

© Новаківський В. В., 2017

УДК: 616.61-085.38-073.27:616.155.194

**В. НОВАКІВСЬКИЙ**

**ФАРМАКО-ЕКОНОМІЧНІ ПЕРЕВАГИ КОРЕКЦІЇ АНЕМІЇ ТРИВАЛИМ АКТИВАТОРОМ  
РЕЦЕПТОРІВ ЕРИТРОПОЕТИНУ:  
ГЕМОДІАЛІЗ ПРОТИ ГЕМОДІАФІЛЬТРАЦІЇ**

**V. NOVAKIVSKYY**

**PHARMACO-ECONOMIC BENEFITS OF CORRECTION OF ANEMIA WITH CONTINUOUS  
ERYTHROPOIETIN RECEPTOR ACTIVATOR:  
HEMODIALYSIS VS HEMODIAFILTRATION**

*Медичний центр ТОВ «Фрезеніус Медикал Кер Україна» у м. Черкаси  
LLC «Fresenius Medical Care Ukraine» Medical Centre in Cherkasy city*

**Ключові слова:** анемія, гемоглобін, гемодіаліз, гемодіафільтрація, тривалий активатор рецепторів еритропоетину

**Key words:** anemia, hemoglobin, hemodialysis, hemodiafiltration, continuous erythropoiesis receptor activator

**Резюме.** Анемія невід’ємна складова ХХН. Еритропоез стимулюючі лікарські засоби (ЕСЗ) та інші медикаменти, які використовують для її лікування складають значне навантаження на бюджет охорони здоров’я. Використання тривалого активатора рецепторів еритропоетину (ТАРЕ) та конвективних методик може покращити медичні показники та економічні результати.

Метою дослідження було порівняти фармако-економічну ефективність лікування анемії ТАРЕ в динаміці переводу хворих з гемодіалізу (ГД) на гемодіафільтрацію (ГДФ).

Матеріал та методи. Проспективне перехресне дослідження за участю 40 пацієнтів з ХХН V ГД стадії, які лікувались у діалізному центрі ТОВ «Фрезеніус Медикал Кер Україна» у місті Черкаси. Період спостереження склав 2 роки: рік під час лікування ГД і рік – ГДФ.

Результати. Після переведення хворих на лікування ГДФ середня доза ТАРЕ знизилась з 60 мкг до 44 мкг на місяць ( $p = 0,002$ ) і, відповідно вартість лікування з 1500 грн до 1120 на місяць ( $p = 0,002$ ). Достовірно підвищився середній рівень  $Kt/V$  ( $p = 0,04$ ) та альбуміну ( $p = 0,04$ ). Більша кількість хворих досягла цільових результатів гемоглобіну.

Висновки. Порівняння фармако-економічної складової корекції анемії ТАРЕ у перехресному дослідженні продемонструвало достовірні переваги лікування ГДФ у порівнянні з ГД.

**Summary.** Anemia is an integral component of CKD. The prescribing of erythropoiesis stimulating agents (ESA) for the treatment of anemia constitutes a significant burden on health budgets. Using of continuous erythropoietin receptor activator (CERA) and convective techniques can improve health indicators and economic results.

The aim of the study was to evaluate the effects of hemodiafiltration treatment (HDF) on the pharmaco-economic efficiency of anemia treatment in comparison with haemodialysis (HD).

Methods. A prospective cross-sectional study involving 40 patients with CKD stage V who receiving dialysis treatment at the LLC “Fresenius Medical Care Ukraine” Medical center in Cherkasy city. The follow-up period was 2 years. First, data was analyzed while patients received HD over a period of twelve months. Then, the same patients were evaluated during treatment with HDF for at least another twelve months.

**Новаківський Володимир Валерійович**  
vv\_nov@ukr.net

*Result. The average dose of CERA reduced from 60 mg to 44 mg per month ( $p = 0.002$ ) after the transferred of patients to HDF treatment. There were a significantly increased the levels of Kt / V ( $p = 0.04$ ) and serum albumin ( $p = 0.04$ ). A higher number of patients achieved the target hemoglobin results.*

*Conclusions. The comparison of pharmaco-economic component of anemia correction with CERA cross-sectional study demonstrates significant advantages of HDF treatment compared to HD.*

**ВСТУП.** Анемія є клінічно важливою складовою еволюції хронічної хвороби нирок (ХХН), що збільшує ризик серцево-судинних подій, впливає на якість та тривалість життя пацієнтів [4, 16]. Основними причинами розвитку анемії у хворих на ХХН є зниження синтезу еритропоєтину у перитубулярних клітинах проксимальної частини нефрона [8], зниження чутливості рецепторів до еритропоєтину [12], хронічне запалення [10] та залізодефіцит.

Корекція анемії є центральною ланкою лікування хворих на ХХН, основною терапевтичною метою якої є підтримка стабільного рівня гемоглобіну (Hb) [3]. Для лікування анемії традиційно використовувались препарати заліза, вітаміни B12 та/або фолієва кислота, переливання еритроцитарної маси. Впровадження еритропоез стимулюючих лікарських засобів (ЕСЗ) більш ніж два десятиріччя тому, майже повністю витіснило необхідність трансфузій донорської крові. Проте, короткий інтервал дозування ЕСЗ (ін'єкції 1-3 рази на тиждень) епоєтину-альфа і епоєтину бета [11] знижує якість життя пацієнтів і збільшує навантаження на ресурси системи охорони здоров'я. Однією зі стратегій, спрямованих на зменшення перерахованих недоліків ЕСЗ є розробка препаратів тривалої дії [11, 13].

Метоксиполіетиленгліколь-епоєтину бета є тривалим активатором рецепторів еритропоєтину (ТАРЕ) з періодом напіврозпаду близько 130 годин; має нижчу афінність зв'язування з рецептором еритропоєтину і більш низький системний кліренс у порівнянні зі звичайними ЕСЗ [8, 13, 16]. Такі властивості ТАРЕ дозволяють підтримувати стабільний рівень Hb у пацієнтів з ХХН за введення лікарського засобу лише 1 раз на місяць [3, 11, 15].

Проте, лікування анемії залишається складною медичною та економічною проблемою. Основними чинниками, що перешкоджають досягненню цільового рівня Hb у хворих на ХХН є варіабельність індивідуальної відповіді на ЕСЗ, дефіцит заліза, білково-енергетична недостатність, хронічне запалення, гіперпаратиреоз [7] та фактори, пов'язані з технікою діалітичної ниркової замісної терапії (ДНЗТ) [9].

Відомий факт що конвективні діалітичні методи зменшують хронічне запалення і таким чином підвищують біодоступність препаратів заліза та еритропоєтинів [8, 9]. Разом з тим, до цього часу не існує єдиної точки зору щодо впливу онлайн гемодіалізації на фармако-економічні показники лікування анемії у порівнянні з іншими екстракорпоральними методиками [14].

**МЕТОЮ** роботи було проаналізувати фармако-економічну ефективність корекції анемії тривалим активатором рецепторів еритропоєтину в динаміці переведення хворого на ХХН ВД стадії з лікування гемодіалізом на гемодіалізацію.

**МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ.** Проспективне перекресне дослідження за участю 40 пацієнтів з ХХН V ГД стадії, які лікувались у діалітичному центрі ТОВ «Фрезеніус Медикал Кер Україна» у місті Черкаси з 2012 по 2014 роки.

Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Критеріями включення у дослідження були:

- вік  $\geq 18$  років,
- лікування ГД тричі на тиждень з тією ж самою прескрипцією щонайменш 12 тижнів,
- $Kt / V \geq 1,4$
- вихідна концентрація Hb  $\geq 90$  г/л,
- адекватний статус обміну заліза, який визначали за феритину сироватки крові  $\geq 200$  нг/мл, насичення трансферину  $\geq 20\%$ ;
- безперервне підшкірне введення метоксиполіетиленгліколь-епоєтину бета (Мірцера; Hoffmann-La Roche Ltd., Базель, Швейцарія) у підтримуючій дозі принаймні 8 тижнів.

Критерії виключення:

- активні системні захворювання,
- попереднє призначення еритропоез стимулюючих лікарських засобів,
- цироз печінки,
- злоякісні новоутворення,
- анемія, обумовлена хіміотерапією або хірургічним втручанням,
- односторонній діаліз,
- використання тимчасового судинного доступу.

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 діалітичної терапії на момент включення пацієнтів у дослідження (2012 рік) становила  $4,5 \pm 2$  роки.

Розподіл хворих за первинним нозологічним діагнозом представлено на рис.1.



Рис. 1. Розподіл хворих на ХХН V ГД 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).

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<sup>+</sup>-138mmol/l, K<sup>+</sup>-3,0 mmol/l, Ca<sup>++</sup>-1,5 mmol/l, Mg<sup>++</sup>-0,5 mmol/l, Cl<sup>-</sup>-110 mmol/l, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> -32 mmol/l, CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> -6,0 mmol/l, Glukose 1,0 g/l), Granudial AF 83 (Na<sup>+</sup>-138 mmol/l, K<sup>+</sup>-2,0 mmol/l, Ca<sup>++</sup>-1,25 mmol/l, Mg<sup>++</sup>-0,5 mmol/l, Cl<sup>-</sup> 110 mmol/l, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> -32 mmol/l, CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> -6,0 mmol/l, Glukose 1,0 g/l), Granudial AF 11 (Na<sup>+</sup>-140 mmol/l, K<sup>+</sup>-3,0 mmol/l, Ca<sup>++</sup>-1,5 mmol/l, Mg<sup>++</sup>-1,0 mmol/l, Cl<sup>-</sup> - 110 mmol/l, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-32 mmol/l, CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> -6,0 mmol/l). Концентрація кальцію обиралась в залежності від рівня сироваткового інтактного паратгормону (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.).

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 [2].

Метоксиполіетилен гліколь-епоетин бета (Мірцеру, Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцарія) призначали у початковій дозі 0,6 мкг/кг 1 раз на 2 тижні. Призначення лікарського засобу забезпечувалось в адекватно необхідній дозі за рахунок закупівлі діалізним центром. У разі приросту рівня Hb менше 10 г/л за місяць, дозу ТАРЕ збільшували на 50%. За підвищення рівня Hb більше 20 г/л за місяць дозу ТАРЕ зменшували на 50%. У випадку перевищення цільових рівнів Hb, ТАРЕ 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.

Лікування артеріальної гіпертензії проводилось стабільно із застосуванням ІАПФ, БРА, селективних β-блокаторів, блокаторів кальцієвих каналів, карведілола. Лікування мінерально-кісткових порушень проводилось із застосуванням кальційвмісних і кальційневмісних фосфат біндерів, препаратів вітаміна D, паратіреоеідектомії.

Суша вага визначалась та корегувалась клінічно і за допомогою ВСМ монітору 1 раз на 6 тижнів.

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

Кожен діаліз визначали spKt/V за допомогою ОСМ монітора, а також 1 раз на місяць двохпульсовий Kt/V за Daugirdas (DPVW Kt/V), по рівню до- і після діалізу сечовини крові. Щомісячно проводили лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, креатинін, натрій, калій, іонізований кальцій, фосфат. 1 раз а 3 місяці визначали рівень в крові іПТГ, С-реактивного протеїну (СРП), показники обміну заліза: рівень сироваткового феритину та відсоток насичення трансферину залізом.

Лабораторні дослідження проводили за договором у медичній лабораторії «Сінево». Усі показники із зазначеною періодичністю визначали про-

тягом року кожного з періодів та розраховували їх середні значення.

Витрати на корекцію анемії ТАРЕ були розраховані для кожного пацієнта окремо, після досягнення цільового рівня Нб (підтримуюча фаза лікування), на протязі року кожного з періодів дослідження.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено на персональному комп'ютері за допомогою програми «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 порівняльного аналізу застосовували непараметричний (U-критерій) Манна-Уїтні. Відмінність частот у групах парних спостережень порівнювали за допомогою критерію  $\chi^2$  МакНемару [].

**РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Порівняльна характеристика основних клініко-лабораторних показників хворих на ХХН ВД стадії залежно від виду ДНЗТ продемонстровано у таблиці 1.

Таблиця 1

**Порівняльна характеристика основних клініко-лабораторних показників хворих на ХХН ВД стадії залежно від виду ДНЗТ**

Показники	Хворі на ХХН ВД		p
	ГД	ГДФ	
DPVV Kt/V	1,54 ± 0,22	1,64 ± 0,28	0,04
Нб (г/л)	111,5 ± 12,5	114,6 ± 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 ± 2,99	42,84 ± 3,1	0,04
Uг 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.1, переведення хворих з лікування ГД на ГДФ достовірно знизило щомісячну

підтримуючу дозу ТАРЕ і, відповідно, вартість лікування (рис. 2, 3).

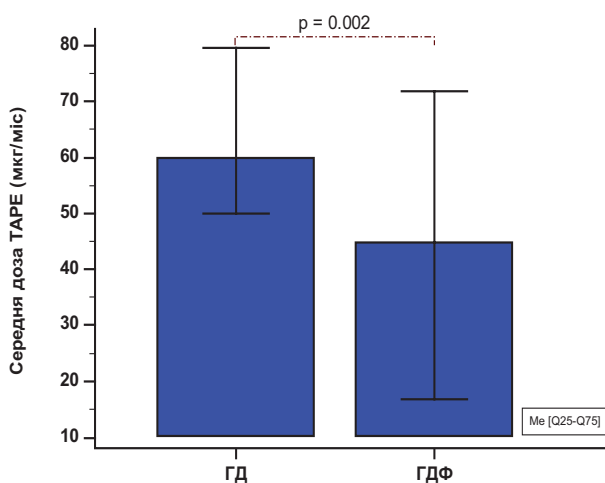


Рис. 2. Середня підтримуюча доза ТАРЕ в динаміці переведення хворих на ХХН ВД стадії з лікування ГД на ГДФ (мкг/міс).

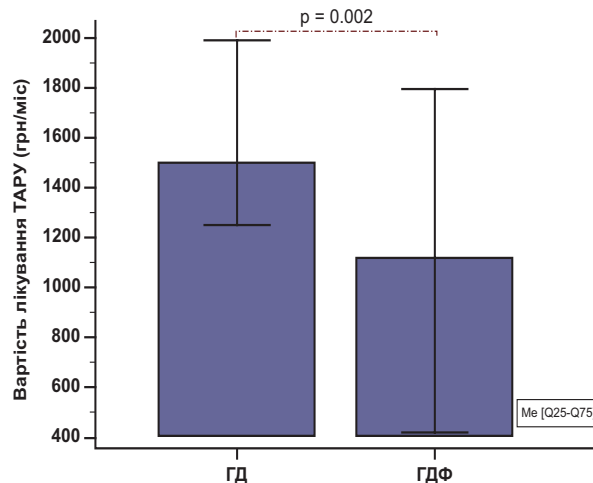


Рис. 3. Середня вартість лікування ТАРЕ (грн/міс).

Крім того, лікування ГДФ достовірно підви-

щило рівні DPVV Kt/V та альбуміну крові (див. табл. 1). Решта клініко-лабораторних показників залишились незмінними.

Окрім рівня Hb та феритину крові, доза ТАРЕ була негативно асоційована з додіалізними рівнями сечовини (рис. 4) та фосфору крові (рис. 5) саме

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

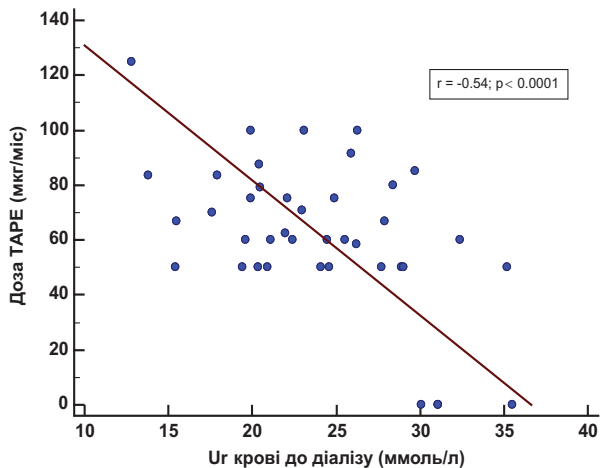


Рис. 4. Кореляційний зв'язок середньої місячної дози ТАРЕ з додіалізними рівнями сечовини крові під час лікування ГД.

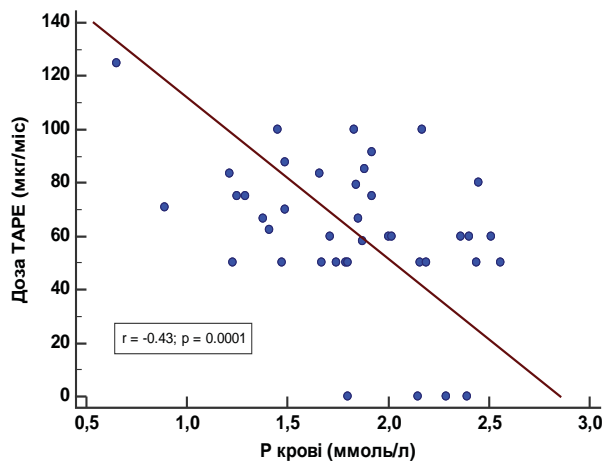


Рис. 5. Кореляційний зв'язок середньої місячної дози ТАРЕ з рівнем фосфору крові хворих на ХХН ВД стадії під час лікування ГД.

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

**ВИСНОВКИ.** 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 ВД стадії потребували достовірно нижчої дози ТАРЕ і, відповідно, меншої вартості лікування.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиасфера, 2003. – 312 с.
2. Лікування хворих на з хронічну хворобу нирок V ГД стадії. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах та уніфіковані клінічні протоколи. – К.: «Поліграф плюс», 2016. – 228 с.
3. Aggarwal H. K. Efficacy and safety of continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A) in patients of chronic renal failure with anemia / Aggarwal H. K., Jain D., Verma K. // Int. J Pharm Pharm Sci. – 2011. – V. 3. – P. 292-297.
4. Carole Ayav. Competing risk of death and end-stage renal disease in incident chronic kidney disease (stages 3 to 5): the EPIRAN community-based study / Carole Ayav, Jean-Baptiste Beuscart, Serge Briançon, Alain Duhamel, Luc Frimat, [et al.] // BMC Nephrol. – 2016. – V. 17. – P. 174.

5. Charalampos Loutradis. Diabetes mellitus increases the prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease: A nested case-control study / Charalampos Loutradis, Alexandra Skodra, Panagiotis Georgianos, Panagiota Tolika [et al] // World J Nephrol. – 2016. – V. 6; 5(4). – P. 358-366.
6. Krick G. On-Line Hemodiafiltration The Journey and the Vision / G.Krick, C.Ronco // Contributions to Nephrology – KARGER, 2011. – V.175.
7. Locatelli F. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement / Locatelli F., Barany P., Covic A., De Francisco A., [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2013. – V. 28. – P. 1346-1359.
8. Locatelli F. Erythropoiesis-stimulating agents in renal medicine / Locatelli F., Del Vecchio L. // Oncologist. – 2011. – V. 16 (Suppl 3). – P. 19-24.
9. Locatelli F. Management of anaemia by convective treatments / Locatelli F., Manzoni C., Del Vecchio L., [et al.] // Contrib Nephrol, Basel Karger. – 2011. –V. 168. – P. 162-172.
10. Locatelli F. Predictors of haemoglobin levels and resistance to erythropoiesis-stimulating agents in patients treated with low-flux haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration: results of a multicentre randomized and controlled trial / Locatelli F., Altieri P., Andrulli S., [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2012. – V. 27(9). – P. 3594-3600.
11. Macdougall I. C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous contin-



- uous erythropoietin receptor activator (CERA) in patients with chronic kidney disease / Macdougall I. C., Robson R., Opatrna S., Liogier X., Pannier A., [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2006. – V. 1. – P. 1211-1215.
12. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. / *AJKD.* – 2012. – V. 60. – P. 850-886.
13. Ohashi N. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for anemia with chronic kidney disease / Ohashi N., Sakao Y., Yasuda H., Kato A., Fujigaki Y. // *Int J Nephrol Renov Dis.* – 2012. – V. 5. – P. 53-60.
14. Panichi V. Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCAVID study / Panichi V., Rosati A., Bigazzi R., [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2011. – V. 26. – P. 2641-2648.
15. Roche. Mircera (methoxy polyethylene glycol-epoetin beta) – Product Information, 2011.
16. Sang-Ryol Ryu. The Prevalence and Management of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients: Result from the Korea N Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD) / Sang-Ryol Ryu, Sue K. Park, Ji Yong Jung, [et al.] // *J Korean Med Sci.* – 2017. – V. 32(2). – P. 249-256.

Надійшла до редакції 27.01.2017

Прийнята до друку 03.03.2017