

PREGLEDNI ČLANCI REVIEW ARTICLES

KBC Zvezdara, Beograd
Institut za bubrežne bolesti i metaboličke poremećaje
"Prof. dr Vasilije Jovanović"

Pregledni članak
Review article
UDK 616.155.194:616.61]-084/-085

PRIMENA ERITROPOETINA U PREDIJALIZNOM PERIODU

ERYTHROPOIETIN THERAPY IN PREDIALYSIS PATIENTS

Nada DIMKOVIĆ

Sažetak - Iako je eritropoetin lek koji je našao svoje mesto u lečenju anemije bubrežnog porekla, njegova primena u fazi pre definitivnog otkazivanja rada bubrega je potcenjena. Koronarna arterijska bolest, hipertrofija leve komore i hronična srčana insuficijencija su čest i rani nalaz kod bolesnika u fazi predijalize: nastaju već kada vrednosti hemoglobina opadnu ispod 10 g/dl a klirens kreatinina ispod 60 ml/min. Blagovremena upotreba eritropoetina prevenira ne samo kardiovaskularno obolevanje i smrtnost, već usporava i napredovanje bubrežne slabosti. Antioksidacioni, antihipoksični i antiapoptotični efekat eritropoetina smanjuje oštećenje tubula i intersticijsku fibrozu. Još uvek se sa sigurnošću ne zna optimalna vrednost hemoglobina u predijaliznoj fazi ali je normalizacija vrednosti posebno značajno kod mladih i aktivnih osoba i kod onih bez ozbiljnih kardiovaskularnih poremećaja. Rana primena eritropoetina ne nosi sa sobom rizike niti povećava cenu lečenja bubrežnih bolesnika. Osnovni uslov za blagovremenu terapiju bubrežne anemije je rano upućivanje bolesnika nefrologu kao i integrisani pristup u lečenju bubrežnih bolesnika.

Ključne reči: Eritropoetin + terapijska primena; Hronična bubrežna insuficijencija; Kardiovaskularne bolesti; Anemija; Dijaliza

Uvod

Od vremena prvog opisa Richarda Brighta (1789-1858) pa do danas [1], znanja o anemiji bubrežnog porekla su se značajno izmenila. Iako opisana kao simptom bubrežnih bolesti, danas se zna da je anemija uzrok mnogih subjektivnih tegoba u sklopu hronične bubrežne slabosti. Istovremeno, anemija koja se pogoršava tokom napredovanja bubrežne slabosti, dovodi do definitivnih oštećenja na ostalim organskim sistemima. Najveći doprinos u izučavanju i lečenju anemije bubrežnog porekla predstavlja otkriće Goldwassera 1957. godine da je bubrežni izvor hormona koji reguliše eritropoezu. Samo 9 godina kasnije Goldwasser je izolovao hormon iz urina a potom je hormon kloniran 1983. godine i kao nov, rekombinantni oblik po prvi put primenjen u kliničkoj praksi 1985. godine. Posle toga, može se reći da nastaje period renesanse u lečenju bubrežnih bolesnika.

Devetogodišnja iskustva primene eritropoetina (EPO) sumirana su na Prvom evropskom simpozijumu o eritropoetinu održanom u Sevilji 1994. godine [2]. Već tada, u Sevilji, znalo se da primena EPO zahteva dobro poznavanje svih aspekata u lečenju bubrežnih bolesti i primenjene terapije. Otvorena su mnoga pitanja kao što su: koja je optimalna vrednost hemoglobina (Hb), koji je najpovoljniji način davanja leka, kakva je uloga adjuvantne terapije i kada se započinje sa primenom leka. Jedan od osnovnih zaključaka sastanka bio je da lek treba primeniti već u predijaliznom periodu: prevencija ima više smisla od neizvesnog lečenja kardio-

vaskularnih poremećaja [3]. Značaj predijalizne primene EPO nastavlja da bude u glavnom fokusu i na narednom sastanku o eritropoetinu održanom na Kritu [4].

Vremenom je postalo jasno da rana primena EPO, pre faze dijalize, ima višestruke pogodnosti po bolesnika, pre svega u odnosu na: kardiovaskularno obolevanje, napredovanje bubrežne bolesti, uspešnije lečenje bolesnika sa dijabetesom i smanjenje smrtnosti dijaliznih bolesnika.

I pored toga, procenat bolesnika kod kojih se anemija dijagnostikuje i leči blagovremeno neopravdano je mali.

Rana primena eritropoetina i kardiovaskularno obolevanje

Koronarna arterijska bolest, hipertrofija leve komore (HLK) i hronična srčana insuficijencija (HSI) su čest nalaz kod hroničnih bubrežnih bolesnika. Ova oboljenja su i vodeći uzrok smrti bolesnika na dijalizi i obuhvataju oko polovinu svih ostalih uzroka smrti. Parfey i saradnici su pokazali da je verovatnoća od novonastale srčane insuficijencije prve godine po otpočinjanju dijalize čak 80% a da su godine starosti, hipertenzija i vrednost Hb prediktori i hronične srčane insuficijencije i hipertrofije leve komore [5]. Povezanost vrednosti Hb i HLK je potvrđena i od strane drugih autora [6].

Promene na srcu se mogu registrovati dosta rano, već ukoliko vrednost Hb opadne ispod 10 g/dl a to je kod velikog broja bolesnika već pri vrednostima klirensa endogenog kreatinina od 60 ml/min. Usled

Skraćenice

ACEi	- inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima
ACORD	- <i>Anaemia correction in diabetes</i> (korekcija anemije u dijabetesu)
CREATE	- <i>Cardiovascular risk reduction by early anaemia treatment with epoetin beta</i> (smanjenje rizika od kardiovaskularnog oboljevanja ranim lečenjem anemije primenom eritropoetina beta)
CV	- kardiovaskularni
EPO	- eritropoetin
Hb	- hemoglobin
HBI	- hronična bubrežna insuficijencija
HD	- hemodijaliza
HLK	- hipertrofija leve komore
HSI	- hronična srčana insuficijencija
Ht	- hematokrit
IL-6	- interleukin 6
PDGF	- faktor rasta porekla trombocita
PTH	- parathormon
TBI	- terminalna bubrežna insuficijencija
TNF-alpha	- faktor nekroze tumora alfa
TGF-beta	- transformišući faktor rasta beta
VEGF	- faktor rasta porekla endotela krvnih sudova

anemije, nastaju hemodinamički adaptacioni procesi u vidu povećanog i pre- i post- srčanog opterećenja i povećanog minutnog volumena srca. Kao posledica, nastaje remodelovanje leve komore: incijalna dilatacija a potom i hipertrofija. U normalnoj populaciji ove promene mogu biti reverzibilne ali u stanju uremije, srčani mišić je osetljiviji na navedene hemodinamičke promene verovatno usled brojnih kofaktora vezanih za stanje uremije [7].

Istovremeno sa dokumentovanjem uzročno-posledične veze između anemije i promena na srcu u sklopu hronične bubrežne slabosti, postavilo se i pitanje reverzije tih promena. Mnoge studije su potvrdile da delimična korekcija anemije vodi i delimičnoj regresiji HLK [8]. Foley i saradnici su poredili delimičnu sa kompletnom korekcijom anemije (Hb 10,0 naspram 13,5 g/dl) kod bolesnika na dijalizi i došli do zaključka da kompletna korekcija nije dovela do regresije bilo dilatacije leve komore ili HLK, ali je prevenirala dilataciju kod onih bolesnika koji su imali normalnu zapreminu leve komore [9]. Tako je zaključeno da je odmakle promene na srcu teško popraviti, ako se lečenje započne kasno, tj. onda kada bolesnik otpočne dijalizu. Nizak hemoglobin tada nije jedini faktor rizika pogoršanja građe i funkcije srca već udruženo deluju i ostali parametri uremičnog miljea: srednji molekuli, acidoza, poremećaj metabolizma minerala, visok nivo faktora rasta (PTH, angiotenzin II, IDGF, PDGF, TGF-beta) a nastale promene su ireverzibilne [10, 11]. To je ukazalo na značaj ranog otkrivanja i lečenja anemije kod bubrežnih bolesnika radi prevencije CV oboljenja i smrtnosti. Podaci iz literature su potvrdili da je regresija LVMI moguća ukoliko se lečenju anemije (naročito uz normalizaciju hemoglobina) sa EPO pristupi tokom hronične bubrežne slabosti [12,13].

Retrospektivna studija, koja je uključila 90 000 osiguranika u SAD utvrdila je da je relativni rizik od smrti veći kod onih bolesnika koji nisu primali EPO tokom dve godine pre dijalize ili su ga primali neredovno u odnosu na one koji su bili na redovnoj terapiji [14].

Od posebnog značaja će biti rezultati CREATE (*Cardiovascular risk Reduction by Early Anaemia Treatment with Epoetin beta*) studije koja je u toku. Studija je uključila 600 bolesnika iz 100 centara Evrope, Azije i centralne Amerike a rezultati se očekuju 2004 godine. Iako u studiju nisu uključeni bolesnici sa ozbiljnim srčanim oboljenjem niti anamnezom moždanog udara, pokazalo se da je oko polovina bolesnika uključenih u studiju imala znake HLK, dve trećine je imalo hipertenziju, a svaki četvrti bolesnik je imao ishemijsku bolest srca, perifernu vaskularnu bolest ili cerebrovaskularnu bolest. Ako se uzme u obzir da su bolesnici na uključanju imali klirens endogenog kreatinina u rang 15-35 ml/min, to je jasno da je kardiovaskularni mortalitet prisutan znatno pre otpočinjanja dijalize.

Tesna povezanost anemije, bubrežne slabosti i srčane insuficijencije je pokazana i u radovima Silverberga i saradnika koji su otišli korak dalje u razumevanju veze između anemije i funkcije srca i bubrega (srčano-bubrežni-anemija sindrom). Njihova prva, nekontrolisana studija uključila je 26 bolesnika sa anemijom i odmaklom srčanom insuficijencijom. Posle lečenja sa supkutanim eritropoetinom beta i intravenskim gvoždem, oni su pokazali da je došlo do značajnog popravljavanja funkcije leve komore, prekida intravenske i smanjenja peroralne diuretske terapije i do istovremenog popravljavanja bubrežne funkcije [15].

Naredna prospektivna randomizirana studija je uključila 32 bolesnika od kojih je polovina lečena sa istom terapijom a ciljni hemoglobin je bio preko 12,5 g/dl. Posle osam meseci praćenja, udarni volumen u lečenih bolesnika je porastao za 5,5% a smanjio se za skoro 5,5% kod nelečenih. Istovremeno, u lečenih bolesnika, vrednosti serumskog kreatinina su ostale stabilne dok su porasle za oko 28% kod nelečenih bolesnika [16]. To je potvrdilo hipotezu autora o međusobnoj povezanosti anemije sa srčanom i bubrežnom funkcijom i ukazalo na značaj bliže saradnje nefrologa, kardiologa i internista u lečenju srčano-bubrežnog-anemija sindroma.

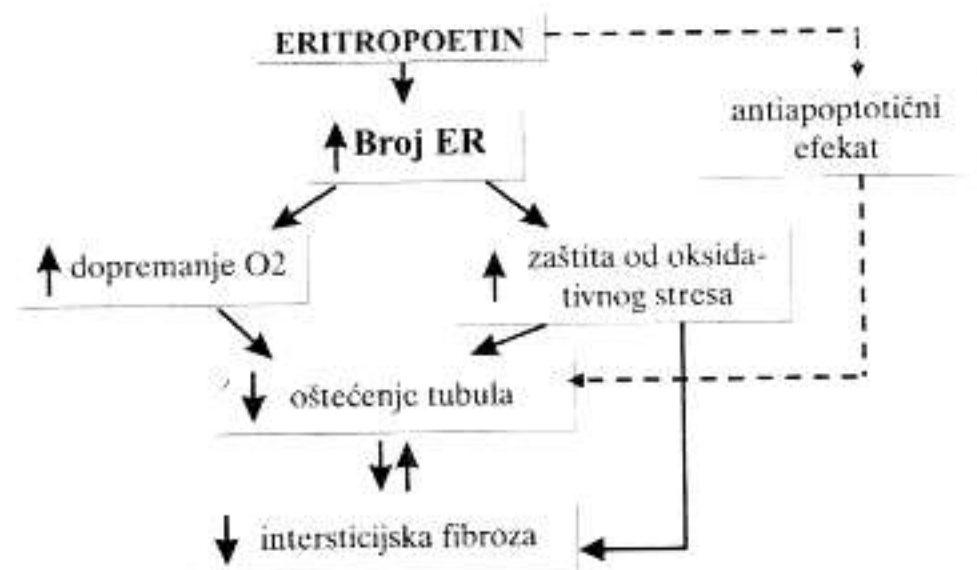
Rana primena eritropoetina i progresija bubrežne slabosti

Progresija bubrežne slabosti je posredovana hipoksijom tubulskih ćelija, oksidativnim stresom i pojačanom apoptozom kao osnovnim patofiziološkim mehanizmima. Naime, hipoksija potencira intersticijsku fibrozu i tubulsku destrukciju, stimuliše stvaranje ekstraćelijskog matriksa od strane tubulskih ćelija i intersticijskih fibroblasta i dovodi do oslobađanja profibroznih citokina (TGF-beta) [17, 18]. U svim slučajevima smanjenja broja nefrona,

potrošnja kiseonika od preostalih nefrona je povećana što vodi pojačanom stvaranju slobodnih radikala kiseonika [19]. Ovaj oksidativni stres pojačava ne samo oštećenje tubula, već dovodi i do intersticijske inflamacije i fibroze. Zbilja, eksperimenti *in vivo* su pokazali da davanje antioksidanasa pacovima štiti od intersticijske fibroze [20].

Apoptoza je još jedan od mehanizama čija se uloga smatra ključnom tokom napredovanja hroničnih bubrežnih bolesti, pogotovu kada su u pitanju oštećenja tubula [21]. Mehanizam pojačane apoptoze tubulskih ćelija nije dovoljno razjašnjen ali je moguća posredna uloga slobodnih radikala kiseonika [22].

Dobro je poznato da korekcija anemije omogućava veći priliv kiseonika tkivima smanjujući hipoksiju. Pored toga, korekcija anemije štiti tkiva od oksidativnog stresa i apoptoze (Shema 1).



Shema 1. Shematski prikaz zaštite tubulskih i intersticijskih ćelija bubrega tokom primene eritropoetina.

Scheme 1. Schematic representation of mechanisms of action of erythropoietin on renal and interstitial cells

Eritrociti štite od oksidativnog stresa zahvaljujući enzimskom sistemu glutaciona (superoksid dismutaza i katalaza) kao i proteinima koji mogu reagovati sa radikalima kiseonika. Eritropoetin, povećavajući broj eritrocita, povećava i njihov anti-oksidacioni kapacitet. Eksperimentalni podaci su potvrdili da vezivanje EPO za specifične receptore aktivira faktor NK-B koji pojačava ekspresiju gena odgovornih za sintezu superoksid dismutaze ili glutaciona [23].

Eritropoetin, vezujući se za specifične receptore, produžava preživljavanje eritrocita zahvaljujući antiapoptotičnom efektu. To je posledica ekspresije antiapoptotičnih proteina (Bcl-xL, Bcl-2, X-IAP i c-IAP) kao aktivacije PKB/Atk proteina koji fosforiliše proapoptotične molekule Bad i kapaza 9 [24].

Nedavni podaci eksperimenata *in vivo*, pokazali su da se antiapoptotični efekat odnosi ne samo na eritrocite već i na ostale ćelije koje poseduju receptore za EPO (nervne ćelije, endotelijane ćelije i ćelije glatkih mišića) te se pretpostavlja da se antiapoptotički efekar EPO odnosi i na ćelije proksimal-

nih tubula i bubrežne endotelne ćelije koje takođe poseduju EPO receptore [26].

Još ranih devedesetih godina potvrđeno je da rana primena EPO ne dovodi do ubrzanog napredovanja hronične bubrežne slabosti. Ipak, ostala je dilema, da li rana korekcija anemije ima povoljan efekat u smislu usporavanja njene progresije. U tom smislu, značajno je pomenuti tri studije: dve prospektivne i jednu retrospektivnu.

U prvoj studiji je bilo uključeno 83 bolesnika koji su imali odmaklu bubrežnu slabost sa srednjom vrednošću glomerulske filtracije od 10 ml/min i srednjom vrednošću hematokrita od 26.8%. Posle stabilizacionog perioda, 43 bolesnika je randomizirano da prima EPO do ciljnog hematokrita 35% a 40 bolesnika je bilo kontrola. Posle 16 nedelja od postizanja ciljnog hematokrita, opadanje bubrežne funkcije bilo je tri puta sporije kod bolesnika lečenih sa EPO [27].

Druga studija je uključila 73 bolesnika sa srednjom vrednošću hematokrita 27.4% i sa klirensom kreatinina od 18.2 ml/min. Posle 8 nedelja stabilizacije, 42 bolesnika su randomizirana da primaju EPO (ciljne vrednosti hematokrita 33-35%) dok su ostali služili kao kontrola. Za vreme 36 nedelja praćenja, kreatinin se udvostručio kod 52% lečenih i kod 90% nelečenih bolesnika. Uz to, 33% lečenih bolesnika je zahtevalo otpočinjanje dijalize u lečnoj i 64% u nelečnoj grupi [28].

Nedavna retrospektivna studija je takođe ukazala da lečenje anemije usporava napredovanje bubrežne slabosti. Autori su poredili rezultate lečenja sa EPO kod 20 bolesnika sa rezultatima lečenja 43 bolesnika koji su imali sličan stepen bubrežne slabosti, ali nisu primali EPO jer su bili manje anemični. U lečnoj grupi bolesnika brzina opadanja bubrežnih funkcija je značajno usporena po otpočinjanju EPO lečenja [29].

Navedeni rezultati ukazuju da korekcija anemije u predijaliznoj fazi može usporiti napredovanje bubrežne slabosti. Značajan doprinos ovom konceptu dade rezultati CREATE studije. Oni treba da između ostalog ukažu da li rana i agresivna korekcija anemije eritropoetinom beta vodi smanjenju progresije bubrežne slabosti.

Rana primena eritropoetina kod bolesnika sa dijabetesom

Poslednjih godina, zapažen je skoro četverostruk porast bolesnika koji su započeli lečenje uremije usled dijabetesa tip 2 [30]. Prospektivna studija sprovedena u Nemačkoj je pokazala da je petogodišnje preživljavanje ovih bolesnika na dijalizi samo 5% što je jednako preživljavanju bolesnika sa malignim bolestima gastrointestinalnog trakta u fazi metastaza [31]. Stoga je prevencija bubrežnog oštećenja kod bolesnika sa dijabetesom od posebnog značaja i jedan od osnovnih ciljeva u njihovom lečenju. Prevencija uključuje antihipertenzivnu terapiju (pre svega ACE inhibitorima), strogu kontrolu

glikemije, prekid pušenja, primenu antilipemika i korekciju anemije.

Kod bolesnika sa dijabetesom i bubrežnim oboljenjem, anemija se javlja ranije no kod bolesnika bez dijabetesa a pad hemoglobina je po nekim autorima kod njih znak budućeg porasta serumskog kreatinina [32]. Zato kod njih dijagnostiku i terapiju anemije treba otpočeti pre no kod ostalih bolesnika sa bubrežnom slabošću.

Glavni uzrok anemije kod bolesnika sa dijabetesom i bubrežnom slabošću je smanjena endogena sinteza EPO. Međutim, ovi bolesnici imaju i dodatne razloge izražene anemije: smanjen broj intersticijskih ćelija, poremećenu vaskularnu anatomiju, povećano stvaranje citokina koji deluju inhibitory na EPO (TNF-alfa i IL-6), i hiporeninemiju. Uz to, ovi bolesnici imaju skraćen život eritrocita usled osmotskog stresa, smanjene aktivnosti Na-K-ATP-aze i smanjene membranske otpornosti čiji je lipidni sastav poremećen [33,34,35]. Najzad, razvoj dijabetesne autonomne neuropatije kod bolesnika sa dijabetesom remeti sintezu EPO za sada još nejasnim mehanizmima [36].

Rana primena EPO je od velikog značaja ne samo zbog smanjenja progresije bubrežne slabosti već i zbog prevencije oštećenja drugih organa (dijabetesna retinopatija, srčana ishemija). Zaista, lučenje faktora rasta endotela krvnih sudova (VEGF) usled hipoksije dovodi do nastanka retinopatije a bolesnici koji nisu imali retinopatiju imali su smanjenu produkciju VEGF usled hipoksije [37].

I dalje ostaje otvoreno pitanje tačnog vremena otpočinjanja EPO terapije kod bolesnika sa dijabetesom kao i pitanje koje su to ciljne vrednosti hemoglobina u ovoj grupi bolesnika. Stoga će od posebnog značaja biti rezultati ACORD studije (*Anaemia Correction in Diabetes*) koja je uključila 160 odraslih bolesnika sa dijabetesom i bubrežnom insuficijencijom. Cilj studije je da se utvrdi koja je korist od rane korekcije anemije supkutanom primenom eritropoetina beta (NeoRecormon). Bolesnici će biti randomizovani u dve grupe u zavisnosti od vrednosti Hb pri uključivanju terapije (rana i kasna interventna grupa) kao i u zavisnosti od ciljnog Hb (optimalni i suboptimalni nivo Hb). Posle 15 meseci praćenja, ehokardiografsko ispitivanje će potvrditi koje je to optimalno vreme za uključivanje EPO i koji je optimalni ciljni hemoglobin kod bolesnika sa dijabetesom i bubrežnom slabošću. Takođe, utvrdiće se i efekat primenjene terapije na stepen progresije bubrežne slabosti.

Rana primena eritropoetina i smrtnost bolesnika na dijalizi

Normocitna i normohromna anemija su označeni kao nezavisni faktori rizika mortaliteta bolesnika sa terminalnom bubrežnom slabošću. Posle analize 21 899 bolesnika na hemodijalizi, Madore i saradnici su pokazali dvostruko veći *odds ratio* za smrtni ishod za bolesnike čiji je Hb bio ispod 8 g/dl u poređenju

sa bolesnicima čiji je Hb bio od 10 do 11 g/dl [38]. Takođe, pokazana je korelacija između smrtnosti i anemije kod 75 283 bolesnika na hemodijalizi: rizik od smrti je bio 1,49 za vrednost Ht <27%, 1,18 za vrednost Ht 27-30% i 0,92 za Ht 33-36% [39].

Rezultati multicentrične studije iz Kanade su potvrdili da je svako smanjenje srednje vrednosti Hb od 1 g/dl udruženo sa višim mortalitetom kod 261 ispitivanih bolesnika koji su prospektivno praćeni 41 mesec [40]. Povezanost anemije i povećanje smrtnosti se ogleda u njenim posledicama na srcu: dilataciji levog srca sa kompenzatornom hipertrofijom, srčanom insuficijencijom i smrtnim shodom [40].

Najzad, rezultati meta analiza koji su se odnosili na 3 697 bolesnika su potvrdili da prva godina upotrebe EPO smanjuje mortalitet za 20%. Izgleda da je pozitivan efekat primene EPO na mortalitet delom zavisna a delom nezavisna od vrednosti Ht [41].

Navedene kliničke studije su argumentovale da je na dužinu života bolesnika na dijalizi moguće uticati pre svega prevencijom kardiovaskularnog obolavanja putem rane korekcije anemije.

Ciljne vrednosti hemoglobina u predijaliznoj fazi

Podaci iz literature o ciljnim vrednostima hemoglobina kod predijaliznih bolesnika uglavnom nedostaju. Neki autori smatraju da kod predijaliznih bolesnika vrednosti Hb treba da su više no u dijaliznih bolesnika [42]. Na osnovu studije Hayashi T i saradnika, delimična korekcija anemije (hematokrit 30%) dovela je do delimične reverzije HLK dok je kompletna korekcija anemije (hematokrit 40%) imala za posledicu kompletnu reverziju HLK kod devet lečenih bolesnika [43]. I pored indicija da normalizacija hemoglobina pruža najbolji rezultat u toku rane primene eritropoetina, definitivni zaključak zahteva opsežnije, dobro kontrolisane studije na većem broju bolesnika. Takve su studije u toku: UK (GBR-2), Australijska i Španska multicentrična studija i CREATE (*Cardiovascular Reduction Early Anaemia Treatment Epoetin Beta*) studija. Već napomenuta CREATE studija ima za cilj da posle 3 godine praćenja ispita da li normalizacija hemoglobina pruža dodatnu korist u lečenju bolesnika sa hroničnom bubrežnom slabošću a u odnosu na suboptimalnu korekciju.

Zašto se kasni sa ranom primenom eritropoetina?

Iako se predijalizna primena eritropoetina pokazala kao veoma opravdana u lečenju bubrežnih bolesnika, nekoliko razloga je dovelo do ređe upotrebe leka no što se to očekivalo.

Pogoršanje hipertenzije - za razliku od prethodnih studija, danas se hipertenzija sve manje sreće kao neželjeni efekat primene eritropoetina. Razlozi su svakako veće iskustvo u lečenju i manje agre-

sivan terapijski pristup. Manje početne doze u predijaliznih bolesnika, i postepen porast Hb su razlozi što se hipertenzija sve ređe sreće. To su podaci i Austrijske studije gde posle primene leka nije zapažen porast ni sistolnog ni dijastolnog krvnog pritiska. Ipak, tokom lečenja eritropoetinom, neophodno je pažljivije praćenje vrednosti krvnog pritiska kod hipertenzivnih bolesnika jer oni obično zahtevaju korigovanje antihipertenzivne terapije.

Opadanje rezidualne bubrežne funkcije je bila najveća briga tokom primene eritropoetina u predijaliznoj fazi. Ovaj neopravdan strah je posledica eksperimentalnih studija; primena eritropoetina u 5/6 nefrektomisanih pacova dovela je do ubrzanog gubitka preostale bubrežne funkcije [44]. Najverovatnije objašnjenje je novonastala sistemska i glomerulska hipertenzija posle nefrektomije [45]. Naknadnim eksperimentalnim radovima je pokazano da kontrola hipertenzije prevenira prethodno opisane posledice terapije eritropoetinom.

Ekonomski aspekt predijalizne primene eritropoetina je takođe bio predmet brige medicinskih stručnjaka. Trenutno, tačne finansijske posledice ove terapije nisu dostupne ali indirektni podaci ukazuju da rana primena eritropoetina ne poskupljuje lečenje bubrežnih bolesnika. Sve kliničke studije su potvrdile da kliničko poboljšanje uz smanjen komorbiditet i broj hospitalizacija imaju pozitivan uticaj na ukupnu cenu lečenja. Ako se uz to uzme u obzir smanjenje progresije bubrežne slabosti i odlaganje dijaliznog tretmana, ušteda je još očiglednija.

Iz svega navedenog se vidi da rana primena eritropoetina nema svojih kontraindikacija niti sa medicinskog niti sa ekonomskog aspekta.

Kako povećati procenat predijaliznih bolesnika koji primaju eritropoetin?

I pored brojnih studija koje su potvrdile opravdanost rane primene eritropoetina, analiza koja je sprovedena u SAD je pokazala da je još uvek veoma mali procenat bolesnika na terapiji sa EPO u predijaliznoj fazi (oko 15,6%). Stoga nije iznenađujuće što oko 60% bolesnika ima vrednost Ht ispod 30% na početku lečenja dijalizom. Najčešći razlog je neblagovremeno upućivanje bolesnika sa bubrežnom bolešću nefrologu. Blagovremenost je teško odrediti ali je definitivno potvrđeno da bolesnici koji su sa nefrološkim kontrolama započeli kasno imaju produžene hospitalizacije i značajno veći rizik od nastanka komplikacija uremije i značajno veću smrtnost. Blagovremeno upućivanje bolesnika nefrologu ima višestruku korist:

- Precizno definisanje osnovnog bubrežnog oboljenja i njegovo lečenje (prevenirati bubrežnu slabost);
- Usporavanje napredovanja ustanovljene bubrežne slabosti:
 - regulacija glikemije,
 - regulacija hipertenzije (ACEi),
 - restrikcija prekomernog unosa belančevina,
 - korekcija anemije,
 - Sprečavanje komorbiditeta:
 - sprečiti kardiovaskularne komplikacije (korekcija anemije, hipertenzije, volemije, hiperfosfatemije),
 - sprečiti komplikacije u vezi sa uremijom (lečenje acidoze, anemije, sprečavanje malnutricije, nadomeštanje vitamina, prevencija hiperparatiroidizma);
 - Blagovremeno razmatranje svih opcija lečenja terminalnog otkazivanja rada bubrega:
 - hemodijaliza,
 - peritoneumska dijaliza,
 - transplantacija,
 - kućne metode lečenja i bolničke metode lečenja.

Rano uključivanje nefrologa u timsko lečenje hroničnih bubrežnih bolesnika sprečava ili odlaže bubrežnu slabost, otkaz rada bubrega i komorbiditet a smanjuje hospitalizacije, troškove lečenja i smrtnost bolesnika. Između ostalog, ovi ciljevi se postižu blagovremenom dijagnostikom i korekcijom anemije bubrežnog porekla.

Rano uključivanje nefrologa u timsko lečenje hroničnih bubrežnih bolesnika sprečava ili odlaže bubrežnu slabost, otkaz rada bubrega i komorbiditet a smanjuje hospitalizacije, troškove lečenja i smrtnost bolesnika. Između ostalog, ovi ciljevi se postižu blagovremenom dijagnostikom i korekcijom anemije bubrežnog porekla.

Rano uključivanje nefrologa u timsko lečenje hroničnih bubrežnih bolesnika sprečava ili odlaže bubrežnu slabost, otkaz rada bubrega i komorbiditet a smanjuje hospitalizacije, troškove lečenja i smrtnost bolesnika. Između ostalog, ovi ciljevi se postižu blagovremenom dijagnostikom i korekcijom anemije bubrežnog porekla.

Rano uključivanje nefrologa u timsko lečenje hroničnih bubrežnih bolesnika sprečava ili odlaže bubrežnu slabost, otkaz rada bubrega i komorbiditet a smanjuje hospitalizacije, troškove lečenja i smrtnost bolesnika. Između ostalog, ovi ciljevi se postižu blagovremenom dijagnostikom i korekcijom anemije bubrežnog porekla.

Rano uključivanje nefrologa u timsko lečenje hroničnih bubrežnih bolesnika sprečava ili odlaže bubrežnu slabost, otkaz rada bubrega i komorbiditet a smanjuje hospitalizacije, troškove lečenja i smrtnost bolesnika. Između ostalog, ovi ciljevi se postižu blagovremenom dijagnostikom i korekcijom anemije bubrežnog porekla.

Rano uključivanje nefrologa u timsko lečenje hroničnih bubrežnih bolesnika sprečava ili odlaže bubrežnu slabost, otkaz rada bubrega i komorbiditet a smanjuje hospitalizacije, troškove lečenja i smrtnost bolesnika. Između ostalog, ovi ciljevi se postižu blagovremenom dijagnostikom i korekcijom anemije bubrežnog porekla.

Rano uključivanje nefrologa u timsko lečenje hroničnih bubrežnih bolesnika sprečava ili odlaže bubrežnu slabost, otkaz rada bubrega i komorbiditet a smanjuje hospitalizacije, troškove lečenja i smrtnost bolesnika. Između ostalog, ovi ciljevi se postižu blagovremenom dijagnostikom i korekcijom anemije bubrežnog porekla.

Rano uključivanje nefrologa u timsko lečenje hroničnih bubrežnih bolesnika sprečava ili odlaže bubrežnu slabost, otkaz rada bubrega i komorbiditet a smanjuje hospitalizacije, troškove lečenja i smrtnost bolesnika. Između ostalog, ovi ciljevi se postižu blagovremenom dijagnostikom i korekcijom anemije bubrežnog porekla.

Rano uključivanje nefrologa u timsko lečenje hroničnih bubrežnih bolesnika sprečava ili odlaže bubrežnu slabost, otkaz rada bubrega i komorbiditet a smanjuje hospitalizacije, troškove lečenja i smrtnost bolesnika. Između ostalog, ovi ciljevi se postižu blagovremenom dijagnostikom i korekcijom anemije bubrežnog porekla.

Rano uključivanje nefrologa u timsko lečenje hroničnih bubrežnih bolesnika sprečava ili odlaže bubrežnu slabost, otkaz rada bubrega i komorbiditet a smanjuje hospitalizacije, troškove lečenja i smrtnost bolesnika. Između ostalog, ovi ciljevi se postižu blagovremenom dijagnostikom i korekcijom anemije bubrežnog porekla.

Rano uključivanje nefrologa u timsko lečenje hroničnih bubrežnih bolesnika sprečava ili odlaže bubrežnu slabost, otkaz rada bubrega i komorbiditet a smanjuje hospitalizacije, troškove lečenja i smrtnost bolesnika. Između ostalog, ovi ciljevi se postižu blagovremenom dijagnostikom i korekcijom anemije bubrežnog porekla.

Rano uključivanje nefrologa u timsko lečenje hroničnih bubrežnih bolesnika sprečava ili odlaže bubrežnu slabost, otkaz rada bubrega i komorbiditet a smanjuje hospitalizacije, troškove lečenja i smrtnost bolesnika. Između ostalog, ovi ciljevi se postižu blagovremenom dijagnostikom i korekcijom anemije bubrežnog porekla.

Rano uključivanje nefrologa u timsko lečenje hroničnih bubrežnih bolesnika sprečava ili odlaže bubrežnu slabost, otkaz rada bubrega i komorbiditet a smanjuje hospitalizacije, troškove lečenja i smrtnost bolesnika. Između ostalog, ovi ciljevi se postižu blagovremenom dijagnostikom i korekcijom anemije bubrežnog porekla.

Rano uključivanje nefrologa u timsko lečenje hroničnih bubrežnih bolesnika sprečava ili odlaže bubrežnu slabost, otkaz rada bubrega i komorbiditet a smanjuje hospitalizacije, troškove lečenja i smrtnost bolesnika. Između ostalog, ovi ciljevi se postižu blagovremenom dijagnostikom i korekcijom anemije bubrežnog porekla.

Rano uključivanje nefrologa u timsko lečenje hroničnih bubrežnih bolesnika sprečava ili odlaže bubrežnu slabost, otkaz rada bubrega i komorbiditet a smanjuje hospitalizacije, troškove lečenja i smrtnost bolesnika. Između ostalog, ovi ciljevi se postižu blagovremenom dijagnostikom i korekcijom anemije bubrežnog porekla.

Rano uključivanje nefrologa u timsko lečenje hroničnih bubrežnih bolesnika sprečava ili odlaže bubrežnu slabost, otkaz rada bubrega i komorbiditet a smanjuje hospitalizacije, troškove lečenja i smrtnost bolesnika. Između ostalog, ovi ciljevi se postižu blagovremenom dijagnostikom i korekcijom anemije bubrežnog porekla.

Rano uključivanje nefrologa u timsko lečenje hroničnih bubrežnih bolesnika sprečava ili odlaže bubrežnu slabost, otkaz rada bubrega i komorbiditet a smanjuje hospitalizacije, troškove lečenja i smrtnost bolesnika. Između ostalog, ovi ciljevi se postižu blagovremenom dijagnostikom i korekcijom anemije bubrežnog porekla.

Rano uključivanje nefrologa u timsko lečenje hroničnih bubrežnih bolesnika sprečava ili odlaže bubrežnu slabost, otkaz rada bubrega i komorbiditet a smanjuje hospitalizacije, troškove lečenja i smrtnost bolesnika. Između ostalog, ovi ciljevi se postižu blagovremenom dijagnostikom i korekcijom anemije bubrežnog porekla.

Rano uključivanje nefrologa u timsko lečenje hroničnih bubrežnih bolesnika sprečava ili odlaže bubrežnu slabost, otkaz rada bubrega i komorbiditet a smanjuje hospitalizacije, troškove lečenja i smrtnost bolesnika. Između ostalog, ovi ciljevi se postižu blagovremenom dijagnostikom i korekcijom anemije bubrežnog porekla.

Rano uključivanje nefrologa u timsko lečenje hroničnih bubrežnih bolesnika sprečava ili odlaže bubrežnu slabost, otkaz rada bubrega i komorbiditet a smanjuje hospitalizacije, troškove lečenja i smrtnost bolesnika. Između ostalog, ovi ciljevi se postižu blagovremenom dijagnostikom i korekcijom anemije bubrežnog porekla.

Rano uključivanje nefrologa u timsko lečenje hroničnih bubrežnih bolesnika sprečava ili odlaže bubrežnu slabost, otkaz rada bubrega i komorbiditet a smanjuje hospitalizacije, troškove lečenja i smrtnost bolesnika. Između ostalog, ovi ciljevi se postižu blagovremenom dijagnostikom i korekcijom anemije bubrežnog porekla.

Rano uključivanje nefrologa u timsko lečenje hroničnih bubrežnih bolesnika sprečava ili odlaže bubrežnu slabost, otkaz rada bubrega i komorbiditet a smanjuje hospitalizacije, troškove lečenja i smrtnost bolesnika. Između ostalog, ovi ciljevi se postižu blagovremenom dijagnostikom i korekcijom anemije bubrežnog porekla.

Rano uključivanje nefrologa u timsko lečenje hroničnih bubrežnih bolesnika sprečava ili odlaže bubrežnu slabost, otkaz rada bubrega i komorbiditet a smanjuje hospitalizacije, troškove lečenja i smrtnost bolesnika. Između ostalog, ovi ciljevi se postižu blagovremenom dijagnostikom i korekcijom anemije bubrežnog porekla.

Rano uključivanje nefrologa u timsko lečenje hroničnih bubrežnih bolesnika sprečava ili odlaže bubrežnu slabost, otkaz rada bubrega i komorbiditet a smanjuje hospitalizacije, troškove lečenja i smrtnost bolesnika. Između ostalog, ovi ciljevi se postižu blagovremenom dijagnostikom i korekcijom anemije bubrežnog porekla.

Rano uključivanje nefrologa u timsko lečenje hroničnih bubrežnih bolesnika sprečava ili odlaže bubrežnu slabost, otkaz rada bubrega i komorbiditet a smanjuje hospitalizacije, troškove lečenja i smrtnost bolesnika. Između ostalog, ovi ciljevi se postižu blagovremenom dijagnostikom i korekcijom anemije bubrežnog porekla.

Rano uključivanje nefrologa u timsko lečenje hroničnih bubrežnih bolesnika sprečava ili odlaže bubrežnu slabost, otkaz rada bubrega i komorbiditet a smanjuje hospitalizacije, troškove lečenja i smrtnost bolesnika. Između ostalog, ovi ciljevi se postižu blagovremenom dijagnostikom i korekcijom anemije bubrežnog porekla.

Literatura

1. Bright R. Cases and observations illustrative for renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guy's Hosp Rep* 1836;1:338-79.
2. Cameron JS, Valderrabano F. Moving into the second decade of clinical experience in CRF. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(Suppl 2):35-42.
3. Mann JFE. Charman's workshop report. Hypertension and cardiovascular effects-long-term safety and potential long-term benefits of r-HuEPO. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10 (Suppl 2):80-4.
4. Levin A. Chirman's workshop report. How should anaemia be managed in pre-dialysis? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(Suppl 2):66-75.

5. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, et al. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:912-6.
6. Levin A, Thompson C, Eicher J, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999;34:125-34.
7. Holland DC, Lam M. Predictors of hospitalization and death among pre-dialysis patients: a retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:650-8.
8. Echardt K-U. Cardiovascular consequences of renal anaemia and erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1317-23.
9. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, et al. Effect of hemoglobin levels in heodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000;58:1325-35.

10. Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med* 1999;341:1276-83.
11. Metvier F. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:14-8.
12. Portoles J, Torralbo A, Martin P, et al. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in pre-dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;29:541-8.
13. Hayashi T, Suzuki A, Ahoji T, et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;35:250-6.
14. Xue JL, St Peter WL, Ebben JP, Everson SE, Collins AJ. Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1153-61.
15. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function, functional cardiac class and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1727-44.
16. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, et al. The effect of correction of mild anemia in severe resistant heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1775-80.
17. Orphanides C, Fine LG, Norman JT. Hypoxia stimulates proximal tubular cell matrix production via a TGF-beta 1-independent mechanism. *Kidney Int* 1997;52:637-47.
18. Norman JT, Clark IM, Garcia PL. Hypoxia promotes fibrogenesis in human renal fibroblasts. *Kidney Int* 2000;58:3251-66.
19. Schrier RW, Shapiro JL, Harris DC. Increased nephron oxygen consumption: Potential role in progression of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1994;23:176-82.
20. Eddy AA. Interstitial fibrosis in hypercholesterolemic rats: role of oxidation, matrix synthesis and proteolytic cascades. *Kidney Int* 1998;53:1182-9.
21. Yang B, Johnson TS, Thomas GL, et al. Expression of apoptosis-related genes and proteins in experimental chronic renal scarring. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:275-88.
22. Yang B, Johnson TS, Thomas GL, Watson PF, Wagner B, Nahas AM. Apoptosis and caspase-3 in experimental anti-glomerular basement membrane nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:485-95.
23. Digicaylioglu M, Lipton SA. Erythropoietin-mediated neuroprotection involves cross-talk between Jak2 and NF-kappa signalling cascades. *Nature* 2001;412:641-7.
24. Silva M, Grillot D, Benito A, Richard C, Nunez G, Fernandez-Luna JL. Erythropoietin can promote erythroid progenitor survival by repressing apoptosis through Bcl-XL and Bcl-2. *Blood* 1996;88:1576-82.
25. De Maria R, Zeuner A, Eramo A, et al. Negative regulation of erythropoiesis by caspase-mediated cleavage of GATA-1. *Nature* 1999;401:489-93.
26. Westenfelder C, Biddle DL, Baranowski RL. Human, rat, and mouse kidney cells express functional erythropoietin receptors. *Kidney Int* 1999;55:808-20.
27. Roth D, Smith RD, Schulman G, et al. Effects of recombinant human erythropoietin on renal function in chronic renal failure predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994;24:777-84.
28. 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.
29. Jungers P, Choukroun G, Oualim Z, Robino C, Nguyen AT, Man NK. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:307-12.
30. Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: a medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 1999;34:795-808.
31. Koch M, Kutkuhn B, Grabenensee B, Ritz E. Apolipoprotein A, fibrinogen, age and history of stroke are predictors of death in dialysed diabetic patients: a prospective study in 412 subjects. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2603-11.
32. Ishimuru E, Nishizawa Y, Okuno S, et al. Diabetes mellitus increases the severity of anaemia in non-dialysed patients with renal failure. *J Nephrol* 1998;11:83-6.
33. Fioretto P, Mauer M, Brocco E, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996;39:1569-76.
34. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 (Suppl 7):36-40.
35. Escach JW, Adamson JW. Modern aspects of the pathophysiology of renal anaemia. *Contrib Nephrol* 1988;66:63-70.
36. Winkler AS, Mardsen J, Chaudhuri KR et al. Erythropoietin depletion and anaemia in diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1999;10:813-9.
37. Marsh S, Nakhoul FM, Skorecki K et al. Hypoxic induction of vascular endothelial growth factor is markedly decreased in diabetic individuals who do not develop retinopathy. *Diabetes Care* 2000;23:1375-80.
38. Madore F, Lowrie EG, Brugnara C, Lew NL, Lazarius JM, Bridges K, et al. Anaemia in haemodialysis patients: variables affecting this outcome predictor. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1921-9.
39. Collins A, Ma J. Early haematocrit correction improves patient survival (abstract). *Nephrology* 1997;3(Suppl 1):S187.
40. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anaemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:53-61.
41. Mock J. Analysis of safety database for long-term epoetin-beta treatment: a meta-analysis covering 3,697 patients. In: Koch Stein, editor. Pathogenetic and therapeutic aspects of chronic renal failure. Chap 12. New York: Dekker; 1977. p. 163-79.
42. McDougall IC. Individualizing target haemoglobin concentration-tailoring treatment for renal anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 7):9-14.
43. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;35:250-6.

44. Garcia DL, Anderson S, Rennke HG, et al. Anaemia lessens and its prevention with recombinant human erythropoietin worsen glomerular injury and hypertension in rats with reduced renal mass. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;6142-6.

45. Reudin P, Lemoine R, Bouillie M, et al. Prevention of accelerated progression of renal failure induced by recombinant human erythropoietin in the rat remnant kidney. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6:828.

Summary

Introduction

Anemia is recognized as a very important non-traditional risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in patients with uremia. Despite many advantages of erythropoietin therapy, the number of patients treated with this drug is modest, particularly during the pre-end stage renal disease. Patients with chronic renal failure are at risk to develop coronary artery disease, left ventricular hypertrophy and chronic heart failure when hemoglobin concentration falls below 10 g/dl and creatinine clearance under 60 ml/min.

Erythropoietin therapy

Early erythropoietin treatment prevents not only cardiovascular morbidity and mortality, but also progression of renal failure towards end-stage renal disease. Anti-oxidant, anti-hypoxic and anti-apoptotic effects of erythropoietin prevent tubular lesions and interstitial fibrosis. There still remains a confusion regarding the optimum target hemoglobin concentration in the

pre-dialysis phase. Guidelines in Europe and US are probably not appropriate for all patients and it is important that renal anemia patients are considered as individuals. It may be appropriate to normalize hemoglobin concentration in young patients who have active lifestyles and no severe co-morbidity. In contrast, partial correction is more appropriate for the elderly with significant co-morbidities. Special attention should be paid to patients with diabetes, where anemia starts earlier and is more profound than in other renal patients. There is no risk of early anemia treatment using erythropoietin and this regime does not increase the total cost of treatment.

Conclusion

Early referral to a nephrologist is the key how to define underlying renal disease, slow down the progression of renal failure, prevent co-morbid conditions and to prepare patients for end-stage renal disease treatment.

Key words: Erythropoietin - therapeutic use; Kidney Failure, Chronic; Cardiovascular Diseases; Anemia, Renal Dialysis

Rad je primljen 28. X 2003.

Prihvaćen za štampu 3. XI 2003.

BIBLID.0025-8105;(2003);LVI:11-12:529-535.