

17. *Pei J.* The study of spectral analysis of heart rate variability in different blood pressure types in euvolemic peritoneal dialysis patients / *Pei J., Tang W., Li L. X., Su C. Y., Wang T.* // *Ren Fail.* – 2012. – V. – 34(6). – P. 722-726.
18. Polyneuropathy in diabetic and nondiabetic patients on CAPD: is there an association with HRQOL? / *Dijana B. Jovanovic, Dragana D. Matanovic, Sanja P. Simic-Ogrizovic, [et al.]* // *Perit Dial Int.* – 2009. – V. – 29. – № 1. – P. 102-107.
19. *Ronco C.* Peritoneal Dialysis: From Basic Concepts to Clinical Excellence / *Ronco C., Crepaldi C., Cruz Dinna N.* / Karger Medical and Scientific Publishers. – 2009 – 328 c.
20. Sympathetic Skin Response in Peritoneal Dialysis Patients / *Robles Nicolas R., Alvarez-Lobato Valentin C., Caravaca, Francisco, [et al.]* // *ASAIJ Journal.* – 2003 – V. – 49 – Is. 1 – P. 88-91.
21. The Management of Diabetic Neuropathy in CKD and Dialysis Patients / *Rodica Pop-Busui, Laurel Roberts, Subramaniam Pennathur, [et al.]* // *Am J Kidney Dis.* – 2010. – V. – 55(2). – P. 365-385.

Надійшла до редакції 15.08.2014

Прийнята до друку 01.09.2014

© Колесник М.О., Кулизький М.В., Бусигіна Ю.С., Біленко А.В., 2014

УДК: 616.61-085.38-073.27

М.О. КОЛЕСНИК<sup>1</sup>, М.В. КУЛИЗЬКИЙ<sup>1</sup>, Ю.С. БУСИГІНА<sup>1</sup>,  
А.В. БІЛЕНКО<sup>1</sup>, В.В. НОВАКІВСЬКИЙ<sup>2</sup>

## ЗАСТОСУВАННЯ ЕРИТРОПОЕЗ СТИМУЛЮЮЧИХ ЗАСОБІВ ТРИВАЛОЇ ДІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V Д СТАДІЇ

*M. KOLESNYK<sup>1</sup>, M. KULYZKYI<sup>1</sup>, Y. BUSYGINA<sup>1</sup>, A. BILENKO<sup>1</sup>, V. NOVAKIVSKYY<sup>2</sup>*

### *USING OF LONG ACTION ERYTHROPOES STIMULATED AGENTS FOR TREATMENT OF ANEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASES V D ST*

<sup>1</sup>ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ

<sup>2</sup>Діалізний медичний центр ТОВ «Фрезеніус Медікал Кер Україна»

<sup>1</sup>SI “Institute of Nephrology NAMS of Ukraine”

<sup>2</sup>Dialysis Medical Center LLC «Fresenius Medical care Ukraine»

**Ключові слова:** анемія, ЕСЗ (еритропоез стимулюючі засоби), гемодіаліз, гемодіафільтрація, пегільований еритропоетин-β, дарбопоетин-α, фаза корекції, фаза підтримки, хронічна хвороба нирок (ХХН).

**Key words:** anemia, ESA (erythropoes stimulated agents), hemodialysis, hemodiafiltration, pegilated erythropoietin-β, darbopoietin-α, phase of correction, support phase, chronic kidney diseases (CKD).

**Резюме:** у статті описані можливі підходи до оптимізації витрат на лікування анемії у пацієнтів з ХХН-VДст., шляхом порівняння вартості фази корекції та підтримуючого лікування анемії препаратами ЕСЗ тривалої дії у пацієнтів які лікуються ГД та ГДФ.

**Мета:** виявити вплив ГД та ГДФ на сумарну дозу ЕСЗ при лікуванні анемії, виявити вплив різних ЕСЗ тривалої дії на варіабельність гемоглобіну та визначити вплив ГД, ГДФ та типу ЕСЗ на вартість застосування ЕСЗ.

**Матеріали та методи.** У дослідженні приймали участь 28 пацієнтів, 14 з яких лікувались методом гемодіалізу і 14 методом гемодіафільтрації в режимі постділюції. Всі пацієнти отримували діаліз три рази на тиждень, тривалість сесії становила 4,5-5,5 годин.  $eKt/V$  становив  $1,39 \pm 0,06$  у групі ГДФ та  $1,29 \pm 0,07$  у групі ГД. Середній рівень гемоглобіну до початку лікування становив  $98,3 \pm 2,46$  г/л у групі ГДФ та  $92,76 \pm 2,46$  г/л у групі ГД. У фазі корекції анемії використовували пегільований еритропоетин-β до досягнення цільового рівня гемоглобіну 110 г/л, після чого 6 місяців тривала підтримуюча фаза корекції анемії з цільовими рівнями гемоглобіну від 100 г/л до 120 г/л. Після цього пацієнти обох груп були переведені на лікування дарбопоетином-α протягом 6 місяців.

**Результати.** Виявлена менша вартість лікування пегільованим еритропоетином-β порівняно з дарбопоетином-α ( $1965,13 \pm 250,69$  vs  $2117,39 \pm 147,59$  гривень/місяць), менша вартість лікування препаратом пегільованого еритропоетину-β у групі пацієнтів, які лікувались ГДФ, порівняно з ГД ( $1983,9 \pm 345,9$  vs  $1950,69 \pm 367,1$  гривень/місяць) та більша варіабельність гемоглобіну при лікуванні дарбопоетином-α.

Кулизький Микола Володимирович  
doctorkulyzkyi@yahoo.com

*Висновки.* Отримані дані дозволяють обґрунтувати певні сподівання щодо оптимізації лікування анемії у пацієнтів з ХХН VД ст., які лікуються гемодіалізом, але отримання статистично достовірних даних вимагає використання більш чисельних груп пацієнтів.

**Summary:** the article describes approaches to cost optimization of anemia treatment in CKD-VDst. patients by comparison of costs in phase correction and support treatment with long action ESA in patients on HD and HDF.

*Aims.* To reveal the influence of HD and HDF to summary doses of ESA in anemia treatment, to reveal the influence of different long action ESA to hemoglobin variability and find connection between HD, HDF and ESA type to cost of ESA using.

*Materials and methods.* There were 14 patients on HD and 14 on HDF. All patients were treated with dialysis 3 time per week, session duration was 4,5-5 hours. eKt/V were  $1,39 \pm 0,06$  in HDF group and  $1,29 \pm 0,07$  in HD group. Mean hemoglobin was  $98,3 \pm 2,46$  g/l in HDF group and  $92,76 \pm 2,46$  g/l in HD group. In correction phase we used pegylated erythropoietin- $\beta$  in both groups before achievement target hemoglobin 110 g/l, then was support phase of anemia treatment during 6 months with hemoglobin target 100 g/l to 120 g/l. Next 6 months patients were switched to darbepoetin alfa.

*Results.* It is investigated optimization of anemia correction with long action ESP in patients on HD and HDF. It is revealed a tendency to decrease treatment cost with pegylated erythropoietin- $\beta$  compared to darbepoetin alfa ( $1965,13 \pm 250,69$  vs  $2117,39 \pm 147,59$  Gr/mth) and HDF group compared HD group with pegylated erythropoietin- $\beta$  ( $1983,9 \pm 345,9$  vs  $1950,69 \pm 367,1$  Gr/mth). Treatment with darbepoetin alfa associated with higher hemoglobin variability compared with pegylated erythropoietin- $\beta$ .

*Conclusion.* The result of our investigation lead to prove some hope to optimization of anemia treatment in patients with CKD Vst. On hemodialysis, but to have statistically reliability we need lager patients groups.

**ВСТУП.** Анемія є клінічно важливою складовою еволюції хронічної хвороби нирок (ХХН). Частота анемії зростає зі збільшенням стадії хронічної ХХН. Так, якщо у загальній популяції частота анемії становить 4,3%, то у разі ХХН I-II ст. – 6,2%, ХХН III ст. – 11,9%, ХХН IV ст. – 14,2%, а при ХХН V ст. – 47,8% [7]. Згідно даних Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок у 2012 році 5829 пацієнтів лікувались методами гемодіалізу та перитонеального діалізу. Рівень гемоглобіну нижче цільового значення зафіксовано у 64,2% ГД хворих, які лікувались методом гемодіалізу та 65,8% хворих, які лікувались методом перитонеального діалізу [5].

Анемією вважається зниження гемоглобіну нижче 130 г/л, у жінок до менопаузи – нижче 120 г/л [2]. Розвиток анемії у пацієнтів з ХХН обумовлене цілою низкою факторів, серед яких основне значення мають дефіцит еритропоетину, дефіцит заліза (абсолютний або функціональний), крововтрати (особливо при лікуванні ГД), вплив уремічних токсинів, тощо.

Вираженість та тривалість анемії у хворих на ХХН погіршують толерантність до фізичного навантаження, когнітивні дисфункції, підвищують частоту інфекційних ускладнень [12, 19]. Важливе значення має і вплив анемії на формування і прогресування ексцентричної форми гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), яку виявляють у 45-55 відсотків хворих, які починають лікування ГД або ПД. За вираженого ступеня ГЛШ летальність зростає у 4 рази, ризик гострого інфаркту міокарду – у 3-6 разів, ризик розвитку гострої лівошлуночкової недостатності та важких аритмій – у 4 рази [1, 19, 28, 41]. І навпаки – підвищення рівня гемоглобіну понад 100 г/л у порівнянні з пацієнтами, гемоглобін яких був < 100 г/л, призводить до регресії ГЛШ та покращення показників серцевої діяльності [1, 4, 28].

Зважаючи на те, що дефіцит синтезу ендogenous еритропоетину є основною причиною розвитку анемії, цілком зрозумілим є місце препаратів ЕСЗ у лікуванні даного ускладнення ХНН. Використання препаратів ЕСЗ не лише покращує якість життя хворих [22, 37], але і знижує ризик смерті [13, 37] та серцево-судинних ускладнень [33], зменшує частоту [20] та тривалість госпіталізацій [13]. Окрім беззаперечного покращення якості та тривалості життя хворих на ХХН, використання препаратів ЕСЗ є економічно обґрунтованим, адже дозволяє знизити прямі, непрямі [27] та приховані витрати на лікування за рахунок зменшення госпіталізацій і частоти ускладнень [13, 17].

Іншим фактором, який негативно впливає на прогноз пацієнта є варіабельність рівня гемоглобіну, тобто коливання рівня гемоглобіну вище або нижче цільових значень. Встановлено, що хворі з великою амплітудою коливань Hb мали більшу частоту та тривалість госпіталізацій порівняно з пацієнтами з низьким рівнем варіабельності гемоглобіну [14, 43]. Для пацієнтів з рівнем Hb < 111 г/л протягом 80-100% часу спостереження, ризик був у 1,8 рази вищим, ніж у пацієнтів з постійним рівнем цільового Hb. Виділяють багато факторів, які потенційно можуть впливати на варіабельність гемоглобіну, зокрема, фактори, пов'язані з медикаментами, фактори, пов'язані з демографічними параметрами та клінічним статусом, стан залізодефіциту, запалення, наявність новоутворень та особливостями клінічної практики корекції анемії [21]. До першої групи факторів належать доза, частота, шлях введення ЕСЗ та їх фармакокінетика. У дослідженні AMICUS, проведеному у популяції пацієнтів на гемодіалізі або перитонеальному діалізі, серед хворих, які отримували пегільований еритропоетин- $\beta$  продемонстровано суттєво нижчий відсоток пацієнтів, які перевищили верхню межу гемоглобіну (130 г/л) протягом перших 8

тижнів лікування (8,2% проти 17,4% відповідно) [23]. Разом з тим, аналіз 16 досліджень не продемонстрував суттєвого впливу типу еритропоетину ( $\alpha$ ,  $\beta$ , дарбопоетину- $\alpha$  або пегільованого- $\beta$ ), дози та шляху введення на індивідуальну варіабельність гемоглобіну [29].

Окремо розглядаються заходи зменшення витрат на лікування препаратами ЕСЗ, хоча чіткої та сформованої позиції з цього приводу на сьогодні немає. Одним із можливих підходів деякі автори розглядають використання ЕСЗ тривалої дії. Є навіть думка, що препарати тривалої дії, такі як пегільований еритропоетин- $\beta$  та дарбопоетин витісняють препарати короткої дії [9, 26, 38]; вартість лікування дарбопоетином склала лише 37% вартості лікування Епрексом у онкологічних і нефрологічних хворих [34]. Результати дослідження проведеного у 20 ГД центрах п'яти країн Європи показали, що використання пегільованого еритропоетину- $\beta$  1 раз на місяць порівняно з застосуванням  $\alpha$ -еритропоетину,  $\beta$ -еритропоетину або дарбопоетину дозволяє скоротити час, витрачений на лікування анемії на 76–89% [11]. Інше дослідження, яке порівнювало лікування пегільованим еритропоетином- $\beta$  1 раз на місяць порівняно з використанням ЕСЗ короткої дії три рази на тиждень дозволяє зменшити час, витрачений на лікування анемії на 79% (з 608 до 127 хвилин) та вартість лікування на 81% (з 548\$ до 104\$) [31]. Аналіз вартості лікування анемії у пацієнтів з ХХН на додіалізній стадії показав, що лікування пегільованим еритропоетином- $\beta$  на 23,7% дешевше, ніж застосування дарбопоетину [3]. Аналіз вартості лікування анемії за даними електронних баз MEDLINE, PubMed, Embase та міжнародними базами абстрактів продемонстрував достовірні та переконливі докази економічних переваг використання ЕСЗ тривалої дії у хворих на ХХН [32].

Іншим підходом до зменшення витрат на корекцію анемії у діалітичних пацієнтів є використання конвективних методик, зокрема гемодіафільтрації, адже це, за даними деяких авторів, дозволяє досягти цільового рівня гемоглобіну [6] та використовувати меншу дозу ЕСЗ порівняно з ГД-хворими [8,39]. Продемонстроване зростання рівню Нв без збільшення дози ЕСЗ з  $11 \pm 1,7$  г/дл до  $12 \pm 1,8$  г/дл ( $p < 0,01$ ) через 6 міс і до  $12 \pm 1,6$  г/дл ( $p < 0,05$ ) через 9 місяців. Для досягнення цільового рівня Нв  $10,6 \pm 0,9$  г/дл спочатку використовували  $99,8 \pm 50,4$  Од/кг/тиж, через 3 міс  $76,2 \pm 43$  Од/кг/тиж ( $p = 0,007$ ), через 6 місяців  $64,3 \pm 37$  Од/кг/тиж ( $p = 0,0006$ ) і через 9 місяців  $59,4 \pm 38,6$  Од/кг/тиж ( $p = 0,0007$ ) [8]. У контрольованому рандомізованому дослідженні 70 пацієнтів показано, що лікування ГДФ асоціювалось зі зменшенням дози ЕСЗ (при ГДФ 4913 vs. ГД 5492 ЕД/тиж,  $p = 0,02$ ) [39]. Це може бути пояснено елімінацією середньо- та високомолекулярних сполук, що є інгібіторами гемопоезу, зокрема паратиреоїдного гормону, гомоцистеїну, які пригнічують процес кровото-

творення [25,16,10]. Інші дослідники встановили, що через 2 місяці лікування у групі пацієнтів, які лікувались ГДФ 25-гепцидин був на 38% нижчим, ніж у групі ГД, середня доза ЕСП у групі ГД склала 163 Од/кг/тиж, тоді як у групі ГДФ 136 Од/кг/тиж ( $p < 0,05$ ) [36].

Іншим фактором, який обумовлює позитивний вплив конвективних методик на корекцію анемії може бути ультрачистий діалізат, який обов'язково використовується під час ГДФ [15]. Ультрачистий діалізат (УД) містить менше  $< 0,1$  колоній утворюючих одиниць в 1 мл і менше 0,03 одиниць ендотоксину в 1 мл [24]. Sitter та співавтори досліджували вплив УД на рівні ЦРП, ІЛ-6 і чутливість до ЕСЗ [35]. В групі пацієнтів з застосуванням УД рівні ЦРП і ІЛ-6 були достовірно нижче через 6 місяців, а доза ЕСЗ при однаковому рівні Нв була на 26 % менша. Схожі результати були отримані і Hsu [18]. 34 пацієнти були розділені на 2 групи, кожна з яких протягом 6 міс лікувались з використанням УД. Переведення на УД супроводжувалось достовірним зниженням рівня ЦРП з  $7,01 \pm 5,059$  до  $4,461 \pm 3,754$  мг/л, ( $p < 0,05$ ) і зниженням дози ЕСЗ з  $12500 \pm 7060$  до  $10440 \pm 7050$  Ед/міс, ( $p < 0,05$ ). Разом з тим два невеликих РКД ( $n=45$  and  $n=44$ ) не показали достовірної різниці між групами пацієнтів, які лікувались ГД або ГДФ [40,42].

**МЕТА.** Зважаючи на існуючі дані щодо зменшення вартості корекції анемії у разі лікування ЕСЗ тривалої дії та конвективними методами діалізу ми вирішили дослідити вплив ГД та ГДФ на сумарну дозу ЕСЗ при лікуванні анемії, виявити вплив різних ЕСЗ тривалої дії на варіабельність гемоглобіну та визначити вплив ГД, ГДФ та типу ЕСЗ на вартість застосування ЕСЗ.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Фазу корекції анемії проводили за допомогою пегільованого еритропоетину- $\beta$  і оцінювали швидкість досягнення цільових показників анемії та дози препарату у групах ГД та ГДФ. Наступним етапом оцінювали вплив модальності діалітичної терапії на середню дозу пегільованого еритропоетину- $\beta$  у пацієнтів обох груп у підтримуючій фазі протягом 6 місяців. Далі, усі пацієнти були переведені на дарбопоетин, який отримували протягом 6 місяців. В підтримуючій фазі оцінювали як вплив модальності діалітичної терапії на ефективність лікування анемії, так і вартість лікування ЕСЗ тривалої дії.

У дослідженні приймали участь 28 пацієнтів, 14 з яких лікувались методом гемодіалізу і 14 методом гемодіафільтрації в режимі постдилюції. Характеристика пацієнтів подана у таблиці 1.

Адекватна доза діалізу була обов'язковою умовою, адже відомо, що низький  $Kt/V$  може призвести до зростання дози ЕСЗ майже в двічі [30] (рис.1).

Таблиця 1

**Характеристика пацієнтів**

	ГДФ	ГД
Середній вік, років	49,64±4,39	53,07±3,13
Середня тривалість лікування ГД, років	4,41±0,63	3,21±0,83
Середня вага, кг	73,31±3,31	66,7±4,03
Стать, ч/ж	8/6	1/13
Kt/V	1,39±0,06	1,29±0,07
Середній Нв на початку лікування, г/л	98,3±2,46	92,76±2,46
Тривалість діалізної сесії	4,5-5,5	4,5-5,5
Міждіалізний приріст ваги, кг	2,72±0,24	2,7±0,25

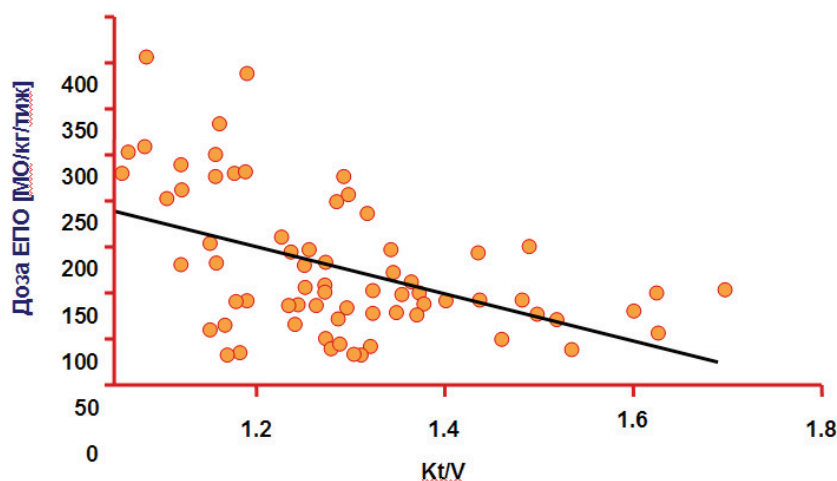


Рис. 1. Залежність дози ЕПО від дози діалізу.

Для проведення ГДФ використовуються високопоточні діалізатори FX60 з полісульфоновою мембраною виробництва Fresenius; процедуру проводили в режимі постділюції, об'єм заміщення складав 20-26 л за процедуру. Для ГД використовували низькопоточні діалізатори з поліамідною мембраною L17 виробництва Gambro. 1 пацієнт в групі ГДФ мав діурез близько 500 мл, 1 пацієнт у групі ГД – 200мл (у решти - анурія).

**РЕЗУЛЬТАТИ.** Першим етапом дослідження була фаза корекції анемії, для чого використовували пегільований еритропоетин-β. Тривалість фази корекції у групі ГДФ склала 7,46±1,11 тижнів (мінімальна – 4 тижні, максимальна -16), у групі ГД – 8,08±0,88 тижнів (мінімальна – 4 тижні, максимальна -13) (Рис.1). Середня доза пегільованого еритропоетину-β для досягнення цільового рівня гемоглобіну склала 196,15±24,98 мкг (2,9±0,48 мкг/кг) у групі ГДФ та 242,3±40,37 мкг(3,95±0,81 мкг/кг). Аналіз не показав статистично достовірної різниці між тривалістю фази корекції та дозою пегільованого еритропоетину-β у групі ГД та ГДФ, хоча ці показники і менші у групі ГДФ, хоча при цьому швидкість досягнення цільових рівнів гемоглобіну у більшій частини пацієнтів була дещо вища у групі ГДФ (рис.2)

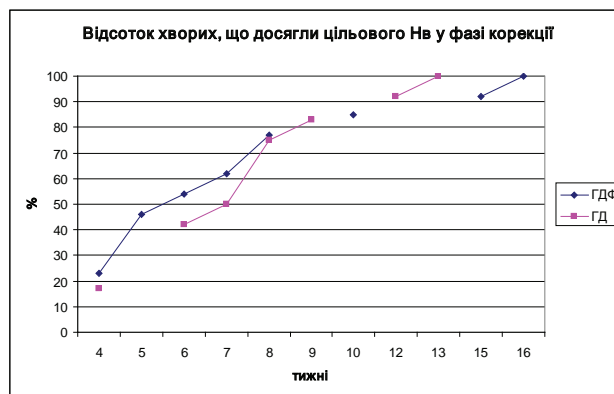


Рис. 2. Досягнення цільових показників гемоглобіну у фазі корекції у пацієнтів, які лікувались ГД та ГДФ.

Наступним етапом дослідження була підтримуюча фаза лікування анемії пегільованим еритропоетином-β протягом 6 місяців, метою якого було дослідити залежність дози від модальності діалізної терапії та підтримання цільового Нв у пацієнтів обох груп. Відмінність доз у групах ГД або ГДФ виявилась достовірною лише на четвертому місяці лікування – 100±62,3 мкг проти 57,7±18,64мкг (p=0,02), хоча чотири місяці з шести спостерігалась тенденція до використання більшої дози пегільованого еритропоетину-β у групі ГД (рис. 3). Рівні гемоглобіну у групах достовірно не відрізнялись (рис. 4).

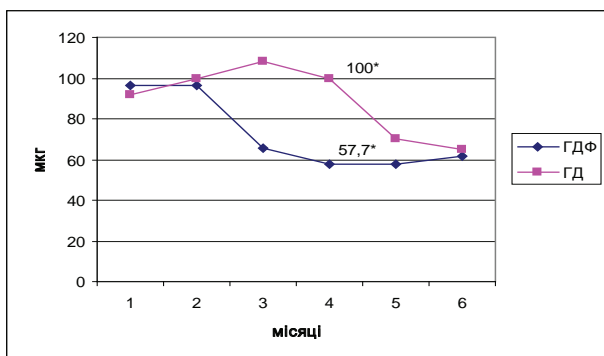


Рис. 3. Середня доза пегільованого еритропоєтину-β при лікуванні анемії у фазі підтримки.

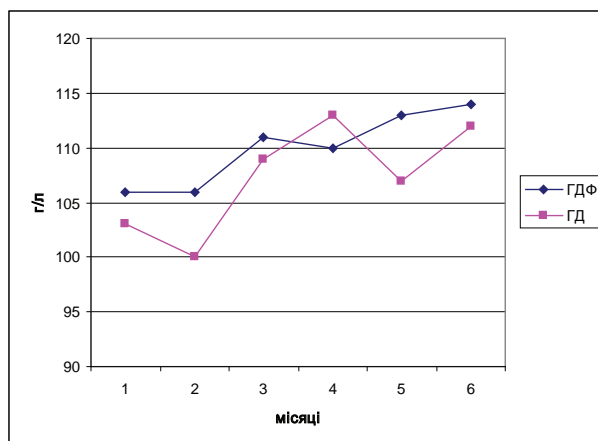


Рис. 6. Середні рівні гемоглобіну пацієнтів при лікуванні дарбопоєтином у фазі підтримки.

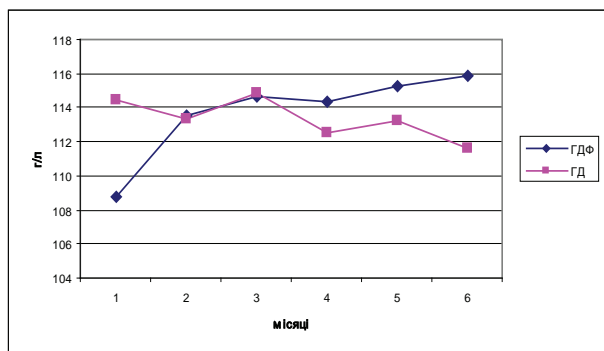


Рис. 4. Середній рівень гемоглобіну у пацієнтів при лікуванні анемії пегільованим еритропоєтином-β у фазі підтримки.

Після 6 місяців лікування пегільованим еритропоєтином-β хворі продовжили підтримуючу фазу лікування дарбопоєтином. Дослідження тривало 6 місяців і мало на меті не лише виявити вплив модальності діалітичної терапії на ефективність корекції анемії у пацієнтів з ХХНВД, але і порівняти вартість лікування різними препаратами ЕСЗ тривалої дії. Порівняння впливу модальності діалітичної терапії на лікування анемії, як і у випадку з пегільованим еритропоєтином-β, показало тенденцію до використання більших доз дарбопоєтину у групі

ГД, хоча статистично достовірної різниці спостерігалась лише на 5-му місяці лікування –  $85,88 \pm 14,35$  мкг у групі ГДФ проти  $122,14 \pm 17,92$  мкг у групі ГД ( $p=0,049$ ) (рис. 5). Достовірної різниці між рівнями гемоглобіну у групах ГД та ГДФ не отримано (рис. 6).

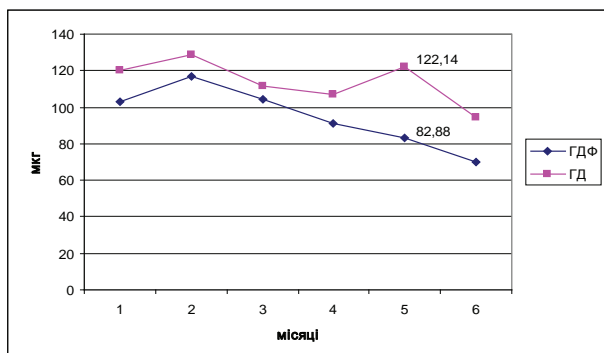


Рис. 5. Середня доза дарбопоєтину при лікуванні анемії у фазі підтримки.

Зважаючи на відсутність певної позиції щодо впливу типу еритропоєтину на індивідуальну варіабельність гемоглобіну, ми порівняли варіабельність гемоглобіну в фазі підтримки у пацієнтів які лікувались пегільованим еритропоєтином-β та дарбопоєтином. Для оцінки індивідуальної варіабельності використовували графік сігмального розподілу у кожній групі, а саме відсоток пацієнтів у кожній групі з відхиленням гемоглобіну 1, 2 та три сигми від середнього рівня гемоглобіну у даній групі. У групі пегільованого еритропоєтину-β відхилення до 1 сигми виявлено у 44% хворих, до 2-х сігм у 52% хворих та у 1 пацієнта – три сигми (4%). У групі дарбопоєтину відповідні показники склали 15%, 77% та 8% відповідно (рис.7). Частина пацієнтів з відхиленням гемоглобіну в 1 сигму у групі пегільованого еритропоєтину-β виявилась майже у 3 рази вища, що свідчить про нижчу індивідуальну варіабельність гемоглобіну.

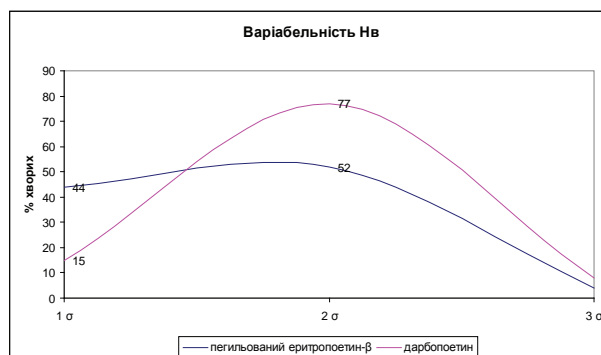


Рис. 7. Індивідуальна варіабельність гемоглобіну у пацієнтів при лікуванні пегільованим еритропоєтином-β та дарбопоєтином.

Останнім завданням дослідження було порівняння вартості лікування анемії різними препаратами ЕСЗ тривалої дії. В основу розрахунку покладені роздрібні ціни на пегільований еритропоєтин-β і дарбопоєтин, а саме - дарбопоєтин  $100\text{мкг} \cdot 651,95\text{гр}$ , пегільований еритропоєтин  $50\text{мкг} = 1334,37\text{гр}$ . Середня вартість пегільованого еритропоєтину-β протягом одного місяця складала  $1983,9 \pm 345,9$  гривень у групі ГД та  $1950,69 \pm 367,1$

гривень у групі ГДФ. Для дарбопоетину зазначені показники становили 2112±229,9 гривень у групі ГД та 2121,5±200,4 гривень у групі ГДФ (рис.8).

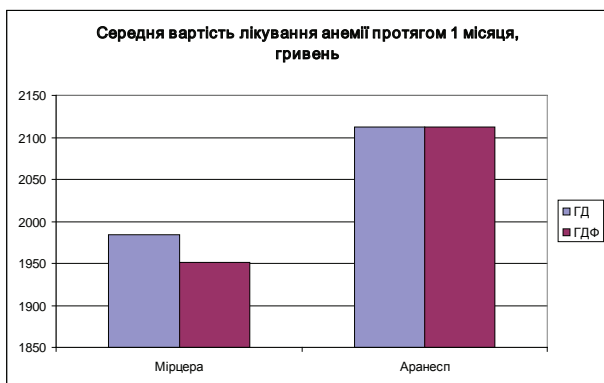


Рис. 8. Середня вартість ЕСЗ протягом 1 місяця.

Отримані результати в усіх групах статистично достовірно не відрізнялись, хоча і спостерігається тенденція до меншої вартості лікування препаратом пегільованого еритропоетину-β у порівнянні з препаратом дарбопоетином і меншої вартості лікування препаратом пегільований еритропоетин-β у групі пацієнтів, які лікувались ГДФ.

**ВИСНОВКИ.** У фазі корекції анемії нам не вдалось виявити статистично достовірну різницю показників корекції анемії між пацієнтами, які лікувались гемодіалізом та гемодіафільтрацією, хоча швидкість досягнення цільових рівнів Нв ( $7,46 \pm 1,11$  vs  $8,08 \pm 0,88$  тижнів) і доза препарату ( $196,15 \pm 24,98$  vs  $242,3 \pm 40,37$  мкг) була менша у групі ГДФ. У фазі підтримки, як при лікуванні пегільованим еритропоетином-β ( $100 \pm 62,3$  vs  $57,7 \pm 18,64$  мкг,  $p=0,02$ ), так і при лікуванні дарбопоетином ( $122,14 \pm 17,92$  vs  $85,88 \pm 14,35$  мкг,  $p=0,049$ ), виявлено тенденцію до використання меншої дози препарату у пацієнтів групи ГДФ, хоча статистично достовірну різницю було отримано лише у певному часовому проміжку лікування (на четвертому місяці лікування).

Оцінка індивідуальної варіабельності гемоглобіну різними препаратами ЕСЗ тривалої дії показала, що при лікуванні пегільованим еритропоетином-β частина пацієнтів з коливанням рівня гемоглобіну в 1 сигму майже в три рази вища, ніж під час лікування дарбопоетином (44% vs 15%), хоча зв'язок між індивідуальною варіабельністю гемоглобіну та ускладненнями лікування, частотою госпіталізацій та смертністю не оцінювались у даному дослідженні.

При оцінці вартості лікування анемії у фазі корекції препаратами ЕСЗ тривалої дії ми не виявили статистично достовірної різниці, хоча і отримали тенденцію до меншої вартості лікування препаратом пегільованого еритропоетину-β, у порівнянні з препаратом дарбопоетин ( $1965,13 \pm 250,69$  vs  $2117,39 \pm 147,59$  гривень/місяць), і меншої вартості лікування препаратом пегільований еритропоетин-β у групі пацієнтів, які лікувались

ГДФ, порівняно з ГД ( $1983,9 \pm 345,9$  vs  $1950,69 \pm 367,1$  гривень/місяць).

Таким чином, отримані дані дозволяють обґрунтувати певні сподівання щодо оптимізації лікування анемії у пацієнтів з ХХНВДст., які лікуються гемодіалізом, але отримання статистично достовірних даних вимагає використання більш чисельних груп пацієнтів.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Волгина Г.В. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний у больных с хронической почечной недостаточностью / Волгина Г.В., Перепеченных Ю.В., Бикбов Б.Т. // Нефрология и диализ. – 2000. – Том.2. – №.4. – С.252-259.
2. Концентрации гемоглобина для диагностики анемии и оценки ее тяжести [Электронный ресурс] / ВООЗ. – 2011. – Режим доступа: [http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin\\_ru.pdf](http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_ru.pdf)
3. Куликов А.Ю., Аринина Е. Е. Анализ минимизации затрат на терапию нефрогенной анемии эритропоэстимулирующими средствами у пациентов с хронической болезнью почек, не получающих диализ // Фармакоэкономика. – 2009. – том.2. – №4. – С.34-37.
4. Милованова Л.Ю. Прогностическое значение ранней коррекции анемии у больных хронической почечной недостаточностью / Милованова Л.Ю., Николаев А.Ю., Козлова Т.А. // Нефрол. и диал. – 2004. – №1. – С.54-57.
5. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок 2013 рік // Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа «Інститут нефрології АМН України»; укладачі Н.І. Козлюк, Г.С. Владзівська, М.В. Кулизький; гол.ред. М.О. Колесник. – К., Поліграфплюс, 2013. – 200с. – 40 прим.
6. Рыбакова О.Б. Эффективность гемодиализа и гемодиафильтрации on-Line в лечении анемии у больных с терминальной ХПН / О.Б. Рыбакова, А.Ю. Денисов, В.Ю. // Нефрология. – 2003. – Т. 7, приложение 1
7. Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. (Electronic resource) // US Renal Data System, USRDS 2006. Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. – 2006. – Mode of access: <http://www.usrds.org/atlas09.aspx>
8. Bonforte G. Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line-prepared substitution fluid / Bonforte G., Grillo P., Zerbi S., Surian M. // Blood Purif. – 2002. – Vol.20. – №4. – P.357-63.
9. F.Carrera, M.Burnier Use of darbepoetin alfa in the treatment of anaemia of chronic kidney disease: clinical and pharmacoeconomic consideration // NDT Plus. – 2009. – Vol.2. – Suppl.1. – P. 9-17.
10. B. Cianciaruso Effect of high-flux hemodialysis on anemia correction of esrd patients. Sample size assessment for a randomized controlled trial (rct) / B.Cianciaruso, A. Di Benedetto, B. Memoli, G. Buccino, R. Di Donato, G. Pacchiano, R. Iandolo, M. Palma Iavarone, E. De Felice, G. Policastro, M. Buccino, M. Ventre, D. Marcelli, V. E. Andreucci // World Congres of Nephrology 2003 W454.

11. *E.De Cock* Time savings associated with C.E.R.A. oncemonthly: a time-and-motion study in hemodialysis centers in five European countries / E.De Cock, F. Dellanna, K. Khellaf, W. Klatko, F. Maduell, M. Raluy-Callado, G. Villa // *Journal of Medical Economics*. – 2013. – Vol.16. – No. 5. – P.648–656.
12. *Cody J., Daly C., Campbell M., et al.* Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anemia in pre-dialysis patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Issue 3, 2003. Update Software, Oxford.
13. *Collins A.J.* Anaemia management prior to dialysis: cardiovascular and cost-benefit observations // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2003. – №18. – Suppl 2. – P. 2-6
14. *J. P. Ebben* Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. / J. P. Ebben, D. T. Gibertson, R. N. Foley [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. – 2006. – Vol. 1, № 6. – P. 1205-1210.
15. *European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1)* // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2002. – Vol.17. – Suppl.7. – P.45-46
16. *M. Garozzo* Hyperhomocysteinemia and the adequacy of standard hemodialysis and ON-LINE hemodiafiltration / M. Garozzo, S.Urso, F.Milone, G.Battaglia // *World Congres of Nephrology 2003 W 476*.
17. *Gouva C.* Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: A randomized controlled trial / Gouva C., Nicolopoulos P., Ioannidis J., Siamopoulos K.C. // *Kidney International*. – 2004. – Vol.66. – P. 753-760.
18. *Hsu P.Y.* Ultrapure dialysate improves iron utilization and erythropoietin response in chronic hemodialysis patients - a prospective cross-over study / Hsu P.Y., Lin C.L., Yu C.C., Chien C.C., Hsiao T.G., Sun T.H., Huang L.M., Yang C.W. // *J Nephrol*. – 2004. – Vol.17. – P.693-700.
19. *Hue J.L.* Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients / J.L. Hue, W.R.St Peter, J.P. Ebben [et al.] // *Am. J. Kidney Dis*. – 2002. – Vol.40. – P. 1153-1161.
20. *Jones M.* Impact of epoetin alfa on clinical end points in patients with chronic renal failure: A meta-analysis / Jones M., Ibels L., Schenkel B., Zagari M. // *Kidney International*. – 2004. – Vol.65. – P. 757-767.
21. *Kalantar-Zadeh K.* Hemoglobin Variability in Anemia of Chronic Kidney Disease / K. Kalantar-Zadeh and G. R. Aronoff // *J. Am. Soc. Nephrol*. – 2009. – Vol. 20. – P. 479-487.
22. *Kimel M.* Does Epoetin Alfa Improve Health-Related Quality of Life in Chronically Ill Patients with Anemia? Summary of Trials of Cancer, HIV/AIDS, and Chronic Kidney Disease / Kimel M., Leidy K., Mannix S., Dixon J. // *Value In Health*. – 2008. – Vol.11. – №1. – P. 57-75.
23. *Klinger M.* Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial / Klinger M., Arias M., Vargemezis V., Besarab A. // *Am J Kidney Dis*. – 2007. – Vol.50. – P.989-1000.
24. *Ledebo I., Nystrand R.* Defining the microbiological quality of dialysis fluid // *Artif Organs*. – 1999. – Vol.23. – P.37–43.
25. *Locatelli F.L.* The modality of dialysis treatment: does it influence the response to erythropoietin treatment / Locatelli F.L., del Vecchio // *Nephrol Dial Transplant*. – 2001. – Vol.16. – P.1971-1974.
26. *Macdougall I.* C.E.R.A. corrects anaemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial / Macdougall I., Walker R., Provenzano R. // *Clin. Am. Soc. Nephrol*. – 2008. – Vol.3. – P.337-347.
27. *Moyneur E., Bookhart B., Mody S., Fournier A., Mallet D., Duh M.S.* // Poster presented on the American Occupational Health Conference (AOHC). – 2006. Los Angeles, CA
28. *NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000* / *Am. J. Kidney Dis*. – 2001. – Vol.37. – Suppl. 1. – S.182-238.
29. *J.J.P rez-Ruixo* Between subjects variability in haemoglobin and dose are not associated with the erythropoiesis-stimulating agent used to treat anaemia in dialysis: a meta-analysis / Juan José Pérez-Ruixo, Mercedes Cucala-Ramos, Ester García-Gonzalo, Beatriz Del Val Romero, Valveny N. // *Br J Clin Pharmacol*. – 2013. – Vol.75. – P.15–25
30. *D. Richardson* Clinical factors influencing sensitivity and response to epoetin // *Nephrol Dial Transplant*. – 2002. – Vol.17. – Suppl.1. – P.53–59.
31. *B. Schiller* Costs of managing anemia with erythropoiesis-stimulating agents during hemodialysis: A time and motion study / B.Schiller, S.Doss, E.DE Cock, M.A. DEL Aguila, A. R. Nissenson // *Hemodialysis International*. – 2008. – Vol.12. – P.441–449.
32. *H. Schmid* Cost-effectiveness of continuous erythropoietin receptor activator in anemia Dove Press journal <http://dx.doi.org/10.2147/CEOR.S46930>.
33. *Silverberg D.* Outcomes of anaemia management in renal insufficiency and cardiac disease // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2003. – №18. – Suppl 2. – P.7-12
34. *Sikand H.* Cost analytic model to determine the least costly inpatient erythropoiesis stimulating therapy regimen / Sikand H., Decter A., Greco T. // *Ann. Pharmacother*. – 2008. – Vol.42. – P.16-23.
35. *Sitter T.* Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients / Sitter T., Bergner A, Schiffel H. // *Nephrol Dial Transplant*. – 2000. – Vol.15. – P.1207–1211.
36. *B. V. Stefánsson.* Haraldsson Hemodiafiltration Improves Plasma 25-Hepcidin Levels: A Prospective, Randomized, Blinded, Cross-Over Study Comparing Hemodialysis and Hemodiafiltration / B. V. Stefánsson, M.Abramson, U.Nilsson, B. Haraldsson // *Nephron Extra* 2012. – Vol.2. – P. 55-65.
37. *Stevens P.* Optimizing renal anaemia management - benefits of early referral and treatment // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2005. – №20. – Suppl 8. – P.22-26.
38. *Sulowicz W.* Once-monthly subcutaneous CERA maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted from epoetin one to three times weekly / Sulowicz W., Locatelli F., Ryckelynck J. // *Clin. J.Am. Soc. Nephrol*. – 2007. – Vol. 2. – P.637-646.

39. *Vaslaki L.* On-line haemodiafiltration versus haemodialysis: stable haematocrit with less erythropoietin and improvement of other relevant blood parameters / *Vaslaki L., Major L., Berta K., Karatson A., Misz M.* // *Blood Purif.* – 2006. – Vol.24. – №2. – P.163-173
40. *Ward R.A.* A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study / *Ward R.A., Schmidt B., Hullin J.* // *J Am Soc Nephrol.* – 2000. – Vol.11. – P.2344–2350.
41. *Weiss G.* Anemia of Chronic Disease/ *Weiss G., Goodnough L.T.* // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol.352. – P.1011-23.
42. *Wizemann V., Lotz C., Techert F.* On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study / *Wizemann V., Lotz C., Techert F.* // *Nephrol Dial Transplant.* – 2000. – Vol.15. – Suppl.1. – P.43–48.
43. *W. Yang* Hemoglobin variability and mortality in ESRD. / *W. Yang, R. K. Israni, S. M. Brunelli* // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18, № 12. – P. 3164-3170.

Надійшла до редакції 03.11.2014

Прийнята до друку 28.11.2014

© Сусла О.Б., 2014

УДК 611-018.74-02:616.61-008.64-08:616.61-78-06:616.126-003.84

О. Б. СУСЛА

### АКТИВНІСТЬ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ І ПОШКОДЖЕННЯ ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ ІЗ КАЛЬЦИФІКАЦІЄЮ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ ПРИ ДІАЛІЗ-ЗАЛЕЖНІЙ ХРОНІЧНІЙ ХВОРОБІ НИРОК

O. B. SUSLA

#### ACTIVITY OF CHRONIC INFLAMMATION AND ENDOTHELIAL DAMAGE IN PATIENTS WITH CARDIAC VALVE CALCIFICATION IN DIALYSIS-DEPENDENT CHRONIC KIDNEY DISEASE

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України”, м. Тернопіль, Україна

SHEI “I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University of MPH of Ukraine”, Ternopil, Ukraine

**Ключові слова:** хронічний гемодіаліз, запалення, середні молекули, циркулюючі ендотеліальні клітини, оксид азоту, пошкодження.**Key words:** chronic hemodialysis, inflammation, middle molecules, circulating endothelial cells, nitric oxide, damage.**Резюме.** Целью исследования было определить роль хронического воспаления в механизмах кальцификации клапанов сердца (ККС) у больных, находящихся на хроническом гемодиализе (ГД), путем установления зависимости воспалительных маркеров с клапанной кальцификацией и взаимосвязи последних с показателями повреждения эндотелия.**Методы.** В исследование были включены 94 больных, находящихся на хроническом ГД (мужчины, 52, возраст,  $(46,4 \pm 11,2)$  лет, продолжительность ГД,  $(28,9 \pm 32,4)$  месяцев). Преобладали пациенты с хроническим гломерулонефритом (47,9 %). Все субъекты подвергались эхокардиографическому исследованию для выявления ККС. Интенсивность воспалительного процесса оценивали по сывороточному содержанию фибриногена (ФГ), количеству циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), концентрации С-реактивного белка (СРБ) и средних молекул (СМ). Продукцию оксида азота (НО) изучали по плазменному содержанию нитрит-анионов (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) спектрофотометрическим методом, количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) – в обогащенной тромбоцитами плазме по методике (*Hladovec J. et al., 1978*) в модификации (*Сусла А.Б., Мисула И.Р., 2011*).**Результаты.** У больных с ККС показатели СРБ, ФГ, ЦИК превышали такие у больных без кальцификации на 44,2 ( $p=0,009$ ), 18,4 ( $p<0,001$ ) и 17,2 % ( $p=0,002$ ) соответственно. Динамика СМ при длине волны 254 нм (СМ/254) и 280 нм (СМ/280) имела аналогичную направленность. В группе больных с ККС ( $n=42$ ) впервые установлены корреляционные взаимосвязи между показателями ЦЭК и СРБ ( $R_s=0,42$ ,  $p=0,006$ ), ФГ ( $R_s=0,31$ ,  $p=0,043$ ), ЦИК ( $R_s=0,55$ ,  $p<0,001$ ), СМ/254 ( $R_s=0,36$ ,  $p=0,018$ ), СМ/280 ( $R_s=0,42$ ,  $p=0,005$ ), как и между величинами NO<sub>2</sub><sup>-</sup> и СРБ ( $R_s=-0,55$ ,  $p<0,001$ ), ФГ ( $R_s=-0,41$ ,  $p=0,007$ ), ЦИК ( $R_s=-0,41$ ,  $p=0,008$ ), СМ/254 ( $R_s=-0,38$ ,  $p=0,014$ ), СМ/280 ( $R_s=-0,34$ ,  $p=0,029$ ).**Выводы.** Клапанная кальцификация у ГД-больных сочетается с активацией хронического вос-Сусла Олександр Богданович  
oleksandrususla@rambler.ru