P. Suslov⁵

¹ State Healthcare Institution «City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin», Moscow;

² State Healthcare Institution of Novosibirsk area «Novosibirsk' Regional Clinical Hospital», Novosibirsk;

³ State Budgetary Healthcare Institution «Regional Clinical Hospital», Omsk;

⁴ State Healthcare Institution «City Clinical Hospital № 26», Saint-Petersburg;

⁵ State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Area «M.F. Vladimirovskiy Moscow regional research clinical Institute», Moscow

Ключевые слова: *ренальная анемия, эритропоэз-стимулирующий препарат (ЭСП) с длительной активацией рецепторов эритропоэтина (С.Е.Р.А.), эндогенный эритропоэтин (ЭПО), гемодиализ, контроль уровня гемоглобина, назначение 1 раз в месяц, метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета (МЭБ)*

Обоснование и цель исследования: эритропоэз-стимулирующий препарат (ЭСП) с длительной активацией рецепторов эритропоэтина (С.Е.Р.А.) и режимом введения 1 раз в месяц позволяет назначать наиболее удобную схему терапии по сравнению с более частым введением существующих ЭСП. Это исследование было направлено на оценку эффективности С.Е.Р.А. при внутривенном введении 1 раз в месяц для поддержания стабильного уровня гемоглобина у пациентов с хронической почечной анемией, получавших ранее стандартные эпоэтины альфа или бета.

Дизайн исследования и методы: исследование ALICE – проспективное, открытое многоцентровое исследование проходило в 19 нефрологических центрах РФ. Пациентов, получавших терапию диализом и стандартные эпоэтины, после 4 недель периода проверки стабильности уровня гемоглобина, переводили на терапию С.Е.Р.А., внутривенно 1 раз в месяц в течение 16 недель – период титрации, с последующим периодом оценки эффективности – 8 недель и периодом длительной оценки безопасности – 28 недель.

Адрес для переписки: Шутов Евгений Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением нефрологии для больных, находящихся на гемо- и перитонеальном диализе ГУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы
Телефон: 8 (499) 728-82-11 E-mail: shutov_e_v@mail.ru

Результаты: из 241 человека, вошедшего в период оценки стабильности, 200 начали терапию С.Е.Р.А.; 162 были включены в популяцию для анализа ИТТ (Intent-To-Treat population), 145 пациентов – в анализ популяции, получившей лечение по протоколу (PP, Protocol Population analysis). Главная конечная переменная эффективности – уровень гемоглобина в пределах 10,5–12,5 г/дл и с колебаниями ± 1 г/дл во время оценки эффективности была достигнута у 79 (54,5%) пациентов [95% ДИ CI 46,0–62,8%; PP анализ]. Во время периода оценки стабильности и периода оценки эффективности средний уровень гемоглобина составил $11,7 \pm 0,52$ г/дл и $11,4 \pm 1,0$ г/дл соответственно. В популяции PP целевой уровень гемоглобина 10,5–12,5 г/дл наблюдался у 127 (87,6%) пациентов. Препарат С.Е.Р.А. хорошо переносился, профиль безопасности был сравним с профилем безопасности препарата, полученным в исследованиях III фазы.

Заключение: результаты данного открытого многоцентрового исследования подтверждают, что перевод пациентов, получающих диализ с терапии стандартными эпоэтинами альфа или бета, на терапию С.Е.Р.А. 1 раз в месяц практично, удобно, обеспечивает хороший контроль уровня гемоглобина и безопасно.

Background and objectives. Monthly injection of a continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) represents a more convenient and manageable schedule of administration than the more frequent dosing of currently available epoetin treatments. The study was undertaken to assess the maintenance of hemoglobin concentrations with once a month intravenous C.E.R.A. therapy in dialysis patients with chronic renal anemia who was previously treated with standard epoetin alfa or beta.

Design and methods: ALICE was a prospective, open-label, multicenter study performed at 19 nephrology centers in Russia. After 4 week Stability Verification Period, hemodialysis patients receiving epoetins were converted to monthly intravenous C.E.R.A., with a 16 weeks Titration Phase followed by a 8-weeks Evaluation Phase and 28 weeks – Long Safety Evaluation Period.

Results: of 241 patients screened, 200 started C.E.R.A. therapy; 162 were eligible for inclusion in the intent-to-treat population, 145 patients were selected for Protocol Population Analysis. The target hemoglobin level of 10.5–12.5 g/dL with variation of ± 1 g/dL during the evaluation phase, was achieved in 79 (54.5%) patients [95% CI 46.0 – 62.8%; PP analysis], respectively. During the screening and evaluation phases, mean hemoglobin were 11.7 ± 0.52 g/dL and 11.4 ± 1.0 g/dL, respectively. In PP population the targeted hemoglobin level was achieved in 127 patients (87.6%).

C.E.R.A. was well-tolerated with a safety profile similar to that reported in phase III studies.

Conclusions: this open-label, multicenter study confirmed that conversion of hemodialysis patients from standard epoetin alfa or beta to monthly C.E.R.A. administration is practical, convenient, safe and offers good control of hemoglobin levels.

Key words: chronic renal anemia, continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.), hemodialysis, Hb control, monthly administration, methoxy polyethylene glycol-epoetin beta

Введение

Анемия является частым осложнением почечной недостаточности. Основной причиной развития анемии считается недостаточная продукция эндогенного эритропоэтина (ЭПО). Анемия ассоциируется с ухудшением качества жизни и повышением летальности [2, 12], а коррекция анемии при помощи эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП) приводит к улучшению качества жизни [9, 5] и результатов лечения [10]. ЭСП с коротким периодом полувыведения требуют введения препарата 2-3 раза в неделю для поддержания стабильного уровня гемоглобина. ЭСП с длинным периодом полувыведения позволяет удлинить временной интервал между введениями, легче контролировать анемию и обеспечивает большие удобства для медицинского персонала и больных. В настоящее время усилия врачей в лечении анемии как раз и направлены на уменьшение частоты введения ЭСП, стабильность

гемоглобина и экономию ЭСП, так как этот вид лечения до сих пор требует значительных расходов. Первым представителем ЭСП с длительной активацией рецепторов эритропоэтина является метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета (МЭБ). МЭБ 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 [13, 15]. По сравнению с эпоэтином у МЭБ в 50-100 раз меньше сродство к эритропоэтиновым рецепторам, главным образом за счет слабости соединения с ними [8]. МЭБ, стимулируя эритропоэтиновые рецепторы, не вызывает интернализации их, что обуславливает возможность повторной стимуляции эритропоэтиновых рецепторов. МЭБ в результате этих особых свойств имеет длительный период полувыведения около 130 часов [14]. Путь введения МЭБ практически не оказывает влияния на скорость его элиминации, и период полувыведения при под-

кожном и внутривенном введении примерно равен (139 час и 134 час соответственно).

Основной целью данного исследования была оценка возможности длительного поддержания уровня гемоглобина в заданном диапазоне при использовании МЭБ, у больных на диализе, получавших на предшествующих этапах другие эритропоэтины. Вторичными целями была оценка безопасности и переносимость применения МЭБ 1р в мес.

Материалы и методы: Исследование (ML 20977), было проведено в 19 центрах России, в соответствии с руководящими принципами по надлежащей клинической практике (GCP), и было одобрено Этическим комитетом МЗ РФ и локальными этическими комитетами в каждом центре. Каждый пациент, включенный в исследование, подписывал информированное согласие об участии в исследовании. Критерии включения и исключения представлены в таблице №1.

Дизайн исследования: Исследование было неконтролируемым открытым и многоцентровым, продолжалось с апреля 2008 г. по декабрь 2010 г., фаза исследования IIIВ (рис. 1).

Первичная цель исследования: оценка возможности длительного поддержания уровня гемо-

глобина в заданном диапазоне, при использовании препарата С.Е.Р.А. (метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета (МЭБ)), который использовался 1 раз в мес у пациентов на диализе с ренальной анемией, получавших лечение другими ЭСП.

Вторичная цель:

Оценить безопасность и переносимость применения МЭБ 1 раз в мес у больных с ренальной анемией на диализе.

Пациенты с ренальной анемией продолжали получать препараты ЭСП в неизменной дозе, и отбирались для исследования на -4-й неделе до -1-й неделе в период проверки стабильности (ППС). Гемоглобин (Hb) измерялся у пациентов еженедельно (в течение 1 мес) и при стабильных показателях гемоглобина от 10,5 до 12,5 г/дл больные включались в исследование. После ППС пациенты переходили в следующий период исследования – титрации дозы (ПТД). Больные получали стартовую дозу МЭБ, которая рассчитывалась исходя из предшествующей дозы ЭСП на неделе, перед назначением исследуемого препарата согласно инструкции к препарату (при дозе эпоэтина альфа или бета меньше 8000 МЕ/нед. назначалась стартовая доза 120 мкг/мес; от 8-16000 МЕ/нед. – 200 мкг/мес; больше 16000 МЕ/нед. – 360 мкг/мес). В течение 16 недель после 1 стартовой дозы МЭБ доза препарата титровалась для достижения стабильности

Таблица 1

Критерии включения и исключения

Критерии включения	Критерии исключения
1. Подписание информированного согласия	1. Переливание эритроцитарной массы в течение 2 мес
2. Старше 18 лет	2. Пациенты с плохо контролируемой гипертензией: АД > 170/100 мм рт. ст. на фоне приема гипотензивных препаратов
3. Наличие диагноза – хронической почечной анемией	3. Пациенты с желудочно-кишечными кровотечениями
4. С уровнем Hb от 10,5 до 12,5 г/дл	4. Пациенты, со злокачественными новообразованиями (кроме немеланомного рака кожи)
5. Уровень ферритина сыворотки >100 нг/мл, и TSAT >20% или гипохромные эритроциты <10%	5. Пациенты с гемолизом: гаптоглобин <30 мг/дл (3,54 ммоль/л) или положительный тест на гемолиз
6. Пациенты, получающие стабильные дозы эпоэтина альфа или бета внутривенно в течение 2 мес	6. Пациенты с подтвержденными наследственными гематологическими заболеваниями: талассемия, серповидноклеточная анемия и т.д.
7. Пациенты, находящиеся на лечении программным ГД или ПАПД более 3 мес и имеющие Kt/V ≥1,0 для пациентов, находящихся на лечении ГД (или URR ≥55%) и Kt/V ≥1,8 для пациентов, находящихся на лечении ПАПД	7. Пациенты, имеющие дефицит фолиевой кислоты и витамина В ₁₂ , некорректируемый в течение 2 мес, по данным локальной лаборатории
	8. Уровень тромбоцитов крови >500 x10 ⁹ или < 100 x10 ⁹ ,
	9. Пациенты с аплазией эритропоэза
	10. Наличие эпилептических припадков в течение 6 мес до начала исследования
	11. Застойная сердечно-сосудистая недостаточность (NYHA 4 класса)
	12. Острый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, тяжелые заболевания печени за 3мес до начала исследования
	13. Неконтролируемый вторичный гиперпаратиреоз
	14. Беременность или период лактации
	15. Женщины репродуктивного периода, не использующие высокоэффективную контрацепцию
	16. Известная гиперчувствительность к рекомбинантному человеческому эритропоэтину, полиэтиленгликолю или другим исследуемым препаратам
	17. Планируемое оперативное лечение в период исследования, за исключением операций по поводу катаракты
	18. Участие в других клинических исследованиях в течение 3 мес до начала исследования

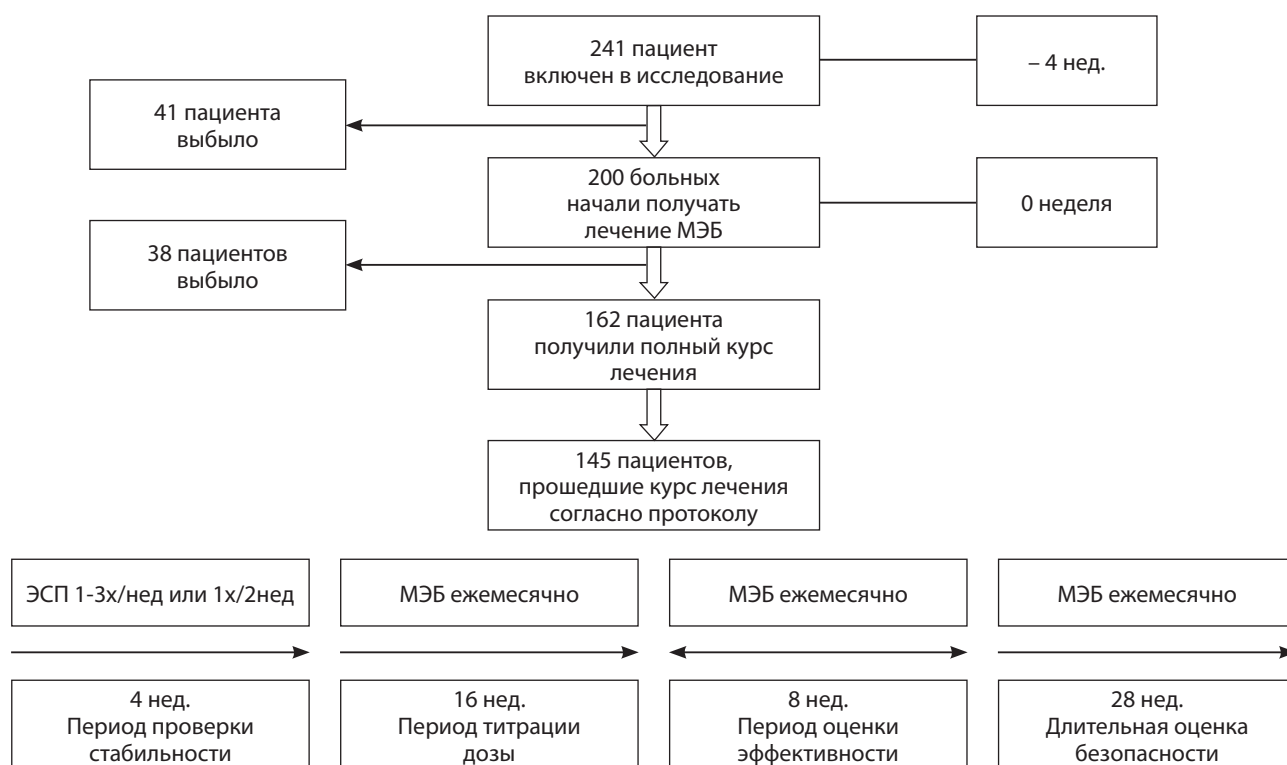


Рис. 1. План исследования и его ход.

Нв. После этого в течение 8 недель (с 17-24 недели) длился период оценки эффективности (ПОЭ) терапии МЭБ. В течение 28 нед. после ПОЭ оценивалась долгосрочная безопасность (ПДБ) путем фиксации всех случаев побочных эффектов и оценивалась стабильность концентрации гемоглобина.

Доза МЭБ подбиралась для поддержания Нв в пределах ± 1 г/дл от исходной концентрации, а также в пределах 10-12 г/дл. Исходной концентрацией Нв считалось среднее значение всех измеренных концентраций Нв в ППС. Доза МЭБ корректировалась не чаще 1 раза в мес. При повышении Нв выше 14 г/дл, инъекция исследуемого препарата пропусклась, до снижения Нв < 13 г/дл, затем лечение возобновлялось с дозы меньшей на 50% от предшествующей. Если же Нв снижался $< 9,0$ г/дл, доза препарата увеличивалась на 50%. Если Нв повышался или понижался более чем на 2 г/дл между 2-мя последовательными измерениями, доза препарата корректировалась $\pm 50\%$. При повышении или снижении Нв более чем на 1 г/дл дозу препарата соответственно корректировали $\pm 25\%$.

Пациенты, нуждающиеся в переливании крови, исключались из исследования.

Изучаемый препарат

МЭБ (С.Е.Р.А.) (F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland) был доступен в одноразовых шприц-тюбиках в разных дозировках 30, 40, 50, 60, 75, 100, 120, 150, 200 или 250 мкг в 0,3 мл раствора, или

360 мкг в 0,6 мл. Препарат назначался внутривенно в 0 день, и затем каждые 4 нед. с учетом коррекции дозы до 44 нед.

Результаты

Исследование продолжалось с апреля 2008 г. по декабрь 2010 г. В ППС были включены 241 пациент (рис. 1), через 4 недели 200 пациентов были отобраны для лечения МЭБ. Лабораторные показатели представлены в таблице 2, демографические данные отобранных для лечения пациентов представлены в таблице 3.

Группа пациентов, включенная в исследование, была сформирована из всех пациентов, получивших хотя бы одну инъекцию исследуемого препарата, больные начавшие получать лечение (НПА, 200). Однако основной анализ исследования базировался на результатах, полученных от больных, получивших лечение согласно протоколу (АСП, 145 пациентов). 162 пациента (81%) закончили исследование полностью. В целях безопасности лечение было прекращено у 12 пациентов (6%): 8 пациентов умерло, и 4 пациента выбыли из исследования из-за побочных эффектов. Основное выбытие пациентов было из-за отказа от лечения, отсутствия сотрудничества, отзыв согласия (13 пациентов). 11 пациентов выбыли из исследования в связи с трансплантацией и 2 из-за гемотрансфузий. Основные отклонения от протокола были связаны с назначением препарата (дозой и/или частотой).

Таблица 2

Основные лабораторные показатели

Показатели	Кол-во	Среднее значение	Среднее отклонение
Нб (г/дл)	200	11,3	0,5
Эритроциты MCV, фл.	187	93,3	6,42
НСГ	200	0,34	0,02
Ферритин, мкг/л	200	593,9	617,4
Трансферрин, г/л	186	1,76	0,46
Конц. Fe, мкмоль/л	200	15,6	6,58
Насыщение трансферрина железом, %	200	37,3	22,74
С-реактивный белок, мг/л	177	6,8	6,8
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	199	6,68	1,63
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	200	222,67	67,14

Таблица 3

Демографические данные

Пациенты		n=200
пол	женщин	91 (45,5%)
	мужчин	109 (54,5%)
возраст	средний	51,0
	SD	12,98
	медиана	51,0
Вес (кг)	средний	70,4
	SD	13,84
	медиана	69,9
Рост (см)	средний	167,9
	SD	9,83
	медиана	168

Первичные параметры эффективности

Оценка эффективности проводилась в популяции, получившей лечение по протоколу (РР) и у всей группы, начавшей получать лечение МЭБ. (ITT). 79 (54,5%) [95% ДИ 46,0-62,8%; РР анализ] пациентов, в популяции получивших лечение по протоколу сохраняли уровень средней концентрации гемоглобина в пределах ± 1 г/дл от референсных значений и между 10,5 и 12,5 г/дл в период оценки эффективности. Средний уровень гемоглобина в период проверки стабильности составил $11,3 \pm 0,52$ г/дл, и $11,6 \pm 1,0$ г/дл в период оценки эффективности. Среднее изменение Нб между базовым, в период проверки стабильности, и в период оценки эффективности составило $0,19$ г/дл $\pm 1,21$.

В популяции пациентов, лечившихся согласно протоколу, уровень Нб между 10,5 и 12,5 г/дл был отмечен у 127 больных (87,6%) в период оценки эффективности.

Коррекция дозы препарата

Начальная доза МЭБ зависела от дозы эпоэтина альфа или бета, полученной в последнюю неде-

Таблица 4

МЭБ начальная доза (мкг) на основании дозы эпоэтина альфа или бета (МЕ/неделю)

Предшествующая недельная доза ЭСП		
<8000 МЕ эпоэтина	8000-16000 МЕ эпоэтина	>16000 МЕ эпоэтина
Начальная доза МЭБ (мкг)		
120	200	360

лю до перехода на терапию МЭБ, т.е. в неделю -1. (Табл. 4).

В период титрации дозы потребовалась коррекция у 61 пациента в группе ЛСП. У 10 (15,2%) пациентов доза только повышалась, у других 10 только снижалась. У остальных больных доза менялась в разную сторону в течение 28 недель периода титрации. В группе больных НЛП у 106 пациентов потребовалось изменение дозы. У 17 пациентов доза только снижалась, у 25 только повышалась. 64 пациентам меняли дозу разнонаправленно в ПТД. Данные по изменению дозы МЭБ в разные периоды представлены в таблице №4.

Средняя доза препарата составила $122 \pm 37,06$ мкг в ПТД и $118,3 \pm 65,16$ мкг в ПОЭ. Медиана дозы в эти периоды составила 120 мкг.

Безопасность

Общее число неблагоприятных событий было 249 (включая серьезные), у 101 пациента. Наиболее часто встречались тромбоз артерио-венозной фистулы (7,5%) и гипертензия (8%). У 49 пациентов наблюдалось 79 серьезных неблагоприятных событий (СНС). В таблице ниже суммированы СНС.

За время исследования умерло 10 пациентов. Основными причинами смерти были острая сердечная недостаточность, гиперкалиемия, острый инфаркт миокарда, пневмония, опухоль кишечника. 9 случаев не были связаны с приемом препарата.

Таблица 5
Суммарная корректировка дозы

Изменение дозировки	Фаза титрации дозы		Фаза оценки эффективности	
	Кол-во	%	Кол-во	%
Больные, включенные в исследование	200	100	200	100
Без изменения дозы	94	47	153	76,5
Изменение дозы	106	53	47	23,5
Повышение	25	12,5	11	5,5
понижение	17	8,5	30	15
Повышение и понижение	64	32	6	3
Получена только 1 доза	3	1,5	5	2,5
Больные, леченные согласно протоколу	145	100	145	100
Без изменения дозы	84	58	111	76,6
Изменение дозы	61	42	34	23,4
Повышение	10	6,8	8	5,5
понижение	10	6,8	21	14,4
Повышение и понижение	41	28,2	5	3,4

Таблица 6
Серьезные неблагоприятные события

Больные, включенные в исследование	n = 200
Все расстройства деятельности систем органов, n = всего пациентов (%)	49 (24,5%)
Серьезные неблагоприятные события n, (доля пациентов в исследуемой группе, %)	n (%)
Нарушения сердечной деятельности	9 (4,5%)
Нарушения деятельности ЖКТ	10 (5,0%)
Инфекции	11 (5,5%)
Расстройства нервной системы	6 (3%)
Расстройства дыхания	4 (2%)
Нарушения системы крови и лимфатической системы	2 (1,0%)
Другие нарушения систем (психической, репродуктивной, мочевой, метаболизма, мышечной, сосудистой и др.)	37 (19%)

Дискуссия

Лечение анемии у больных, получающих диализ, при помощи ЭСП с коротким периодом полувыведения требует частого введения препарата (1-3 раза/нед), многократной коррекции его дозы и жесткого мониторинга анализов крови, что в свою очередь неизбежно порождает ошибки в назначении и выполнении инъекций ЭСП, а также удорожает их применение. В данном исследовании в реальной практике подтверждена способность МЭБ при введении 1 раз в мес, поддерживать уровень гемоглобина в заданных параметрах.

54,5% пациентов в группе, начавших лечение, сохраняли уровень средней концентрации гемоглобина в пределах ± 1 г/дл от референсных значений и между 10,5 и 12,5 г/дл в период оценки эффективности (одновременно по этим 2 критериям). Средний уровень гемоглобина в период проверки ста-

бильности составил $11,3 \pm 0,52$ г/дл, и $11,6 \pm 1,0$ г/дл в период оценки эффективности. Важно отметить, что при переводе больных с других ЭСП на МЭБ среднее изменение Hb между базовым, в период проверки стабильности, и в период оценки эффективности составило всего $0,19 \pm 1,21$ г/дл. Это положение подтверждает ранее полученные данные о небольших изменениях гемоглобина после перевода больных с других ЭСП на лечение МЭБ [6, 11]. У больных, лечившихся согласно протоколу, уровень гемоглобина между 10,5 и 12,5 г/дл был у 127 пациентов (87,6%) (PP анализ). Похожий результат был показан и в нашей работе, опубликованной ранее [1]. Кроме того, изменение дозы препарата в период оценки эффективности потребовалось всего у 23% (34 пациента), преимущественно в сторону снижения 14,4% (21 пациент).

В представленном исследовании нежелательные явления, связанные непосредственно с препаратом, регистрировались крайне редко. Наиболее часто встречались: тромбоз артерио-венозной фистулы (2,5%) и гипертонзия (4,5%).

Данное исследование было одним из 10, проведенных по одному и тому же протоколу, в разных странах. Единственный параметр, который отличался в этих исследованиях, был целевой уровень гемоглобина: 10-12 г/дл (5 исследований); 10,5-12,5 г/дл (3 исследования) и 11-13 г/дл (2 исследования). В итоге все эти изыскания показали схожие результаты лечения анемии МЭБ 1 раз в мес у пациентов, получающих диализ: стабильный уровень гемоглобина поддерживался у 74-82% больных; колебание Hb от среднего уровня составило $0,44-0,53$ г/дл и средний уровень Hb в фазу оценки результата был $11,2-11,6$ г/дл [13, 14]. Одной из целей данных исследований была оценка влияния уровня N-терминального мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) – предиктора сердечной недостаточности и смертности, на необходимую дозу МЭБ для достижения целевого гемоглобина. Исследования показали, что высокий уровень NT-proBNP коррелирует с высокой дозой МЭБ [4].

Полученные результаты исследования в России подтвердили то положение, что перевод больных со стандартных ЭСП на МЭБ 1 раз в мес эффектив-

но поддерживает уровень гемоглобина в заданных пределах и хорошо переносится.

Настоящее исследование проведено при спонсорской поддержке компании «Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария). Спонсор ознакомлен с текстом публикации. Разрешение на публикацию получено от Шутова Е.В.

Авторы выражают благодарность сотрудникам исследовательских центров, включивших пациентов в исследование:

Колмакова Е.В., Исачкина А.Н., Земченков А.Ю., Ананьева А.О., Вишневицкий К.А. Иванова Л.Ю., Абраменков С.П., Иванова И.П., Балкарова О.В., Рыжова М.Ю., Вацук И. А., Тугушева Ф.А., Зубина И.М., Осипов Л.Е., Марченко Т.В., Петерс Н.Ю., Половинко Е.Н., Гуревич К.Я., Злоказов В.Б., Пионтковская С.А., Пикалова Н.Н., Байдак И.А., Хадикова Н.Г., Синявская Г.С., Лашутин С., Андреева Е.Л., Цыбина А.Л., Столярова С.И., Фелеева С.И., Иванова С.О., Шеина И.А., Андрусев А.М., Титова Н.Л., Горин А.А., Сухарева М.П., Царьков И.К., Бекков Р.Р., Яковлева Т., Ямпольский А.Ф., Еремеева Л.Ф., Бердникова А., Перлин Д.В., Назаров А.В., Серкова В.В., Шило В.Ю.

Литература

1. Шутов Е.В., Лашутин С.В., Колумийцева И.Г., Шувалов Е.В. Лечение анемии метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета у больных, получающих гемодиализ // Клиническая нефрология. 2011. № 2. С.14-19.
2. Culleton BF, Manns BJ, Zhang J. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults // Blood. 2006. Vol. 107 (10). P. 3841–3846.
3. Dellana F, Dicken M, Corre-Rottter. et al. R.C.E.R.A. once-monthly maintains stable hemoglobin (Hb) values in patients (pts) with chronic kidney disease (CKD) on dialysis: a pooled analysis of nine trials conducted in a real-world setting // ASN, Kidney Week. 2011. FR-PO160.
4. Dellanna F, Dickenmann M, Shilo V.Y. et al. Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide (NTproBNP) Concentrations in Patients with End Stage Renal Disease // ASN. Kidney Week. 2012. SA-PO637
5. Evans R.W, Rader B, Manninen D.L. et al. Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group. The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin // JAMA. 1990. Vol. 263 (6). P. 825-830.
6. Filser D, Kleophas W, Dellanna F. et al. Evaluation of maintenance of stable haemoglobin levels in haemodialysis patients converting from epoetin or darbepoetin to monthly intravenous C.E.R.A.: the MIRACEL study // Curr. Med. Res. Opin. 2010. Vol. 26(5). P. 1083-1089.
7. Filser D, Shilo V. Continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) once-monthly maintains stable hemoglobin values in high risk patients with chronic kidney disease on dialysis: an analysis of 10 international trials. // ASN. Kidney Week. 2011.
8. 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. Vol. 81. P. 63-69.
9. Leaf DE, Goldfarb DS. Interpretation and review of health-related quality of life data in CKD patients receiving treatment for anemia // Kidney Int. 2009. Vol. 75. P. 15–24.
10. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, et al. European Best Practice Guidelines Working Group Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure // Nephrol Dial Transplant. 2004. Vol. 19 (suppl 2). P. ii1–ii47.
11. Locatelli F, Mandolfo S, Menegato-Adorati M. et al. Efficacy and safety of once-monthly continuous erythropoietin receptor activator in patients with chronic renal anemia // J. Nephrol. 2013. Vol. 26 (6). P. 1114-1121.
12. Ma J.Z, Ebben J, Xia H. et al. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients // J.Am.Soc. Nephrol. 1999. Vol. 10(3). P. 610-619.
13. Macdougall IC, Eckardt KU. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anemia // Lancet. 2006. Vol. 368. P. 947-953.
14. Macdougall IC, Robson R, Opatrna S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in patients with chronic kidney disease // Clin J Am Soc Nephrol. 2006. Vol. 1. P. 1211-1215.
15. Macdougall IC. CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator): A new erythropoiesis stimulating agent for the treatment of anemia // Curr Hematol Rep. 2005. Vol. 4. P. 436-440.

Дата получения статьи: 02.10.2014

Дата принятия к печати: 30.11.2014