

Originalni rad

Uticaj korekcije anemije bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom na kardiovaskularni sistem

Branaradović, Snežana Kešeljić, Bojan Pejović

Bolnica Kasindo, Klinički centar Istočno Sarajevo, Istočno Sarajevo, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Anemija je česta komplikacija hronične bubrežne insuficijencije, a njen glavni uzrok je nedovoljno stvaranje eritropoetina. Anemija predstavlja značajan faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti. Cilj rada je bio da se ispita oporavak anemije tokom primjene humanog rekombinovanog eritropoetina kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom u predijaliznom periodu i uticaj korekcije anemije na kardiovaskularne promjene.

Metode. U prospektivnoj studiji praćeno je 20 bolesnika (13 muškaraca i sedam žena) sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom u predijaliznoj fazi tokom jedne godine. Bolesnici su podijeljeni u tri grupe prema jačini glomerulske filtracije (JGF) i u dvije podgrupe - bolesnici sa i bez dijabetesa. JGF je procjenjena pomoću Cockcroft-Gault formule. Težina anemije određivana je na osnovu vrijednosti hemoglobina i hematokrita. Kardiovaskularni status je praćen EKG i EHO pregledima srca na početku studije i poslije godinu dana. Statistička obrada rađena je primjenom Studentov-og t-test, analize varijanse, Pearson-ovog koeficijenta korelacija uz korišćenje programa SPSS 12.

Rezultati. Prije započinjanja liječenja anemije kod svih bolesnika vrijednosti hemoglobina (Hb) i hematokrita (Hct) su ukazivale na težak stepen anemije. Bolesnicima je ordiniran eritropoetin-beta. Poslije mjesec dana liječenja kod svih je došlo do statistički značajnog porasta Hb i Hct, a poslije tri mjeseca postignuta je ciljna vrijednost Hb i Hct. U ispitanoj grupi bolesnika, svi su sem jednog, imali značajnu hipertrofiju lijeve komore koja je utvrđena ehosonografski prije početka ispitivanja. Poslije godinu dana liječenja anemije postignuta je statistički značajna regresija mase lijeve komore (MLK) od 267,2g/m² do 212,5g/m² pri prosječnoj promjeni koncentracije Hb od 9 g/l na 12,5 g /dl. Kod bolesnika koji nisu imali dijabetes, prosječan Hb bio je 8,9 g /dl i povećao se na 12,2g /dl, a prosječna MLK se smanjila od 293,3 g/1,73 m² na 222,9 g/1,73 m², dok je kod dijabetičara prosječna vrijednost Hb porasla sa 9,0 g /dl na 12,6 g /dl, a MLK se smanjila od 231,1 g/1,73 m² do 198,1 g/1,73 m².

Zaključak. Liječenje eritropoetinom u predijaliznom periodu omogućilo je statistički visoko značajnu korekciju anemije. Oporavak anemije pratilo je smanjenje hipertrofije lijeve komore, smanjenje manifestacija ishemijske srca i normalizacija EKG nalaza.

Ključne riječi: hronična bubrežna insuficijencija, anemija, eritropoetin, hipertrofija lijeve komore.

Adresa autora:
Prim. Dr Brana Radović
Bolnica Kasindo,
KC Istočno Sarajevo
Kasindolskog bataljona 113
71213 Istočno Sarajevo
branaradovic@gmail.com

Uvod

Hronična bubrežna insuficijencija (HBI) je progresivno i ireverzibilno smanjenje bubrežne funkcije koje uzrokuju različite hronične bolesti bubrega. Najčešći etiološki faktori HBI u razvijenim zemljama su hipertenzija i dijabetes, a u zemljama u razvoju inflamatorne bolesti [1]. Anemija je jedan od prvih znakova HBI. Javlja se kada se jačina glomerulske filtracije (JGF) smanji ispod 60 ml/min. Prisutna je kod 25% bolesnika u predijaliznom periodu, a čak kod 90% kada se započne liječenje hemodijalizama [2]. Svaki pad hemoglobina za 1 g/dl povećava rizik od hipertrofije lijeve komore, dilatacije srca, sistolne disfunkcije, srčane insuficijencije i smrti. Zbog toga je veoma značajno na vrijeme početi liječenje anemije. Prema izvještaju *European Survey on Anaemia Management* 95% bolesnika počinje se liječiti primjenom humanog rekombinovanog eritropoetina tek kada započne liječenje hemodijalizama. Kod 85% ovih bolesnika koncentracija hemoglobina je manja od 10 g/dl, a kod 52% manja je od 9 g/dl. U toj fazi HBI promjene na srcu i krvnim sudovima su se ustalile, pa je moguća samo parcijalna regresija tih promjena [3].

Sekundarna anemija u bubrežnoj insuficijenciji uslovljena je brojnim činiocima ali je najvažnije smanjeno stvaranje eritropoetina. Od 1989. godine u kliničku praksu je uveden humani rekombinovani eritropoetin koji je adekvatna zamjena prirodnom hormonu [4]. Prije započinjanja liječenja rekombinovanim eritropoetinom moraju se isključiti drugi uzroci za nastanak anemije (krvarenje, mikroinflamacija, nedostatak gvožđa itd). Liječenje anemije u ranoj fazi hronične bubrežne insuficijencije poboljšava funkcije mnogih organa i sistema, kao i kvalitet života bolesnika.

Ciljevi istraživanja u ovom radu bili su (1) da se ispita oporavak anemije tokom primjene humanog rekombinovanog eritropoetina kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom u predijaliznom periodu i (2) da se utvrdi da li korekcija anemije u predijaliznom periodu omogućava korekciju već nastalih promjena na kardiovaskularnom sistemu.

Metode rada

U prospektivnoj studiji ambulantno je praćeno

20 bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom u predijaliznoj fazi. Od toga je bilo 13 muškaraca prosječne starosti $61,2 \pm 6,8$ godina i sedam žena prosječne starosti $59,6 \pm 8,4$ godina. Studija je rađena u Kliničkom centru Istočno Sarajevo i to u ambulanti za nefrologiju i arterijsku hipertenziju godinu dana.

Kriterijumi po kojima su bolesnici odabrani za liječenje bili su: JGF od 10-45 ml/min, koncentracija hemoglobina <11 g/dl i normalan sadržaj gvožđa u organizmu, a pored toga odsustvo drugih vanbubrežnih uzroka za nastanak anemije (nedostatak nutritivnih faktora, krvarenje, inflamacija, nasljedne anemije), regulisan krvni pritisak dva mjeseca prije započinjanja liječenja, regulisana glikemija kod dijabetičara i odsustvo valvularnih srčanih mana, srčane insuficijencije (stadijum manji od III st. prema NYHA klasifikaciji), nestabilne angine pektoris, akutnog infarkta i moždanog udara.

Bolesnici su podijeljeni u grupe prema JGF: grupa 1 - JGF 10-20 ml/min, grupa 2 - JGF 21-30 ml/min i grupa 3 - JGF 31-45 ml/min. Pored toga, pri analizi podataka podijeljeni su i na dvije grupe prema osnovnom oboljenju, tj. na bolesnike sa dijabetesom i bolesnike sa drugim bolestima bubrega.

Jačina glomerularne filtracije (JGF) procjenjena je pomoću Cockcroft-Gault formule

$$\text{Klirens kreatinina, ml/min} = \frac{(140 - \text{godine starosti}) \times \text{TT}}{0,81 \times \text{s-kreatinin} (\mu\text{mol/l})}$$

Težina anemije određivana je na osnovu vrijednosti hemoglobina i hematokrita. Svim bolesnicima je određena koncentracija gvožđa, kreatinina, proteina, albumina, kalcijum, fosfora, alkalne fosfataze, holesterola i triglicerida u serumu, saturacija transferina gvožđem i 24-satna proteinurija. Serumski feritin je određen samo na početku ispitivanja, a iPTH je urađen samo kod pet bolesnika. Biohemijske analize krvi rađene su u laboratoriji Kliničkog centra Istočno Sarajevo standardnim laboratorijskim metodama. Uzorci krvi za laboratorijske analize uzimani su poslije dvanaest sati noćnog gladovanja. Laboratorijske analize rađene su prije započinjanja ispitivanja, poslije mjesec dana i 3, 6 i 12 mjeseci od uvođenja terapije eritropoetinom.

Evaluacija kardiovaskularnog statusa podrazumijevala je, na početku i na kraju

studije, mjerenje i kontrolu arterijskog krvnog pritiska, pulsa, evidentiranje promjena na EKG-u, ehokardiografski pregled, određivanje mase lijeve komore (MLK) primjenom sljedeće formule: $MLK(g) = 0,8 \times 1,04 \times (IVS + EDD + ZZ)^3 - EDD^3 + 0,6$ [5], gdje je IVS-intraventrikularni septum, EDD-prečnik lijeve komore u dijastoli, ZZ-debljina zadnjeg zida lijeve komore srca.

Normalne vrijednosti MLK za muškarce su do 130g/1,73 m², a za žene 110g/1,73 m² površine tijela. Kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom veća vjerovatnoća za nastanak ishemijske kardiomiopatije je ako je MLK > od 160 g/1,73 m². Svim bolesnicima određena je ejectiona frakcija (EF) čija je normalna vrijednost 53-66%.

Liječenje eritropoetinom-beta je započeto u dozi od 25-35 ij/kg tjelesne težine tri puta nedjeljno subkutano do postizanja ciljne koncentracije hemoglobina, a zatim je u fazi održavanja doza smanjena na jednom nedjeljno 2000ij subkutano. Vodilo se računa o opštem stanju bolesnika, dobi, prisutnim komorbiditetima pa se nastojalo da se kod starijih ljudi sa komorbiditetima postigne ciljni hemoglobin od 11,0 g/dl, a hematokrit 0,33, a kod mlađih bolesnika bez komorbiditeta veći ciljni Hb. U toku ispitivanja, vrijednosti gvožđa i TSAT su održavane u normalnom opsegu peroralnom primjenom ferosulfata u dozi od 100 mg dva puta dnevno. Gvožđe se nadoknađivalo kod bolesnika kod kojih je koncentracija gvožđa u serumu bila ispod 12 nmol/l i TSAT < od 25%. Sedam bolesnika je zahtijevalo primjenu preparata gvožđa.

U statističkoj obradi korišćeni su Studentov t-test, analiza varijanse i Pearson-ov koeficijent

korelacija. Vrijednost p manja od 0,05 smatrala se značajnom. Za statističku obradu korišćen je kompjuterski program SPSS (Statistical Package for Social Scientists)¹² za Windows.

Rezultati

Ispitivanjem je obuhvaćeno 20 bolesnika od kojih 13 (65%) muškaraca prosječne starosti 61,2 ± 6,8 godina i 7 (35%) žena prosječne starosti 59,6 ± 8,4 godina. Osnovno oboljenje koje je bilo uzrok HBI prikazano je u Tabeli 1. Kod najvećeg broja bolesnika osnovna bolest je bila dijabetes i to tip I kod 15% i tip II kod 30% bolesnika.

Rezultati laboratorijskih ispitivanja, koja su ponavljana tokom studije, prikazani su u Tabeli 2. Prije započinjanja studije i liječenja anemije primjenom eritropoetina prosječne vrijednosti hemoglobina bile su 9,23 g/dl i povećavale su se tokom liječenja eritropoetinom, pa je poslije 3 mjeseca dostignuta ciljana vrijednost hemoglobina. Nutritivni status bolesnika, procjenjen vrijednostima ukupnih proteina i albumina, bio je kod svih bolesnika normalan. Koncentracije kalcijuma, fosfora i alkalne fosfataze kao pokazatelja mineralnog metabolizma praćene su redovno i održavale su se u okviru referentnih vrijednosti.

Vrijednosti proteinurije su se na svim kontrolnim pregledima održavale u nenefrotskom rangu. One se neznajno smanjuju tokom ispitivanja u toku prvih mjeseci, a nešto više poslije 6 mjeseci studije (Tabela 2). Prosječna vrijednost JGF nije se značajno mijenjala tokom studije.

Tabela 1. Osnovno oboljenje ispitivanih bolesnika podijeljenih u podgrupe prema jačini glomerulske filtracije (JGF)

| Dijagnoza | Ukupan broj | JGF 10-20ml/min | JGF 21-30ml/min | JGF >30ml/m |
|----------------------|-------------|-----------------|-----------------|-------------|
| Diabetes mell tip I | 3 (15%) | 2 (10%) | 1 (5%) | 0 |
| Diabetes mell tip II | 6 (30%) | 0 | 2 (10%) | 4 (20%) |
| Renes polycystici | 3 (15%) | 1(5%) | 2 (10%) | 0 |
| Lupus erythematodes | 1(5%) | 0 | 1(5%) | 0 |
| Amyloidosis | 1(5%) | 1(5%) | 0 | 0 |
| Nephroangiosclerosis | 3 (15%) | 1(5%) | 2 (10%) | 0 |
| Glomerulonephritis | 3 (15%) | 0 | 1(5%) | 2 (10%) |
| Ukupno | 20 | 6 (30%) | 7 (35%) | 7 (35%) |

Tabela 2. Prosječne vrijednosti laboratorijskih podataka na početku (0) studije i poslije 1, 3, 6 i 12 mjeseci primjene eritropoetina beta.

| | Period praćenja, mjeseci | | | | |
|-----------------------|--------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 0 | 1 | 3 | 6 | 12 |
| Hemoglobin, g/dl | 9,38±1,03 | 10,64*±1,60 | 12,3**±1,11 | 12,57 ±0,36 | 12,59±1,01 |
| Hematokrit | 0,28±0,02 | 0,32*±0,02 | 0,37**±0,03 | 0,36±0,027 | 0,36±0,031 |
| Gvožđe, nmol/l | 15,4±2,00 | 12±3,41 | 12,2±5,2 | 13,1±4,30 | 12,5±4,90 |
| TSAT % | 33% | 32% | 33% | 37% | 37% |
| Kreatinin, µmol/l | 312,66±125 | 345,75±110 | 376,6±97 | 349,45±93 | 370±45 |
| JGF ml/min | 29,69±10,41 | 29,69±10,10 | 27,6±10,45 | 26,09±13,75 | 24,98±12,56 |
| Totalni proteini, g/l | 68,7±0,70 | 68,5±0,51 | 66,8±0,70 | 65,9±0,5 | 65,7±0,51 |
| Albumini, g/l | 41,5±0,32 | 40,7±0,41 | 37,6±0,11 | 37,2±0,22 | 39,2±0,50 |
| Kalcijum mmol/l | 2,22±0,90 | 2,25±0,71 | 2,23±0,30 | 2,20±0,59 | 2,25±0,30 |
| Fosfor mmol/l | 0,67±0,70 | 0,69±0,90 | 0,97±0,05 | 1,03±0,90 | 1,78±0,50 |
| Alk. fosfataza U/l | 0,67±0,21 | 0,69±0,22 | 1,08±0,51 | 1,03±0,41 | 1,56±0,30 |
| Proteinurija, g/24h | 1,90±0,11 | 1,51±0,34 | 1,31±0,25 | 1,22±0,19 | 0,89±0,28 |

* p<0.05, ** p<0.01 za statističku značajnost razlike u odnosu na početnu vrijednost

Tabela 3 prikazuje promjenu prosječne koncentracije hemoglobina i hematokrita tokom 12 mjeseci praćenja kod bolesnika podijeljenih u grupe prema JGF. Najniže prosječne vrijednosti hemoglobina su imale osobe sa JGF ispod 20 ml/min. Tokom liječenja eritropoetinom beta koncentracija hemoglobina i hematokrita se značajno povećala. Poslije 3 mjeseca postignuta je prosječna koncentracija hemoglobina od 11 g/l u svim grupama koja se zatim održavala tokom sljedećih mjeseci (Tabela 3). Između vrijednosti hemoglobina i hematokrita u 3, 6 i 12 mjesecu nije bilo statistički značajne razlike, jer je podešavanjem doze održavanja održavana i ciljna vrijednost hemoglobina.

Poređenje koncentracije hemoglobina bolesnika sa dijabetesom i ostalih pokazalo je da je u svim tačkama mjerenja koncentracija hemoglobina bila manja kod bolesnika sa dijabetesom, ali razlike nisu bile statistički značajne (Grafikon 1).

Kardiovaskularne promjene utvrđene su ispitivanjem svih bolesnika prije i poslije primjene eritropoetina beta u liječenu anemije. Osnovni rezultati ovih ispitivanja prikazani su u Tabeli 4.

Niko od bolesnika nije imao nestabilnu anginu pectoris, infarkt srca, valvularne mane niti srčanu insuficijenciju iznad II stadijuma (NYHA klasifikacija).

Tabela 3. Aritmetičke sredine (standardne greške) koncentracije hemoglobina i hematokrita tokom 12 mjeseci praćenja bolesnika podijeljenih u grupe prema JGF

| Mjeseci | Hemoglobin, g/l | | | Hematokrit | | |
|---------|-----------------|--------------|--------------|----------------|----------------|----------------|
| | JGF, ml/min | | | JGF, ml/min | | |
| | 10-20 | 21-20 | 31-40 | 10-20 | 21-20 | 31-40 |
| 0 | 9,2 (2,1) | 9,6 (2,1) | 9,7 (2,2) | 0,25 (0,007)* | 0,28 (0,007)* | 0,29 (0,007)* |
| 1 | 9,9 (2,3)* | 10,6 (2,3)* | 10,6 (2,6)* | 0,31 (0,006)** | 0,33 (0,007)** | 0,33 (0,007)** |
| 3 | 11,0 (2,3)** | 11,6 (2,8)** | 12,3 (2,9)** | 0,33 (0,007)** | 0,35 (0,007)** | 0,37 (0,008)** |
| 6 | 11,5 (2,1)** | 11,7 (2,1)** | 12,6 (2,0)** | 0,34 (0,008)** | 0,35 (0,008)** | 0,37 (0,007)** |
| 12 | 11,6 (2,5)** | 11,9 (2,7)** | 12,9 (2,7)** | 0,34 (0,008)** | 0,35 (0,008)** | 0,36 (0,008)** |

*p<0,05, **p<0,001 za statističku značajnost u odnosu na početnu vrijednost

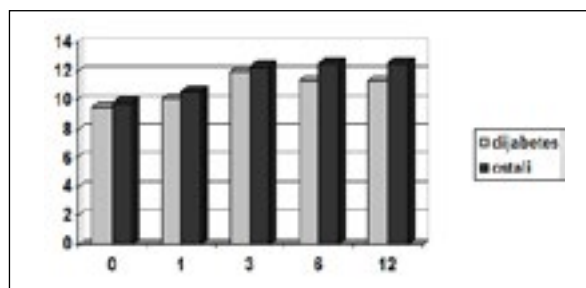
Masa lijeve komore (MLK) i ejekciona frakcija (EF) izmjerene su ehosonografski na početku liječenja i poslije godinu dana sa ciljem da se utvrdi hipertrofija lijeve komore i njena regresija poslije korekcije anemije. Rezultati suprikazani u Tabeli 5 i Grafikonu 2. Vidi se da se MLK smanjila kod svih ispitanika, a prosječno za 54,7 i razlika između aritmetičke sredine MLK prije i poslije godinu dana liječenja eritropoetinom bila statistički značajna ($p < 0,0006$).

Između MLK i hemoglobina postojala je negativna korelacija, ali ona nije bila statistički značajna ($r = -0,213$, $p = 0,413$).

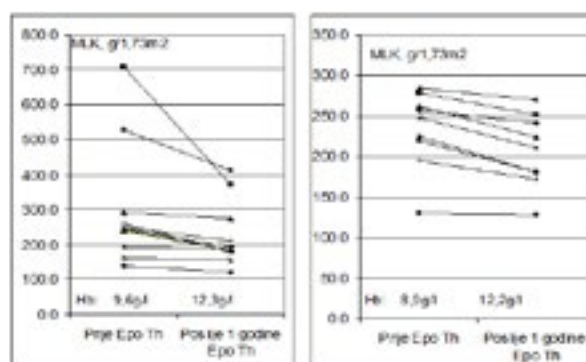
Tokom studije koja je trajala godinu dana bolesnici su kontrolisani ambulantno. Nije bilo potrebe za hospitalizacijom nijednog ispitanika. Nisu zabilježena neželjena dejstva, krvni pritisak bolesnika se održavao u zadovoljavajućim granicama uz primjenu antihipertenziva. Nijedan bolesnik nije isključen iz studije, niko nije započeo liječenje primjenom dijalize i niko nije umro.

Diskusija

Problemi uzrokovni anemijom su se značajno promijenili devedesetih godina prošlog vijeka uvođenjem u terapiju humanog rekombinovanog eritropoetina. Dosadašnja istraživanja



Grafikon 1. Poređenje vrijednosti hemoglobina kod dijabetičara i nedijabetičara tokom 0, 1, 3, 6 i 12 mjeseci liječenja primjenom eritropoetina beta



Grafikon 2. Promjena mase lijeve komore (MLK) tokom liječenja eritropoetinom kod bolesnika sa dijabetesom (desno) i sa drugim bolestima bubrega (lijevo). Na slici je navedena i aritmetička sredina koncentracije hemoglobina prije početka i poslije godinu dana liječenja eritropoetinom

Tabela 4. Kardiovaskularne promjene praćene tokom 12 mjeseci primjene eritropoetina beta

| Vrijeme, mjeseci | 0 | 1 | 3 | 6 | 12 |
|----------------------|--------|-------------|-------------|-------------|--------|
| Puls/min | 80 | 75 | 75 | 80 | 70 |
| Krvni pritisak, mmHg | 140/90 | 150/95 | 160/90 | 140/80 | 140/95 |
| EKG, broj bolesnika | | | | | |
| HLK | 11 | 11 | 7 | 7 | 7 |
| Ishemija | 7 | 5 | 3 | 2 | 0 |
| Aritmija absoluta | 5 | 3 | 2 | 2 | 2 |
| EHO, broj bolesnika | da 19 | nije rađeno | nije rađeno | nije rađeno | da 19 |
| HLK | ne 1 | | | | ne 1 |
| EF % | 53% | | | | 57% |

EF-ejekciona frakcija, EHO-ehosonografija, HLK-hipertrofija lijeve komore

Tabela 5. Aritmetička sredina mase lijeve komore na početku studije i poslije godinu dana liječenja eritropoetinom-beta

| masa lijeve komore, g/1,73 m ² | Srednja vr. | N | Std. devijacija | Std. greška |
|---|-------------|----|-----------------|-------------|
| prije terapije | 267,2 | 20 | 136,1 | 31,2 |
| poslije 12 mj, | 212,5* | 20 | 75,2 | 17,3 |

* $p < 0,0006$

su dokazala povoljne efekte eritropoietina kako u fazama terminalne bubrežne insuficijencije, tako i u predijaliznom periodu [6]. Liječenje eritropoetinom može imati, pored korisnih, i neželjena dejstva, kao što je porast krvnog pritiska, tromboembolijske komplikacije i sl.

Tokom jednogodišnjeg liječenja eritropoetinom u našoj grupi bolesnika nisu zabilježena neželjena dejstva, krvni pritisak bolesnika se održavao u zadovoljavajućim granicama uz primjenu antihipertenziva. Nijedan bolesnik nije isključen iz studije.

Održavanje optimalne koncentracije hemoglobina omogućava uspostavljanje ravnoteže između poboljšanog kvaliteta života i povećanog rizika za tromboembolijske komplikacije i porast krvnog pritiska. Ta ravnoteža veoma zavisi od prisutnih komorbiditeta uzrokovanih anemijom [7]. Značajno dejstvo eritropoietina je i tkivna protekcija osobito ćelija nervnog sistema, miokarda, bubrega i endotela [8].

Prema NKF-DOQI smjernicama liječenje anemije primjenom eritropoietina trebalo bi započeti kod predijaliznih bolesnika kod kojih je hemoglobin ispod 11g/dl, ciljani hemoglobin je 11-12g/dl, a hematokrit 33-36% [9]. Prema Evropskom vodiču za liječenje anemije, liječenje eritropoetinom bi trebalo započeti kada je hemoglobin ispod 11g/dl, a hematokrit ispod 33% [10].

Vrijednosti hemoglobina su povezane sa stepenom bubrežne insuficijencije što je dokazano u mnogim studijama. Prema studiji Hsu i saradnika urađenoj na 12055 ambulantnih bolesnika kod kojih 5% ima klirens kreatinina 40 ml/min ili manje kod 63% muškaraca i 56% žena, nađen je hematokrit manji od 33% [11]. Slične rezultate su dobili i drugi autori.

Mnogobrojne studije su dokazale korist od upotrebe eritropoietina u liječenju bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom u predijaliznoj fazi bolesti kada se korekcijom bubrežne anemije prevenira nastanak promjena na kardiovaskularnom sistemu i na taj način smanjuje morbiditet, mortalitet, usporava progresiju HBI i poboljšavamo kvalitet života ovih bolesnika [12-14]. Naši rezultati su u saglasnosti sa rezultatima drugih autora. U prospektivnoj studiji koja je trajala godinu dana praćeno je 20 bolesnika sa HBI koji su imali ispoljenu bubrežnu anemiju. Prije započinjanja liječenja anemije vrijednosti hemoglobina i hematokrita su ukazivle na težak stepen anemije,

a status metabolizma gvožđa je bio uredan. Nedostatak gvožđa doprinosi težini anemije, a može biti funkcionalni, što se manifestuje feritinom >100 i TSAT<20% i apsolutni, gdje je feritin <100 [15]. Deficit gvožđa se javlja tokom liječenja eritropoetinom u inicijalnoj fazi, jer se za porast hemoglobina od 1g/dl potroši 150 mg gvožđa [16]. U našoj studiji je kod sedam bolesnika došlo do pada koncentracije gvožđa ispod 12 nmol/l i saturacije transferina ispod 20% u inicijalnoj fazi liječenja, pa je ordinirano liječenje ferosulfatom peroralno u dozi od 200 mg dnevno.

Poslije mjesec dana liječenja eritropoetinom beta kod svih bolesnika obuhvaćenih ovim radom je došlo do statistički značajnog porasta hemoglobina, a tokom sljedeća dva mjeseca zabilježen je statistički visoko značajan porast vrijednosti hemoglobina, što je u skladu sa podacima drugih autora [12,13]. Od trećeg mjeseca terapije do kraja studije nije bilo statistički značajnog porasta hemoglobina i održavala se ciljna koncentracija hemoglobina i hematokrita.

Vodiči za liječenje anemije primjenom eritropoietina u predijaliznom periodu savjetuju da se prije započinjanja ispitivanja koriguje hipertenzija [9,10]. Uslov za uključanje u našu studiju bio je korekcija povišenog krvnog pritiska prije započinjanja liječenja anemije, što je postignuto kod svih bolesnika. Tokom studije koja je trajala godinu dana nisu zabilježena neželjena dejstva u vidu hipertenzivnih kriza ili tromboembolijskih komplikacija. Iako prema podacima iz literature primjena ACE inhibitora može djelovati inhibitory na eritropoezu [17], mi smo dali prednost korekciji povišenog krvnog pritiska u cilju uklanjanja faktora koji zajedno sa anemijom vodi ka hipertrofiji lijeve komore. Hipertenzija naših bolesnika je korigovana primjenom ACE inhibitora, anagonista kalcijuma i diuretika.

Bolesnici ispitani u ovom radu su podijeljeni prema JGF u tri grupe. U grupi bolesnika sa JGF od 10 ml/min do 20 ml/min početne vrijednosti hemoglobina i hematokrita su bile značajno niže ($p<0,05$) na početku ispitivanja u odnosu na druge dvije grupe, ali nije bilo statistički značajne razlike u brzini porasta hemoglobina i hematokrita tokom godine dana liječenja. Prema podacima iz literature veći stepen anemije se javlja kod dijabetičara u ranijim stadijumima HBI nego kod nedijabetičara, a korekcija je teža i sporija. Postoje podaci da je

nizak nivo hemoglobina povezan sa pojavom mikroangiopatija (retinopatija i nefropatija) [18]. Zbog toga se preporučuje rano započeti liječenje bubrežne anemije kod ovih bolesnika. U našoj studiji bolesnici su podijeljeni u dvije podgrupe: dijabetičari i nedijabetičari. Od ukupnog broja 45% ispitanika je imalo dijabetes. Nije bilo statističke značajnosti u brzini korekcije i održavanju ciljnih vrijednosti hemoglobina kod bolesnika sa dijabetesom u odnosu na ostale.

Anemija se javlja u ranim fazama bubrežne insuficijencije i doprinosi razvoju promjena na srcu u smislu hipertrofije lijeve komore, kao i promjena na krvnim sudovima. Kod bolesnika sa HBI prevalenca HLK je 40% u predijaliznom periodu. Mnoge studije ispitivale su uticaj normalizacije hemoglobina na kardiovaskularni sistem kod bolesnika u predijaliznoj fazi, na hemodijalizi i peritoneumskoj dijalizi. Pokazalo se da bolesnici koji su dostigli koncentraciju hemoglobina od 10g/dl imaju manji mortalitet [19,20]. Posljednjih decenija postoje brojni podaci o uticaju niskog nivoa hemoglobina u ranim stadijumima hronične bubrežne insuficijencije na nastajanje različitih komorbiditeta, osobito kardiovaskularnih bolesti. Podaci govore da bolesnici koji u predijaliznom periodu nisu primali eritropoetin u terapiji bubrežne anemije imaju veći rizik za nastanak HLK, infarkta i iznenadne smrti [20-22]. Niske vrijednosti hemoglobina su povezane sa promjenom strukture, funkcije srca i krvnih sudova, osobito u periodu prije hemodijalize [23-24]. Upotreba humanog rekombinovanog eritropetina, kao veoma uspješnog lijeka u liječenju bubrežne anemije kod bolesnika na hemodijalizi, a u novije vrijeme i u predijaliznom periodu u mnogome je poboljšala prognozu ovih bolesnika, posebno zbog regresije promjena na miokardu, a samim tim i uticaja na smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta [23,25,26].

Naši rezultati su u saglasnosti sa podacima iz literature. Kardiovaskularne promjene su praćene tokom godine dana liječenja eritropoetinom. Svi bolesnici su redovno kontrolisani ambulantno. U ovoj grupi ispitanika svi su, sem jednog, imali značajnu HLK koja je utvrđena ehosonografski prije početka ispitivanja. Stepen HLK je bio različit. Bio je manji kod mlađih bolesnika sa manjim stepenom anemije, nižim vrijednostima krvnog pritiska i višim vri-

jednostima JGF. MLK se statistički značajno smanjila u toku godine dana liječenja anemije primjenom eritropoetina. U ukupnoj grupi ispitanika postignuta je regresija mase lijeve komore koja je statistički značajna. Prosječne vrijednosti MLK 267,2g /1,73 m² smanjila se na 212,5g /1,73m², dok je prosječna vrijednost hemoglobina porasla od 9 g/dl na 12,5 g /dl.

Kod bolesnika bez dijabetesa uz prosječan porast hemoglobina od 8,9 g /dl na 12,2g /dl došlo je do prosječne regresije MLK od 293,3 g /1,73m² na 222,9 g /1,73m², a kod bolesnika sa dijabetesom vrijednosti hemoglobina su porasle sa 9,0 g /dl na 12,6 g /dl, a regresija MLK je bila od 231,1 g/1,73m² do 198,1 g /1,73m². Pored toga zapaženo je da je kod osam bolesnika koji su imali najveću MLK došlo i do značajnijeg smanjenja MLK poslije godinu dana liječenja primjenom beta eritropoetina. Ostali bolesnici su imali manji stepen HLK, ali i manji pad MLK poslije godinu dana. Međutim, i pored korekcije anemije regresija MLK nije potpuna poslije godinu dana liječenja primjenom eritropoetina beta. To je vjerovatno posljedica dugogodišnjeg djelovanja opštih i posebnih kardiovaskularnih faktora rizika na srce i krvne sudove, što je takođe u saglasnosti sa podacima iz literature [5,27]. Ejekciona frakcija je bila u referentnim vrijednostima, ali je pokazano da je na početku liječenja bila na donjoj dozvoljenoj granici, a poslije godinu dana vrijednosti se približila gornjoj dozvoljenoj granici.

Promjene na EKG-u u smislu ishemije koje su se ispoljavale negativnim T talasima normalizovane su kod svih ispitanika, a kod tri bolesnika je ostala i dalje apsolutna aritmija koja je bila i ranije prisutna, vjerovatno kao posljedica fibroze miokarda. Kod svih ispitanika su nestali anginozni bolovi i povećala se tolerancija na napor (podaci nisu prikazani). Ovo je u saglasnosti sa podacima iz literature. Nije nađena statistički značajna razlika ovih parametara između dijabetičara i nedijabetičara, kao ni između grupa podijeljenih prema JGF.

Korekcijom anemije u predijaliznom periodu uz uticaj i na brojne druge faktore rizika kao što su hipertenzija, hiperglikemija, hiperlipidemija, pušenje, gojaznost i dr. prevenira se nastanak kardiovaskularnih promjena [28,29]. U skladu sa tim, smanjuje se morbiditet i mortalitet bolesnika, osobito u prvoj godini poslije započinjanja hemodijalize [30].

Zaključak

Rezultati prikazani u ovom radu su pokazali da primjena eritropoetina u predijaliznom periodu dovodi do statistički visoko značajne korekcije anemije. Oporavak anemije pratilo je

smanjenje hipertrofije lijeve komore, smanjenje manifestacija ishemije srca i normalizacija EKG nalaza. Regresija hipertrofije lijeve komore nije bila potpuna, što je najvjerojatnije posljedica dugogodišnjeg dejstva mnogih faktora rizika.

Literatura

1. Eknayan G, Lameire N, Barsoum R, et al. The burden of kidney disease: Improving global outcomes. *Kidney Int* 2004;66:1310-1314.
2. Jungers Y, Robino C, Choukroun G, Nguyen-Khea T, Massy YA, Jungers P. Incidence of anaemia and use of epoetin therapy in pre-dialysis patients: a prospective study in 403 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1621-1627.
3. Levin A. Consequences of late referral on patients outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 3):8-13.
4. Eschbach JW, Dowing MR, Egrie JC, Browne JK, Adamson JW. USA multicentric clinical trial with recombinant human erythropoietin (Amgen) results in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 1989;76:160-165.
5. Oštrić-Kalimanovska D, Oštrić V. Neinvazivno kardiološko ispitivanje bolesnika sa hroničnom insuficijencijom bubrega. *Novine u nefrologiji* 1998;3(1):25-39.
6. Ferdinand FB, De Groot K, Haller H, Fliser D. Erythropoetin: is it more than correcting anaemia *Nephrol Dial Trnsplant* 2004;19:23-26.
7. Portoles J. The beneficial effects of intervention in early renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 2):12-15.
8. Rossert J, McClellan WM, Roger SD and Verbeelen D. Epoetin treatment: what are the arguments to expect a beneficial effect on renal disease progresion? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:359-36.
9. National Kidney Foundation I, Kidney-Dialysis Outcomes Quality Initiative: K/DOQI Clinical practice guidelines: anemia of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47,Suppl 3.
10. Locatelli F, Aljama P, Barany P, et al. Revised European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patinets with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19,Suppl 2.
11. Hsu CY, Bates DW, Kuperman GJ, Gurhan GC. Relationship between hematocrit and renal function in men and women. *Kidney Int* 2001;59:725-731.
12. Ritz E, Eisenhardt A. Early epoetin treatment in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 3):40-44.
13. Van Wyck BD. Management of early renal anaemia: diagnostic work up, iron therapy, epoetin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:(Suppl 3):36-39.
14. Koch KM, Koene RAP, Messinger D, Quarder O, Scigalla P. The use of epoetin beta in anemic predialysis patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1995;44:201-208.
15. Mac Dougall JC. Individualizing target haemoglobin concentrations-tailoring treatment for renal anaemia. *Nephrol Dial Transplan* 2001;16:(Suppl 7):9-13.
16. Mac Dougall C I. Higher target haemoglobin level and early anaemia treatment: different or complementary concept. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl3):3-7.
17. Luft FC. Erythropoetin and arterial hypertension. *Clin Nephrol* 2000;53Suppl 1:S61-S64.
18. Fonsere N, Salinas I, Bonal J, Riba J, et al. Are prediction equations for glomerular filtration rate useful for the long-term monitoring of tipe 2 diabetic patients? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2152-2158.
19. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hemato-crit values in patients with cardiac disease who receaving haemodyalisis and epoetin. *New Engl J Med* 1998;339:584-590.
20. London MG, Marchais JS, Metivier F, Guerin PA. Cardiovascular risk in end-stage renal disease: vascular aspects. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 5):97-104.
21. Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin *Am J Kidney dis* 1999;34:125-134
22. Foley RN, Parfey PS, Morgan J and the Canadian Normalisation of Hemoglobin Study grup. A randomized controlled trial of complete vs partial correction of anaemia in hemodyalisis patients with asymptomatic concentric LV hypertrophy or LV dilatation. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:208 A

23. Hegarty J, Foley RN. Anaemia, renal insufficiency and cardiovascular outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 1):102-104.
24. Silverberg DS, Blum M, Peer G, Iaina A. Anaemia during the predialysis period a key to cardiac damage in renal failure. *Nephron* 1998;80:1-5.
25. O'Riordan E and Foley N.R. Effect of anaemia on cardiovascular status. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 3):19-22.
26. Eckardt K-U. The CREATE trial-bulding the evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 2):16-18.
27. Silberberg J, Barre PE, Prichard SS, Sniderman A,D. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end - stage renal disease. *Kidney Int* 1980;32:286-290.
28. London G. Patophysiology cardiovascular damage in the early renal population. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 2):3-6.
29. Poskurica M. Hipertrofija leve komore-faktori rizika za razvoj ishemijske bolesti srca kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega. U: *Ishemijska bolest srca kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega. Zbornik predavanja. Medicinski fakultet u Kragujevcu, Kragujevac. 2007.p. 46-56.*
30. Levin A The relationship of hemoglobin level and survival: direct or indirect effects? *Nephrol Dial Trnaspl* 2002;17(Suppl 5):8-13.

The influence of anemia correction on cardiovascular system in pre-dialysis patients with chronic renal failure

Brana Radović, Snežana Kešelj, Bojan Pejović

Kasindo Hospital, Clinical Centre East Sarajevo ,East Sarajevo, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Anemia is a frequent complication of chronic renal insufficiency. Its main cause is insufficient production of erythropoietin. Anemia represents a significant risk factor for cardiovascular disease morbidity. The aim of this study was to examine the anemia recovery during the application of human recombinant erythropoietin in patients with chronic renal insufficiency in pre-dialysis period and the influence of anemia correction on cardiovascular changes.

Methods. A prospective study observed 20 patients (13 men, 7 women) with chronic renal insufficiency in pre-dialysis period within a year. The patients were divided into three groups according to the glomerular filtration rate (GFR) and in two subgroups comprised of patients with and without diabetes. GFR was estimated by Cockcroft-Gault formula. The severity of anemia was determined according to the hemoglobin and hematocrit. Cardiovascular status was monitored with ECG and ECHO examinations of the heart at the beginning of the study and one year later. Statistical results were obtained with Student's t-test, variance analysis and Pearson's correlation coefficient using the SPSS 12 program.

Results. Before the beginning of anemia treatment, the levels of hemoglobin (Hb) and hematocrit (Ht) indicated severe anemia. Erythropoietin-beta was applied to patients. After a month of treatment there was a statistically significant increase in Hb and Hct in all patients, and three months later, the target levels of Hb and Hct were obtained. In the examined group of patients everybody, except one patient, had significant left ventricular hypertrophy which was discovered echosonographically before the examination. After a year of anemia treatment, a statistically significant regression of left ventricular mass was achieved from 267.2g/m² to 212.5g/m² during average concentration change of Hb from 9 g/l to 12.5 g /dl. In patients who did not have diabetes, average change of concentration of Hb was from 9 g/l to 12.5 g /dl while the average left ventricular mass decreased from 293.3 g/1.73m² to 222.9 g/1.73 m². In diabetics the average value of Hb increased from 9.0 g /dl to 12.6 g /dl whereas the left ventricular mass was reduced from 231.1 g/1.73 m² to 198.1 g/1.73 m².

Conclusion. Treatment with erythropoietin in pre-dialysis period enabled statistically significant anemia correction. Anemia recovery was followed by decrease of left ventricular hypertrophy as well as of cardiac ischemia and the normalisation of ECG findings.

Keywords: chronic renal insufficiency, anemia, erythropoietin, left ventricular hypertrophy.