



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research Article

N. Stepanova¹, V. Novakivskyy², L. Snisar¹, M. Kutsenko¹

doi: 10.31450/ukrjnd.1(61).2019.04

Anemia and the use of antihypertensive medications in hemodialysis patients: multicenter retrospective observational study

¹State Institute «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

²LLC “Fresenius Medical Care Ukraine” Medical Centre, Cherkasy, Ukraine

Citation:

N. Stepanova, V. Novakivskyy, L. Snisar. Anemia and the use of antihypertensive medications in hemodialysis patients: multicenter retrospective observational study. Ukr J Nephrol Dial. 2019;1(61):29-38. doi: 10.31450/ukrjnd.1(61).2019.04

Abstract. *We hypothesized that the use of antihypertensive medications in patients treated by hemodialysis (HD) may interfere with the activity of erythropoietin and leads to an increase in the dose of erythropoiesis stimulating agents (ESAs).*

The aim of our study was to analyze the impact of antihypertensive medications on the effectiveness of anemia treatment.

Methods. *We conducted a multicenter retrospective observational study. The archival medical data from 379 patients treated by HD or hemodiafiltration (HDF) were used. The medical records of 142 patients were excluded from the study. The study group consisted of 237 patients: 108 (45.6%) women and 129 (54.4%) men, with an average age of 54 [41-62.5] years.*

Results. *The analysis of the mean hemoglobin (Hb) stratified by the administration of antihypertensive medications in the dynamics of dialysis treatment demonstrated a significant impact of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors ($F = 3.97$; $p = 0.048$) and amlodipine ($F = 6.9$; $p = 0.01$) on the effectiveness of anemia correction. The significant effect of amlodipine on the need to increase the dosage of iron-containing medications ($OR = 3.9$; 95% $CI (1.27-12.06)$, $p = 0.002$; $RR = 1.9$ 95% $CI (1.27-2.9)$ and continuous erythropoietin receptor activator (CERA) ($OR = 5.2$, 95% $CI (1.2-24.4)$, $p = 0.03$; $RR = 1.3$ 95% $CI (1, 08-1.6)$, $p = 0.006$) was showed by logistic regression analysis. The increased risk of failure to achieve of the target Hb level in HD patients received amlodipine was confirmed by Cox regression model ($HR = 2.7$ (95% $CI 1.5-4.7$)).*

Conclusions: *The results of our study demonstrated a significant increase in the frequency of appointment and amount of anti-anemia therapy in HD patients when amlodipine is co-administered. Follow-up studies to determine the effect of amlodipine mechanism for anemia will avoid unreasonable prescriptions for the treatment of HD patients.*

Key words: anemia, antihypertensive medications, hemodialysis.

Article history:

Received December 19, 2018

Received in revised form

January 17, 2019

Accepted February 04, 2019

Conflict of interest statement: the authors declared no competing interests.

© N. Stepanova, V. Novakivskyy, L. Snisar, 2019. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Volodymyr Novakivskyy: vv_nov@ukr.net



© Степанова Н. М., Новаківський В. В., Снісар Л. М., Куценко М. В., 2019

УДК: 616.61-085.38-073.27:616.155.194]-08

Н. Степанова¹, В. Новаківський², Л. Снісар¹, М. Куценко¹

Анемія та застосування антигіпертензивних лікарських засобів у хворих на хронічну хворобу нирок V Д стадії, які лікуються гемодіалізом: багатоцентрове ретроспективне обсерваційне дослідження

¹ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

²Медичний центр ТОВ «Фрезеніус Медикал Кер Україна» у м. Черкаси

Резюме. Ми припустили, що застосування антигіпертензивних лікарських засобів (АГЛЗ) у пацієнтів, які лікуються методом гемодіалізу (ГД) може перешкоджати активності еритропоєтину та призводити до необхідності підвищення дози еритропоєзу стимулюючих лікарських засобів.

Метою нашої роботи було проаналізувати вплив застосування АГЛЗ на ефективність лікування анемії.

Пацієнти та методи. Нами проведено багатоцентрове ретроспективне обсерваційне дослідження із залученням архівних медичних даних 379 пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) V Д стадії, які лікувались методами гемодіалізу (ГД) або гемодіафільтрації (ГДФ). Медична документація 142 пацієнтів була виключена з дослідження. Досліджувана група складала 237 хворих, серед яких було 108 (45,6%) жінок та 129 (54,4%) чоловіків, з середнім віком 54 [41-62,5] років.

Результати. Аналіз середнього рівня гемоглобіну (Hb), стратифікованого за прийомом АГЛЗ в динаміці лікування ГД продемонстрував достовірний вплив прийому інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) ($F = 3,97$; $p = 0,048$) та амлодипіну ($F = 6,9$; $p = 0,01$) на ефективність корекції анемії. Логістичний регресійний аналіз продемонстрував достовірний вплив амлодипіну на необхідність збільшення дози залізовмісних лікарських засобів ($OR = 3,9$; 95% CI (1,27-12,06), $p = 0,002$. $RR = 1,9$ 95% CI (1,27-2,9) та тривалого активатора рецепторів еритропоєтину (ТАРЕ) ($OR = 5,2$; 95% CI (1,2-24,4), $p = 0,03$. $RR = 1,3$ 95% CI (1,08-1,6), $p = 0,006$). Аналіз пропорційних ризиків Коксу підтвердив підвищення ризику недосягнення цільового рівня Hb у ГД-пацієнтів, які отримували амлодипін: $HR = 2,7$ (95% CI 1,5; 4,7).

Висновки. Результати нашого дослідження демонструють вірогідне збільшення частоти призначення та об'єму антианемічної терапії у ГД-пацієнтів за одночасного застосування амлодипіну. Подальші дослідження, присвячені визначенню механізму впливу амлодипіну на анемію, дозволять уникнути необґрунтованих призначень у лікуванні ГД-хворих.

Ключові слова: анемія, антигіпертензивні лікарські засоби, гемодіаліз.

Вступ. Анемія є клінічно важливою складовою еволюції хронічної хвороби нирок (ХХН). Починаючи з 1989 р. для лікування анемії у хворих на ХХН застосовуються еритропоєзстимулюючі лікарські засоби (ЕСЗ) [1], які підвищують рівень гемоглобіну (Hb), знижують потребу у переливанні крові та покращують якість життя пацієнтів [2].

Разом з тим, приблизно 5–10% хворих на ХХН демонструють резистентність до ЕСЗ, що визначається як використання більш ніж 300 МО/кг/тиждень епоєтину або 1,5 мкг/кг/тиждень дарбепоєтину альфа для досягнення та/або підтримки цільового рівня Hb [3, 4].

Згідно даних Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок в Україні у 2017 році 8904 пацієнтів лікувались методами ниркової замісної те-

рапії, з них 4961 пацієнт лікувались методом гемодіалізу (ГД) та 1798 пацієнтів – методом немодіафільтрації (ГДФ) [5]. Рівень Hb нижче цільового значення зафіксовано у 51,7% ГД хворих та 40,5% хворих, які лікувались методом ГДФ. Частота резистентності до ЕСЗ в Україні у 2017 р. складала за даними Національного реєстру 0,5% у пацієнтів, які лікувались ГД та 0,4% у пацієнтів, які лікувались ГДФ [5].

Найпоширенішими причинами низької чутливості до ЕСЗ є абсолютний або функціональний дефіцит заліза, запалення та невідповідальність пацієнта [6]. До інших встановлених причини резистентності до ЕСЗ належать неадекватний діаліз, гіперпаратиреоз, дефіцит поживних речовин (зокрема, вітаміну B12, фолатів, вітаміну С, карнітину), перевантаження алюмінієм, парціальна червоноклітинна аплазія, первинні порушення кісткового мозку, застосування міелосупресивних засобів, гемоглобінопатії, гемоліз і гіперспленізм [3, 6, 7]. Застосування деяких антигіпертензивних лікарських засобів (АГЛЗ), зокрема блокаторів ренін-ангіотензинової системи, може сприяти розвитку анемії та бути причиною неадекватної відповіді на ЕСЗ [7-18].

Володимир Валерійович Новаківський

vv_nov@ukr.net

Враховуючи широке використання АГЛЗ у хворих на ХХН, важливим є вивчення можливого впливу різних груп АГЛЗ на перебіг анемії та ефективність її лікування.

Метою нашої роботи було проаналізувати вплив застосування АГЛЗ на ефективність лікування анемії.

Пацієнти та методи. Нами проведено багатоцентрове ретроспективне обсерваційне дослідження із залученням архівних медичних даних 379 пацієнтів з ХХН V Д стадії, які лікувались методами гемодіалізу (ГД) або гемодіафільтрації (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 2013 по 2017 роки.

Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Усі пацієнти надали письмову інформаційну згоду на участь у дослідженні.

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 метоксиполіетиленгліколь-епоетину бета (Мірцера; Hoffmann-La Roche Ltd., Базель, Швейцарія) 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 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 складала 237 хворих, які повністю відповідали критеріям включення / виключення (рис. 1).



Рис. 1. Діаграма ретроспективного дослідження.

ГД та ГДФ проводили на апаратах 4008S та 5008S з використанням діалізаторів FX classix (FX 50, FX 60, FX80 Fresenius, Німеччина) і бікарбо-

натного діалізуючого розчину. Швидкість потоку крові становила 300-400 мл/хв., швидкість потоку діалізату – 500-800 мл/хв., обидві швидкості під-

тримували 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⁺-138 mmol/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 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.).

За цільовий рівень артеріального тиску (АТ) приймали середній АТ $\leq 135 / 85$ мм. рт. ст. вранці і ввечері протягом 6 недіалізних днів у двотижневий період [19]. Лікування артеріальної гіпертензії проводилось стабільно із застосуванням ІАПФ, селективних β -блокаторів, блокаторів кальцієвих каналів, карведілола.

За цільовий рівень вважали Hb 110-120 г/л, анемію діагностували за рівня Hb < 110 г/л [20]. 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 [21]. Метоксиполіетилен гліколь-епоетин бета (Мірцеру, Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцарія) 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 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 мінерально-кісткових порушень проводилось із застосуванням кальційвмісних і кальційневмісних фосфат біндерів, препаратів вітаміну D, паратиреоїдектомії.

Суша вага визначалась та корегувалась клінічно і за допомогою ВСМ монітору 1 раз на 12 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 двофазний Kt/V за Daugirdas (DPVV Kt/V). 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 проводились за договором у медичній лабораторії «Сінево» та у клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Усі показники із зазначеною періодичністю визначали протягом року та розраховували їх середні значення.

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 χ^2 МакНемару.

Аналіз розподілу рівня Hb залежно від застосованих АГЛЗ в динаміці лікування ГД здійснювали за методом Кохрана-Мантела-Гензеля. Відносний ризик (RR) та 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 ризику (HR) недосягнення цільового рівня Hb на фоні застосування адекватної антианемічної терапії. Порівняння оцінювали за допомогою лог-рангового критерію.

Результати. Серед залучених 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. Тривалість діалітичної терапії на момент включення у дослідження склала 81 [46-111,5] місяців. Розподіл включених у дослідження пацієнтів за нозологічною основою ХХН VД стадії продемонстрований на рис. 2.



Рис. 2. Розподіл включених у дослідження пацієнтів за нозологічною основою ХХН ВД стадії.

Демографічну та клінічну характеристику включених у дослідження пацієнтів подано у таблиці 1.

Таблиця 1

Демографічна та клінічна характеристика включених у 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	24,2 [21,8-26,6]
Суша 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]
Нв (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 (кмоль/л)	777 [622-909]
Уг до діалізу (ммоль/л)	143 [133-153]
Уг 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

Скорочення: АТ – артеріальний тиск, Са – кальцій, Сг – креатинін, eKt/V – доза діалізу, Нв – гемоглобін, К – калій, iПТГ – інтактний паратгормон, Р – фосфор, СРП – С-реактивний протеїн, ТАРЕ – тривалий активатор рецепторів еритропоєтину,

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. 2).

Таблиця 2

Частотний аналіз застосування АГЛЗ залежно від рівня Нб ГД-пацієнтів

АГЛЗ	ГД-пацієнти		χ^2	p
	Нб ≥ 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 при-

йому ІАПФ ($F = 3,97$; $p = 0,048$) та амлодипіну ($F = 6,9$; $p = 0,01$) на ефективність корекції анемії (рис. 3, 4).

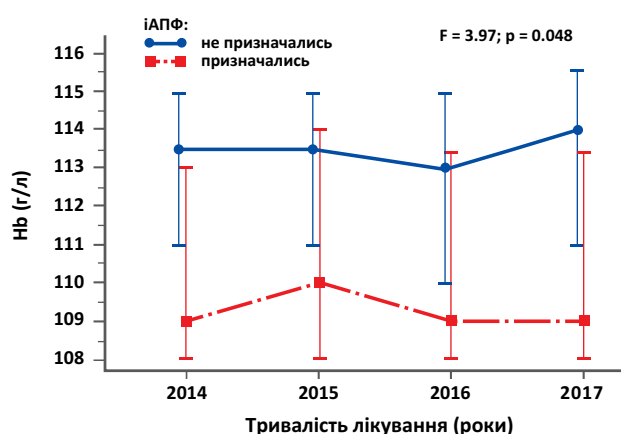


Рис. 3. Середня річна варіабельність Нб залежно від прийому ІАПФ (метод Кохрана-Мантела-Гензеля).

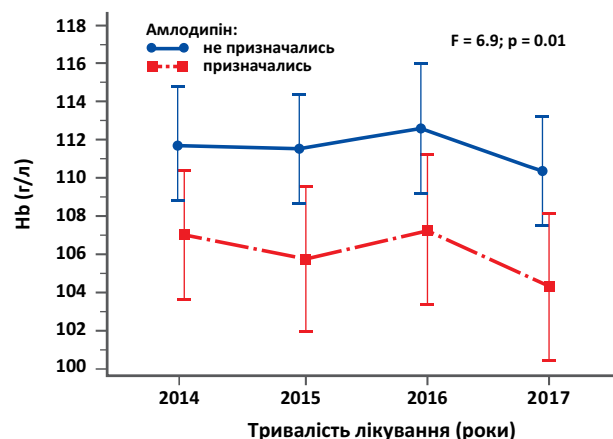


Рис. 4. Середня річна варіабельність Нб залежно від прийому амлодипіну (метод Кохрана-Мантела-Гензеля).

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 карведілолом,

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 Нб та меншу частоту застосування залізо-

вмісних лікарських засобів у пацієнтів III групи значено найвищі дози застосованих антианемічних (табл. 3). У пацієнтів, які приймали амлодипін ви- них лікарських засобів.

Таблиця 3

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 Hb, 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

Незважаючи на статистично значуще зниження рівня Hb у ГД-хворих I 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 ± 0,57; Wald = 5,7; 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 багатофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Коксу нами підтверджено достовірний вплив амлодипіну на рівень Hb ГД-пацієнтів ($\chi^2 = 12,7$; p = 0,0004) (рис. 5).

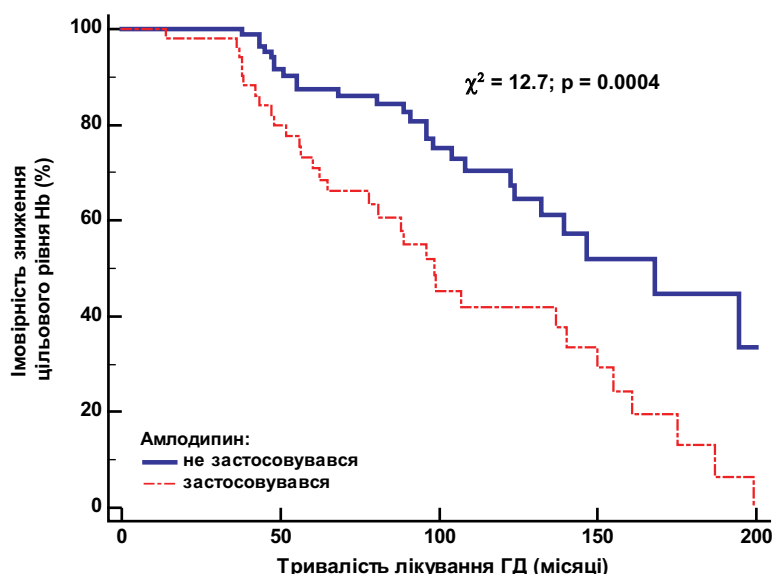


Рис. 5. Імовірність зниження цільового рівня Hb у ГД-пацієнтів залежно від прийому амлодипіну.

Відношення ризику недосягнення цільового рівня Hb у ГД-пацієнтів, які отримували амлодипін є у 2,7 рази вищим, ніж за прийому інших АГЛЗ: HR = 2,7 (95% CI 1,5; 4,7).

Обговорення. Серед чисельних причини розвитку анемії у ГД-пацієнтів можна виділити декілька основних механізмів: постійна крововтрата, недостатнє виробництво еритроцитів та / або їх надмірне руйнування, гіпергідратація та, відповідно, гемодилуція [6].

ІАПФ та/або БРА, також, часто розглядаються у контексті анемії серед діалізної популяції пацієнтів [6, 8, 22, 23]. Вперше вплив інгібування ренін ангіотензинової системи (РАС) на еритропоез було запропоновано у 1980-х роках клінічним спостереженням Н Hirakata зі співавторами, які продемонстрували, що застосування ІАПФ було асоційовано з прогресуванням анемії у пацієнтів з АГ [10]. З того часу, зв'язок між інгібуванням РАС та порушенням еритропоезу продемонстровано чисельними повідомленнями [6, 11, 22, 23]. Доведено, що інгібування РАС пригнічує еритропоез шляхом зниження доступності ангіотензину II, який є фактором росту еритроцитів [12]. Z. Kiss та співавтори продемонстрували, що фармакологічне інгібування АПФ змінювало поліморфізм його I/D та D/D генів, що призводило до підвищення резистентності до еритропоетину [13]. Іншим потенційним фактором пригнічення еритропоезу ІАПФ вважається зменшення циркулюючого інсуліноподібного фактору росту 1 [6].

Тим не менш, клінічні результати щодо впливу застосування ІАПФ у діалізній популяції хворих залишаються суперечливими. Так, P Saudan [14] та A Riccoli [15] у своїх дослідженнях не продемонстрували жодного впливу ІАПФ на еритропоез у пацієнтів з ХХН, тоді як інші дослідники свідчать про зворотнє [16, 17].

Результати нашого багатоцентрового ретроспективного дослідження, також, демонструють суперечливі результати. Нами визначено, що у разі їх застосування спостерігається достовірно нижча концентрація Hb 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. Амлодипін – блокатор кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду III генерації, механізм дії якого зумовлений селективною блокадою трансмембранного іонно-

го потоку у повільних кальцієвих каналах L-типу, тобто зменшенням надходження Ca²⁺ до клітини [18]. У той же час зміна рівню внутрішньоклітинного кальцію еритропоетином є одним з механізмів контролю проліферації та диференціації клітин-попередників еритроїдів [24], що може бути одним з пояснень отриманих нами результатів.

У сучасній науковій літературі існує єдине повідомлення щодо негативного впливу застосування БКК на анемію. М А Cikriksioglu [18] зі співавторами продемонстрували, що у ГД-пацієнтів які отримували БКК спостерігався нижчий рівень Hb. Теоретичним обґрунтуванням цих результатів були дані щодо дозозалежного збільшення внутрішньоклітинного вільного Ca²⁺ в еритроблестах людини, яке залежить від позаклітинного Ca²⁺ та блокується високими дозами БКК [25, 26]. Адаже низький вміст внутрішньоклітинного кальцію призводить до порушення диференціювання та дозрівання еритробластів [25, 26].

Ying Zhang [27] та співавтори експериментально показали антагоністичні щодо заліза властивості БКК, які знижували аномальну експресію білка α 1C в вольтаж-залежних кальцієвих каналах L-типу та зменшували експресію двохвалентного транспортера металів (DMT-1) в печінці мишей. В культурі зірчастих клітин печінки, переважаних залізом, БКК зменшували депонування заліза, пригнічували проліферацію, індуковали апоптоз та підвищували експресію матричної металопротеїнази-13 (MMP-13) та тканинного інгібітору металопротеїнази-1 (TIMP-1) [27]. Крім того, серед усіх БКК саме амлодипін демонструє свою ефективність у зниженні навантаження залізом у пацієнтів з таласемією [24]. Fernandes J [24] 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 [24].

За результатами нашого дослідження феритин сироватки ГД-пацієнтів, які приймали амлодипін, хоча і мав тенденцію до зниження, але вірогідно не відрізнявся від інших груп, що може бути обумовлено невеликою вибіркою хворих.

Наше дослідження має певні обмеження. По-перше, ми не аналізували вплив інших фармакологічних та нефармакологічних факторів на рівень Hb. По-друге, через відсутність даних, це дослідження не включало витрати на антианемічні лікарські засоби. Крім того, наше дослідження не враховує відмінностей, які можуть існувати між діалізними центрами щодо забезпечення антианемічними лікарськими засобами та підходами до лікування. Незважаючи на обмеження, отримані

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

Висновки. Результати нашого дослідження демонструють вірогідне збільшення частоти призначення та об'єму антианемічної терапії у ГД-пацієнтів за одночасного застосування амлодипіну. Подальші дослідження, присвячені визначенню механізму впливу амлодипіну на анемію, дозволять уникнути необґрунтованих призначень у лікуванні ГД-хворих.

Література (References):

1. *Kalantar-Zadeh K.* History of Erythropoiesis-Stimulating Agents, the Development of Biosimilars, and the Future of Anemia Treatment in Nephrology. *Am J Nephrol.* 2017;45:235-247. doi: 10.1159/000455387.
2. KDIGO: KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2012;2: 279–335. doi:10.1038/kisup.2012.44.
3. *Ogawa T, Nitta K.* Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness in end-stage renal disease patients. *Contrib Nephrol.* 2015;185:76-86. doi: 10.1159/000380972.
4. *Locatelli F, Aljama P, Brny P. et al.* Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19 Suppl 2:32-36.
5. *Kolesnyk MO,* hol. redaktor. Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta patiientiv z hostrym poshkodzhenniam nyrok: 2017 rik / uklad. NI Kozliuk, SS Nikolaienko, OO Razvazhaieva; Derzhavna ustanova «Instytut nefrolohii NAMN Ukrainy». Kyiv, 2018.183 s. [In Ukrainian].
6. *Sica DA, Mannino R.* Antihypertensive Medications and Anemia. *The Journal of Clinical Hypertension.* 2007;9:723-727. doi:10.1111/j.1524-6175.2007.06296.x
7. *Johnson DW, Pollock CA, Macdougall IC.* Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness. *Nephrology (Carlton).* 2007;12(4):321-30. doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00810.x.
8. *Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Chiasakul T, Korpaisarn S, Erickson SB.* Renin-angiotensin system inhibitors linked to anemia: a systematic review and meta-analysis. *QJM.* 2015;108(11):879-84. doi: 10.1093/qjmed/hcv049.
9. *Inoue AI, Babazono T, Iwamoto Y.* Effects of the Renin-Angiotensin system blockade on hemoglobin levels in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease. *Am J Hypertens.* 2008;21(3):317-22. doi: 10.1038/ajh.2007.53.
10. *Hirakata H, Onoyama K, Iseki K, Kumagai H, Fujimi S, Omae T.* Worsening of anemia induced by long-term use of captopril in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 1984;4(6):355-60. doi: 10.1159/000166851
11. *Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, Gilbertson DT, Collins AJ, Yusuf S, et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(3):391–9. doi:10.1016/j.jacc.2004.10.038
12. *Azizi M, Rousseau A, Ezan E, et al.* Acute angiotensin-converting enzyme inhibition increases the plasma level of the natural stem cell regulator N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline. *J Clin Invest.* 1996;97(3):839-44. doi: 10.1172/JCI118484
13. *Kiss Z, Ambrus C, Kulcs r I, Szegedi J, Kiss I.* Effect of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and angiotensin-converting enzyme inhibition on erythropoiesis in patients on haemodialysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015 Dec;16(4):1021-7. doi: 10.1177/1470320314535276.
14. *Saudan P, Halabi G, Perneger T, Wasserfallen JB, Wauters JP, Martin PY.* ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers in dialysed patients and erythropoietin resistance. *J Nephrol.* 2006 Jan-Feb;19(1):91-6.
15. *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.
16. *Qureshi IZ, Abid K, Ambreen F, Qureshi AL.* Angiotensin converting enzyme inhibitors impair recombinant human erythropoietin induced erythropoiesis in patients with chronic renal failure. *Saudi Med J.* 2007 Feb;28(2):193-6.
17. *Whl 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. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00802.x

18. *Cikrikcioglu MA, Karatoprak C, Cakirca M, Kiskac M, Zorlu M, Cetin G, 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.
19. *Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, de Leeuw P, Ferro C, et al.* Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *J Hypertens.* 2017 Apr;35(4):657-676. doi: 10.1097/HJH.0000000000001283.
20. *Icardi A, Paoletti E, De Nicola L, Mazzafferro S, Russo R, Cozzolino M.* Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Jul;28(7):1672-9. doi: 10.1093/ndt/gft021.
21. Likuvannia khvorykh na z khronichnu khvorobu nyrok V HD stadii. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh ta unifikovani klinichni protokoly. — K. : «Polihraf plius», 2016. — 228 s. [In Ukrainian].
22. *Schneider A, Schneider MP, Scharnagl H, Jardine AG, Wanner C, Drechsler C.* Predicting erythropoietin resistance in hemodialysis patients with type 2 diabetes. *BMC Nephrol.* 2013;14:67. doi:10.1186/1471-2369-14-67
23. *Samavat S, Nafar M, Khoshdel A, Alipour-Abedi B.* Factors Contributing to Erythropoietin Hyporesponsiveness Among Hemodialysis PSamavat Satients: A Cross-Sectional Multicenter Study, *Nephro-Urol Mon.* 2017 ; 9(3):e45003. doi: 10.5812/numonthly.45003.
24. *Fernandes JL, Sampaio EF, Fertrin K, Coelho OR, Loggeto S, Piga A, et al.* Amlodipine reduces cardiac iron overload in patients with thalassemia major: a pilot trial. *Am J Med.* 2013 Sep;126(9):834-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.05.002. doi: 10.1111/ejh.12977
25. *Bogdanova A, Makhro A, Wang J, Lipp P, Kaestner L.* Calcium in red blood cells—a perilous balance. *Int J Mol Sci.* 2013;14(5):9848-72. Published 2013 May 8. doi:10.3390/ijms14059848.
26. *Joseph Y. Cheung, Xue-Qian Zhang, Krister Bokvist, Douglas L. Tillotson, Barbara A. Miller* Modulation of Calcium Channels in Human Erythroblasts by Erythropoietin. *Blood Jan* 1997, 89 (1) 92-100.
27. *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 Jun 15;301:50-60. doi: 10.1016/j.taap.2016.04.008.