

Національна академія медичних наук України
Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

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
22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ В. В. Новаківський

Науковий керівник – **Степанова Наталя Михайлівна**, доктор медичних наук,
старший науковий співробітник

Київ – 2019

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). Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», Київ, 2019.

Надзвичайна поширеність анемії у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) V стадії, які лікуються методом гемодіалізу (ГД), а також відсутність науково-обґрунтованого алгоритму оптимального застосування еритропоез стимулюючих засобів тривалої дії (ЕСЗТД) на основі легкодоступних клінічних параметрів та рутинних лабораторних маркерів визначають актуальність виконання даного дослідження, його мету і завдання.

Метою дисертаційної роботи було поліпшити ефективність лікування анемії у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) V ГД шляхом створення прогностичної моделі резистентності до ЕСЗТД та визначення їх оптимальних доз.

Для досягнення поставленої мети нами було проведено багатоцентрове дослідження 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. Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Методологія дослідження складалась з 2 основних частин: ретроспективної та проспективної.

Ретроспективна обсерваційна частина дослідження присвячена визначенню клінічних, лабораторних та медикаментозних детермінант ефективності корекції анемії у пацієнтів з ХХН V ГД ст. Крім того, ретроспективно була оцінена клініко-економічна 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.

Серед 379 залучених до ретроспективного аналізу пацієнтів 237 хворих повністю відповідали критеріям включення / виключення, з яких було 108 (45,6 %) жінок та 129 (54,4 %) чоловіків ($\chi^2 = 1,8$; $p = 0,18$), віком 54 [41-62,5] років. Медіана тривалості діалісної терапії на момент включення у дослідження склала 81 [46-111,5] місяць.

За результатами проведеного ретроспективного аналізу встановлено, що резистентність до тривалого активатору рецепторів еритропоєтину (ТАРЕ) визначалась протягом усього періоду спостереження з частотою від 9,7 до 40,5 %. Середній індекс резистентності до еритропоєтину (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 (24,5%) хворих мали ІРЕ вище за 75 % квартиль ($\geq 0,1$ мкг/міс/кг/г/дл) та були визначені нами як резистентні до ТАРЕ.

Аналіз фармако-економічної ефективності корекції анемії залежно від призначеного ЕСЗТД (ТАРЕ vs дарбепоедин- α) продемонстрував, що лікування ТАРЕ є дешевшим у порівнянні з дарбепоедином- α . Адже застосування рекомендованих доз ТАРЕ дозволяє на 36% - 61% знизити витрати на антианемічне лікування.

За результатами ретроспективного аналізу визначено наступні клініко-лабораторні предиктори резистентності до ТАРЕ: сатурація трансферину $< 41\%$, ІМТ $\leq 20,5$ кг/м², об'єм гіпергідратації, розрахований за показником

ОН/ЕСW за даними BSM ≥ 16 %, концентрації іПТГ сироватки > 665 пг/мл та сечовини до діалізу $> 17,6$ ммоль/л.

Аналізуючи можливі медикаментозні детермінанти, встановлено статистично значущий вплив амлодипіну на зниження ефективності лікування анемії у ГД пацієнтів.. Так, для досягнення цільового рівня Hb у групи разі застосування 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 місячна доза ТАРЕ складала 85 [70-100] проти 50 [50-75] мкг/місяць ($p = 0,02$), відповідно. Вищою була і вартість антианемічного лікування у пацієнтів групи амлодипіну (2062,5 [1875-2312,5] проти 1500 [1250-1875] грн./міс; $p = 0,0001$).

За прийому амлодипіну ризик недосягнення цільового рівня Hb у ГД-пацієнтів збільшувався у 2,7 разів, а 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.

Встановлено, що підтримуюча доза ТАРЕ була достовірно нижчою у пацієнтів групи альфакальцидолу: 63,9 [50,1-78,8] проти 46,1 [23,7-68,6] мкг/міс, відповідно ($p < 0,0001$). Відношення шансів досягти цільового рівню Hb у пацієнтів групи альфакальцидолу було у 2,2 рази вищим, порівняно з пацієнтами, які його не отримували: 2,2 (95 % ДІ 1,4; 6,0) $p = 0,003$.

До проспективної частини дослідження включено 137 пацієнтів з ХХН V Д ст., які лікувались ГД/ГДФ. Контрольну групу склали 30 умовно-здорових осіб, порівняних за віком та статтю. Серед обстежених пацієнтів було 75/137 (55 %) чоловіків та 62/171(45 %) жінок, віком $51,3 \pm 14$ років. Медіана тривалості діалізної терапії до включення пацієнтів у дослідження складала 85 [85-123] місяців. Більшість пацієнтів 119/137 (87 %) до переведення на ГДФ, отримували лікування ГД. За призначенням ЕСЗТД обстежені пацієнти розподілялись наступним чином: 79 (58 %) отримували ТАРЕ, 26 (19 %) лікувались за допомогою дарбепоетину α , 32 (23 %) пацієнти не отримували ЕСЗ.

Результати проспективного дослідження підтвердили працездатність статистичної моделі прогнозування резистентності до ЕСЗТД у ГД пацієнтів, створеної за допомогою ретроспективного аналізу навчальної вибірки. Так, наявність у ГД пацієнтів гіпергідратації більш ніж вдвічі підвищувало 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.

За даними 3-річного спостереження визначено, що за наявності 1-2 зазначених прогноzoneгативних факторів, імовірність розвитку резистентності до ЕСЗТД через 3 роки лікування ГД збільшується майже утричі, у разі діагностики більше трьох факторів – майже у 10 разів (HR = 9,7 (4,1-23,3); $\chi^2 = 60,3$; $p < 0,0001$).

Проспективне дослідження фармако-економічної ефективності ТАРЕ продемонструвало зниження необхідної дози ТАРЕ ($p = 0,002$) і, відповідно, вартості лікування ($p = 0,002$) у разі переведення пацієнтів з лікування ГД на ГДФ.

Пацієнти, які лікувались ГДФ, у порівнянні з ГД, потребували меншої дози ТАРЕ для досягнення цільового рівня Нб у фазі корекції. У фазі підтримуючого лікування анемії спостерігалась така сама тенденція: у ГДФ групі використано статистично значущо менші дози ТАРЕ та дарбопоетину- α . Оцінка індивідуальної варіабельності гемоглобіну продемонструвала, що за лікування ТАРЕ частка пацієнтів з коливанням рівня Нб в 1 сигму майже в три рази вища, ніж під час лікування дарбопоетином- α .

Через 6 місяців підтримуючої дози антианемічного лікування середній рівень Нб становив 113 [106-119] г/л. Досягнення цільового рівня Нб (≥ 110 г/л) констатовано у 61/105 (58,1 %) пацієнта, 33/105 (31,4 %) хворих мали рівень Нб у межах 100-109 г/л, Нб < 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 ІРЕ вище за 75 % квартиль ($\geq 0,08$ мкг/міс/кг/(г/дл) та були визначені нами як резистентні до ТАРЕ.

За результатами дослідження дозозалежного впливу ЕСЗТД на оксидативний статус визначено, що лікування ТАРЕ у дозі ≥ 125 мкг/міс покращує антиоксидантний статус ГД хворих (підвищення церулоплазміну ($p = 0,007$) та трансферину ($p = 0,0003$) сироватки крові), але разом з тим, призводить до активації перекисного окислення ліпідів (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%;

Лікування дарбепоетином- α супроводжувалось зниженням інтенсивності пероксидного ушкодження (зростання перекисної резистентності та активності каталази в сироватці крові, $p < 0,0001$) поряд з підвищенням ПЕМ ($p < 0,0001$) та зниженням їх осмотичної стійкості ($p < 0,0001$).

Аналіз показників фонового запису варіабельності серцевого ритму (ВСР) у ГДФ-пацієнтів визначив достовірно більшу потужність активності симпатичної ланки вегетативної нервової системи (ВНС) та майже повне пригнічення автономного контуру у разі застосування ТАРЕ.

Показано, що ТАРЕ дозозалежно (≥ 125 мкг/міс) впливало на рівень відносної активності симпатичної ланки регуляції ВНС за показником VLF: $b = 0,007 \pm 0,003$; Wald = 3,87; $\chi^2 = 3,9$; $p = 0,04$ та асоціювалось з вищою частотою серцево-судинних подій: $b = 0,99 \pm 0,31$; Wald = 10; $\chi^2 = 10,9$; $p = 0,001$.

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

Продemonстровані у ретроспективному дослідженні та відтворені у проспективному спостереженні дані щодо фармако-економічних переваг як лікування ГДФ у порівнянні з ГД, так і застосування ТАРЕ, у порівнянні з дарбепоестином- α , а також визначені нами прогностичні фактори, на основі легкодоступних клінічних параметрів та рутинних лабораторних маркерів, дозволяють запропонувати алгоритм ідентифікації ГД хворих з ризиком резистентності до ЕСЗТД та оптимізувати їх лікування.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнено наукові дані щодо переваг ГДФ у порівнянні з ГД та продемонстровано зниження необхідної дози ТАРЕ і, відповідно, зменшення вартості лікування анемії у ГДФ пацієнтів.

Вперше визначено, що індивідуальними прогнознегативними факторами резистентності до ТАРЕ у хворих на ХХН V ГД 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/ECW за ВСМ $\geq 16 \%$ та сатурація трансферину $< 41\%$. За наявності будь-яких 3-х з перелічених факторів ризик резистентності зростає у 9,7 разів ($p < 0,0001$) при спостереженні протягом 3-х років.

Вперше продемонстровано різноспрямований вплив ТАРЕ та дарберостину- α на інтенсивність оксидативного стресу у хворих на ХХН V ГД.

Вперше встановлено дозозалежний вплив ЕСЗТД на оксидативний статус, вегетативну регуляцію серцевої діяльності та 3-річний кардіоваскулярний ризик у хворих на ХХН V ГД.

Вперше встановлено, що застосування ТАРЕ у дозі $\geq 125 \text{ мкг/міс}$ підвищує активність симпатичної ланки регуляції ВНС та асоціюється з високим 3-річним ризиком серцево-судинних подій.

Набула подальшого розвитку ідея оптимізації корекції анемії з обґрунтуванням призначення певного ЕСЗ залежно від методу НЗТ та терапії

супроводу, спрямованої на корекцію артеріального тиску та фосфорно-кальцієвого обміну.

Вперше створено прогностичну модель резистентності до ЕСЗТД для хворих на ХХН V ГД на основі комплексного вивчення доступних клінічних параметрів та рутинних лабораторних маркерів.

Практичне значення одержаних результатів.

Вперше проведено фармако-економічний аналіз застосування ТАРЕ та дарбепостину- α у хворих на ХХН V ГД для лікування анемії в Україні. Продемонстровано, що переведення хворих на ХХН V ГД, які отримують підтримуючу терапію ТАРЕ, з ГД на ГДФ сприяє зменшенню дози лікарського засобу з 60 до 44,8 мкг/міс., що знижує вартість лікування на 25,3 %.

На основі легкодоступних клінічних параметрів та лабораторних маркерів запропоновано прогностичну модель резистентності до ЕСЗТД у хворих на ХХН V ГД.

Розроблено та обґрунтовано використання прогностичної моделі резистентності до ЕСЗТД у хворих на ХХН V ГД з анемією, яка враховує ІМТ, іПТГ сироватки, сечовини до діалізу, об'єм гіпергідратації, розрахований за показником ОН/ЕСW за ВСМ та сатурацію трансферину.

Доведено та втілено у клінічну практику необхідність мінімізації дози ТАРЕ та оптимізації терапії супроводу.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, гемодіафільтрація, анемія, гемоглобін, резистентність до еритропоез стимулюючих засобів тривалої дії, тривалий активатор рецепторів еритропоєтину, дарбепоедин- α , предиктори, оптимізація лікування.

ANNOTATION.

Novakivskyy V. Prognostication of effectiveness and optimization of treatment of anemia with erythropoiesis stimulating agents continuous action among patients who are treated with hemodialysis. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of a candidate of medical sciences (doctor of philosophy) in specialty 14.01.37 - nephrology (22 Health). State institution "Institute of Nephrology, NAMS of Ukraine", Kyiv, 2019.

An extraordinary prevalence of anemia among patients with end stage renal disease (ESRD) who are treated by the method of hemodialysis (HD) as well as the absence of scientifically based algorithm for optimal use of erythropoiesis stimulating agents continuous action (ESACA) on the basis of readily accessible clinical parameters and routine laboratory markers which determine the relevance of this research, its purpose and objectives.

The purpose of the dissertation was to improve the effectiveness of treatment of anemia among patients with chronic kidney disease (CKD) V HD by creating a prognostic model of resistance to ESACA and determining their optimal doses.

To achieve this goal, we conducted a multicenter research in the medical centers of LLC "Fresenius Medical Clinic Ukraine" in Cherkassy and in Chernihiv, the State Institution "Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" and the municipal non-profit enterprise "Odesa Regional Center of Nephrology and Dialysis of the Odesa regional council from 2012 to 2018. The protocol of the research was approved by the local ethics commission of the State Institution (SI) "Institute of Nephrology, NAMS of Ukraine".

The research methodology consisted of two main parts: retrospective and prospective.

The retrospective observational part of the research devoted to the definition of clinical, laboratory and medical determinants of the effectiveness of anemia correction among patients with CKD V HD. Besides, the clinical and economic

effectiveness of the anemia correction was evaluated retrospectively, depending on the applied ESACA.

With the help of the second, prospective part of the research, we searched for ways to increase the effectiveness and optimize the treatment of anemia among patients with CKD V HD.

Among the 379 patients involved in the retrospective analysis, 237 patients fully met the inclusion / exclusion criteria, there were 108 (45.6%) women and 129 (54.4%) men ($\chi^2 = 1.8$; $p = 0.18$) 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.

According to the results of the retrospective analysis, the resistance of continued erythropoietin receptor activator (CERA) was determined throughout the whole observation period with a frequency from 9.7 to 40.5%. The average index of resistance to erythropoietin (IRE) calculated for the first month of the maintenance phase of treatment was 0.05 [0.02-0.09] and ranged from 0 to 0.27 over the next 3 months. 58/237 (24.5%) patients had ERI more than 75% quartiles ($\geq 0.1 \mu\text{g} / \text{month} / \text{kg} / \text{g} / \text{dl}$) and were identified as resistant to CERA.

An analysis of the pharmacoeconomic efficacy of anemia correction, based on the designated ESACA (CERA vs daphepoetin- α), demonstrated that CERA treatment is cheaper in comparing to daphepoetin- α . After all, the use of recommended doses CERA allows reduce the cost of anti-anemic treatment from 36% - to 61%.

Based on the results of the retrospective analysis, the following clinical and laboratory predictors of resistance to CERA were determined: transferrin saturation $< 41\%$, BMI $\leq 20.5 \text{ kg} / \text{m}^2$, volume of hyperhydration calculated according to OH / ECW according to BMI $\geq 16\%$, serum iPTH concentration $> 665 \text{ pg} / \text{ml}$ and urea before dialysis $> 17.6 \text{ mmol} / \text{l}$.

Analyzing the possible medication determinants, the statistically significant effect of amlodipine on the reduction of the effectiveness of treatment of anemia among patients with diabetes has been established . Thus, in order to achieve the target level of Hb in the case of amlodipine use, iron-containing agents were used in

the average dose of 200 [100-400] versus 50 [0-200] mg / month among patients who did not receive amlodipine ($p = 0.002$). The average monthly dose of CERA was 85 [70-100] versus 50 [50-75] μg / month ($p = 0,02$), respectively. The cost of anti-anemic treatment among patients of the amlodipine group (2062.5 [1875-2312.5] vs. 1500 [1250-1875] UAH / month; $p = 0.0001$) was also higher.

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.

It has been found that the maintenance dose of CERA was significantly lower among patients with alfacalcidol: 63.9 [50.1-78.8] versus 46.1 [23.7-68.6] μg / month, respectively ($p < 0.0001$) The ratio of chances to achieve the target Hb level among patients with alfacalcidol 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 patients with CKD V D were included into the prospective part of the research and they were treated with HD / HDF. 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, aged 51.3 ± 14 years among the examined patients. The median duration of dialysis therapy to inclusion of patients into the research was 85 [85-123] months. The majority of patients, 119/137 (87%), were treated with HD before transferring to HDF. By appointment ESACA, the examined patients were distributed as follows: 79 (58%) received CERA, 26 (19%) were treated with daphepoetin- α , 32 (23%) patients did not receive ESA.

The results of the prospective research confirmed the efficiency of the statistical model of prognostication of resistance to ESACA among HD patients, created by means of a retrospective analysis of the study sample. Thus, the presence of hyperhydratation among HD patients increased the risk of resistance to ESACA twofold, body weight decrease $\leq 20.5 \text{ kg} / \text{m}^2$ almost 7 times, increase of iPTH by more than 665 pg / ml by 1.6 times, transferrin saturation $< 41\%$ in 2 times. The ratio of chances of resistance development to ESACA, 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 in case of presence of 1-2 indicated prognostic negative factors the probability of resistance development to ESACA after 3 years of treatment of HD increases almost threefold, in the case of diagnostics of more than three factors - almost 10 times (HR = 9.7 (4.1-23.3); $\chi^2 = 60.3$; $p < 0.0001$).

A prospective research of the pharmacoeconomic efficacy 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 transfer the patients from HD treatment to HDF.

Patients who were treated with HDF, compared to HD, needed a lower dose of CERA to achieve target Hb level in the correction phase. The same trend was observed in the anemia-supporting phase: in the HDF group, statistically significantly lower doses of CERA and darbopoetyn- α were used. The assessment of individual hemoglobin variability demonstrated that for the treatment of CERA, the proportion of patients with a Hb level of 1 sigma is almost three times higher than during treatment with darbopoetyn- α .

After 6 months of maintenance dose of anti-anemic treatment, the average Hb level was 113 [106-119] g/l. Achievement of the target level Hb (≥ 110 g / l) stated among 61/105 (58.1%) patients, 33/105 (31.4%) patients had Hb levels in the range of 100-109 g / l, Hb < 99 g / l was diagnosed among 11/105 (10.5%) patients.

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

According to the results of the research of the dose-dependent effect of ESACA on the oxidative status, it was determined that CERA treatment at a dose of ≥ 125 $\mu\text{g} / \text{month}$ improves the antioxidant status of HD patients (increase of ceruloplasmin ($p = 0.007$) and serum transferrin ($p = 0.0003$), however, it leads to activation of lipid peroxidation (increase of concentration of MDA in erythrocytes

both in the HDF treatment and HD, $p < 0.0001$), increases red blood cell hemolysis ($p = 0.03$) and EMP ($p < 0.0001$). The critical dose for EMP increasing is $\geq 50 \mu\text{g} / \text{month}$: the area under the ROC curve is 0.85; $p < 0.0001$; test sensitivity 85.2%; specificity 81.8%;

Treatment with darbopoetyn- α was accompanied by the decrease in the intensity of peroxide injury (increase of peroxide resistance and serum catalase activity, $p < 0.0001$), together with an increase in EMP ($p < 0.0001$) and a decrease of their osmotic resistance ($p < 0.0001$).

The analysis of background recording of Heart Rate Variability (HRV) among HDF patients determined a significantly greater activity of the sympathetic link of the autonomic nervous system (ANS) and nearly complete inhibition of the autonomous circuit in the case of CERA.

It was shown that CERA dose-dependently ($\geq 125 \mu\text{g} / \text{month}$) influenced the level of relative activity of the sympathetic link of ANS regulation on the VLF index: $b = 0.007 \pm 0.003$; Wald = 3.87; $\chi^2 = 3.9$; $p = 0.04$ and associated with a higher incidence of cardiovascular events: $b = 0.99 \pm 0.31$; Wald = 10; $\chi^2 = 10.9$; $p = 0.001$.

The ratio of chances of development of nonfatal cardiovascular events in the use of CERA at a dose of $\geq 125 \mu\text{g} / \text{month}$ is 37 times higher than with the use of its low and average doses: OR = 37.2 (95% CI 9.97-138.4), $\chi^2 = 32.2$; $p < 0.0001$.

Data, which were demonstrated in a retrospective research and recreated in the prospective observation as to pharmaco-economic benefits of both HDF treatment compared with HD and the use of CERA compared with darbopoetyn- α , as well as prognostic factors identified by us, were based on easily available clinical parameters and routine laboratory tests markers, allow to propose an algorithm for identification of HD patients with risk of resistance to ESACA and optimize their treatment.

Scientific novelty of the obtained results. Scientific data on the benefits of HDF vs HD have been supplemented, and the reduction of required dose of CERA

was demonstrated. Accordingly, the cost of anemia treating in HDF patients reduced.

For the first time, it was determined that individual predictive factors of CERA resistance in patients with CKD V HD are: $BMI \leq 20.5 \text{ kg/m}^2$, serum iPTH $> 665 \text{ pg/ml}$, pre-dialysis urea concentration $> 17.6 \text{ mmol/l}$, volume of hyperhydration OH/ECW for BCM $\geq 16\%$ and transferrin saturation $< 41\%$. In the presence of any of the three listed factors, the risk of resistance increases 9.7-fold ($p < 0.0001$) observing 3 years.

For the first time, the multidirectional influence of CERA and darbepoetin- α on the intensity of oxidative stress in patients with CKD V HD has been demonstrated.

For the first time, there was demonstrated differently directed influence of CERA and darbepoetin- α to the intensity of oxidative stress in ailments with CKD V HD.

For the first time, a dose-dependent effect of ESA on oxidative status, vegetative regulation of cardiac activity, and 3-year cardiovascular risk in patients with CKD V HD was established.

For the first time, it was established that the use of CERA at a dose of $\geq 125 \text{ mcg/month}$ increases the activity of the sympathetic link of regulation of ANS and is associated with a high 3-year risk of cardiovascular events.

The idea of optimizing the correction of anemia with the justification of the appointment of a certain long-acting ESA depending on the method of RRT and the therapy of accompaniment aimed at the correction of blood pressure and phosphorus-calcium metabolism has obtained further developed.

For the first time, a prognostic model of resistance to long-acting ESA was developed for patients with CKD V HD, based on a comprehensive study of available clinical parameters and routine laboratory markers.

The practical significance of obtained results.

For the first time, a pharmaco-economic analysis of the use of CERA and darbepoetin- α in patients with CKD V HD for the treatment of anemia in Ukraine

was conducted. It has been demonstrated that the transfer of patients with CKD V HD who receive CERA support therapy from HD to HDF contributes to a dose reduction of the drug from 60 to 44.8 mcg/month, and as a result it reduces the cost of treatment by 25.3%.

Based on easily available clinical parameters and laboratory markers, a prognostic model of ESA resistance in patients with CKD V HD has been proposed.

The use of a prognostic model of ESA resistance in patients with CKD V HD with anemia that considers BMI, serum iPTH, pre-dialysis urea, volume of hyperhydration, calculated by OH / ECW for BCM and transferrin saturation was developed and substantiated.

The necessity of minimizing the dose of CERA and optimizing the therapy of accompaniment have been proved and implemented in clinical practice.

Key words: chronic kidney disease, hemodialysis, hemodiafiltration, anemia, hemoglobin, resistance to long-acting erythropoiesis stimulating agents, continuous erythropoietin receptor activator, darbepoetin- α , predictors, treatment optimization.

Список наукових праць здобувача:

1. Колесник Н.А., Бездетко Н.В., Новаковский В.В. Клинико-экономический анализ применения эритропоез 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.,(2019). 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. [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1\(61\).2019.04](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1(61).2019.04) (Здобувачем проведено підбір та обстеження хворих, підготовлено матеріал до друку)

3. Новаківський В.В. Фармако-економічні переваги корекції анемії тривалим активатором рецепторів еритропоєтину: 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. Н. Степанова, М. Колесник, В. Новаківський, О. Лобода, Л. Снісар, І. Шіфріс. Дозозалежний вплив тривалого активатора рецепторів еритропоєтину 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., Novakivskyu 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.О., Король Л.В., Мигаль Л.Я., Степанова Н.М., Новаківський В.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. М.О. Колесник, Л.В. Король, Л.Я. Мигаль, О.В. Бурдейна, В.В. Новаківський. 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. L. Korol, N. Stepanova, V. Novakivskiy, I. Shifris, L. Mygal. 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. N. Stepanova, V. Novakivsky, L. Snisar, M. Kolesnyk. 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. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy104.SP632>. *(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., Алексєєва 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. В.В. Новаківський. 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. М. О. Колесник, Л. В. Король, Н.М. Степанова, Л. Я. Мигаль, В. В. Новаківський. Вплив еритропоезстимулюючих 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. Л. В. Король, Л. Я. Мигаль, Н. М. Степанова, В. В. Новаківський, Н. М. Малашевська. 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 активатора рецепторів еритропоєтину. «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).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ANNOTATION	10
СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА	17
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	24
ВСТУП	26
ОСНОВНА ЧАСТИНА	35
РОЗДІЛ 1. ЗАСТОСУВАННЯ ЕРИТРОПОЕЗ СТИМУЛЮЮЧИХ ЗАСОБІВ ТРИВАЛОЇ ДІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХХН V ГД З АНЕМІЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	35
1.1 Роль еритропоетину та метаболізму заліза у патогенезі анемії хворих на ХХН V ГД	35
1.2 Біологічні властивості еритропоез стимулюючих лікарських засобів тривалої дії та їх застосування для корекції анемії у хворих на ХХН V ГД	39
1.3 Резистентність до ЕСЛЗТД та асоційовані з нею фактори	43
1.4 Дозозалежні плейотропні ефекти ЕСЛЗТД	51
1.5 Вплив діалісної терапії на ефективність лікування анемії	53
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	61
2.1. Дизайн дослідження та клінічна характеристика пацієнтів	61
2.1.1 Ретроспективний частина дослідження.....	62
2.1.2 Проспективна частина дослідження.....	66
2.2. Методика фармако-економічного аналізу	71
2.3. Лікування ДНЗТ та клініко-лабораторний моніторинг	73
2.4 Лікування анемії.....	75
2.5 Додаткова медикаментозна терапія та принципи її застосування.....	76
2.6 Інструментальні методи дослідження.....	77
2.6.1 Визначення гідратаційного статусу пацієнтів.....	77

2.6.2 Дослідження варіабельності серцевого ритму.....	79
2.7 Дослідження показників оксидативного стресу.....	82
2.8 Період спостереження та аналіз кінцевих точок дослідження.....	83
2.9 Методи статистичного аналізу.....	84
РОЗДІЛ 3. ДЕТЕРМІНАНТИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХХН V ГД (РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ).....	86
3.1 Клініко-економічний аналіз застосування ЕСЗТД у ГД пацієнтів.....	86
3.2 Клінічні, лабораторні та медикаментозні детермінанти ефективності лікування анемії у пацієнтів з ХХН V ГД ст.....	90
3.2.1 Клініко-лабораторні предиктори резистентності до ТАРЕ та їх прогностична цінність.....	90
3.2.2 Анемія та показники складу тіла за ВСМ моніторуванням.....	96
3.2.3 Анемія та застосування антигіпертензивних лікарських засобів у ГД пацієнтів.....	99
3.2.4 Анемія та застосування Альфакальцидолу.....	107
РОЗДІЛ 4 ВІДТВОРЮВАНІСТЬ ВИЗНАЧЕНИХ ДЕТЕРМІНАНТ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ У 3-РІЧНОМУ ПРОСПЕКТИВНОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ.....	112
4.1 Клінічна та фармако-економічна ефективність лікування анемії різними ЕСЗТД залежно від застосованої ДНЗТ (ГД або ГДФ).....	112
4.2 Інші визначені прогностичні фактори резистентності до ЕСЗТД.....	119
РОЗДІЛ 5 ВПЛИВ ЕСЗТД НА ОКСИДАТИВНИЙ СТАТУС, ВЕГЕТАТИВНУ РЕГУЛЯЦІЮ СЕРЦЕВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ТА ВИЖИВАНІСТЬ ХВОРИХ НА ХХН V ГД.....	125
5.1 ЕСЗТД та оксидативний стрес.....	125
5.1.1 Показники оксидативного стресу та резистентності еритроцитів у хворих на ХХН V ГД залежно від рівня НЬ та застосованої ДНЗТ (ГД або ГДФ).....	125
5.1.2 Вплив застосування ЕСЗТД на інтенсивність оксидативного стресу	129

5.1.3 Дозозалежний вплив ТАРЕ на оксидативний статус хворих на ХХН V Д стадії, які лікувались методом ГДФ.....	132
5.2 Вплив ТАРЕ на стан вегетативної регуляції серцевої діяльності, частоту кардіоваскулярних подій та виживаність хворих на ХХН V ГД...	137
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ...	147
ВИСНОВКИ.....	161
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	164
СПИСОК БІБЛЮГРАФІЧНИХ ПОСИЛАНЬ	165

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	-	артеріальна гіпертензія
АГЛЗ	-	антигіпертензивні лікарські засоби
БКК	-	Блокатори кальцієвих каналів
БРА	-	блокатор рецепторів до ангіотензину
ВНС	-	вегетативна нервова сиситема
ВСР	-	варіабельності серцевого ритму
ГД	-	гемодіаліз
ГДФ	-	гемодіафільтрація
ДНЗТ	-	діалізна ниркова замісна терапія
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
ЛЗ	-	лікарські засоби
НЗТ	-	ниркова замісна терапія
НТС	-	Насичення трансферину сироватки
ОС	-	оксидативний стрес
ПЕМ	-	проникність еритроцитарних мембран
ПОЛ	-	перекисне окислення ліпідів
РКД	-	рандомізоване клінічне дослідження
СПА	-	сумарна пероксидазна активність
СРП	-	С реактивний протеїн
ТАРЕ	-	тривалий активатор рецепторів еритропоетину
ТР	-	трансферин

XNH	-	хронічна ниркова недостатність
XXH	-	хронічна хвороба нирок
ЦП	-	церулоплазмін
BCM	-	Body Composition. Monitor
CI	-	95% довірчий інтервал
CMA	-	cost-minimization analysis
DMT1	-	divalent metal transporter 1
DOPPS	-	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
DPVV Kt/V	-	двохпульсовий Kt/V за Daugirdas
ECW	-	об'єм позаклітинної рідини
ERBP	-	European Renal Best Practice
FAT	-	маса жирової тканини
FTI	-	індекс жирової клітковини
Hb	-	гемоглобін
HR	-	відношення ризиків ()
ICW	-	внутрішньоклітинна рідина
KDIGO	-	Kidney Disease, Improving Global Outcomes
KDOQI	-	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
M	-	середнє значення показників
Me	-	медіана
MIA	-	Malnutrition Inflammation Atherosclerosis
NICE	-	The National Institute for Health and Care Excellence
OH	-	гіпергідратація
OH/ECW	-	гідратація, асоційована з позаклітинною рідиною
OR	-	відношення шансів
SD	-	середнє квадратичне відхилення
SH-групи	-	сульфгідрильні групи
TSAT	-	saturated transferrin, сатурація трансферину
TBW	-	загальна кількість рідини в організмі

ВСТУП

Актуальність теми. Анемія є клінічно важливою складовою еволюції хронічної хвороби нирок (ХХН) [62]. Частота анемії зростає зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації та сягає 90 % у хворих на ХХН VД стадії [40, 189, 208].

Розвиток анемії у пацієнтів з ХХН VД обумовлений цілою низкою факторів, серед яких пригнічення синтезу еритропоєтину, абсолютний або функціональний дефіцит ендogenous заліза, хронічне запалення, вторинний гіперпаратиреоз, мальнутриція, пошкодження еритроцитів під час гемодіалізу (ГД), крововтрати та інше [21, 62]. Анемія призводить до погіршення толерантності до фізичного навантаження, когнитивної дисфункції, інфекційних ускладнень та, найголовніше, серцево-судинних захворювань, які в свою чергу, є основною причиною смертності у хворих на ХХН VГД [18, 184, 239].

Основою сучасних стандартів лікування анемії у ГД пацієнтів є застосування еритропоєз стимулюючих засобів (ЕСЗ) та внутрішньовенне введення засобів заліза [97, 98, 116]. Впровадження у клінічну практику ЕСЗ фундаментально зменшило кількість гемотрансфузій, поліпшило якість життя ГД пацієнтів та результати лікування анемії [97, 98, 116]. Тим не менш, значна частина цих пацієнтів демонструє субоптимальну гематологічну відповідь на лікування ЕСЗ [28, 189, 105]. Так, за даними Національного реєстру хворих на ХХН у 2017 році 8290 пацієнтів лікувались методами ниркової замісної терапії (НЗТ), з них 5365 хворих лікувались методом ГД та 2061 пацієнт – методом гемодіафільтрації (ГДФ). Рівень Нb нижче цільового значення діагностовано у 2816/5365 (52,5 %) пацієнтів, які лікувались методом ГД та у 998/2016 (48,4 %) ГДФ хворих [105].

Існує кілька відомих причин неадекватної відповіді на застосування ЕСЗ: дефіцит заліза і фолатів, інфекція та хронічне запалення, неоплазія, гіперпаратиреоз, неадекватний діаліз, мієлосупресія, парціальна червоноклітинна аплазія, дисфункція щитоподібної залози та інші [16, 23, 56,

68, 186, 190, 192]. Однак, понад 10 % ГД пацієнтів без наявних причин мають клінічно-значущу резистентність до ЕСЗ [129, 157], яка є незалежним предиктором кардіоваскулярної та загальної смертності [22, 160, 167]. Тим не менш, незважаючи на відомі перелічені причини, прогнозування резистентності до ЕСЗ залишається складним завданням, адже потребує застосування високовартісних, складних для виконання у повсякденній клінічній практиці діагностичних методик.

Окремим питанням розглядаються заходи щодо зменшення витрат на лікування анемії у хворих з ХХН V ГД, адже застосування ЕСЗ є високовартісним та призводить до величезного фінансового навантаження на систему охорони здоров'я в усьому світі [14, 33, 59, 206]. Одним із можливих підходів до зниження вартості лікування анемії у ГД пацієнтів вважається застосування ЕСЗ тривалої дії (ЕСЗТД), таких як пегільований еритропоетин- β та дарбепоедин- α [44, 89, 194, 234]. Аналіз вартості лікування анемії за даними електронних баз MEDLINE, PubMed, Embase та міжнародних баз абстрактів, продемонстрував достовірні та переконливі докази економічних переваг використання ЕСЗТД у хворих на ХХН [55, 64, 139, 234]. Проте, чіткої та сформованої позиції щодо фармако-економічних переваг між ЕСЗТД (тривалий активатор рецепторів еритропоетину (ТАРЕ) або дарбепоедин- α) на сьогодні немає.

Іншим підходом до зменшення витрат на корекцію анемії у діалізних пацієнтів є використання конвективних методик, зокрема ГДФ, що дозволяє досягти цільового рівня Нb та використовувати меншу дозу ЕСЗ порівняно з ГД хворими [30, 53, 166, 170]. Разом з тим, два невеликих рандомізованих клінічних дослідження (РКД) не продемонстрували достовірної різниці між групами пацієнтів, які лікувались ГД або ГДФ [229, 233], що залишає це питання остаточно не визначеним.

Слід зазначити, що фармако-економічний аналіз застосування ЕСЗТД в умовах фармацевтичного ринку України не проводився.

Рандомізованими клінічними дослідженнями та систематичними оглядами продемонстровано збільшення ризику серцево-судинних подій, венозної тромбоемболії, частоти госпіталізацій та смертності у разі застосування високих доз ЕСЗ у ГД пацієнтів [107, 163, 171]. Повторний аналіз деяких досліджень дозволив висловити припущення, що токсичний ефект ЕСЗ може бути опосередкований прозапальним ефектом [85, 99], токсичним впливом на серцево-судинну систему [223] та/або активацією оксидативного стресу [49]. Проте дослідження, присвячені визначенню конкретних доз ЕСЗ за яких збільшується ризик несприятливих подій у ГД пацієнтів є поодинокими; не з'ясованим залишається і дозозалежний вплив ЕСЗ на серцеву діяльність та інтенсивність оксидативного стресу.

Таким чином, незважаючи на чисельну кількість наукових досліджень, присвячених патогенезу ЕСЗ резистентності та поліпшенню ефективності лікування анемії, підтримка адекватного рівня НЬ у хворих на ХХН V ГД є складним і трудомістким завданням, пов'язаним зі значним навантаженням на ресурси охорони здоров'я. До цього часу не існує єдиної точки зору щодо впливу онлайн ГДФ на фармако-економічні показники лікування анемії у порівнянні з іншими екстракорпоральними методиками, не задекларовані прості у виконанні предиктори резистентності до ЕСЗ. Крім того, залишається не визначеним питання дозозалежного впливу ЕСЗТД на інтенсивність оксидативного стресу та варіабельність серцевого ритму у ГД пацієнтів. Прогнозування ризику резистентності та визначення оптимальних доз ЕСЗТД дозволять поліпшити ефективність 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 персистування анемії у хворих на

ХХН V Д стадії» (№ державної реєстрації 0219U000020). Автор є співвиконавцем зазначених НДР.

Мета дослідження: поліпшити ефективність 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.
2. Оцінити фармако-економічну ефективність корекції анемії залежно від застосованого ЕСЗТД та діалісної ниркової замісної терапії (ГД або ГДФ).
3. Визначити клінічні, лабораторні і медикаментозні детермінанти зниження ефективності лікування анемії у хворих на ХХН V ГД.
4. Дослідити дозозалежний вплив ЕСЗТД на оксидативний статус, 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.
6. Створити прогностичну модель резистентності до ЕСЗТД.

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

Предмет дослідження: клінічна та фармако-економічна ефективність застосування ЕСЗТД, рутинні клініко-лабораторні показники, оксидативний стрес та осмотична резистентність еритроцитів, варіабельність серцевого ритму.

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

Клініко-лабораторні методи дослідження включали усі загальнодоступні показники, які використовуються у рутинній клінічній практиці: 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, трансферину, сумарної пероксидазної активності еритроцитів (СПА), SH-груп та церулоплазміну (ЦП); визначали осмотичну резистентність еритроцитів та їх перекисну резистентність, проникність еритроцитарних мембран (ПЕМ), відсоток гемолізу.

Інструментальні методи включали біоімпедансну спектрометрію та ехокардіографію з оцінкою варіабельності серцевого ритму.

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.

Доповнено наукові дані щодо переваг ГДФ у порівнянні з ГД та продемонстровано зниження необхідної дози ТАРЕ і, відповідно, зменшення вартості лікування анемії у ГДФ пацієнтів.

Вперше визначено, що індивідуальними прогностонегативними факторами резистентності до ТАРЕ у хворих на ХХН V ГД 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 OH/ECW за $BSM \geq 16 \%$ та сатурація трансферину $< 41\%$. За наявності будь-яких 3-х з перелічених факторів ризик резистентності зростає у 9,7 разів ($p < 0,0001$) при спостереженні протягом 3-х років.

Вперше продемонстровано різноспрямований вплив ТАРЕ та дарбероетину- α на інтенсивність оксидативного стресу у хворих на ХХН V ГД.

Вперше встановлено дозозалежний вплив ЕСЗТД на оксидативний статус, вегетативну регуляцію серцевої діяльності та 3-річний кардіоваскулярний ризик у хворих на ХХН V ГД.

Вперше встановлено, що застосування ТАРЕ у дозі ≥ 125 мкг/міс підвищує активність симпатичної ланки регуляції ВНС та асоціюється з високим 3-річним ризиком серцево-судинних подій.

Набула подальшого розвитку ідея оптимізації корекції анемії з обґрунтуванням призначення певного ЕСЗ залежно від методу НЗТ та терапії супроводу, спрямованої на корекцію артеріального тиску та фосфорно-кальцієвого обміну.

Вперше створено прогностичну модель резистентності до ЕСЗТД для хворих на ХХН V ГД на основі комплексного вивчення доступних клінічних параметрів та рутинних лабораторних маркерів.

Практичне значення одержаних результатів.

Вперше проведено фармако-економічний аналіз застосування ТАРЕ та дарбепостину- α у хворих на ХХН V ГД для лікування анемії в Україні. Продемонстровано, що переведення хворих на ХХН V ГД, які отримують підтримуючу терапію ТАРЕ, з ГД на ГДФ сприяє зменшенню дози лікарського засобу з 60 до 44,8 мкг/міс., що знижує вартість лікування на 25,3 %.

На основі легкодоступних клінічних параметрів та лабораторних маркерів запропоновано прогностичну модель резистентності до ЕСЗТД у хворих на ХХН V ГД.

Розроблено та обґрунтовано використання прогностичної моделі резистентності до ЕСЗТД у хворих на ХХН V ГД з анемією, яка враховує ІМТ, іПТГ сироватки, сечовини до діалізу, об'єм гіпергідратації, розрахований за показником ОН/ЕСW за ВСМ та сатурацію трансферину.

Доведено та втілено у клінічну практику необхідність мінімізації дози ТАРЕ та оптимізації терапії супроводу.

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 «Криворізьської 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 щиру подяку співробітникам лабораторії біохімії ДУ "Інститут нефрології НАМН України" під керівництвом д.мед.н. Король Л.В. за допомогу в 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 18 наукових робіт, серед яких: 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 1 стаття опублікована у фаховому виданні, яке включено до міжнародної наукометричної бази Web of Science, 11 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, 6 розділів (у тому числі огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 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.

РОЗДІЛ 1

ЗАСТОСУВАННЯ ЕРИТРОПОЕЗ СТИМУЛЮЮЧИХ ЗАСОБІВ ТРИВАЛОЇ ДІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХХН V ГД З АНЕМІЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Роль еритропоєтину та метаболізму заліза у патогенезі анемії хворих на ХХН V ГД

Анемія є клінічно важливою складовою еволюції ХХН. Поширеність її у хворих, які лікуються гемодіалізом є високою. Незважаючи на використання препаратів заліза та ЕСЗ велика частка хворих не досягає цільових рівнів гемоглобіну.

Так, за даними US Renal Data System, кількість хворих з гемоглобіном нижче 100 г/л становила 21,7%, при цьому ЕСЗ використовувалися у 77,1% пацієнтів. Препарати внутрішньовенного заліза призначалися у 61,2% [189].

За даними DOPPS, рівень гемоглобіну нижче 100 г/л зареєстровано у 30% пацієнтів, які лікуються гемодіалізом, в Росії та Японії, 14,2% - в Європі та 19,2% у Північній Америці. При цьому частота використання ЕСЗ становила 78%, 87,6%, 85,7 та 83,2% відповідно. Препарати внутрішньовенного заліза використовувалися у 60,9%, 27,4%, 69,1% та 63,3% випадків відповідно [28].

Згідно даних Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок у 2017 році в Україні, 8904 пацієнтів лікувались методами ниркової замісної терапії, з них 4961 пацієнт лікувались методом ГД та 1798 пацієнтів - ГДФ. Рівень гемоглобіну нижче 110 г/л зафіксовано у 51,7% ГД хворих, які лікувались методом гемодіалізу та 40,5% хворих, які лікувались методом ГДФ. При цьому ЕСЗ використовувалися в 62,6% у пацієнтів, які лікуються ГД, та у 76% - у ГДФ хворих. Препарати внутрішньовенного заліза призначалися у 45,4% ГД пацієнтів, та у 45,3% ГДФ пацієнтів [105].

Розвиток анемії у пацієнтів з ХХН обумовлене цілою низкою факторів, серед яких основне значення мають дефіцит еритропоєтину, дефіцит заліза (абсолютний або функціональний), крововтрати (особливо при лікуванні ГД), вплив уремічних токсинів, тощо [21, 239].

Недостатня продукція еритропоєтину є основною причиною анемії при ХХН. Еритропоєтин (Епо) є глікопротеїном з молекулярною масою 30,4 кДа, який містить 165 амінокислот і 4 вуглеводних ланцюги. Епо підтримує вироблення еритроцитів під час фетального періоду, неонатального і дорослого життя шляхом інгібування апоптозу еритроїдних попередників і стимулювання їх проліферації і диференціювання в нормобласти [227]. Епо стимулює утворення еритроцитів з бурст- і колонієутворюючих одиниць гранулоцитарно-моноцитарно-мегакаріоцитарно-еритроцитарного ряду (зв'язується з еритропоєтинчутливими рецепторами, які знаходяться насамперед на еритроблестах, та сприяє активній проліферації бластних форм) та підвищує вихід ретикулоцитів з кісткового мозку [183]. Еритропоєтинчутливий рецептор містить 508 амінокислотних залишків і складається з позаклітинного домену, що реагує з лігандом, невеликого трансмембранного (23 амінокислотних залишки) та внутрішньоклітинного доменів. Молекулярна маса рецептора становить 55-56 кДа, але залежно від ступеня глікозилювання може досягати 64-78 кДа. Саме «важкі» еритропоєтинчутливі рецептори відповідальні за зв'язування з Епо та ініціацію внутрішньоклітинного сигналу [191]. Одна молекула Епо взаємодіє на мембрані еритроїдних клітин з двома еритропоєтинчутливими рецепторами - утворюється гомодимер [183], який активізує внутрішньоклітинний сигнал шляхом фосфорилювання янус-кінази-2 (JAK-2) протеїнів, асоційованих з еритропоєтинчутливим рецептором. Подальше проведення сигналу відбувається через JAK/STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription), Ras/MAP (Ras protein/Mitogen Activated Kinase), фосфатидилінозитол-3-киназу (PI-kinase) і протеїн С. Сигнал переривається дефосфорилюванням Епо і JAK-2. Після початку сигналу комплекс Епо-еритропоєтинчутливий рецептор

інтерналізується і деградує, втрачаючи можливість взаємодії еритропоетинчутливого рецептору з іншими молекулами Епо [103, 172].

Критична важливість Епо в проліферації та диференціації еритроїдних клітин була доведена в дослідженні Hong Wu та співавторів: миші з ендогенною інактивацією генів Епо і Епо рецептора вмирають на 13-й день внутрішньоутробного розвитку через відсутність вторинного еритропоезу, незважаючи на наявність стовбурових клітин та клітин-попередників еритроїдного ростка [236].

Основний синтез Епо здійснюється нирками (90%), біля 10% Епо можуть синтезуватися клітинами печінки (здебільшого), мозку, легень, селезінки та яєчок [230].

За сучасними уявленнями, клітини, які здійснюють продукцію Епо, розташовуються між клітинами каналців, в інтерстиції, в зовнішній мозковій та корковій речовині нирки [198, 204]. Експерименти з трансгенними мишами показали, що клітини, продукуючі Епо, є інтерстиціальними фібробластоподібними клітинами [140].

Рівень еритропоетину в крові регулюється за допомогою парціального тиску кисню: при його зниженні концентрація Епо суттєво збільшується [75]. Цей механізм реалізується за допомогою HIF-1 (гіпоксією індукований фактор 1), який є універсальним регулятором гомеостазу кисню. HIF-1 є транскрипційним фактором, являє собою гетеродімер, що складається з двох субодиниць: однієї альфа- (HIF α) та однієї бета-субодиниці (HIF β). На сьогоднішній день виділено декілька ізоформ HIF α (HIF1 α , HIF2 α и HIF3 α) з різними біологічними властивостями. За нормального рівня парціального тиску кисню відбувається швидке руйнування HIF α за допомогою проліл 4-гідроксілаз. За умови розвитку гіпоксії інгібується деградація HIF α , посилюється її зв'язок з HIF β , в результаті комплекс HIF-1 тривало активує транскрипцію гена еритропоетину, внаслідок чого підвищується концентрація останнього [35, 75].

Слід відмітити, що HIF-1 не тільки активує синтез Епо, а також відіграє центральну роль в генетичній регуляції таких патофізіологічних процесів як ішемія, запалення і канцерогенез [197].

Інтерстиційний фіброз спостерігається при ХХН будь-якого генезу. Як наслідок, відмічається незворотна втрата функції нирок, зокрема зниження продукції Епо [71, 237]. Значну роль у розвитку та прогресуванні інтерстиційного фіброзу має процес диференціювання ниркових еритропоетин-продукуючих клітин у міофібробласти [41]. Важлива роль ниркових еритропоетин-продукуючих клітин як основного джерела міофібробластів при ХХН показана в роботах Souma T. та співавторів [203, 205]. Хоча міофібробласти й зберігають здатність до продукції Епо з наявністю ХХН, та їхня чутливість до кисню порушена [42].

Таким чином, ХХН призводить як до зменшення абсолютної кількості еритропоетин-продукуючих клітин, так й до порушення їхньої чутливості до кисню, що призводить до розвитку анемії [198].

За наявності ХХН, важливу роль в розвитку анемії грає порушення обміну заліза. Через свою властивість віддавати і приймати електрони, залізо грає важливу роль в багатьох біологічних реакціях, зокрема в транспорті кисню, клітинному диханні і синтезі ДНК. Однак ця ж властивість робить надлишок заліза токсичним через здатність запускати ланцюгові вільнорадикальні реакції, які призводять до утворення великої кількості високоактивних радикалів кисню. Це може пошкоджувати клітинні мембрани, нуклеїнові кислоти, а також впливати на продукцію цитокінів, викликаючи процес фіброзоутворення [161].

Для пацієнтів з ХХН характерним є як абсолютний дефіцит заліза, коли спостерігається дефіцит загальних запасів заліза в організмі (табл. 1.1), так і функціональний дефіцит заліза, коли є достатні або збільшені загальні запаси заліза в організмі, але через секвестрацію заліза в ретикулоендотеліальній системі, знижується його лабільний пул, та спостерігається недостатня забезпеченість еритропоезу залізом [67, 131].

Таблиця 1.1

Причини абсолютного залізодефіциту

Втрата крові при лабораторних дослідженнях, які збільшуються при госпіталізації
Шлунково-кишкові втрати (можуть бути посилені системною антикоагуляцією під час діалізу та / або застосуванням пероральних антикоагулянтів або антиагрегантних препаратів, що використовуються для лікування або профілактики серцево-судинних захворювань)
Втрати крові, пов'язані з процедурою гемодіалізу, зокрема крововтрати з діалізатором, крововтрати з ділянки пункції артеріовенозної фістули або шунта, та з катетерів
Знижена абсорбція заліза в кишечнику, частково, внаслідок підвищеного рівня гепсидину, і прийому деяких медикаментів (наприклад, інгібіторів протонної помпи і фосфат-біндерів, що містять кальцій)
Зменшення споживання через поганий апетит, недоїдання та дієтичні рекомендації (наприклад, обмеження білку)

Стосовно функціонального дефіциту заліза при ХХН, то секвестрація заліза в межах ретикулоендотеліальної системи відбувається насамперед через запалення [141]. Продукція гепсидина інтенсивно стимулюється інфекцією або іншими запальними станами, викликаючи характерну гіпоферремію запалення.

1.2 Біологічні властивості еритропоезстимулюючих лікарських засобів тривалої дії та їх клінічне застосування

Людський Епо вперше був виділений у 1977 р. з сечі хворих на анемію [146]. У 1983 р. виділений ген, відповідальний за продукцію Епо, а у 1985 р. ген Епо був успішно клонований та введений у клітини яєчників китайського

хом'ячка [121], що зробило можливим створення Епо як лікарських засобів [217].

Перший рекомбінантний Епо, епоетин альфа, був виготовлений компанією Amgen та продавався як Erogen® у США для діалізних хворих (у 1989 році). У 1985 році компанія Amgen передала права на продукцію та розповсюдження епоетину альфа у США з показаннями, не пов'язаними з діалізом, та при всіх показаннях за межами США (за винятком Японії) компанії Johnson & Johnson та її філії Ortho Biotech за ліцензійній угодою – препарати Procrit® та Eprex® відповідно [217].

Епоетин бета був розроблений Інститутом Генетики і спочатку випускався компанією Boehringer Mannheim, і був представлений в Європі як бренд Resormon® у 1990 році. За рекомендацією Всесвітньої організації охорони здоров'я аналоги епоетину класифікують за грецькою літерою після епоетину для диференціації між продуктами однієї і тієї ж амінокислотної послідовності, які змінюються за характером глікозилювання [235]. У 1997 році компанія Roche випустила NeoResormon® (епоетин бета) в Європі як оптимізовану рецептуру Resormon, з невеликими змінами вмісту допоміжних речовин для більш зручного підшкірного введення [60].

Епоетини альфа і бета, біологічно ідентичні нативному Епо, та є сіалоглікопротеїдним гормоном з молекулярною масою 30,4 кДа. Амінокислотна послідовність поліпептидного ланцюжка обох епоетинів ідентична і складається з 165 амінокислот, до яких приєднуються 4 складних 3N-зв'язаних вуглецевих ланцюги. Ці ланцюги мають у своєму складі декілька заряджених вільних сіалових залишків, які визначають активність Епо [63]. В організмі продукуються різні ізоформи молекули ЕПО, які відрізняються кількістю вільних сіалових залишків. Це пов'язано з тим, що глікозування Епо є посттранскрипційним процесом та не знаходиться під таким строгим генетичним контролем, як трансляція Епо мРНК. N-зв'язані бокові вуглецеві ланцюги предсинтезуються різними ензимами та є доступними для посттрансляційного додавання до поліпептиду Епо. Кожна ізоформа має

власну біоактивність. Чим меншу кількість сіалових кислот містить молекула, тим більшу спорідненість вона має до рецептору еритропоєтину, але при цьому й більш короткий період циркуляції. Очищені комерційні препарати Епо альфа і бета містять суміш ізоформ від 9 до 14. Епоєтини альфа і бета мають відносно невеликий період напіввиведення, що вимагає вводити їх в фазу корекції не рідше 3 разів на тиждень, і тільки в підтримуючу фазу лікування допускається підшкірне введення 1 раз на тиждень [183].

Дарбепоедин альфа (Aranesp®) був розроблений Amgen як модифікований гіперглікозильований епоєтин. При створенні дарбепоетіна був застосований новаторський підхід, в цілому спрямований на підвищення активності і зниження кліренсу, що полягає в направленому переглікозуванні - приєднанні 2 додаткових N-зв'язаних вуглеводневих ділянок з активними сіаловим залишками до базової молекули Епо, так званий «глікоінженерінг», або сайт-спрямований мутагенез [200]. В результаті була створена принципово нова молекула дарбепоетіна альфа з масою до 37,1 кДа, що має 5 ділянок глікозування, а число вільних сіалових груп доведено до 22. Дарбепоедин альфа має меншу спорідненість до рецептора Епо, ніж епоєтини альфа і бета, але при цьому має значно більшу активність і тривалий період напіввиведення. Період напіввиведення дарбепоетіна альфа при внутрішньовенному введенні в порівнянні з епоєтином альфа (8,5 години) збільшено в 3 рази і становить 25,3 години; при підшкірному введенні час напіввиведення дарбепоетіна вдвічі перевищує показник епоєтину альфа (48 проти 24 годин). Такі фармакологічні властивості дозволяють вводити дарбепоедин значно рідше, ніж епоєтин короткої дії. Його ефективність доведена при введенні 1 раз на тиждень в фазі корекції і 1 раз на 2 тижні в підтримуючій фазі у більшості пацієнтів як на діалізі, так і в переддіалітичних стадіях ХХН [132].

Зовсім інший принцип застосований при створенні тривалого активатора рецептора Епо (ТАРЕ) – препарату Мирцера® (метоксіполіетіленгліколь епоєтин бета). За технологією, розробленою компанією Roche, великий

полімерний ланцюжок метоксіполіетіленгліколя інтегрований з епоетином бета через амідні зв'язки між N-термінальними аміногрупами аланіну і 3-термінальними кінцями аміногруп лізину за допомогою кислотного лінкера (сукці-міділ-бутанової кислоти) [133]. Оскільки маса полімеру становить приблизно 30 кДа, молекулярна маса нового препарату виявилася вдвічі вище (60 кДа), ніж у епоетину бета (30,4 кДа). За рахунок пегілювання період напіввиведення Мірцери збільшився до 130 годин, що приблизно в 6 разів більше, ніж у Дарбепоетина альфа при в/в введенні, та дозволяє збільшити інтервали між ін'єкціями. Шлях введення Мірцери практично не впливає на швидкість її елімінації, та періоди напіввиведення при п/ш та в/в введенні приблизно рівні [130]. Іншою особливістю пегільованого епоетину β є його взаємодія зі специфічними рецепторами. Порівняно з епоетином β спорідненість Мірцери до розчинних еритропоетинчутливих рецепторів знижена у 50 разів [87], вона повільніше зв'язується з еритропоетинчутливими рецепторами, але швидше вивільнюється з комплексу Мирцера-рецептор та, стимулюючи рецептори, не викликає їхньої інтерналізації. Таким чином, одна молекула препарату здатна взаємодіяти з декількома парами рецепторів, викликаючи активізацію внутрішньоклітинного сигналу [73].

За даними за даними US Renal Data System, у 2016 р. хворим на ГД призначалися 3 основних типи ЕСЗ: в 34,4% використовувався епоетин альфа, 17,9% Дарбепоетин, та 24,4% ТАРЕ. 22,0% гемодіалітичних пацієнтів не використовували ЕСЗ [82].

За даними DOPPS, у діалітичних пацієнтів епоетин альфа чи бета використовувався у 85% в Росії, 53,8% в Європі, 78,4% у Північній Америці та 33,4% у Японії. Дарбепоетин застосовувався у 11,8%, 38,6%, 21,5% та 53,6% відповідно, а ТАРЕ – у 3,3%, 7,6%, 0,1% та 13% відповідно. Цікавим є факт, що підшкірне введення використовувалося у 57,7% у Росії, 9,6% в Європі, 6,8% у Північній Америці та 3% в Японії [28].

На 31.01.2019 за даними Державного реєстру лікарських засобів в Україні зареєстровано 8 різноманітних препаратів ЕСЗ (4 оригінальних

препарати – Епрекс, Рекормон, Аранесп та Мирцера; та 4 біосиміляри – Бінокрит, Емавейл, Еповітан та Епобіокрин) [79] Нажаль, достовірних даних щодо частоти використання різних препаратів ЕСЗ в Україні немає.

1.3 Резистентність до ЕСЛЗТД та асоційовані з нею фактори

Резюме з поточних клінічних рекомендацій щодо лікування анемії діаліз-залежної ХХН, зокрема цільові рівні гемоглобіну, представлено у таблиці 1.2.

Однак існує й цілий ряд проблем, пов'язаних з корекцією анемії у діалізних хворих.

Однією з таких проблем є резистентність до ЕСЗ. Частота резистентності до ЕСЗ в Україні у 2017 р. склала за даними Національного реєстру 0,5% у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом, та 0,4% у пацієнтів, які лікуються гемодіафільтрацією [105].

Термін «резистентність до ЕСЗ» використовується в ситуаціях, коли не вдається досягти цільових значень концентрації гемоглобіну, незважаючи на вищі, ніж звичайні дози, ЕСЗ; або коли підтримання цільового рівня гемоглобіну потребує все більших доз ЕСЗ [180, 199]. Також часто використовується термін «гіпореактивність».

Загальноприйнятих критеріїв резистентності до ЕСЗ немає. Так, за рекомендаціями KDOQI, резистентність до ЕСЗ визначається як неможливість досягти цільового рівнів гемоглобіну за наявності адекватних запасів заліза та умови застосування епоетину в дозі 450 МО/кг/тиждень внутрішньовенно, або 300 МО/кг/тиждень підшкірно протягом від 4 до 6 місяців, або нездатність підтримувати цільовий гемоглобін з використанням цих доз [156].

В Європейських рекомендаціях вказано, що знижену чутливість до ЕСЗ слід діагностувати, якщо для досягнення цільової концентрації гемоглобіну

Таблиця 1.2

Резюме з поточних клінічних рекомендацій щодо лікування анемії у пацієнтів з діаліз-залежною ХХН

Керівництво	Діагноз анемії	Використання ЕПЗ	Використання препаратів заліза	Цільові рівні Hb	TSAT/феритин цільові рівні	Допоміжні засоби
1	2	3	4	5	6	7
KDIGO [97]	Hb<130 г/л у чоловіків >15 р.; Hb<120 г/л у жінок >15 р.	Терапія ЕСЗ використовується для запобігання падіння Hb нижче 90 г/л шляхом початку терапії ЕСЗ при концентрації Hb між 90 і 100 г/л. Обґрунтована індивідуалізація терапії, оскільки у деяких пацієнтів може покращитися якість життя при більш високому Hb, і терапія ЕСЗ розпочата при Hb вище 100 г/л	Пробна терапія в/в препаратами заліза якщо TSAT $\leq$ 30% та феритин $\leq$ 500 мкг/л або треба уникнути терапії ЕСЗ або треба знизити дозу ЕСЗ (якщо пацієнт вже отримує ЕСЗ)	Hb $\leq$ 115 г/л у дорослих на ЕСЗ терапії, але індивідуалізація терапії має бути через покращення якості життя при більш високому Hb. Не використовується терапія ЕСЗ для збільшення Hb >130 г/л	TSAT>30%/феритин >500 мкг/л. Верхня межа TSAT та феритину не визначені). Не рекомендоване рутинне використання препаратів заліза при TSAT>30%/феритин >500 мкг/л	Не рекомендується: андрогени, вітамін С, вітамін D, вітамін Е, фолієва кислота, L-карнітин і пентоксифілін

Продовження Таблиця 1.2

1	2	3	4	5	6	7
KDOQI [98, 116]	Hb<135 г/л у дорослих чоловіків; Hb<120 г/л у дорослих жінок	Початкова та коригуюча дози ЕСЗ визначаються рівнем Hb пацієнта, швидкість підвищення рівня Hb та клінічними обставинами	В/в препарати заліза використовуються для підтримання рівнів феритину >200 мкг/л, але не < 500 мкг/л та TSAT>20%	Рівень Hb повинен бути в межах від 110 до 120 г/л; пацієнти, які отримують ЕСЗ-терапію, не повинні мати Hb≥130 г/л	TSAT≥20%/феритин >200 та <500 мкг/л.	Зазвичай не рекомендуються: L-карнітин та аскорбінова кислота; не рекомендуються: андрогени
Канадське товариство з нефрології [136, 147, 231]	Hb<135 г/л у чоловіків ≥18 р.; Hb<120 г/л у жінок ≥18 р.	Ініціювати ЕСЗ-терапію, коли запаси заліза були скореговані, інші можливі причини анемії були усунені, і рівень Hb залишається на рівні <100 г/л - у пацієнтів, які не отримують ЕСЗ-терапію; для пацієнтів, які отримують терапію ЕСЗ, цільовий Hb 110 г/л	В/в введення заліза для підтримання цільових рівнів TSAT та феритину; препарати заліза не рекомендуються у пацієнтів з Hb >110 г/л, які не мають класичних проявів залізодефіциту.	Hb<110 г/л (бажаний діапазон Hb =100–120 г/л)	TSAT>20%/феритин >200 мкг/л.	Не рекомендується: андрогени; немає достатніх доказів, щоб рекомендувати: L-карнітин, вітамін С, ультрачистий діаліз, пентоксифілін, статини, вітамін В6 і щоденний діаліз

Продовження Таблиця 1.2

1	2	3	4	5	6	7
NICE [154]	Hb<110 г/л або розвиток симптомів, що відносяться до анемії (втома, задишка, млявість та прискорене серцебиття)	Терапія ЕСЗ не повинна розпочинатися при наявності абсолютного дефіциту заліза без усунення дефіциту заліза; ЕСЗ не рекомендуються при наявності супутніх захворювань, прогноз яких може звести нанівець переваги корекції анемії	В/в введення заліза для підтримання цільових рівнів TSAT та феритину	100–120 г/л; Швидкість росту Hb повинна становити 10 - 20 г/л в місяць у хворих на терапії ЕСЗ	Рекомендується використовувати кількість гіпохромних еритроцитів >6% (якщо феритин не >800 мкг/л) або CHr > 29 пг (якщо феритин не > 800 мкг / л); якщо тести не доступні, то TSAT > 20% / ферритин > 200 мкг/л; підтримувати феритин <800 мкг/л у хворих при лікуванні препаратами заліза	Не рекомендуються: андрогени, вітамін С, фолієва кислота і карнітин

використовується більш ніж 300 МО/кг/тиждень (~20 000 МО/тиждень) епоетину або 1,5 мкг/кг дарбепоетину альфа (~100 мкг/тиждень) або є постійна потреба в таких дозах для підтримки цільових рівнів гемоглобіну [127].

В жодному з цих визначень немає значення доз ТАРЕ, використання яких свідчить про резистентність до нього.

Для оцінки резистентності до ЕСЗ може бути корисним визначення індексу резистентності до еритропоетину (ІРЕ). В даний час ІРЕ визначається як щотижнева доза ЕСЗ на кілограм ваги тіла, поділена на рівень гемоглобіну (грам на децилітр). Співвідношення 1:200 використовували для перерахунку дози Дарбепоетину в еквівалентну дозу епоетину (1 мкг Дарбепоетину альфа = 200 МО епоетина альфа або бета) [167]. Прогностична цінність ІРЕ у багатьох дослідженнях виявилася вищою, ніж рівнів гемоглобіну [76, 77]. У італійському дослідженні RISCVID [167], пацієнти були розділені на основі початкового ІРЕ на чотири квартилі, пацієнти, які належали до IV квартилю були визначені як резистентні до ЕСЗ. У цій підгрупі прогностична цінність ІРЕ для фатальних/нефатальних серцево-судинних подій виявилася вищою, ніж значення гемоглобіну.

Практичне визначення пацієнта з резистентністю до ЕСЗ – пацієнт, який потребує більшої дози, ніж 75-90 % пацієнтів в даному центрі [27].

На сьогоднішній день виявлено багато факторів, які пов'язані з резистентністю до ЕСЗ.

Найбільш поширеною причиною резистентності до ЕСЗ є залізодефіцит. Абсолютний дефіцит заліза може бути наслідком крововтрат та/або виснаження запасів заліза через збільшення еритропоезу, стимульованого ЕСЗ. Функціональний дефіцит заліза – стан, який характеризується недоступністю заліза для еритропоезу, незважаючи на достатню/підвищену його кількість в організмі. Цей стан слід запідозрити у пацієнтів, які потребують високих доз

еритропоєтину, мають низький показник насиченості трансферину й високий рівень феритину [58].

Синдром комплексу порушення харчування - запалення, або MIA-синдром є надзвичайно важливим в розвитку резистентності до ЕСЗ. Цей синдром характеризується одночасним підвищенням маркерів запалення і зниженням маркерів харчування, таких як альбумін і холестерин [91].

Серед інших причин розвитку зниженої чутливості до ЕСЗ можуть бути захворювання пародонту, ВІЛ-інфекція, хронічне відторгнення трансплантату нирки, інфекції, зокрема пов'язані з судинним доступом [58].

Порушення кісткового метаболізму, викликане важким вторинним гіперпаратиреозом [56], невиявлені злоякісні пухлини, дефіцит фолатів та/або вітаміну В12 [186, 192], гемоглобінопатії, зокрема серповидно-клітинна хвороба і таласемія, алюмінієва інтоксикація можуть викликати резистентність до ЕСЗ [58]. Деякі повідомлення свідчать, що застосування інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту та/або антагоністів рецепторів ангіотензину II може призвести до відносної резистентності до ЕСЗ [134, 190]. Важливою причиною резистентності до ЕСЗ є неадекватність діалізу [16, 68].

Основні причини розвитку та можливості корекції резистентності до ЕСЗ при ХХН представлені в табл. 1.3 [23].

В літературі є поодинокі повідомлення про негативний вплив застосування блокаторів кальцієвих каналів (БКК) на вираженість анемії. Так, Сікріксіоглу М. А. Та співавт. показали, що рівень гемоглобіну у пацієнтів, які отримували у складі терапії БКК, був достовірно нижчим, ніж у тих, хто БКК не застосовував. Причому це стосувалося пацієнтів як на додіалізованому [45], так і діалізованому [46] етапах лікування. Теоретичним обґрунтуванням цих досліджень були наступні данні про механізм впливу еритропоєтину. Еритропоєтин викликає дозозалежне збільшення внутрішньоклітинного вільного Ca^{2+} в еритроблестах людини, яке залежить від позаклітинного Ca^{2+}

Таблиця 1.3

Фактори ризику, патогенез та можливості корекції резистентності до ЕСЗ у хворих на ХХН V ГД

Фактор ризику	Механізм резистентності до ЕСЗ	Терапевтичні заходи
Уремичні токсини	↓ синтезу ЕПО/↓ відповіді еритроїдного ростка	Збільшення ефективності діалізу
Оксидативний стрес	Пригнічення HIF	Вітаміни Е та С
Запалення	Цитокіни: ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-α	Уникати сепсису та розладів харчування
Дефіцит заліза	Синтез гемоглобіну	Препарати заліза/зменшення крововтрат
Гіперпаратіреозидизм	Синергізм вітаміну D (еритропоез)	Дієта з низьким вмістом фосфатів/1,25 гідрокси вітамін Д
Алюмінієва токсичність	Алюмінієва кісткова хвороба	Уникати вживання алюмінію
Гемоліз	Уремія/HbSS/G6PDD/AIHA	Покращення очистки/вітаміни Е та С
Ліки: препарати, що впливають РАС	↓ еритроїдних ангіотензин II рецепторів/↑ ендогенних інгібіторів ЕПО, AcSDKP	↓ дози ІАПФ/БРА

Абревіатури: ІАПФ, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; AcSDKP, N-acetylseryl-aspartyl-lysyl-proline; AIHA, autoimmune hemolytic anemia; БРА, блокатор рецепторів до ангіотензину; ЕПО, еритропоетин; G6PDD, glucose 6-phosphatase deficiency; HbSS, hemoglobinopathies; HIF, hypoxic-inducible factor; ІЛ, інтерлейкін; ФНП-α, фактор некрозу пухлин-α.

та блокується високими дозами ніфедипіну. Низький вміст внутрішньоклітинного кальцію призводить до порушення диференціювання та дозрівання еритробластів [29, 43, 143].

В експериментальних дослідженнях Ying Zhang та співав. [240] показали антагоністичні щодо заліза властивості блокаторів кальцієвих каналів (БКК). Місце дії БКК при цьому – вольтаж-залежні кальцієві канали L-типу (LVDCC) в зірчастих клітинах печінки, які є місцем депонування заліза в організмі у вигляді феритину. В дослідженні БКК знижували аномальну експресію білка $\alpha 1C$ в вольтаж-залежних кальцієвих каналах L-типу, зменшували експресію двовалентного транспортера металів (DMT-1) в печінці миші. В культурі зірчастих клітин печінки, перевантажених залізом, БКК зменшували депонування заліза, пригнічували проліферацію, індукували апоптоз та підвищували експресію матриксної металопротеїнази-13 (MMP-13) та тканинного інгібітору металопротеїнази-1 (TIMP-1). В цьому дослідженні БКК розглядаються у рамках терапевтичної стратегії при фіброзі печінці, асоційованому з перевантаженням залізом, через їх антифібротичні та антагоністичні щодо заліза властивості. Однак цікавим є питання, чи не може призвести тривале застосування БКК в клінічних ситуаціях без перенавантаження залізом до поступового порушення процесів депонування заліза в печінці та проявів залізодефіциту, зокрема появи та посиленню анемії та зменшення ефективності її лікування.

Таким чином, БКК можуть несприятливо впливати на перебіг анемії через порушення депонування заліза в печінці, а також викликати зменшення ефективності дії еритропоєтинів, порушуючи приток внутрішньоклітинного кальцію.

Враховуючи досить високу частоту застосування БКК у пацієнтів на ХХН, зокрема у діалізних пацієнтів, а також високу поширеність анемії у даної когорти хворих, актуальним є подальше вивчення впливу БКК на перебіг анемії у пацієнтів з нирковою патологією.

1.4 Дозозалежні плейотропні ефекти еритропоезстимулюючих засобів

В даний час активно вивчаються негемопоетичні або екстрагемопоетичні ефекти Епо в різних органах і тканинах, де є рецептори до Епо – ендотеліальні клітини, кардіоміоцити, нейрони, клітини печінки і сітківки, шлунково-кишковий тракт і репродуктивні органи, а сам Епо розглядається як плейотропний цитокин, який має антиапоптотичні, антиоксидантні, протизапальні і проангіогенні властивості [19, 25, 32, 70, 102].

Лікування Епо пов'язано з поліпшенням фракції викиду лівого шлуночка [113]. Також, лікування Епо асоціюється зі зниженням індексу маси лівого шлуночка, яке пов'язано із збільшенням рівнів як загальної, так і серцево-судинної виживаності [168]. Епо, діючи на ендотеліальні попередники, посилює реендотелізацію за допомогою активації Akt-ендотеліальної NO синтетази і попереджає гіперплазію неоінтими [216].

Існує багато доказів про те, що Епо здатний діяти як кардіопротектор у різних моделях захворювань в дослідженнях на тваринах. Епо має сприятливі ефекти через зниження запалення, інгібування апоптозу, зменшення розміру інфаркту, сприяння ангіогенезу, ремоделювання міокарду і зменшення шлуночкових аритмій. Кардіопротекторні ефекти Епо реалізуються через PI3-кіназу і Akt сигнальний шлях. Також, ERK1/2 сигнальний шлях, STAT та PKCε сигнальні шляхи також беруть участь в розвитку деяких кардіопротекторних ефектів Епо [36].

Механізми протективної дії Епо на тканини можна представити у вигляді наступної схеми. Зв'язування Епо з його рецептором викликає конформаційні зміни й активацію сигнальних шляхів, які призводять до фосфорилювання JAK-2. Фосфорилювання JAK-2 викликає інактивацію фосфатидил-інозитол-3-кінази (PI3K), STAT-5 і інгібітора транскрипційного фактора NF-κB (IκB). NF-κB дисоціює з IκB. STAT-5 і NF-κB транслокуються

до ядра і промотують експресію генів тканинної протекції. Це призводить до інгібування апоптозу, зменшення оксидативного стресу і запалення [187].

Епо-терапія у гемодіалізних пацієнтів відновлює співвідношення CD4+/CD8+ до нормального рівня, за рахунок зниження CD8+ клітин і збільшення CD4+. Епо безпосередньо впливає на В-клітини і збільшує продукцію антитіл [52].

Епо модифікує процеси клітинного запалення шляхом інгібування експресії прозапальних цитокінів IL-1 і TNF- α і зменшення прозапальних медіаторів, таких як остеопонтин і С-реактивний білок [48].

Лікування низькими дозами дарбепоетину альфа достовірно зменшило гостре каналцеве пошкодження та інтерстиційне запалення за рахунок підвищення виживаності каналцевих клітин, а також сприяло збереженню перитубулярних капілярів та зменшенню інтерстиціального фіброзу в моделі нефропатії на мишах [77]. До того ж, лікування Епо асоціювалося зі зниженням рівнів профібротичних медіаторів, зокрема трансформуючого фактору росту бета 1, які викликають фіброз з подальшою прогресивною втратою функції нирок [115].

Деякі дослідження показали, що Епо може запобігти гіперпродукції активних форм кисню у пацієнтів з діабетичною нефропатією [50, 51]. Дельта еритропоетин захищає людські епітеліальні клітини ниркових каналців від оксидативного стресу шляхом дозозалежного інгібування утворення активних форм кисню. Цей захисний ефект, з найбільшою ймовірністю, пов'язаний з мембранною експресією рецепторів до Епо. Зниження оксидативного стресу пов'язане з регуляцією активації ренопротективних генів, таких як гемоксигеназа-1 (HO-1), аквапорін-1 (AQP-1) і В-клітинна CLL / лімфома 2 (Bcl-2), карбоксипептидаза М (CPM), і діпептидилпептидаза IV (DPPIV) [51]. Активність показників антиоксидативного захисту (таких як супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза та каталаза) була значно вищою, а

концентрації МАД плазми та еритроцитів були значно нижчими у хворих на ХХН після лікування ТАРЕ [24].

Епо пригнічував 6-гідроксидопамін (6-OHDA)-індукований апоптоз. 6-OHDA знижує фосфорилювання глікогенсинтази кінази 3β (GSK3 β) і підвищує рівень Вах в мітохондріях, які інгібують захисний ефект Bcl-2 [69].

Показаний позитивний вплив застосування Епо на показники варіабельності серцевого ритму [162].

Більшість плеiotропних ефектів Епо добре встановлені в дослідженнях на тваринах, однак потрібні клінічні дослідження для визначення як позитивних, так й негативних плеiotропних впливів застосування Епо.

1.5 Вплив діалізної терапії на ефективність лікування анемії

Ефективне видалення широкого спектру "уремічних токсинів", малих і великих, є основним завданням всіх діалізних методів лікування [142]. У 1999 р. Європейське співтовариство штучних органів (European Society of Artificial Organs) заснувало Європейську групу з уремичний токсинів (the European Uremic Toxins (EUTox) Work Group) [81], що визначила на підставі докладного аналізу близько 90 уремичний токсинів: 45 водорозчинних речовин (<500 Да), 25 пов'язаних з білками токсинів і група «середніх молекул» ($n = 22$), розділена на 2 підгрупи (токсини з молекулярною масою 500-12 000 Да, $n = 10$ і $\geq 12\ 000$ Да, $n = 12$). До переліку не увійшли сполуки масою $> 60\ 000$ Да та неорганічні речовини з відомими токсичними властивостями. До середніх молекул належать паратгормон, ІЛ-6, ІЛ-1 β , β_2 -мікроглобулін тощо [220].

За допомогою «звичайного» (низькопоточного) гемодіалізу видаляються низькомолекулярні білкові метаболіти (сечовина (60 Да), креатинін (113 Да), сечова кислота) та деякі електроліти. Використання високопоточних діалізаторів дозволяє видаляти речовини з більшою молекулярною масою [100].

В останні роки спостерігається все більш широке використання онлайн ГДФ [37, 114, 179]. Перевага ГДФ з точки зору ефективного видалення середніх молекул була доведена і рідко піддається сумніву, але відсутність достовірних переваг у виживаності та смертності порівняно з ГД у рандомізованих клінічних дослідженнях часто є єдиним засобом стримування до більш частого призначення ГДФ [219]. Разом з тим, існують дані, які підтверджують кращий контроль анемії з використанням лікування ГДФ [31, 53].

Діалізне лікування має вплив на ключових стадіях розвитку анемії та її корекції: процеси еритропоезу в кістковому мозку, вплив на тривалість життя циркулюючих еритроцитів та чутливість до лікування анемії [31]

Вже в 1980 р. було встановлено, що перебіг анемії покращується після початку ГД [175], що потім було пояснено видалення малих молекул, які можуть пригнічувати еритропоез. У 1990-х роках Ifudu та спів. [84] виявили прямий зв'язок між гематокритом і дозою діалізу. Це також могло пояснюватися впливом супутнього переходу від целюлозних до високопроникних і більш біосумісних мембран у пацієнтів, які раніше отримували недостатню дозу діалізу [135]. Пізніше, у великих когортних дослідженнях, чіткий взаємозв'язок між вираженістю анемії і дозою діалізу був підтверджений [47, 135], хоча не було цілком зрозуміло, чи покращився контроль анемії через застосування іншої модальності діалізу та/або підвищеною дозою діалізу. Movilli et al. [152] виявили зворотну залежність між дозою ЕСЗ і показником Kt/V у 68 хворих, які лікувалися звичайним ГД, незалежно від проникності та біосумісності мембран. У більшій когорті ця кореляція була значною лише у пацієнтів з Kt/V нижче 1,33 [152]. Gaweda et al. [68] підтвердили спостереження, що зв'язок між дозою діалізу та анемією не є лінійним і зникає при досягненні «адекватного діалізу» (тобто $Kt/V > 1,4$).

Конвективні методики поєднують застосування високопроникних (high-flux) мембран з високим трансмембранним потоком. Завдяки цим

властивостям інгібітори еритропоезу середньої молекулярної маси повинні видалятися краще. Покращення анемії спостерігалось після переходу від стандартного ГД до ГД з високопроникними та біосумісними мембранами в декількох невеликих і неконтрольованих дослідженнях 1990-х років [95, 104, 118, 226], а також в невеликому рандомізованому дослідженні [20]. В дослідженні The Italian Cooperative Dialysis Study порівнювалися біосумісні та традиційні діалізатори, а також конвективні та дифузійні методи лікування у 380 пацієнтів [126]. Вторинний аналіз показав достовірне підвищення рівнів гематокриту у пацієнтів, які лікувалися з застосуванням високопоточного polysulphone (PS) ГД та високопоточної PS гемодіафільтрації порівняно з тими, які застосовували низькопоточний ГД (cuprophane ГД, low-flux PS ГД), але не виявлено жодної різниці, коли всі чотири групи аналізувалися окремо. Нарешті, одне велике, обсерваційне, когортне дослідження японської фази II DOPPS [238], а також два рандомізованих контрольованих випробування [124, 196] не змогли продемонструвати впливу висопоточного ГД на анемію. На жаль, не опубліковані дані щодо впливу на анемію за результатами як дослідження the Hemo-dialysis (HEMO) Study [57], так й дослідження Membrane Permeability Outcome Study (MPO) study [125], які є найбільшими РКД, де вивчали вплив мембрани та діалізної дози на клінічні наслідки.

Онлайн ГДФ є, мабуть, найбільш ефективною методикою видалення розчинених речовин до 50 кДа. Оскільки діалізуючий розчин в цій модальності є обов'язково надчистим (бактеріальне забруднення $<0,1$ КУО/мл, LAL $<0,025$ МО/мл), тому поєднання високих потоків з надчистими розчинами обґрунтовано дозволяють очікувати поліпшення анемії. Дослідження, які вивчали вплив ГДФ на анемію і параметри обміну заліза, а також на дози ЕСЗ та препаратів заліза, значно відрізняються дизайном, кількістю пацієнтів, контрольною групою та кінцевими точками. У більшості публікацій вплив на анемію був вторинною кінцевою точкою, та не надавалася інформація про параметри заліза та препарати заліза. Lin та співав. [120]

перевели 92 хворих зі звичайного ГД на он-лайн ГДФ і виявили достовірне зниження медіани співвідношення ЕСЗ/гематокрит (від $504,6 \pm 310,1$ до $307,6 \pm 334,4$), що, також може бути результатом помітного збільшення Kt/V в цій групі. Bonforte зі співав. [30] вивчали 32 пацієнтів, які отримували он-лайн ГДФ протягом щонайменше 9 місяців, у яких доза діалізу підтримувалася постійною. Незважаючи на невеликий розмір вибірки та відсутність контрольної групи, було виявлено достовірне підвищення рівнів Hb у пацієнтів без ЕСЗ та стабільні значення Hb та потреба у нижчих дозах у тих пацієнтів, які вже отримували терапію ЕСЗ. Vaslaki зі спіавт. [222] виконали рандомізоване, перехресне дослідження у 70 пацієнтів, які отримували або ГДФ, або звичайний ГД протягом 6 місяців. В цілому, більш високий гематокрит і менші дози ЕСЗ були виявлені протягом періоду лікування ГДФ, хоча ці дані були менш виразними в окремо двох групах, які лікувалися ГДФ. Нарешті, два невеликих РКД [229, 233] не змогли продемонструвати позитивного впливу ГДФ на перебіг анемії, що може бути наслідком недостатньої статистичної потужності (відносно невеликий розмір вибірки для перевірки різниці між двома ефективними методами діалізу).

Щоб подолати проблему малого розміру вибірки, у 2013 році було проведено мета-аналіз 65 досліджень (12,182 пацієнтів, включено лише дослідження, опубліковані до грудня 2012 р.), які порівнювали конвективну терапію (зокрема вискокопотоківий ГД, гемофільтрація та ГДФ) з низькопотоківим ГД. Цей мета-аналіз не показав ні поліпшеного контролю анемії, ані зниження дози ЕСЗ або покращення параметрів обміну заліза у пацієнтів, які отримували конвективну терапію [212]. Після публікації цього мета-аналізу було опубліковано кілька великих рандомізованих досліджень на цю тему.

У 2012 році Locatelli та співав. [123] було опубліковано результати аналізу багатоцентрового відкритого РКД 146 пацієнтів з ХХН, які були рандомізовані в групи стандартного ГД (70 пацієнтів) або конвективних

методів лікування (онлайн-гемофільтрація з предилюцією [$n = 36$] та онлайн ГДФ з предилюцією [$n = 40$]). У порівнянні з низькопотокowym ГД, ні ГФ, ні ГДФ достовірно не покращували рівні Hb, або потребу в ЕСЗ. В рандомізованому дослідженні CONvective TRANsport STudy (CONTRAST) [72] порівнювався вплив низькопотокowego ГД та онлайн ГДФ на виживаність у 714 учасників. Вплив онлайн ГДФ на резистентність до ЕСЗ та параметри обміну заліза був попередньо визначеною вторинною кінцевою точкою цього РКД [218]. Через 12 місяців ІРЕ не відрізнявся в групах пацієнтів, які отримували ГДФ або ГД. Навіть у найвищій третині об'єму конвекції (> 22 л), яка була пов'язана з корисним ефектом ГДФ на смертність, не було ніякого впливу на резистентність до ЕСЗ. У цих пацієнтів була виявлена лише тенденція до більш низького проценту насичення трансферину і зниження рівня феритину, незважаючи на незначно більшу кількість препаратів заліза. В дослідження The Turkish Online Haemodiafiltration Study [159] було рандомізовано 782 ГД-хворих, які лікувалися ГДФ з постдилюцією (середній об'єм конвекції 19,6 л/сеанс) або високопотокowym ГД. Незважаючи на аналогічні клінічні наслідки у двох групах, середня доза ЕСЗ була значно нижчою у групі ГДФ, ніж у пацієнтів з ГД (2282 ± 2121 проти 2852 ± 2702 Од/тиждень, відповідно, $P = 0,001$). Дослідження On-Line Hemodiafiltration Survival Study (ESHOL) було великим, багатоцентровим, відкритим, РКД, в якому 906 ГД пацієнтів були рандомізовані в 2 групи: продовження стандартного ГД ($n = 450$) або перехід на онлайн ГДФ з постдилюцією ($n = 456$) [137]. Незважаючи на значне зниження загальної та серцево-судинної смертності, які були первинними кінцевими точками, рівні Hb і дози ЕСЗ не відрізнялися між групами. Нарешті, в деяких дослідженнях було повідомлено про підвищення потреби в ЕСЗ у пацієнтів, які лікувалися ГДФ [209, 225]. Крім неадекватного дизайну дослідження, повторні крововтрати внаслідок згортання крові в екстракорпоральному контурі через посилену

прокоагуляторну активність при ГДФ і підвищені постфільтраційні рівні Ht при ГДФ з постдилюцією можуть грати роль в отриманні цих результатів.

Дослідження REDERT було розроблено для вивчення впливу високооб'ємної ГДФ (> 20 л/сеанс) на рівні IPE і гепсидину. У цьому багатоцентровому перехресному дослідженні 40 стабільних ГД пацієнтів були рандомізовані в групи або онлайн ГДФ, або стандартного ГД [166]. IPE достовірно знижувався протягом періоду лікування ГДФ, та збільшувався під час стандартного ГД. Фактично, рівні Hb залишалися стабільними, тоді як загальна кількість ЕСЗ, які вводилися під час ГД, була значно вищою (ГД $192,444 \pm 131,341$ проти ГДФ $135,955 \pm 96,070$ МО/6 місяців відповідно; $p < 0,001$). Рівні гепсидину також були нижчими у хворих які лікувались ГДФ порівняно зі стандартним ГД.

Декілька чинників цілком могли б пояснити різні результати різних досліджень. По-перше, відбір пацієнтів може відігравати важливу роль, оскільки стабільні пацієнти без коморбідних станів, або інтеркурентних захворювань, таких як інфекції, можуть мати менше переваг на клінічні наслідки від корисних ефектів ГДФ. По-друге, терапія анемії орієнтоване на досягнення цільових рівнів, і лікуючі лікарі не обов'язково повинні дотримуватися одних і тих же самих рекомендацій з культурних, географічних або економічних причин. Дійсно, в багатофакторному аналізі Locatelli та співав. [123] виявили, що центр-учасник був найважливішим предиктором рівнів Hb і резистентності до ЕСЗ, що свідчить про велику гетерогенність серед окремих центрів в лікуванні анемії. По-третє, поліпшення контролю анемії у пацієнтів, які отримували ГДФ, може бути викликано не ефектом конвективного транспорту, а застосуванням ультрачистого діалізату. Багато досліджень показали, що використання ультрачистих діалізних розчинів призводить до збільшення рівнів Hb і зменшення потреби в ЕСЗ [148, 201, 211]. У цьому відношенні слід зазначити, що іноді було виявлено корисний вплив ГДФ на контроль анемії, якщо ультрачистий діалізний розчин не

використовувався в контрольній групі [137, 159, 193, 211]. Іншим фактором, який може пояснювати різні висновки щодо впливу ГДФ на контроль анемії, є величина об'єму конвекції, яка, як було сказано вище, пов'язана з виживанням [150]. В даний час незрозуміло, чи є такий самий дозо-залежний вплив на контроль анемії. Нарешті, ГДФ може збільшувати кліренс токсинів, які пригнічують еритропоез, та також може відбуватися видалення речовин, необхідних для еритропоезу. Прикладами першої категорії є запальні токсини та гепсидин. Два дослідження показали зниження рівня гепсидину у пацієнтів, які отримували ГДФ [166, 209], але лише одно з них показало покращення чутливості до ЕСЗ [166]. Інші дослідження показали також підвищений кліренс гепсидина з ГДФ [138], але вже через 1 рік після звичайного ГД відбувалося достовірне відновлення рівнів гепсидину [111]. Оскільки гепсидин міцно пов'язаний з білками, його видалення може відрізнятися в залежності від модальності діалізу або мембрани, яка використовується [110]. Разом з тим, зниження рівня феритину у пацієнтів, які лікувалися ГДФ в двох дослідженнях, може вказувати на поліпшення утилізації заліза. Це може пояснюватися зниженням рівня гепсидина через зменшення запалення [138]. Немає даних про лікуванні ГДФ та втрату речовин, які є важливими для еритропоезу, за винятком вітаміну С, який підвищує доступність заліза [149].

Таким чином –

ХХН індукована анемія є багатофакторною, і є результатом зниженої продукції та чутливості до Епо, скорочення виживання еритроцитів та/або дефіциту необхідних поживних речовин.

- Резистентність до ЕСЗ відіграє важливу роль у підвищенні ризику виникнення несприятливих наслідків.
- Уремічні токсини, які сприяють зниженню чутливості до ЕСЗ, включають токсичні метаболіти, запальні цитокіни та продукти деградації протеїнів

- У діалізних хворих вираженість анемії корелює з Kt/V до значення 1,4. Більш високі дози діалізу не покращують анемію.
- Додавання обмеженої кількості конвекції (10–12 л/сеанс), як це відбувається у високопоточковому ГД, не покращує контроль анемії.
- Дані про позитивний вплив ГДФ на контроль анемії є суперечливими та потребують подальшого вивчення.
- Наявні дані свідчать про кращу утилізацію заліза при високооб'ємній ГДФ

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження та клінічна характеристика пацієнтів

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.

Ретроспективна обсерваційна частина дослідження присвячена визначенню клінічних, лабораторних та медикаментозних детермінант ефективності корекції анемії у пацієнтів з ХХН V ГД ст. Крім того, ретроспективно була оцінена клініко-економічна 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. Дизайн дослідження продемонстровано на рис. 2.1.

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, а саме: Гельсінської декларації (2000), Конституції (1996) та Цивільного кодексу України (2006), Основ законодавства України про охорону здоров'я (1992), Настанови з клінічних досліджень МОЗ України № 42-7.0:2005 «Лікарські засоби. Належна клінічна практика» (2005), Наказу МОЗ України № 66 «Про затвердження порядку проведення клінічних

випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення про комісію з питань етики» (2006).



Рис. 2.1 Дизайн дослідження.

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.) [3] та класифікацію віку ВООЗ (2016).

2.1.1 Ретроспективний частина дослідження

Ретроспективний аналіз проведений із залученням архівних медичних даних 379 пацієнтів з ХХН V Д стадії, які лікувались методами ГД або ГДФ.

Критеріями включення у дослідження були:

- 1) вік ≥ 18 років,

- 2) лікування ГД/ГДФ тричі на тиждень з тією ж самою прескрипцією щонайменш 6 місяців,
- 3) $Kt/V \geq 1,4$,
- 4) задокументований рівень гемоглобіну після призначення АГЛЗ,
- 5) безперервне підшкірне введення ТАРЕ у підтримуючій дозі принаймні 12 тижнів,
- 6) адекватний статус обміну заліза, який визначали за феритину сироватки крові ≥ 200 нг/мл, насичення трансферину $\geq 20\%$,
- 7) регулярний прийом тих самих антигіпертензивних лікарських засобів (АГЛЗ) щонайменш 3 місяці до включення у дослідження.

Критерії виключення:

- 1) інфекційні ускладнення або інші стани, які можуть впливати на рівень гемоглобіну (активні системні захворювання, злоякісні новоутворення, цироз печінки, шлунково-кишкові кровотечі),
- 2) анемія, обумовлена хіміотерапією або хірургічним втручанням,
- 3) використання тимчасового судинного доступу,
- 4) переливання крові,
- 5) вагітність.

Із залучених до аналізу даних, медична документація 142 пацієнтів була виключена з дослідження, досліджувана група склала 237 хворих, які повністю відповідали критеріям включення / виключення (рис. 2.2).

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 діалісної терапії на момент включення у дослідження склала 81 [46-111,5] місяць. Розподіл включених у дослідження пацієнтів за нозологічною основою ХХН VД стадії продемонстрований на рис. 2.3



Рис. 2.2 Діаграма ретроспективного дослідження.



Рис. 2.3 Розподіл включених у ретроспективне дослідження пацієнтів за нозологічною основою ХХН VД стадії.

Демографічну та клінічну характеристику включених у ретроспективне дослідження пацієнтів подано у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

**Демографічна та клінічна характеристика включених у
ретроспективне дослідження пацієнтів**

Показник	
Стать ч/ж (%)	54,5 / 45,6
Вік, роки	54 [41-62,5]
Тривалість лікування ГД/ГДФ (місяці)	81 [46-111,5]
eKt/V	1,44 [1,33-1,46]
ІМТ(кг/м ²)	24,2 [21,8-26,6]
Суха вага (кг)	74,2 [68,8-89,6]
Середній тижневий систолічний АТ (мм рт ст)	143 [133-153]
Середній тижневий діастолічний АТ(мм рт ст)	86 [80-92]
НЬ (г/л)	108,5 [101-115]
Феритин (мкг/л)	697 [410,6-825]
Сатурація трансферину (%)	25,4 [35,4-48,1]
Доза ТАРЕ (мкг/міс)	64 [42-100]
Доза заліза (мг/рік)	1200 [325-2075]
Сг до діалізу (мкмоль/л)	777 [622-909]
Ur до діалізу (ммоль/л)	25,2 [18,3-30,3]
Ur після діалізу (ммоль/л)	4,6 [3,7-6,1]
СРП (г/л)	2,97 [1,2-6,6]
Холестерин (г/л)	5,09 ± 1,7
iПТГ (пг/мл)	354 [176-734]
Р (ммоль/л)	1,67 ± 0,04
Са (ммоль/л)	2,16 ± 0,02
К до діалізу (ммоль/л)	5,6 [5,1-6,2]
Альбумін (г/л)	41,7 ± 3,0

З метою визначення фармако-економічної ефективності корекції анемії залежно від призначеного ЕСЗТД нами був проведений розрахунок витрат на лікування анемії ЕСЗТД (метоксиполіетилен гліколь-епоедин бета, «Hoffmann La-Roche», Швейцарія vs дарбепоедин 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.

2.1.2 Проспективна частина дослідження

До проспективної частини дослідження включено 137 пацієнт 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.

Критеріями включення пацієнтів до дослідження були:

- 1) вік хворих понад 18 років,
- 2) лікування ГД/ГДФ тричі на тиждень з тією ж самою прескрипцією не менше шести місяців,
- 3) відсутність кардіоваскулярних подій в анамнезі на момент включення пацієнта до дослідження,
- 4) $Kt/V \geq 1,4$,
- 5) наявність письмової інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- 1) госпіталізація з будь-якої причини протягом місяця, що передував дослідженню,

- 2) наявність цукрового діабету, новоутворень будь-якої локалізації або активних системних захворювань,
- 3) анемія, обумовлена хіміотерапією або хірургічним втручанням,
- 4) парціальна червоноклітинна аплазія,
- 5) дисфункція щитоподібної залози,
- 6) одноголовий діаліз,
- 7) використання тимчасового судинного доступу.

Дизайн проспективної частини дослідження подано на рис. 2.4.

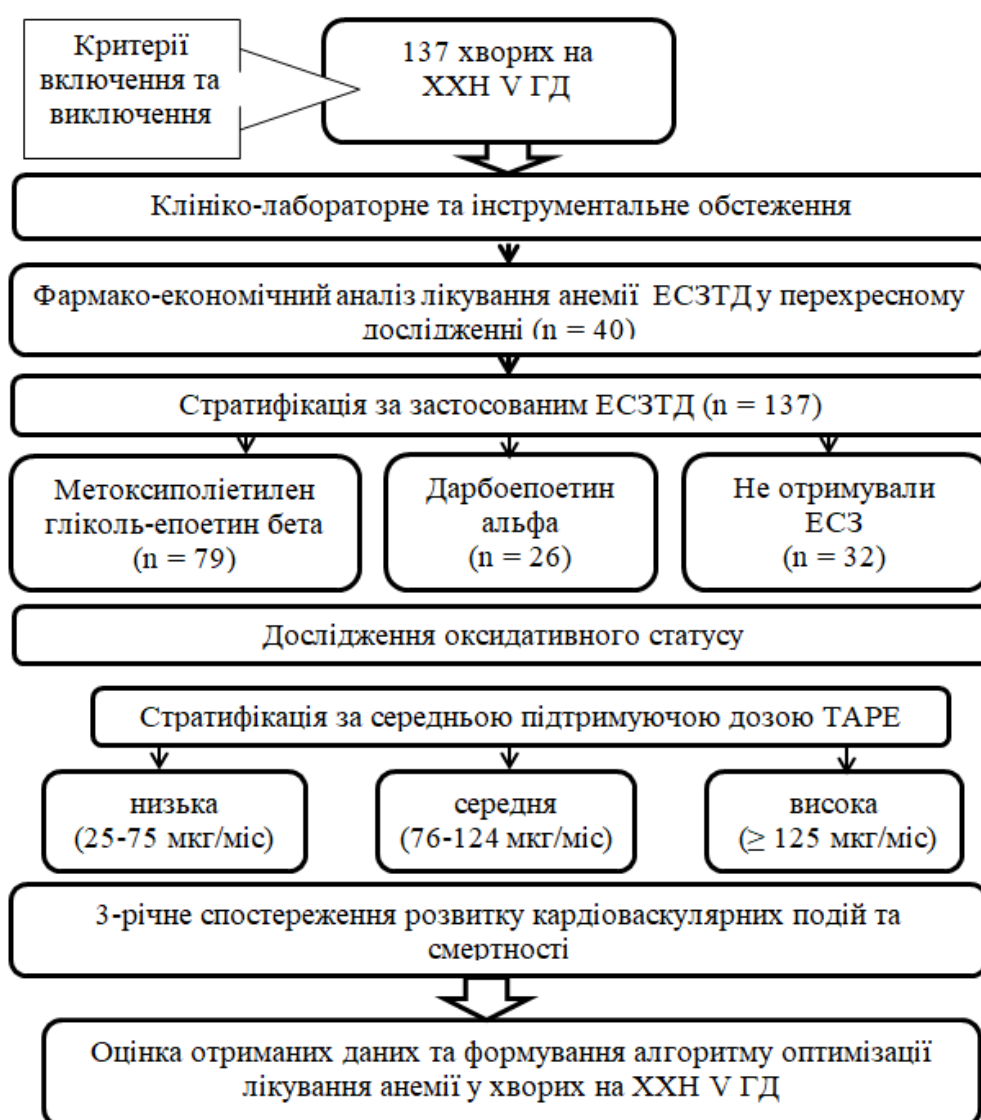


Рис. 2.4 Діаграма проспективної частини дослідження.

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

± 14 років. Медіана тривалості діалісної терапії до включення пацієнтів у дослідження склала 85 [85-123] місяців. Більшість пацієнтів 119/137 (87 %) до переведення на ГДФ, отримували лікування ГД.

Клінічну характеристику включених у проспективне дослідження пацієнтів залежно від статі подано у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Гендерні особливості включених у проспективне дослідження пацієнтів

Показник	Хворі на ХХН V ГД ст.		p
	Чоловіки (n = 75)	Жінки (n = 62)	
Вік	55,7 $\pm$ 12,3	47,4 $\pm$ 14,7	0,0001
Тривалість лікування ГД (міс.)	85 [85-90]	85 [85-104]	0,49
eKt/V	1,67 [1,5-1,75]	1,76 [1,6-1,9]	0,004
Суха вага (кг)	62,6 [56,5-93]	68,8 [63-76]	0,75
Ur до діалізу (ммоль/л)	21,1 [16,7-28,2]	21,4 [16,5-23,1]	0,8
Нв (г/л)	107,8 $\pm$ 11	111,2 $\pm$ 13	0,06
Феритин (мкг/л)	797 [513,6-1035]	833 [495-1241]	0,76
Сатурація трансферину (%)	30 [24,9-44,4]	33 [25,4-47,7]	0,63
Доза ЕСЗТД (мкг/міс)	70 [60-79,2]	50 [50-83,3]	0,056
Доза засобів заліза (мг/рік)	400 [400-600]	300 [200-400]	0,0001
Альбумін (г/л)	43,3 [41,1-45,2]	44 [41-45,9]	0,85
СРП (г/л)	3,3 [1,0-16,4]	2,5 [1,35-14,8]	0,77
Холестерин (г/л)	4,7 [4,1-5,7]	4,5 [4,0-5,4]	0,36
iПТГ (пг/мл)	462,2 [231,2-1122]	330 [116,7-810]	0,052
P (ммоль/л)	1,68 [1,38-2,1]	1,7 [1,35-2,1]	0,77
K до діалізу (ммоль/л)	5,9 [5,3-6,2]	5,6 [5,1-5,9]	0,81

Як продемонстровано у таблиці 2.2 жінки, які лікувались методом ГД, були молодші за віком, мали кращу адекватність діалізу та застосовували менше засобів заліза у порівнянні з чоловіками.

За призначенням ЕСЗ обстежені пацієнти розподілялись наступним чином: 79 (58 %) отримували ТАРЕ, 26 (19 %) лікувались за допомогою дарбепоетину альфа, 32 (23 %) пацієнти не отримували ЕСЗ (рис. 2.5).

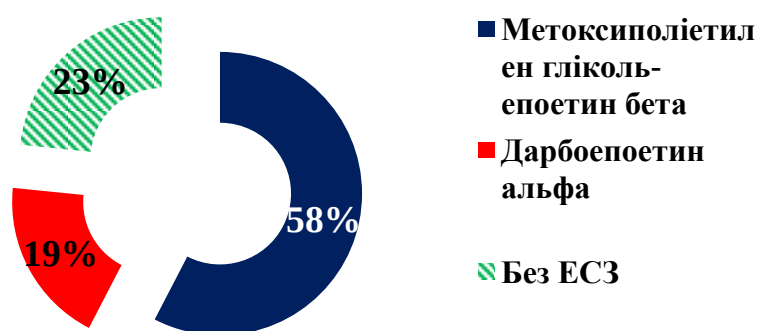


Рис. 2.5 Розподіл обстежених пацієнтів за призначенням ЕСЗТД.

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.

Серед обстежених пацієнтів було 19 (47,5 %) жінок та 21 (52,5 %) чоловік. Середній вік хворих коливався від 29 до 78 років та у середньому склав $51,4 \pm 14$ років. Середня тривалість діалізної терапії на момент включення пацієнтів у дослідження (2012 рік) становила 54 ± 24 тижні.

Розподіл хворих за первинним нозологічним діагнозом представлено на рис. 2.6

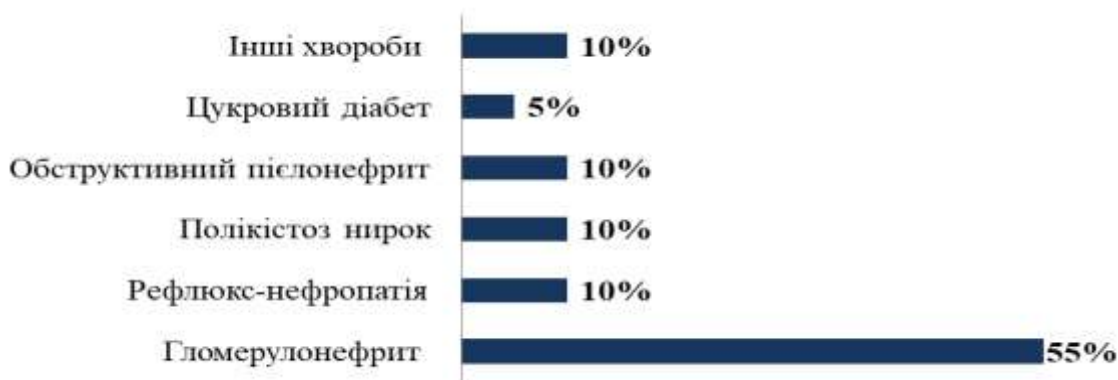


Рис. 2.6 Розподіл хворих на ХХН V ГД, які включені до перехресного дослідження, за первинним нозологічним діагнозом.

ДНЗТ містила 2 періоди: 1-й лікування ГД, 2-й – ГДФ. Включно до грудня 2012 року усі пацієнти лікувались ГД тричі на тиждень, від 4 до 5 годин; у січні 2013 були переведені на лікування 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).

Для визначення впливу ТАРЕ на гідратаційний статус, оксидативний стрес, вегетативну регуляцію серцевої діяльності та кардіоваскулярні події у хворих на ХХН V Д нами було визначено спектральні та часові параметри ВСР. З цією метою 105 пацієнтів було розподілено на 2 групи: I група (n = 73) отримувала метоксиполіетилен гліколь-епоедин бета, як мінімум 6 місяців до включення у дослідження, пацієнтам 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. Клінічну характеристику пацієнтів подано у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Клінічна характеристика обстежених пацієнтів

Показник	Хворі на ХХН V ГД ст.		p
	I група (n = 73)	II група (n = 32)	
Стать ч/ж (%)	45/55	55/45	0,28
Вік	52,6 ± 8,2	39,5 ± 6,2	0,07
eKt/V	1,58 ± 0,27	1,48 ± 0,13	0,29
Суха вага (кг)	69,4 ± 9,5	71,3 ± 6,1	0,7
Ur до діалізу (ммоль/л)	21,9 ± 5,8	18,9 ± 4,1	0,15
Hb (г/л)	111,4 ± 6,8	112,2 ± 3,4	0,8
Феритин (мкг/л)	697 [410,6-725]	733 [415-801]	0,76
Сатурація трансферину (%)	38,2 ± 19,2	30,4 ± 13,5	0,26
Доза ТАРЕ (мкг/міс)	44,95 [16,7-72,4]		
Альбумін (г/л)	41,7 ± 3,0	45,6 ± 4,1	0,06
Ur до діалізу (ммоль/л)	21,9 ± 5,8	18,9 ± 4,2	0,15
СРП (г/л)	6,6 ± 3,7	6,85 ± 3,1	0,87
Холестерин (г/л)	4,9 ± 1,5	5,09 ± 0,7	0,77
iПТГ (пг/мл)	527,4 [380-750]	599,4 [390-810]	0,8
P (ммоль/л)	1,72 ± 0,5	2,1 ± 0,16	0,02

2.2 Методика фармако-економічного аналізу

Економічна доцільність використання різноманітних ЕСЗ у хворих з ХХН V ГД оцінена за допомогою моделювання та фармако-економічного методу мінімізації витрат (cost-minimization analysis – СМА). Використання даного методу дозволяє порівняти альтернативні схеми терапії та обрати метод лікування з мінімальною вартістю [109, 177]. Розрахунок мінімізації витрат

проводився за формулою: $CMR = DC1 - DC2$, де CMR є показником різниці витрат (коефіцієнт мінімізації витрат); $DC1$ – витрати на лікування ЕСЗ "Д" (Дарбепоедин альфа); $DC2$ – витрати на лікування ЕСЗ "М" (метоксиполіетилен гліколь-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 ХХН V ГД, які проходили лікування у відділенні нефрології та діалізу інституту нефрології НАМН України в період 2013-2014. В даний час на фармацевтичному ринку України ЕСЗ можуть бути придбані по задекларованим фармацевтичними компаніями цінами, за оптовими цінами (не беручи до уваги роздрібну надбавку) і за роздрібними цінами. Беручи до уваги цю обставину, розрахунок вартості лікування здійснений нами для всіх можливих варіантів придбання. Для зручності підбору індивідуальної дози ЕСЗ в Україні зареєстровані різні дозування ЛЗ [78], однак, не для всіх форм випуску є задекларовані ціни, і не всі форми доступні зараз для оптових закупівель [80]. У той же час, незалежно від форми випуску, ціна 1 ОД активної речовини для кожного типу ЕСЗ практично не відрізняється, тому розрахунки проведені для тієї лікарської форми, закупівля якої можлива як по задекларованій, так і по оптовій або роздрібній ціні. Для ЕСЗ "Д" це розчин для ін'єкцій - 100 мг/мл шприц 0,4 мл, No1, для ЕСЗ "М" - це розчин для ін'єкцій 75 мг шприц-тюбик 0,3 мл, No1. Вартість ліків станом на 20.08.2015 [80] представлена в таблиці 2.4

Таблиця 2.4

Вартість ЕСЗ в Україні

Препарат	Форма випуску	Вартість 1 упаковки(грн.)		
		Задекларована ціна	Оптова ціна	Середньозважена роздрібна ціна
ЕСЗ «Д»	Р-н д/ін. 100мкг/мл. Шприц 0,4 мл. №1	1525,5	2047,9	2491,1
ЕСЗ «М»	Р-н д/ін.75 мкг .Шприц 0,3 мл №1	2728,9	3149,3	2726,3

2.3 Лікування ДНЗТ та клініко-лабораторний моніторинг

ГД та ГДФ проводили на апаратах 4008S та 5008S з використанням діалізаторів FX classix (FX 50, FX 60, FX80 Fresenius, Німеччина) і бікарбонатного діалізуючого розчину. Швидкість потоку крові становила 300-400 мл/хв., швидкість потоку діалізату – 500-800 мл/хв., обидві швидкості підтримували постійними протягом 2-х періодів лікування. Як ГД, так і ГДФ проводились з використанням ультрачистого діалізного розчину. У разі ГДФ обсяг субституції автоматично встановлювався на максимально можливі значення і складав 19-24 літри за процедуру.

Для ГД та ГДФ використовували 3 стандартні діалізні розчини Granudial AF 81(Na⁺-138mmol/l, K⁺-3,0 mmol/l, Ca⁺⁺-1,5 mmol/l, Mg⁺⁺-0,5 mmol/l, Cl⁻-110 mmol/l, HCO₃⁻ -32 mmol/l, CH₃COO⁻ -6,0 mmol/l, Glukose 1,0 g/l), Granudial AF 83 (Na⁺-138 mmol/l, K⁺-2,0 mmol/l, Ca⁺⁺-1,25 mmol/l, Mg⁺⁺-0,5 mmol/l, Cl⁻ 110 mmol/l, HCO₃⁻ -32 mmol/l, CH₃COO⁻ -6,0 mmol/l, Glukose 1,0 g/l), Granudial AF 11 (Na-140 mmol/l, K⁺-3,0 mmol/l, Ca⁺⁺-1,5 mmol/l, Mg⁺⁺-1,0

mmol/l, Cl⁻ - 110 mmol/l, HCO₃⁻ -32 mmol/l, CH₃COO⁻ -6,0 mmol/l) . Концентрація кальцію обиралась залежно від рівня сироваткового іПТГ, кальцію та інших маркерів мінерально-кісткових порушень.

Для антикоагуляції застосовували гепарин, який вводили в екстракорпоральний контур (доза навантаження 25-50 МО/кг, підтримуюча 10-25 МО/кг/год.).

На вихідному рівні та на кожній сесії фіксували: час діалізу, швидкість кровотоку, швидкість потоку діалізата, тип судинного доступу, суху вагу тіла, артеріальний тиск, переддіалізну та постдіалізну масу тіла, об'єм ультрафільтрації, температуру тіла.

Суха вага визначалась за допомогою біоімпедансної спектроскопії (BCM®, FMC®) 1 раз на 12 тижнів та корегувалась клінічно.

Кожен діаліз визначали spKt/V за допомогою OSM монітора, а також 1 раз на місяць двохпуловий Kt/V за Daugirdas (DPVV Kt/V).

Крім того, в рутинній клінічній практиці у пацієнтів визначали вміст глюкози, альбуміну, електролітів сироватки (Ca, K, Na, P), С-реактивного протеїну крові (СРП), паратгормону, показники обміну заліза (рівень сироваткового феритину, % насичення трансферину залізом) та ліпідного спектру крові.

Для визначення гематологічних показників крові використовували аналізатори «ABX Micros-60» (Франція), та виконували дослідження за договором з лабораторією «Сінево» Біохімічні показники визначали за допомогою напіваавтоматичного аналізатору «Flexor junior» (Нідерланди) та за договором з лабораторією «Сінево»

Дослідження електролітного складу крові проводили за договором з лабораторією «Сінево»

Дослідження ліпідного спектру крові проводили за допомогою автоматичного ферментативного аналізу за договором з лабораторією «Сінево».

Планове ультразвукове дослідження артеріо-венозної фістули, парашитоподібних залоз, серця та органів черевної порожнини проводили на апаратах «PhilipsEnVisor» виробництва 2003 р, USA, model № MCMD02AA, «Toshiba Aplio 300» виробництва 2013 р. Japan, model №TA02457632

2.4 Лікування анемії

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 [11].

TARE призначали у початковій дозі 0,6 мкг/кг 1 раз на 2 тижні. У разі збільшення рівня Hb менше 10 г/л за місяць, дозу TARE збільшували на 50%. За підвищення рівня Hb більше 20 г/л за місяць дозу TARE зменшували на 50%. У випадку перевищення цільових рівнів Hb, TARE відміняли до зниження його рівня менше 120 г/л. Після досягнення цільового рівня Hb, пацієнтів переводили на підтримуючу фазу лікування анемії враховуючі індивідуальні особливості кожного пацієнта.

Дарбоепоетин альфа призначали у Початковій дозі 0,75 мкг/кг маси тіла одноразовою ін'єкцією 1 раз кожні 2 тижні. Якщо підвищення рівня гемоглобіну було недостатнім (менше 10 г/л за 4 тижні), дозу збільшували приблизно на 25 %. Дозу не збільшували частіше, ніж 1 раз кожні 4 тижні. Якщо підвищення гемоглобіну становило понад 20 г/л за чотири тижні, дозу зменшували приблизно на 25 %. Якщо рівень гемоглобіну перевищував 120 г/л, дозу зменшували приблизно на 25 %. Якщо після зменшення дози гемоглобін продовжував зростати, препарат тимчасово відміняли. Терапію відновлювали в дозі на 25 % нижчою за попередню при зниженні гемоглобіну нижче 120 г/л.

ІРЕ розраховували за формулою: $IRE = \text{середня доза ТАРЕ (мкг/міс)} / (\text{суху вагу тіла (кг)} \times \text{середній рівень Нв на місяць (г/дл)})$. 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.

Для корекції дефіциту заліза використовували заліза (ІІ) гідроксид сахарозного комплексу внутрішньовенно під контролем насичення трансферину та рівня сироваткового феритину. Цільовими значеннями були насичення трансферину $>25\%$, та рівень феритину в межах 200-800 нг/мл. Лабораторний контроль здійснювали не рідше 1 разу на 3 місяці із забором лабораторних зразків не раніше чим через 10 днів після останнього введення заліза. Доза корекції складала від 500 до 1000 мг в місяць, підтримуюча доза складала 100 - 300 мг в місяць. Максимальна річна доза не перевищувала 3000 мг в рік.

2.5 Додаткова медикаментозна терапія та принципи її застосування

За необхідності пацієнтам додатково призначали антигіпертензивну терапію та дієтичні обмеження, здійснювали лікування мінерально-кісткових та метаболічних ускладнень.

Лікування артеріальної гіпертензії проводилось стабільно із застосуванням ІАПФ, БРА ІІ, селективних β -блокаторів, блокаторів кальцієвих каналів, альфа-адреноблокаторів.

Лікування мінерально-кісткових порушень проводилось із застосуванням кальційвмісних і кальційневмісних фосфат біндерів, засобів вітаміну D, паратиреоїдектомії. Паратиреоїдектомію рекомендували за наявності рефрактерності до медикаментозної терапії ≥ 6 міс. [96, 112].

Атерогенну дісліпідемію діагностували згідно рекомендацій KDIGO [101] За показаннями застосовували ліпідзнижуючу терапію За показаннями

застосовували ліпідзнижуючу терапію: аторвастатин у початковій дозі 20 мг 1 раз на добу. Дієту з обмеженням споживання яєць, жирного м'яса, вуглеводів (більше 300 гр. на добу) жирних молочних продуктів, масла. Рекомендували до вживання більше риби, ніж м'яса, курку, індичку або кролика три рази в тиждень, а білу рибу – не рідше чотирьох разів на тиждень, боби і цільні зерна. Розділення їжі на порції, 5-6 разів на день.

2.6 Інструментальні методи дослідження

2.6.1 Визначення гідратаційного статусу пацієнтів

Гідратаційний статус визначали клінічно та за допомогою BSM монітора. З клінічних параметрів до уваги приймалися рівень АТ перед та після діалізу, наявність периферійних набряків, дані УЗД про наявність рідини в третіх просторах (очеревина, перикард, плевральні порожнини).

BSM вимірювання здійснювали безпосередньо перед діалізом за допомогою BSM S/N 9BJA0894 виробництва Німеччина 2011 рік. Вимірювання складу состава тіла засновано на методиці біоімпедансу – коли різні тканини та зовнішньо- та внутрішньоклітинна вода по різному пропускають крізь себе струм різної частоти.

Вимірювання здійснюється 4 електродами які накладаються 2 на кість та два на стопу з однієї сторони, яка протилежна фістульній. Перед вимірюванням пацієнта зважують і вимірюють АТ. Для вимірювання в апарат вводять антропометричні дані пацієнта (зріст, актуальну вагу, запланований об'єм УФ), АТ перед вимірюванням вік і стать. Дані дослідження зберегались на карту пам'яті і переносились в комп'ютерну програму – «Fluid Management Tool» для подальшої обробки.

Параметри вимірювання відображені в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

Параметри вимірювання ВСМ

Параметр	Од.вимірювання	Пояснення
Overhydration	л	Ступінь гіпергідратації у порівнянні з референсною популяцією
V	Л	Об'єм розподілу сечовини
ОН	Л	Гіпергідратація
ОН/ECW	%	Відносна гіпергідратація
ОН post	Л	Очікування гіпергідратація після діалізу
ОН post/ECW	%	Очікування відносна гіпергідратація після діалізу
NH weight	Кг.	Суха вага
Weight	Кг.	Вага пацієнта при вимірюванні
BPpre	Мм.рт.ст.	Систолічний та діастолічний тиск
UF vol	Мл	Заданий об'єм ультрафільтрації
TBW	Л	Загальна рідина організму
ECW	Л	Зовнішньо-клітинна рідина
ICW	Л	Внутрішньо-клітинна рідина
E/I	-	Співвідношення Зовнішньо- та внутрішньо-клітинної рідини
BMI	Кг/м ²	Індекс маси тіла
LTI	Кг/м ²	Індекс обезжиреної маси тіла
FTI	Кг/м ²	Індекс жирової тканини
LTM, rel.LTM	Кг, %	Маса обезжиреної тканини, та співвідношення з загальною масою
FAT, rel.FAT	Кг, %	Маса ліпідів, та співвідношення з загальною масою
ATM	Кг	Маса жирової тканини

Продовження Таблиця 2.5

Параметр	Од.вимірювання	Пояснення
BCM	Кг	Загальна клітинна маса
Data Quality	-	Якість вимірювання
Gender	-	Пол
Height	См	Зріст
Age	років	Вік

2.6.2 Дослідження варіабельності серцевого ритму

Визначення варіабельності серцевого ритму (ВСР) здійснювали згідно стандартам 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». Проводили фоновий запис ЕКГ, оцінювали параметри спектрального та часового аналізу [1, 207]. Термінологію та скорочення показників ВСР, що використовувались у дослідженні, подано у табл. 2.6.

Результати порівнювали з контрольними даними, отриманими під час обстеження 30 практично здорових осіб.

Таблиця 2.6

Глосарій показників ВСР [адаптовано з 1, 207]

Показники ВСР		Фізіологічна інтерпретація
Часові		
SDNN (мс ²)	Сумарний показник варіабельності величин інтервалів RR	Відображає як довгострокові, так і короткострокові коливання ВСР, тобто є сумарним показником ВСР; зниження показнику свідчить про активацію симпатичної ланки ВНС та є предиктором раптової серцевої смертності
RMSSD (мс ²)	Квадратний корінь з суми різниць послідовного ряду кардіоінтервалів	Маркер активності парасимпатичної ланки серцевої регуляції
pNN50 (%)	Відсоток пар послідовних інтервалів RR, різниця між якими перевищує 50 мс	Показник ступеню переважання активності парасимпатичної ланки регуляції над симпатичною
CV (%)	Коефіцієнт варіації повногомасиву кардіоінтервалів, розраховується за формулою: $CV = SDNN / RRNN \times 100\%$	Нормований показник сумарного ефекту регуляції

Продовження Таблиця 2.6

Показники ВСР		Фізіологічна інтерпретація
Спектральні (частотні)		
TP (мс ²)	Загальна потужність спектру ВСР	Міра потужності впливів нейрогуморальної регуляції
LF (%)	Потужність спектру середньочастотної компоненти ВСР у діапазоні від 0,05 до 0,15 Гц, % від сумарної потужності коливань	Відносний рівень активності вазомоторного центру; відображає переважно активність симпатичної і, частково, парасимпатичної ланок регуляції ВНС
VLF (%)	Потужність спектру низькочастотної компоненти ВСР у діапазоні, нижчому за 0,05 Гц, % від сумарної потужності коливань	Відносний рівень активності симпатичної ланки регуляції ВНС, також відображає систему терморегуляції, вазомоторну функцію та активність ренін-ангіотензинової системи; є чутливим індикатором управління метаболічними процесами, що відображає енергодефіцитні стани
HF (%)	Потужність спектру високочастотної компоненти ВСР у діапазоні від 0,16 до 0,4 Гц, % від сумарної потужності коливань	Відносний рівень активності парасимпатичної ланки регуляції; при значеннях потужності $\geq 50\%$ від сумарної потужності спектра констатували домінування парасимпатичних впливів на ССС
LF/HF	Співвідношення низько- і високочастотних компонентів	Відображає баланс симпатичної і парасимпатичної ланок вегетативної системи

2.7 Дослідження показників оксидативного стресу

Показники оксидативного стресу (ОС) визначали у 137 ГД хворих та 30 умовно-здорових донорів, які склали контрольну групу.

Визначали маркери ОС: вміст вторинних продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) – вміст МДА в сироватці крові та еритроцитах; в сироватці крові визначали концентрацію ЦП, трансферину (ТР) і SH-груп, активність каталази; в еритроцитах - активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) та їх СПА [4]. Паралельно визначали осмотичну резистентність еритроцитів уніфікованим методом в модифікації Л.І. Ідельсона та їх перекисну резистентність, ПЕМ та підраховували відсоток гемолізу [6,8]. На основі отриманих даних розраховували індекс ОС (ІОС), що є показником інтенсивності ОС [4, 7].

Приготування еритроцитів: суспензія еритроцитів крові набиралася разом з антикоагулянтом (гепарином) та центрифугувалася протягом 10 хв. при 3000 об./хв.

Список реагентів, використаних у цьому дослідженні: 2,4-динітрофенілгідразин, 1,2-фенілендіаміндігідрохлорид, індігокармін (Sigma-Aldrich, USA), трансферин (Fluka), сечовина, фторид натрію, ацетат натрію, цитрат заліза (III) амонію, йодид калію, тріс, трихлороцтова та тіобарбітурова кислоти (Merck, Germany).

Для оцінки вмісту МДА використовувалися сироватка крові та суспензія еритроцитів, набрані в пробірки з 3,8% цитратом натрію та відцентрифуговані протягом 10 хв. при 3000 об./хв. [106].

СПА еритроцитів: реакційна суміш містила 0,5 мл гемолізату еритроцитів (1: 1000), 1 мл 0,2 М розчину оцтової буфери (рН 4,9), 1 мл 0,05 мМ розчину розчину індігокарміну. Після 5 хвилин інкубації при 30° С, до зразку додавали 0,5 мл 0,03 М розчину перекису водню. В контрольний розчин додавали 0,5

мл дистильованої води. Після закінчення реакції через 2 хвилини додавали 3 мл 20% . of 3 ml of 20% сірчаної кислоти. Поглинання вимірювали при 670 нм.

Для визначення ЦП та ТР використовували 2,5 мл цільної крові, яка набиралася з вени та центрифугувалася 5 хвилин при 2500 об./хв.

Концентрація ЦП: реакційна суміш містила 0,05 мл зразка крові, 4 мл 0,4 М розчину ацетатного буферу (5,5) та 0,5 мл 0,5% водного розчину 1,2-фенілендіаміндігیدрохлориду. Після 1 години інкубації при 37°C додавали 1 мл 3% водного розчину фториду натрію. Поглинання вимірювали при 530 нм.

Концентрація трансферину: реакційна суміш містила: 0,1 мл зразка крові, 1 мл 0,2% розчину цитрата заліза (III) амонію (5,5-5,8). Після 30 хв. інкубації при кімнатній температурі вимірювали поглинання при 440 нм. У якості стандарту використовувався розчин трансферину [106].

Рівень гемолізу був розрахований на основі вимірювання рівню Нб, виділеного з клітин, відносно загальної кількості Нб у суспензії еритроцитів. Концентрація вільного Нб визначали методом ціанометагемоглобіну з використанням реактиву Драбкіна. Відсоток гемолізу розраховувався використовуючи формулу, описану К. Janatroug та ін. [86]. Об'єм супернатанту був розрахований з величини Нт.

Визначення ПЕМ (%) проводилось методом, який базується на виявленні відмінностей в осмотичній стійкості еритроцитів у суміші з різною концентрацією розчинів хлориду натрію та сечовини [92].

2.8 Період спостереження та аналіз кінцевих точок дослідження

Період спостереження склав 3 роки. Кінцевими точками нашого дослідження були:

- 1) зміна індексу резистентності до еритропоєтину (ІРЕ);
- 2) серйозні 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 розглядали вихідний рівень показників ВСР та гідратаційного статусу, демографічні, клінічні та лабораторні дані пацієнтів, співвідносячи їх з дозою ТАРЕ: низькою (25-75 мкг/міс), середньою (76-124 мкг/міс) та високою (≥ 125 мкг/міс). Усі коваріати були визначені до дати індексу.

ІРЕ розраховували за формулою: $\text{ІРЕ} = \text{середня доза ТАРЕ (мкг/міс)} / (\text{суху вагу тіла (кг)} \times \text{середній рівень Нб на місяць (г/дл)})$. 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.

2.9 Методи статистичного аналізу

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.

Лінійний регресійний аналіз був використаний для визначення потенційних предикторів резистентності до ЕСЗ. Варіабельність IPE була результатом фінальної моделі.

Аналіз розподілу рівня Нв залежно від застосованих АГЛЗ в динаміці лікування ГД здійснювали за методом Кохрана-Мантела-Гензеля.

Оцінку додозалежності гіперактивації симпатичної лаки ВНС 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).

Відношення шансів (OR) і 95% довірчі інтервали (CI) розраховували з використанням логістичної регресії. Ризики були скореговані з урахуванням віку пацієнтів та статі.

Криві виживання будували за методом Каплан-Мейера з розрахунком відношення ризиків (HR) подій протягом 36 місяців. Порівняння оцінювали за допомогою лог-рангового критерію.

Прогностичне значення застосування доз ТАРЕ для розвитку подій оцінювали за допомогою багатфакторного регресійного аналізу (пропорційних моделей ризику Кокса). Розраховували лог-правдоподібність моделі та його стандартну похибку ($b \pm SE$) та індекс Вальда (Wald) [9].

РОЗДІЛ 3

ДЕТЕРМІНАНТИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХХН V ГД (РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ)

3.1 Клініко-економічний аналіз застосування ЕСЗТД у ГД пацієнтів

На сьогодні накопичена достатня доказова база, яка свідчить про ідентичну клінічну ефективність та переносимість різних ЕСЗ при адекватному використанні. Співвідношення доз за умови заміни одного препарату ЕСЗ на інший (табл. 3.1) визначено на підставі РКД [144, 155, 221] і приводиться в інструкції до препаратів [78].

Таблиця 3.1

Рекомендовані дози ЕСЗ «М» за умови переходу з ЕСЗ «Д»

Попередня доза ЕСЗ «Д» (мкг/тиждень)	Доза ЕСЗ «М»	
	Один раз на місяць (мкг/міс.)	Один раз на два тижні (мкг/2 тижні)
< 40	120	60
40-80	200	100
> 80	360	180

Відповідно до даних рекомендацій, на першому етапі роботи було проведено моделювання витрат на протязі 1 місяця терапії відповідними дозами ЕСЗ. Тобто розраховувалася вартість одного місяця підтримуючої дози лікування. Результати розрахунків наведені в табл. 3.2.

Вони свідчать, що за потреби в ЕСЗ «Д» вище, ніж 30 мкг на тиждень, економічно вигідним є переведення пацієнта на лікування ЕСЗ «М».

На наступному етапі був проведений розрахунок вартості лікування анемії у хворих на ХХН V ГД, які раніше не отримували лікування ЕСЗ.

Таблиця 3.2

Вартість еквівалентних доз ЕСЗТД під час лікування анемії

Доза ЕСЗ «Д», Од/тиждень	Доза ЕСЗ «М», Од/місяць	ЕСЗ «Д»			ЕСЗ «М»		
		Задекларо- вана ціна	Оптова ціна	Середньозва- жена ціна	Задекларо- вана ціна	Оптова ціна	Середньозва- жена ціна
10	120	1525,5	2047,9	2491,0	4366,2	5038,9	4362,1
20	120	3051,0	4095,8	4982,0	4366,2	5038,9	4362,1
30	120	4576,5	6143,7	7473,0	4366,2	5038,9	4362,1
40	120	6102,0	8191,6	9964,0	4366,2	5038,9	4362,1
50	200	7627,5	10239,5	12455,0	7277,1	8398,1	7270,1
60	200	9153,0	12287,4	14946,0	7277,1	8398,1	7270,1
70	200	10678,5	14335,3	17437,0	7277,1	8398,1	7270,1
80	200	12204,0	16383,2	19928,0	7277,1	8398,1	7270,1
90	360	13729,5	18431,1	22419,0	13098,7	15116,6	13086,2
100	360	15255,0	20479,0	24910,0	13098,7	15116,6	13086,2

Розрахунок був проведений для пацієнта вагою 70 кг на 1 рік лікування за умови, що хворий ЕСЗ чутливий, тобто рівень гемоглобіну підтримується в межах цільових значень, фаза корекції триває 2 місяці, а підтримуюча фаза - 10 місяців (табл. 3.3).

Проведені розрахунки показали, що лікування ЕСЗ «М» дешевше в порівнянні з лікуванням ЕСЗ «Д». В залежності від варіанту закупівлі ЕСЗ показник мінімізації витрат (CMR) при заміні ЕСЗ «Д» на ЕСЗС «М» коливається від 20987,5 грн до 57518,3 грн на одного пацієнта на рік. Цей показник означає, що при використанні рекомендованих доз ЕСЗТД застосування ЕСЗ «М» дозволяє знизити витрати на лікування на 36% - 61% в порівнянні з ЕСЗ «Д».

Будь-яке фармако-економічне моделювання, на яких би допущених воно ґрунтувалося, поступається за достовірності і відтворюваності результатів конкретного клінічно-економічного дослідження.

Таблиця 3.3

**Витрати на лікування анемії ЕСЗТД за умови використання доз, які
рекомендовані інструкцією до препарату**

	Доза для пацієнта вагою 70 кг/разів на тиж./кількість міс.		Вартість 1 року лікування (грн.)					
			ЕСЗ «Д»			ЕСЗ «М»		
	ЕСЗ «Д»	ЕСЗ «М»	Задекларо- вана ціна	Оптова ціна	Середньо- зважена ціна	Задекларо- вана ціна	Оптова ціна	Середньо- зважена ціна
Фаза корекції	31,5/4/2	42/2/2	9610,7	12901,8	15693,3	6112,7	7054,4	6106,9
Підтримуюча терапія	63/2/10	84/1/10	48053,3	64508,9	78466,5	30563,7	35272,2	30534,6
1 рік лікування			57663,9	77410,6	94159,8	36676,4	42326,6	36641,5

Тому на наступному етапі роботи було проведено розрахунок витрат на лікування анемії ЕСЗ «М» і «Д» на підставі ретроспективного аналізу даних 53 хворих на ХХН V ГД.

У дослідження були включені 27 пацієнтів, які лікувалися методом ГД, 26 - методом ГДФ. Зміни рівня гемоглобіну протягом дослідження представлені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

**Динаміка рівнів гемоглобіну у пацієнтів з ХХН, які отримували
підтримуючу терапію анемії ЕСЗ «М» та «Д»**

ЕСЗ	Вихідний рівень Hb	Динаміка рівня Hb (% пацієнтів)			Рівень Hb через 6 міс.
		Стаб	ВВ	НВ	
«М»	111,8±1,12	52	26	22	113,6±1,10
«Д»	104,4±1,18	40	25	29	109,3±1,16

Стаб – стабільний рівень гемоглобіну в період спостереження

ВВ – висока варіабельність рівня гемоглобіну в період спостереження

НВ – низька варіабельність рівня гемоглобіну в період спостереження

Дози ЕСЗ, необхідні для підтримки цільового рівня гемоглобіну протягом 6 місяців, наведені в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Дози ЕСЗ протягом 6 місяців дослідження

ЕСЗ	Вид тера-пії	Доза препарату протягом періоду спостереження (мкг/місяць)						
		1-й міс.	2-й міс.	3-й міс.	4-й міс.	5-й міс.	6-й міс.	Серед. за 6 міс.
«М»	ГДФ	96,2±19,16	96,15±24,33	65,38±18,24	57,7±18,64	57,69±18,64	61,54±16,17	73,15±49,6
	ГД	91,67±26,7	100,0±27,52	108,33±28,1	100,0±62,3	70,0±48,3	65,0±66,0	74,4±41,03
«Д»	ГДФ	102,86±9,8	117,14±4,62	104,3±13,94	91,43±15,8	82,88±14,35	70,0±14,1	95,0±31,3
	ГД	120,0±16,34	128,57±13,86	111,43±19,75	107,14±19,06	122,14±17,92	94,28±17,47	113,46±55,46

Відповідно дозам були розраховані фінансові витрати на лікування анемії ЕСЗ (табл. 3.6 і 3.7).

Таблиця 3.6

Вартість ЕСЗ, які застосовувалися для підтримки цільових рівнів гемоглобіну (закупка ЕСЗ)

ЕСЗ	Вид тера-пії		Доза препарату протягом періоду спостереження (мкг/місяць)						
			1-й міс.	2-й міс.	3-й міс.	4-й міс.	5-й міс.	6-й міс.	Всього за 6 міс.
«М»	ГДФ	від	4039,1	4037,0	2745,1	2422,6	2422,2	2583,9	18249,9
		до	4843,6	5058,6	3510,9	3205,3	3204,8	3262,8	23085,9
	ГД	від	3848,9	4198,7	4548,4	4198,7	2939,1	2729,1	22462,9
		до	4970,0	5354,1	5728,2	6814,4	4967,0	5500,3	33334,1
«Д»	ГДФ	від	5266,4	5997,6	5340,2	4681,2	4243,5	3584,0	29112,8
		до	5768,2	6234,1	6053,9	5490,2	4978,2	4305,9	32830,5
	ГД	від	6144,0	6582,8	5705,2	5485,6	6253,6	4827,1	34998,3
		до	6980,6	7292,4	6716,4	6461,4	7171,1	5721,6	40343,6

Дані, наведені в таблицях, переконливо свідчать, що, як за умови використання ГДФ, так і на ГД, незалежно від того, за декларованою, оптовою або роздрібною ціною закуповується ЕСЗ, витрати на лікування ЕСЗ «М» менші, ніж на лікування ЕСЗ «Д».

Таблиця 3.7

Фінансові витрати на 1 міс. підтримуючої фази лікування анемії

Вид діалізу	ЕСЗ	Середні витрати на 1 міс. підтримуючої терапії (грн)		
		Задекларована ціна	Оптова ціна	Середньозважена ціна
ГДФ	«Д»	3623,1	4864,0	5916,4
	«М»	2707,1	3071,3	2659,1
	D витрат (%)	25,3%	36,9%	55,1%
ГД	«Д»	4327,1	5809,2	7066,0
	«М»	2661,6	3123,8	2704,5
	D витрат (%)	38,5%	46,2%	61,7%

Таким чином, проведене дослідження дозволяє зробити висновок, що в умовах сучасного фармацевтичного ринку України ЕСЗ «М» має фармакоекономічні переваги в порівнянні з ЕСЗ «Д» для лікування анемії у хворих на ХХН VД.

3.2 Клінічні, лабораторні та медикаментозні детермінанти ефективності лікування анемії у пацієнтів з ХХН V ГД ст.

3.2.1 Клініко-лабораторні предиктори резистентності до ТАРЕ та їх прогностична цінність

До аналізу включено архівні медичні дані 237 ГД-пацієнтів, які безперервно отримували ТАРЕ у підтримуючій дозі принаймні 12 тижнів. Середній рівень Нв становив 111 [101-115] г/л безпосередньо після закінчення фази корекції та 108,5 [101-115] г/л через 3 місяці лікування підтримуючою дозою ТАРЕ.

Середня тривалість лікування підтримуючою дозою ТАРЕ на момент аналізу склала 64,6 [46-72] місяці. Досягнення цільового рівня Нв (≥ 110 г/л)

констатовано у 101 (42,6 %) пацієнта, 89 (37,5 %) хворих мали рівень Нь у межах 100-109 г/л, Нь < 99 г/л діагностовано у 47 (19,8 %) пацієнтів. Профіль лікування анемії через 3 місяці підтримуючої дози ТАРЕ продемонстровано у таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Профіль антианемічного лікування ГД пацієнтів

	Медіана	Діапазон значень	Квартилі
Лабораторні показники			
Нь (г/л)	108,5	73-129	101-115
Феритин (мкг/л)	697	67,2-1520	410,6-825
Сатурація трансферину (%)	35,2	8,5-57	24,8-48,1
Застосовані дози ТАРЕ та засобів заліза			
ТАРЕ (мкг/міс)	41	0-125	0-59,2
Засоби заліза (мг/міс)	200	0-500	0-350
ІРЕ (мкг/міс)/кг/(г/дл)	0,07	0-0,27	0,05-0,1

Як наведено у табл. 3.8, 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).

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 (24,5%) хворих мали ІРЕ вище за 75 % квартиль ($\geq 0,1$ мкг/міс/кг/г/дл) та були визначені нами як резистентні до ТАРЕ (рис. 3.1).

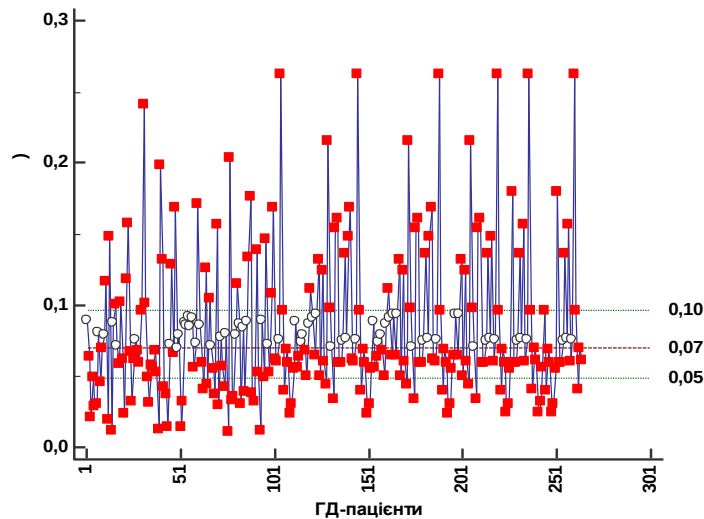


Рис. 3.1 Розподіл ГД пацієнтів за ІРЕ.

Клініко-лабораторна характеристика пацієнтів залежно від визначеної резистентності до ІРЕ у першому триместрі лікування ТАРЕ представлена у таблиці 3.9.

Як продемонстровано у таблиці 3.9, нами визначено кілька очікуваних асоціацій з резистентністю до ТАРЕ, а саме: з поширеністю анемії, нижчими рівнями Нв, гематокриту і сатурації трансферину, а також вищими середніми дозами ТАРЕ і засобів заліза. На відміну від даних наукової літератури [16, 188], нами не визначено зниження альбуміну сироватки та підвищення СРП у резистентних до ТАРЕ пацієнтів. Проте, встановлено статистично значуще зниження ІМТ та підвищення об'єму позаклітинної рідини, що повністю узгоджується з даними літератури та може бути однією з причин резистентності до ТАРЕ [16, 224].

Крім того, у ГД пацієнтів з перевищенням верхнього квартилю ІРЕ спостерігались достовірно вищі концентрації іПТГ та Р сироватки на фоні низької частоти застосування альфакальцидолу (див. табл. 3.9). Пацієнти цієї групи частіше застосовували й ІАПФ/БРА та амлодипін.

З метою прогнозування розвитку резистентності до ТАРЕ нами було проведено багатофакторний аналіз з використанням бінарної логістичної регресії, скорегованої за віком та статтю.

Таблиця 3.9

**Клініко-лабораторна характеристика ГД пацієнтів залежно від
резистентності до ТАРЕ через 3 місяці лікування підтримуючою дозою**

Показники	Резистентність до ТАРЕ		p
	ІРЕ < 0,1 мкг/міс/кг/г/дл (n = 179)	ІРЕ ≥ 0,1 мкг/міс/кг/г/дл (n = 58)	
ІРЕ	0,057 [0,037-0,068]	0,12 [0,09-0,16]	<0,0001
Нв (г/л)	111,5 [108-116]	105 [95-110]	<0,0001
Гематокрит (%)	34,8 ± 3,1	27,4 ± 4,9	0,001
Феритин (мкг/л)	677 [390-825]	719 [418,4-1140]	0,08
Сатурація трансферину (%)	42,2 [29,6-58,9]	30,9 [23,3-38,9]	0,01
Середня доза ТАРЕ (мкг/міс)	41 [29-54]	78 [61-105]	<0,0001
Середня доза засобів заліза (мг/міс)	100 [41,6-150]	166 [83,3-225]	0,0007
Досягнення цільового рівня гемоглобіну протягом року (n, %)	153 (85,5 %)	26 (44,8 %)	0,0002
Середній тижневий систолічний АТ (мм рт ст)	135 [125-145]	140 [138-150]	0,19
Середній тижневий діастолічний АТ(мм рт ст)	85 [78-90]	87 [78-90]	0,26
Kt/V	1,52 [1,37-1,62]	1,5 [1,37-1,67]	0,4
Альбумін (г/л)	41,5 [38,5-43,5]	41,5 [40,3-43,5]	0,73
Ur до діалізу (ммоль/л)	18,1 [15,6-23,7]	23,5 [17,8-27,9]	0,001
СРП (г/л)	4 [1,8-5,2]	4,3 [1,0-5,4]	0,79

Продовження таблиці 3.9

Показники	Резистентність до ТАРЕ		p
	ІРЕ < 0,1 мкг/міс/кг/г/дл (n = 179)	ІРЕ ≥ 0,1 мкг/міс/кг/г/дл (n = 58)	
Гіпергідратація (середній річний додіалізний ОН/ЕСW за даними ВСМ) (%)	9,7 [6-16,1]	17,2 [9,6-26,5]	0,02
Гіпергідратація (середній річний післядіалізний ОН/ЕСW за даними ВСМ) (%)	0,3 [-2,6-3,9]	10,8 [6,9-13,5]	0,002
ІМТ (кг/м ²)	24,7 [22,5-27,7]	23,2 [20,1-23,5]	0,01
іПТГ (пг/мл)	197,3 [134,3-285,9]	578,9 [298-1061]	0,001
Р (ммоль/л)	1,5 [1,2-1,8]	1,8 [1,5-1,96]	0,002
Са (ммоль/л)	2,1 [2,02-2,26]	2,1 [1,9-2,4]	0,83
Застосування альфакальцидолу (n, %)	121 (67,6 %)	17 (29,3 %)	<0,0001
Застосування кальцієвмісних фосфатбіндерів (n, %)	153 (85,4 %)	55 (94,8)	0,06
Застосування ІАПФ або БРА (n, %)	76 (42,5 %)	41 (70,7 %)	0,0002
Застосування амлодипіну (n, %)	44 (24,6 %)	29 (75,9 %)	<0,0001

Таблиця 3.10 демонструє статистично значущий 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.

Таблиця 3.10

**Модель логістичної регресії лабораторних та клінічних параметрів,
асоційованих з високим ІРЕ у ГД пацієнтів**

Включений до моделі показник	$b \pm SE$	Wald	p
ІМТ	$-0,14 \pm 0,06$	5,54	0,01
Гіпергідратація	$0,8 \pm 0,3$	7,7	0,005
іПТГ	$0,001 \pm 0,0004$	6,3	0,01
Сатурація трансферину	$-0,03 \pm 0,01$	6,8	0,009
Ur до діалізу	$0,1 \pm 0,04$	6,15	0,01

Примітки: $b \pm SE$: лог-правдоподібність моделі $\pm$ стандартна похибка
Wald: індекс Вальда

Для визначення порогових значень включених до статистичної моделі показників нами проведено ROC аналіз. Прогностичну ефективність включених до статистичної моделі предикторів за результатами ROC аналізу подано у табл. 3.11.

Таким чином, резистентність до ТАРЕ, розрахована за верхнім квантилем ІРЕ, визначена у 58/237 (24,5%) включених у дослідження ГД пацієнтів. Клініко-лабораторними предикторами резистентності до ТАРЕ є: сатурація трансферину $< 41\%$, $ІМТ \leq 20,5 \text{ кг/м}^2$, об'єм гіпергідратації, розрахований за показником ОН/ЕСW за даними ВСМ $\geq 16 \%$, концентрації іПТГ сироватки $> 665 \text{ пг/мл}$ та сечовини до діалізу $> 17,6 \text{ ммоль/л}$.

Таблиця 3.11

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

Показники прогностичної ефективності	ІМТ	Гіпер- гідратація	іПТГ	Сатурація трансфери- ну	Ur до діалізу
Площа під ROC кривою	0,62±0,05	0,58	0,64±0,06	0,66±0,04	0,65±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
Асоційований критерій (порогове значення показника)	≤ 20,5кг/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%

3.2.2 Анемія та показники складу тіла за ВСМ моніторингом

Враховуючи найбільшу статистичну значущість гіпергідратації у розвитку резистентності до ЕСЗТД, визначену за результатами логістичної регресії, нами проведено ретроспективний аналіз взаємозв'язку показників складу тіла з резистентністю до ЕСЗТД у ГД хворих.

Визначено, що ІРЕ мав статистично значущий зворотній асоціативний зв'язок з ІМТ ($r = -0,27$, $p = 0,0001$) та, відповідно, сухою вагою тіла ($r = -0,35$,

$p < 0,0001$) (рис. 3.2) за рахунок зниження жирової тканини ($r = -0,32$, $p = 0,002$), що повністю узгоджується з даними літератури [84, 252].

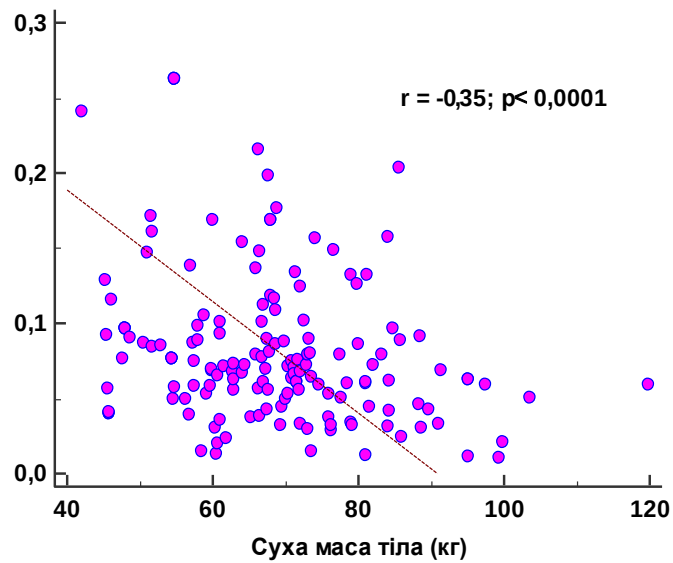


Рис. 3.2 Кореляційний зв'язок ІРЕ з сухою масою тіла.

Крім того, об'єм гідратації, асоційованої з позаклітинною рідиною, мав прямий кореляційний зв'язок з ІРЕ ($r = 0,25$, $p = 0,003$) (рис. 3.3) та зворотній зв'язок з рівнем Hb ($r = -0,13$, $p = 0,03$) (рис. 3.4).

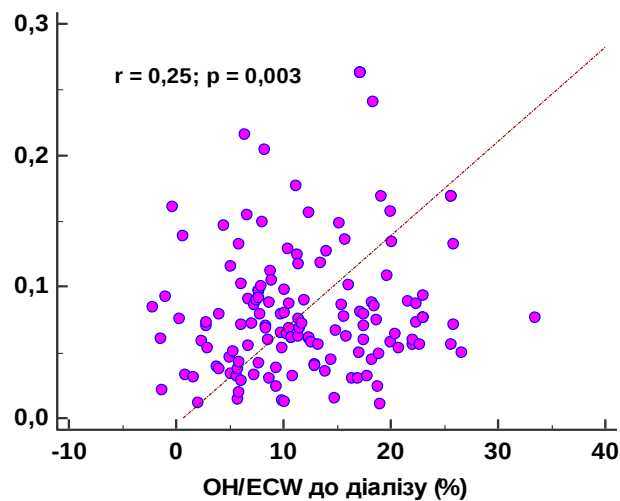


Рис. 3.3 Кореляційний зв'язок між об'ємом гідратації, асоційованої з позаклітинною рідиною та ІРЕ.

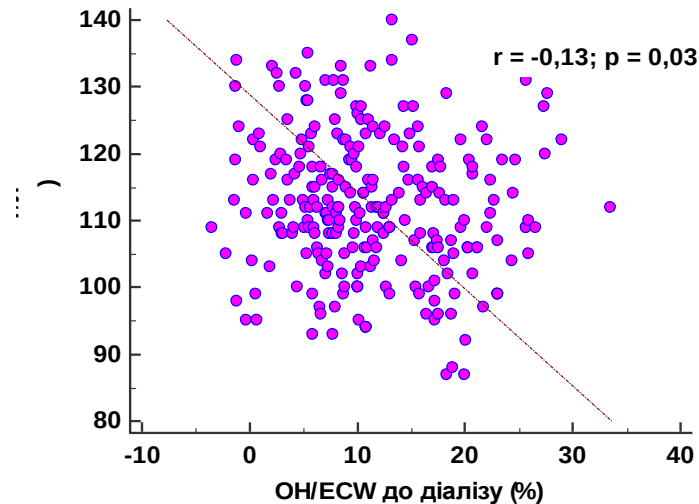


Рис. 3.4 Кореляційний зв'язок між об'ємом гідратації, асоційованої з позаклітинною рідиною та рівнем Hb.

За допомогою багатофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Коксу нами визначено достовірний вплив гіпергідратації (середній річний показник $\text{OH/ECW} \geq 16\%$) (рис. 3.5) та низького ІМТ ($\leq 20,5 \text{ кг/м}^2$) (рис. 3.6) на резистентність до ЕСЗТД ($\chi^2 = 5,45$; $p = 0,02$ та $\chi^2 = 7,4$; $p = 0,006$); $\text{HR} = 2,5$ (95% CI: 1,47-4,3) та $\text{HR} = 4,3$ (95% CI: 1,7-10,8, відповідно).

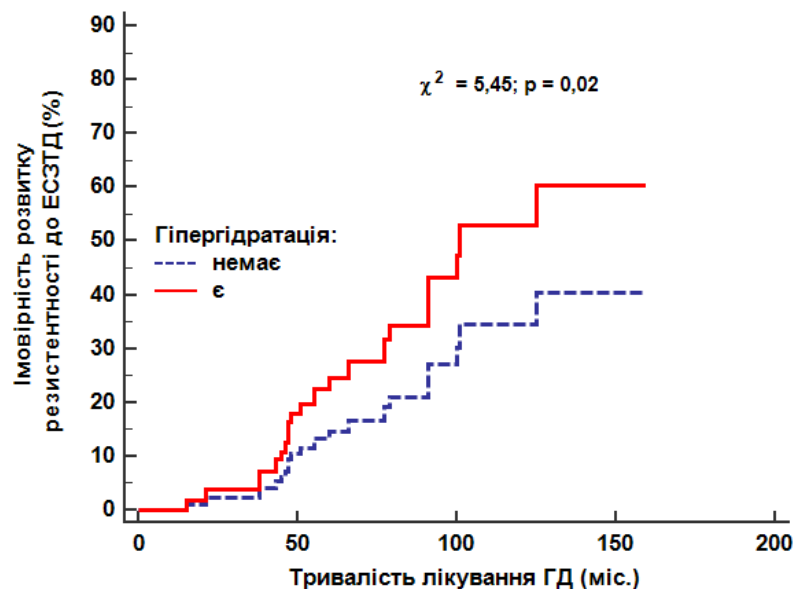


Рис. 3.5 Імовірність розвитку резистентності до ЕСЗТД залежно від гідратаційного статусу.

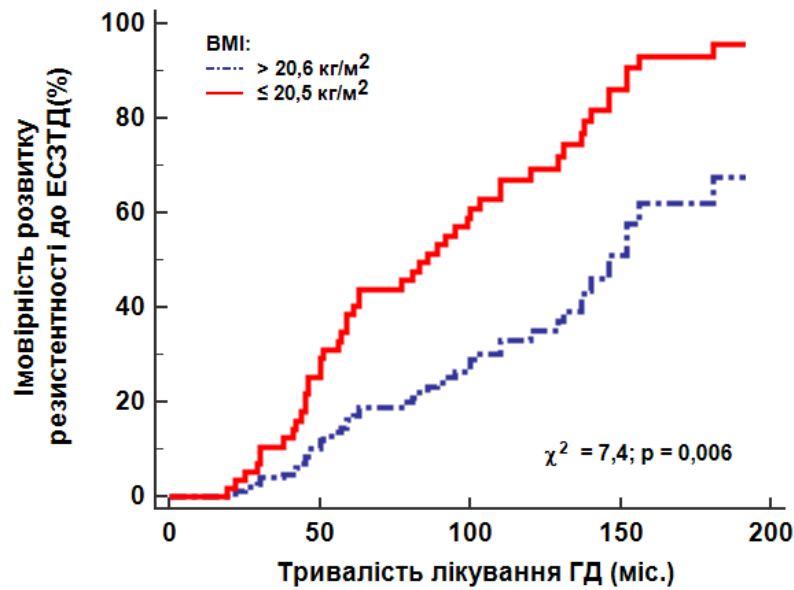


Рис. 3.6 Імовірність розвитку резистентності до ЕСЗТД залежно від ІМТ.

3.2.3 Анемія та застосування антигіпертензивних лікарських засобів у ГД пацієнтів

Враховуючи попередньо визначену статистично вищу частоту застосування АГЛЗ ГД пацієнтами з резистентністю до ТАРЕ, наступним етапом нашої роботи був детальний аналіз взаємозв'язку між призначенням АГЛЗ та ефективністю лікування анемії.

Основними лікарськими засобами, які застосовувались для лікування АГ були блокатори кальцієвих каналів (ніфедипін, амлодипін) – 54,9 %, ІАПФ (еналаприл, лізиноприл, раміприл) – 49,4 %, та селективний β -блокатор карведілол – 48,1 %.

ІАПФ отримували 117/237 (49,4 %) пацієнтів, з яких у якості монотерапії застосовували 44/117 (37,6 %) пацієнтів, 38/117 (32,5 %) хворих отримували комбінацію ІАПФ з карведілолом та 35/117 (30 %) поєднували прийом ІАПФ з карведілолом та амлодипіном.

Амлодипін у якості монотерапії АГ використовували 42/237 (17,7 %) хворих, у поєднанні з карведілолом 31/237 (13 %).

Решта пацієнтів 47/237 (19,8 %) отримували селективний антагоніст кальцію пролонгованої дії ніфедипін у комбінації з метопрололом тартратом 23/47 (49 %) та/або моксонідіном 24/47 (51 %).

Частотний аналіз застосування АГЛЗ залежно від рівня Нб ГД-пацієнтів продемонстрував статистично значущо нижчу частоту досягнення цільового рівня Нб у хворих, які отримували ІАПФ та/або амлодипін у якості монотерапії АГ (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Частотний аналіз застосування АГЛЗ залежно від рівня Нб ГД-пацієнтів

АГЛЗ	ГД-пацієнти		χ^2	p
	Нб $\geq$ 110 г/л (n = 101)	Нб < 110 г/л (n = 136)		
ІАПФ	15 (11,9 %)	29 (23,5 %)	9,9	0,001
ІАПФ + карведілол	20 (18,8 %)	18 (13,2 %)	1,1	0,29
ІАПФ + карведілол + амлодипін	16 (13,8 %)	19 (14,0 %)	2,4	0,98
Амлодипін	12 (12,9 %)	30 (22,0 %)	4,2	0,04
Амлодипін + карведілол	10 (9,9 %)	21 (16,9 %)	4,1	0,09
Ніфедипін + метопролол тартрат	14 (13,8 %)	9 (6,6 %)	3,4	0,06
Ніфедипін + моксонідин	14 (13,8 %)	10 (7,4 %)	2,6	0,1

Аналіз середнього рівня Нб, 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 (рис. 3.7, 3.8).

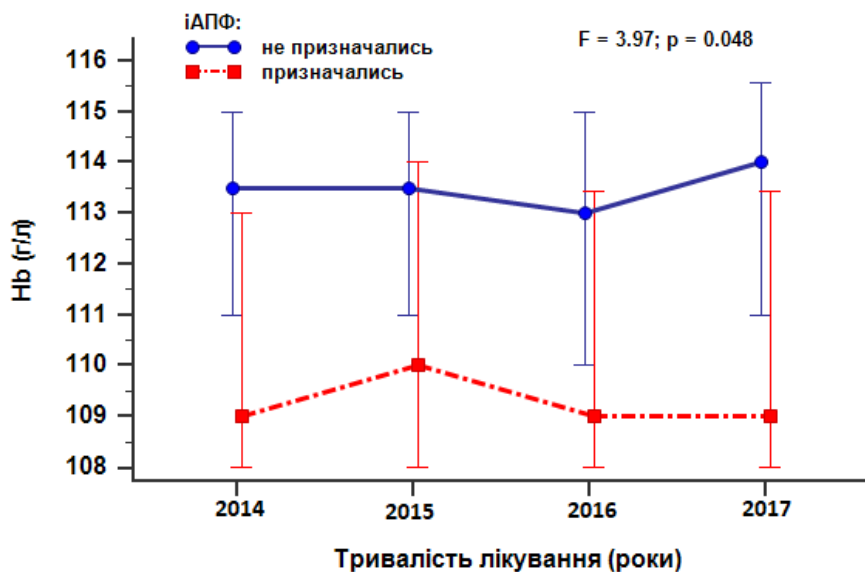


Рис. 3.7 Середня річна варіабельність Нб залежно від прийому ІАПФ (метод Кохрана-Мантела-Гензеля).

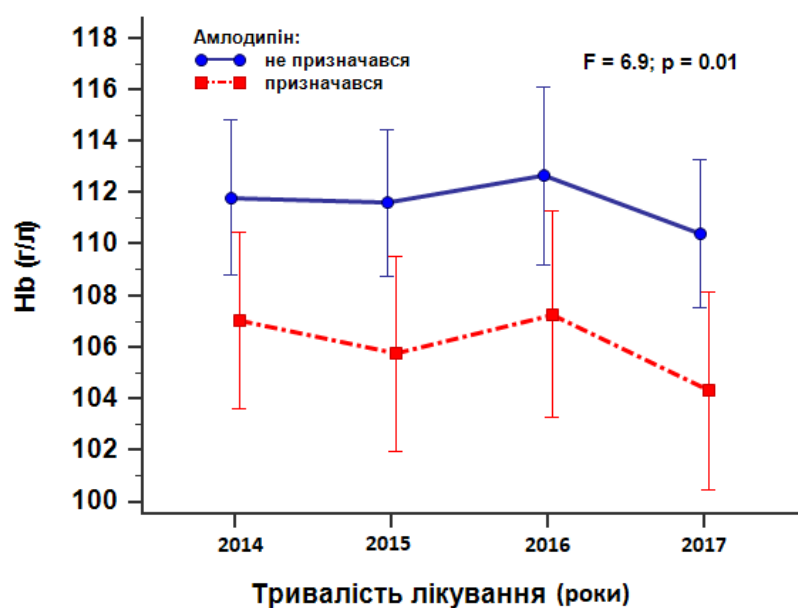


Рис. 3.8 Середня річна варіабельність Нб залежно від прийому амлодипіну (метод Кохрана-Мантела-Гензеля).

Для подальшого аналізу ГД-пацієнтів було розподілено III групи:

- I група (n = 82) – хворі, які отримували ІАПФ у якості монотерапії та/або у поєднанні з карведіололом,

- II група (n = 73) – пацієнти, яким призначався амлодипін або комбінація амлодипіну з карведілолом,
- III група (n = 73) – хворі, які отримували ніфедипін з метопрололом тартратом та/або моксонідіном.

Порівняльний аналіз частоти призначення антианемічної терапії та її об'єму залежно від застосованих АГЛЗ визначив достовірно вищий рівень Нв та меншу частоту застосування залізовмісних лікарських засобів у пацієнтів III групи (табл. 3.13). У пацієнтів, які приймали амлодипін визначено найвищі дози застосованих антианемічних лікарських засобів.

Так, 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 ($p = 0,002$) (рис. 3.9).

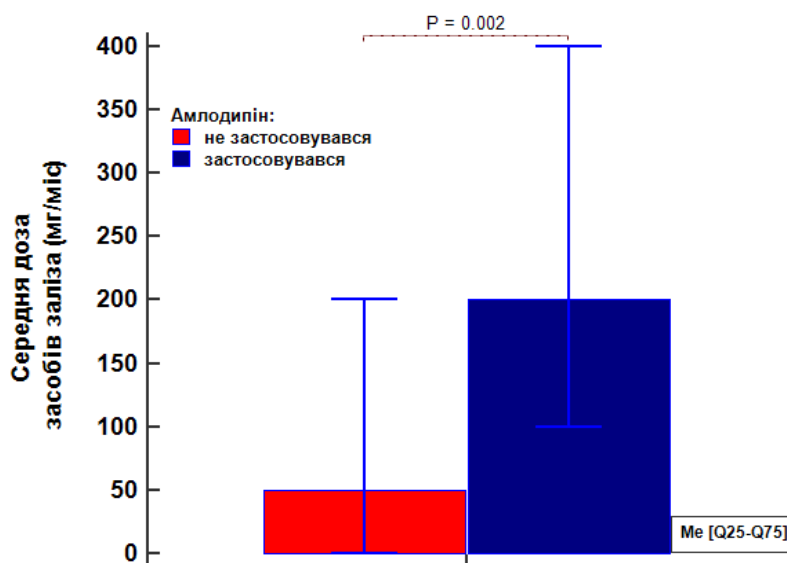


Рис. 3.9 Середня доза засобів заліза залежно від застосування амлодипіну.

Таблиця 3.13

Частота та об'єм антианемічної терапії залежно від застосованих АГЛЗ

Показник	I група (n = 82)	II група (n = 73)	III група (n = 47)	P _{I-II}	P _{II-III}	P _{I-III}
Середній річний рівень Нб, г/л	109 [102-118]	110 [102-118]	115 [108-123]	0,87	0,0006	0,001
Феритин сироватки, нг/л	895,2 [358-1550]	773,7 [416,8-1130]	877,1 [467-1292]	0,18	0,29	0,76
% насичення трансферину залізом, %	35 [24,4-45]	35,3 [25,9-45]	34,3 [24,5-49,3]	0,92	0,72	0,86
Частота застосування залізовмісних лікарських засобів, абс (%)	68 (82,9 %)	63 (86,3 %)	30 (63,8 %)	0,56	0,004	0,01
Використана доза залізовмісних лікарських засобів, мг/рік	900 [200-1600]	1400 [750-2300]	1000 [200-1700]	0,0004	0,029	0,86
Середня доза ТАРЕ, мкг/міс	46 [25-75]	56 [29-100]	38,5 [25-63]	0,028	0,0001	0,07

Середня місячна доза ТАРЕ склала 85 [70-100] проти 50 [50-75] мкг/місяць, відповідно ($p = 0,02$) (рис. 3.10).

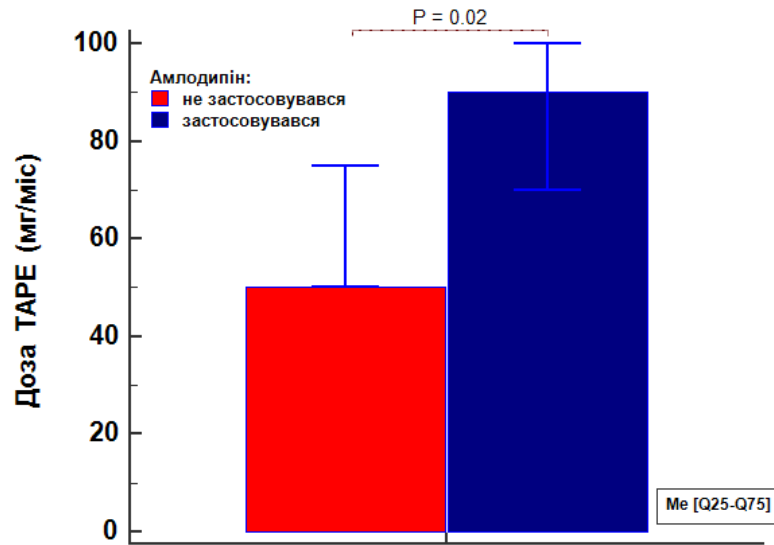


Рис. 3.10 Середня доза ТАРЕ залежно від застосування амлодипіну.

Відповідно, вищою була і вартість антианемічного лікування (2062,5 [1875-2312,5] проти 1500 [1250-1875] грн./міс; $p = 0,0001$).

Незважаючи на статистично значуще зниження рівня Нв у ГД-хворих І групи, логістичний регресійний аналіз та аналіз пропорційних ризиків Коксу не засвідчили достовірного впливу ІАПФ на ефективність корекції анемії: OR = 1,6; 95% CI (0,95-2,9), $p = 0,07$. RR = 1,37 95% CI (0,97-9,9), $p = 0,07$ та HR = 1,2 (95 % CI 0,68; 2,2), $\chi^2 = 0,44$; $p = 0,5$, відповідно.

Аналізуючи призначення амлодипіну, нами визначено його достовірний вплив на необхідність застосування препаратів заліза: коефіцієнт регресійної моделі $b = 1,36 \pm 0,57$; Wald = 5,7; $\chi^2 = 6,2$; $p = 0,01$. OR = 3,9; 95% CI (1,27-12,06), $p = 0,002$. RR = 1,9 95% CI (1,27-2,9).

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), $p = 0,006$.

За допомогою багатфакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Коксу нами підтверджено достовірний вплив амлодипіну як на рівень

Нв ГД-пацієнтів ($\chi^2 = 12,7$; $p = 0,0004$) (рис. 3.11), так і на необхідність додаткового застосування засобів заліза ($\chi^2 = 5,5$; $p = 0,01$) (рис. 3.12).

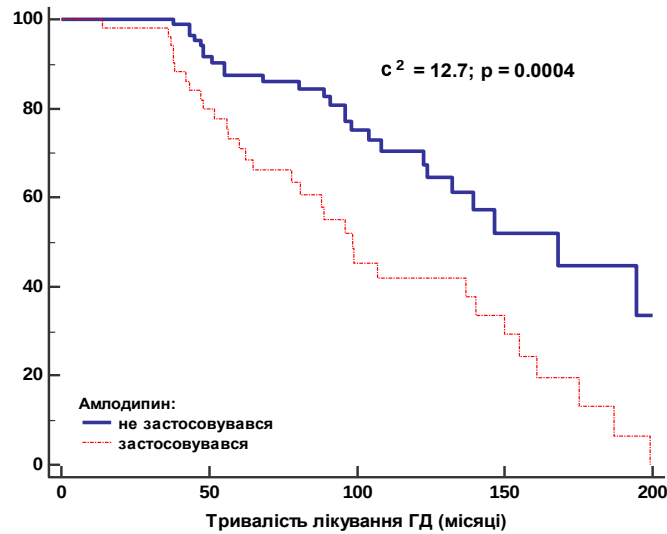


Рис. 3.11 Імовірність зниження цільового рівня Нв у ГД-пацієнтів залежно від прийому амлодипіну.

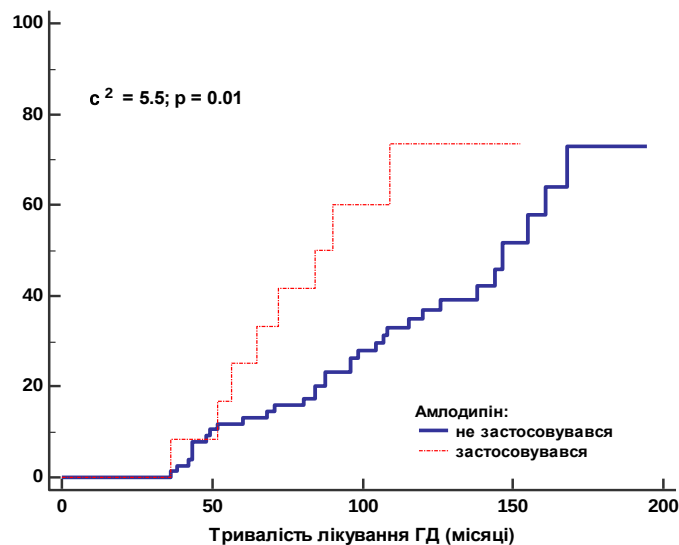


Рис. 3.12 Імовірність додаткового застосування засобів заліза у ГД-пацієнтів залежно від прийому амлодипіну.

За прийому амлодипіну ризик недосягнення цільового рівня Нв у ГД-пацієнтів збільшувався у 2,7 разів, а 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.

Враховуючи отримані негативні результати засосування амлодипіну у ГД-пацієнтів, нами також було проаналізовано його взаємозв'язок з загальною смертністю хворих.

Серед архівних даних 379 ГД-пацієнтів було констатовано 46 летальних випадків від усіх причин. Протягом 15 років ретроспективного спостереження ризик смертності був вищим у пацієнтів, які отримували амлодипін: HR = 7,9 (95% CI 1,98; 31,7; $p < 0,0001$) (рис. 3.13). Відношення шансу виникнення летального випадку є у 8 разів вище у групі амлодипіну (ВШ = 8,04 (95 % CI 2,6; 24,9; $p = 0.0003$).

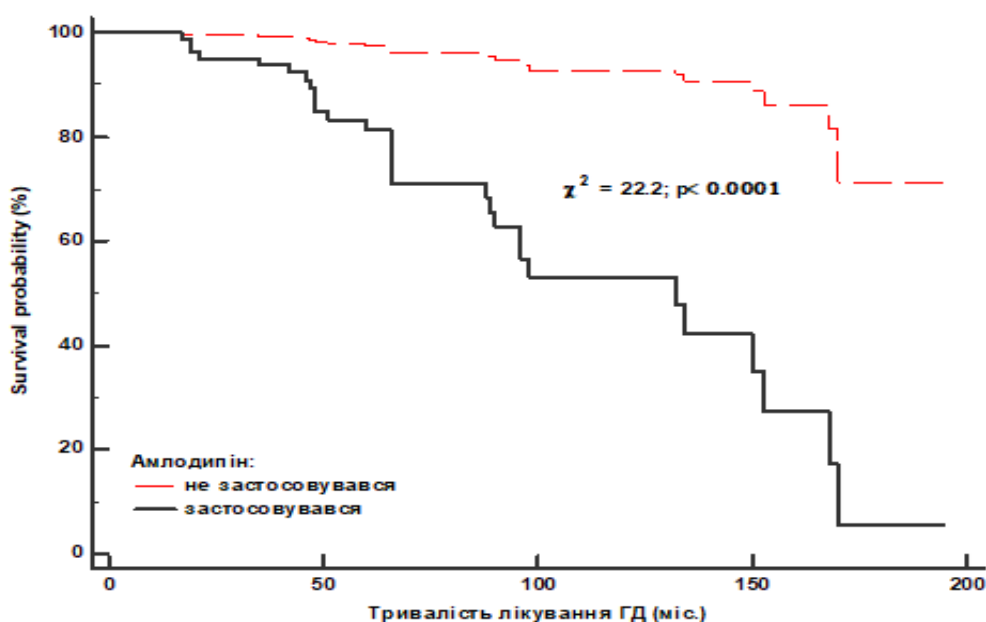


Рис. 3.13 Криві виживаності Каплана-Мейєра ГД-пацієнтів відповідно до лікування амлодипіном.

Таким чином, результати нашого дослідження демонструють вірогідне збільшення частоти призначення, об'єму та, відповідно, вартості антианемічної терапії у ГД-пацієнтів за одночасного застосування амлодипіну.

3.2.4 Анемія та застосування Альфакальцидолу

Для вивчення впливу альфакальцидолу на ефективність лікування анемії пацієнтів також було розподілено на 2 групи: I група (n = 41) не отримувала Альфакальцидол, пацієнтам II групи (n = 64) призначався альфакальцидол у дозі 1 мкг після діалісної сесії (тричі на тиждень).

Порівняльний аналіз рівня Нб залежно від прийому Альфакальцидолу не продемонстрував статистично значущих результатів. Так, через рік після ініціації лікування ТАРЕ середній рівень Нб у пацієнтів I групи склав 102 ± 11 г/л проти 106 ± 8 г/л у хворих II групи ($p = 0,08$) (табл. 3.14).

Середня доза навантаження ТАРЕ для I групи склала 108,8 [89,4-128,2] проти 100 [68,6-131,4] мкг/міс групи Альфакальцидолу ($p = 0,08$). Проте, підтримуюча доза ТАРЕ була достовірно нижчою у пацієнтів II групи: 63,9 [50,1-78,8] проти 46,1 [23,7-68,6] мкг/міс, відповідно ($p < 0,0001$) (рис. 3.14).

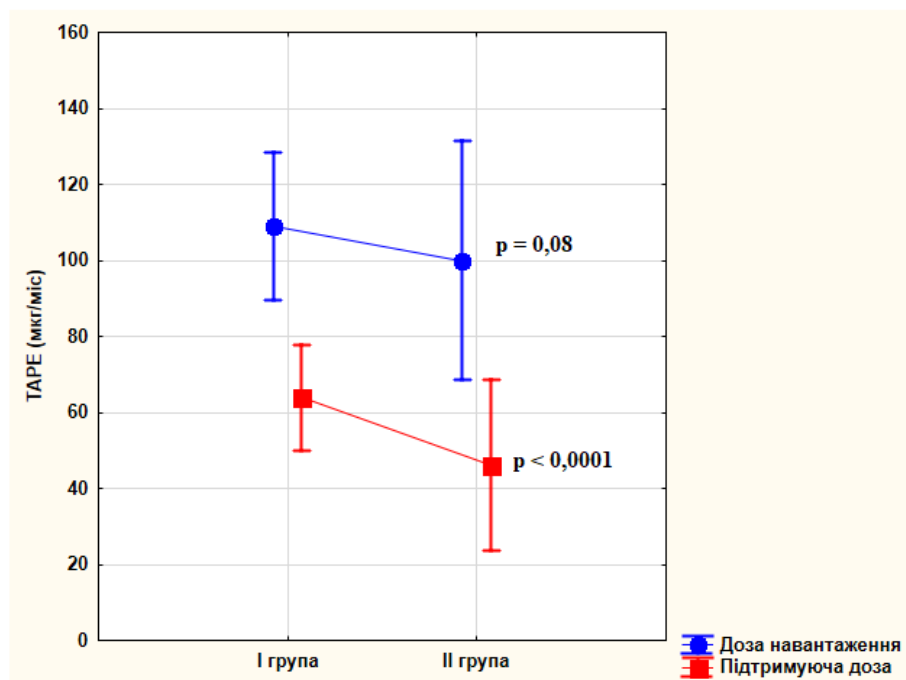


Рис. 3.14 Середні дози ТАРЕ залежно від застосування альфакальцидолу у ГД пацієнтів.

Таблиця 3.14

**Порівняльна характеристика основних клініко-лабораторних показників
хворих на ХХН VД стадії залежно від застосування альфакальцидолу**

Показники	Хворі на ХХН V ГД		p
	I група (n = 41)	II група (n = 64)	
DPVV Kt/V	1,42 [1,37-1,54]	1,48 [1,29-1,62]	0,4
Стать (ч/ж)	25/16	36/28	0,5
Вік, роки	43,0 [30,0-55,0]	48,0 [33,0-60,0]	0,6
Нб (г/л)	110 [104-118]	113 [104-122]	0,3
Феритин (мкг/л)	759,8 [481,4-1132]	1030 [502,5-1764]	0,5
Сатурація трансферину (%)	35,7 [31,1-45,5]	34,6 [23,4-48,9]	0,19
Середня доза навантаження ТАРЕ, мкг/міс.	108,8 [89,4-128,2]	100 [68,6-131,4]	0,08
Підтримуюча доза ТАРЕ, мкг/міс.	63,9 [50,1-78,8]	46,1 [23,7-68,6]	<0,001
Досягнення цільового рівня гемоглобіну протягом року (%)	75,6	90,6	0,03
Альбумін (г/л)	41,0 [37,4-42,7]	41,6 [39,7-43,9]	0,9
Ur до діалізу (ммоль/л)	16,0 [14,1-20,1]	19,3 [16,2-24,6]	0,01
СРП (г/л)	3,27 [1,13-7,86]	2,04 [1,0-5,2]	0,21
iПТГ (пг/мл)	197,3 [134,3-285,9]	578,9 [298-1061]	0,001
P (ммоль/л)	1,47 [1,20-1,77]	1,76 [1,44-2,10]	0,14

Крім того, протягом року лікування цільового рівню Нб (110 г/л) було досягнуто у 31/41 (75,6 %) пацієнтів I групи та 58/64 (90,6 %) хворих II групи

($\chi^2 = 4,3$; $p = 0,03$). Відношення шансів досягти цільового рівню Hb у пацієнтів групи Альфакальцидолу було у 2,2 рази вищим, порівняно з пацієнтами І групи: 2,2 (95 % ДІ 1,4; 6,0) $p = 0,003$.

Підсумовуючи вище викладене можна зробити наступні висновки:

1) фармакоеконімічні переваги застосування ТАРЕ, у порівнянні з дарбепоетином, обумовлюють доцільність його призначення для лікування анемії у хворих на ХХН V: ГД;

2) резистентність до ТАРЕ визначається протягом усього періоду лікування з частотою від 9,7 до 40,5 %; 24,5% ГД хворих мають ІРЕ вище за 75 % квартиль ($\geq 0,1$ мкг/міс/кг/г/дл);

3) клініко-лабораторними предикторами резистентності до ТАРЕ є: ІМТ $\leq 20,5$ кг/м² ($p = 0,01$), концентрації іПТГ сироватки > 665 пг/мл ($p = 0,02$), сечовини до діалізу $> 17,6$ ммоль/л ($p = 0,0005$), об'єм гіпергідратації, розрахований за показником ОН/ЕСW за даними ВСМ ≥ 16 % та сатурація трансферину $< 41\%$ ($p = 0,0008$); коефіцієнт моделі у цілому: $\chi^2 = 28,8$; $p < 0,0001$;

4) призначення амлодипіну ГД пацієнтам з АГ у 3,9 разів збільшує необхідність застосування засобів заліза: OR = 3,9; 95% CI (1,27-12,06), $p = 0,002$; RR = 1,9 95% CI (1,27-2,9) та у 5 разів необхідність призначення ТАРЕ: OR = 5,2; 95% CI (1,2-24,4), $p = 0,03$. RR = 1,3 95% CI (1,08-1,6), $p = 0,006$, ніж за використання інших АГЛЗ;

4) ризик смертності зростає за умови застосування амлодипіну у ГД пацієнтів протягом 15 років ретроспективного аналізу: HR = 7,9 (95% CI 1,98; 31,7; $p < 0,0001$). Це може свідчити про його негативний вплив на наслідки захворювання та потребує обмеженого застосування препарату до уточнення його ролі в розвитку та прогресування ускладнень ХХН;

5) застосування альфакальцидолу у ГД пацієнтів статистично значуще знижує необхідну для лікування анемії дозу ТАРЕ ($p < 0,0001$) та вдвічі підвищує шанси досягнення цільового рівня Hb ($p = 0,003$).

Основний зміст даного розділу дисертації знайшов відображення в наступних опублікованих працях здобувача:

1. Н.А. Колесник, Н.В. Бездетко, В.В. Новаковский. 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.
[https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3\(47\).2015.11](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(47).2015.11)
2. Stepanova, N., Novakivskyu, V., Snisar, L., & Kutsenko, M. (2019). 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, (1(61), 29-38. [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1\(61\).2019.04](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1(61).2019.04)
3. N. Stepanova, V. Novakivskyu, L. Snisar, M. Kolesnyk. 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.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfy104.SP632>
4. Новаківський В.В., Степанова Н.М. Вплив застосування вітаміну Д на рівень гемоглобіну та дозу тривалого активатору рецепторів еритропоєтину у пацієнтів з хронічною хворобою нирок Vстадії, 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.
5. Новаківський В.В., Степанова Н.М., Снісар Л.М., Алексєєва 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.
6. Степанова Н.М., Новаківський В.В. Вплив гіпергідратації на резистентність до еритропоєзстимулюючих 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 «Поліграф плюс», 2018. – С. 40-41.

РОЗДІЛ 4

ВІДТВОРЮВАНІСТЬ ВИЗНАЧЕНИХ ДЕТЕРМІНАНТ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ У 3-РІЧНОМУ ПРОСПЕКТИВНОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ

4.1 Клінічна та фармако-економічна ефективність лікування анемії різними ЕСЗТД залежно від застосованої ДНЗТ (ГД або ГДФ)

Для лікування анемії під час фази корекції ми використовували ТАРЕ. Тривалість фази корекції у групі ГДФ склала $7,46 \pm 1,11$ тижнів (мінімальна – 4 тижні, максимальна -16), у групі ГД – $8,08 \pm 0,88$ тижнів (мінімальна – 4 тижні, максимальна -13) ($p = 0,007$). Середня доза ТАРЕ для досягнення цільового рівня Нб у ГДФ пацієнтів склала $196,15 \pm 24,98$ мкг ($2,9 \pm 0,48$ мкг/кг), у ГД пацієнтів та $242,3 \pm 40,37$ мкг ($3,95 \pm 0,81$ мкг/кг) (рис. 4.1).

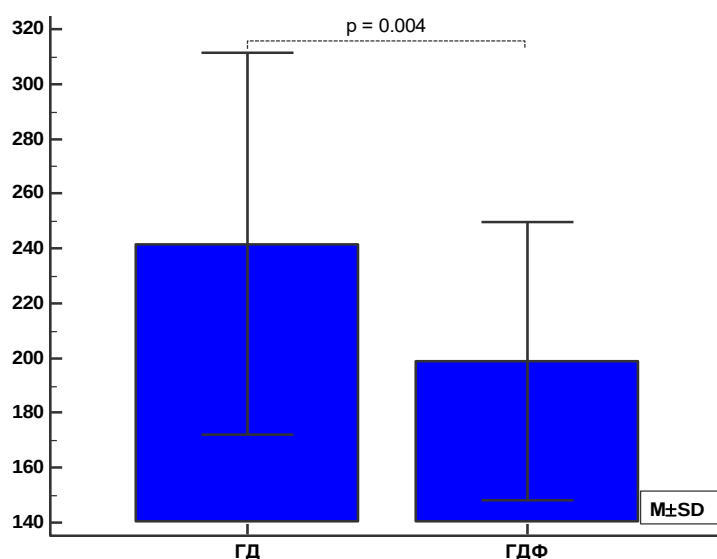


Рис. 4.1 Середня доза ТАРЕ для досягнення цільового рівня Нб у фазі корекції.

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 (табл. 4.1), хоча чотири місяці з

шести спостерігалась тенденція до використання більшої дози ТАРЕ у групі ГД пацієнтів (рис. 4.2).

Таблиця 4.1

Середня доза ТАРЕ у фазі підтримки, мкг

Місяці лікування	Доза ТАРЕ (мкг)		p
	ГДФ (n = 26)	ГД (n = 26)	
1-й	96,2 ± 19,16	91,67 ± 26,7	0,55
2-й	96,15 ± 24,33	100 ± 27,52	0,63
3-й	65,38 ± 18,24	108,33 ± 28,1	< 0,0001
4-й	57,7 ± 18,64	100 ± 62,3	< 0,0001
5-й	57,69 ± 18,64	70 ± 48,3	0,29
6-й	61,54 ± 16,17	65 ± 66	0,79
Середня доза	73,15 ± 49,6	74,4 ± 41,03	0,81

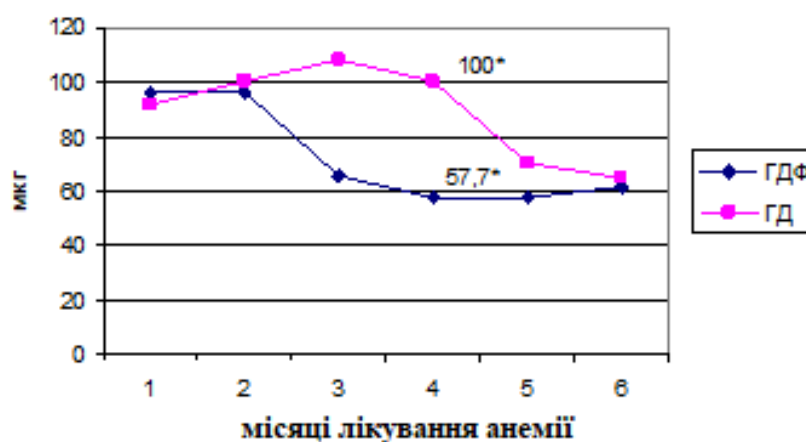


Рис. 4.2 Середні використані дози ТАРЕ під час підтримуючої фази лікування анемії у ГД пацієнтів.

Рівні Нб пацієнтів досліджуваних груп не мали статистично значущої різниці.

Після 6 місяців лікування ТАРЕ замінили іншим ЕСЗТД тривалої дії — дарбепоетином-α. Порівняння впливу методики ДНЗТ на лікування анемії, як і

у випадку з TARE, продемонструвало використання більших доз дарбепоетину- α у групі ГД (табл. 4.2, рис. 4.3).

Таблиця 4.2

Середня доза дарбепоетину- α у фазі підтримки, мкг

Місяці лікування	Доза дарбепоетину- α (мкг)		p
	ГДФ (n = 26)	ГД (n = 26)	
1-й	102,86 $\pm$ 9,8	120 $\pm$ 16,34	0,0003
2-й	117,14 $\pm$ 4,62	128,57 $\pm$ 13,86	0,001
3-й	104,3 $\pm$ 13,94	111,43 $\pm$ 19,75	0,18
4-й	91,43 $\pm$ 15,8	107,14 $\pm$ 19,06	0,006
5-й	82,88 $\pm$ 14,35	122,14 $\pm$ 17,92	< 0,0001
6-й	70,1 $\pm$ 14,1	94,28 $\pm$ 17,47	< 0,0001
Середня доза	95,1 $\pm$ 21,3	113,46 $\pm$ 35,46	0,058

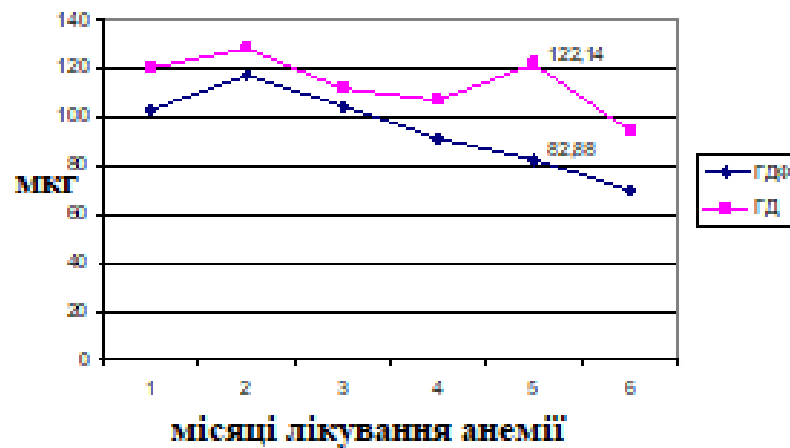


Рис. 4.3 Середні використані дози дарбепоетину- α під час підтримуючої фази лікування анемії у ГД пацієнтів.

Середній рівень Hb TARE був вищий, ніж за лікування дарбепоестином- α в цілому, та у порівнянні між групами ГД та ГДФ, хоча всі показники і відповідали цільовим значенням (табл. 4.3)

Таблиця 4.3

Середній рівень Нб у фазі підтримки, г/л

	ТАРЕ	дарбепоестин-α	p
Всі	113,62 ± 1,1	109,3 ± 1,16	0,024
ГДФ	113,78 ± 1,46	110,1 ± 1,49	0,03
ГД	114,6 ± 1,5	108,3 ± 1,86	0,014

Зважаючи на відсутність певної позиції щодо впливу різних ЕСЗТД на варіабельність Нб, ми порівняли варіабельність Нб у фазі підтримки у пацієнтів які лікувались ТАРЕ та дарбепоестином-α. Для оцінки варіабельності використовували графік сігмального розподілу у кожній групі, а саме відсоток пацієнтів у кожній групі з відхиленням Нб 1-3 сигми середнього рівня Нб у даній групі.

У групі ТАРЕ відхилення до 1 сигми виявлено у 44 % пацієнтів, до 2-х сигм у 52 % хворих та у 4 % на 3 сигми. У групі дарбепоестину-α відповідні показники склали 15 %, 77 % та 8 %, відповідно (рис. 4.4).

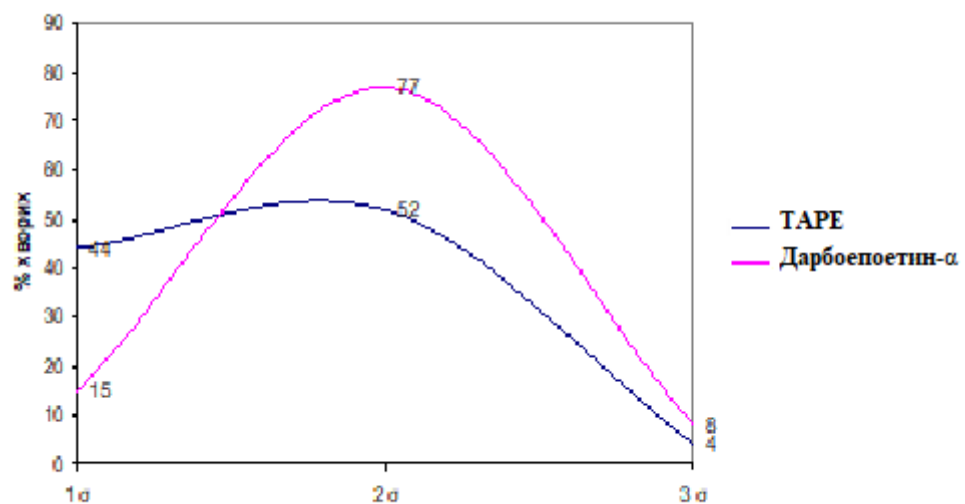


Рис. 4.4 Варіабельність Нб ГД пацієнтів залежно від застосованого ЕСЗТД.

Частина пацієнтів з відхиленням Нб в 1 сигму у групі ТАРЕ виявилась майже у 3 рази вища: 44 % vs 15 % ($\chi^2 = 5,12$; $p = 0,02$).

Таким чином, пацієнти, які лікуються ГДФ, у порівнянні з ГД, потребували меншої дози ТАРЕ для досягнення цільового рівня Нб у фазі корекції. У фазі підтримуючого лікування анемії спостерігалась така сама тенденція: у ГДФ групі використано статистично значущо менші дози ТАРЕ та дарбепоетину- α . Оцінка індивідуальної варіабельності гемоглобіну продемонструвала, що за лікування ТАРЕ частка пацієнтів з коливанням рівня Нб в 1 сигму майже в три рази вища, ніж під час лікування дарбепоетином- α .

З метою визначення фармако-економічної ефективності корекції анемії ТАРЕ в динаміці переведення пацієнтів з лікування ГД на ГДФ нами було проведено перехресне дослідження за участю 40 пацієнтів.

Порівняльна характеристика основних клініко-лабораторних показників хворих на ХХН VД стадії залежно від методу ДНЗТ продемонстровано у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Порівняльна характеристика основних клініко-лабораторних показників хворих на ХХН VД стадії залежно від методу ДНЗТ

Показники	Хворі на ХХН VД (n = 40)		p
	ГД	ГДФ	
Kt/V	1,54 $\pm$ 0,22	1,64 $\pm$ 0,28	0,04
Нб (г/л)	111,5 $\pm$ 12,5	114,6 $\pm$ 12,2	0,14
Феритин (мкг/л)	1429 [620,8-1801,5]	933,5 [200,7-1749,8]	0,21
Сатурація трансферину (%)	28,2 [24,7-43,3]	30,5 [24,4-45,6]	0,69
Доза ТАРЕ (мкг/міс)	60,0 [50,0-79,6]	44,8 [16,7-71,9]	0,002
Вартість лікування (грн/міс)	1500 [1250-1989,6]	1119,8 [416-1796,9]	0,002
Альбумін (г/л)	41,85 $\pm$ 2,99	42,84 $\pm$ 3,1	0,04

Продовження таблиці 4.4

Показники	Хворі на ХХН VД (n = 40)		p
	ГД	ГДФ	
Ur до діалізу (ммоль/л)	21,6 ± 5,72	22,8 ± 5,74	0,27
СРП (г/л)	3,1 [1,1-15,9]	3,1 [1,4-9,8]	0,98
Холестерин (г/л)	4,6 [4,1-5,7]	5,0 [4,2-5,7]	0,24
iПТГ (пг/мл)	417,8 [129,6-742,9]	383,6 [160,9-742,9]	0,96
P (ммоль/л)	1,77 ± 0,52	1,79 ± 0,48	0,74

Як свідчить табл. 4.4, переведення хворих з лікування ГД на ГДФ достовірно знизило щомісячну підтримуючу дозу ТАРЕ і, відповідно, вартість лікування (рис. 4.5, 4.6).

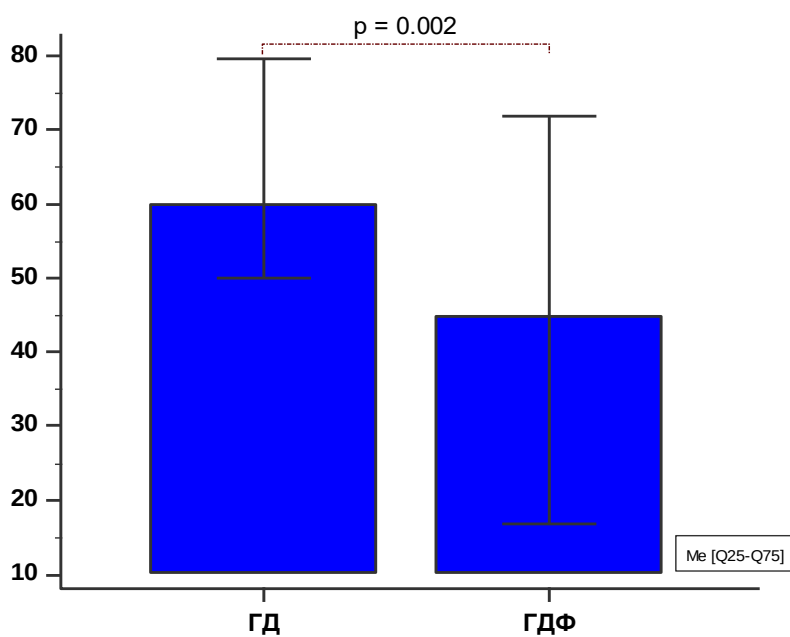


Рис. 4.5. Середня підтримуюча доза ТАРЕ в динаміці переведення хворих на ХХН VД стадії з лікування ГД на ГДФ (мкг/міс).

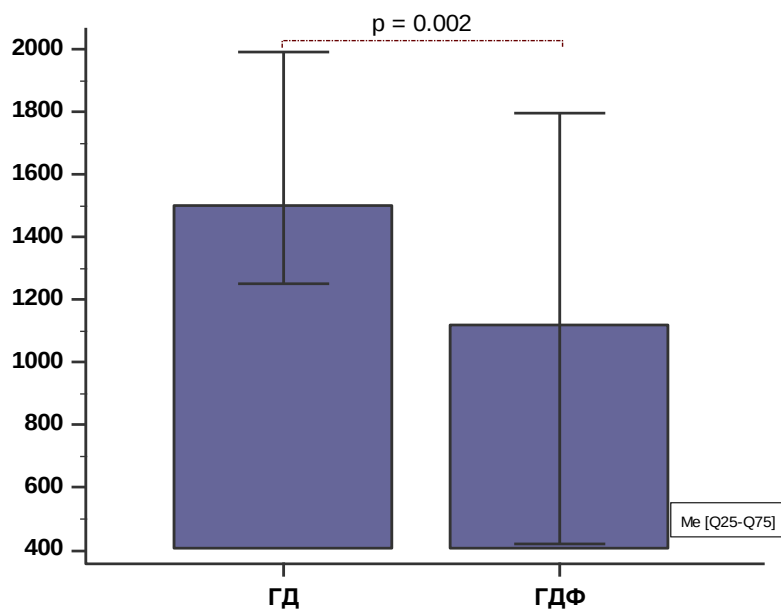


Рис. 4.6. Середня вартість лікування ТАРЕ (грн/міс).

Крім того, лікування ГДФ достовірно підвищило рівні DPVV Kt/V та альбуміну крові (див. табл. 4.4). Решта клініко-лабораторних показників залишились незмінними.

Окрім рівня Нв та феритину крові, доза ТАРЕ була негативно асоційована з додіалізними рівнями сечовини (рис. 4.7) та фосфору крові (рис. 4.8) саме під час лікування ГД.

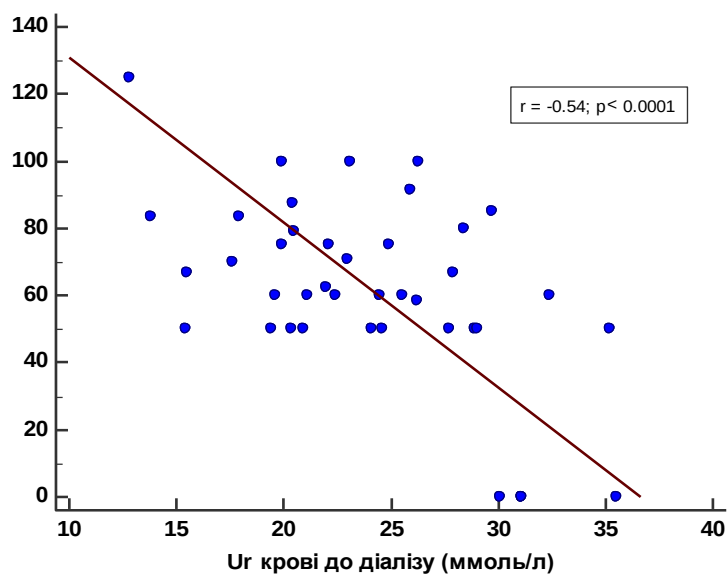


Рис. 4.7 Кореляційний зв'язок середньої місячної дози ТАРЕ з додіалізним рівнем сечовини крові під час лікування ГД.

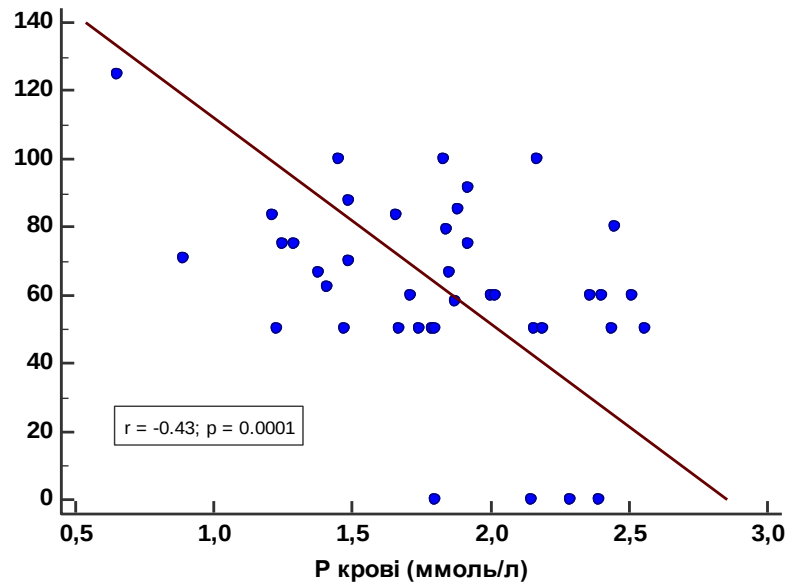


Рис. 4.8 Кореляційний зв'язок середньої місячної дози ТАРЕ з рівнем фосфору крові хворих на ХХН VД стадії під час лікування ГД.

Слід зазначити, що ми не знайшли жодного зв'язку між дозою ТАРЕ з досліджуваними показниками за рік лікування ГДФ.

На протязі двох періодів спостереження стабільно підтримувати рівень Нб у межах ≥ 100 та ≤ 130 г/л вдалося у 32/40 (80 %) пацієнтів під час лікування ГД та у 38/40 (95 %) хворих під час лікування ГДФ ($\chi^2 = 4,1$; $p = 0,04$).

Таким чином, порівняння фармако-економічної складової корекції анемії ТАРЕ у перехресному дослідженні продемонструвало достовірні переваги лікування ГДФ у порівнянні з ГД. Нами встановлено, що під час періоду лікування ГДФ хворі на ХХН VД стадії потребували достовірно нижчої дози ТАРЕ і, відповідно, меншої вартості лікування.

4.2 Інші визначені прогностичні фактори резистентності до ЕСЗТД

Серед залучених до проспективної частини дослідження ГД пацієнтів 105/137 (76,6 %) отримували лікування ЕСЗТД, 32/137 (23,4 %) мали нормальний рівень Нб та не використовували ЕСЗТД. Через 6 місяців підтримуючої дози антианемічного лікування середній рівень Нб становив 113

[106-119] г/л. Досягнення цільового рівня Hb (≥ 110 г/л) констатовано у 61/105 (58,1 %) пацієнта, 33/105 (31,4 %) хворих мали рівень Hb у межах 100-109 г/л, Hb < 99 г/л діагностовано у 11/105 (10,5 %) пацієнтів (рис. 4.9).

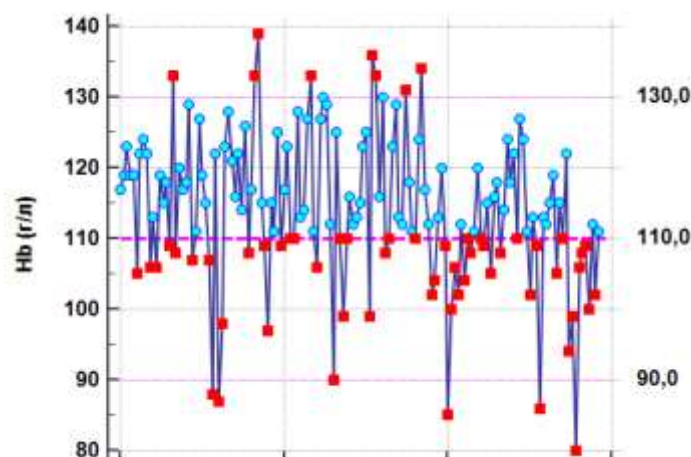


Рис. 4.9 Розподіл ГД пацієнтів за рівнем Hb через 6 місяців підтримуючої терапії ЕСЗТД.

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 ІРЕ вище за 75 % квантиль ($\geq 0,08$ мкг/міс)/кг/(г/дл) та були визначені нами як резистентні до ТАРЕ (рис. 4.10).

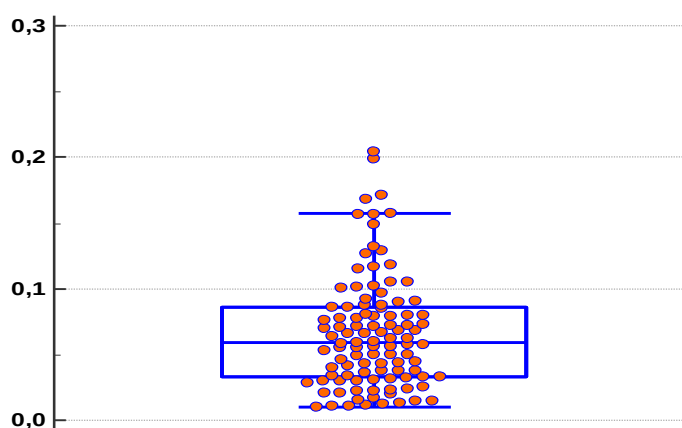


Рис. 4.10 Розподіл включених у проспективне дослідження ГД пацієнтів за ІРЕ.

Частота визначення прогностонегативних факторів ризику залежно від ІРЕ представлена у табл. 4.5.

Таблиця 4.5

**Частота визначення прогностичних факторів резистентності до
ЕСЗТД у ГД хворих**

Показники (n, %)	Резистентність до ТАРЕ		p
	IPE < 0,08 мкг/міс/кг/(г/дл) (n = 61)	IPE ≥ 0,08 мкг/міс/кг/(г/дл) (n = 44)	
ІМТ ≤ 20,5 кг/м ²	3 (4,9 %)	8 (18,2 %)	0,03
ОН/ЕСW ≥ 16 %	11 (18,0 %)	21(47,7 %)	0,001
іПТГ > 665 пг/мл	9 (14,7 %)	15 (34,1 %)	0,02
Сатурація трансферину < 41 %	23 (37,7 %)	25 (56,8 %)	0,03
Ur до діалізу > 17,6 ммоль/л	26 (42,6 %)	29 (65,9 %)	0,01
Застосування альфакальцидолу	43 (70,5 %)	17 (38,6 %)	0,001
Застосування амлодипіну	7 (11,5 %)	13 (29,5 %)	0,02

Логістичний регресійний аналіз підтвердив асоціацію усіх визначених у ретроспективному спостереженні факторів з ризиком резистентності до ЕСЗТД. Так, наявність у ГД пацієнтів гіпергідратації більш ніж вдвічі підвищувало ризик резистентності до ЕСЗТД, зниження маси тіла ≤ 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. 4.11).

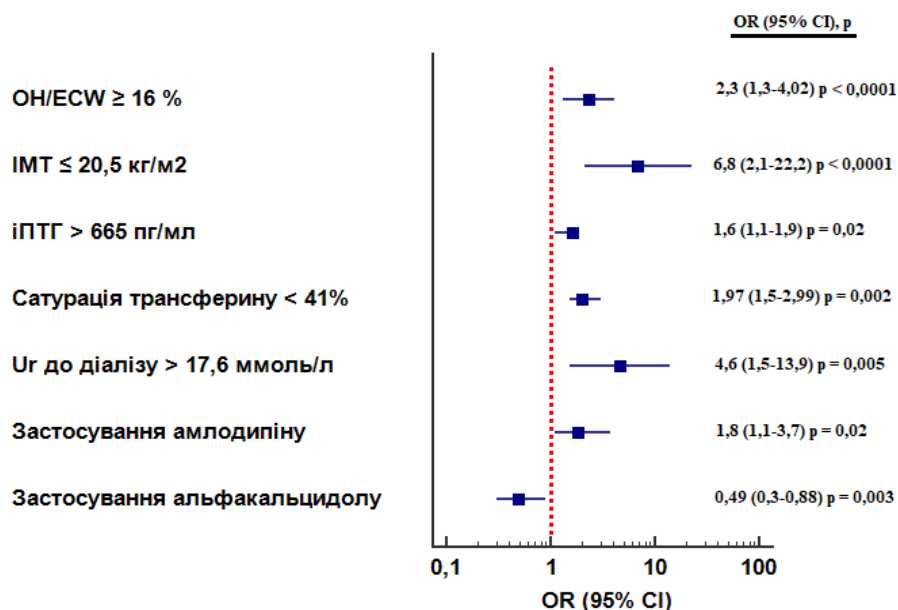


Рис. 4.11 Відношення шансів (багатофакторна логістична регресія) для перемінних, асоційованих зі збільшенням ризику резистентності до ЕСЗТД у ГД пацієнтів.

За даними 3-річного спостереження визначено, що за наявності 1-2 прогностонегативних 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. 4.12).

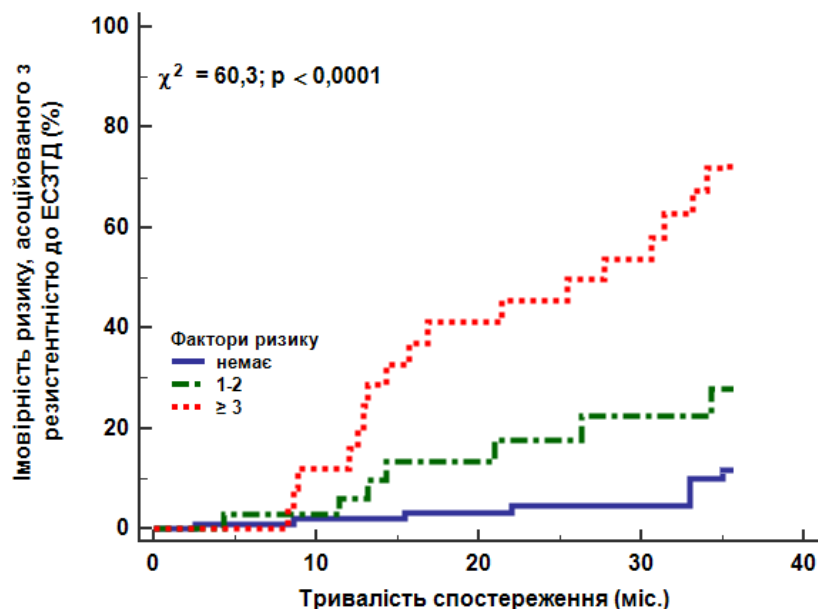


Рис. 4.12 3-річний ризик резистентності до ЕСЗТД залежно від кількості визначених факторів ризику.

Відношення ризику резистентності до ЕСЗТД у ГД пацієнтів залежно від кількості визначених прогноzoneгативних факторів протягом 3-х років спостереження наведено у табл. 4.6 ($\chi^2 = 60,3$; $p < 0,0001$).

Таблиця 4.6

HR ризику резистентності до ЕСЗТД у ГД пацієнтів залежно від кількості визначених прогноzoneгативних факторів

Фактори	HR (95 % CI)
0	0,34 (0,17-0,7)
1-2	2,9 (1,4-5,9)
≥ 3	9,7 (4,1-23,3)

Як продемонстровано у табл. 4.6, визначення більше трьох прогноzoneгативних факторів у 10 разів підвищує ризик резистентності до ЕСЗТД протягом 3-річного періоду спостереження.

Підсумовуючи вище викладене можна зробити наступні висновки:

1) порівняння клінічної та фармако-економічної складової корекції анемії у проспективному, перехресному дослідженні підтвердило результати ретроспективного аналізу та продемонструвало достовірні переваги лікування ГДФ у порівнянні з ГД: статистично значущо нижчі дози ТАРЕ і, відповідно, менша вартість лікування;

2) статистична модель прогнозування резистентності до ЕСЗТД у ГД пацієнтів, створена за результатами ретроспективного аналізу навчальної вибірки, продемонструвала свою працездатність у проспективному спостереженні ідентичної (екзаменаційної) когорти хворих. Визначення більше трьох прогноzoneгативних факторів у 10 разів підвищує ризик резистентності до ЕСЗТД протягом 3-річного періоду спостереження ($HR = 9,7 (4,1-23,3)$; $\chi^2 = 60,3$; $p < 0,0001$).

Основний зміст даного розділу дисертації знайшов відображення в наступних опублікованих працях здобувача:

1. Новаківський В.В. Фармако-економічні переваги корекції анемії тривалим активатором рецепторів еритропоєтину: гемодіаліз проти гемодіафільтрації. Український Журнал Нефрології та Діалізу. – 2017. – № 1 (53). – С. 26-31.
2. В.В. Новаківський. Предиктори резистентності до ЕСЗТД у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом, 2019.

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ ЕСЗТД НА ОКСИДАТИВНИЙ СТАТУС, ВЕГЕТАТИВНУ РЕГУЛЯЦІЮ СЕРЦЕВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ТА ВИЖИВАНІСТЬ ХВОРИХ НА ХХН V ГД

5.1 ЕСЗТД та оксидативний стрес

5.1.1 Показники оксидативного стресу та резистентності еритроцитів у хворих на ХХН V ГД залежно від рівня Нб та застосованої ДНЗТ (ГД або ГДФ)

Не зважаючи на адекватні дози ЕСЗТД у 41/137 (30 %) ГД пацієнтів не було досягнуто цільового рівня Нб. Саме тому, першим етапом нашої роботи було визначення взаємозв'язку рівня Нб з інтенсивністю оксидативних процесів.

Встановлено достовірне підвищення ІОС у пацієнтів з рівнем Нб <110 г/л: 3,98 [3,5-5,4 vs 6,06 [4,9-7,2], $p = 0,02$ (рис. 5.1).

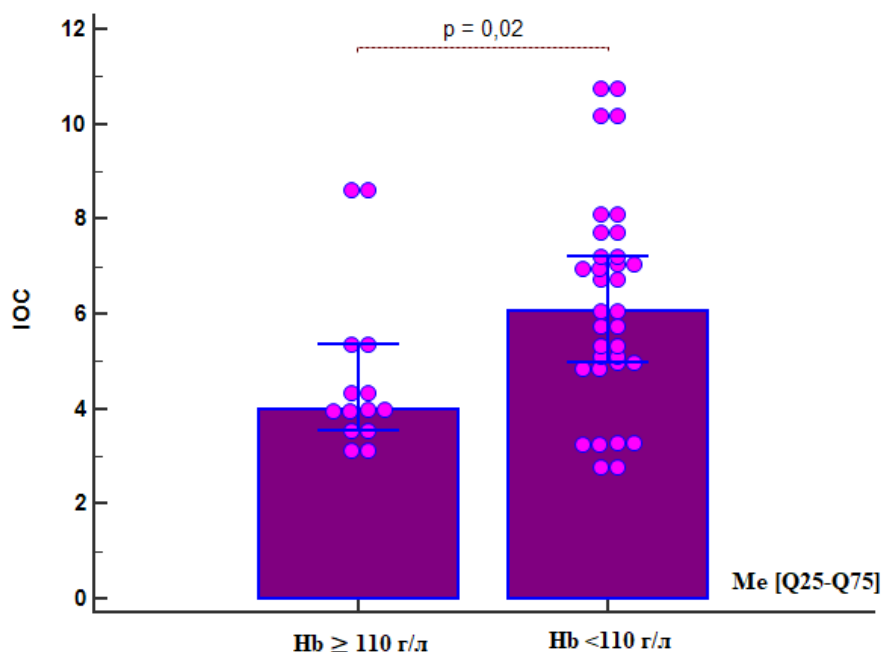


Рис. 5.1 ІОС залежно від рівня Нб ГД пацієнтів.

Таблиця 5.1 демонструє статистично значуще підвищення майже усіх маркерів ОС та зниження показників антиоксидантного захисту у пацієнтів з недостатньою відповіддю на лікування ЕСЗТД.

Таблиця 5.1

Маркери ОС ГД пацієнтів залежно від рівня Нв

Показники ОС		Умовно-здорові особи (n = 30)	Хворі на ХХН VГ Д	
			Нв <110 г/л (n = 41)	Нв ≥ 110 г/л (n = 96)
СИРОВАТКА КРОВІ	МДА (мкмоль/л)	119 ± 22	554,7 ± 63 $p_{1-2} < 0,0001$	549 ± 54 $p_{2-3} = 0,73$
	Трансферин (ум.од)	5,14 ± 0,31	1,9 ± 1,2 $p_{1-2} < 0,0001$	2,54 ± 1,18 $p_{2-3} = 0,007$
	Церулоплазмін (г/л)	0,218 ± 0,015	0,3 ± 0,98 $p_{1-2} = 0,07$	0,57 ± 1,1 $p_{2-3} < 0,0001$
	Каталаза (мкат/л)	16,6 ± 1,5	58,1 ± 11 $p_{1-2} < 0,0001$	72,08 ± 12 $p_{1-3} < 0,0001$
	SH-групи (ммоль/л)	2,22 ± 0,1	1,26 ± 0,4 $p_{1-2} < 0,0001$	1,52 ± 0,3 $p_{2-3} = 0,0009$
ЕРИТРОЦИТИ	СПА (мкмоль/годину/г Нв)	457 ± 19	597,2 ± 38,8 $p_{1-2} < 0,0001$	467,6 ± 43,2 $p_{2-3} < 0,0001$
	МДА (мкмоль/л)	549 ± 31	748,9 ± 26,0 $p_{1-2} < 0,0001$	693,9 ± 57,0 $p_{2-3} < 0,0001$
	ПЕМ (%)	10 ± 0,9	29,91 ± 2,31 $p_{1-2} < 0,0001$	21,35 ± 2,23 $p_{2-3} < 0,0001$

Кореляційний аналіз виявив прямий зв'язок між змінами рівнів Нв 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 $r = -0,435$, $p = 0,036$). Тобто, у ГД пацієнтів зниження рівня Нб, гематокриту та кількості еритроцитів обумовлено зниженням їх перекисної та осмотичної резистентності, зростанням внаслідок їх руйнування активності каталази крові.

Аналіз показників оксидативного стресу ГД пацієнтів у порівнянні з умовно-здоровими донорами продемонстрував статистично значуще підвищення рівнів МДА в сироватці крові ($p < 0,0001$) та в еритроцитах ($p = 0,03$). Поряд з підвищенням продукції МДА констатовано зниження в сироватці крові вмісту ТР ($p < 0,0001$), SH-груп ($p < 0,0001$) та СПА еритроцитів ($p < 0,001$), що в певній мірі обумовлює активність зниження антиоксидантної ємкості крові, сприяє підтримці високої концентрації продуктів пероксидації та їх негативному пролонгованому впливу на клітини, зокрема еритроцити (див. табл. 5.1).

Також, для хворих на ХХН VД стадії було характерне збільшення ПЕМ ($p < 0,0001$) та активності каталази ($p < 0,0001$) порівняно з показниками практично здорових осіб.

Аналіз показників ОС та резистентності еритроцитів залежно від методики ДНЗТ (ГД або ГДФ) засвідчив різну спрямованість змін показників ОС, його інтенсивність та ступінь руйнівного впливу на еритроцити (табл. 5.2).

Так для, пацієнтів, які лікувались методом ГД, характерним було підвищення перекисного гемолізу, зростання ПЕМ та активності каталази, поряд з більш виразним зниженням в сироватці крові рівня ТР, SH-груп та СПА порівняно з показниками ГДФ пацієнтів.

Також у ГД хворих визначено статистично значуще підвищення вмісту МДА в еритроцитах та величини ІОС.

Таблиця 5.2

**Показники ОС та резистентності еритроцитів крові
хворих на ХХН VГД залежно від методики ДНЗТ**

Показники ОС		Умовно- здорові особи (n = 30)	Хворі на ХХН VГД	
			ГДФ (n = 105)	ГД (n = 32)
С И Р О В А Т К А К Р О В І	МДА (мкмоль/л)	119 ± 22	463 ± 23 $p_{1-2} < 0,0001$	477 ± 24 $p_{1-3} = 0,003$
	Трансферин (ум.од)	5,14 ± 0,31	3,14 ± 0,24 $p_{1-2} < 0,0001$	2,47 ± 0,19 $p_{1-3} < 0,0001$
	Церулоплазмін (г/л)	0,218 ± 0,015	0,167 ± 0,02 $p_{1-2} < 0,0001$	0,177 ± 0,015 $p_{1-3} = 0,01$
	Г-6ФДГ (мкмоль/л)	2,97 ± 0,2	2,92 ± 0,33 $p_{1-2} = 0,4$	3,2 ± 0,37 $p_{1-3} = 0,0001$
	Каталаза (мкат/л)	16,6 ± 1,5	58,1 ± 11 $p_{1-2} < 0,0001$	72,08 ± 12 $p_{1-3} < 0,0001$
	SH- групи (ммоль/л)	2,22 ± 0,1	1,66 ± 0,25 $p_{1-2} < 0,0001$	1,38 ± 0,29 $p_{1-3} < 0,0001$
Е Р И Т Р О Ц И Т И	СПА (мкмоль/годину/г Нв)	457 ± 19	228 ± 38 $p_{1-2} < 0,0001$	211 ± 41 $p_{1-3} = 0,03$
	МДА (мкмоль/л)	549 ± 31	586 ± 25 $p_{1-2} < 0,0001$	658 ± 29 $p_{2-3} < 0,0001$
	ПЕМ (%)	10 ± 0,9	12,9 ± 1,5 $p_{1-2} < 0,0001$	16,58 ± 2,9 $p_{2-3} < 0,0001$

Тобто у ГДФ пацієнтів констатовані найнижчі показники гемолізу та найвища ступінь захисту еритроцитів, а для хворих, які лікуються ГД характерні найвищі показники ІОС, що характеризує виразність ОС.

Отже, для хворих які лікувалися методом ГДФ, характерні найнижчі показники гемолізу еритроцитів та менш виразні зміни показників АОЗ, що може бути пояснено перевагами ГДФ.

Для ГД хворих характерна найвища активність процесів ПОЛ в еритроцитах та найвищий ступінь їх гемолізу. Підвищений гемоліз еритроцитів, в певній мірі, може бути обумовлений активацією процесів ПОЛ.

5.1.2 Вплив застосування ЕСЗТД на інтенсивність оксидативного стресу

Для аналізу показників ОС залежно від застосованого ЕСЗТД нами були сформовані наступні групи: 79 пацієнтів отримували ТАРЕ, з яких 32 лікувались ГД та 47 ГДФ; 26 ГДФ пацентам був призначений дарбепоедин- α і 32 хворих не отримували ЕСЗТД.

Встановлено, що концентрації трансферину, SH-груп в еритроцитах та СПАе не залежали від застосованого ЕСЗТД, тоді як церулоплазмін сироватки був достовірно вищим у ГДФ пацієнтів, які отримували ТАРЕ у порівнянні з групою дарбепоедин- α (рис. 5.2).

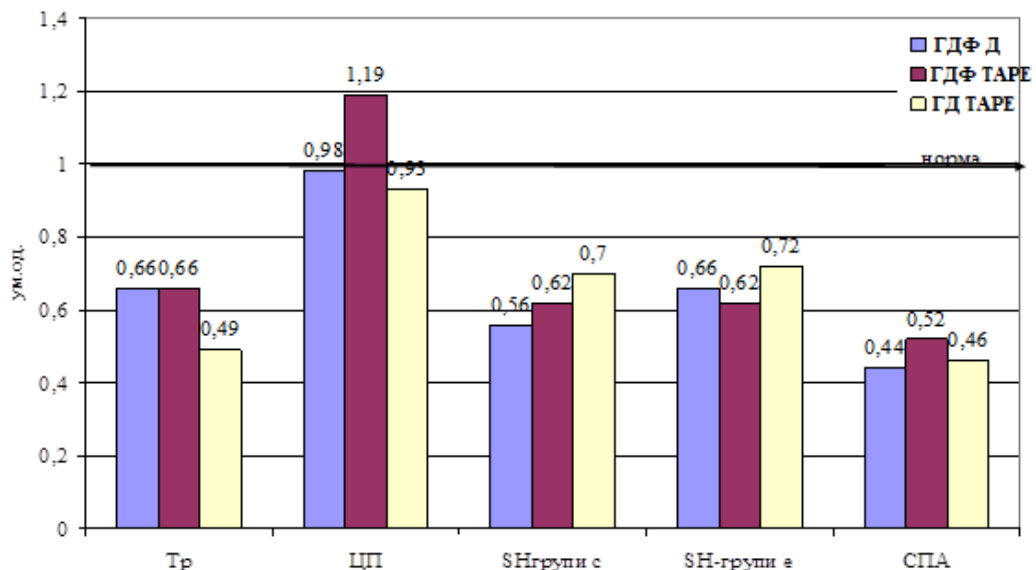


Рис. 5.2 Показники ОС залежно від застосованого ЕСЗТД.

Концентрація проокисантного маркера МДА була статистично значущо підвищена в усіх обстежених хворих, але пацієнти, які отримували

дарбепоедин- α мали найбільш наближений до фізіологічної норми показник (рис. 5.3)

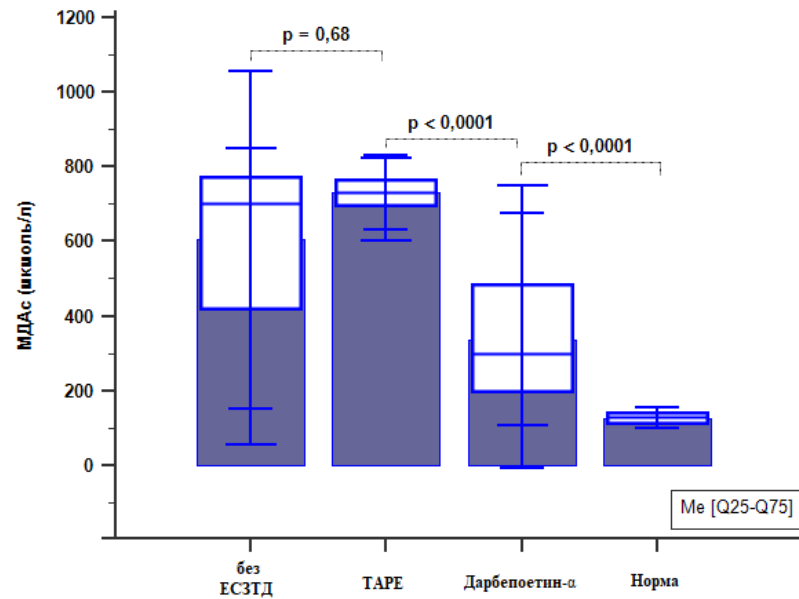


Рис. 5.3 Рівні накопичення МДА в крові ГД пацієнтів залежно від застосованого ЕСЗТД.

Аналізуючи коефіцієнти окисації нами не виявлено статистично достовірної різниці між групами (рис. 5.4).

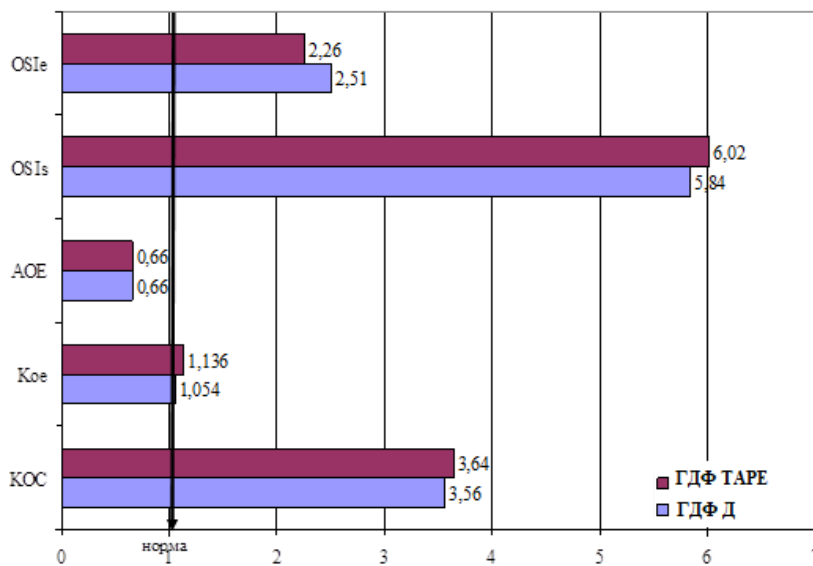


Рис. 5.4 Коефіцієнти окисації ГДФ хворих залежно від застосованого ЕСЗТД.

Аналіз показників резистентності еритроцитів та виразності гемолітичних процесів показав, що для пацієнтів групи дарбепоедину- α характерні більш

високі величини перекисної резистентності еритроцитів та нижчі величини перекисобумовленого гемолізу порівняно з групами хворих, які застосовували ТАРЕ (рис. 5.5).

Аналогічна тенденція характерна й для активності каталази в сироватці крові, який відображає ступінь оксидативного перекисного ушкодження еритроцитів, а зростання активності цього ензиму зворотно корелює з кількістю еритроцитів.

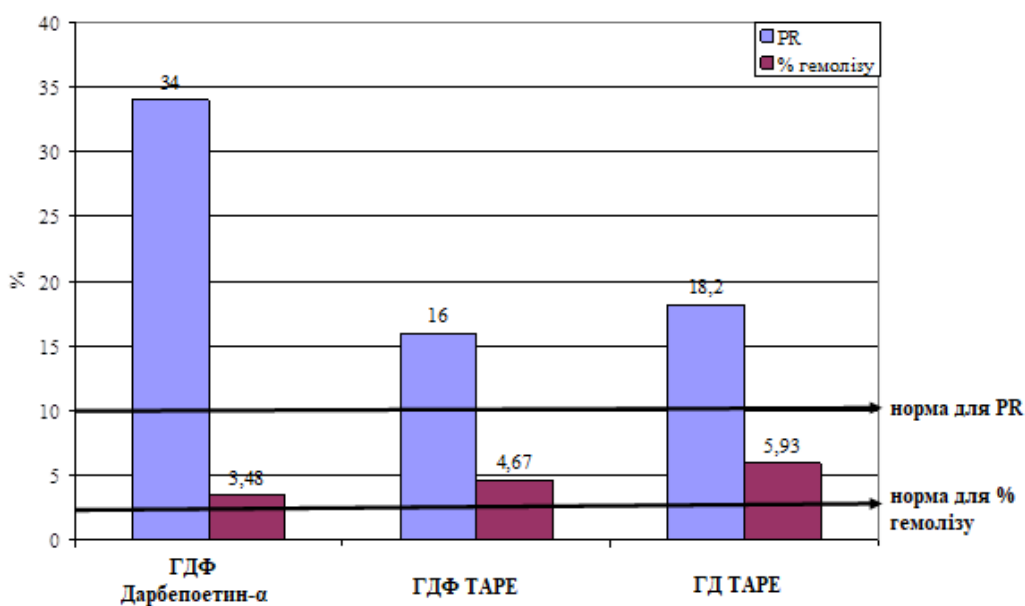


Рис. 5.5 Показники гемолізу еритроцитів залежно від застосування ЕСЗТД.

Аналіз результатів дослідження проникності еритроцитарних мембран та їх осмотичної стійкості продемонстрував достовірний кореляційний зв'язок показників осмотичної резистентності еритроцитів з рівнем Нв ($r = 0,326$, $p = 0,042$) та з гематокритом ($r = 0,470$, $p = 0,036$) ГД пацієнтів.

Отже, у разі застосування ТАРЕ спостерігалось підвищення рівнів МДА в еритроцитах (як за лікування ГДФ, так і ГД) та церулоплазміну сироватки крові. Для пацієнтів, які застосовували дарбепоедин-α, характерним було підвищення перекисної резистентності та зниження активності каталази в сироватці крові (тобто найнижча інтенсивність пероксидного ушкодження),

проте для цих пацієнтів були характерні найвищі показники проникності еритроцитарних мембран та відповідно найнижча осмотична їх стійкість.

5.1.3 Дозозалежний вплив ТАРЕ на оксидативний статус хворих на ХХН V Д стадії, які лікувались методом ГДФ

Враховуючи вище викладені результати наступним етапом нашої роботи було визначення дозозалежного впливу ТАРЕ на інтенсивність ОС. За допомогою регресивного аналізу визначено статистично значущий вплив дози ТАРЕ на концентрацію МДАс (рис. 5.6) та ПЕМ (рис. 5.7).

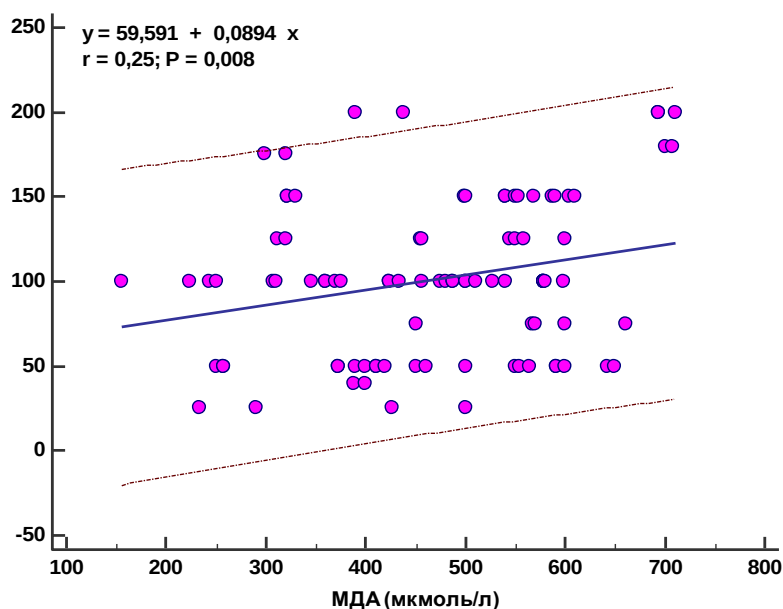


Рис. 5.6 Регресійна залежність МДА сироватки від дози ТАРЕ.

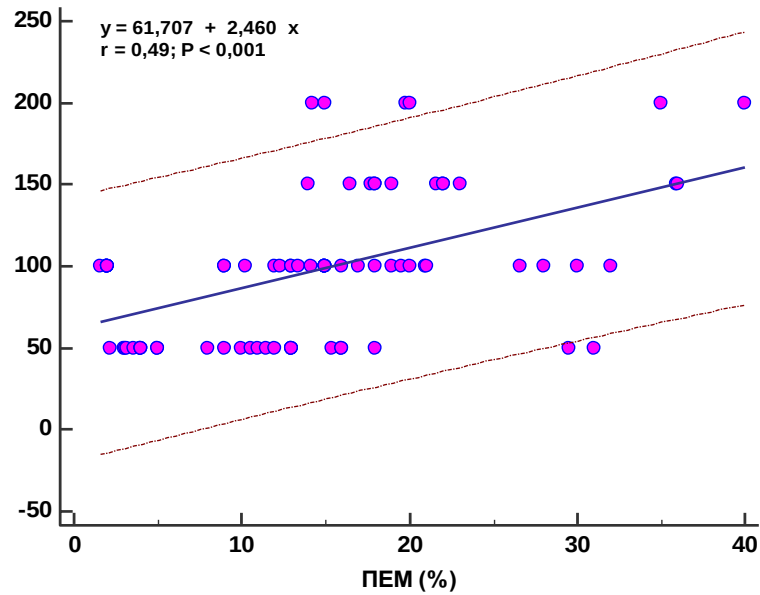


Рис. 5.7 Регресійна залежність ПЕМ сироватки від дози ТАРЕ.

Тобто, чим вищою була доза ТАРЕ, тим вищими був МДА сироватки крові та проникність еритроцитарних мембран.

Для подальшого аналізу пацієнти були стратифіковані за найнижчим та найвищим квантилями ($\leq 25\%$ та $\geq 75\%$) середньої використаної дози ТАРЕ, яка підтримуючій фазі лікування склала 100 [50-125] мкг/міс. 38/79 (48,1 %) ГДФ пацієнтів, які застосовували для лікування анемії ТАРЕ, мали середні дози поза 25% та 75% квантилями та були згруповані наступним чином: І група (> 6 місяців лікування ТАРЕ в низькій дозі ≤ 50 мкг/місяць, $n = 20$), ІІ група (> 6 місяців лікування ТАРЕ у високій дозі ≥ 125 мкг/місяць, $n = 18$). Характеристика основних клініко-лабораторних показників хворих на ХХН VД стадії обох груп представлена у таблиці 5.3.

Відповідно до наведених у таблиці 5.3 даних, основні демографічні та клініко-лабораторні показники хворих обох груп не відрізнялись між собою.

Оцінка параметрів ОС продемонструвала неоднорідні результати. Так, нами визначено достовірно вищі концентрації церулоплазміну ($p = 0,007$) та трансферину ($p = 0,0003$) у пацієнтів, які отримували високі дози ТАРЕ. СПА у пацієнтів ІІ групи, також, була достовірно більшою, ніж у пацієнтів І групи ($p = 0,02$) (табл. 5.4).

Таблиця 5.3

Клініко-лабораторні показники хворих на ХХН VД стадії

Показники	Група I (n = 20)	Група II (n = 18)	p
Стать (ч/ж, %)	60/40	44/56	0,71
Вік, роки	52,6 ± 4,4	55,1 ± 3,3	0,07
Тривалість лікування ГД (міс.)	46,8 ± 14,3	52,8 ± 16,2	0,23
Kt/V	1,31 ± 0,3	1,36 ± 0,8	0,8
Hb (г/л)	109,4 ± 6,8	112,2 ± 3,4	0,12
Сатурація трансферину (%)	45,6 ± 15,5	52,4 ± 12,02	0,17
Ферритин (нг/мл)	695 [402-725]	723 [425-806]	0,76
Доза ТАРЕ (мкг/міс.)	25 [0-50]	150 [125-200]	< 0,0001
iПТГ (пг/мл)	527,4 [3-750]	593,4 [390-810]	0,8
Альбумін (г/л)	36,1 ± 3,8	37,8 ± 3,1	0,14
P (ммоль/л)	1,82 ± 0,7	2,2 ± 1,1	0,2
Ca (ммоль/L)	2,21 ± 0,3	2,11 ± 0,7	0,56
СРП (мг/л)	6,8 ± 2,9	6,1 ± 4,01	0,54

Однак, результати нашого дослідження показали не тільки позитивний антиоксидантний ефект високих доз ТАРЕ у ГД пацієнтів. Виявлений достовірно більший відсоток гемолізу ($p = 0,03$) та ПЕМ ($p < 0,0001$) у пацієнтів, які лікувалися ТАРЕ в дозі ≥ 125 мкг/міс. порівняно з хворими, які отримували ТАРЕ у дозі ≤ 50 мкг/міс. Проте МДА як у сироватці крові, так і у еритроцитах не мала статистично значущої різниці, що може бути обумовлено невеликою вибіркою.

Кореляційний аналіз засвідчив прямий зв'язок між відсотком гемолізу й сатурацією трансферину ($r = 0,43$, $p = 0,008$; рис. 5.8) та зворотний зв'язок між рівнем СПА та ПЕМ ($r = -0.4$; $p = 0.01$; рис. 5.9).

Таблиця 5.4

**Параметри оксидативного стресу у ГД пацієнтів залежно від
середньомісячної дози ТАРЕ**

Показники	Група I (n = 20)	Група II (n = 18)	p
МДАс, мкмоль/л	476 [411-565]	540 [437-604]	0,06
МДАе, мкмоль/л	604 [411-772]	617 [450-639]	0,27
ЦП, g/L	0,13 [0,11-0,17]	0,15 [0,16-0,2]	0,007
ТР, g/L	2,3 [1,9-2,2]	2,7 [2,4-2,9]	0,0003
СПА, мкмоль/хв на 1г Нв	196 [175-216]	204 [179-261]	0,02
Гемоліз (%)	4,79 ± 3,05	7,07 ± 4,3	0,03
Проникність еритроцитарної мембрани (%)	9 [4-13]	21,6 [16,6-28]	< 0,0001

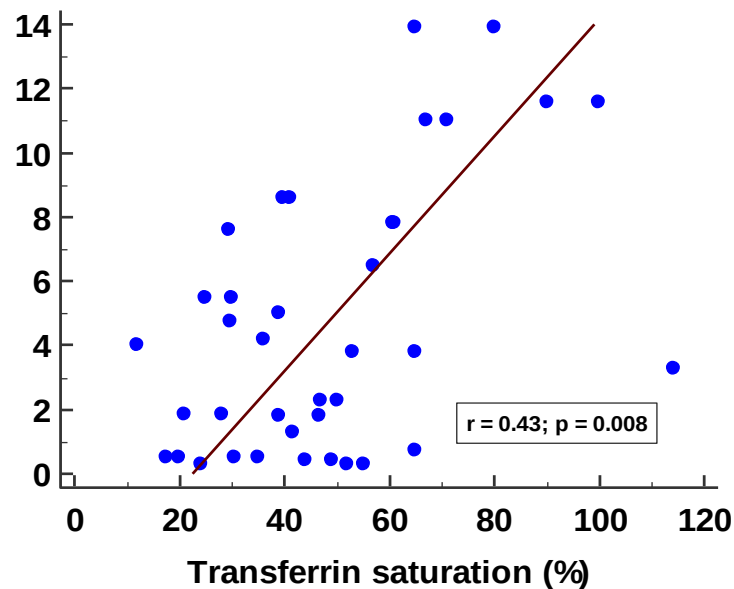


Рис. 5.8 Кореляційний зв'язок між відсотком гемолізу та сатурацією трансферину у ГД пацієнтів.

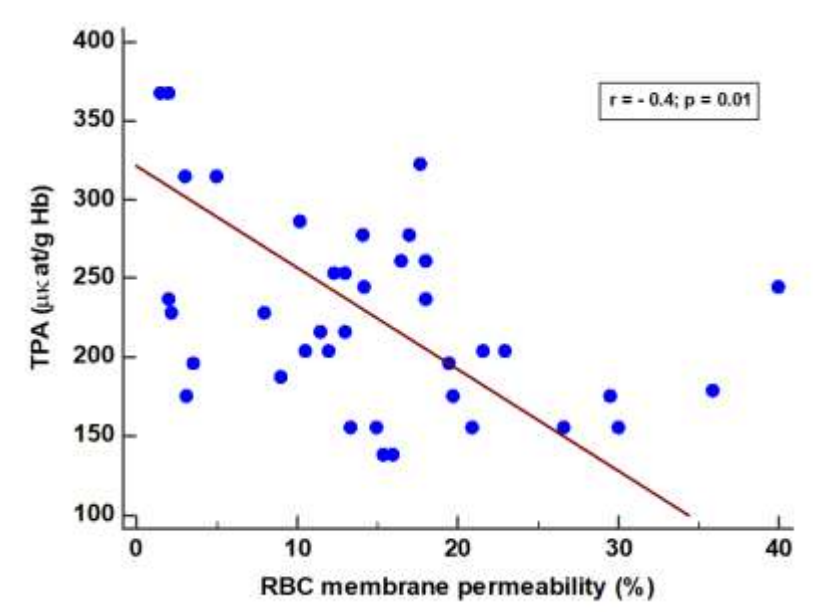


Рис. 5.9 Кореляційний зв'язок між рівнем СПА та ПЕМ у ГД пацієнтів.

Використовуючи пробіт-регресійну модель, нами встановлено дозозалежний ефект ТАРЕ на рівень ПЕМ: $\chi^2 = 21$; $p = < 0.0001$ (рис. 5.10).

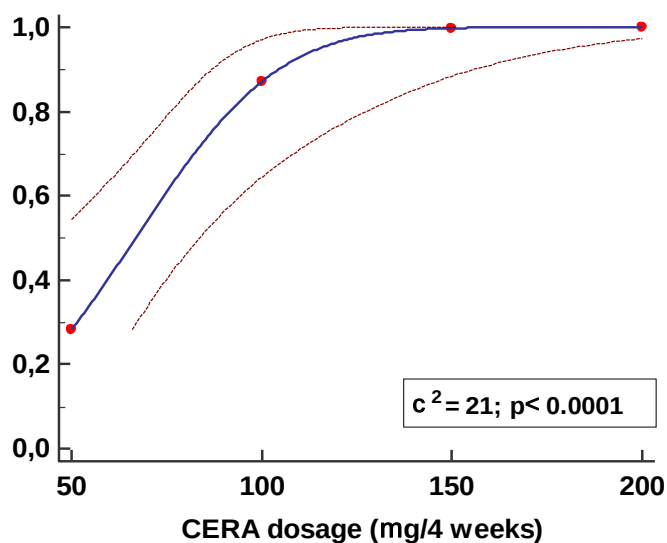


Рис. 5.10 Дозозалежний ефект ТАРЕ на рівень ПЕМ у ГД пацієнтів.

Тобто, високі дози ТАРЕ, необхідні для досягнення цільових рівней Нб у ГД пацієнтів майже у 18 разів підвищують проникність еритроцитарних мембран: OR = 17,9 (95% CI 3,03 - 106).

Для визначення асоціативного критерію (порогового значення) дози ТАРЕ, яка збільшує вірогідність ПЕМ, ми використовували ROC аналіз. Визначено, що застосування ТАРЕ у дозі ≥ 50 мкг/міс достовірно збільшує ризик ПЕМ: площа під ROC кривою 0,85; $p < 0,000$; чутливість тесту 85,2%; специфічність 81,8% (рис. 5.11).

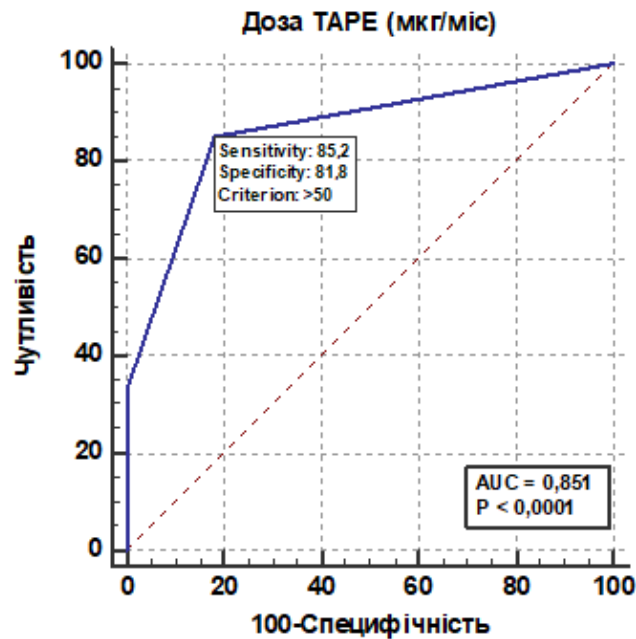


Рис. 5.11 Операційні характеристики застосування ТАРЕ у дозі ≥ 50 мкг/міс для прогнозування підвищення відсотку ПЕМ.

Таким чином, застосування ТАРЕ у дозі понад 125 мкг на місяць покращує антиоксидантний статус ГД хворих, але разом з тим, підвищує гемоліз еритроцитів та ПЕМ. Пороговим значенням для збільшення ПЕМ є застосування ТАРЕ у дозі понад 50 мкг/міс.

5.2 Вплив ТАРЕ на стан вегетативної регуляції серцевої діяльності, частоту кардіоваскулярних подій та виживаність хворих на ХХН V ГД

Показники часового та спектрального аналізу ВСР хворих I групи (застосування ТАРЕ як мінімум 6 місяців до включення у дослідження) достовірно відрізнялись від умовно-здорових донорів (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Показники фонового запису ВСР хворих, які лікуються ГДФ, залежно від застосування ТАРЕ

Показник ВСР Me [Q25-Q75]	Умовно-здорові (n = 15)	Хворі на ХХН V Д ст.: ГДФ		P* (Mann-Whitney)
		I група (n = 73)	II група (n = 32)	
SDNN, мс ²	58 [42-71]	25 [20-36]	42 [21-43]	<0,0001/0,05
pNN50, %	24 [10-50,5]	3,5 [1,05-3,7]	3,9 [3,6-9,5]	<0,0001/0,04
RMSSD, мс ²	50 [44,9-56]	21 [15,4-42]	33 [19-41]	<0,0001/0,26
CV, %	5,08 [3-9,9]	3,1 [2,4-5,09]	6,94 [4,7-32,6]	0,0015/0,0001
TP, мс ²	3790[2927-4711]	901 [631-1417]	1999 [590-2397]	<0,0001/0,03
HF, %	39 [31-59]	14,7 [7,2-31]	43,2 [7,1-44]	0,0002/0,15
LF, %	32 [26-45]	22,6 [12,9-34,5]	35,7 [17,7-36]	0,001/0,1
VLF, %	32 [29-40]	47,1 [26,7-70,1]	23 [20,3-75,2]	0,003/0,48
LF/HF	0,83 [0,58-0,94]	2,52 [1,46-3,49]	0,82 [0,81-2,48]	<0,0001/0,006

*Примітка: p у порівнянні показників ВСР умовно-здорових донорів та пацієнтів I групи/I-II групи

Аналіз часових параметрів ритмограми пацієнтів I групи порівняно з хворими II групи (ТАРЕ не призначався протягом щонайменше 6 місяців) продемонстрував достовірне зниження показників SDNN та RMSSD, які відображають фонове зниження інтегрального впливу вегетативних механізмів регуляції на синусовий ритм і парасимпатичну активність (див. табл. 4.9).

Сумарний ефект вегетативної регуляції кровообігу, який характеризує показник CV, був достовірно зниженим у хворих I групи порівняно з показниками контролю ($p = 0,0015$) та даними пацієнтів II групи ($p = 0,0001$). Найнижче значення CV у пацієнтів, які отримували ТАРЕ обумовлено

гіперактивацією симпатичної регуляції, що призводить до майже повного пригнічення автономного контуру.

Крім того, у разі застосування ТАРЕ спостерігалось найбільш виражене зниження загальної потужності нейрогуморальної регуляції (ТР) порівнян з контролем ($p < 0,0001$) та пацієнтами II групи ($p = 0,03$), що свідчило про зниження сумарного впливу усіх спектральних компонентів на синусовий ритм. Достовірне 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 свідчить про переважання симпатичного тону над парасимпатичним (див. табл. 5.5).

Отже, пацієнти, які отримували ТАРЕ мали більш потужну активність симпатичної ланки ВНС. Більше того, нами встановлено дозозалежний 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; $\chi^2 = 3,9$; $p = 0,04$ (рис. 5.12).

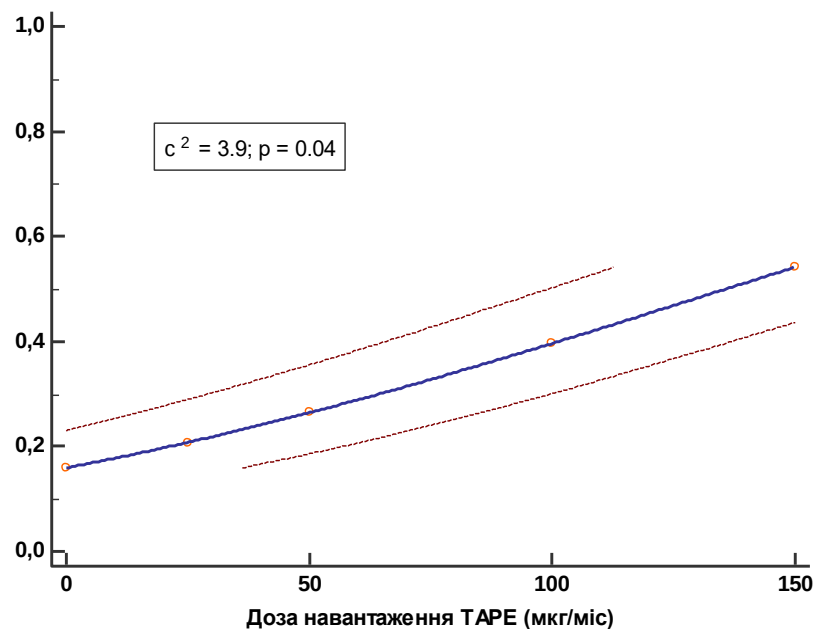


Рис. 5.12 Графік дозозалежної імовірності підвищення активності симпатичної регуляції ВНС у разі застосування ТАРЕ у хворих на ХХН V: ГДФ.

Тобто, чим більша доза ТАРЕ була застосована під час титрування для досягнення цільового рівню гемоглобіну, тим вищою була симпатична гіперактивність.

Підтримуюча доза ТАРЕ мала зворотній кореляційний зв'язок з показником рNN50: чим вищим було переважання парасимпатичної ланки регуляції над симпатичною, тим нижчою була необхідна доза ТАРЕ (рис. 5.13).

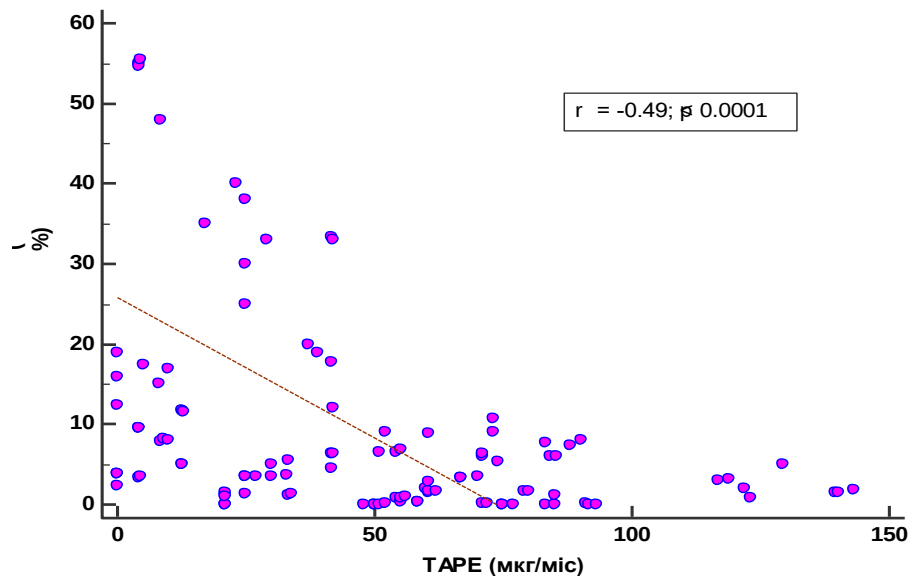


Рис. 5.13 Кореляційний зв'язок підтримуючої дози ТАРЕ з рNN50.

Наступним етапом нашої роботи був аналіз впливу вихідного стану ВНС та дози ТАРЕ на розвиток нефатальних кардіоваскулярних подій у хворих, які лікуються ГДФ.

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 достовірно

вища частота серцево-судинних подій протягом усього періоду лікування; найвищий ризик констатовано з 35 по 70 місяці лікування ГДФ: $\chi^2 = 4,1$; $p = 0,04$ (рис. 5.14).

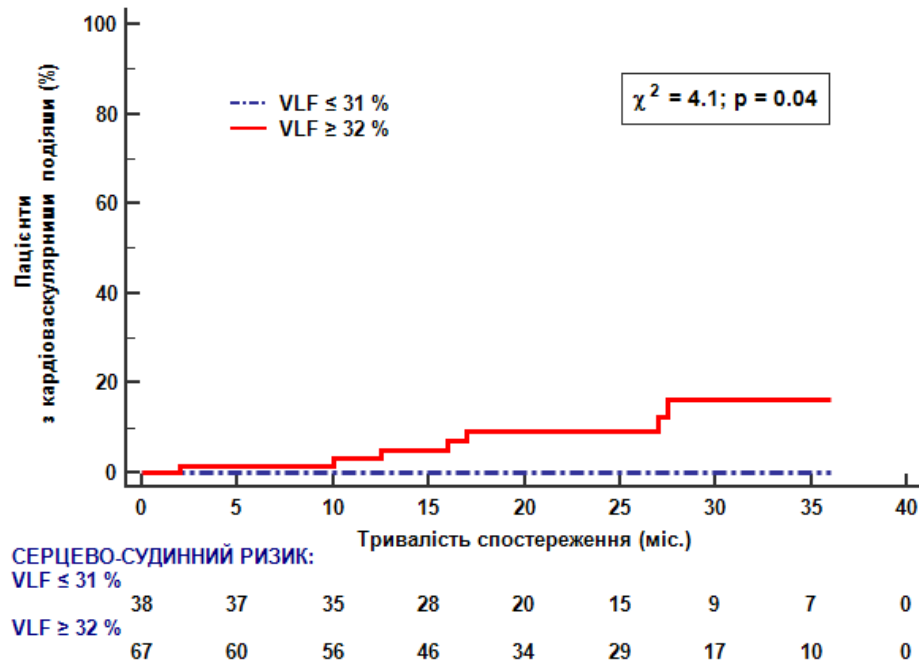


Рис. 5.14 3-річна кардіоваскулярна виживаність ГДФ-пацієнтів залежно від вихідного стану активності симпатичної ланки ВНС.

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

Криві 3-річної кардіоваскулярної виживаності залежно від застосованої підтримуючої дози ТАРЕ для лікування анемії у ГДФ-пацієнтів продемонстровано на рис. 5.15.

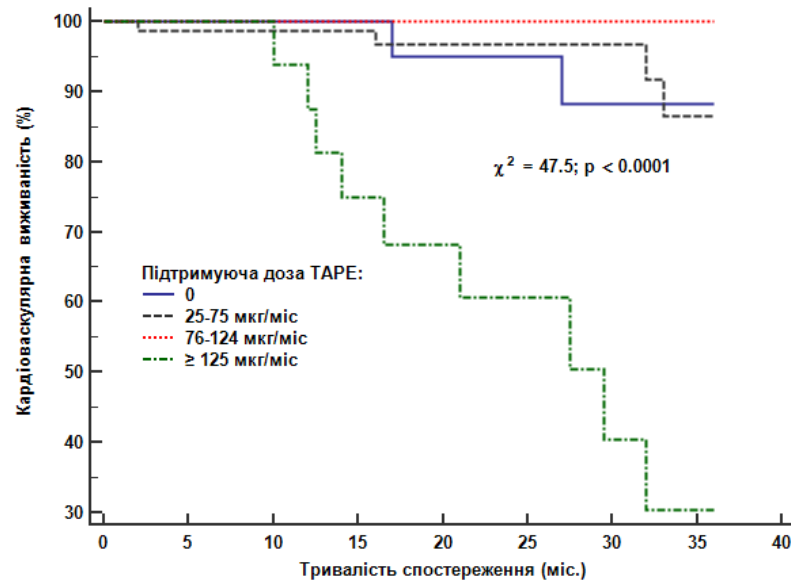


Рис. 5.15 3-річна кардіоваскулярна виживаність залежно від застосованої підтримуючої дози ТАРЕ для лікування анемії у ГДФ-пацієнтів.

Відношення ризику серцево-судинних подій у ГДФ-хворих залежно від підтримуючої дози ТАРЕ на протязі 3-х років спостереження наведено у табл. 5.6 ($\chi^2 = 47,4$; $p < 0,0001$).

Таблиця 5.6

HR серцево-судинних подій у ГДФ-хворих залежно від підтримуючої дози ТАРЕ

Доза ТАРЕ	HR (95 % CI)
0	1,2 (0,3-5,3)
25-75 мкг/міс	0,7 (0,1-3,4)
76-124 мкг/міс	-
≥ 125 мкг/міс	10,3 (1,6-64,3)

Відношення шансів розвитку нефатальних кардіоваскулярних подій у разі застосування ТАРЕ понад 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), $\chi^2 = 32,2$; $p < 0,0001$.

Таким чином, аналіз показників фонового запису ВСР у ГДФ-пацієнтів демонструє достовірно більшу потужність активності симпатичної ланки ВНС та майже повне пригнічення автономного контуру у разі застосування ТАРЕ.

ТАРЕ дозозалежно впливає на рівень відносної активності симпатичної ланки регуляції ВНС та асоціюється з вищою частотою серцево-судинних подій протягом 3-річного періоду спостереження.

Застосування ТАРЕ у дозі ≥ 125 мкг/міс протягом 3 років підвищує кардіоваскулярний ризик у 10 разів; відношення шансів розвитку нефатальних серцево-судинних подій є у 37 разів вищим. На нашу думку, індивідуалізований підхід до застосування мінімальних доз ТАРЕ для досягнення та підтримання цільового рівня Hb суттєво знизить ризик розвитку нефатальних кардіоваскулярних ускладнень у хворих на ХХН V: ГДФ.

Підсумовуючи вище викладене можна зробити наступні висновки:

- 1) інтенсивність оксидативних процесів у хворих на ХХН V ГД залежала від методу ДНЗТ: за лікування ГД, у порівнянні з ГДФ, спостерігалась найвища активність процесів ПОЛ в еритроцитах та найвищий ступінь їх гемолізу;
- 2) поряд з антиоксидантним ефектом (підвищення церулоплазміну ($p = 0,007$) та трансферину ($p = 0,0003$) сироватки крові) застосування ТАРЕ призводить до активації ПОЛ (підвищення концентрації МДА в еритроцитах як за лікування ГДФ, так і ГД, $p < 0,0001$);
- 3) лікування дарбепоедин- α супроводжується зниженням інтенсивності пероксидного ушкодження (зростання перекисної резистентності та активності каталази в сироватці крові, $p < 0,0001$) поряд з підвищенням проникності еритроцитарних мембран та, відповідно, зниженням їх осмотичної стійкості ($p < 0,0001$);
- 4) застосування ТАРЕ у дозі ≥ 125 мкг/міс збільшує відсоток гемолізу ($p = 0,03$) та ПЕМ ($p < 0,0001$); пороговим значенням для збільшення ПЕМ є застосування ТАРЕ у дозі понад 50 мкг/міс: площа під ROC кривою 0,85; $p < 0,0001$; чутливість тесту 85,2%; специфічність 81,8%;
- 5) аналіз показників фонових записів ВСР у ГДФ-пацієнтів демонструє достовірно більшу потужність активності симпатичної ланки ВНС та майже повне пригнічення автономного контуру у разі застосування ТАРЕ;

- 6) ТАРЕ дозозалежно (≥ 125 мкг/міс) впливає на рівень відносної активності симпатичної ланки регуляції ВНС та асоціюється з вищою частотою серцево-судинних подій протягом 3-річного періоду спостереження;
- 7) індивідуалізований підхід до застосування мінімальних доз ТАРЕ для досягнення та підтримання цільового рівня Hb суттєво знизить ризик розвитку нефатальних кардіоваскулярних ускладнень у хворих на ХХН V: ГДФ.

Основний зміст даного розділу дисертації знайшов відображення в наступних опублікованих працях здобувача:

1. М.О. Колесник, Л.В. Король, Л.Я. Мигаль, О.В. Бурдейна, В.В. Новаківський. 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. 57-64.
2. Н. Степанова, М. Колесник, В. Новаківський, О. Лобода, Л. Снісар, І. Шіфріс. Дозозалежний вплив тривалого активатора рецепторів еритропоєтину на вегетативну регуляцію серцевої діяльності та кардіоваскулярні події у хворих, які лікуються методом гемодіалізації. Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 346–354
3. Колесник М.О., Король Л.В., Мигаль Л.Я., Степанова Н.М., Новаківський В.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.
4. Stepanova N., Korol L., Novakivsky 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.

5. L. Korol, N. Stepanova, V. Novakivskiy, I. Shifris, L. Mygal. Oxidative status in hemodialysis patients with erythropoietin hyporesponsiveness anemia. The 56th ERA-EDTA Congress, Budapest, Hungary (June 13-16, 2019).
6. 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.
7. М. О. Колесник, Л. В. Король, Н.М. Степанова, Л. Я. Мигаль, В. В. Новаківський. Вплив еритропоезстимулюючих 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, Київ.— С 127.
8. Л. В. Король, Л. Я. Мигаль, Н. М. Степанова, В. В. Новаківський, Н. М. Малашевська. 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. Учасстю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань-пріоритет сучасної науки та практики (20 квітня 2018р, Харків). – 2018, Харків.- С.116.
9. 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.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Анемія є клінічно важливою складовою еволюції ХХН [62]. Частота анемії зростає зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації та сягає 90% у хворих на ХХН V Д стадії [40, 189, 208].

Розвиток анемії у пацієнтів з ХХН V Д обумовлений цілою низкою факторів, серед яких пригнічення синтезу еритропоєтину, абсолютний або функціональний дефіцит ендogenous заліза, хронічне запалення, вторинний гіперпаратиреоз, мальнутриція, пошкодження еритроцитів під час ГД, крововтрати та інше [21, 62]. Анемія призводить до погіршення толерантності до фізичного навантаження, когнитивної дисфункції, інфекційних ускладнень та, найголовніше, серцево-судинних захворювань, які в свою чергу, є основною причиною смертності у хворих на ХХН V ГД [18, 184, 239].

Основою сучасних стандартів лікування анемії у ГД пацієнтів є застосування ЕСЗ та внутрішньовенне введення препаратів заліза [97, 98, 116].

Резистентність до ЕСЗТД визначається протягом усього періоду лікування з частотою від 9,7 до 40,5 %; 24,5% ГД хворих мають ІРЕ вище за 75 % квартиль ($\geq 0,1$ мкг/міс/кг/г/дл). Нами визначено кілька очікуваних асоціацій з резистентністю до ТАРЕ, а саме: з поширеністю анемії, нижчими рівнями Нб, гематокриту і сатурації трансферину, а також вищими середніми дозами ТАРЕ і засобів заліза. На відміну від даних наукової літератури [16, 188], нами не визначено зниження альбуміну сироватки та підвищення СРП у резистентних до ТАРЕ пацієнтів. Проте, визначено, що ІРЕ мав статистично значущий зворотній асоціативний зв'язок з ІМТ ($r = -0,27$, $p = 0,0001$) та, відповідно, сухою вагою тіла ($r = -0,35$, $p < 0,0001$) за рахунок зниження жирової тканини ($r = -0,32$, $p = 0,002$), що повністю узгоджується з даними літератури [16, 224].

Крім того, у ГД пацієнтів з перевищенням верхнього квартилю ІРЕ спостерігались достовірно вищі концентрації іПТГ та Р сироватки на фоні низької частоти застосування альфакальцидолу. Пацієнти цієї групи частіше застосовували й ІАПФ/БРА та амлодипін.

З метою прогнозування розвитку резистентності до ТАРЕ нами було проведено багатофакторний аналіз з використанням бінарної логістичної регресії, скорегованої за віком та статтю. Продемонстровано статистично значущий вплив ІМТ, гіпергідратації, сечовини сироватки до діалізу, іПТГ та сатурації трансферину на резистентність до ТАРЕ (коефіцієнт моделі $\chi^2 = 28,8$; $p < 0,0001$).

Клініко-лабораторними предикторами резистентності до ТАРЕ є: сатурація трансферину $< 41\%$, ІМТ $\leq 20,5$ кг/м², об'єм гіпергідратації, розрахований за показником ОН/ECW за даними ВСМ $\geq 16\%$, концентрації іПТГ сироватки > 665 пг/мл та сечовини до діалізу $> 17,6$ ммоль/л.

Частотний аналіз застосування АГЛЗ залежно від рівня Нб ГД-пацієнтів продемонстрував статистично значущо нижчу частоту досягнення цільового рівня Нб у хворих, які отримували ІАПФ та/або амлодипін у якості монотерапії АГ.

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), $p = 0,006$.

За допомогою багатофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Коксу нами підтверджено достовірний вплив амлодипіну як на рівень Нб ГД-пацієнтів ($\chi^2 = 12,7$; $p = 0,0004$), так і на необхідність додаткового застосування засобів заліза ($\chi^2 = 5,5$; $p = 0,01$).

За прийому амлодипіну ризик недосягнення цільового рівня Нб у ГД-пацієнтів збільшувався у 2,7 разів, а 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.

Протягом 15 років ретроспективного спостереження ризик смертності був вищим у пацієнтів, які отримували амлодипін: HR = 7,9 (95% CI 1,98; 31,7; $p < 0,0001$). Відношення шансу виникнення летального випадку є у 8 разів вище у групі амлодипіну (ВШ = 8,04 (95 % CI 2,6; 24,9; $p = 0,0003$).

Клінічні результати щодо впливу застосування ІАПФ у діалізній популяції хворих залишаються суперечливими. Так, P Saudan [190] та A Piccoli [173] у своїх дослідженнях не продемонстрували жодного впливу ІАПФ на еритропоез у пацієнтів з ХХН, тоді як інші дослідники свідчать про зворотнє [228].

Результати нашого багатоцентрового ретроспективного дослідження, також, демонструють суперечливі результати. Нами визначено, що у разі їх застосування спостерігається достовірно нижча концентрація Нб та збільшується частота призначення залізовмісних лікарських засобів у порівнянні з групою ніфедипіну. Проте, логістичний регресійний аналіз та аналіз пропорційних ризиків Кокса не підтвердив вірогідність отриманих результатів.

Абсолютно інша ситуація спостерігалась щодо застосування амлодипіну. ГД-пацієнти, які приймали амлодипін потребували найвищих доз залізовмісних лікарських засобів та ТАРЕ, що було підтверджено регресійним аналізом.

Наскільки нам відомо, це перше дослідження, в якому продемонстровано достовірний вплив лікування амлодипіном на збільшення частоти застосування й дози препаратів заліза та ТАРЕ. Механізм дії амлодипіну зумовлений селективною блокадою трансмембранного іонного потоку у повільних кальцієвих каналах L-типу, тобто зменшенням надходження Ca^{2+} до клітини [45]. У той же час зміна рівню внутрішньоклітинного кальцію еритропоетином є одним з механізмів контролю проліферації та диференціації клітин-попередників еритроїдів [61], що може бути одним з пояснень отриманих нами результатів.

У сучасній науковій літературі існує єдине повідомлення щодо негативного впливу застосування БКК на анемію. Cıkrıkcıoglu M. [45] зі співавторами продемонстрували, що у ГД-пацієнтів які отримували БКК спостерігався нижчий рівень Нб. Теоретичним обґрунтуванням цих результатів були дані щодо дозозалежного збільшення внутрішньоклітинного вільного Ca^{2+} в еритроблестах людини, яке залежить від позаклітинного Ca^{2+} та

блокується високими дозами БКК [29, 43]. Адже низький вміст внутрішньоклітинного кальцію призводить до порушення диференціювання та дозрівання еритробластів [29, 43].

Ying Zhang [240] та співавтори експериментально показали антагоністичні щодо заліза властивості БКК, які знижували аномальну експресію білка α 1С в вольтаж-залежних кальцієвих каналах L-типу та зменшували експресію двохвалентного транспортера металів (DMT-1) в печінці мишей. В культурі зірчастих клітин печінки, перевантажених залізом, БКК зменшували депонування заліза, пригнічували проліферацію, індуковали апоптоз та підвищували експресію матриксної металопротеїнази-13 (ММР-13) та тканинного інгібітору металопротеїнази-1 (TIMP-1) [25]. Fernandes J [61] зі співавторами у своєму пілотному дослідженні продемонстрували достовірне зниження феритину сироватки у пацієнтів з таласемією через 6 та 12 місяців лікування амлодипіном. Автори припустили 2 можливих механізми: 1) підвищення позаклітинної доступності заліза для хелаторів через блокування амлодипіном та 2) підвищення екскреції заліза з сечею, оскільки амлодипін пролонгує відкриття транспортеру двовалентного металу 1 в нирках [61].

Отримані нами результати є першим свідченням негативного впливу амлодипіну на ефективність лікування анемії у ГД-пацієнтів.

Порівняльний аналіз рівня Нб залежно від прийому Альфакальцидолу не продемонстрував статистично значущих результатів. Так, через рік після ініціації лікування ТАРЕ середній рівень Нб у пацієнтів, які не застосовували Альфакальцидол склав 102 ± 11 г/л проти 106 ± 8 г/л у хворих, які приймали Альфакальцидол ($p = 0,08$). Середня доза навантаження ТАРЕ для пацієнтів, які не застосовували Альфакальцидол, склала $108,8$ [89,4-128,2] проти 100 [68,6-131,4] мкг/міс групи Альфакальцидолу ($p = 0,08$). Проте, підтримуюча доза ТАРЕ була достовірно нижчою у пацієнтів групи Альфакальцидолу: $63,9$ [50,1-78,8] проти $46,1$ [23,7-68,6] мкг/міс, відповідно ($p < 0,0001$). Крім того, протягом року лікування цільового рівню Нб (110 г/л) було досягнуто у 31/41 (75,6 %) пацієнтів, які не застосовували Альфакальцидол, та 58/64 (90,6 %) пацієнтів, які застосовували Альфакальцидол.

хворих, групи Альфакальцидолу ($\chi^2 = 4,3$; $p = 0,03$). Відношення шансів досягти цільового рівню Hb у пацієнтів групи Альфакальцидолу було у 2,2 рази вищим, порівняно з пацієнтами І групи: 2,2 (95 % ДІ 1,4; 6,0) $p = 0,003$.

На даний час існують повідомлення про зв'язок дефіциту вітаміну Д з високими показниками хронічного запалення, що в свою чергу сприяє резистентності до ЕСЗ [83, 202]. Однак повідомлення щодо впливу призначення препаратів вітаміну Д на резистентність до ЕСЗ є суперечливими. Так, в роботі Nand N та співавторів [153] застосування протягом 4-х місяців вітаміну Д перорально в дозі 60 000 МО дозволило достовірно знизити рівень СРП та ІРЕ. А в дослідженні Miskulin DC та співавторів [145] застосування ергокальциферолу не впливало на рівень СРП та дозу ЕСЗ.

В останні роки спостерігається все більш широке використання онлайн ГДФ [37, 114, 179]. Перевага ГДФ з точки зору ефективного видалення середніх молекул була доведена і рідко піддається сумніву, але відсутність достовірних переваг у виживаності та смертності порівняно з ГД у рандомізованих клінічних дослідженнях часто є єдиним засобом стримування до більш частого призначення ГДФ [219]. Разом з тим, існують дані, які підтверджують кращий контроль анемії при лікуванні ГДФ [31, 53].

В нашому дослідженні пацієнти, які лікуються ГДФ, у порівнянні з ГД, потребували меншої дози ТАРЕ для досягнення цільового рівня Hb у фазі корекції. У фазі підтримуючого лікування анемії спостерігалась така сама тенденція: у ГДФ групі використано статистично значущо менші дози ТАРЕ та дарбепоетину- α . Оцінка індивідуальної варіабельності гемоглобіну продемонструвала, що за лікування ТАРЕ частка пацієнтів з коливанням рівня Hb в 1 сигму майже в три рази вища, ніж під час лікування дарбепоетином- α .

Близько десяти років тому для лікування анемії у хворих на ХХН VД почали використовувати дарбепоетін альфа і ТАРЕ [164, 185]. Ці лікарські засоби володіють необхідною ефективністю і безпекою, доведеною результатами цілого ряду РКД [38, 39, 117] і мета-аналізів [15, 165, 232]. В той же час, обидва препарати відрізняються досить високою вартістю, що з

урахуванням необхідної тривалості їх застосування робить економічні аспекти їх застосування виключно актуальними. У зарубіжних роботах останніх років показано, що при відсутності клінічно значущих відмінностей в ефективності і безпеки різних ЕСЗ, вибір препарату для бюджетного/страхового фінансування повинен ґрунтуватися на економічних перевагах [26, 59].

В умовах сучасного фармацевтичного ринку України, застосування ТАРЕ, у порівнянні з дарбепоетином- α , має фармакоекономічні переваги, які дозволяють знизити вартість лікування анемії у хворих на ХХН V ГД на 36%-61%. Представлені результати підтверджують такі ж дані інших авторів, отримані в умовах фармацевтичного ринку інших країн [5, 194].

З метою визначення фармако-економічної ефективності корекції анемії ТАРЕ в динаміці переведення пацієнтів з лікування ГД на ГДФ нами було проведено перехресне дослідження за участю 40 пацієнтів. Переведення хворих з лікування ГД на ГДФ достовірно знизило щомісячну підтримуючу дозу ТАРЕ і, відповідно, вартість лікування. Крім того, лікування ГДФ достовірно підвищило рівні DPVV Kt/V та альбуміну крові.

На протязі двох періодів спостереження стабільно підтримувати рівень Нь у межах ≥ 100 та ≤ 130 г/л вдалося у 32/40 (80 %) пацієнтів під час лікування ГД та у 38/40 (95 %) хворих під час лікування ГДФ ($\chi^2 = 4,1$; $p = 0,04$).

Таким чином, порівняння фармако-економічної складової корекції анемії ТАРЕ у перехресному дослідженні продемонструвало достовірні переваги лікування ГДФ у порівнянні з ГД. Нами встановлено, що під час періоду лікування ГДФ хворі на ХХН VД стадії потребували достовірно нижчої дози ТАРЕ і, відповідно, меншої вартості лікування.

Логістичний регресійний аналіз підтвердив асоціацію усіх визначених у ретроспективному спостереженні факторів з ризиком резистентності до ЕСЗТД. Таким чином, клініко-лабораторними предикторами резистентності до ТАРЕ є: ІМТ $\leq 20,5$ кг/м² ($p = 0,01$), концентрації іПТГ сироватки > 665 пг/мл ($p = 0,02$), сечовини до діалізу $> 17,6$ ммоль/л ($p = 0,0005$), об'єм гіпергідратації, розрахований за показником ОН/ЕСW за даними ВСМ ≥ 16 %, сатурація

трансферину $< 41\%$ ($p = 0,0008$) та застосування амлодипіну ($p = 0,002$); коефіцієнт моделі у цілому: $\chi^2 = 28,8$; $p < 0,0001$. Визначення більше трьох прогностонегативних факторів у 10 разів підвищує ризик резистентності до ЕСЗТД протягом 3-річного періоду спостереження ($HR = 9,7$ (4,1-23,3); $\chi^2 = 60,3$; $p < 0,0001$).

При порівнянні показників ОС поміж групами хворих, які лікуються методом ГДФ та ГД, встановлено, що для групи ГД характерні найбільш високі величини перекисного гемолізу, зростання показника ПЕМ та активності каталази, поряд з більш виразним зниженням в сироватці крові рівня TP, SH-груп, СПА та Г-6-ФДГ в еритроцитах порівняно з показниками у хворих з групи ГДФ. Також для хворих, які лікуються ГД, характерні найвищі показники вмісту МДА в еритроцитах та величини ІОС, найвищий перекисний гемоліз та показники ПЕМ. Отже, для хворих які лікувалися методом ГДФ, характерні найнижчі показники гемолізу еритроцитів та менш виразні зміни показників АОЗ, що може бути пояснено перевагами ГДФ, а саме кращим видаленням середньомолекулярних сполук, зокрема запальних та гострофазних протеїнів, зменшенням явищ хронічного запалення, позитивним впливом на мінеральний обмін, позитивним впливом на еритропоез і ліпідний профіль пацієнтів [108].

Для хворих, які отримували ГД, характерна найвища активність процесів ПОЛ в еритроцитах та найвищий ступінь їх гемолізу.

Підвищений гемоліз еритроцитів, в певній мірі, може бути обумовлений активацією процесів ПОЛ при застосуванні методів ДНТЗ (ГДФ чи ГД). Зазвичай, стабільність мембран еритроцитів розглядається як їх здатність протистояти значній деформації, а модифікуючим фактором може бути ПОЛ в мембранах еритроцитів. За умов деформаційного стресу спостерігається збільшення кількості аденозиніфосфату в плазмі крові, причому це надходження залежить від інтенсивності ПОЛ мембран еритроцитів [93]. Вторинні продукти ПОЛ, зокрема МДА, здатні викликати підвищення в'язкості цитозоля еритроцитів за рахунок утворення зшивок з білками, зниження ступеня насиченості жирних кислот; інактивації SH-груп білків та пригнічення

окислювального фосфорилювання. Біологічні наслідки втрати бар'єрної функції клітинної мембрани внаслідок ПОЛ неможливо недооцінювати. Так, порушення переносу іонів Na^+ та K^+ проти градієнтів їх концентрації призводить до набряків клітини та її органел, що в свою чергу порушує їх біоенергетичну функцію та енергетичний потенціал. Проникність мембран для іонів Ca^{2+} означає входження надлишку цих іонів у клітину з міжклітинного простору, що призводить до накопичення Ca^{2+} і активації фосфоліпаз, які руйнують мембранні фосфоліпіди і цим прискорюють загибель клітин [122].

Відомо, що одним з факторів, що визначають порушення структури мембран еритроцитів у ГД-хворих, є інтенсифікація ПОЛ [10], а в якості іншої причини розглядають пошкодження і декомпозицію мембранних білків [34, 176].

Таким чином, висока активність ОС в організмі хворих на ХХН VД стадії, які лікувались методами ГД або ГДФ має прямий взаємозв'язок з анемією. Розвиток патології мембрани еритроцитів веде в свою чергу до того, що вони не справляються зі своєю головною функцією: вибірково пропускати в клітину одні іони і молекули і затримувати інші. Внаслідок чого еритроцити стають менш стійкими і швидко руйнуються, а у хворого розвивається і прогресує анемія. Результатами даного дослідження також підтверджено, що однією з причин розвитку ОС у хворих на ХХН VД стадії є недостатня протективна активність системи АОЗ, причому на ступінь її недостатності також асоціюється з методикою ДНЗТ.

Орієнтуючись на зв'язок між окислювальним стресом і анемією, можна зауважити, що посилення окислювального стресу часто розглядають як причину резистентності до ЕСЗ [24, 214]. Ця позиція знайшла підтвердження в нашому дослідженні: у пацієнтів, які потребували більш високих доз ТАРЕ, була виявлена тенденція до підвищення рівня сироваткового МДА.

Попередні дослідження показали, що терапія ЕСЗ має антиоксидантну дію у хворих на ГД [12, 94, 119]. В нашому дослідженні ми показали, що застосування ТАРЕ у дозі ≥ 125 мкг/міс покращує антиоксидантний статус ГД

хворих (підвищення церулоплазміну ($p = 0,007$) та трансферину ($p = 0,0003$) 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 ($p < 0,0001$); пороговим значенням для збільшення ПЕМ є застосування ТАРЕ у дозі понад 50 мкг/міс: площа під ROC кривою 0,85; $p < 0,0001$; чутливість тесту 85,2%; специфічність 81,8%.

Добре відомо, що ОС сприяє резистентності до ЕСЗ, викликаючи ПОЛ мембран [23]. Еритроцити особливо схильні до дії вільних радикалів, оскільки вони є потенційним джерелом активних форм кисню. Наскільки нам відомо, досліджень щодо дозозалежного впливу ТАРЕ на параметри ПОЛ мембран еритроцитів у хворих на ГД мало. Слід зазначити, що наше дослідження не є першим, в якому показаний вплив ЕСЗ на окислювальний статус еритроцитів. Але, ми першими продемонстрували суттєвий негативний вплив більш високої дози ТАРЕ на параметри перекисного окислення ліпідів мембран еритроцитів.

В даний час немає консенсусу щодо впливу ЕСЗ, зокрема ТАРЕ, на інтенсивність ОС та параметри ПОЛ мембран еритроцитів у діалізних хворих. Отримані результати суперечать більшості існуючих даних. Так, в експериментальному дослідженні Aizawa K et al показали, що внутрішньовенне введення відповідної дози ТАРЕ (0,6 мкг/кг кожні 2 тижні протягом 5 тижнів) покращує якість еритроцитів у щурів [13]. Zorica M. Dimitrijevic зі своїми колегами припустила, що тривале введення ЕСЗ зменшує процес ПОЛ і відновлює рівні антиоксидантів [54]. У попередньому дослідженні Galluci M та співавтори показали, що терапія ЕСЗ пов'язана зі зниженням окислювального пошкодження мембрани еритроцитів [66].

З іншого боку, Pawlak та співавтори не показали ефекту однорічної терапії ЕСЗ на маркери ОС у ГД пацієнтів [169]. Крім того, E. Tutal та співавтори вказував на значно вищу інтенсивність ОС у ГД хворих, які потребували високих доз ЕСЗ. Пацієнти з недостатньою відповіддю на ЕСЗ мали значно більш високий рівень МДА і більш низькі рівні плазмової супероксиддисмутази

[215]. Автори прийшли до висновку, що підвищений окислювальний стрес має сильний вплив на відповідь ЕСЗ у ГД пацієнтів та, також бути потенційним поясненням отриманих даних.

Ми визнаємо деякі обмеження в нашому дослідженні. По-перше, у цьому дослідженні маркери ОС вимірювалися лише один раз. Таким чином, перехресне проектування нашого дослідження не могло забезпечити певну інформацію про причинно-наслідковий зв'язок між лікуванням ТАРЕ та ОС. По-друге, це невелике розмір вибірки, дослідження проведене в одному центрі; отже, наші висновки лише виявили асоціації. По-третє, ми не враховували дозу заліза, що також могло б вплинути на результати. Нарешті, існувала висока ймовірність зміни інтенсивності окислювальних процесів у ГД хворих з високим рівнем індексу коморбідності.

Для подальшого підтвердження наших висновків необхідні більш масштабні добре сплановані дослідження.

Існує незначна кількість робіт, присвячених впливу ЕСЗ на ВСР у пацієнтів, які лікуються методом ГД. Більшість з них демонструє відсутність зниження симпатичної гіперактивності на тлі використання ЕСЗ, навіть після коригування потенційних факторів ризику, включаючи ішемію, масу та фракцію викиду ЛШ, діастолічну дисфункцію [65, 162, 171, 210].

В нашому дослідженні продемонстровано достовірно більшу потужність активності симпатичної ланки ВНС та майже повне пригнічення автономного контуру у разі застосування ТАРЕ у ГДФ-пацієнтів. Показаний дозозалежний вплив ТАРЕ на рівень відносної активності симпатичної ланки регуляції ВНС за показником VLF: чим більша доза ЕСЗ була застосована під час фази корекції, тим вищою була симпатична гіперактивність. Величина підтримуючої дози ТАРЕ мала зворотній кореляційний зв'язок з показником рNN50: чим вищим було переважання парасимпатичної ланки регуляції над симпатичною, тим нижчою була необхідна доза ТАРЕ. У пацієнтів з гіперактивацією симпатичної ланки ВНС за показником VLF спостерігалась достовірно вища частота серцево-судинних подій протягом 3-річного періоду спостереження. За

умови застосування ТАРЕ у дозі ≥ 125 мкг/міс протягом 3 років показано підвищення кардіоваскулярний ризик у 10 разів; відношення шансів розвитку нефатальних серцево-судинних подій є у 37 разів вищим

Наскільки нам відомо, це перше дослідження за участю хворих на ХХН V Д, які лікуються ГДФ. Важливим завданням нашого дослідження було визначення ефекту корекції анемії із застосуванням ТАРЕ на вегетативну регуляцію серцевої діяльності хворих. Встановлено, що нормалізація концентрації гемоглобіну не покращувала симпатичну нервову вазоконстрикторну активність у стані спокою ГДФ-пацієнтів, що повністю узгоджується з результатами представлених вище досліджень. Більше того, часові та спектральні показники ВСР, які свідчать на користь симпатичної гіперактивності, достовірно відрізнялись від пацієнтів, які не отримували ТАРЕ. Відсутність зниження симпатичної активності, незважаючи на покращення сатурації після корекції анемії, може бути обумовлена стимуляцією аферентного впливу на нирки та рефлекторною активацією еферентної симпатичної відповіді [65, 76].

Результати нашого дослідження демонструють достовірну відмінність серцево-судинної виживаності залежно від дози ТАРЕ. Нами встановлено, що тривале використання високих доз ТАРЕ (≥ 125 мкг/міс) протягом 3 років призводить до підвищення нефатальних кардіоваскулярних подій у хворих, які лікуються ГДФ. На нашу думку, мінімізація дози еритропоетину може покращити виживання та скоротити частоту госпіталізацій з приводу серцево-судинних ускладнень.

В результаті проведеного нами ретроспективного дослідження продемонстровано, що резистентність до ЕСЗТД визначається протягом усього періоду лікування ГД пацієнтів з частотою від 9,7 до 40,5 %. У нашому дослідженні ми розраховували ІРЕ з дози ЕСЗТД на місяць та визначили, що 24,5% залучених до ретроспективного аналізу ГД хворих та 20% пацієнтів проспективної когорти мали ІРЕ вищий за 75 % кuartиль ($\geq 0,08-0,1$ мкг/міс/кг/Нб г/дл).

Чисельні наукові дослідження демонструють асоціацію резистентності до ЕСЗ з ризиком кардіоваскулярної та загальної смертності у ГД пацієнтів [22, 160, 167]. Проте, дози ЕСЗТД, за яких збільшується ризик негативних наслідків у ГД хворих залишаються невизначеними.

Основною причиною резистентності до ЕСЗ вважається дефіцит заліза [58]. Іншими доведеними причинами ЕСЗ-резистентності у ГД пацієнтів з адекватним статусом заліза є: хронічний гемоліз, дефіцит вітаміну Д / гіперпаратиреоз, неадекватний діаліз, застосування ІАПФ/БРА, супутнє запалення або інфекція, неоплазія, інтоксикація алюмінієм, мієлосупресивні засоби, парціальна червоноклітинна аплазія та дисфункція щитоподібної залози [23, 58].

Враховуючи, що частина з перелічених причин ЕСЗ-резистентності була критеріями виключення пацієнтів з нашого дослідження, основну увагу ми засоредили на простих і доступних у щоденній практиці клініко-лабораторних маркерах, за допомогою яких можна прогнозувати резистентність до ЕСЗТД та їх кількісних показниках (рис. 6.1).

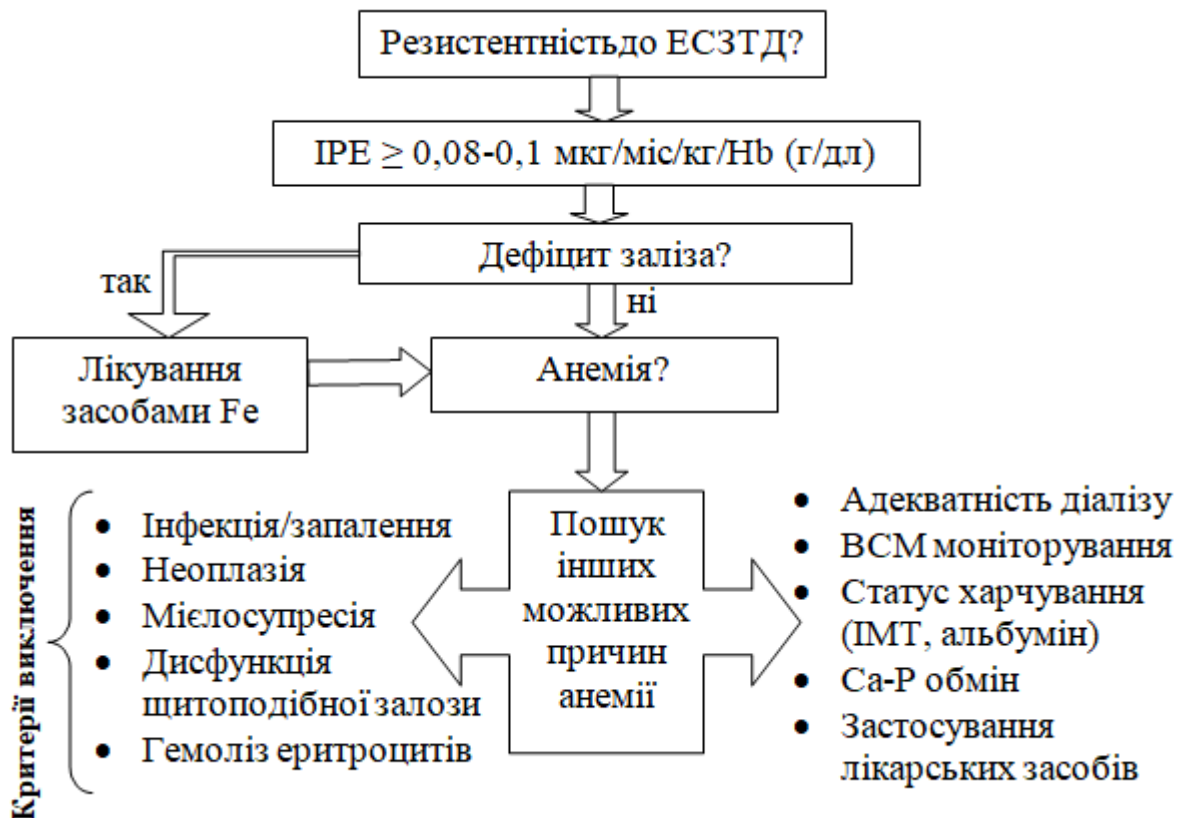


Рис. 6.1 Алгоритм діагностичного пошуку можливих причин ЕСЗ-резистентності у ГД-пацієнтів.

Продемонстровані у ретроспективному дослідженні та відтворені у проспективному спостереженні дані щодо фармакоекономічних переваг як лікування ГДФ у порівнянні з ГД, так і застосування ТАРЕ, у порівнянні з дарбепоетином- α , а також визначені нами прогностичні фактори, на основі легкодоступних клінічних параметрів та рутинних лабораторних маркерів, дозволяють запропонувати алгоритм ідентифікації ГД хворих з ризиком резистентності до ЕСЗТД та оптимізувати їх лікування (рис. 6.2).

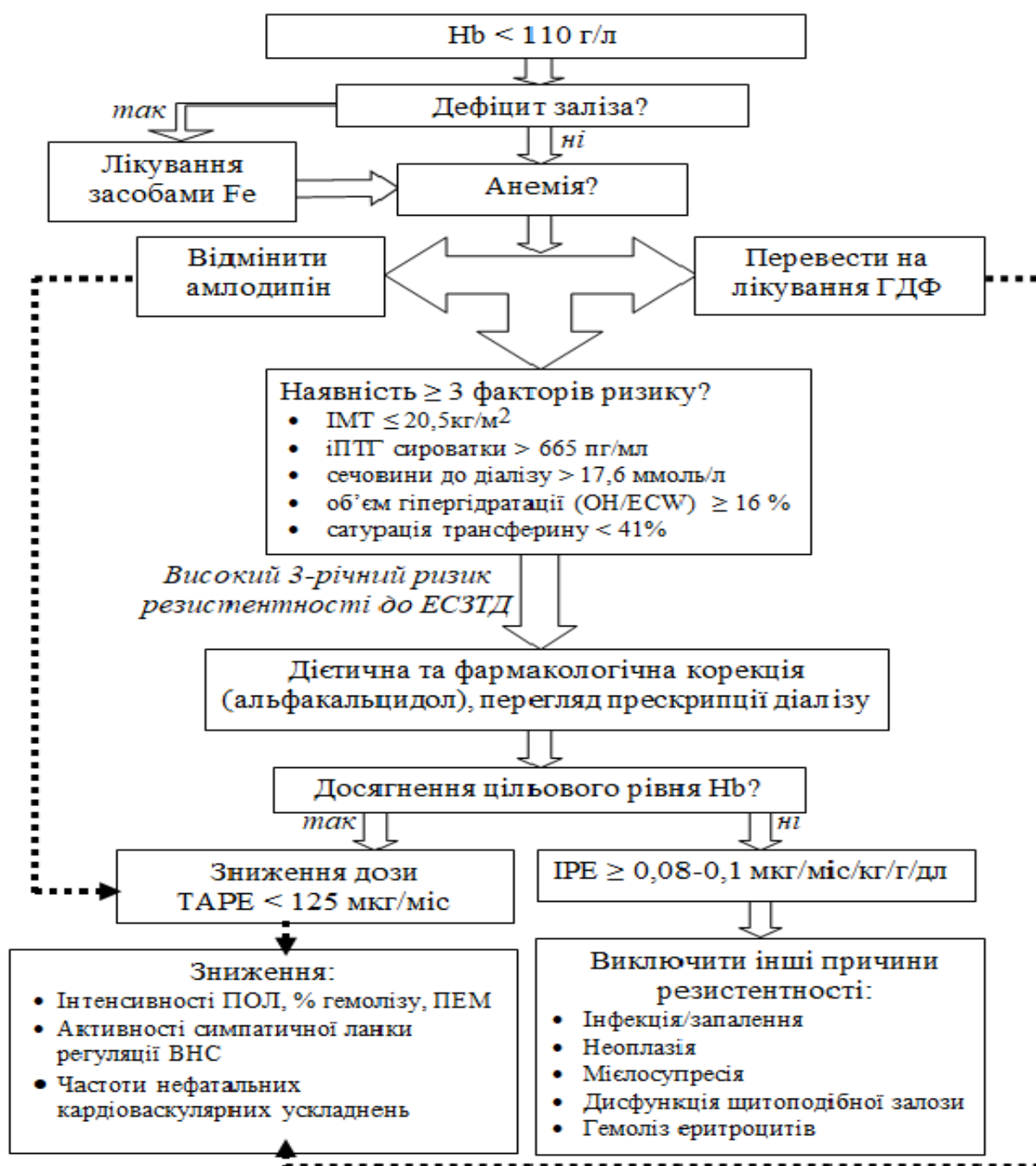


Рис. 6.2 Прогностична модель ідентифікації ГД хворих з ризиком резистентності до ЕСЗТД та оптимізації їх лікування.

Таким чином, на основі легкодоступних клінічних параметрів та рутинних лабораторних маркерів ми запропонували прогностичну модель резистентності до ЕСЗТД у хворих на ХХН V ГД. Стратифікація ГД пацієнтів відповідно до ризику резистентності з відповідною стратегією лікування, дозволить зменшити дозу ЕСЗТД та їх негативні плейотропні ефекти.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі сформульовано теоретичне узагальнення та практичне розв'язання актуального завдання нефрології: підвищення ефективності 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 лікування анемії з частотою від 9,7 до 40,5 %; 24,5% ГД хворих мають $IRE \geq 0,1$ мкг/міс/кг/г/дл.
2. В умовах сучасного фармацевтичного ринку України, застосування ТАРЕ, у порівнянні з дарбепоетином- α , має фармакоекономічні переваги, які дозволяють знизити вартість лікування анемії у хворих на ХХН V ГД на 36%-61%.
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 прогноzoneгативними факторами резистентності до ТАРЕ у хворих на ХХН V ГД є: $IMT \leq 20,5 \text{ кг/м}^2$, іПТГ сироватки > 665 пг/мл, концентрація сечовини до діалізу $> 17,6$ ммоль/л, об'єм гіпергідратації, розрахований за показником ОН/ЕСW (BSM) ≥ 16 % та сатурація трансферину $< 41\%$. За наявності будь-яких 3-х з них ризик резистентності зростає у 9,7 разів ($p < 0,0001$) протягом 3-х років спостереження.
5. Призначення амлодипіну ГД пацієнтам, у порівнянні 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 вторинного гіперпаратиреозу 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 покращує антиоксидантний статус ГД хворих (підвищення 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 перекисної 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 прогнозонегативні фактори резистентності до ЕСЗТД.
2. ГД пацієнти з наявністю ≥ 3 з перелічених факторів ($\text{ІМТ} \leq 20,5 \text{ кг/м}^2$, концентрації іПТГ сироватки $> 665 \text{ пг/мл}$, сечовини до діалізу $> 17,6 \text{ ммоль/л}$, ОН/ЕСW за даними $\text{BSM} \geq 16 \%$, сатурація трансферину $< 41\%$ та застосування амлодипіну) мають високий ризик резистентності до ЕСЗТД.
3. Призначення ТАРЕ у дозі понад 50 мкг/міс призводить до пошкодження еритроцитарних мембран (чутливість тесту $85,2\%$; специфічність $81,8\%$).
4. Хворим на ХХН V ГД з анемією не рекомендовано призначати ТАРЕ у дозі понад 125 мкг/міс , незалежно від рівня Нб.
5. 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.
6. 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 БІБЛІОГРАФІЧНИХ ПОСИЛАНЬ

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. Методические рекомендации. Вестник аритмологии. 2001;24:65–83.
2. Гоженко А.І., Сусла О.Б., Клим А.А., Яремчук О.Я. Вплив сеансу гемодіалізу на структурно функціональний стан ендотелію у хворих із термінальною нирковою недостатністю. Укр. Жур. Нефрології та діалізу. 2013; 3(39), додаток 1: 102-107.
3. Класифікація хвороб сечової системи та морфологічна класифікація хвороб нирок для нефрологічної практики. Український журнал нефрології та діалізу. 2010; 2 (26):3-12.
4. Король Л.В. Біохімічні методи оцінки оксидативного статусу у хворих на хронічну хворобу нирок: Методичні рекомендації / Л.В. Король, Л.Я. Мигаль, Г.Г. Нікуліна, М.О. Колесник. Київ, 2013. 30 с.
5. Куликов А.Ю., Арина Е.Е. Анализ минимизации затрат на терапию нефрогенной анемии эритропоэзстимулирующими средствами у пациентов с хронической болезнью почек, не получающих диализ. Фармакоэкономика. 2009;2(4):34-37.
6. Пат 2134420 Российской Федерации Способ определения перекисной резистентности эритроцитов Михайлов С.С.; Романчук Л.А.; Фактор Э.А.; заявитель и патентообладатель Санкт-Петербургская государственная академия физической культуры им.П.Ф.Лесгафта. - 97105596/14 G01N33/50; заявлен 09.04.1997 опубл 09.04.1997; Бюл. 4.
7. Патент No 102192UA Спосіб інтегральної оцінки оксидантно-антиоксидантного балансу у сироватці крові / Л.В.Король, Л.Я. Мигаль // МПК G01N 33/48 (2006.01), ДУ «ІН НАМНУ»; N а 2012 05647, 08.05.2012; Опубл. 10.06.2013.- Бюл. N11. – 4с.

8. Патент. No2134420 Россия Определение перекисной резистентности эритроцитов» / Бахова А.К., Лазарева С.А., Редеева Е.М. МКИ G01N 33/50//МРЖ. - 2000. - ч.I, No2. – С. 1096.
9. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. : Медиасфера, 2003. 312 с.
10. Толстоухова М. В., Жмуров В.А., Сторожок С.А. Особенности продуктов пероксидации, антиоксидантной защиты и деформации эритроцитов у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получающих программный гемодиализ. Нефрология и диализ. 2008;10(1):75-76.
11. Уніфікований клінічний протокол вторинної та третинної медичної допомоги: «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії з анемією», затверджений наказом МОЗ України № 89 від 11.02.2016 року http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_89_Peryt_dializ_dorosli/2016_89_YK_PMD31.pdf
12. Ahmadiasl N, Banaei S, Alihemmati A. Combination Antioxidant Effect of Erythropoietin and Melatonin on Renal Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. Iranian Journal of Basic Medical Sciences. 2013;16(12):1209-1216.
13. Aizawa K, Kawasaki R, Tashiro Y, Shimonaka Y, Hirata M. Epoetin beta pegol for treatment of anemia ameliorates deterioration of erythrocyte quality associated with chronic kidney disease. BMC Nephrology. 2018;19:19. doi:10.1186/s12882-018-0818-4.
14. Akizawa T, Okumura H, Alexandre AF, Fukushima A, Kiyabu G, Dorey J. Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients in Japan: A Literature Review. Ther Apher Dial. 2018 Oct;22(5):444-456.
15. Alsalimy N, Awaisu A. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa for anemia in non-dialysis-dependent CKD: a systematic review. Int J Clin Pharm. 2014;36(6):1115-25.
16. Alves MT, Vilaça SS, Carvalho Md et al.. Resistance of dialyzed patients to erythropoietin. Rev Bras Hematol Hemoter. 2015;37(3):190–197.

17. Andrews NC. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest.* 2004;113(9):1251-3.
18. Ayav C, Beuscart JB, Briançon S et al. Competing risk of death and end-stage renal disease in incident chronic kidney disease (stages 3 to 5): the EPIRAN community-based study. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):174.
19. Aydin Z., Bajema I.M., van Zonneveld A.J. et al. Erythropoietin, progenitors, and repair. *Kidney International.* 2007;72: 16-20. doi: 10.1038/sj.ki.5002483.
20. Ayli D, Ayli M, Azak A, et al. The effect of high-fl ux hemodialysis on renal anemia. *J Nephrol.* 2004;17(5):701-6.
21. Babitt JL., Lin HY. Mechanisms of Anemia in CKD. *JASN.* 2012;23(10):1631-1634.
22. Bae MN, Kim SH, Kim YO et al. Association of Erythropoietin-Stimulating Agent Responsiveness with Mortality in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients. *PLoS One.* 2015;10(11):e0143348.
23. Bamgbola O.F. Pattern of resistance to erythropoietin-stimulating agents in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;80(5):464-74.
24. Bartnicki P, Fijałkowski P, Majczyk M et al. Effect of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta on oxidative stress in predialysis patients with chronic kidney disease. *Med Sci Monit.* 2013;19:954-9.
25. Bartnicki P, Kowalczyk M, Rysz J. The influence of the pleiotropic action of erythropoietin and its derivatives on nephroprotection. *Med Sci Monit.* 2013; 19: 599–605.
26. Bernieh B, Abouchacra S, Boobes Y, et al. Comparison between short- and long-acting erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients: target hemoglobin, variability, and outcome. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(2):453–459.
27. Berns JS, Golper TA, Lam AQ Hyporesponse to erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in chronic kidney disease. - <https://www.uptodate.com/contents/hyporesponse-to-erythropoiesis-stimulating-agents-esas-in-chronic-kidney-disease>.

28. Bikbov B, Bieber B, Andrusev A, et al. Hemodialysis practice patterns in the Russia Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), with international comparisons. *Hemodial Int.* 2017;21(3):393-408.
29. Bogdanova A., Makhro A., Wang J. et al. Calcium in red blood cells-a perilous balance. *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14(5):9848-9872.
30. Bonforte G, Grillo P, Zerbi S, Surian M. Improvement of anemia in haemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line-prepared substitution fluid. *Blood Purif.* 2002;20:357-63.
31. Bowry SK, Gatti E. Impact of hemodialysis therapy on anemia of chronic kidney disease: the potential mechanisms. *Blood Purif.* 2011;32(3):210-9.
32. Brines M. Cerami A. Discovering erythropoietin's extra-hematopoietic functions: Biology and clinical promise. *Kidney International.* 2007;70(2): 246-250.
33. Brophy DF, Daniel G, Gitlin M, Mayne TJ. Characterizing hospitalizations of end-stage renal disease patients on dialysis and inpatient utilization of erythropoiesis-stimulating agent therapy. *Ann Pharmacother.* 2010;44(1):43-9.
34. Brzeszczynska J, Luciak M, Gwozdzinski K. Alterations of erythrocyte structure and cellular susceptibility in patients with chronic renal failure: effect of haemodialysis and oxidative stress. *Free Radic Res.* 2008;42(1):40-8.
35. Bunn HF. Erythropoietin. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(3):a011619.
36. Burger D, Xenocostas A, Feng QP. Molecular basis of cardioprotection by erythropoietin. *Curr Mol Pharmacol.* 2009;2(1):56-69.
37. Canaud B, Chenine L, Henriët D, Leray H. Online hemodiafiltration: a multipurpose therapy for improving quality of renal replacement therapy. *Contrib Nephrol* 2008;161:191-198. doi: 10.1159/000130677.
38. Canaud B, Mingardi G, Braun J, et al. Intravenous C.E.R.A. maintains stable haemoglobin levels in patients on dialysis previously treated with darbepoetin alfa: results from STRIATA, a randomized phase III study. *NDT.* 2008;23(11):3654–3661.

39. Carrera F, Lok CE, de Francisco A, et al. Maintenance treatment of renal anaemia in haemodialysis patients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial. *NDT*. 2010;25(12):4009-17.
40. Cases-Amenós A, Martínez-Castelao A, Fort-Ros J et al. Prevalence of anaemia and its clinical management in patients with stages 3-5 chronic kidney disease not on dialysis in Catalonia: MICENAS I study. *Nefrologia*. 2014;34(2):189-98.
41. Chang FC, Chou YH, Chen YT, Lin SL. Novel insights into pericyte-myofibroblast transition and therapeutic targets in renal fibrosis. *J Formos Med Assoc*. 2012;111(11):589-98.
42. Chang YT, Yang CC, Pan SY, et al. DNA methyltransferase inhibition restores erythropoietin production in fibrotic murine kidneys. *J Clin Invest*. 2016;126(2):721-31.
43. Cheung JY, Zhang XQ, Bokvist K. [et al.] Modulation of calcium channels in human erythroblasts by erythropoietin / *Blood*. 1997; 89(1): 92-100.
44. Choi P, Farouk M, Manamley N, Addison J. Dose conversion ratio in hemodialysis patients switched from darbepoetin alfa to PEG-epoetin beta: AFFIRM study. *Adv Ther*. 2013;30(11):1007–1017.
45. Cikrikcioglu MA, Karatoprak C, Cakirca M, et al. Association of calcium channel blocker use with lower hemoglobin levels in chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 (18): 2530-2537.
46. Cikrikcioglu MA., Ozdemir AA., Sekin Y. et al. Association of calcium antagonist use with lower hemoglobin levels in hemodialysis patients. *Minerva Urol. Nefrol*. 2015;67(3): 187-196.
47. Coladonato JA, Frankenfi eld DL, Reddan DN, et al. Trends in anemia management among US haemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1288–95.

48. Contaldo C, Lindenblatt N, Elsherbiny A, et al. Erythropoietin requires endothelial nitric oxide synthase to counteract TNF-[alpha]-induced microcirculatory dysfunction in murine striated muscle. *Shock*. 2011;35(3):315-21.
49. Coyne DW., Goldsmith D., Macdougall IC New options for the anemia of chronic kidney disease *Kidney International Supplements* Volume 7, Issue 3, December 2017, Pages 157-163/
50. Dang J, Jia R, Tu Y, et al. Erythropoietin prevents reactive oxygen species generation and renal tubular cell apoptosis at high glucose level. *Biomed Pharmacother*. 2010;64(10):681-85.
51. De Beuf A, Hou XH, D'Haese PC, Verhulst A. Epoetin delta reduces oxidative stress in primary human renal tubular cells. *J Biomed Biotechnol*. 2010; 2010:395785. 9 pages.
52. Debska-Slizien A, Rutkowski B, Manitius J, et al. Influence of erythropoietin on immunological system of patients with chronic renal failure. *Pol Merkur Lekarski*. 2003;15(88):326-29.
53. Del Vecchio L., van der Weerd N.C., Locatelli F. Effects of Haemodiafiltration of Anemia Control. In: Nubé M., Grooteman M., Blankestijn P. (eds) *Hemodiafiltration*. Springer, 2016: 137-151.
54. Dimitrijevic ZM, Cvetkovic TP, Djordjevic VM, et al. How the Duration Period of Erythropoietin Treatment Influences the Oxidative Status of Hemodialysis Patients. *International Journal of Medical Sciences*. 2012;9(9):808-815.
55. Donck J, Gonzalez-Tabares L, Chanliau J, et al. Preservation of anemia control and weekly ESA dosage after conversion from PEG-Epoetin beta to darbepoetin alfa in adult hemodialysis patients: the TRANSFORM study. *Adv Ther*. 2014;31(11):1155–1168.
56. Drüeke TB, Eckardt KU. Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure patients. *NDT*. 2002;17 Suppl 5:28-31.

57. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Hemodialysis (HEMO) study group: effect of dialysis dose and membrane flux on mortality and morbidity in maintenance hemodialysis patients: primary results of the HEMO study. *N Engl J Med*. 2002;347:2010-9.
58. Elliott J, Mishler D, Agarwal R. Hyporesponsiveness to erythropoietin: causes and management. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009;16: 94-100.
59. Escudero-Vilaplana V, Martínez-Nieto C, López-Gómez JM et al. Erythropoiesis-stimulating agents in anaemia due to chronic kidney disease: a cost-minimization analysis. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(3):463-8.
60. European Medicines Agency: Recormon EPAR. 2004. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000116/WC500024975.pdf.
61. Fernandes JL, Sampaio EF, Fertrin K, et al. Amlodipine reduces cardiac iron overload in patients with thalassemia major: a pilot trial. *Am J Med*. 2013;126(9):834-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.05.002.
62. Fishbane S, Spinowitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018; 71(3): 423-435.
63. Fisher JW. Erythropoietin: physiology and pharmacology update. *Exp Biol Med* (Maywood) 2003; 228 (1): 1–14.
64. Fouad S. Cost Effectiveness of Darbepoetin Alfa Versus Epoetin Alfa In The Management of Anemic Patients With Chronic Kidney Disease:Health Insurance Perspective. *Value in Health*. 2016;19(7):A589.
65. Frank H., Heusser K., Höffken B. Effect of erythropoietin on cardiovascular prognosis parameters in hemodialysis patients. *Kidney International*. 2004;66(2):832-840.
66. Gallucci MT, Lubrano R, Meloni C et al. Red blood cell membrane lipid peroxidation and resistance to erythropoietin therapy in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 1999;52(4):239-45.

67. Ganz T, Nemeth E. Iron Balance and the Role of Hepcidin in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol.* 2016;36(2):87-93.
68. Gaweda AE, Goldsmith LJ, Brier ME, Aronoff GR Iron, inflammation, dialysis adequacy, nutritional status, and hyperparathyroidism modify erythropoietic response. *CJASN.* 2010;5(4):576-581.
69. Ge XH, Zhu GJ, Geng DQ, et al. Erythropoietin attenuates 6-hydroxydopamine-induced apoptosis via glycogen synthase kinase 3 β -mediated mitochondrial translocation of Bax in PC12 cells. *Neurol Sci.* 2012;33(6):1249-56.
70. Ghezzi, P., Brines M. Erythropoietin, as an antiapoptotic, tissue-protective cytokine. *Cell Death and Differentiation.* 2004;11: 37-44.
71. Grgic I, Duffield JS, Humphreys BD. The origin of interstitial myofibroblasts in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(2):183-93.
72. Grooteman MPC, van den Dorpel MA, Bots ML, et al.; CONTRAST Investigators. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1087-96.
73. Gross A., Lodish H. Cellular trafficking and degradation of erythropoietin and novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *J Biol Chem* 2006;281:2024-32.
74. Guinsburg AM, Ferder M, Marelli C. Body composition modifies response to epo in a large latinamerican hemodialysis patients cohort NDT. 2015;30(suppl_3):198–199. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv176.11>.
75. Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev.* 2013; 27(1): 41–53.
76. Halliwell J. R., Minson C. T. Effect of hypoxia on arterial baroreflex control of heart rate and muscle sympathetic nerve activity in humans. *Appl Physiol.* 2002;93: 857–864.
77. Hamano Y, Aoki T, Shirai R, et al. Low-dose darbepoetin alpha attenuates progression of a mouse model of aristolochic acid nephropathy through early tubular protection. *Nephron Exp Nephrol.* 2010;114(2):69-81.
78. [http:// www.dec.gov.ua](http://www.dec.gov.ua)
79. <http://www.drlz.com.ua/>

80. <http://www.pharmbase.com.ua>
81. <http://www.uremic-toxins.org/EUTox-Purpose.html>
82. https://www.usrds.org/2018/view/v2_02.aspx
83. Icardi A, Paoletti E, De Nicola L et al. Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation. *NDT*. 2013;28(7):1672-9.
84. Ifudu O, Feldman J, Friedman EA. The intensity of haemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 1996;334:420-5.
85. Inrig JK, Bryskin SK, Patel UD, Arcasoy M, Szczech LA. Association between high-dose erythropoiesis-stimulating agents, inflammatory biomarkers, and soluble erythropoietin receptors. *BMC Nephrol*. 2011;12:67.
86. Janatpour K, Denning L, Nelson K, et al. Comparison of X-ray vs. gamma irradiation of CPDA-1 red cells. *Vox Sang*. 2005;89:215–219.
87. Jarsch M., Brandt M., Lanzendürfer M., Haselbeck A. Comparative erythropoietin receptor binding kinetics of C.E.R.A. and epoetin-beta determined by surface plasmon resonance and competition binding assay. *Pharmacology* 2008;81(1):63-9.
88. Jones DP. Radical-free biology of oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008;295(4):C849–C868.
89. Jordan J, Breckles J, Leung V, Hopkins M, Battistella M. Conversion from epoetin alfa to darbepoetin alfa: effects on patients' hemoglobin and costs to Canadian dialysis centres. *Can J Hosp Pharm*. 2012;65(6):443-49.
90. Joseph Y. Cheung, Xue-Qian Zhang, Krister Bokvist, Douglas L. Tillotson, Barbara A. Miller. Modulation of Calcium Channels in Human Erythroblasts by Erythropoietin. *Blood*. 1997;89(1):92-100.
91. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G et al. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *AJKD*. 2003;42:864-81.

92. Kamyishnikov VS. Spravochnik po klinicheskoy laboratornoy diagnostike: V 2t. Minsk: Belarus; 2002. 463 s.
93. Kao MP, Ang DS, Pall A, Struthers AD. Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic options. *J Hum Hypertens*. 2010 Jan;24(1):1-8.
94. Katavetin P, Tungsanga K, Eiam-Ong S, Nangaku M. Antioxidative effects of erythropoietin. *Kidney Int Suppl*. 2007;(107):10-5.
95. Kawano Y, Takaue Y, Kuroda Y, Minkuchi J, Kawashima S. Effect on alleviation of renal anemia by haemodialysis using the high-flux dialyzer (BK-F). *Kidney Dial*. 1994;200-3.
96. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7(1):1-59.
97. KDIGO: KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl*. 2012;2: 279–335.
98. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target - *Am J Kidney Dis*. 2007;50(3):471-530.
99. Keithi-Reddy SR, Addabbo F, Patel TV et al. Association of anemia and erythropoiesis stimulating agents with inflammatory biomarkers in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;74(6):782–790.
100. Kerr PB, Argilés A, Flavier JL, Canaud B, Mion CM. Comparison of hemodialysis and hemodiafiltration: a long-term longitudinal study. *Kidney Int*. 1992;41(4):1035-40.
101. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) lipid work group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease *Kidney Inter*. 2013;3:259–305.
102. Kimáková P., Solár P., Solárová Z. et al. Erythropoietin and its angiogenic activity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18:1519.

103. Klingmuller U, Lorenz U, Cantey L et al. Specific recruitment of SH PTP1 to the erythropoietin receptor causes inactivation of JAK 2 and termination of proliferative signals. *Cell* 1995;80:729-38.
104. Kobayashi H, Ono T, Yamamoto N, et al. Removal of high molecular weight substances with large pore size membrane (BK-F). *Kidney Dial.* 1993;34(Suppl):154-7.
105. Kolesnyk MO, redactor. Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta patsiientiv z hostryim poshkodzhenniam nyrok : 2017 rik. Kyiv, 2018. – 183 s. [In Ukrainian].
106. Korol LV, Mygal LYa, Stepanova NM. Intensity of oxidative stress and activity of angiotensin converting enzyme in blood of patients with uncomplicated pyelonephritis. *Ukr.Biochem.J.* 2017;89(2):99-105.
107. Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA, Balk EM, Jaber BL. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a metaregression analysis. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(1):44–56.
108. Krieter DH, Falkenhain S, Chalabi L et al. Clinical cross-over comparison of middilution hemodiafiltration using a novel dialyzer concept and postdilution hemodiafiltration. *Kidney Int.* 2005;67:349 - 356.
109. Kruep EJ, Basskin LE. Cost-minimization analysis of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in the hospital setting. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62(24):2597-603.
110. Kuragano T, Furuta M, Shimonaka Y, et al. The removal of serum hepcidin by different dialysis membranes. *Int J Artif Organs.* 2013;36(9):633-9.
111. Kuragano T, Shimonaka Y, Kida A, et al. Determinants of hepcidin in patients on maintenance hemodialysis: role of inflammation. *Am J Nephrol.* 2010;31:534-40.
112. Lau WL., Obi Y., Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(6):952-961.

113. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Correcting Anemia in Heart Failure: The Efficacy and Safety of Erythropoiesis-Stimulating Agents. *J Card Fail.* 2010;16(8):649-58.
114. Ledebro I. Convective dialysis therapies, current status and perspective. *Ther Apher Dial* 2005;9:223-227.
115. Lee SH, Li C, Lim SW, et al. Attenuation of interstitial inflammation and fibrosis by recombinant human erythropoietin in chronic cyclosporine nephropathy. *Am J Nephrol.* 2005;25(1):64-76.
116. Levin A, Rocco M KDOQI; National Kidney Foundation: KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.*, 2006;47[Suppl 3]: 11–145.
117. Levin NW, Fishbane S, Cañedo FV et al. Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA). *Lancet.* 2007;370(9596):1415-21.
118. Li Y, Wang Y, Lv J, Wang M. Clinical outcomes for maintenance hemodialysis patients using a high-flux (FX60) dialyzer. *Ren Fail.* 2013;35(9):1240-5.
119. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Gorny X, Dounousi E, Mertens PR. Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Review of the Literature. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2017;2017:3081856.
120. Lin CL, Huang CC, Yu CC, et al. Improved iron utilization and reduced erythropoietin resistance by on-line hemodiafiltration. *Blood Purif.* 2002;20(4):349-56.
121. Lin FK, Suggs S, Lin CH, et al: Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82:7580-7584.
122. Liu X, Qin W, Yin D. Biochemical relevance between oxidative/carbonyl stress and elevated viscosity of erythrocyte suspensions. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2004;31(2):149-56.

123. Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, et al. Predictors of haemoglobin levels and resistance to erythropoiesis-stimulating agents in patients treated with low-fl ux haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration: results of a multicentre randomized and controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(9):3594-600.
124. Locatelli F, Andrulli S, Pecchini F, et al. Effect of high-flux dialysis on the anaemia of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(9):1399-409.
125. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al.; Membrane Permeability Outcome (MPO) Study Group. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *JASN*. 2009;20(3):645-54.
126. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, et al. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. The Italian Cooperative Dialysis Study Group. *Kidney Int*. 1996;50:1293-302.
127. Locatelli F., Aljama P., Bárány P. et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *NDT*. 2004;19 Suppl 2:32-36.
128. Locatelli F., Del Vecchio L., Pozzoni P. Anemia and cardiovascular risk: the lesson of the CREATE Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(12 Suppl 3):262-6.
129. Luo J, Jensen DE, Maroni BJ, Brunelli SM. Spectrum and Burden of Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness Among Contemporary Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2016; 68:763.
130. Macdougall I., Robson R., Opatrha S. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (CERA) in patients with chronic kidney disease. *CJASN*. 2006;1:1211-5.
131. Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, et al. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int* 2016;89:28-39.
132. Macdougall IC, Padhi D, Jang G. Pharmacology of darbepoetin alfa. *NDT*. 2007; 22 (Suppl 4):2–9.

133. Macdougall IC. CERA (continuous erythropoietin receptor activator): a new erythropoiesis-stimulating agent for the treatment of anemia. *Curr Hematol Rep.* 2005;4:436–440.
134. Macdougall IC. The role of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in the response to epoetin. *NDT.* 1999;14(8):1836-41.
135. Madore F, Lowrie EG, Brugnara C, et al. Anemia in haemodialysis patients: variables affecting this outcome predictor. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:1921-9.
136. Madore F, White CT, Foley RN et al. Canadian Society of Nephrology. Clinical practice guidelines for assessment and management of iron deficiency. *Kidney Int Suppl* 2008;74: 7-11.
137. Maduell F., Moreso F., Pons M et al. High-Efficiency Postdilution Online Hemodiafiltration Reduces All-Cause Mortality in Hemodialysis Patients. *JASN.* 2013;24(3): 487-497.
138. Malyszko J, Malyszko JS, Kozminski P, Mysliwiec M. Type of renal replacement therapy and residual renal function may affect prohepcidin and hepcidin. *Ren Fail.* 2009;31:876-83.
139. Maoujoud O, Ahid S, Dkhissi H, Oualim Z, Cherrah Y. The Cost-Effectiveness of Continuous Erythropoiesis Receptor Activator Once Monthly versus Epoetin Thrice Weekly for Anaemia Management in Chronic Haemodialysis Patients. *Anemia.* 2015;2015:189404.
140. Maxwell PH, Osmond MK, Pugh CW, et al. Identification of the renal erythropoietin-producing cells using transgenic mice. *Kidney Int,* 1993; 44:1149-1162.
141. Mercadal L, Metzger M, Haymann JP, et al. The relation of hepcidin to iron disorders, inflammation and hemoglobin in chronic kidney disease. *PLoS One.* 2014;9(6):e99781.
142. Meyer TW, Hostetter TH: Uremia. *N Engl J Med* 2007;357:1316-1325.
143. Miller BA, Cheung Y. Mechanisms of erythropoietin signal transduction: involvement of calcium channels. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1994; 206(3): 263-267.

144. Minutolo R, Zamboli P, Chiodini P et al. Conversion of darbepoetin to low doses of CERA maintains hemoglobin levels in non-dialysis chronic kidney disease patients. *Blood Purif.* 2010;30(3):186-94.
145. Miskulin DC., Majchrzak K, Tighiouart H et al. Ergocalciferol Supplementation in Hemodialysis Patients With Vitamin D Deficiency: A Randomized Clinical Trial. *JASN.* 2016, 27 (6) 1801-1810.
146. Miyake T, Kung C, Goldwasser E: Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 1977;252:5558-5563.
147. Moist LM, Foley RN, Barrett BJ et al. Canadian Society of Nephrology: Clinical practice guidelines for evidence-based use of erythropoietic-stimulating agents. *Kidney Int Suppl.* 2008;74: 12-18.
148. Molina M, Navarro MJ, Palacios ME, et al. Importance of ultrapure dialysis liquid in response to the treatment of renal anaemia with darbepoetin in patients receiving haemodialysis. *Nefrologia.* 2007;27(2):196-201.
149. Morena M, Cristol JP, Bosc JY, et al. Convective and diffusive losses of vitamin C during haemodiafiltration session: a contributive factor to oxidative stress in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:422-7.
150. Mostovaya IM, Blankestijn PJ, Bots ML, et al.; EUDIAL1 – an official ERA-EDTA Working Group. Clinical evidence on hemodiafiltration: a systematic review and a meta-analysis. *Semin Dial.* 2014;27(2):119-27.
151. Movilli E, Cancarini GC, Vizzardi V, et al. Epoetin requirement does not depend on dialysis dose when $Kt/N > 1.33$ in patients on regular dialysis treatment with cellulosic membranes and adequate iron stores. *J Nephrol.* 2003;16(4):546–51.
152. Movilli E, Cancarini GC, Zani R, Camerini C, Sandrini M, Maiorca R. Adequacy of dialysis reduces the doses of recombinant erythropoietin independently from the use of biocompatibles membranes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;16:111-4.

153. Nand N, Mittal R Evaluation of Effect of Vitamin D Deficiency on Anemia and Erythropoietin Hyporesponsiveness in Patients of Chronic Kidney Disease. *J Assoc Physicians India*. 2017;65(2):38-42.
154. National Institute for Health and Care Excellence: Anaemia Management in Chronic Kidney Disease—Partial Update, London, National Clinical Guideline Center, Royal College of Physicians, 2015
155. Nissenson AR, Swan SK, Lindberg JS et al. Randomized, controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(1):110-8.
156. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: Update 2000. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(1 Suppl 1):182-238.
157. Ogawa T, Nitta K. Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness in end-stage renal disease patients. *Contrib Nephrol*. 2015;185:76-86.
158. Ogunro PS, Olujombo FA, Ajala MO, Oshodi TT. The effect of a membrane dialyzer during hemodialysis on the antioxidant status and lipid peroxidation of patients with end-stage renal disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25(6):1186-93.
159. Ok E, Asci G, Toz H, et al. On behalf of the ‘Turkish Online Haemodiafiltration Study’: mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:192-202.
160. Okazaki M, Komatsu M, Kawaguchi H, Tsuchiya K, Nitta K. Erythropoietin resistance index and the all-cause mortality of chronic hemodialysis patients. *Blood Purif*. 2014;37(2):106-12.
161. Oliveira F, Rocha S, Fernandes R. Iron metabolism: from health to disease. *J Clin Lab Anal*. 2014;28(3):210-8.
162. Pacyk G.L., Grzeszczak W. The effect of recombinant human erythropoietin (rHu-EPO) on the autonomic nervous system in patients hemodialyzed for chronic kidney failure. *Pol Arch Med Wewn*. 1997;97(1):22–29.

163. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2010;153:23–33.
164. Palmer SC, Saglimbene V, Craig JC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3:CD009297. doi: 10.1002/14651858.CD009297.pub2.
165. Palmer SC, Saglimbene V, Mavridis D et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 8;(12):CD010590.
166. Panichi V, Scatena A, Rosati A et al. High-volume online haemodiafiltration improves erythropoiesis-stimulating agent (ESA) resistance in comparison with low-flux bicarbonate dialysis: results of the REDERT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(4):682-9.
167. Panichi V., Rosati A., Bigazzi R. et al. Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(8):2641-8.
168. Parfrey PS, Lauve M, Latremouille-Viau D, Lefebvre P. Erythropoietin Therapy and Left Ventricular Mass Index in CKD and ESRD Patients: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(4):755-62.
169. Pawlak K, Pawlak D, Mysliwiec M. Long-term erythropoietin therapy does not affect endothelial markers, coagulation activation and oxidative stress in haemodialyzed patients. *Thromb Res*. 2007;120(6):797-803.
170. Pedrini LA, Zawada AM, Winter AC, et al. Effects of high-volume online mixed-hemodiafiltration on anemia management in dialysis patients. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212795. doi:10.1371/journal.pone.0212795.
171. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2019–2032.
172. Philo J, Aoki H, Arakawa T et al. Dimerization of the extracellular domain of the erythropoietin (EPO) receptor by EPO: one high-affinity and one low-affinity interaction. *Biochemistry*. 1996;35:1681-91.

173. Piccoli A, Pastori G, Pierobon E, Torraca S, Andreucci M, Sabbatini M, et al. Anti-renin-angiotensin-system drugs and development of anemia in chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2005;18(5):585–91.
174. Provatopoulou S.T., Ziroyiannis P.N. Clinical use of erythropoietin in chronic kidney disease: outcomes and future prospects. *Hippokratia*. 2011;15(2):109–115.
175. Radtke HW, Frei U, Erbes PM, Schoeppe W, Koch KM. Improving anemia by hemodialysis: effect of serum erythropoietin. *Kidney Int*. 1980;17(3):382-7.
176. Ramakrishna P, Reddy EP, Suchitra MM, Bitla AR, Rao PV, Sivakumar V. Effect of reuse of polysulfone membrane on oxidative stress during hemodialysis. *Indian J Nephrol*. 2012;22(3):200–205.
177. Rascati K.L. *Essentials of Pharmacoeconomics*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2013;250 p.
178. Rishi G, Wallace DF, Subramaniam VN. Heparin: regulation of the master iron regulator. *Biosci Rep*. 2015;35(3):e00192.
179. Ronco C. Hemodiafiltration: evolution of a technique towards better dialysis care. *Contrib Nephrol* 2011;168:19-27.
180. Rosati A., Ravaglia F., Panichi V. Improving Erythropoiesis Stimulating Agent Hyporesponsiveness in Hemodialysis Patients: The Role of Heparin and Hemodiafiltration Online. *Blood Purif*. 2018;45:139-146.
181. Rosati A., Tetta C., Merello J.I. et al. Cumulative iron dose and resistance to erythropoietin. *J Nephrol*. 2015;28: 603-613. doi: 10.1007/s40620-014-0127-3.
182. Ruchala P, Nemeth E. The pathophysiology and pharmacology of heparin. *Trends Pharmacol Sci*. 2014;35(3):155-61.
183. Rumiantsev AG, Morshchakova EF, Pavlov AD. Erythropoietin. *Biologicheskie svoistva, vozrastnaia regulatsiia, klinicheskie primienieniie*. GEOTAR-MEDIA, 2002; – 400 s. [In Russian].
184. Ryu SR, Park SK, Jung JY, et al. The Prevalence and Management of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients: Result from the KoreaN Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD). *J Korean Med Sci*. 2017;32(2):249–256.

185. Saglimbene VM, Palmer SC, Ruospo M, Natale P, Craig JC, Strippoli GF. Continuous erythropoiesis receptor activator (CERA) for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):CD009904.
186. Saifan C, Samarneh M, Shtaynberg N et al. Treatment of confirmed B12 deficiency in hemodialysis patients improves Epogen® requirements. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2013;6:89-93.
187. Santhanam AV, Katusic ZS. Erythropoietin and cerebral vascular protection: role of nitric oxide. *Acta Pharmacol Sin*. 2006;27(11):1389-94.
188. Santos EJF, Hortegal EV, Serra HO, et al. Epoetin alfa resistance in hemodialysis patients with chronic kidney disease: a longitudinal study. *Braz J Med Biol Res*. 2018;51(7):e7288.
189. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2017 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(3)(suppl 1):1-672.
190. Saudan P, Halabi G, Perneger T et al. ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers in dialysed patients and erythropoietin resistance. *J Nephrol*. 2006;19(1):91-6.
191. Sawyer S, Hankins W The functional form of the erythropoietin receptor is a 78-kDa protein: correlation with cell surface expression, endocytosis and phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:6849-53.
192. Schifffl H, Lang SM. Folic acid deficiency modifies the haematopoietic response to recombinant human erythropoietin in maintenance dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(1):133-7.
193. Schifffl H. Prospective randomized cross-over long-term comparison of online haemodiafiltration and ultrapure high-fl ux haemodialysis. *Eur J Med Res*. 2007;12:26–33.
194. Schmid H. Cost-effectiveness of continuous erythropoietin receptor activator in anemia. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014;6:319–330.
195. Schmid H. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for the treatment of anemia associated with chronic renal failure. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(1):5-20.

196. Schneider A, Drechsler C, Krane V, et al.; MINOXIS Study Investigators. The effect of high-flux hemodialysis on hemoglobin concentrations in patients with CKD: results of the MINOXIS study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(1):52-9.
197. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012; 148(3):399-408. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.021.
198. Shih HM, Wu CJ, Lin SL. Physiology and pathophysiology of renal erythropoietin-producing cells. *J Formos Med Assoc*. 2018;117(11):955-963.
199. Sibbel SP, Koro CE, Brunelli SM, Cobitz AR. Characterization of chronic and acute ESA hyporesponse: a retrospective cohort study of hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2015; 16:144.
200. Sinclair AM, Elliott S. Glycoengineering: the effect of glycosylation on the properties of therapeutic proteins. *J Pharm Sci*. 2005;94(8): 1626–1635.
201. Sitter T, Bergner A, Schiff H. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(8):1207-11.
202. Smith EM, Tangpricha V. Vitamin D and anemia: insights into an emerging association. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(6):432–438.
203. Souma T, Nezu M, Nakano D, et al. Erythropoietin synthesis in renal myofibroblasts is restored by activation of hypoxia signaling. *J Am Soc Nephrol*. 2015;27(2):428-38.
204. Souma T, Suzuki N, Yamamoto M. Renal erythropoietin-producing cells in health and disease. *Front Physiol*. 2015; 6: 167.
205. Souma T, Yamazaki S, Moriguchi T, et al. Plasticity of renal erythropoietin-producing cells governs fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(10):1599-616.
206. Spinowitz B, Pecoits-Filho R, Winkelmayer WC et al. Economic and quality of life burden of anemia on patients with CKD on dialysis: a systematic review. *J Med Econ*. 2019 Jun;22(6):593-604.
207. Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of

- Pacing and Electrophysiology (Membership of the Task Force listed in the Appendix). *Europ. Heart J.* 1996;17:354–381.
208. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One.* 2014;9(1):e84943. doi:10.1371/journal.pone.0084943.
 209. Stefansson BV, Abramson M, Nilsson U, Haraldsson B. Hemodiafiltration improves plasma 25-hepcidin levels: a prospective, randomized, blinded, cross-over study comparing hemodialysis and hemodiafiltration. *Nephron Extra.* 2012;2:55-65.
 210. Stojcheva-Taneva O.O., Polenakovic M.H. Autonomic neuropathy in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Int J Artif Organs.* 1996;19(10):574–577.
 211. Susantitaphong P, Riella C, Jaber BL. Effect of ultrapure dialysate on markers of inflammation, oxidative stress, nutrition and anemia parameters: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:438-46.
 212. Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Jaber BL. Convective therapies versus low-flux hemodialysis for chronic kidney failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:2859–74.
 213. Tang W., Li L.X., Pei J., Wang T. Heart rate variability in peritoneal dialysis patients: what is the role of residual renal function? *Blood Purif.* 2012;34(1):58–66.
 214. Tonon J, Guarnier FA, Cecchini AL, Cecchini R. Anemia associated with extraerythrocytic oxidative stress damage mediated by neutrophil superoxide anion production in chronic renal failure patients undergoing hemodialysis. *Pathophysiology.* 2012; 19(4):261-8.
 215. Tural E, Sezer S, Bilgic A et al. Influence of oxidative stress and inflammation on rHuEPO requirements of hemodialysis patients with CRP values "in normal range". *Transplant Proc.* 2007;39(10):3035-40.
 216. Urao N, Okigaki M, Yamada H, et al. Erythropoietin-mobilized endothelial progenitors enhance reendothelialization via Akt-endothelial nitric oxide synthase activation and prevent neointimal hyperplasia. *Circ Res.* 2006;98:1405-13.

217. US Congress - Office of Technology Assessment. Recombinant Erythropoietin: Payment Options for Medicare, OTA-H-451. 1990. <https://www.princeton.edu/~ota/disk2/1990/9038/9038.PDF>.
218. van der Weerd NC, Den Hoedt CH, Blankestijn PJ, et al.; CONTRAST Investigators. Resistance to erythropoiesis stimulating agents in patients treated with online hemodiafiltration and ultrapure low-flux hemodialysis: results from a randomized controlled trial (CONTRAST). *PLoS One*. 2014;9(4):e94434.
219. van der Weerd NC, Penne EL, van den Dorpel MA, et al: Haemodiafiltration: promise for the future? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:438-443.
220. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int*. 2003;63(5):1934-43.
221. Vanrenterghem Y, Bárány P, Mann JF et al. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int*. 2002;62(6):2167-75.
222. Vaslaki L, Major L, Berta K, et al. On-line haemodiafiltration versus haemodialysis: stable haematocrit with less erythropoietin and improvement of other relevant blood parameters. *Blood Purif*. 2006;24(2):163-73.
223. Vaziri ND, Zhou XJ. Potential mechanisms of adverse outcomes in trials of anemia correction with erythropoietin in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(4):1082–1088.
224. Vega A., Ruiz C, Abad S et al. Body composition affects the response to erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease in dialysis. *Ren Fail*. 2014;36(7):1073-7. doi: 10.3109/0886022X.2014.917937.
225. Vilar E, Fry AC, Wellsted D, Tattersall JE, Greenwood RN, Farrington K. Long-term outcomes in online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a comparative analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1944-53.
226. Villaverde M, Pírez-García R, Verde E, et al. La polisulfona de alta permeabilidad mejora la respuesta de la anemia a la eritropoyetina en hemodialisis. *Nefrología*. 1999;19:161-7.

227. Vorobeva AY, redactor. Rukovodstvo po hematologii: v 3 t. Moskva: Niudyamed, 2002; T.1. 280 s. [In Russian]
228. Wühl E, Mehls O, Schaefer F. Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney Int.* 2004 Aug;66(2):768-76.
229. Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W. A comparison of on-line hemodiafiltration and high flux haemodialysis: a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:2344-50.
230. Weidemann A, Johnson RS. Nonrenal regulation of EPO synthesis. *Kidney Int.* 2009;75(7):682-8.
231. White CT, Barrett BJ, Madore F et al. Canadian Society of Nephrology: Clinical practice guidelines for evaluation of anemia. *Kidney Int Suppl.* 2008;74: 4-6.
232. Wilhelm-Leen ER, Winkelmayer WC. Mortality risk of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in patients with CKD: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(1):69–74.
233. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomised study. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15 Suppl 1:43-8.
234. Woodland AL, Murphy SW, Curtis BM, Barrett BJ. Costs Associated With Intravenous Darbepoetin Versus Epoetin Therapy in Hemodialysis Patients: A Randomized Controlled Trial. *Can J Kidney Health Dis.* 2017;4:2054358117716461.
235. World Health Organization: International Nonproprietary Names (INN) for Biological and Biotechnological Substances. <http://www.who.int/medicines/services/inn/BioRev2013.pdf>.
236. Wu H, Liu X, Jaenisch R, Lodish HF. Generation of committed erythroid bfu-e and cfu-e progenitors does not require erythropoietin or the erythropoietin receptor. *Cell.* 1995;83:59–67.
237. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol.* 2008;214(2):199-210.

238. Yokoyama H, Kawaguchi T, Wada T, et al. Biocompatibility and permeability of dialyzer membranes do not affect anemia, erythropoietin dosage or mortality in Japanese patients on chronic non-reuse hemodialysis: a prospective cohort study from the J-DOPPS II study. *Nephron Clin Pract.* 2008;109(2):100-8.
239. Zadrazil J, Horak P. Pathophysiology of anemia in chronic kidney diseases: A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015;159(2):197-202.
240. Zhang Y, Zhao X, Chang Y, Zhang Y, Chu X, Zhang X, et al. Calcium channel blockers ameliorate iron overload-associated hepatic fibrosis by altering iron transport and stellate cell apoptosis . *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016;301:50-60.