

Дозозалежний вплив тривалого активатора рецепторів еритропоєтину на вегетативну регуляцію серцевої діяльності та кардіоваскулярні події у хворих, які лікуються методом гемодіафільтрації

Н. М. Степанова*^{1,A,C,D,E}, М. О. Колесник^{1,F}, В. В. Новаківський^{2,B,C,D}, О. М. Лобода^{1,B},
Л. М. Снісар^{1,B}, І. М. Шіфріс^{1,B}

¹ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України», м. Київ, ²Медичний центр ТОВ «Фрезеніус Медикал Кер Україна», м. Черкаси

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

ниркова замісна терапія, гемодіафільтрація, анемія, серцевих скорочень частота, серцево-судинні хвороби.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 346–354

DOI:
10.14739/2310-1210.2019.3.169112

*E-mail:
nmstep@ukr.net

Ключевые слова:

почечная заместительная терапия, гемодиализация, анемия, сердечных сокращений частота, кардиоваскулярные болезни.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 346–354

Key words:

renal replacement therapy, hemodiafiltration, anemia, heart rate, cardiovascular diseases.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (3), 346–354

Мета роботи – визначити вплив тривалого активатора рецепторів еритропоєтину (ТАРЕ) на вегетативну регуляцію серцевої діяльності та кардіоваскулярні події у хворих, які лікуються гемодіафільтрацією (ГДФ).

Матеріали та методи. Виконали проспективне обсерваційне багатоцентрове дослідження за участю 105 хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) V Д, які отримували лікування методом ГДФ. Пацієнтів поділили на 2 групи: які отримували ТАРЕ як мінімум 6 місяців та які не отримували ТАРЕ мінімум 6 місяців. Період спостереження – 3 роки.

Результати. За результатами дослідження визначено: пацієнти, які отримували ТАРЕ, мали більшу дозозалежну активність симпатичної ланки вегетативної нервової системи. Чим вищим було переважання парасимпатичної ланки, тим нижчою була доза ТАРЕ. Відношення шансів розвитку нефатальних кардіоваскулярних подій у 37 разів вище у разі застосування ТАРЕ 125 мкг/міс. і більше ($\chi^2 = 32,2$; $p < 0,0001$).

Висновки. Застосування ТАРЕ у ГДФ-пацієнтів у дозі ≥ 125 мкг/міс. протягом 3 років підвищує кардіоваскулярний ризик у 10 разів. Індивідуалізований підхід до застосування мінімальних доз ТАРЕ для досягнення та підтримання цільового рівня гемоглобіну суттєво знизить ризик розвитку нефатальних кардіоваскулярних ускладнень у хворих на ХХН V: ГДФ.

Дозозависимое влияние активатора рецепторов эритропоэтина длительного действия на вегетативную регуляцию сердечной деятельности и кардиоваскулярные события у больных, которые лечатся методом гемодиализации

Н. М. Степанова, Н. А. Колесник, В. В. Новаковский, Е. Н. Лобода, Л. Н. Снисарь, И. М. Шифрис

Цель работы – определить влияние активатора рецепторов эритропоэтина длительного действия (CERA) на вегетативную регуляцию сердечной деятельности и кардиоваскулярные события у больных, которые лечатся методом гемодиализации (ГДФ).

Материалы и методы. Проведено проспективное обсервационное многоцентровое исследование с участием 105 пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) V Д, которые лечатся методом ГДФ. Пациенты разделены на 2 группы: 1 группа получала CERA как минимум 6 месяцев до включения в исследование, 2 группа не получала CERA минимум 6 месяцев. Период наблюдения составил 3 года.

Результаты. В результате исследования установлено: пациенты, получавшие CERA, имели большую активность симпатического звена вегетативной нервной системы. Чем большим было преобладание парасимпатического звена, тем ниже была доза CERA. У ГДФ-пациентов, которые получали CERA в дозе 125 мкг/мес. и более, отношение шансов развития нефатальных кардиоваскулярных событий было в 37 раз большим ($\chi^2 = 32,2$; $p < 0,0001$).

Выводы. Использование CERA у ГДФ-пациентов в дозе ≥ 125 мкг/мес. на протяжении 3 лет повышает кардиоваскулярный риск в 10 раз. Индивидуализированный подход к использованию минимальных доз CERA для достижения и поддержки целевого уровня гемоглобина существенно снизит риск развития нефатальных кардиоваскулярных осложнений у больных ХБП V: ГДФ.

Dose-dependent effect of continuous erythropoietin receptor activator on cardiac autonomic nervous activity and cardiovascular events in patients treated with online hemodiafiltration

N. M. Stepanova, M. O. Kolesnyk, V. V. Novakivskyi, O. M. Loboda, L. M. Snisar, I. M. Shifris

The purpose of the work was to determine the effect of continuous erythropoietin receptor activator (CERA) on the autonomic regulation of cardiac activity and cardiovascular events in patients treated with online hemodiafiltration (HDF).

Materials and methods. A total of 105 stable chronic HDF patients were included in this prospective observational multicenter study. According to the CERA treatment, the patients were assigned to one of two groups: the 1st group ($n = 73$) received CERA

for at least 6 months and the 2nd one ($n = 32$) consisted of HDF patients without CERA treatment for at least 6 months. The observational period was 3 years.

Results. It was determined that the patients receiving CERA had a more potent dose-dependent activity of the sympathetic autonomic nervous system. The higher the parasympathetic tone predominance, the lower CERA dose was. The odds ratio for developing nonfatal cardiovascular events was 37 times higher in case of CERA more than $125 \mu\text{g}/\text{month}$ ($\chi^2 = 32.2$; $P < 0.0001$).

Conclusions. Thus, the results of this study have provided the preliminary evidence that the sympathetic ANS activity was greater in HDF patients receiving CERA and had a proportional dose-dependent nature. HDF patients with CERA treatment in a dose $\geq 125 \mu\text{g}/\text{month}$ had a significantly high risk of all cardiovascular events. Individual approach to low-dose CERA treatment in patients with CKD 5 and HDF could significantly reduce the risk of cardiovascular events.

Вегетативна нервова система (ВНС) відіграє важливу роль у розвитку серцево-судинних подій у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) загалом і в пацієнтів, які лікуються методом гемодіалізу (ГД) зокрема [1–4]. Завдяки координувальній діяльності симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС забезпечується оптимальна адаптація організму до змін внутрішнього та зовнішнього середовища [2,4], а порушення збалансованої активності ВНС, відоме як вегетативна дисфункція, спостерігають у понад 50 % пацієнтів, які лікуються діалізою нирковою замісною терапією (ДНЗТ), та є причиною смерті майже 25 % із них [5–7].

Варіабельність серцевого ритму (ВСР) – сучасний, адекватний, потужний, неінвазивний метод кількісного оцінювання симпатичних і парасимпатичних функцій ВНС [1,8,9]. Визначенню ВСР у хворих на ХХН V Д присвячено чимало наукових досліджень, більшість з них свідчать про суттєві зміни показників ВСР та їхнє важливе прогностичне значення [8,10–13]. Так, продемонстровано чимале порушення вегетативної регуляції серцево-судинної функції у ГД-пацієнтів: гіперактивація симпатичної нервової системи позитивно корелювала зі швидкістю ультрафільтрації під час ГД та мала негативний зв'язок з Kt/V , що свідчило про вплив самої діалізої сесії на параметри ВСР [11,13,14].

Он-лайн гемодіалізація (ГДФ), порівняно з ГД, має сприятливіший гемодинамічний профіль і вплив на варіабельність гемоглобіну, знижує частоту серцево-судинної смертності пацієнтів [15]. Поодинокі порівняльні дослідження ВСР свідчать про вірогідно кращий стан ВНС у пацієнтів, які лікуються ГДФ, порівняно з ГД [15,16]. Але, незважаючи на провідну роль анемії у розвитку серцево-судинної захворюваності та смертності ГД-пацієнтів, дослідженню взаємозв'язку ВСР з анемією у цієї категорії хворих присвячено лише поодинокі роботи [13,17,18]. Продемонстровано, що анемія асоційована з депресією низькочастотної потужності ВСР хворих на ГД [18], а лікування епоетином альфа поліпшувало показники часового аналізу ВСР [17]. Слід відзначити, що досліджень впливу еритропоетин-стимулювальних лікарських засобів (ЕСЗ) на ВСР у пацієнтів, які лікуються ГДФ, взагалі немає.

Зважаючи на накопичення доказів щодо плейотропних ефектів тривалого активатора рецепторів еритропоетину (ТАРЕ) та негативного впливу гіперактивації симпатичної ланки ВНС на розвиток серцево-судинних подій і смертності ГД-пацієнтів, розуміння асоціацій між цими факторами та їхні потенційні механізми потребують продовження вивчення.

Мета роботи

Визначити вплив застосування ТАРЕ на вегетативну регуляцію серцевої діяльності та кардіоваскулярні події у хворих на ХХН V Д, які лікуються он-лайн гемодіалізацією.

Матеріали і методи дослідження

Виконали проспективне обсерваційне багатоцентрове дослідження за участю 105 хворих на ХХН V Д ст. з не-діабетичним ураженням нирок, які отримували лікування ГДФ у медичних центрах ТОВ «Фрезеніус Медикал Кер Україна» у м. Черкаси та у м. Чернігів, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ з травня 2013 р. до січня 2017 р.

Дослідження схвалено комітетом з біоетики ДУ «Інститут нефрології НАМН України» та здійснено відповідно до принципів Гельсінської декларації.

Критерії залучення пацієнтів у дослідження:

- вік понад 18 років;
- лікування ГДФ тричі на тиждень з такою ж прескрипцією не менше ніж 6 місяців;
- відсутність кардіоваскулярних подій в анамнезі на момент залучення;
- $\text{Kt}/\text{V} \geq 1,4$;
- наявність письмової інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- госпіталізація з будь-якої причини протягом місяця, що передувало дослідженню;
- наявність цукрового діабету, новоутворень будь-якої локалізації або активних системних захворювань;
- анемія, що зумовлена хіміотерапією або хірургічним втручанням;
- односторонній діаліз;
- використання тимчасового судинного доступу.

Після отримання письмової інформованої згоди на участь у дослідженні в усіх хворих визначили вихідну ВСР. Серед обстежених було 58 (55,3 %) чоловіків і 47 (44,7 %) жінок. Вік хворих – від 24 до 78 років та у середньому становив $48,8 \pm 13,8$ року. Середня тривалість діалізої терапії до включення в дослідження дорівнювала $49,2 [26,2–99,5]$ місяця. Більшість пацієнтів 89 (85 %) до переведення на ГДФ отримували лікування ГД.

Для визначення впливу ТАРЕ на вегетативну регуляцію серцевої діяльності пацієнтів поділили на 2 групи: I група ($n = 73$) отримувала метоксиполетилтен глікіль-епоетин бета як мінімум 6 місяців до включення у дослідження; пацієнтам II групи ($n = 32$) ТАРЕ не

Таблиця 1. Клінічна характеристика пацієнтів, яких обстежили

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ХХН V Д ст.: ГДФ		p
	I група (n = 73)	II група (n = 32)	
Стать ч/ж, %	45/55	55/45	0,28
Вік, роки	52,6 ± 8,2	39,5 ± 6,2	0,07
eKt/V	1,58 ± 0,27	1,48 ± 0,13	0,29
Суша вага, кг	69,4 ± 9,5	71,3 ± 6,1	0,7
Uг 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	697,0 [410,6–725,0]	733,0 [415,0–801,0]	0,76
Сатурація трансферину, %	38,2 ± 19,2	30,4 ± 13,5	0,26
Доза ТАРЕ, мкг/міс.	44,95 [16,70–72,40]		
Альбумін, г/л	41,7 ± 3,0	45,6 ± 4,1	0,06
Uг 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 ± 0,70	0,77
iПТГ, пг/мл	527,4 [380,0–750,0]	599,4 [390,0–810,0]	0,8
P, ммоль/л	1,72 ± 0,50	2,10 ± 0,16	0,02

Таблиця 2. Глосарій показників ВСР (адаптовано з [3,20])

Показники ВСР		Фізіологічна інтерпретація
Часові		
SDNN (мс ²)	Сумарний показник варіабельності величин інтервалів RR	Показує як довгострокові, так і короткострокові коливання ВСР, тобто є сумарним показником ВСР; зниження показника свідчить про активацію симпатичної ланки ВНС та є предиктором раптової серцевої смертності
RMSSD (мс ²)	Квадратний корінь із суми різниць послідовного ряду кардіоінтервалів	Маркер активності парасимпатичної ланки серцевої регуляції
rNN50 (%)	Відсоток пар послідовних інтервалів RR, різниця між якими перевищує 50 мс	Показник ступеня переважання активності парасимпатичної ланки регуляції над симпатичною
CV (%)	Коефіцієнт варіації повного масиву кардіоінтервалів, розраховується за формулою: CV = SDNN / RRNN × 100 %	Нормований показник сумарного ефекту регуляції
Спектральні (частотні)		
TP (мс ²)	Загальна потужність спектра ВСР	Ступінь потужності впливів нейрогуморальної регуляції
LF (%)	Потужність спектра середньочастотної компоненти ВСР у діапазоні від 0,05 Гц до 0,15 Гц, % від сумарної потужності коливань	Відносний рівень активності вазомоторного центру; відображає переважно активність симпатичної та частково парасимпатичної ланок регуляції ВНС
VLF (%)	Потужність спектра низькочастотної компоненти ВСР у діапазоні, що нижчий від 0,05 Гц, % від сумарної потужності коливань	Відносний рівень активності симпатичної ланки регуляції ВНС, також показує систему терморегуляції, вазомоторну функцію та активність ренін-ангіотензинової системи; є чутливим індикатором керування метаболічними процесами, що показує енергодефіцитні стани
HF (%)	Потужність спектра високочастотної компоненти ВСР у діапазоні від 0,16 Гц до 0,40 Гц, % від сумарної потужності коливань	Відносний рівень активності парасимпатичної ланки регуляції; при значеннях потужності ≥50 % від сумарної потужності спектра констатували домінування парасимпатичних впливів на ССС
LF/HF	Співвідношення низько- і високочастотних компонентів	Показує баланс симпатичної та парасимпатичної ланок вегетативної системи

призначали протягом щонайменше 6 місяців. Вік, стать і клінічна характеристика залучених у дослідження пацієнтів наведені в *таблиці 1*.

Для ГДФ використовували апарати Fresenius 4008S із блоками гемодіалізації online та 5008S та діалізоторами FX 50, FX 60, FX80 Fresenius, ФРН. Швидкість потоку крові становила 300–400 мл/хв, швидкість потоку

діалізату – 500–800 мл/хв. Об'єм субституції дорівнював 19–24 літри за процедуру. Для антикоагуляції застосовували гепарин, який вводили в екстракорпоральний контур (доза навантаження – 25–50 МО/кг, підтримувальна – 10–25 МО/кг/год).

Після кожної діалітичної сесії визначали spKt/V за допомогою ОСМ монітора, а також 1 раз на місяць двоуполовий Kt/V за Daugirdas (DPVV Kt/V). Лабораторні дослідження виконували відповідно до протоколів лікування хворих на ХХН V ГД (наказ МОЗ України № 89 від 11 лютого 2016 р.).

Лікування анемії здійснювали за клінічним протоколом вторинної та третинної медичної допомоги: «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії з анемією», що затверджений наказом МОЗ України № 89 від 11.02.2016 р. [19].

ТАРЕ призначали у початковій дозі 0,6 мкг/кг 1 раз на 2 тижні. У разі підвищення рівня Hb менше ніж 10 г/л за місяць, дозу ТАРЕ збільшували на 50 %. При підвищенні рівня Hb понад 20 г/л за місяць дозу ТАРЕ зменшували на 50 %. У випадку перевищення цільових рівнів Hb ТАРЕ скасовували до зниження його рівня менше ніж 120 г/л. Після досягнення цільового рівня Hb (фаза корекції) пацієнти переходили в підтримувальну фазу лікування анемії. Середня тривалість лікування ТАРЕ становила 44,2 [36,9–69,6] місяця.

Лікування артеріальної гіпертензії виконували стабільно, застосовуючи інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), селективних β-блокаторів, блокаторів кальцієвих каналів, альфа-адреноблокаторів. Лікування мінерально-кісткових порушень здійснювали із застосуванням кальцієвмісних і кальцієневмісних фосфат біндерів, вітаміну D, паратиреоїдктомії.

ВСР визначали за стандартами Робочої групи Європейського кардіологічного товариства і Північноамериканського товариства стимуляції та електрофізіології на багатофункціональному комплексі для нейрофізіологічних досліджень Нейрон-Спектр-4/ВП, програма аналізу «Полі-спектр». Виконували фоновий запис ЕКГ, оцінювали параметри спектрального та часового аналізу. Термінологію та скорочення показників ВСР, що використані в дослідженні, наведено в *таблиці 2*.

Отримані результати ВСР пацієнтів, які лікуються ГДФ, порівнювали з аналогічними показниками 15 умовно здорових осіб. Досліджувані групи не відрізнялись за статтю та віком. Так, чоловіків було 58/105 (55,3 %) серед обстежених хворих на ХХН V Д ст.: ГДФ та 8/15 (53,3 %) у групі контролю ($\chi^2 = 0,02$; $p = 0,88$). Середній вік становив 48,8 ± 13,8 проти 41,7 ± 12,1 року, відповідно ($p = 0,06$).

Період спостереження дорівнював 3 роки. Кінцевою точкою дослідження були серйозні серцево-судинні події: госпіталізація через нестабільну або стабільну стенокардію, нефатальний інфаркт міокарда, інсульт або транзиторна ішемічна атака, вперше діагностована серцева недостатність, у тому числі декомпенсована.

Як предиктори розвитку кардіоваскулярних подій розглядали вихідний рівень показників ВСР, співвідносячи їх з дозами ТАРЕ: низькою (25–75 мкг/міс.), середньою (76–124 мкг/міс.) та високою (≥125 мкг/міс.). Усі коваріати визначені до дати індексу.

Таблиця 3. Показники фонового запису ВСР хворих, які лікуються ГДФ, залежно від застосування ТАРЕ, Ме [Q25-Q75]

Показник ВСР, одиниці вимірювання	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

*: p у порівнянні показників ВСР умовно здорових донорів і пацієнтів I групи/II групи.

Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою програми «MedCalc» (версія програми 18,6; безстрокова індивідуальна ліцензія з постійним оновленням), враховуючи перевірку показників на нормальний розподіл із використанням критерію Колмогорова–Смирнова (dK-S). За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (M) і середнє квадратичне відхилення (SD); для їхнього порівняння використовували критерій Стюдента (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 МакНемара.

Дозозалежність гіперактивації симпатичної ланки ВНС оцінювали, використовуючи пробіт-регресію. Лінійна залежність досліджуваних показників показана як регресійна пряма з 95 % довірчим інтервалом (CI). Кореляційний аналіз виконали за непараметричним критерієм Спірмена (ρ). Відношення шансів (OR) і 95 % довірчі інтервали (CI) розраховували, використовуючи логістичну регресію.

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

Прогностичне значення застосування доз ТАРЕ для розвитку серцево-судинних подій оцінювали за допомогою багатфакторного регресійного аналізу (пропорційних моделей ризику Кокса) [21].

Результати

Усі показники часового та спектрального аналізу ВСР хворих I групи вірогідно відрізнялися від умовно здорових донорів (табл. 3).

Аналіз часових параметрів ритмограми пацієнтів I групи порівняно з показниками хворих II групи виявив вірогідне зниження SDNN і RMSSD, які показують фонове зниження інтегрального впливу вегетативних механізмів регуляції на синусовий ритм і парасимпатичну активність (табл. 3).

Сумарний ефект вегетативної регуляції кровообігу, який характеризує показник CV, був вірогідно 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

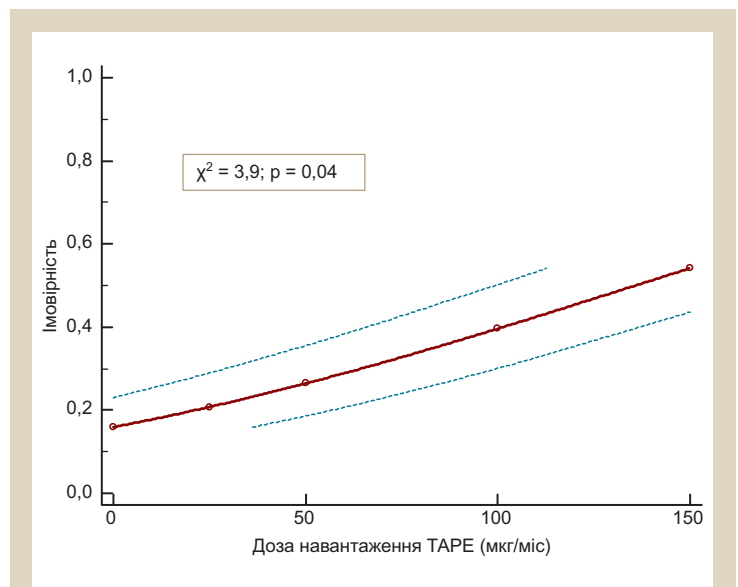


Рис. 1. Графік дозозалежної імовірності підвищення активності симпатичної регуляції ВНС у разі застосування ТАРЕ у хворих на ХХН V: ГДФ.

ТАРЕ, зумовлене гіперактивацією симпатичної регуляції, що призводить до майже повного пригнічення автономного контура.

Крім того, у разі застосування ТАРЕ спостерігали найбільш виражене зниження загальної потужності нейрогуморальної регуляції (TP) порівняно з контролем ($p < 0,0001$) та пацієнтами II групи ($p = 0,03$), що свідчило про зниження сумарного впливу усіх спектральних компонентів на синусовий ритм. Вірогідне підвищення коефіцієнта LF/HF порівняно як із показниками умовно здорових донорів ($p < 0,0001$), так і з даними хворих, які не отримували ТАРЕ ($p = 0,006$) свідчить про переважання симпатичного тону над парасимпатичним (табл. 3).

Отже, пацієнти, які отримують ТАРЕ, мають більшу активність симпатичної ланки ВНС. До того ж встановили 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. 1). Тобто, чим більша доза ТАРЕ застосована під час титрування для досягнення цільового рівня гемоглобіну, тим вищою була симпатична гіперактивність.

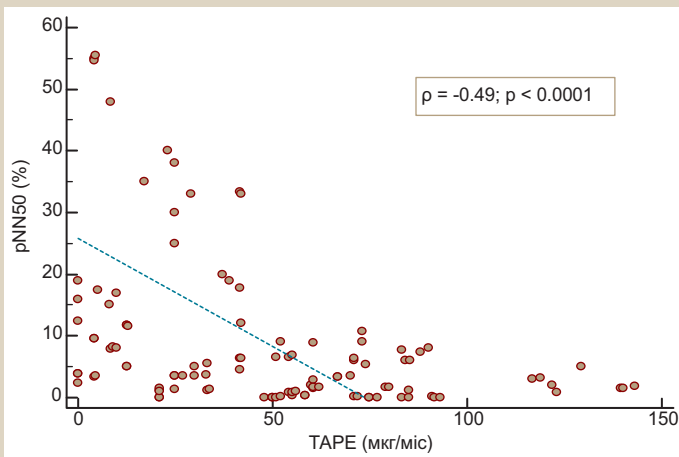


Рис. 2. Кореляційний зв'язок підтримувальної дози TAPE з pNN50.

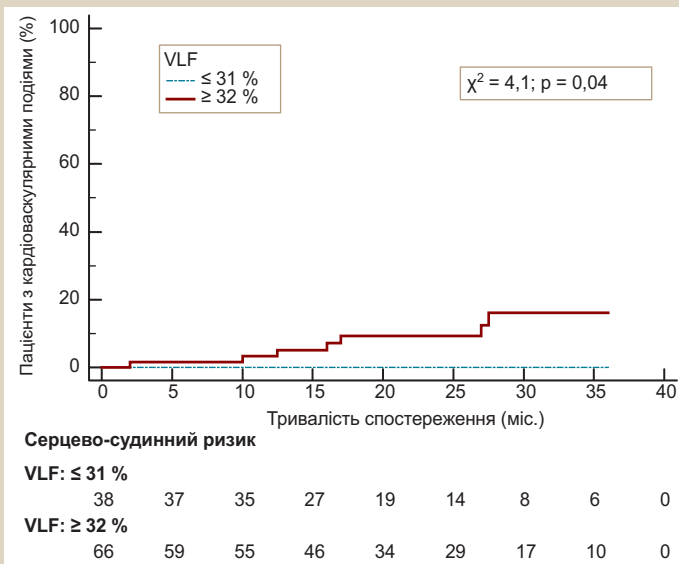


Рис. 3. Трирічний ризик кардіоваскулярних подій у ГДФ-пацієнтів залежно від вихідного стану активності симпатичної ланки ВНС.

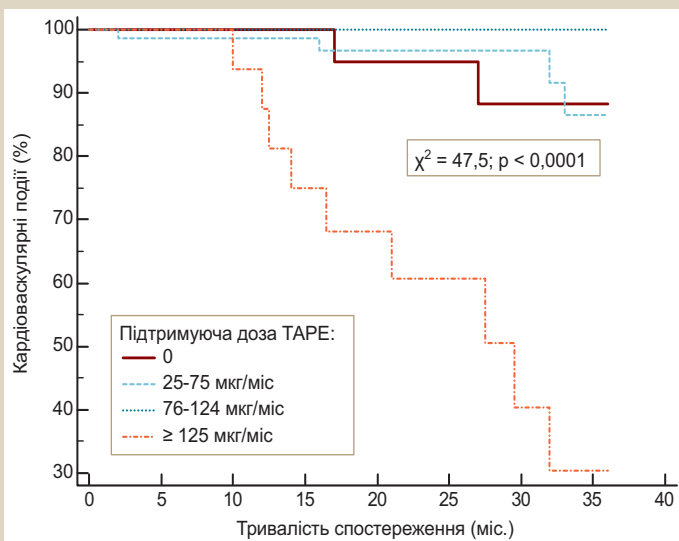


Рис. 4. Трирічний ризик розвитку кардіоваскулярних подій залежно від застосованої підтримувальної дози TAPE для лікування анемії у ГДФ-пацієнтів.

Таблиця 4. HR серцево-судинних подій у ГДФ-хворих залежно від підтримувальної дози TAPE

Доза TAPE	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)

Підтримувальна доза TAPE мала зворотній кореляційний зв'язок із показником pNN50: чим вищим було переважання парасимпатичної ланки регуляції над симпатичною, тим нижчою була необхідна доза TAPE (рис. 2).

Надалі проаналізували вплив вихідного стану ВНС та дози TAPE на розвиток нефатальних кардіоваскулярних подій у хворих, які лікуються ГДФ.

За даними 3-річного спостереження, зареєстровано 17 (16,2 %) нефатальних кардіоваскулярних подій: 5 (29,4 %) гострих порушень мозкового кровообігу / транзиторних ішемічних атак, 5 (29,4 %) випадків уперше діагностованої ішемічної хвороби серця, 4 (23,5 %) інфаркти міокарда, 3 (27 %) епізоди серцевої недостатності, зокрема й декомпенсованої.

Встановлено, що ризик виникнення кардіоваскулярних подій вірогідно залежав від активності симпатичної ланки ВНС за показником VLF. Так, у пацієнтів зі значенням VLF понад 32 % (відповідно до середніх показників фонового запису ВСП умовно здорових волонтерів) спостерігали вірогідно більшу частоту серцево-судинних подій протягом усього періоду лікування; найвищий ризик констатовано з 35 до 70 місяця лікування ГДФ: $\chi^2 = 4,1$; $p = 0,04$ (рис. 3).

За допомогою багатофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановили вірогідний вплив високої дози TAPE (≥ 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-річного ризику розвитку кардіоваскулярних подій залежно від застосованої підтримувальної дози TAPE для лікування анемії у ГДФ-пацієнтів наведені на рис. 4.

Відношення ризику серцево-судинних подій у ГДФ-хворих залежно від підтримувальної дози TAPE протягом 3 років спостереження наведено у таблиці 4 ($\chi^2 = 47,4$; $p < 0,0001$).

Відношення шансів розвитку нефатальних кардіоваскулярних подій у разі застосування TAPE понад 125 мкг/міс є у 37 разів вищим, ніж при використанні низьких і середніх доз TAPE: OR = 37,2 (95 % CI 9,97–138,4), $\chi^2 = 32,2$; $p < 0,0001$.

Обговорення

Кардіоваскулярні ускладнення є основною причиною смертності хворих, які лікуються НЗТ [22]. Підвищена активність СНС була визнана важливим патогенетичним механізмом серцево-судинних ускладнень у хворих на діалізі (підвищення артеріального тиску, гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) серця, ішемія, тощо) [20,21,23]. Анемія також асоційована з гіпертрофією та дилатацією ЛШ серця протягом першого року діалітичної терапії [9,25]. Крім того, є припущення, що анемія у ГДФ-пацієнтів

стимулює симпатичну нервову діяльність через периферичну гіпоксію [22,25].

У декількох нерандомізованих клінічних дослідженнях продемонстровано регрес гіпертрофії ЛШ та зменшення розміру ішемії після корекції анемії за допомогою ЕСЗ [24,26,27]. Однак проспективні рандомізовані дослідження не виявили жодних доказів того, що лікування ЕСЗ може знизити кардіоваскулярні події в діалізній популяції хворих [27]. Так, Foley et al. не вдалося продемонструвати регресію ЛШ після нормалізації рівня гемоглобіну, використовуючи ЕСЗ у хворих на ГД [28]. До того ж кілька великих рандомізованих контрольованих досліджень у пацієнтів із ХХН, включаючи дослідження CREATE (Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta) [29], CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) [30] та TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy) [31], показали підвищення ризику смерті та кардіоваскулярних подій у разі корекції гемоглобіну понад 120–130 г/л.

Встановлено, що еритропоетин-резистентність також підвищує ризик розвитку серцево-судинних подій: високі дози ЕСЗ асоціюються з негативним впливом на артеріальний тиск, ендотелій і систему коагуляції [9,13,32].

Є незначна кількість робіт, що присвячені впливу ЕСЗ на ВСР у пацієнтів, які лікуються методом ГД. Більшість із 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 [33–36].

Наскільки нам відомо, це перше дослідження за участю хворих на ХХН V Д, які лікуються ГДФ. Важливе завдання дослідження – визначення ефекту корекції анемії з 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 відповідає результатам названих досліджень. Часові та спектральні показники ВСР, які свідчать про симпатичну гіперактивність, вірогідно відрізнялися від таких у пацієнтів, які не отримували ТАРЕ. Відсутність зниження симпатичної активності, незважаючи на поліпшення сатурації після корекції анемії, може бути зумовлена стимуляцією аферентного впливу на нирки та рефлекторною активацією еферентної симпатичної відповіді [22,37].

Докази небезпечних ефектів високих доз ЕСЗ вперше з'явилися у 2006 р., що і стало причиною перегляду цільового рівня гемоглобіну [38,39]. Результати нашого дослідження демонструють вірогідну відмінність серцево-судинної виживаності залежно від дози ТАРЕ. Виявили, 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 виживаність та скоротити частоту госпіталізацій із приводу серцево-судинних ускладнень.

Суттєвим обмеженням здійсненого дослідження є відсутність динамічного спостереження показників ВСР до початку лікування ТАРЕ, що унеможлиблює остаточну інтерпретацію отриманих результатів. Крім того, не

враховували можливий вплив на серцево-судинні події інших факторів ризику (порушення ліпідного та фосфорно-кальцієвого обмінів, недостатність харчування тощо).

Висновки

1. Аналіз показників фонових записів ВСР у ГДФ-пацієнтів демонструє вірогідно більшу потужність активності симпатичної ланки ВНС та майже повне пригнічення автономного контура у разі застосування ТАРЕ.

2. ТАРЕ дозозалежно впливає на рівень відносної активності симпатичної ланки регуляції ВНС за показником VLF: чим більша доза ЕСЗ застосована під час фази корекції, тим вищою була симпатична гіперактивність.

3. Величина підтримувальної дози ТАРЕ мала зворотній кореляційний зв'язок із показником рNN50: чим більшим було переважання парасимпатичної ланки регуляції над симпатичною, тим меншою була необхідна доза ТАРЕ.

4. У пацієнтів із гіперактивацією симпатичної ланки ВНС за показником VLF спостерігали вірогідно більшу частоту серцево-судинних подій протягом 3-річного періоду спостереження;

5. Застосування ТАРЕ в 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.

6. Індивідуалізований підхід до застосування мінімальних доз ТАРЕ для досягнення та підтримання цільового рівня гемоглобіну суттєво знизить ризик розвитку нефатальних кардіоваскулярних ускладнень у хворих на ХХН V: ГДФ.

Перспективи подальших досліджень. Проспективні дослідження показників ВСР у динаміці лікування ТАРЕ, враховуючи вплив на серцево-судинні події всіх можливих факторів ризику, дадуть змогу остаточно визначити адекватну дозу ТАРЕ та зменшити кардіоваскулярні події у хворих на ХХН V: ГДФ.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 26.07.2018

Після доопрацювання / Revised: 27.08.2018

Прийнято до друку / Accepted: 17.09.2018

Відомості про авторів:

Степанова Н. М., д-р мед. наук, старший наук. співробітник, зав. відділу нефрології та діалізу, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, заслужений лікар України.
ORCID ID: 0000-0002-1070-3602

Колесник М. О., чл.-кор. НАМН України, д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, заслужений діяч науки і техніки України.
ORCID ID: 0000-0001-6658-3729

Новаківський В. В., головний лікар медичного центру ТОВ «Фрезеніус Медикал Кер Україна», м. Черкаси.

Лобода О. М., канд. мед. наук, старший наук. співробітник відділу еферентних технологій, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ.

Снісар Л. М., канд. мед. наук, провідний наук. співробітник відділу нефрології та діалізу, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ.
Шіфріс І. М., канд. мед. наук, провідний наук. співробітник відділу еферентних технологій, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ.

Сведения об авторах:

Степанова Н. М., д-р мед. наук, старший научный сотрудник, зав. отделом нефрологии и диализа, ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Киев, заслуженный врач Украины.
Колесник Н. А., чл.-кор. НАМН Украины, д-р мед. наук, профессор, директор ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Киев, заслуженный деятель науки и техники Украины.
Новоковський В. В., главный врач медицинского центра ООО «Фрезениус медикал Кер Украина», г. Черкассы.
Лобода Е. Н., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела эферентных технологий, ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Киев.
Снісарь Л. Н., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела нефрологии и диализа, ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Киев.
Шифрис І. М., ведущий научный сотрудник отдела эферентных технологий, ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Киев.

Information about authors:

Stepanova N. M., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of Department of Nephrology and Dialysis, SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine", Kyiv, Honored Doctor of Ukraine.
Kolesnyk M. O., Corresponding Member of NAMS of Ukraine, MD, PhD, DSc, Professor, Director of the SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine", Kyiv, Honored Worker of Science and Engineering of Ukraine.
Novakivskiy V. V., MD, Head Doctor of the Medical Center LLC "Fresenius Medical Care Ukraine", Cherkasy, Ukraine.
Loboda O. M., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Department of Efferent Technologies, SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine.
Snisar L. M., MD, PhD, Leading Researcher, Department of Nephrology and Dialysis, SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine.
Shifris I. M., MD, PhD, Leading Researcher, Department of Efferent Technologies, SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine.

Список литературы

- [1] The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases / A. Haensel et al. *Psychoneuroendocrinology*. 2008. Vol. 33. Issue 10. P. 1305–1312.
- [2] Schlaich M. P. Sympathetic Activation in Chronic Kidney Disease: Out of the Shadow. *Hypertension*. 2011. Vol. 57. Issue 4. P. 683–685.
- [3] Effect of icodextrin on heart rate variability in diabetic patients on peritoneal dialysis / O. Orihuela et al. *Perit Dial Int*. 2014. Vol. 34. Issue 1. P. 57–63.
- [4] Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? / P. Stenvinkel et al. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008. Vol. 3. Issue 2. P. 505–521.
- [5] Heart Rate Variability Predicts ESRD and CKD-Related Hospitalization / D. J. Brotman et al. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2010. Vol. 21. Issue 9. P. 1560–1570.
- [6] Cardiac sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease—a comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis patients / B. Chrapko et al. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2014. Vol. 17. Issue 2. P. 75–82.
- [7] Relations between malnutrition–inflammation–atherosclerosis and volume status. The usefulness of bioimpedance analysis in peritoneal dialysis patients / M. S. Demirci et al. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2011. Vol. 26. Issue 5. P. 1708–1716.
- [8] Predictors of heart rate variability and its prognostic significance in chronic kidney disease / P. Chandra et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2012. Vol. 27. Issue 2. P. 700–709.
- [9] Provatopoulou S. T., Ziroyannis P. N. Clinical use of erythropoietin in chronic kidney disease: outcomes and future prospects. *Hippokratia*. 2011. Vol. 15. Issue 2. P. 109–115.
- [10] Лобода О. М., Дудар І. О., Гончар Ю. І. Варіабельність серцевого ритму у хворих, які лікуються гемодіалізом. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2013. №2(38). С. 37–39.
- [11] John S. G., Selby N. M., McIntyre C. W. Effects of peritoneal dialysis fluid biocompatibility on baroreflex sensitivity. *Kidney Int Suppl*. 2008. Vol. 108. P. S119–124.
- [12] Abnormal nocturnal heart rate variability response among chronic kidney disease and dialysis patients during wakefulness and sleep / M-E. Roumelioti et al. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010. Vol. 25. Issue 11. P. 3733–3741.
- [13] Heart Rate Variability in Peritoneal Dialysis Patients: What Is the Role of Residual Renal Function? / W. Tang et al. *Blood Purif*. 2012. Vol. 34. Issue 1. P. 58–66.
- [14] Usefulness of measurement of heart rate variability by holter ECG in hemodialysis patients / N. Kida et al. *BMC Nephrology*. 2017. Vol. 18 P. 8.
- [15] Heart rate variability in patients with chronic kidney disease st. III-IV / O. M. Loboda et al. *Сборник тезисов III Конгресса нефрологов новых независимых государств*, 25–27 сентября 2014 г. Тбилиси. 2014. С. 63–65.
- [16] The effect of on-line hemodiafiltration on heart rate variability in end-stage renal disease / K. W. Park et al. *Kidney Research and Clinical Practice*. 2013. Vol. 32. Issue 3. P. 127–133.
- [17] Ferrario, M., Moissi, U., Garzotto, F., Cruz, D. N., Clementi, A., Brendolan, A., et al. (2014). Effects of fluid overload on heart rate variability in chronic kidney disease patients on hemodialysis. *BMC Nephrology*, 15, 26.
- [18] Lutfi M. F. Effects of Hemoglobin Concentration on Heart Rate Variability. *International Journal of Pharmaceutical and Biological Research (IJPR)*. 2011. Vol. 2. Issue 5. P. 127–131.
- [19] Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V ГД стадії. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах та уніфіковані клінічні протоколи / М. О. Колесник та ін. Київ: Поліграф плюс, 2016. 228 с.
- [20] Early trends from the Study to Evaluate the Prospective Payment System Impact on Small Dialysis Organizations (STEPPS) / S. M. Brunelli et al. *Am J Kidney Dis*. 2013. Vol. 61. P. 947–956.
- [21] Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: Медиасфера, 2003. 312 с.
- [22] 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. Vol. 93. P. 857–864.
- [23] Impact of Continuous Erythropoietin Receptor Activator on Selected Biomarkers of Cardiovascular Disease and Left Ventricle Structure and Function in Chronic Kidney Disease / P. Bartnicki et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016. Vol. 2016. Issue 4. P. 1–9.
- [24] Chronic Treatment With an Erythropoietin Receptor Ligand Prevents Chronic Kidney Disease–Induced Enlargement of Myocardial Infarct Size / K. Nishizawa et al. *Hypertension*. 2016. Vol. 68. Issue 3. P. 697–706.
- [25] ESHOL Study Group: High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients / F. Maduell et al. *J Am Soc Nephrol*. 2013. Vol. 24. Issue 3. P. 487–497.
- [26] Role of oxidative stress in cardiovascular effects of anemia treatment with erythropoietin in predialysis patients with chronic kidney disease / L. Martinez-Vea et al. *Clinical Nephrology*. 2012. Vol. 77. Issue 3. P. 171–181.
- [27] Schmid H., Schiff H., Lederer S. R. Erythropoiesis-stimulating agents, hypertension and left ventricular hypertrophy in the chronic kidney disease patient. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2011. Vol. 20. Issue 5. P. 465–470.
- [28] Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy / R. N. Foley et al. *Kidney International*. 2000. Vol. 58. Issue 3. P. 1325–1335.
- [29] Locatelli F., Del Vecchio L., Pozzoni P. Anemia and cardiovascular risk: the lesson of the CREATE Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2006. Vol. 17. Issue 12. Suppl 3. P. 262–266.
- [30] Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease / A. K. Singh et al. *Engl J Med*. 2006. Vol. 355. Issue 20. P. 2085–2098.
- [31] Rationale—Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT): evolving the management of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease / T. C. Mix et al. *Am Heart J*. 2005. Vol. 149. Issue 3. P. 408–413.
- [32] Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia / T. B. Drüeke et al. *The New England Journal of Medicine*. 2006. Vol. 355. Issue 20. P. 2071–2084.
- [33] The potential role of erythropoietin in chronic heart failure: from the correction of anemia to improved perfusion and reduced apoptosis? / S. A. J. Timmer et al. *Journal of Cardiac Failure*. 2009. Vol. 15. Issue 4. P. 353–361.

- [34] Effect of erythropoietin on cardiovascular prognosis parameters in hemodialysis patients / H. Frank et al. *Kidney International*. 2004. Vol. 66. Issue 2. P. 832–840.
- [35] 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. Vol. 97. Issue 1. P. 22–29.
- [36] A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease / M. A. Pfeffer et al. *The New England Journal of Medicine*. 2009. Vol. 361. Issue 21. P. 2019–2032.
- [37] Stojcheva-Taneva O. O., Polenakovic M. H. Autonomic neuropathy in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Int J Artif Organs*. 1996. Vol. 19. Issue 10. P. 574–577.
- [38] Association of heart rate variability with arrhythmic events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia / I. Battipaglia et al. *Circ J*. 2012. Vol. 76. Issue 3. P. 618–623.
- [39] The Study of Spectral Analysis of Heart Rate Variability in Different Blood Pressure Types in Euvolemic Peritoneal Dialysis Patients / J. Pei et al. *Renal Failure*. 2012. Vol. 34. Issue 6. P. 722–726.
- [16] Park, K. W., Kyun Bae, S., Lee, B., Hun Baek, J., Woo Park, J., Jin Moon, S., & Yoon, S. Y. (2013). The effect of on-line hemodiafiltration on heart rate variability in end-stage renal disease. *Kidney Research and Clinical Practice*, 32(3), 127–133. doi: 10.1016/j.krcp.2013.06.002
- [17] Ferrario, M., Moissl, U., Garzotto, F., Cruz, D. N., Clementi, A., Brendolan, A., et al. (2014). Effects of fluid overload on heart rate variability in chronic kidney disease patients on hemodialysis. *BMC Nephrology*, 15, 26. <http://doi.org/10.1186/1471-2369-15-26>
- [18] Lutfi, M. F. (2011). Effects of Hemoglobin Concentration on Heart Rate Variability *International Journal of Pharmaceutical and Biological Research*, 2(5), 127–131.
- [19] Kolesnyk, M. O., Dudar, I. O., Stepanova, N. M., Honchar, Yu. I., Shifris, I. M., & Loboda, O. M. (2016). *Likuvannia khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok V HD stadii. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh ta unifikovani klinichni protokoly [Treatment of patients with chronic kidney disease V stage. Adapted clinical guideline based on evidence and unified clinical protocols]*. Kyiv: Polihraf plus. [in Ukrainian].
- [20] Brunelli, S. M., Monda, K. L., Burkart, J. M., Gitlin, M., Neumann, P. J., Park, G. S., et al. (2013). Early Trends From the Study to Evaluate the Prospective Payment System Impact on Small Dialysis Organizations (STEPPS). *American Journal of Kidney Diseases*, 61(6), 947–956. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.11.040
- [21] Rebrova, O. Yu. (2003). *Statisticheskij analiz medicinskih dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]*. Moscow: Mediasfera. [in Russian].
- [22] Halliwell, J. R., & Minson, C. T. (2002). Effect of hypoxia on arterial baroreflex control of heart rate and muscle sympathetic nerve activity in humans. *Appl Physiol*, 93, 857–864. doi: 10.1152/jappphysiol.01103.2001
- [23] Bartnicki, P., Rysz, J., Franczyk, B., Baj, Z., & Majewska, E. (2016). Impact of Continuous Erythropoietin Receptor Activator on Selected Biomarkers of Cardiovascular Disease and Left Ventricle Structure and Function in Chronic Kidney Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016(4), 1–9. doi: 10.1155/2016/9879615
- [24] Nishizawa, K., Yano, T., Tanno, M., Miki, T., Kuno, A., Tobisawa, T., et al. (2016). Chronic Treatment With an Erythropoietin Receptor Ligand Prevents Chronic Kidney Disease–Induced Enlargement of Myocardial Infarct Size. *Hypertension*, 68(3), 697–706. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07480
- [25] Maduell, F., Moreso, F., Pons, M., Ramos, R., Mora-Macià, J., Carreras, J., et al. (2013). High-Efficiency Postdilution Online Hemodiafiltration Reduces All-Cause Mortality in Hemodialysis Patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 24(3), 487–497. doi: 10.1681/ASN.2012080875
- [26] Martínez-Vea, A., Marcas, L., Bardají, A., Romeu, M., Gutiérrez, C., García, C., et al. (2012). Role of oxidative stress in cardiovascular effects of anemia treatment with erythropoietin in predialysis patients with chronic kidney disease. *Clinical Nephrology*, 77(3), 171–181. doi: 10.5414/CN107309
- [27] Schmid, H., Schiffl, H., & Lederer, S. R. (2011). Erythropoiesis-stimulating agents, hypertension and left ventricular hypertrophy in the chronic kidney disease patient. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 20(5), 465–470. doi: 10.1097/MNH.0b013e3283497057
- [28] Foley, R. N., Parfrey, P. S., Morgan, J., Barré, P. E., Campbell, P., Cartier, P., et al. (2000). Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney International*, 58(3), 1325–1335. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00289.x
- [29] Locatelli, F., Del Vecchio, L., & Pozzoni, P. (2006). Anemia and cardiovascular risk: the lesson of the CREATE Trial. *J Am Soc Nephrol*, 17(12 Suppl 3), S262-6. doi: 10.1681/ASN.2006080924
- [30] Singh, A. K., Szczech, L., Tang, K. L., Barnhart, H., Sapp, S., Wolfson, M., & Reddan, D. (2006). Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. *Engl J Med*, 355(20), 2085–2098. doi: 10.1056/NEJMoa065485
- [31] Mix, T. C., Brenner, R. M., Cooper, M. E., de Zeeuw, D., Ivanovich, P., Levey, A. S., et al. (2005). Rationale–Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT): evolving the management of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*, 149(3), 408–13. doi: 10.1016/j.ahj.2004.09.047
- [32] Drüeke, T., Locatelli, F., Clyne, N., Eckardt, K-U., Macdougall, L. C., Tsakiris, D., et al. (2006). Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *The New England Journal of Medicine*, 355(20), 2071–2084. doi: 10.1056/NEJMoa062276
- [33] Timmer, S., Boer, K., Knaepen, P., Götte, M., & Rossum, V. (2009). The potential role of erythropoietin in chronic heart failure: from the correction of anemia to improved perfusion and reduced apoptosis? *Journal of Cardiac Failure*, 15(4), 353–61. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.10.024

- [34] Frank, H., Heusser, K., Höffken, B., Huber, P., Schmieder, R. E., & Schobel, H. P. (2004). Effect of erythropoietin on cardiovascular prognosis parameters in hemodialysis patients. *Kidney International*, 66(2), 832–840. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00810.x
- [35] Pacyk, G. L., & Grzeszczak, W. (1997). The effect of recombinant human erythropoietin (rHu-EPO) on the autonomic nervous system in patients hemodialyzed for chronic kidney failure. *Pol Arch Med Wewn*, 97(1), 22–29.
- [36] Pfeffer, M. A., Burdmann, E. A., Chen, C-Y., Cooper, M. T., Zeeuw, D., Eckardt, K. U., et al. (2009). A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *The New England Journal of Medicine*, 361(21), 2019–2032. doi: 10.1056/NEJMoa0907845
- [37] Stojcheva-Taneva, O. O., & Polenakovic, M. H. (1996). Autonomic neuropathy in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Int J Artif Organs*, 19(10), 574–577.
- [38] Battipaglia, I., Scalone, G., Macchione, A., Pinnacchio, G., Laurito, M., Milo, M., et al. (2012). Association of heart rate variability with arrhythmic events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation Journal*, 76(3), 618–623.
- [39] Pei, J., Tang, W., Li, L-X., Su, C-Y., & Wang T. (2012). The Study of Spectral Analysis of Heart Rate Variability in Different Blood Pressure Types in Euvolemic Peritoneal Dialysis Patients. *Renal Failure*, 34(6), 722–726. doi: 10.3109/0886022X.2012.681589