

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»**

НОВАКІВСЬКИЙ ВОЛОДИМИР ВАЛЕРІЙОВИЧ

УДК: 616.61-085.38-073.27:616.155.1-007.1]-08

**ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ
АНЕМІЇ ЕРИТРОПОЕЗ СТИМУЛЮЮЧИМИ ЗАСОБАМИ ТРИВАЛОЇ ДІЇ У
ХВОРИХ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ МЕТОДОМ ГЕМОДІАЛІЗУ**

14.01.37 – нефрологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук.

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

Науковий керівник: доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Степанова Наталя Михайлівна**, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», завідувач відділу нефрології та діалізу.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор **Мартинюк Лілія Петрівна**, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3;

доктор медичних наук, професор **Топчій Іван Іванович**, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої Національної академії медичних наук України», завідувач відділу нефрології.

Захист дисертації відбудеться “_____” _____ 2020 р. о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.565.01 при ДУ "Інститут нефрології НАМН України" за адресою: _____ м. Київ, вул. _____.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці при ДУ "Інститут нефрології НАМН України" за адресою: 04050, м. Київ, вул. Дегтярівська 17В.

Автореферат розісланий “_____” _____ 2019 р.

**Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук
старший науковий співробітник**

М.Б. Величко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Анемія є клінічно важливою складовою еволюції хронічної хвороби нирок (ХХН) [Fishbane S, Spinowitz B., 2018]. Частота анемії зростає зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та сягає 90 % у ХХН VД стадії [Stauffer ME, 2014, Coyne DW et al., 2017, Saran R et al., 2018]. Так, за даними Національного реєстру хворих на ХХН у 2017 році, рівень гемоглобіну (Hb) нижче цільового значення діагностовано у 2816/5365 (52,5 %) пацієнтів, які лікувались методом гемодіалізу (ГД) та у 998/2016 (48,4 %) пацієнтів, які лікувались гемодіафільтрацією (ГДФ) [Kolesnyk MO, 2018].

Основою сучасних протоколів лікування анемії у ГД пацієнтів є застосування еритропоез стимулюючих засобів (ЕСЗ) та внутрішньовенне введення засобів заліза [Levin A, 2006, KDOQI, 2007, KDIGO, 2012]. Але у частини ГД пацієнтів відповідь на лікування ЕСЗ не забезпечує цільовий рівень Hb [Bikbov B, 2017, Saran R, 2018, Kolesnyk MO, 2018]. Термін резистентності до ЕСЗ застосовується у разі неможливості досягти або підтримувати цільовий рівень Hb, використовуючи максимальну дозу 450 Од/кг/тиждень внутрішньовенного введення еритропоетину або 300 Од/кг/тиждень підшкірного введення еритропоетину [KDIGO, 2012]. Проте, критерії резистентності до ЕСЗ тривалої дії (ЕСЗТД), таких як дарбепоетин альфа та метоксиполіетиленгліколь-епоетин бета, залишаються не визначеними.

На сьогодні є доведеним, що резистентність до ЕСЗ є незалежним предиктором кардіоваскулярної та загальної смертності ГД пацієнтів [Okazaki M, 2014, Vae MN, 2015]. Саме тому, набуває актуальності прогнозування резистентності до ЕСЗ, що є складним завданням, адже потребує застосування високовартісних та складних для виконання у повсякденній клінічній практиці діагностичних методик.

Відомими причинами неадекватної відповіді на застосування ЕСЗ є дефіцит заліза і фолатів, інфекція та хронічне запалення, неоплазія, вторинний гіперпаратиреоз, неадекватний діаліз, мієлосупресія, парціальна червоноклітинна аплазія, дисфункція щитоподібної залози та інші [Saudan P, 2006, Gaweda AE, 2010, Alves MT, 2015]. Тим не менш, понад 10 % ГД пацієнтів мають клінічно-значущу резистентність до ЕСЗ, яка не може бути пояснена переліченими причинами [Ogawa T, 2015, Luo J, 2016].

Оксидативний стрес (ОС), механізм дії якого включає виснаження окислювально-відновної здатності зі структурною деформацією мембран еритроцитів та скороченням тривалості їх життя, є невід'ємною складовою анемії [Khalil S, 2016]. Більше того, інтенсивність ОС тісно асоційована з резистентністю до ЕСЗ [Xiao Chun Ling, 2018, Khalil S, 2016]. Проте, незважаючи на широке наукове обговорення, питання впливу застосування ЕСЗ на інтенсивність ОС залишається відкритим.

Гіперактивація симпатичної ланки вегетативної нервової системи (ВНС) відіграє важливу роль у розвитку серцево-судинних подій у ГД пацієнтів (підвищення артеріального тиску, гіпертрофія лівого шлуночку серця, ішемія, тощо) [Roumelioti M-E, 2010, Markus P, 2011, Brunelli S, 2013]. Резистентність до ЕСЗ, у свою чергу, також підвищує ризик розвитку серцево-судинних подій: високі дози

ЕСЗ асоціюються з негативним впливом на артеріальний тиск, ендотелій та систему коагуляції [Provatoroulou S, 2011, Tang W, 2012], що може бути опосередковано токсичним впливом на серцево-судинну систему [Vaziri ND, 2009] та/або активацією оксидативного стресу [Coyne DW, 2017]. Проте дослідження, присвячені визначенню конкретних доз ЕСЗ за яких збільшується ризик несприятливих подій у ГД пацієнтів є поодинокими, не з'ясованим залишається і дозо залежний вплив ЕСЗ на вегетативну регуляцію серцевої діяльності та інтенсивність ОС.

Окремим питанням розглядаються заходи щодо зменшення витрат на лікування анемії у хворих з ХХН V ГД, оскільки застосування ЕСЗ є високовартісним [Akizawa T, 2018, Spinowitz B, 2019]. Одним із можливих підходів до зниження вартості лікування анемії у ГД пацієнтів вважається застосування ЕСЗТД [Schmid H., 2014, Woodland AL, 2017]. Проте, чіткої та сформованої позиції щодо фармако-економічних переваг між ЕСЗТД (тривалий активатор рецепторів еритропоетину (ТАРЕ) або дарбепоетин- α) на сьогодні немає.

Іншим підходом до зменшення витрат на корекцію анемії у діалітичних пацієнтів є використання конвективних методик, зокрема ГДФ, що дозволяє досягти цільового рівня Hb та використовувати меншу дозу ЕСЗ порівняно з ГД хворими [Del Vecchio L., 2016, Pedrini LA, 2019]. Разом з тим, два невеликих рандомізованих клінічних дослідження не продемонстрували достовірної різниці між групами пацієнтів, які лікувались ГД або ГДФ [Ward RA, 2000, Wizemann V, 2000], що залишає це питання остаточно не визначеним. Слід зазначити, що фармако-економічний аналіз застосування ЕСЗТД в умовах фармацевтичного ринку України не проводився.

Таким чином, незважаючи на чисельну кількість наукових досліджень щодо лікування анемії, підтримка адекватного рівня Hb у хворих на ХХН V ГД, є складним і трудомістким завданням. До цього часу не існує єдиної точки зору щодо впливу ГДФ на фармако-економічні показники лікування анемії порівняно з ГД, не задекларовані прості у виконанні предиктори резистентності до ЕСЗ. Крім того, залишається не визначеним питання дозозалежного впливу ЕСЗТД на інтенсивність ОС та варіабельність серцевого ритму (BCP) у ГД пацієнтів. Прогнозування ризику резистентності та визначення оптимальних доз ЕСЗТД дозволять оптимізувати лікування анемії у хворих на ХХН V ГД та знизити економічне навантаження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут нефрології НАМН України»: «Розробити фармако-економічне обґрунтування оптимального лікування анемії у пацієнтів з хронічною хворобою нирок V Д стадії» (№ державної реєстрації НДР 0216U000338) та «Вивчити механізми персистенції анемії у хворих на ХХН V Д стадії» (№ державної реєстрації 0219U000020). Автор є співвиконавцем зазначених НДР.

Мета дослідження: оптимізувати лікування анемії у хворих на ХХН V ГД шляхом створення прогностичної моделі резистентності до ЕСЗТД та визначення їх оптимальних доз.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати ефективність корекції анемії ЕСЗТД у хворих на ХХН V ГД та визначити частоту резистентності протягом підтримуючої фази лікування.

2. Оцінити фармако-економічну ефективність корекції анемії залежно від застосованого ЕСЗТД та діалісної ниркової замісної терапії (ГД або ГДФ).
3. Визначити клініко-лабораторні фактори ризику зниження ефективності лікування анемії у хворих на ХХН V ГД та створити прогностичну модель резистентності до ЕСЗТД.
4. Дослідити дозозалежний вплив ЕСЗТД на інтенсивність ОС, вегетативну регуляцію серцевої діяльності та 3-річний кардіоваскулярний ризик у хворих на ХХН V ГД.
5. Запропонувати алгоритм ідентифікації ГД хворих з ризиком резистентності до ЕСЗТД та оптимізації їх лікування.

Об'єкт дослідження: анемія у хворих на ХХН V ГД стадії.

Предмет дослідження: клінічна та фармако-економічна ефективність застосування ЕСЗТД, рутинні клініко-лабораторні та інструментальні показники, ОС та ВСР.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, інструментальні, фармако-економічні, статистичні.

Клініко-лабораторні методи дослідження включали: опитування, огляд та фізикальне обстеження пацієнтів, вимірювання артеріального тиску, загальний аналіз крові та біохімічний аналіз крові. Крім того визначали електролітний склад крові, концентрацію інтактного паратгормону (іПТГ). Інтенсивність вільнорадикального окислення оцінювали шляхом визначення концентрацій малонового діальдегіду (МДА) в крові та еритроцитах, церулоплазміну (ЦП), трансферину (Тр), сумарної пероксидазної активності еритроцитів (СПА) та SH-груп; визначали активність каталази, осмотичну резистентність еритроцитів та їх перекисну резистентність, проникність еритроцитарних мембран (ПЕМ), відсоток гемолізу.

Інструментальні методи включали біоімпедансну спектрометрію та ехокардіографію з оцінкою ВСР.

Методом фармако-економічного аналізу визначали економічну доцільність застосування різних ЕСЗ у хворих на ХХН V ГД.

Статистичні методи дослідження включали ретроспективний та проспективний аналіз, проведений з використанням програм «MedCalc» та «Statistica-10».

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше створено прогностичну модель резистентності до ТАРЕ у хворих на ХХН V ГД та доведено, що індивідуальними факторами ризику є: $IMT \leq 20,5 \text{ кг/м}^2$, іПТГ сироватки $> 665 \text{ пг/мл}$, концентрація сечовини до діалізу $> 17,6 \text{ ммоль/л}$, об'єм гіпергідратації, розрахований за показником ОН/ЕСW за $ВСМ \geq 16 \%$ та сатурація трансферину $< 41\%$. Наявність у ГД пацієнта будь-яких 3-х з перелічених факторів протягом 3-х років підвищує ризик резистентності до ТАРЕ у 9,7 разів ($p < 0,0001$).

Вперше продемонстровано, що в умовах сучасного фармацевтичного ринку України, застосування ТАРЕ у хворих на ХХН V ГД, порівняно з дарбепоетином- α , дозволяє знизити вартість лікування анемії протягом року на 36%.

Вперше встановлено різноспрямований вплив ТАРЕ та дарбероетину- α на інтенсивність ОС у хворих на ХХН V ГД: лікування ТАРЕ у дозі $\geq 125 \text{ мкг/міс}$ покращує антиоксидантний статус, але разом з тим, призводить до активації ПОЛ,

підвищує гемоліз еритроцитів та проникність їх мембран; лікування дарбепоетином- α знижує інтенсивність пероксидного ушкодження поряд з підвищенням проникності еритроцитарних мембран та зниженням їх осмотичної стійкості.

Вперше продемонстровано, що застосування ТАРЕ у дозі ≥ 50 мкг/міс збільшує проникність мембран еритроцитів (чутливість тесту 85,2%; специфічність 81,8%).

Вперше доведено, що застосування ТАРЕ у дозі ≥ 125 мкг/міс підвищує активність симпатичної ланки регуляції ВНС та асоціюється з високим 3-річним ризиком серцево-судинних подій ($\chi^2 = 47,5$; $p < 0,0001$).

Доповнено наукові дані щодо переваг ГДФ порівняно з ГД та продемонстровано зниження необхідної для досягнення цільового рівня Hb дози ТАРЕ з 60 до 44,8 мкг/міс. і, відповідно, зменшення вартості лікування анемії на 25,3% у ГДФ пацієнтів.

Набула подальшого розвитку ідея впливу лікарських засобів терапії супроводу на ефективність корекції анемії у ХХН V ГД та показано, що застосування амлодипіну призводить до необхідності збільшення дози засобів заліза і ТАРЕ та, навпаки, призначення альфакальцидолу знижує необхідну для лікування анемії дозу ТАРЕ.

Практичне значення одержаних результатів. На основі створеної прогностичної моделі запропоновано алгоритм ідентифікації ГД пацієнтів з високим ризиком резистентності до ЕСЗТД, що дозволить оптимізувати лікування анемії у хворих на ХХН V ГД.

Продемонстровано, що переведення хворих на ХХН V, які отримують підтримуючу терапію ТАРЕ, з лікування ГД на ГДФ сприяє зменшенню дози лікарського засобу та, відповідно, вартості лікування.

Доведено та втілено у клінічну практику необхідність мінімізації дози ТАРЕ та оптимізації терапії супроводу у хворих на ХХН V ГД.

Впровадження в практику результатів дослідження. Результати дисертаційного дослідження впроваджені у лікувально-діагностичний процес відділення нефрології та діалізу ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (м. Київ), КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу», Медичних центрах ТОВ «Фрезеніус Медикал Кер Україна у м. Черкаси та Чернігів, відділенні гемодіалізу Сумської обласної лікарні, відділенні гемодіалізу КП «Криворізької міської клінічної лікарні №2» ДОР», КНП «Одеський Обласний центр нефрології та діалізу» ООР», відділення хронічного гемодіалізу ДЗ СМСЧ №1 м. Енергодар.

Особистий внесок здобувача. Ідею дисертаційного дослідження запропоновано директором ДУ «Інститут нефрології НАМН України», чл-кор НАМН України, проф. М. О. Колесником. Разом з науковим керівником створено методологічну основу роботи, розроблено дизайн дослідження, визначено його мету та завдання. Здобувачем самостійно проведено аналіз наукової літератури з обраної проблеми, сформовані бази даних ретроспективної та проспективної частин дослідження, виконано статистичну обробку отриманих результатів, сформульовано основні положення роботи, висновки та практичні рекомендації. Автор самостійно написав та оформив текст дисертації, підготував рукопис до друку.

Автор висловлює щирю подяку співробітникам лабораторії біохімії ДУ "Інститут нефрології НАМН України" під керівництвом д.біол.н. Король Л.В. за допомогу у проведенні біохімічних досліджень.

У наукових роботах, опублікованих у співавторстві, наукові ідеї належать автору, самостійно виконано обстеження та лікування пацієнтів, статистичну обробку отриманих результатів та підготовку публікацій до друку. Дисертант самостійно підготував низку доповідей на наукових конференціях. Авторські права дисертанта захищені патентом України на корисну модель.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи були представлені на 16 національних та міжнародних науково-практичних конференціях: III міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (м. Київ, 2014), науково-практичній конференції «Актуальні питання нефрології» (м. Чернігів, 2015), науково-практичній конференції «Нефрологія та діаліз: up to date» (м. Чернівці, 2015), World Congress of Nephrology (Cape Town, South Africa, 2015), науково-практичній конференції «Паліативна нефрологія» (м. Кам'янець-Подільський, 2016), науково-практичній конференції «Діабет та нирки: up to date» (м. Тернопіль, 2016), V з'їзді нефрологів України (м. Вінниця, 2017), міжнародній науково-практичній конференції (м. Львів, 2017), VII міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (м. Київ, 2018), the 55th ERA-EDTA Congress (Copenhagen, Denmark, 2018), науково-практичній конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Дніпро, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики» (Харків, 2018), науково-практичній конференції «Проблемні питання практичної нефрології: up to date» (м. Одеса, 2018), ювілейній науково-практичній конференції «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» (м. Харків, 2018), 56th ERA-EDTA Congress (Budapest, Hungary, 2019), міжнародній науково-практичній конференції «Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини» (м. Львів, 2019).

Публікації. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 17 наукових робіт, серед яких: 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 1 стаття опублікована у фаховому виданні, включеному до міжнародної наукометричної бази Web of Science, 10 тез доповідей науково-практичних конференцій (2 містяться у міжнародних наукометричних базах Science Direct, Web of Science); одержано 1 деклараційний патент на корисну модель.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 185 сторінках тексту і складається зі вступу, 5 розділів (у тому числі огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділи власних досліджень), аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 240 найменувань (11 кирилицею і 229 латиницею). Роботу ілюстровано 35 таблицями та 49 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Матеріали та методи дослідження. В основу роботи покладені результати багатоцентрового дослідження, проведеного в умовах Медичних центрів ТОВ "Фрезеніус Медикал Кер Україна" у м. Черкаси та у м. Чернігів, ДУ «Інститут нефрології НАМН України» та комунального некомерційного підприємства «Одеський обласний центр нефрології та діалізу Одеської обласної ради» з 2012 по 2018 роки.

Методологія дослідження складалась з 2 основних частин: ретроспективної та проспективної. Ретроспективно було визначено клініко-лабораторні фактори ризику зниження ефективності корекції анемії у пацієнтів з ХХН V ГД ст. та оцінено фармако-економічну ефективність корекції анемії залежно від застосованого ЕСЗТД. За допомогою другої, проспективної частини дослідження, проведено пошук шляхів підвищення ефективності та оптимізації лікування анемії у хворих на ХХН V ГД ст.

Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Під час виконання роботи дотримані принципи біоетики та законодавчих норм та вимог щодо проведення біомедичних досліджень. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

В роботі використано класифікацію хвороб сечової системи для нефрологічної практики, яка прийнята та затверджена III національним з'їздом нефрологів України (м. Луганськ, 14-16 жовтня 2009 р.) та класифікацію віку ВООЗ (2016).

Ретроспективний аналіз проведений із залученням архівних медичних даних 379 пацієнтів з ХХН V Д стадії, які лікувались методами ГД або ГДФ у 4 діалітичних центрах України. Критеріями включення у дослідження були: вік ≥ 18 років; лікування ГД/ГДФ тричі на тиждень з тією ж самою прескрипцією щонайменше 6 місяців; $Kt/V \geq 1,4$; задокументований рівень гемоглобіну після призначення антигіпертензивних лікарських засобів (АГЛЗ); безперервне підшкірне введення ТАРЕ у підтримуючій дозі не менше 12 тижнів; адекватний статус обміну заліза, який визначали за рівнем феритину сироватки крові (≥ 200 нг/мл) та насичення трансферину ($\geq 20\%$); регулярний прийом тих самих АГЛЗ щонайменш 3 місяці до включення у дослідження. Критерії виключення: інфекційні ускладнення або інші стани, які можуть впливати на рівень гемоглобіну (активні системні захворювання, злякисні новоутворення, цироз печінки, шлунково-кишкові кровотечі); анемія, обумовлена хіміотерапією або хірургічним втручанням; використання тимчасового судинного доступу; переливання крові; вагітність.

Досліджувана група склала 237 хворих, які повністю відповідали критеріям включення / виключення. Серед включених до аналізу 237 ГД пацієнтів було 108 (45,6 %) жінок та 129 (54,4 %) чоловіків ($\chi^2 = 1,8$; $p = 0,18$), з середнім віком 54 [41-62,5] років. Медіана тривалості діалітичної терапії на момент включення у дослідження склала 81 [46-111,5] місяць.

З метою визначення фармако-економічної ефективності корекції анемії залежно від призначеного ЕСЗТД нами був проведений розрахунок витрат на лікування анемії ЕСЗТД (метоксиполіетиленгліколь-епоетин бета, «Hoffmann La-Roche»,

Швейцарія vs дарбепоетин альфа, «Amgen Europe BV», Нідерланди) на підставі ретроспективного аналізу даних 53 хворих на ХХН V ГД, віком від 18 до 75 років, які отримували підтримуючу дозу ЕСЗТД та лікувались ГД/ГДФ не менше 6 місяців.

До проспективної частини дослідження включено 137 пацієнтів з ХХН V Д ст., які лікувались ГД/ГДФ в умовах Медичних центрів ТОВ "Фрезеніус Медикал Кер Україна" у м. Черкаси та у м. Чернігів, ДУ «Інститут нефрології НАМН України» та комунального некомерційного підприємства «Одеський обласний центр нефрології та діалізу Одеської обласної ради» з 2012 по 2018 роки. Контрольну групу склали 30 умовно-здорових осіб, порівняних за віком та статтю.

Критерії включення/виключення з проспективної частини дослідження відповідали таким у ретроспективній частині. Дизайн проспективної частини дослідження подано на рис. 1.

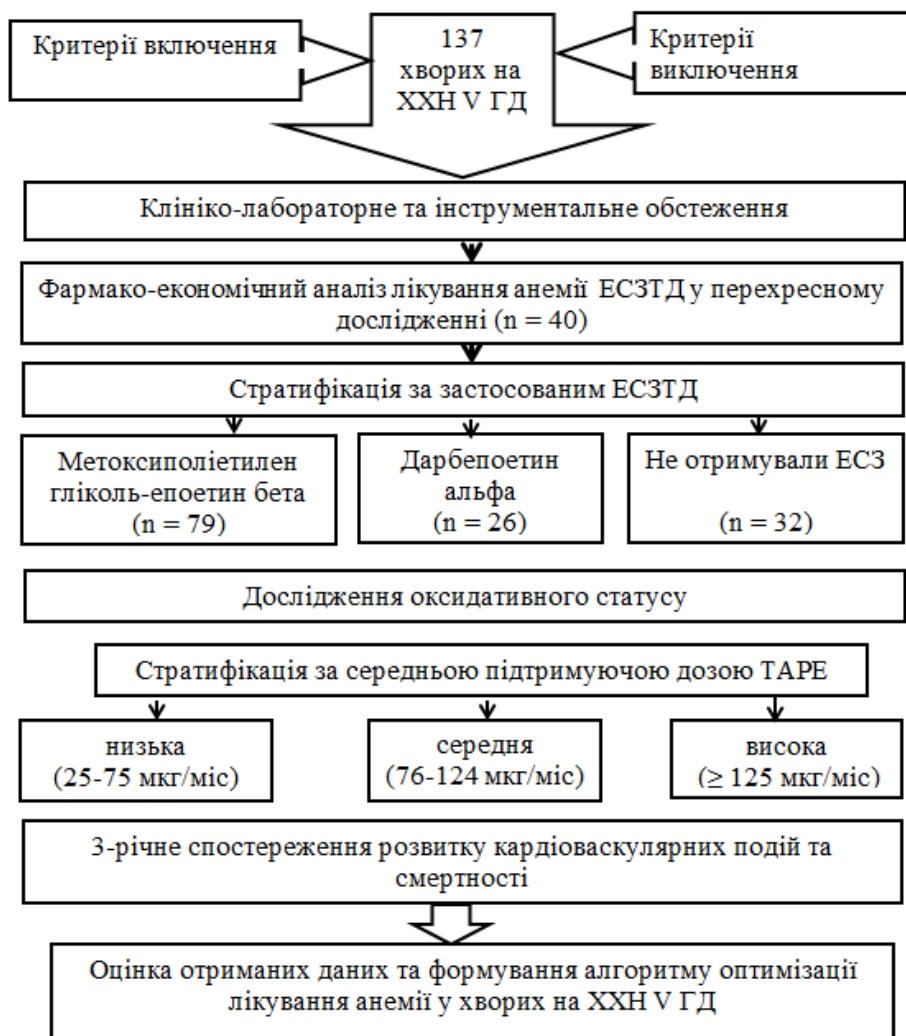


Рис. 1. Дизайн проспективної частини дослідження.

Серед обстежених пацієнтів було 75/137 (55 %) чоловіків та 62/137 (45 %) жінок. Вік хворих коливався від 24 до 78 років та у середньому становив $51,3 \pm 14$ років. Медіана тривалості діалітичної терапії до включення пацієнтів у дослідження склала 85 [85-123] місяців. Більшість пацієнтів 119/137 (87 %) до переведення на ГДФ, отримували лікування ГД.

За призначенням ЕСЗ обстежені пацієнти розподілялись наступним чином: 79 (58 %) отримували ТАРЕ, 26 (19 %) лікувались за допомогою дарбепоетину- α , 32 (23 %) пацієнти не отримували ЕСЗ.

Першим етапом проспективного дослідження було визначення фармако-економічної ефективності ТАРЕ в динаміці переведення хворого на ХХН VД стадії з лікування ГД на ГДФ. З цією метою нами було виконано перехресне дослідження за участю 40 пацієнтів, які лікувались у діалізному центрі ТОВ «Фрезеніус Медикал Кер Україна» у місті Черкаси з 2012 по 2014 роки. ДНЗТ містила 2 періоди: 1-й лікування ГД, 2-й – ГДФ. ГД проводили з використанням апаратів 4008S з використанням діалізаторів FX classix (FX 50, FX 60, FX80 Німеччина) і бікарбонатного діалізуючого розчину. Для ГДФ використовували апарати 4008S Fresenius з блоками гемодіафільтрації online (FX 50, FX 60, FX80 Fresenius, Німеччина).

Економічна доцільність використання ЕСЗТД у хворих з ХХН V ГД оцінена за допомогою моделювання та фармако-економічного методу мінімізації витрат (cost-minimization analysis – CMA). Розрахунок мінімізації витрат проводився за формулою: $CMR = DC1 - DC2$, де CMR є показником різниці витрат (коефіцієнт мінімізації витрат); DC1 – витрати на лікування дарбепоетином альфа; DC2 – витрати на лікування метоксиполіетиленгліколь-епоетин бета. Моделювання вартості 1 року лікування анемії у хворих ХХН V ГД і пацієнтів, які раніше не отримували лікування ЕСЗ здійснено на основі існуючих інструкцій щодо їх застосування. Спектр реальних витрат на підтримуючу терапію розрахований за результатами ретроспективного аналізу даних 53 пацієнтів.

З метою визначення впливу ТАРЕ на вегетативну регуляцію серцевої діяльності, 105 пацієнтів було розподілено на 2 групи: I група (n = 73) отримувала метоксиполіетилен гліколь-епоетин бета, як мінімум 6 місяців до включення у дослідження, пацієтам II групи (n = 32) ТАРЕ не призначався протягом щонайменше 6 місяців. За віком, статтю та клінічною характеристикою включені у дослідження пацієнти обох груп не відрізнялись. Дослідження ВСР здійснювали згідно стандартів Робочої групи Європейського Кардіологічного Товариства і Північно-Американського товариства стимуляції і електрофізіології на багатофункціональному комплексі для нейрофізіологічних досліджень Нейрон-Спектр-4/ВП, програма аналізу «Полі-спектр».

Показники ОС визначали у 137 ГД хворих та 30 умовно-здорових донорів, які склали контрольну групу. Визначали вміст МДА у сироватці крові та еритроцитах; в сироватці крові досліджували концентрацію ЦП, Тр і SH-груп. Паралельно визначали осмотичну резистентність еритроцитів уніфікованим методом в модифікації Л.І. Ідельсона та їх перекисну резистентність, ПЕМ та підраховували відсоток гемолізу. На основі отриманих даних розраховували індекс оксидативного стресу (ІОС).

Рутинне клініко-лабораторне обстеження включало загальний та біохімічний аналізи крові. Щомісячно визначали вміст глюкози, альбуміну, електролітів сироватки (Ca, K, Na, P), С-реактивного протеїну крові (СРП), паратгормону (іПТГ), показники обміну заліза (рівень сироваткового феритину, % насичення трансферину залізом) та ліпідного спектру крові. Суха вага визначалась за допомогою

біоімпедансної спектроскопії (BCM®, FMC®) 1 раз на 12 тижнів та корегувалась клінічно. Крім того, кожен діаліз визначали $spKt/V$ за допомогою ОСМ монітора, а також 1 раз на місяць двохпуловий Kt/V за Daugirdas ($DPVV Kt/V$).

Лікування анемії здійснювали згідно уніфікованого клінічного протоколу вторинної та третинної медичної допомоги: «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії з анемією», затвердженого наказом МОЗ України № 89 від 11.02.2016 року. Для корекції дефіциту заліза використовували заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу внутрішньовенно під контролем насичення трансферину та рівня сироваткового феритину.

Індекс резистентності до еритропоєтину (ІРЕ) розраховували за формулою: $IRE = \text{середня доза ТАРЕ (мкг/міс)} / (\text{суху вагу тіла (кг)} \times \text{середній рівень Hb на місяць (г/дл)})$. Розраховували середнє значення ІРЕ/рік. Значення ІРЕ були розподілені за квантилями та вважалися високими за перевищення верхнього квантилю, оскільки розрахована медіана ІРЕ була нижчою, ніж описана у літературі.

Період спостереження склав 3 роки. Кінцевими точками нашого дослідження були: 1) зміна ІРЕ; 2) серцево-судинні події: госпіталізація через нестабільну або стабільну стенокардію, нефатальний інфаркт міокарда, інсульт або транзиторна ішемічна атака, вперше діагностовано серцева недостатність, у тому числі й некомпенсована; 3) загальна смертність від усіх причин.

У якості предикторів розвитку резистентності до ТАРЕ розглядали вихідний рівень показників ВСР та гідратаційного статусу, демографічні, клінічні, лабораторні та дані пацієнтів, співвідносячи їх з дозою ТАРЕ: низькою (25-75 мкг/міс), середньою (76-124 мкг/міс) та високою (≥ 125 мкг/міс).

Статистичну обробку отриманих результатів проведено на персональному комп'ютері за допомогою програм «Statistica 10» та «MedCalc» з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова (dK-S). За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (M) та середнє квадратичне відхилення (SD); для їх порівняння використовували критерій Ст'юдента (kS). За невідповідності закону нормального розподілу для опису ознаки застосовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах [Q25-Q75]; для порівняння застосовували непараметричний (U-критерій) Манна-Уїтні. Відмінність частот у групах парних спостережень порівнювали за допомогою критерію χ^2 МакНемару. Багатофакторний аналіз із застосуванням бінарної логістичної регресії був використаний для визначення факторів ризику резистентності до ЕСЗ. За допомогою ROC аналізу розраховували cut-off значення показників.

Аналіз розподілу рівня Hb залежно від застосованих АГЛЗ в динаміці лікування ГД здійснювали за методом Кохрана-Мантела-Гензеля. Оцінку гіперактивації симпатичної лаки ВНС залежно від дози ТАРЕ проведено з використанням пробіт-регресії. Лінійна залежність досліджуваних показників продемонстрована у вигляді регресійної прямої з 95 % довірчим інтервалом (CI).

Кореляційний аналіз проводили за непараметричним критерієм Спірмена (ρ).

Криві виживання будували за методом Каплан-Мейера з розрахунком відношення ризиків (HR) подій протягом 36 місяців. Порівняння оцінювали за допомогою лог-рангового критерію. Відношення шансів (OR) і 95% довірчі

інтервали (CI) розраховували з використанням логістичної регресії. Ризики були скореговані з урахуванням віку пацієнтів та статі.

Прогностичне значення застосування доз ТАРЕ для розвитку подій оцінювали за допомогою багатофакторного регресійного аналізу (пропорційних моделей ризику Кокса). Розраховували лог-правдоподібність моделі, його стандартну похибку ($b \pm SE$) та індекс Вальда (Wald).

Результати досліджень та їх обговорення. Ретроспективний аналіз даних продемонстрував досягнення цільового рівня Hb (≥ 110 г/л) у 101 (42,6 %) пацієнта, 89 (37,5 %) хворих мали рівень Hb у межах 100-109 г/л, Hb < 99 г/л діагностовано у 47 (19,8 %) пацієнтів. Через 3 місяці лікування підтримуючою дозою ТАРЕ ІРЕ варіював від 0 до 0,27 та у середньому склав 0,07 [0,05-0,1] (мкг/міс)/кг/(г/дл).

Фармако-економічний аналіз продемонстрував, що лікування ТАРЕ дешевше у порівнянні з лікуванням дарбепоетином- α . Залежно від варіанту закупівлі ЕСЗ показник мінімізації витрат (CMR) після заміни дарбепоєтину- α на ТАРЕ коливався від 20987,5 грн до 57518,3 грн на одного пацієнта в рік. Тобто, у разі використання рекомендованих доз ЕСЗТД застосування ТАРЕ дозволяло знизити витрати на лікування мінімум на 36% порівняно з дарбепоетином- α .

Резистентність до ТАРЕ визначалась протягом усіх місяців аналізу з частотою від 9,7 до 40,5 %. Середній ІРЕ, розрахований за перший місяць підтримуючої фази лікування становив 0,05 [0,02-0,09] та коливався від 0 до 0,27 протягом наступних 3 місяців. 58/237 хворих мали ІРЕ вищий за 75 % квартиль ($\geq 0,1$ мкг/міс/кг/г/дл) та були визначені нами як резистентні до ТАРЕ.

За результатами статистичної прогностичної моделі визначено вплив ІМТ, гіпергідратації, сечовини сироватки до діалізу, іПТГ та сатурації трансферину на резистентність до ТАРЕ (коефіцієнт моделі $\chi^2 = 28,8$; $p < 0,0001$). Решта показників були виключені з моделі. Порогові значення (cut-off) включених до статистичної моделі показників представлено у табл. 1.

Таблиця 1

Прогностична ефективність включених до статистичної моделі предикторів резистентності до ТАРЕ у ГД пацієнтів

Показники прогностичної ефективності	ІМТ	Гіпергідратація	іПТГ	Сатурація трансферину	Ur до діалізу
Площа під ROC кривою	0,62 \pm 0,05	0,58	0,64 \pm 0,06	0,66 \pm 0,04	0,65 \pm 0,04
95% ДІ	0,53-0,7	0,52-0,64	0,53-0,73	0,58-0,73	0,57-0,73
Z-тест	2,4	2,07	2,3	3,5	3,4
p	0,01	0,039	0,02	0,0005	0,0008
Індекс Юдена	0,27	0,21	0,3	0,3	0,27
Порогове значення показника (cut-off)	$\leq 20,5$ кг/м ²	≥ 16 %	> 665 пг/мл	< 41 %	$> 17,6$ ммоль/л
Чутливість	36,2%	40%	51,3%	79%	79,4%
Специфічність	90%	81%	78,4%	50,5%	48%

Аналіз середнього рівня Нв, стратифікованого за прийомом АГЛЗ в динаміці лікування ГД продемонстрував достовірний вплив прийому ІАПФ ($F = 3,97$; $p = 0,048$) та амлодипіну ($F = 6,9$; $p = 0,01$) на ефективність корекції анемії.

Для досягнення цільового рівня Нв у пацієнтів групи амлодипіну залізовмісні засоби використовувались у середній дозі 200 [100-400] проти 50 [0-200] мг/міс у пацієнтів, які не отримували амлодипін ($p = 0,002$). Середня доза ТАРЕ склала 85 [70-100] проти 50 [50-75] мкг/місяць, відповідно ($p = 0,02$). Ризик недосягнення цільового рівня Нв у ГД-пацієнтів збільшувався у 2,7 разів, тоді як ризик необхідності додаткового призначення засобів заліза у 3,6 разів, ніж за застосування інших АГЛЗ: $HR = 2,7$ (95 % CI 1,5; 4,7) та $HR = 3,6$ (95 % CI 1,23; 10,7), відповідно. Відношення шансів необхідності призначення ТАРЕ у ГД-пацієнтів, які отримували амлодипін був у 5 разів вищий, ніж за використання інших АГЛЗ: $OR = 5,2$; 95% CI (1,2-24,4), $p = 0,03$. $RR = 1,3$ 95% CI (1,08-1,6), $p = 0,006$.

Порівняльний аналіз рівня Нв залежно від прийому альфакальцидолу засвідчив статистично значущо нижчу підтримуючу дозу ТАРЕ у пацієнтів, які отримували альфакальцидол 46,1 [23,7-68,6] проти 63,9 [50,1-78,8] мкг/міс, відповідно ($p < 0,0001$). Крім того, протягом року лікування цільового рівню Нв (110 г/л) було досягнуто у 31/41 (75,6 %) пацієнтів групи альфакальцидолу та 58/64 (90,6 %) хворих групи порівняння ($\chi^2 = 4,3$; $p = 0,03$) (відношення шансів: 2,2 (95 % DI 1,4; 6,0) $p = 0,003$).

За результатами проспективного аналізу фармако-економічної ефективності корекції анемії залежно від застосованого ЕСЗТД та ДНЗТ (ГД або ГДФ) визначено, що середня доза ТАРЕ для досягнення цільового рівня Нв у ГДФ пацієнтів склала $196,15 \pm 24,98$ мкг/міс ($2,9 \pm 0,48$ мкг/кг), у ГД пацієнтів та $242,3 \pm 40,37$ мкг/міс ($3,95 \pm 0,81$ мкг/кг). Порівняння дози ТАРЕ в динаміці перших 6 місяців підтримуючої фази лікування анемії в групах ГД та ГДФ виявило достовірно значущу різницю на третьому та четвертому місяцях лікування, хоча чотири місяці з шести спостерігалась тенденція до використання більшої дози ТАРЕ у групі ГД пацієнтів.

Переведення хворих з лікування ГД на ГДФ достовірно знижувало щомісячну підтримуючу дозу ТАРЕ: 60,0 [50,0-79,6] проти 44,8 [16,7-71,9] мкг/міс ($p = 0,002$) і, відповідно, вартість лікування: 1500 [1250-1989,6] проти 1119,8 [416-1796,9] грн/міс ($p = 0,002$). Крім того, лікування ГДФ достовірно підвищувало рівні $DPVV$ Kt/V ($p = 0,04$) та альбуміну крові ($p = 0,04$). Решта клініко-лабораторних показників залишились незмінними.

Серед залучених до проспективної частини дослідження ГД пацієнтів 105/137 (76,6 %) отримували лікування ЕСЗТД, 32/137 (23,4 %) мали нормальний рівень Нв та не використовували ЕСЗТД. Через 6 місяців підтримуючої дози антианемічного лікування середній рівень Нв становив 113 [106-119] г/л. Досягнення цільового рівня Нв (≥ 110 г/л) констатовано у 61/105 (58,1 %) пацієнта, 33/105 (31,4 %) хворих мали рівень Нв у межах 100-109 г/л, Нв < 99 г/л діагностовано у 11/105 (10,5 %) пацієнтів.

ІРЕ варіював від 0,01 до 0,21 та у середньому склав 0,06 [0,02-0,08] (мкг/міс)/кг/(г/дл). 21/105 (20 %) хворих мали $IPE \geq 0,08$ мкг/міс/кг/(г/дл) та були визначені нами як резистентні до ТАРЕ.

Логістичний регресійний аналіз підтвердив асоціацію усіх визначених у ретроспективному спостереженні факторів ризику резистентності до ЕСЗТД. Так, наявність у ГД пацієнтів гіпергідратації більш ніж удвічі підвищувала ризик резистентності до ЕСЗТД, зниження маси тіла $\leq 20,5$ кг/м² майже у 7 разів, підвищення іПТГ понад 665 пг/мл у 1,6 рази, сатурація трансферину $< 41\%$ у 2 рази. Відношення шансів розвитку резистентності до ЕСЗТД у разі застосування амлодипіну збільшувалось у 1,8 разів, за призначення альфакальцидолу зменшувалось у 0,5 разів (рис. 2).

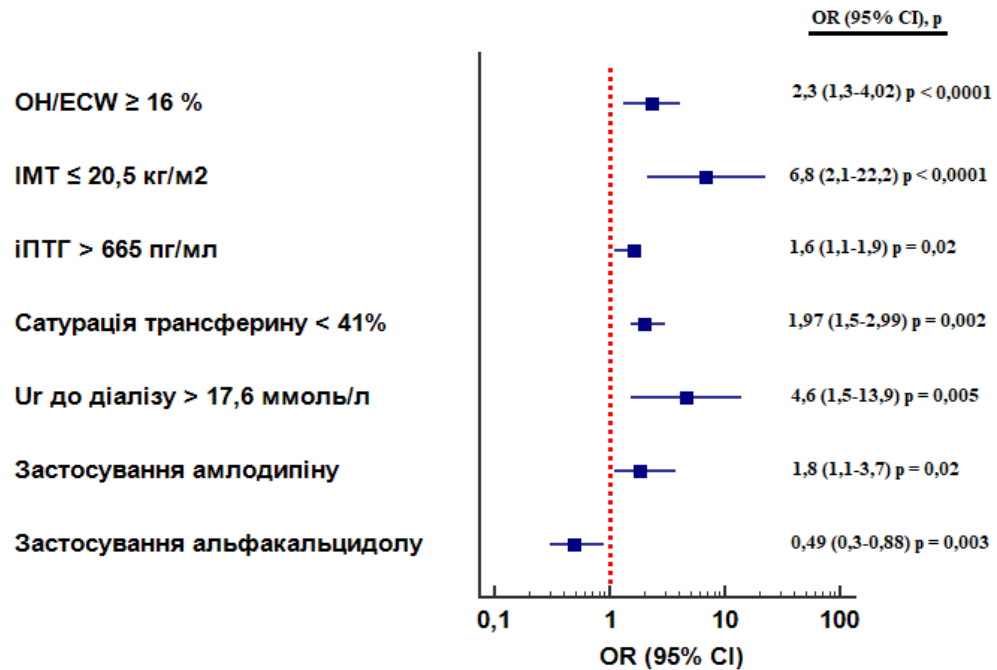


Рис. 2. Відношення шансів для перемінних, асоційованих зі збільшенням ризику резистентності до ЕСЗТД у ГД пацієнтів.

За даними проспективного спостереження визначено, що за наявності 1-2 факторів, імовірність розвитку резистентності до ЕСЗТД через 3 роки лікування ГД збільшується майже утричі, у разі діагностики більше трьох факторів – майже у 10 разів (рис. 3).

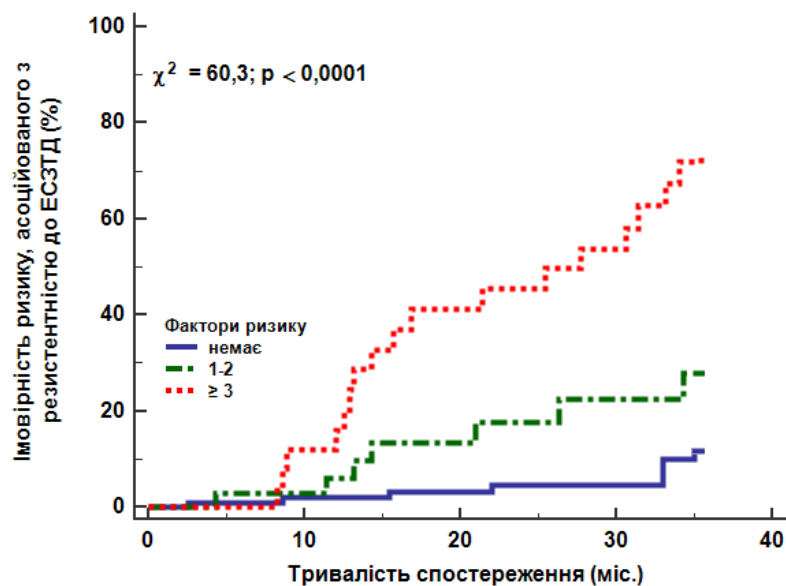


Рис. 3. Кумулятивна імовірність ризику, асоційованого з розвитком резистентності до ЕСЗТД протягом 3-х років спостереження.

Наступним етапом нашої роботи було визначення взаємозв'язку рівня Hb з інтенсивністю оксидативних процесів. Встановлено статистично значуще підвищення ІОС у пацієнтів з рівнем Hb <110 г/л порівняно з ≥ 110 г/л: 3,98 [3,5-5,4] vs 6,06 [4,9-7,2], $p = 0,02$. Кореляційний аналіз виявив прямий зв'язок між змінами рівнів Hb та показниками перекисної ($r = 0,552$, $p = 0,03$) й осмотичної ($r = 0,326$, $p = 0,042$) резистентності еритроцитів та зворотній зв'язок з активністю каталази ($r = -0,632$, $p = 0,02$). Аналогічну залежність визначено під час аналізу кількості еритроцитів та гематокриту з показниками перекисної ($r = 0,476$ та $r = 0,471$, $p = 0,032$) і осмотичної ($r = 0,493$ та $r = 0,470$, $p = 0,03$) резистентності еритроцитів та з активністю каталази в сироватці крові ($r = -0,517$ та $r = -0,435$, $p = 0,036$), відповідно.

Для подальшого аналізу пацієнти були стратифіковані за найнижчим та найвищим квантилями ($\leq 25\%$ та $\geq 75\%$) середньої використаної дози ТАРЕ, яка у підтримуючій фазі лікування склала 100 [50-125] мкг/міс. Оцінка параметрів ОС продемонструвала неоднорідні результати. Так, нами визначено достовірно вищі концентрації ЦП ($p = 0,007$) та ТР ($p = 0,0003$) у пацієнтів, які отримували високі дози ТАРЕ. Однак, результати нашого дослідження продемонстрували не тільки позитивний антиоксидантний ефект високих доз ТАРЕ у ГД пацієнтів. Виявлено статистично значуще більший відсоток гемолізу ($p = 0,03$) та ПЕМ ($p < 0,0001$) у пацієнтів, які лікувались ТАРЕ у дозі ≥ 125 мкг/міс порівняно з хворими, які отримували ТАРЕ у дозі ≤ 50 мкг/міс. Проте концентрація МДА, як у сироватці крові, так і у еритроцитах, не мала статистично значущої різниці. Кореляційний аналіз засвідчив прямий зв'язок між відсотком гемолізу й сатурацією трансферину ($r = 0,43$, $p = 0,008$) та зворотний зв'язок між рівнем СПА та ПЕМ ($r = -0,4$; $p = 0,01$).

Використовуючи пробіт-регресійну модель, нами встановлено дозозалежний ефект ТАРЕ на рівень ПЕМ: $\chi^2 = 21$; $p = < 0,0001$. Визначено, що застосування ТАРЕ, навіть у мінімальній дозі (≥ 50 мкг/міс) достовірно збільшує ризик ПЕМ: площа під ROC кривою 0,85; $p < 0,000$; чутливість тесту 85,2%; специфічність 81,8%.

Аналіз ВСР продемонстрував достовірне зниження показників SDNN та RMSSD, які відображають фонове зниження інтегрального впливу вегетативних механізмів регуляції на синусовий ритм і парасимпатичну активність у разі застосування ТАРЕ. Сумарний ефект вегетативної регуляції кровообігу, який характеризує показник CV, був достовірно зниженим у хворих групи ТАРЕ порівняно з показниками контролю ($p = 0,0015$) та даними пацієнтів, які не отримували ЕСЗТД ($p = 0,0001$). Статистично значуще підвищення коефіцієнту LF/HF, як порівняно з умовно-здоровими донорами ($p < 0,0001$), так і з даними хворих, які не отримували ТАРЕ ($p = 0,006$), також завідчив переважання симпатичного тону над парасимпатичним.

Більше того, нами встановлено дозо залежний вплив ТАРЕ на рівень відносної активності симпатичної ланки регуляції ВНС за показником VLF: коефіцієнт регресійної моделі $b = 0,007 \pm 0,003$; Wald = 3,87; $\chi^2 = 3,9$; $p = 0,04$.

Наступним етапом нашої роботи був аналіз впливу вихідного стану ВНС та дози ТАРЕ на розвиток не фатальних кардіоваскулярних подій у ГДФ пацієнтів.

За даними 3-річного спостереження зареєстровано 17/105 (16,2 %) нефатальних кардіоваскулярних подій, серед яких 5 (29,4 %) гострих порушень мозкового кровообігу/транзиторних ішемічних атак, 5 (29,4 %) вперше діагностованої ішемічної хвороби серця, 4 (23,5 %) інфаркта міокарду та 3 (27%) серцевої недостатності, у тому числі й декомпенсованої.

Встановлено, що ризик виникнення кардіоваскулярних подій достовірно залежав від активності симпатичної ланки ВНС за показником VLF. Так, у пацієнтів зі значенням VLF понад 32 % (відповідно до середніх показників фонового запису ВСР умовно-здорових волонтерів) спостерігалась статистично значущо вища частота серцево-судинних подій протягом усього періоду лікування; найвищий ризик констатовано з 35 по 70 місяці лікування ГДФ: $\chi^2 = 4,1$; $p = 0,04$.

За допомогою багатofакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Коксу встановлено вплив високої дози ТАРЕ (≥ 125 мкг/міс) на розвиток серцево-судинних подій ($b = 0,99 \pm 0,31$; Wald = 10; $\chi^2 = 10,9$; $p = 0,001$) (рис. 4).

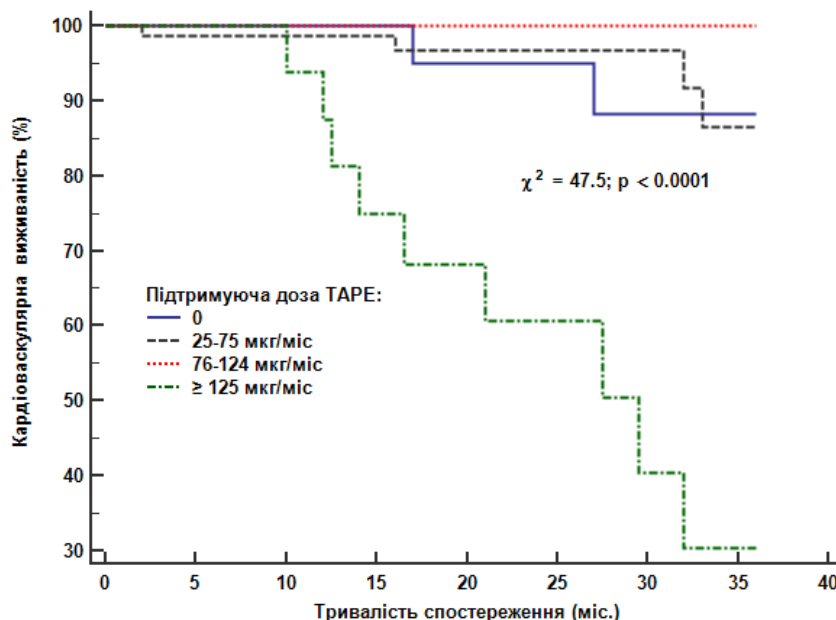


Рис. 4. 3-річна кардіоваскулярна виживаність залежно від застосованої підтримуючої дози ТАРЕ для лікування анемії у ГДФ пацієнтів.

Відношення шансів розвитку нефатальних кардіоваскулярних подій у разі застосування ТАРЕ у дозі ≥ 125 мкг/міс є у 37 разів вищим, ніж за використання низьких та середніх доз ТАРЕ: OR = 37,2 (95 % CI 9,97-138,4), $\chi^2 = 32,2$; $p < 0,0001$.

Продемонстровані у ретроспективному дослідженні та відтворені у проспективному спостереженні дані щодо фармакоeкономічних переваг як лікування ГДФ у порівнянні з ГД, так і застосування ТАРЕ, у порівнянні з дарбепоетином- α , а також визначені нами фактори ризику, дозволили запропонувати алгоритм ідентифікації ГД пацієнтів з високим ризиком резистентності до ЕСЗТД та оптимізувати їх лікування (рис. 5).

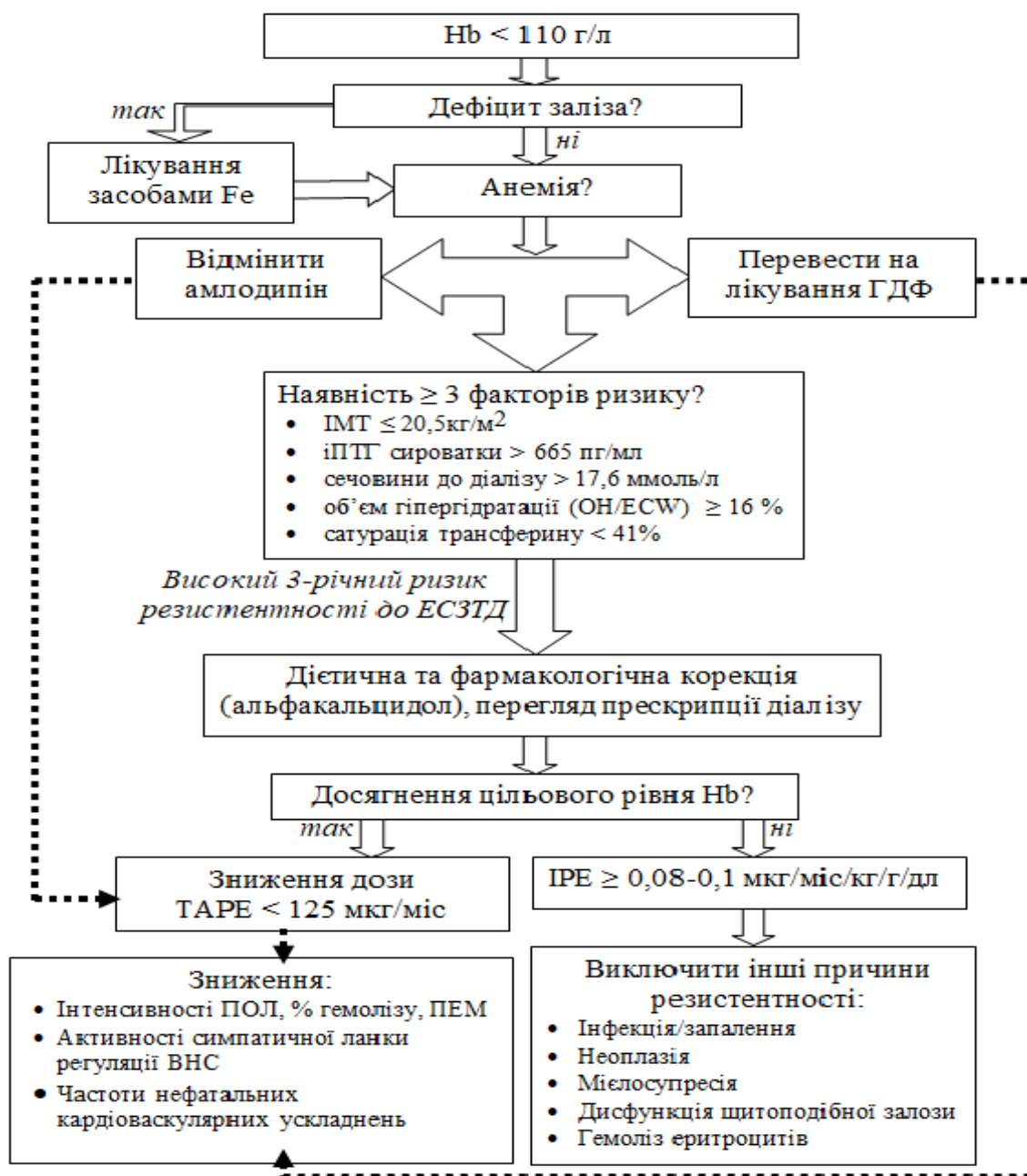


Рис. 5. Алгоритм ідентифікації ГД хворих з ризиком резистентності до ЕСЗТД та оптимізації їх лікування.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі сформульовано теоретичне узагальнення та практичне розв'язання актуального завдання нефрології: оптимізувати лікування анемії у хворих на ХХН V ГД шляхом створення прогностичної моделі резистентності до ЕСЗТД та визначення їх оптимальних доз.

1. Резистентність до ЕСЗТД у хворих на ХХН V ГД визначається протягом усього періоду підтримуючої фази лікування анемії з частотою від 9,7% до 40,5 %; 24,5% ГД хворих мають IPE $\geq 0,1$ мкг/міс/кг/г/дл.
2. В умовах сучасного фармацевтичного ринку України, застосування TARE, порівняно з дарбепоетином- α , дозволяє знизити вартість лікування анемії у хворих на ХХН V ГД на 36%.

3. Переведення хворих, які отримують терапію ТАРЕ, з ГД на ГДФ сприяє зменшенню підтримуючої дози з 60 до 44,8 мкг/міс та знижує вартість лікування на 25,3 %.
4. Індивідуальними факторами ризику резистентності до ТАРЕ у хворих на ХХН V ГД є: ІМТ $\leq 20,5$ кг/м², іПТГ сироватки > 665 пг/мл, концентрація сечовини до діалізу $> 17,6$ ммоль/л, об'єм гіпергідратації, розрахований за показником ОН/ЕСW (ВСМ) ≥ 16 % та сатурація трансферину < 41 %. За наявності будь-яких 3-х з них ризик резистентності протягом 3-х років зростає у 9,7 разів ($p < 0,0001$).
5. Призначення амлодипіну ГД пацієнтам, порівняно з іншими АГЛЗ, у 3,9 разів збільшує необхідність застосування засобів заліза: OR = 3,9; 95% CI (1,27-12,06), $p = 0,002$ та у 5 разів необхідність призначення ТАРЕ: OR = 5,2; 95% CI (1,2-24,4), $p = 0,03$.
6. Корекція іПТГ за допомогою альфакальцидолу у ГД пацієнтів статистично значуще знижує необхідну для лікування анемії дозу ТАРЕ ($p < 0,0001$) та вдвічі підвищує шанси досягнення цільового рівня Hb ($p = 0,003$).
7. Лікування ТАРЕ у дозі ≥ 125 мкг/міс підвищує показники антиоксидантного захисту ГД хворих (ЦП ($p = 0,007$) та ТР ($p = 0,0003$) сироватки крові), але разом з тим, призводить до активації ПОЛ (підвищення концентрації МДА в еритроцитах як за лікування ГДФ, так і ГД, $p < 0,0001$), підвищує гемоліз еритроцитів ($p = 0,03$) та ПЕМ ($p < 0,0001$); критичною дозою для збільшення ПЕМ є ≥ 50 мкг/міс: площа під ROC кривою 0,85; $p < 0,0001$; чутливість тесту 85,2%; специфічність 81,8%;
8. Лікування дарбепоетином- α супроводжується зниженням інтенсивності пероксидного ушкодження (зростання переокисної резистентності та активності каталази в сироватці крові, $p < 0,0001$) поряд з підвищенням ПЕМ ($p < 0,0001$) та зниженням їх осмотичної стійкості ($p < 0,0001$).
9. Застосування ТАРЕ у дозі ≥ 125 мкг/міс підвищує активність симпатичної ланки регуляції ВНС та асоціюється з високим 3-річним ризиком серцево-судинних подій ($p < 0,0001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на ХХН V ГД з анемією доцільно визначати фактори ризику резистентності до ЕСЗТД.
2. ГД пацієнти з наявністю ≥ 3 з перелічених факторів (ІМТ $\leq 20,5$ кг/м², концентрації іПТГ сироватки > 665 пг/мл, сечовини до діалізу $> 17,6$ ммоль/л, ОН/ЕСW за даними ВСМ ≥ 16 %, сатурація трансферину < 41 % та застосування амлодипіну) мають високий ризик резистентності до ЕСЗТД.
3. Хворим на ХХН V ГД з анемією не рекомендовано призначати ТАРЕ у дозі понад 125 мкг/міс, незалежно від рівня Hb.
4. ГД пацієнтів з високим ризиком резистентності до ЕСЗТД та необхідністю застосування високих доз ЕСЗТД слід переводити на лікування ГДФ, що дозволяє знизити дозу і, відповідно, вартість лікування.
5. ГД пацієнтам з високим ризиком резистентності до ЕСЗТД рекомендовано замінити амлодипін на антигіпертензивний лікарський засіб іншої групи та розглянути питання щодо можливості призначення альфакальцидолу.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Колесник Н.А., Бездетко Н.В., Новаковский В.В. Клинико-экономический анализ применения эритропоэз стимулирующих средств длительного действия для лечения анемии у больных с ХБП V ГД стадии. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2015;№3(47). С. 65-70. (Здобувачем проведено обстеження хворих, підготовлено матеріал до друку).
2. Степанова Н. М., Новаківський В. В., Снісар Л. М., Куценко М. В. Анемія та застосування антигіпертензивних лікарських засобів у хворих на хронічну хворобу нирок V Д стадії, які лікуються гемодіалізом: багатоцентрове ретроспективне обсерваційне дослідження. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2019. № 1(61). 29-38. (Здобувачем проведено підбір та обстеження хворих, підготовлено матеріал до друку)
3. Новаківський В.В. Фармако-економічні переваги корекції анемії тривалим активатором рецепторів еритропоетину: гемодіаліз проти гемодіафільтрації. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2017. № 1 (53). С. 26-31. (Здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз та узагальнення результатів, сформульовано висновки, підготовлено матеріали до публікації).
4. Степанова Н., Колесник М., Новаківський В., Лобода О., Снісар Л., Шіфріс І. Дозозалежний вплив тривалого активатора рецепторів еритропоетину на вегетативну регуляцію серцевої діяльності та кардіоваскулярні події у хворих, які лікуються методом гемодіафільтрації. *Запорізький медичний журнал*. 2019. Т. 21, № 3(114). С. 346–354. (Здобувачем проведено підбір та клінічне обстеження хворих, підготовлено матеріали до публікації).
5. Stepanova N., Korol L., Novakivskyy V., Kolesnyk M. The relationship between the dose of continuous erythropoietin receptor activator and oxidative stress in hemodialysis patients. *Ukr J Nephrol Dial.* 2018.3(59):18-24. doi: 10.31450/ukrjnd.3(59).2018.03. (Здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, сформульовано висновки, підготовлено матеріали до публікації).
6. Колесник М., Король Л., Мигаль Л., Степанова Н., Новаківський В. Спосіб діагностики ступеню порушення резистентності мембран еритроцитів у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії з анемією. Патент на корисну модель № 119572,) мпк G01N 33/48 (2006.01) A61M 1/28 (2006.01) A61M 1/34 (2006.01) номер заявки u 2017 04143, опубл. 25.09.2017, бюл. №18. (Здобувач брав участь у апробації способу).
7. Колесник М., Король Л., Мигаль Л., Бурдейна О., Новаківський В. Показники оксидативного стресу та резистентності еритроцитів у хворих на ХХН VD залежно від модальності нирковозамісної терапії. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2015. № 3 (47). С. 57-196. (Здобувачем проведено підбір та клінічне обстеження хворих, підготовлено матеріали до публікації).
8. Korol L., Stepanova N., Novakivskiy V., Shifris I., Mygal L. Oxidative status in hemodialysis patients with erythropoietin hyporesponsiveness anemia. The 56th ERA-EDTA Congress, Budapest, Hungary (June 13-16, 2019). (Здобувачем проведено підбір та клінічне обстеження хворих, підготовлено тези до публікації).

9. Stepanova N., Novakivskyu V., Snisar L., Kolesnyk M. Amlodipine use and increased mortality in haemodialysis patients. Abstracts of the 55th ERA-EDTA Congress, Copenhagen, Denmark (May 24-27, 2018). *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018. V. 33(1). P. i559. (Здобувачу належить підготовка тез до публікації).
10. Новаківський В.В., Степанова Н.М. Вплив застосування вітаміну Д на рівень гемоглобіну та дозу тривалого активатора рецепторів еритропоєтину у пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії, які лікуються методом гемодіафільтрації. Науково-практична конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини», 16-17 травня, м. Дніпро, *Медичні перспективи / Medicni perspektivi*. 18/ Том XXIII / 2 ч. 1. С. 107. (Здобувачу належить клінічне обстеження хворих та підготовка тез до публікації).
11. Новаківський В.В., Степанова Н.М., Снісар Л.М., Алексеєва Н.Г. Вплив амлодипіну на корекцію дефіциту заліза та еритропоєтину у пацієнтів з ХХН V Д ст: ГД. Матеріали V з'їзд нефрологів України, 21-22 вересня, 2017, м. Вінниця. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2017. № 3 (55). С. 90-91. (Здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, сформульовано висновки, підготовлено тези до друку).
12. Степанова Н.М., Новаківський В.В. Вплив гіпергідратації на резистентність до еритропоєстимулюючих лікарських засобів у хворих, які лікуються методом гемодіафільтрації. Проблемні питання практичної нефрології: up to date. Збірник тез наукових робіт учасників науково-практичної конференції (м. Одеса, 27-28 вересня 2018). К.: ТОВ «Полігаф плюс». 2018. С. 40-41. (Здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, сформульовано висновки, підготовлено тези до друку).
13. Новаківський В.В.. Предиктори резистентності до ЕСЗТД у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом, 2019. Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини: Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції, Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2019. С. 40-44. (Здобувачем підготовлено тези до друку на міжнародну науково-практичну конференцію «Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини»).
14. Новаківський В.В., Степанова Н.М., Ліксунова Л.О. Дозозалежний вплив ТАРЕ на виживання хворих, які лікуються гемодіалізом. Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії : збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції (м. Львів, 27-28 жовтня 2017). Львів : ГО «Львівська медична спільнота». 2017. С. 40-43. (Здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, сформульовано висновки, підготовлено матеріали до публікації).
15. Колесник М., Король Л., Степанова Н., Мигаль Л., Новаківський В. Вплив еритропоєстимулюючих засобів на інтенсивність оксидативного стресу і резистентність еритроцитів у хворих на хронічну хворобу нирок, які лікуються методом гемодіафільтрації. *Мат. VII Міжнар. медичного конгресу "Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України" (25-27 квітня 2018 р., Київ)*. 2018. С 127. (Здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, сформульовано висновки, підготовлено матеріали до публікації).

16. Король Л., Мигаль Л., Степанова Н., Новаківський В., Малашевська Н. Клінічне значення визначення індексу резистентності еритроцитарних мембран (ІРЕМ) у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) VД стадії з анемією. *Мат. наук-прак. конф. з міжнарод. участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань- пріоритет сучасної науки та практики (20 квітня 2018р, Харків). 2018. С.116. (Здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, підготовлено матеріали до публікації).*
17. Степанова Н.М., Новаківський В.В. Ризик серцево-судинних подій у хворих на ХХН V стадії, які лікуються методом гемодіафільтрації залежно від підтримуючої дози тривалого активатору рецепторів еритропоетину. «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення»: *Матеріали ювілейної науково-практичної конференції / Під ред. В.М.Лісового, І.М.Антоняна та ін. Харків. 2018. С. 98-100. (Здобувачу належить збір матеріалу та формулювання мети дослідження).*

АНОТАЦІЯ

Новаківський В. В. Прогнозування ефективності та оптимізація лікування анемії еритропоез стимулюючими засобами тривалої дії у хворих, які лікуються методом гемодіалізу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.37 – нефрологія (22 Охорона здоров'я). ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ, 2019.

За результатами ретроспективного аналізу даних 237 хворих створено прогностичну модель резистентності до тривалого активатору рецепторів еритропоетину та визначено індивідуальні фактори ризику, якими є: ІМТ $\leq 20,5 \text{ кг/м}^2$, іПТГ сироватки $> 665 \text{ пг/мл}$, концентрація сечовини до діалізу $> 17,6 \text{ ммоль/л}$, об'єм гіпергідратації, розрахований за показником ОН/ECW (BCM) $\geq 16 \%$ та сатурація трансферину $< 41\%$.

Результати проспективного дослідження даних 137 пацієнтів з ХХН V Д ст. підтвердили працездатність статистичної моделі прогнозування резистентності до еритропоез стимулюючих засобів тривалої дії, створеної за допомогою ретроспективного аналізу.

Розроблено алгоритм ідентифікації ГД хворих з ризиком резистентності до еритропоез стимулюючих засобів тривалої дії, що дозволить оптимізувати їх лікування.

Ключові слова: гемодіаліз, гемодіафільтрація, анемія, гемоглобін, резистентність до еритропоез стимулюючих засобів тривалої дії, тривалий активатор рецепторів еритропоетину, дарбепоетин- α , фактори, оптимізація лікування.

АННОТАЦІЯ

Новаковський В. В. Прогнозирование эффективности и оптимизация лечения анемии эритропоез стимулирующими средствами длительного действия у больных, которые лечатся методом гемодиализа. - Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.37 - нефрология (22 Здравоохранение). ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», Киев, 2019.

По результатам ретроспективного анализа данных 237 больных создана прогностическая модель резистентности к длительным активаторам рецепторов эритропоэтина и определены индивидуальные факторы риска, которыми являются: ИМТ $\leq 20,5$ кг/м², ПТГ сыворотки > 665 пг/мл, концентрация мочевины до диализа $> 17,6$ ммоль/л, объем гипергидратации, показатель ОН/ЕСW (ВСМ) $\geq 16\%$ и сатурация трансферрина $< 41\%$.

Результаты проспективного исследования данных 137 пациентов с ХБП V Д ст. подтвердили работоспособность статистической модели прогнозирования резистентности к длительным активаторам рецепторов эритропоэтина, созданной с помощью ретроспективного анализа.

Разработан алгоритм идентификации ГД больных с риском резистентности к эритропоэз стимулирующим средствам длительного действия, что позволит оптимизировать их лечение.

Ключевые слова: гемодиализ, гемодиафильтрации, анемия, гемоглобин, резистентность к эритропоэз стимулирующим средствам длительного действия, длительный активатор рецепторов эритропоэтина, дарбепоедин- α , факторы, оптимизация лечения.

ANNOTATION

Novakivskyy V. Predicting the effectiveness and optimization of anemia treatment with long-acting erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for obtaining the scientific degree of a candidate of medical sciences (Doctor of Philosophy) in speciality 14.01.37 – Nephrology (22 Public Health). State institution "Institute of Nephrology, NAMS of Ukraine", Kyiv, 2019.

The dissertation aimed to optimize the anemia treatment in hemodialysis patients by creating a prognostic model of resistance to long-acting erythropoiesis-stimulating agents and determining their optimal doses.

The research methodology consisted of two main parts: retrospective and prospective. 237 hemodialysis (HD) patients were included in the retrospective analysis - 108 (45.6%) women and 129 (54.4%) men aged 54 [41-62.5] years. The duration of dialysis therapy at the time of inclusion in the research was 81 [46-111.5] months. Based on the results of the retrospective analysis, the following clinical and laboratory predictors of resistance to continuous erythropoietin receptor activator (CERA) were determined: transferrin saturation $< 41\%$, BMI ≤ 20.5 kg/m², volume of hyperhydration calculated according to ОН/ЕСW according to BMI $\geq 16\%$, serum iPTH concentration > 665 pg/ml and urea before dialysis > 17.6 mmol/l.

Taking amlodipine, the risk of failure to reach the target Hb level among HD patients increased by 2.7 times, and the risk of necessity for additional iron supplementation was 3.6 times in comparing with the use of others anti-hypertensive drugs: HR = 2.7 (95% CI 1.5; 4.7) and HR = 3.6 (95% CI 1.23; 10.7), respectively. The ratio of chances to achieve the target Hb level among HD patients with alfacalcidol treatment was 2.2 times higher compared with patients who did not receive it: 2.2 (95% CI 1.4, 6.0) p = 0.003.

137 HD patients were included in the prospective part of the study. The control group contained 30 conditionally healthy persons, who were compared by age and sex. There were 75/137 (55%) men and 62/171 (45%) women with an average age of 51.3 ± 14 years. The median duration of dialysis therapy was 85 [85-123] months. 119/137 (87%) patients were treated with HD before transferring to hemodiafiltration (HDF). According to the prescribing of long-acting erythropoietin-stimulating agents (ESA), the examined patients were distributed as follows: 79 (58%) received CERA, 26 (19%) were treated with darbepoetin- α , and 32 (23%) patients did not receive any ESA.

The results of the prospective research confirmed the efficiency of the statistical model of the ESA resistance prognostication among HD patients, created using a retrospective analysis of the study. Thus, the presence of hyperhydration in HD patients increased the risk of ESA resistance twofold, bodyweight decrease ≤ 20.5 kg/m² almost 7 times, increase of iPTH by more than 665 pg/ml by 1.6 times, transferrin saturation $< 41\%$ in 2 times. The odds ratio of ESA resistance in the case of amlodipine use increased 1.8-fold, but it was decreased by 0.5 times when alfacalcidol was prescribed.

According to the 3-year observation, it has been determined that the presence of 1-2 indicated prognostic factors increases the probability of ESA resistance development after 3 years of HD treatment threefold; the presence of more than 3 factors increases the ESA resistance in 10 times (HR = 9.7 (4.1-23.3); $\chi^2 = 60.3$; $p < 0.0001$).

A prospective analysis of the cost-effectiveness of CERA demonstrated a reduction of necessary dose of CERA ($p = 0.002$) and, accordingly, the cost of treatment ($p = 0.002$) in the case of a transferring the patients from HD treatment to HDF.

The ESA resistance index (ERI) varied from 0.01 to 0.21 and in average it was 0.06 [0.02-0.08] ($\mu\text{g/month}/\text{kg}/(\text{g/dl})$). 21/105 (20%) patients had ERI above 75% quartiles (≥ 0.08 $\mu\text{g/month}/\text{kg}/(\text{g/dl})$) and were identified as resistant to CERA.

It was determined that CERA treatment at a dose of ≥ 125 $\mu\text{g/month}$ improves the antioxidant status of HD patients. However, it leads to an activation of lipid peroxidation. Treatment with darbepoetin- α was accompanied by the decrease in the intensity of peroxide injury (an increase of peroxide resistance and serum catalase activity, $p < 0.0001$) and a decrease of their osmotic resistance ($p < 0.0001$).

The analysis of heart rate variability (HRV) among HDF patients determined a significantly greater activation of the sympathetic link of the autonomic nervous system. It was shown that CERA at a dose of ≥ 125 $\mu\text{g/month}$ influenced the level of the relative activity of the sympathetic link on the VLF index ($p = 0.04$) and associated with a higher incidence of cardiovascular events ($p = 0.001$). The odds ratio of development of nonfatal cardiovascular events in the use of CERA at a dose of ≥ 125 $\mu\text{g/month}$ is 37 times higher than with the use of its low and average doses: OR = 37.2 (95% CI 9.97-138.4), $\chi^2 = 32.2$; $p < 0,0001$.

Based on easily available clinical parameters and routine laboratory markers, a prognostic model of ESA resistance in HD patients was proposed.

Keywords: hemodialysis, hemodiafiltration, anemia, hemoglobin, resistance to erythropoiesis of prolonged stimulants, continuous erythropoietin receptor activator, darbepoetin- α , predictors, optimization of treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

АГ	-	артеріальна гіпертензія
АГЛЗ	-	антигіпертензивні лікарські засоби
БРА	-	блокатор рецепторів до ангіотензину
ВНС	-	вегетативна нервова сиситема
ВСР	-	варіабельності серцевого ритму
ГД	-	гемодіаліз
ГДФ	-	гемодіафільтрація
Епо	-	еритропоетин
ЕСЗ	-	еритропоез-стимулюючі засоби
ЕСЗТД	-	еритропоез стимулюючі засоби тривалої дії
ІАПФ	-	інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту
ІМТ	-	індекс маси тіла
ІОС	-	індекс оксидативного стресу
іПТГ	-	сироватковий інтактний паратгормон
ІРЕ	-	індекс резистентності до еритропоетину
МДА	-	малоновий діальдегід
ОС	-	оксидативний стрес
ПЕМ	-	проникність еритроцитарних мембран
ПОЛ	-	перекисне окислення ліпідів
ТАРЕ	-	тривалий активатор рецепторів еритропоетину
ТР	-	трансферин
ХХН	-	хронічна хвороба нирок
ЦП	-	церулоплазмін
ВСМ	-	Body Composition. Monitor
СІ	-	95% довірчий інтервал
DPVV Kt/V	-	двохпуловий Kt/V за Daugirdas
ЕСW	-	об'єм позаклітинної рідини
FAT	-	маса жирової тканини
FTI	-	індекс жирової клітковини
Нь	-	гемоглобін
HR	-	відношення ризиків ()
ICW	-	внутрішньоклітинна рідина
М	-	середнє значення показників
Me	-	медіана
ОН	-	гіпергідратація
ОН/ЕСW	-	гідратація, асоційована з позаклітинною рідиною
OR	-	відношення шансів
SH-групи	-	сульфгідрильні групи
TSAT	-	saturated transferrin, сатурація трансферину
TBW	-	загальна кількість рідини в організмі

Підписано до друку 2019 року.

Формат 60х90/16.

Ум. друк. арк. 1,0

Обл.-вид. арк. 1,0

Тираж 100. Зам.