

KLINIČKO ZNAČENJE LIJEČENJA ANEMIJE U BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI

SRETENKA VUKSANOVIĆ-MIKULIČIĆ, IVANA MIKOLAŠEVIĆ, ITA JELIĆ, IVAN BUBIĆ,
BRANKA SLADOJE-MARTINOVIĆ i SANJIN RAČKI

*Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za internu medicinu, Zavod za nefrologiju i dijalizu,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska*

Anemija je dobro poznata posljedica kronične bubrežne bolesti, a učestalost joj raste s napredovanjem bubrežnog zatajenja, te se u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti pojavljuje u čak do 95% bolesnika. Pripravci eritropoetina lijekovi su kojima se posljednjih godina postiže najveći napredak u liječenju bubrežne anemije. Cilj je istraživanja bio analizirati utječe li liječenje bubrežne anemije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti koji se još ne liječe dijalizom na ishode njihova liječenja, smanjuje li učestalost srčanožilnih bolesti, odgađa li potrebu za liječenjem dijalizom, smanjuje li poboljšanje i smrtnost te smanjuje li učestalost neželjenih kardiovaskularnih događaja. Tijekom dvogodišnjeg razdoblja analizirali smo 62 bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. Bolesnici su bili podijeljeni u dvije skupine. U prvoj su skupini (N=31) bolesnici u kojih je u liječenju bubrežne anemije primijenjen eritropoetin, a drugu skupinu (N=31) čine bolesnici u kojih su primijenjene druge mjere liječenja anemije kronične bubrežne bolesti, ali ne eritropoetin, zbog bilo kojeg razloga. Tijekom dvogodišnjega razdoblja u svakog su bolesnika u razmacima od najdulje 6 mjeseci praćeni laboratorijski parametri liječenja kronične bubrežne bolesti i bubrežne anemije. Evidentan je broj hospitalizacija za svakog pojedinog ispitanika i uzet u obzir uzrok hospitalizacije te broj dana provedenih u bolnici. U dvogodišnjem razdoblju nije bilo statistički bitne razlike u promjenama biokemijskih pokazatelja (Fe, feritin, CRP, albumini, kalcij, fosfor), kao ni u vrijednostima glomerulske filtracije između ispitivanih skupina, ali je uočena tendencija sporije progresije bubrežnog zatajenja u bolesnika koji su primali eritropoetin u odnosu na bolesnike koji nisu primali taj pripravak. Uočeno je statistički bitno manje hospitalizacija zbog neželjenih kardiovaskularnih događaja u skupini bolesnika koja je primala eritropoetin. Zaključeno je da je bubrežna anemija povezana s povećanim morbiditetom i mortalitetom te sa smanjenom kvalitetom života bolesnika. Stoga je neophodno što ranije prepoznavanje i adekvatno liječenje tih bolesnika da bi im se produljio životni vijek i poboljšala kvaliteta života.

Ključne riječi: anemija, eritropoetin, kronična bubrežna bolest

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. Sretenka Vuksanović-Mikulčić, dr. med.
Zavod za nefrologiju i dijalizu
Klinika za internu medicinu,
Klinički bolnički centar Rijeka
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
Tome Stričića 3
51000 Rijeka, Hrvatska
Tel: 051/407-487; faks: 051/407-487
E-pošta: sretenka.vuksanovic-mikulici@ri.t-com.hr

UVOD

U svijetu je uočen znatan porast incidencije i prevalencije kronične bubrežne bolesti (KBB). Epidemiološke studije koje uglavnom obuhvaćaju razvijene industrijske zemlje, ali i pojedine zemlje u razvoju, pokazale su da približno svaki deseti čovjek na svijetu, odnosno oko 10% populacije u razvijenim zemljama ima KBB

(1). Anemija je dobro poznata posljedica KBB. Prevalencija anemije raste s napredovanjem kroničnoga bubrežnog zatajenja (KBZ). U ranoj fazi bolesti anemija se javlja u oko 25% bolesnika s KBZ-om, dok u kasnim fazama broj raste na 75-95% u pacijenata koji su podvrgnuti nekoj od metoda nadomjesne bubrežne funkcije. Analiza posljedica anemije ukazuje na mogućnost da ona sudjeluje u mehanizmima napredo-

vanja bubrežnog oštećenja. Ta se hipoteza temelji na eksperimentalnim podacima koji ukazuju da hipoksija tubularnih stanica uzrokuje značajno tubulointersticijsko oštećenje. Anemija može, ako nema proteinurije, biti prvi znak bolesti bubrega (2). U početku je to blaga anemija koja ne utječe na kliničko stanje bolesnika. Usporedno s napredovanjem oštećenja bubrega, anemija u bolesnika s KBB utječe na kvalitetu života i ima utjecaj na brojne organske sustave budući da narušava transport i iskorištavanje kisika u tkivima. Utjecanjem na kardiovaskularni sustav javlja se dispneja, tahikardija, palpitacije, hipertrofija miokarda, te se povećava rizik nastanka srčane insuficijencije. Djelovanje na vaskularni sustav manifestira se bljedilom kože, sluznica i konjunktiva, a na živčani sustav zamorom, depresijom te poremećajem kognitivnih funkcija (3). Kao što je prethodno istaknuto, učestalost anemije u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (ZSBB) je velika. Naime, epidemiološko praćenje bolesnika u predijaliznoj fazi - PRESAM (engl. *Pre-dialysis Survey on Anaemia Management*) - pokazalo je da čak 68% od preko 4000 uključenih bolesnika ima kod prvog dolaska u centar za dijalizu vrijednosti hemoglobina ≤ 110 g/L (4). U istraživanjima bolesnika s KBZ dokazana je direktna povezanost stupnja anemije (koncentracije Hb) i stadija zatajenja bubrežne funkcije, a ranija pojava anemije česta je u dijabetičara (5,6). Osim toga, anemija je neovisan činitelj rizika za razvoj srčanožilnih bolesti u pacijenata s kroničnom progresivnom bolesti bubrega (7,8). Prevalencija hipertrofije lijeve klijetke (HLK) i angine pektoris značajno je viša u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega od one u općoj populaciji. Prevalencija HLK (dijagnosticirane uz pomoć ehokardiografije) u općoj populaciji je 20%, u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega je 25% do 50%, u osoba s transplantiranim bubregom je oko 50%, a u bolesnika koji se liječe hemodijalizom (HD) ili peritonejskom dijalizom (PD) je oko 75%. Anemija je povezana s hipertrofijom lijeve klijetke i kongestivnim zatajenjem srca u pacijenata koji imaju ili nemaju bolest bubrega. U više od polovice bolesnika koji započinju liječenje dijalizom ultrazvučno se nađe hipertrofija lijeve klijetke srca. Ispravak anemije može usporiti propadanje srčane funkcije, a u nekih bolesnika je dokazano i poboljšanje postojećeg oštećenja, točnije smanjenje hipertrofije lijeve klijetke te smanjenje učestalosti srčanožilnih komplikacija, bolničkog liječenja i smrtnosti (9-14). Pod anemijom kronične bubrežne bolesti podrazumijeva se smanjenje koncentracije hemoglobina < 130 g/L u muškaraca i djece starije od 15 godina, te < 120 g/L hemoglobina u žena, uz smanjenje klirensa kreatinina ispod 60 mL/min i uz ostale kriterije kronične bubrežne bolesti. Primarni je uzrok anemije povezane s kroničnom bubrežnom bolesti zasigurno manjak eritropoetina (EPO). Najčešće je manjak EPO samo relativan u odnosu na povećane potrebe za bržom proizvodnjom eritrocita zbog inhibicije

koštane srži uremičnim toksinima, hemolize i gubitaka krvi. Drugi su mehanizmi kojima KBB može dovesti do anemije: akutna ili kronična upala, skraćen vijek eritrocita (oko 80 dana u bolesnika na dijalizi u odnosu na 120 dana kod zdravih osoba), postojanje uremijskih inhibitora eritropoeze, učestali gubici krvi (krvarenje iz probavnog trakta zbog slabije razgradnje hormona gastrina koji dovodi do peptičkih ulkusa, često vađenje krvi, gubitak krvi tijekom postupka hemodijalize – heparinizacija), hiperparatireoidizam, hipotireoza, deficit folne kiseline i vitamina B12 te nedostatak željeza. U razvoju anemije sudjeluju i pridružene bolesti kao i utjecaj lijekova koje bolesnici uzimaju u liječenju osnovne i pridruženih bolesti. U svih bolesnika s KBB-om i potvrđenom anemijom potrebna je dijagnostička obrada bez obzira na stadij KBB i potrebe za nadomještanjem bubrežne funkcije da bi se otklonili i drugi uzroci anemije. Inicijalna obrada anemije svakako bi trebala uključivati kompletnu crvenu krvnu sliku (koja treba uključivati koncentraciju hemoglobina, broj leukocita, diferencijalnu krvnu sliku te broj trombocita), broj retikulocita, vrijednosti feritina, saturaciju transferrinskih receptora (TSAT), te vrijednosti vitamina B12 i folne kiseline. Anemija u KBB liječi se analogima eritropoetina koji se skupnim imenom nazivaju lijekovi za stimulaciju eritropoeze (LSE). Radi se o lijekovima koji su najveći napredak u liječenju KBB posljednjih godina. Europske, američke, ali i hrvatske smjernice preporučuju samo djelomični ispravak anemije odnosno održavanje ciljnih vrijednosti serumskog Hb u rasponu 110-120 g/L. Međutim, ciljna razina Hb ovisi i o pridruženim bolestima kao i o postojanju zatajenja bubrega. Neke studije su pokazale da je Hb > 130 g/L povezan s većom smrtnošću bolesnika na dijalizi (posebno onih koji već imaju značajno oštećeno srce i krvne žile), te se stoga ne preporuča povećanje vrijednosti Hb > 120 g/L. Prema novim KDIGO smjernicama iz 2012. u velikog broja bolesnika se ne preporučuje povećanje vrijednosti hemoglobina iznad 115 g/L. S druge strane, prema istim smjernicama određena skupina bolesnika (ovisno o pridruženim bolestima) će pri višim ciljnim vrijednostima hemoglobina (do 130 g/L) imati bolju kvalitetu života, stoga je neophodan individualan pristup svakome bolesniku. Istraživanje čimbenika koji dovode do napredovanja KBZ ukazalo je na mogućnost da pravodobna korekcija anemije može usporiti napredovanje KBZ. Rezultati manjih istraživanja ukazali su da korekcija anemije produljuje vrijeme do nastanka ZSBB (15-21). Jungers i sur. (22) proveli su usporedno kliničko istraživanje sa 63 bolesnika čiji su rezultati potvrdili da terapija lijekovima za stimulaciju eritropoeze (LSE) u predijaliznih bolesnika dovodi do značajnog usporjenja napredovanja KBZ.

Gouva i sur. (23) su u randomiziranoj kliničkoj studiji uspoređivali učinke ranog i odgođenog uvođenja terapije LSE u predijaliznih bolesnika, te su pokazali da

rani početak liječenja LSE u bolesnika s KBZ usporava progresiju bolesti, te odgađa početak liječenja dijalizom. Fink i sur. (24) istražili su učinke liječenja anemije u predijaliznoj fazi u bolesnika koji su započeli liječenje dijalizom i ustanovili da se optimalan učinak liječenja anemije očituje u prvih 19 mjeseci nakon početka dijalize. To pokazuje da rano liječenje daje najbolje rezultate upravo kada bolesnik već započne liječenje dijalizom. S druge strane, dva su velika istraživanja bila usmjerena na ispitivanje ranog i/ili potpunog ispravka anemije u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem. Studija CREATE (25) (engl. *Cardiovascular Risk reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin beta*) je ispitujući 600 bolesnika pokazala da bolesnici nisu imali korist ispravka anemije na vrijednosti 13-15 g/dL, dok je studija CHOIR (26) ustanovila veću pojavnost velikih srčanožilnih događaja u bolesnika sa ispravkom anemije na razine od 13,5 g/dL.

Slijedom navedenog, cilj našeg istraživanja bio je analizirati utječe li liječenje anemije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti koji se još ne liječe dijalizom na:

- napredovanje kronične bubrežne bolesti
- odgađanje potrebe za liječenjem dijalizom
- ukupni pobol te pobol od kardiovaskularnih događaja u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti
- poremećaje mineralnog metabolizma i kostiju
- stanje uhranjenosti
- upalno stanje
- preživljavanje bolesnika.

Usto je bio zadatak ispitati utječe li primjena eritropoetina (EPO) na tijek KBB, ukupni i kardiovaskularni pobol i preživljavanje bolesnika te ima li liječenje eritropoetinom utjecaja na krvni tlak, novonastalu ili postojeću arterijsku hipertenziju.

ISPITANICI

U ispitivanju su sudjelovali bolesnici s KBB koji dolaze na redovite ambulantne kontrole u Zavod za nefrologiju i dijalizu KBC-a Rijeka. Bolesnici su bili podijeljeni u dvije skupine. U prvoj su skupini bolesnici u kojih je u liječenju anemije primijenjen EPO, a drugu skupinu čine bolesnici u kojih su primijenjene druge mjere liječenja anemije kronične bubrežne bolesti, ali zbog bilo kojeg razloga ne EPO. U svakoj je skupini bio 31 bolesnik s KBB u kojih je glomerulska filtracija bila manja od 30 mL/min/1,73m², a u kojih još nije započeto liječenje nekom od metoda nadomještanja bubrežne funkcije. Ispitanici su praćeni tijekom dvogodišnjeg razdoblja.

METODE

U bolesnika iz prve skupine primjenjivali smo epoetin alfa i epoetin beta. Doziranje je navedeno u tablici 1.

Tablica 1.

Doziranje eritropoetina u ispitivanoj skupini

Faza	Epoetin alfa	Epoetin beta
Korekcija	50 i.j. / kg TT 3 x tjedno	s.c. 20 i.j. / kg TT 3 x tjedno
		i.v. 40 i.j. / kg TT 3 x tjedno
Održavanje	75-300 i.j. / kg TT tjedno	Individualno
	bez dijalize 17-33 i.j. / kg TT tjedno	

TT – tjelesna težina; s.c. – supkutana primjena; i.v. – intravenska primjena

Tijekom dvogodišnjeg razdoblja svakom bolesniku u razmacima od najdulje 6 mjeseci pratili smo laboratorijske parametre liječenja kronične bubrežne bolesti i anemije – razine hemoglobina, parametara statusa željeza (serumsko željezo, feritin), stanje uhranjenosti (albumini), stanje upale (CRP), koštanu bolest (PTH, Ca, P), parametre napredovanja bubrežne bolesti (serumski kreatinin, serumski ureja, stupanj glomerulske filtracije). Na temelju anamnestičkih, kliničkih i dijagnostičkih pokazatelja registrirali smo komorbidna stanja: šećernu bolest, arterijsku hipertenziju, hiperlipoproteinemiju, preboljeli cerebrovaskularni incident te bolesnike s kroničnim zatajivanjem srca (KZS) (ishemijska bolest srca i druge etiologije).

Evidentirali smo broj hospitalizacija za svakoga pojedinog ispitanika uzimajući u obzir uzrok hospitalizacije te broj dana provedenih u bolnici. Uzroke hospitalizacije podijelili smo na kardiovaskularne i ostale koje su obuhvaćale infekcije, krvarenja i pogoršanje bubrežne funkcije. Kardiovaskularni su uzroci hospitalizacije obuhvaćali sljedeća stanja: akutni koronarni sindrom, plućnu tromboemboliju, kronično srčano zatajenje, poremećaje srčanog ritma, kardijalni arrest, cerebrovaskularne bolesti i periferne vaskularne bolesti. Usporedili smo razliku u dvogodišnjem preživljavanju dviju navedenih skupina bolesnika Kaplan-Meyerovom metodom izračunavanja rizika smrtnosti. Utvrdili smo u kojoj je skupini bolesnika napredovanje kronične bubrežne bolesti bilo brže te ako je u bolesnika došlo do udvostručenja serumskog kreatinina ili smanjenja glomerulske filtracije za više od 50%.

Statistička obrada

Statistička je obrada podataka učinjena primjenom deskriptivnih statističkih metoda (aritmetička sredina i standardna devijacija). Kategoričke varijable ispitane su hi-kvadrat testom.

Važnost razlika za dvije nezavisne skupine testirana je primjenom t-testa, a za zavisne uzorke Wilcoxonovim testom za parne uzorke. Testiranje važnosti razlika za više nezavisnih skupina obuhvaćeno je ANOVA testom za jednosmjernu ili dvosmjernu analizu varijance. Preživljavanje je prikazano uporabom Kaplan-Meyerove krivulje preživljavanja. Statistički značajnom razlikom smatrana je vrijednost $P < 0,05$. Statistička je obrada izrađena primjenom statističkog programskog paketa MedCalc, inačica 10 (MedCalc, Mariakerke, Belgija).

REZULTATI

Demografski pokazatelji

Tijekom dvogodišnjeg razdoblja analizirali smo 62 bolesnika (31 ispitanika u skupini koja je primala EPO i 31 bolesnika u skupini koja nije primala EPO) s KBB. Prosječna je dob u skupini koja je primala EPO bila $66 \pm 13,5$, a u skupini koja nije primala EPO bolesnici su prosječno imali $68 \pm 13,6$ godina. Nije bilo statistički bitne razlike u dobi između ispitivanih skupina. U skupini bolesnika koji su primali EPO bilo je 69% muškaraca i 31% žena, a u skupini bolesnika koja nije primala EPO bilo je 53% muškaraca i 47% žena ($P = 0,1009$).

Analiza pridruženih bolesti (komorbidna stanja) u ispitivanim skupinama bolesnika pokazala je da nije bilo statistički bitne razlike između dviju skupina bolesnika. U tablici 2. navedena su komorbidna stanja u obje skupine ispitanika.

Tablica 2.

Pokazatelji pridruženih bolesti (komorbiditeta)

	EPO		P
	Ne primaju	Primaju	
KSZ	65%	55%	NS ($P = 0,132$)
DM	55%	35%	NS ($P = 0,1288$)
AH	87%	84%	NS ($P = 0,479$)
HLP	29%	58%	NS ($P = 0,051$)
CVI	13%	3%	NS ($P = 0,16$)

KSZ – kronično srčano zatajenje; DM – šećerna bolest; AH – arterijska hipertenzija; HLP – hiperlipoproteinemija; CVI – cerebrovaskularni inzult; NS – nije statistički značajno; EPO – eritropoetin

Analiza anemije kronične bubrežne bolesti

Promatraju li se analizirani parametri anemije kronične bubrežne bolesti, vidljivo je da postoji razlika u početnim vrijednostima hemoglobina (tablica 3) zbog čega je i započeto liječenje EPO i da nema statistički bitne razlike u vrijednostima hemoglobina nakon dvogodišnjeg praćenja. Bolesnici koji su primali EPO imali su više vrijednosti feritina tijekom cijelog razdoblja praćenja, dok nije bilo statistički bitne razlike u vrijednostima željeza (Fe) tijekom dvogodišnjeg razdoblja praćenja (tablica 3).

Tablica 3.

Laboratorijski pokazatelji u naših bolesnika

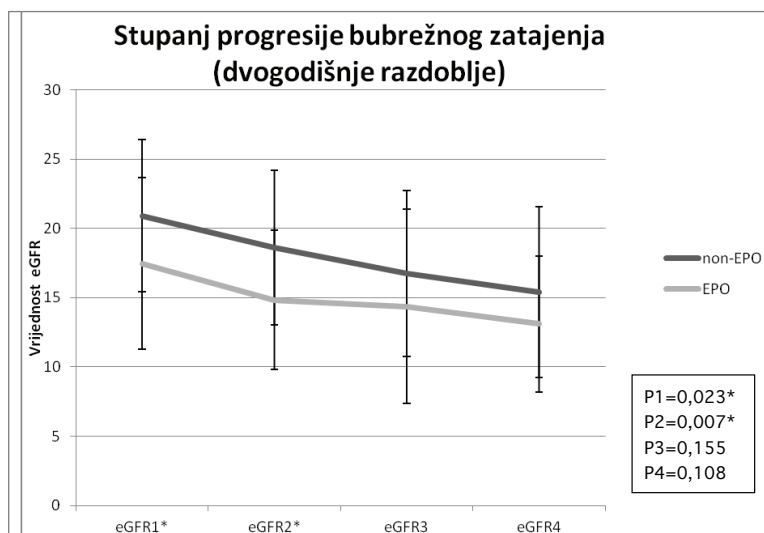
	EPO		P
	Ne primaju	Primaju	
	Srednja vrijednost \pm SD	Srednja vrijednost \pm SD	
Početna vrijednost hemoglobina (g/L)	118 \pm 17	105 \pm 12	$P = 0,001^*$
Završna vrijednost hemoglobina (g/L)	116 \pm 11	112 \pm 13	NS
Početna vrijednosti feritina (mmol/L)	171 \pm 134	306 \pm 202	$P = 0,003^*$
Završna vrijednosti feritina (mmol/L)	185 \pm 157	315 \pm 186	$P = 0,004^*$
Prosječna vrijednost željeza (μ mol/L)	16 \pm 0,82	15 \pm 0,96	NS
Prosječna vrijednost albumina (g/L)	41 \pm 6	40 \pm 5	NS
Prosječna vrijednost kalcija (mmol/L)	2,22 \pm 0,16	2,26 \pm 0,22	NS
Početna vrijednost fosfora (mmol/L)	1,24 \pm 0,28	1,38 \pm 0,19	0,018*
Završna vrijednost fosfora (mmol/L)	1,34 \pm 0,29	1,47 \pm 0,29	0,05*
Prosječna vrijednost parathormona (pmol/L)	45,1 \pm 46,8	36,1 \pm 27,9	NS
Prosječna vrijednost CRP-a (mg/L)	7,59 \pm 10,71	8,56 \pm 17,53	NS

NS – nije statistički značajno; CRP – C- reaktivni protein; SD – standardna devijacija

Analiza stanja uhranjenosti

Analizom stanja uhranjenosti prema vrijednostima serumskih albumina, uvidjeli smo da nema statistički bitne razlike u vrijednostima serumskih albumina tijekom cijelog razdoblja praćenja (tablica 3).

Sl. 1. Stupanj progresije bubrežnog zatajenja u dvogodišnjem razdoblju u skupini bolesnika koji nisu primali EPO u odnosu na skupinu bolesnika koji su ga primali (EPO – eritropoetin; eGFR – stupanj glomerulske filtracije (engl. Glomerular Filtration Rate))



Analiza poremećaja mineralnog metabolizma i kostiju

Analiziraju li se pokazatelji mineralnog metabolizma i kostiju (kalcij, fosfor i PTH), vidljivo je da su bolesnici iz skupine koja je primala EPO imali statistički bitno više vrijednosti fosfora u početku i nakon dvogodišnjeg praćenja u odnosu na skupinu ispitanika koji nisu primali EPO, dok nije bilo statistički bitne razlike u vrijednostima serumskog kalcija i paratireoidnog hormona tijekom cijelog razdoblja praćenja (tablica 3).

Analiza upalnog stanja

Promatrajući stanje upale (CRP) nije se uočavalo statistički bitnu razliku između ispitivanih skupina tijekom i nakon dvogodišnjeg praćenja (tablica 3).

ANALIZA NAPREDOVANJA BUBREŽNOG ZATAJENJA

Analiziraju li se parametri bubrežne funkcije (ureja, kreatinin, eGFR) uvidjeli smo da su bolesnici koji su primali EPO imali statistički značajno niže vrijednosti glomerulske filtracije na početku praćenja (17 ± 6 vs. 21 ± 5 ; $p=0,023$), da nema statistički bitne razlike u vrijednostima glomerulske filtracije nakon dvogodišnjeg razdoblja između bolesnika koji su primali EPO i onih koji nisu primali EPO (13 vs. 15 ; $p=0,108$), ali smo uočili tendenciju sporije progresije bubrežnog zatajenja u bolesnika koji su primali EPO u odnosu na bolesnike koji ga nisu primali (sl. 1).

Analiza vrijednosti krvnog tlaka

Analizira li se vrijednosti krvnoga tlaka vidljivo je da su bolesnici koji su primali EPO imali statistički bitno

više vrijednosti sistoličkoga krvnog tlaka nakon dvogodišnjeg praćenja (tablica 4), dok nije bilo statistički bitne razlike u vrijednostima dijastoličkoga krvnog tlaka između dviju skupina bolesnika, iako postoji tendencija k nižim vrijednostima u skupini koja nije primala EPO (tablica 5).

Tablica 4.

Vrijednosti sistoličkoga krvnog tlaka tijekom dvogodišnjeg praćenja u ispitivanim skupinama

	No-EPO (srednja vrijednost \pm SD)	EPO (srednja vrijednost \pm SD)	P
S. lak1	143 \pm 22,4	151 \pm 22,3	0,202
S. lak2	138 \pm 20,7	144 \pm 20,9	0,290
S. lak3	136 \pm 20,8	147 \pm 16,5	0,026
S. lak4	133 \pm 15,4	146 \pm 17,6	0,003*

EPO-eritropoetin; S-sistolički tlak; SD-standardna devijacija
 Napomena: vrijednosti krvnog tlaka izražene su kao srednja vrijednost \pm SD po bolesniku.

Tablica 5.

Vrijednosti dijastoličkoga krvnog tlaka tijekom dvogodišnjeg praćenja u ispitivanim skupinama

	No-EPO (srednja vrijednost \pm SD)	EPO (srednja vrijednost \pm SD)	P
D. lak1	85 \pm 10,8	85 \pm 9,7	0,941
D. tlak2	80 \pm 8,3	81 \pm 9	0,792
D. tlak3	80 \pm 11	85 \pm 9,6	0,068
D. tlak4	78 \pm 8,3	82 \pm 9	0,071

EPO - eritropoetin; D - dijastolički tlak; SD - standardna devijacija
 Napomena: vrijednosti krvnog tlaka su izražene kao srednja vrijednost \pm SD po bolesniku

Tablica 6.

Broj, trajanje i učestalost ukupnih hospitalizacija u ispitivanim skupinama

	No-EPO (N=31)	EPO (N=31)	
Broj hospitalizacija	56	38	NS (P = 0,58)
Učestalost hospitalizacija	1,80±1,37	1,23±1,23	NS (P = 0,58)
Trajanje hospitalizacija	2,6±11,15	20,8±11,88	NS (P = 0,17)

NS - nije statistički značajno; SD - standardna devijacija; EPO - eritropoetin

Napomena: vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost±SD i proporcije. Broj hospitalizacija izražen je ukupnim brojem svih hospitalizacija, učestalost hospitalizacija kao srednja vrijednost±SD po bolesniku, a trajanje hospitalizacija u danima kao srednja vrijednost±SD po pojedinoj hospitalizaciji.

Učestalost hospitalizacija

Promatra li se ukupna učestalost hospitalizacija, razvidno je da nije bilo statistički bitne razlike ($p=0,058$) između dviju skupina bolesnika (tablica 6). Učestalost je hospitalizacija zbog kardiovaskularnih razloga bila statistički znatno viša ($p=0,002$) u skupini bolesnika koja nije primala eritropoetin (tablica 7). Nije bilo statistički bitne razlike ($p=0,817$) u broju hospitalizacija zbog ostalih indikacija između ispitivanih skupina (tablica 8).

Preživljavanje

Usporede li se razlike u dvogodišnjem preživljavanju dviju ispitivanih skupina bolesnika Kaplan-Meyero-ovom metodom izračunavanja rizika smrtnosti utvrdili smo da nije bilo statistički bitne razlike u preživljavanju tijekom razdoblja praćenja ($p=0,153$).

RASPRAVA

Pripravci eritropoetina lijekovi su koji su najveći napredak u liječenju kronične bubrežne bolesti posljednjih godina. Istraživanje čimbenika koji dovode do napredovanja KBZ-a ukazalo je na mogućnost da se pravodobnom korekcijom anemije može usporiti napredovanje KBZ-a te korekcijom anemije produljiti vrijeme do nastanka završnog stadija bubrežne bolesti (ZSBB-a). U našem istraživanju ispitivali smo učinke primjene eritropoetina na progresiju kronične bubrežne bolesti. U tu svrhu usporedili smo dvije skupine bolesnika u IV. stadiju KBZ-a koje su se razlikovale potrebom liječenja anemije pripravcima eritropoetina. U

Tablica 7.

Broj, trajanje i učestalost hospitalizacija zbog kardiovaskularnih indikacija u ispitivanim skupinama

	No-EPO (N=31)	EPO (N=31)	
Broj hospitalizacija	21	5	P = 0,002*
Učestalost hospitalizacija	0,68 ± 0,79	0,16 ± 0,37	P = 0,002*
Trajanje hospitalizacija	15,6 ± 8,59	14,8 ± 11,36	NS (P = 0,869)

NS - nije statistički značajno; SD - standardna devijacija; EPO - eritropoetin

Napomena: vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost±SD i proporcije. Broj hospitalizacija izražen je ukupnim brojem svih hospitalizacija, učestalost hospitalizacija kao srednja vrijednost±SD po bolesniku, a trajanje hospitalizacija u danima kao srednja vrijednost±SD po pojedinoj hospitalizaciji.

Tablica 8.

Broj, trajanje i učestalost hospitalizacija zbog ostalih indikacija u ispitivanim skupinama

	No-EPO (N=31)	EPO (N=31)	
Broj hospitalizacija	35	33	NS (P = 0,817)
Učestalost hospitalizacija	1,13±0,88	1,065±1,26	NS (P = 0,817)
Trajanje hospitalizacija	16,5±9,17	19,9±12,31	NS (P = 0,322)

NS - nije statistički značajno; SD - standardna devijacija; EPO - eritropoetin

Napomena: vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost±SD i proporcije. Broj hospitalizacija izražen je ukupnim brojem svih hospitalizacija, učestalost hospitalizacija kao srednja vrijednost±SD po bolesniku, a trajanje hospitalizacija u danima kao srednja vrijednost±SD po pojedinoj hospitalizaciji.

našoj skupini bolesnika postojala je statistički bitna razlika u vrijednostima hemoglobina na početku praćenja zbog čega smo i započeli liječenje eritropoetinom (alfa i beta). Osim u vrijednostima hemoglobina postojala je i statistički bitna razlika u vrijednostima feritina. Vrijednosti hemoglobina u obje skupine bile su nakon dvogodišnjeg praćenja podjednake, ali je prosječna vrijednost hemoglobina u skupini koja je dobivala EPO bila 112 g/L, što je prema smjericama unutar ciljnih vrijednosti hemoglobina za tu populaciju. Praćenje vrijednosti kreatinina i GFR-a nije pokazalo statistički bitne razlike između tih dviju skupina bolesnika. No, unatoč tomu postoji jasan trend sporije progresije KBZ-a u onih bolesnika koji su primali pripravke eritropoetina. U brojnim je istraživanjima pokazano da EPO, osim što stimulira hematopoezu, ima

i važnu zaštitnu ulogu u nehematopoetskim tkivima i organima kao što su srce, mozak i bubrezi. To može objasniti postojanje trenda sporije progresije KBZ-a u bolesnika koji su primali EPO neovisno o razini hemoglobina, koja je bila podjednaka u obje ispitivane skupine naših bolesnika.

Anemija je također važan neovisan čimbenik rizika za razvoj srčanožilnih (infarkta miokarda, kongestivnoga srčanog zatajenja, poremećaja ritma), cerebrovaskularnih i perifernih vaskularnih neželjenih događaja. Gouva i sur. (23) u svojoj su studiji pokazali kako rizik hospitalizacije, smrtnosti i kardiovaskularnih incidenata raste s padom glomerulske filtracije i javlja se već u III. stadiju kronične bubrežne bolesti. Zaključili su da je rizik smrti 16 puta veći od razvijanja terminalnog stadija kronične bubrežne bolesti. Stoga smo i mi u ovom istraživanju pratili učestalost i trajanje te uzroke hospitalizacija u naše dvije skupine bolesnika. Iako nije bilo statistički bitne razlike s obzirom na ukupnu učestalost hospitalizacija, bolesnici koji su primali pripravke eritropoetina imali su statistički znatno manje hospitalizacija zbog neželjenih kardiovaskularnih događaja. Trajanje hospitalizacija nije se statistički razlikovalo među ispitivanim skupinama. Isto tako je velika studija TREAT (engl. *Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp® Therapy*), koja je ispitivala liječenje anemije u bolesnika s dijabetesom tipa 2, pokazala veću učestalost cerebrovaskularnih incidenata u bolesnika liječenih eritropoetinom u odnosu na placebo (27). Iako je populacija ispitanika u tom istraživanju specifična, ipak su rezultati istraživanja utjecali na nefrološku svjetsku javnost, te se i danas vode rasprave o pravoj vrijednosti ciljnog hemoglobina u bolesnika s KBB-om. Kao odgovor na navedeno istraživanje europski stručnjaci, okupljeni u *European Renal Best Practice* (ERBP) inicijativi u okviru Europskog nefrološkog društva (ERA-EDTA, *European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association*) - zaključuju i dalje da se ciljne vrijednosti hemoglobina neće mijenjati, a da je potrebno terapiju individualno prilagoditi, posebno s obzirom na pridružene bolesti i komorbidna stanja (28). U našem istraživanju, unatoč većoj učestalosti hospitalizacija zbog kardiovaskularnih razloga, nije opažena veća smrtnost zbog velikih kardiovaskularnih događaja u bolesnika liječenih eritropoetinom.

Poremećaji mineralnog metabolizma, poglavito hiperparatiroidizam, hiperkalcemija i hiperfosfatemija, mogu pogoršati srčanožilne bolesti, ali i smanjiti učinke EPO-a na koštano srž. Nadalje, opservacijske studije pokazale su da je hiperfosfatemija u vezi s većom smrtnošću. U našem istraživanju serumske vrijednosti fosfata bile su statistički bitno veće u bolesnika koji su primali EPO. No, te su vrijednosti bile povišene od početka primjene EPO-a, tako da nije moguće govoriti o

učinku hiperfosfatemije na djelovanje EPO-a. Razlog je najvjerojatnije činjenica da su bolesnici koji nisu primali EPO imali bolju bubrežnu funkciju. Zanimljivo je da su vrijednosti serumskog kalcija i PTH-a bile podjednake u obje skupine bolesnika.

Znatan broj bolesnika u uznapredovaloj fazi KBZ-a pokazuje biokemijske značajke "kroničnog upalnog stanja", označena porastom cirkulirajuće razine reaktanta akutne faze kao što su C-reaktivni protein (CRP), serumski amiloid A (SAA) i sekretorni produkti upalnih stanica (citokina i kemokina). Ovo stanje ne obuhvaća samo aktivaciju upalnih stanica s oslobađanjem medijatora, već i pogoršanu obranu protiv upale i njezinih posljedica. Osim toga, nedavno je pronađena snažna povezanost između pothranjenosti, povišene razine CRP-a i ateroskleroze u predzavršnom stadiju KBZ-a. Sve navedeno također doprinosi i pogoršava anemiju KBB-a te umanjuje hematopoetsko djelovanje EPO-a. U naših je bolesnika bilo prisutno i kronično upalno stanje te granične vrijednosti albumina u plazmi. Nije bilo statistički znatne razlike u razini CRP-a niti albumina između ispitivanih skupina.

Najčešća nuspojava terapije pripravcima EPO-a nastanak je ili pogoršanje postojeće hipertenzije. Procjenjuje se da je njezina učestalost od 20% do 30%. Iako se može pretpostaviti da je uzrok hipertenzije u tih bolesnika posljedica porasta hemoglobina, odnosno hematokrita, postoje studije koje su pokazale da je taj učinak neovisan o razini hemoglobina. Tako su, primjerice, studija CREATE (engl. *Cardiovascular Risk reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin beta*) (25) i naknadna analiza studije CHOIR (26) pokazale da su štetne srčanožilne događaje imali bolesnici koji su za postignutu razinu hemoglobina primali visoke doze eritropoetina, odnosno oni bolesnici koji nisu potpuno odgovorili na eritropoetin. Našim je bolesnicima koji su primali pripravke eritropoetina nakon 18 i 24 mjeseca od početka uporabe pripravaka eritropoetina porastao tlak. Međutim, to nije posljedica povišenih vrijednosti hemoglobina jer se razina hemoglobina nije razlikovala među ispitivanim skupinama. To doprinosi teoriji o prohipertenzivnom djelovanju eritropoetina koji je neovisan o njegovim hematopoetskim učincima.

Međunarodne i hrvatske smjernice za liječenje anemije daju preporuku da lijekove za stimulaciju eritropoeze treba propisati svim bolesnicima s KBZ-om čiji je hemoglobin stalno ispod 110 g/L, neovisno o stadiju KBZ-a u kojem se bolesnik nalazi. Sve je više istraživanja koja potvrđuju pozitivan učinak primjene EPO-a na progresiju KBZ-a. Pritom valja imati na umu da vrijednosti hemoglobina trebaju biti unutar ciljnih vrijednosti od 110 do 120 g/L (odnosno prema novim KDIGO smjernicama vrijednosti do 115 g/L, osim u

određenim skupinama bolesnika koji će imati bolju kvalitetu života pri višim ciljnim vrijednostima hemoglobina, do 130 g/L) jer su veće vrijednosti povezane s povišenim srčanožilnim rizikom, iako još uvijek nije potpuno jasno je li to posljedica visokog hemoglobina ili eritropoetina (29). U svakom slučaju dužnost je liječnika, poglavito nefrologa, osigurati da bolesnik u što boljem stanju uđe u stadij nadomještanja bubrežne funkcije. To svakako osigurava bolje podnošenje metoda nadomještanja bubrežne funkcije, bolju kvalitetu života bolesnika, kao i njihovo dulje preživljavanje. Svakako je potrebno naglasiti da je neophodan individualan pristup svakom bolesniku.

ZAKLJUČCI

Analizirajući bolesnike s kroničnom bubrežnom bolešću koji su primali i koji nisu primali pripravke eritropoetina u dvogodišnjem razdoblju, možemo zaključiti:

1. Nije bilo statistički bitne razlike u vrijednostima glomerularne filtracije nakon dvogodišnjeg razdoblja između dviju skupina bolesnika, ali smo uočili tendenciju sporije progresije bubrežnog zatajenja u bolesnika koji su primali eritropoetin u odnosu na bolesnike koji ga nisu primali. Stoga primjena eritropoetina može usporiti napredovanje bubrežne bolesti neovisno o razini hemoglobina.
2. Bolesnici koji su primali pripravak eritropoetina statistički su bitno manje hospitalizirani zbog neželjenih kardiovaskularnih događaja.
3. Bolesnici koji su primali eritropoetin imali su pogoršanje postojeće arterijske hipertenzije, primarno u vrijednostima sistoličkoga krvnog tlaka.
4. Liječenje anemije kronične bubrežne bolesti eritropoetinom ne utječe na parametre uhranjenosti bolesnika, poremećaje mineralnog metabolizma, kao ni na parametre upalnog stanja.
5. Liječenje anemije kronične bubrežne bolesti eritropoetinom ne utječe na preživljavanje bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću.

LITERATURA

1. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije 2008. Online, Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, www.hdndt.org.
2. Rossert J, Froissart M. Role of anemia in progression of chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2006; 26: 283-9.
3. Astor BC, Munter P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anaemia. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1401-8.

4. Valderrabano F, Hörl WH, Macdougall IC, Rossert J, Rutkowski B, Wauters JP. PRE-dialysis survey on anemia management. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18: 89-100.
5. McGonigle RJ, Wallin JD, Shaddock RK, Fisher JW. Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney Int* 1984; 25: 437-44.
6. Howard AD, Moore J Jr, Welch PG, Gouge SF. Analysis of the quantitative relationship between anemia and chronic renal failure. *Am J Med Sci* 1989; 297: 309-13.
7. Culleton BF, Larson MG, Wilson PWF i sur. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56: 2214-9.
8. Khan SS, Xue JL, Kazmi WH, Gilbertson DT i sur. Does predialysis nephrology care influence patient survival after initiation of dialysis? *Kidney Int* 2005; 67: 1038-46.
9. Pascual J, Teurel JL, Moya JL, Liano F, Jimenez-Mena M, Orturio J. Regression of left ventricular hypertrophy after partial correction of anemia with erythropoietin in patients on hemodialysis: A prospective study. *Clin Nephrol* 1991; 35: 280-7.
10. Zehnder C, Zuber M, Sulzer M i sur. Influence of long-term amelioration of anemia and blood pressure control on left ventricular hypertrophy in hemodialyzed patients. *Nephron* 1992; 61: 21-5.
11. Mann JFE. Hypertension and cardiovascular effects: Long-term safety and potential long-term benefits of rHuEPO. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(Suppl 2): S1-S25.
12. Levin A, Singer J, Thompson CR i sur. Prevalent left ventricular hypertrophy in the pre-dialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 347-54.
13. Portolés J. The beneficial effects of intervention in early renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(suppl 2): 12-5.
14. Massimetti C, Pontillo D, Feriozzi S, Costantini S, Capezzuto A, Ancarani E. Impact of recombinant human erythropoietin treatment on left ventricular hypertrophy and cardiac function in dialysis patients. *Blood Purif* 1998; 16: 317-24.
15. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *AJKD* 1998; 32 (Suppl 3): 112-9.
16. Jungers P, Khoa T, Massy Z i sur. Incidence of atherosclerotic arterial occlusive accidents in predialysis and dialysis patients: a multicentric study in the Ile de France district. *NDT* 1999; 14: 989-02.
17. Branger B, Vecina F, Zabadani B, Balducchi JP, Fourcade J. Subcutaneous erythropoietin administration in predialysis patients: a single centre prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(suppl 6): 36-9.
18. Koch KM, Koene RA, Messinger D, Quarder O, Scigalla P. The use of epoetin beta in anemic predialysis patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1995; 44: 201-8.
19. Roth D, Smith RD, Schulman G i sur. Effects of recombinant human erythropoietin on renal function in chronic renal failure predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 777-84.
20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Inter Suppl.* 2012; 2: 279-335.

21. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure especially in nondiabetic patients. *Nephron* 1997; 77: 176-85.
22. Jungers P, Choukroun G, Oualim Z, Robino C, Nguyen AT, Man NK. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 307-12.
23. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004; 66: 753-60.
24. Fink JC, Blahut SA, Reddy M, Light PD. Use of erythropoietin before the initiation of dialysis and its impact on mortality. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 348-55.
25. Locatelli F, Del Vecchio I, Pozzoni P. Anemia and cardiovascular risk: the lessons of the CREATE trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 262-6.
26. Singh AK, Szczech L, Tang KL. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-98.
27. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY i sur. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019-32.
28. Locatelli F, Aljama P, Canaud B i sur. On behalf of the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp® Therapy (TREAT) Study. *Nephrol. Dial. Transplant* 2010; 25: 2846-50.
29. Kes P, Ljutić D. Smjernice za liječenje anemije u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora 2007; ISBN: 978-953-6201-12-9

S U M M A R Y

CLINICAL RELEVANCE OF ANEMIA TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

S. VUKSANOVIĆ-MIKULIČIĆ, I. MIKOLAŠEVIĆ, I. JELIĆ, I. BUBIĆ,
B. SLADOJE-MARTINOVIĆ and S. RAČKI

*Department of Nephrology and Dialysis, Department of Internal Medicine, Rijeka University Hospital Center,
School of Medicine, University of Rijeka, Rijeka, Croatia*

Introduction: In the last ten years or so, there has been a steady increase in the number of patients with chronic kidney disease and those with end-stage renal failure who require some form of renal replacement therapy. Anemia is a well-known consequence of chronic kidney disease; its prevalence increases with the progression of renal failure and occurs in up to 95% of patients in the final stages of chronic kidney disease. In recent years, the greatest advance in the treatment of renal anemia has been made by the introduction of erythropoietin preparations, the application of which has significantly improved the patients' quality of life. The aim of this study was to analyze whether the treatment of renal anemia in chronic kidney disease patients not treated by dialysis affects the outcome of their treatment, reduces the incidence of cardiovascular diseases, delays the need of dialysis, reduces morbidity and mortality, and reduces the incidence of adverse cardiovascular events.

Subjects and Methods: The study included patients with chronic kidney disease presenting for regular outpatient follow up at Department of Nephrology and Dialysis, Rijeka University Hospital Center. Patients were divided into two groups. Group 1 included patients whose renal anemia was treated with erythropoietin and group 2 patients whose anemia of chronic kidney disease was treated in any other way, regardless of the reason for the exclusion of erythropoietin. Each group included 31 patients with chronic kidney disease. During two years, each patient's laboratory parameters of chronic renal disease and renal anemia treatment were monitored at intervals not longer than six months. In addition, each patient's number of hospitalizations was recorded, taking into account the cause of hospitalization and the number of days spent in hospital.

Results: During the two-year period, 62 patients with chronic kidney disease were analyzed (31 patients in the groups receiving and not receiving erythropoietin each). The mean age was 66 ± 13.5 in the group receiving erythropoietin and 68 ± 13.6 in the group not receiving erythropoietin. There were 70% of men and 30% of women in the former group, and 53% of men and 47% of women in the latter group. Examination for comorbid conditions (diabetes, hypertension, hyperlipoproteinemia and previous stroke) revealed no statistically significant differences between the two groups of patients. There were no statistically significant differences in changes of biochemical parameters (Fe, ferritin, CRP, albumin, calcium, phosphorus) between the two groups of patients during the two-year period either. There was no statistically significant between group-difference in the glomerular filtration rate after two years, but a tendency of slower progression of renal failure was observed in patients having received erythropoietin as compared to those who did not receive erythropoietin. Moreover, the number of hospitalizations due to adverse cardiovascular events was statistically significantly lower in patients that received erythropoietin, while there was no statistically significant difference in the total number of hospitalizations, hospitalizations for other indications (infection, bleeding, and worsening of renal failure), or total number of days spent in hospital, regardless of indication.

Conclusion: The number of patients with chronic kidney disease and those with end-stage renal failure requiring renal replacement therapy is increasing. Renal anemia, which occurs as a consequence of chronic kidney disease, is associated with increased morbidity and mortality, and with a reduced quality of life in these patients. Consequently, it is necessary to recognize this condition and apply appropriate treatment early in order to prolong life and improve the quality of life of patients with chronic kidney disease.

Key words: chronic renal disease, anemia, erythropoietin