

PRETHODA SAOPŠTENJA PRELIMINARY REPORTS

HBO Medical Center, Beograd¹
Medicinski fakultet, Kragujevac, Katedra za fiziologiju²
Medicinski fakultet, Beograd
Institut za fiziologiju³

Prethodno saopštenje
Preliminary report
UDK 616.12-008.46:[615.35+615.835
DOI 10.2298/MPNS0702025Z

KOMBINOVANA PRIMENA HIPERBARIČNE OKSIGENACIJE I ERITROPOETINA U LEČENJU HRONIČNE SRČANE INSUFICIJENCIJE

*THE USE OF COMBINED HYPERBARIC OXYGENATION AND ERYTHROPOIETIN IN THE
TREATMENT OF CARDIAC INSUFFICIENCY*

Miodrag ŽIVKOVIĆ¹, Sandra TEPIĆ¹, Vladimir Lj. JAKOVLJEVIĆ² i Vujadin M. MUJOVIĆ³

Sažetak - Hiperbarična oksigenacija (disanje kiseonika pod pritiskom većim od 1 bara) jeste opšti faktor rasta po svojim efektima na ljudski organizam. Za eritropoetin se doskora verovalo da je specifični faktor rasta (eritropoeza), a unazad tri-četiri godine otkrivena je njegova značajna antiapoptozna uloga na ćelije srčanog mišića i uloga opšteg faktora rasta na centralni nervni sistem i endotel krvnih sudova. U našem istraživanju smo istovremeno primenili hiperbaričnu oksigenaciju i eritropoetin u lečenju hronične srčane insuficijencije kod 9 bolesnika kod kojih je prosečna e젝ciona frakcija pre tretmana iznosila 46%, a posle tretmana 57%. Porast e젝cione frakcije srca od 11% je optimistički rezultat koji otvara novo poglavlje u terapiji hronične insuficijencije srca.

Ključne reči: Bolesti srca; Hronična srčana insuficijencija + terapija; Hiperbarična oksigenacija; Eritropoetin

Uvod

Srčana insuficijencija se definiše kao nesposobnost srca kao pumpe da ispumpa odgovarajuću količinu krvi koja bi zadovoljila potrebu tkiva za kiseonikom u mirovanju i fizičkom opterećenju uz očuvani venski priliv. Prema nekim procenama, zbog apoptoze i starenja, čovek godišnje gubi 38 miliona miocita, a sa prisutnom hipoksijom miokarda broj se višestruko povećava, što povećava rizik da se ranije javi neki oblik insuficijencije miokarda [1]. Insuficijencija srca je vodeći uzrok smrti u Evropi i Severnoj Americi i sve veći zdravstveni problem u ostalim zemljama, a njen najčešći uzrok je koronarna ili ishemijska bolest srca. Prognoza srčane insuficijencije uglavnom je loša. Polovina bolesnika umire u toku četiri godine, a više od polovine obolelih sa teškim oblicima ovog sindroma u roku od jedne godine. Lečenje hronične srčane insuficijencije počiva na nefarmakološkom i farmakološkom pristupu, kao i hirurškom lečenju. Nefarmakološko lečenje se sastoji iz savetovanja i edukacije pacijenta i porodice, dok se farmakoterapija bazira na inhibitorima angiotenzin-konvertujućeg enzima, diureticima, blokatorima beta adrenergičkih receptora, kardiotioničnim glikozidima, antagonistima kalcijumovih kanala, pozitivnim inotropnim lekovima, antiaritmiciima i na normobaričnom kiseoniku koji se po preporuci Evropskog udruženja kardiologa, primenjuje samo u akutnoj srčanoj insuficijenciji [2], iako pojedini autori referišu o pozitivnom delovanju normobaričnog kiseonika u sprečavanju hemodinamičkih poremećaja kod teških

oblika insuficijencije srca i smanjenju smrtnosti kod bolesnika sa plućnim srcem [3].

Upotreba kiseonika pod pritiskom (hiperbarična oksigenacija, HBO) u kompleksnoj terapiji ishemijskih srčanih bolesti i bolesti krvnih sudova nije nova. Prvi izveštaji datiraju od šezdesetih godina 20. veka, a u SSSR-u je sedamdesetih godina izvršena serija istraživanja radi objektivne ocene primene HBO u lečenju hroničnih ishemijskih bolesti srca koja su pokazala bitno smanjenje intenziteta i učestalosti ishemijskih tegoba kod 80% bolesnika (anginozni bol), poboljšanje podnošenja fizičkog napora, smanjenje potrebe za nitroglicerinom i smanjenje smrtnosti [4]. Nažalost, HBO još uvek nije prihvaćena kao rutinska terapijska metoda iako kardiolozi priznaju i shvataju značaj kiseonika.

S druge strane, eritropoetin je faktor rasta i značajan antiapoptozni faktor. Stvaraju ga intersticijske ćelije tubula bubrega, odnosno endotelne ćelije pretubulskih kapilara koje imaju specifične senzorne ćelije za nivo kiseonika, a specifični stimulansi za njegovo stvaranje je hipoksija uz prisustvo prostaglandina (citokini). Kao faktor rasta primarno deluje na eritrocitopoezu. Eritropoetin je prvi, od brojnih faktora rasta, proizveden rekombinantnom tehnologijom i prvi od faktora rasta koji je pre više od dve decenije uveden u kliničku praksu u lečenju anemija (rekombinantni eritropoetin, rhEPO). Kasnije je uveden u terapiju obolelih od HIV-a, kod bolesnika na hemoterapiji, preoperativno u transplataciji kostne srži i kao doping kod atletičara [5].

Skraćenice

EF	- ejeckiona frakcija
HBO	- hiperbarična oksigenacija
rhEPO	- rekombinantni eritropoetin
HBOt	- terapija hiperbaričnom oksigenacijom

Materijal i metode

Praćena je grupa od 9 bolesnika, 8 muškaraca i 1 žena, prosečne starosti 64 godine. Kod svih je kardiolog dijagnostikovao insuficijenciju srčanog mišića koja je potvrđena ehokardiografski procenom ejeckione frakcije (EF%) neposredno pre terapijskog tretmana. Vrednosti EF% između 30% i 60% su bile kriterijum za uključivanje bolesnika u kombinovani terapijski protokol. Anamnestički je utvrđena ocena po NYHA. Hiperbarična oksigenacija je provedena u jednodmesnim hiperbaričnim komorama BLK S-303, po stepenovanom protokolu za teške srčane bolesnike, ukupno 15 tretmana [6]. Rekombinantni eritropoetin beta (*Recormon® F.Hoffmann-La Roche*) aplikovan je duboko potkožno, svaki drugi dan 2 000 i.j. ukupno prosečno 16 000 i.j. Kontrolna ehokardiografija je rađena 30 dana nakon završetka HBO tretmana. Takvim pristupom u vođenju HBO terapije nismo imali nijednu komplikaciju u lečenju hronične srčane insuficijencije.

Rezultati

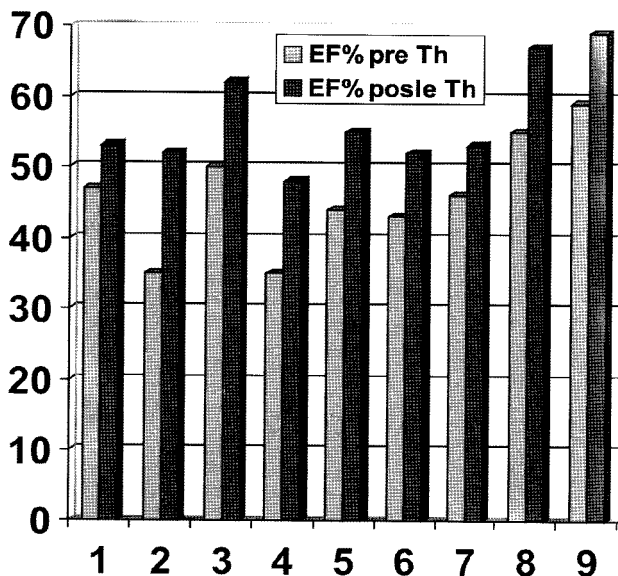
Rezultati prikazani na Tabeli 1 i Grafikonu 1 pokazuju povećanje ejeckione frakcije leve srčane komore za 11% u proseku i poboljšanje podnošenja fizičkog opterećenja za 1 po NYHA skali. Subjektivni osećaj poboljšanja kod 6 bolesnika je bio značajan.

Tabela 1. Zbirni rezultati istraživanja pre i posle terapije**Table 1.** Summarized results before and after treatment

Rb	Pol	Dob	NYHA	NYHA	Poboljšanje	EF%	EF%	Poboljšanje	Subjektivno			
Sex	Age	Pre	Th	Posle	Th	stepen	Pre	Th	Posle	Th	%/Improvement	poboljšanje
		Before	After	Th	Degree of	Before	After	Th	Th	improvement	Subjective	
		Zh										
1	Ž	74	III	II	I	47	53	6		+/-		
2	M	61	III	II	I	35	52	17		+		
3	M	58	I	I	0	50	62	12		+		
4	M	73	III	II	I	35	48	13		+		
5	M	54	I	I	0	44	55	11		+		
6	M	81	III	II	I	43	52	9		+/-		
7	M	77	II	I	I	46	53	7		+/-		
8	M	70	I	I	0	55	67	12		+		
9	M	24	I	I	0	59	69	10		-		
	S	63,5	II	I	I	46	57	11		67%		

Diskusija i zaključak

Dosadašnji farmakološki terapijski pristup srčanoj insuficijenciji ima za cilj da poštedi srčani mišić tako što smanjenjem srčane radnje smanjuje potrebu srčanog mišića za kiseonikom [7]. Naš pristup poštuje taj princip, ali uvodi i novi princip, a to je da se poveća količina kiseonika koja se "nudi" srča-

**Grafikon 1.** Ejeckiona frakcija u % pre i posle kombinovane terapije hiperbaričnom oksigenacijom i eritropoetinom**Fig 1.** Ejection fraction (%) before and after combined treatment with hyperbaric oxygen therapy and erythropoietin

nom mišiću i na taj način poveća metabolički i radni kapacitet, jasno ne naglo i ne mnogo. Zbog toga je i razvijena stepenovana metodologija primene HBO uz postupno i obazrivo podizanje parcijalnog pritiska kiseonika iz dana u dan tokom najmanje petnaest dana [6]. Prethodna istraživanja su potvrdila princip da je hiperbarični kiseonik terapija izbora u rešavanju problema hipoksije i jedina nehirurška terapijska metoda koja može objektivno i brzo povećati dotok kiseonika do svakog hipoksičnog tkiva. Najveći broj studija na animalnom modelu infarkta miokarda su pokazale da hiperbarični kiseonik minimalizuje ćelijska oštećenja i njenu smrt, redukujući ćelijski edem, koji je konačni uzrok smrti ćelije [8]. Primena HBO terapije u kombinaciji sa trombolitičnom terapijom je takođe dovela do statistički značajnog skraćenja vremena do redukcije simptoma kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda, uz smanjenje enzimske aktivnosti i poboljšanje ejeckione frakcije [8]. Hiperbarična oksigenacija, generalno, značajno poboljšava kompenzatorne mogućnosti u kardiovaskularnim bolestima [9]. To dokazuju i pokazuju i naši rezultati u primeni HBO i kliničko iskustvo duže od četvrt veka [6].

Novi terapijski aspekti primene eritropoetina su se otvorili unazad nekoliko godina sve češćim izveštajima nefrologa i kardiologa koji su приметili da se kod bolesnika na dijalizi kojima se daju velike doze eritropoetina popravlja srčana funkcija i smanjuje apoptoza miocita, sa istovremenim podacima o njegovom neuroprotektivnom dejstvu [10-14]. Shodno tome, naš pristup istovremene primene dva opšta faktora rasta ima apsolutnu teoretsku potporu za kumulativni terapijski efekat. Naši pilot rezultati to i potvrđuju, jer pokazuju značajno poboljšanje funk-

cije miokarda kombinovanom terapijom eritropoetinom i HBO terapijom i otvaraju potpuno nove aspekte kombinovane primene komparativnih terapij-

skih procedura sa značajnim krajnjim pozitivnim efektom u lečenju hronične srčane insuficijencije.

Literatura

1. Nedeljković SI. Patofiziologija i klinika srčane insuficijencije. U: Nedeljković IS, urednik. Kardiologija. 3. izd. Beograd: DP "Beograd"; 2000.
2. Seferović PM, urednik. Preporuke za dijagnostiku i lečenje hronične srčane insuficijencije. Beograd: Evropsko udruženje kardiologa; 2002.
3. Haque WA, Boehmer J, Clemson BS, Leuenbeger UA, Silber DH, Sinoway LI. Hemodynamic effects of supplemental oxygen administration in congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 1996;27:353-7.
4. Efuni SN. Kardiologija. U: Efuni SN, urednik. Rukovodstvo po giperbaričeskoj oksigenaciji: teorija i prakтика kliničeskogo primenena. Akademia medicinskih nauk SSSR. Moskva: "Medicina"; 1986.
5. Burger D, Lu Xi, Geoghegan-Morphet N, Xu Xu, Feng Q. Erythropoietin and Cardiomyocyte Apoptosis: Role of Endothelial Nitric Oxide Synthase. 35. International congress of physiological sciences; 2005 March 31- April 5. San Diego; 2005:ab 687.12.
6. Živković M, Jakovljević V, Mujović MV. Use of Hyperbaric Oxygenation in the Treatment of Ischemic Heart Diseases. Acta Biol Med Exp 2002;27(2):41-5.
7. Dekleva M, Ostojić M. Primena hiperbaričnog kiseonika u bolestima kardiovaskularnog sistema. U: Nedeljković IS, urednik. Kardiologija. 3. izd. Beograd: DP "Beograd"; 2000.
8. Ellestad HM, Hart BG. The use of hyperbaric oxygen in the treatment of acute myocardial infarction in animals and man. In: Kindwall PE, editor. Hyperbaric medicine practice. Flagstaff: Best Publishing Company; 1995.
9. Suda O, Smith LA, d'Uscio LV, Katusic Z. In vivo expression of recombinant erythropoietin stimulates phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. 35. International Congress of Physiological Sciences; 2005 March 31- April 5, San Diego; 2005:ab88.12.
10. Manolis AS, Tzeis S, Triantafyllou K, Michaelidis J, Pyrros I, Sakellaris N et al. Erythropoietin in heart failure and other cardiovascular diseases: hematopoietic and pleiotropic effects. Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord 2005;5(5):355-75.
11. Cohen-Solal A, Beauvais F. Erythropoietin and cardiac failure. Sang Thrombose Vaisseaux 2005;17(8):426-30.
12. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Schwartz, Wollman Y, Iaina A. Erythropoietin should be part of congestive heart failure management. Kidney Int Suppl 2003;87:40-7.
13. Nagai T, Akizawa T, Nakashima Y, Kohjiro S, Nabeshima K, Kanamori N, et al. Effect of recombinant human erythropoietin on cellular proliferation and endothelin-1 production in cultured endothelial cells. Nephrol Dial Transplant 1995; 10(10):1814-9.
14. Ehrenreich H, Hasselblatt M, Dembowski C, Cepek L, Lewczuk P, Stiefel M, et al. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. Mol Med 2002;8:495-505.

Summary

Introduction

The aim of this research is to evaluate therapy efficiency of hyperbaric oxygenation (HBO) with regenerative effects on human tissues and erythropoietin, as a nonspecific growth factor.

Material and methods

This study included a group of 9 patients with echocardiographically diagnosed cardiac insufficiency with ejection fraction (EF%) under 60%. HBO was used according to the protocol for patients with severe cardiac insufficiency (a total of 15 treatments). All patients also received subcutaneous erythropoietin, 2000 iv, every other day. Control echocardiography was done 30-45 days after they finished their treatments.

Results

The average ejection fraction before treatment was 46%. After treatment, the average EF% was 57%, so it increased by 11%.

Key words: Heart Diseases; Heart Failure, Congestive + therapy; Hyperbaric Oxygenation; Erythropoietin

All patients felt subjectively better, with improved capacity to physical efforts.

Discussion and Conclusion

Ejection fraction of 30-40% is an indication for hyperbaric oxygenation therapy. The decision about the treatment is made by the physician based on his experience, general condition of the patient, frequency and severity of hypoxic episodes. If EF% is 30% or below, HBO is not recommended, because antioxidative defense mechanisms are exhausted under hypoxia and the balance of the organism should not be changed. An increase in average EF% by 11% demonstrates that combined use of HBO and Erythropoietin gives good results.

Rad je primljen 29. IX 2006.

Prihvaćen za štampu 4. XII 2006.

BIBLID.0025-8105:(2007):LX:1-2:25-27.