



Uticaj nivoa hemoglobina i visine doze rekombinantnog humanog beta eritropoetina na preživljavanje bolesnika na hemodijalizi

Influence of hemoglobin level and dose of administered recombinant human beta erythropoietin on survival of hemodialysis patients

Violeta Knežević, Aleksandra Milošević, Slavenka Vodopivec, Dušan Božić,
Ivana Budošan, Milena Majić

Klinički centar Vojvodine, Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, Novi Sad, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Primenom eritropoetina u terminalnom stadijumu hronične bubrežne insuficijencije snižava se kardiovaskularni morbiditet, poboljšava kvalitet života i preživljavanje bolesnika. Cilj ovog ispitivanja bio je da se utvrdi razlika u preživljavanju bolesnika na hemodijalizi koji su lečeni rekombinantnim humanim beta eritropoetinom i bolesnika koji nisu lečeni ovim preparatom, kao i da se ispita uticaj nivoa hemoglobina i doze eritropoetina na preživljavanje bolesnika. **Metode.** Studija je obuhvatila 291 bolesnika, od kojih su 122 bili na terapiji eritropoetinom, a 169 bolesnika činili su kontrolnu grupu. Ispitivanje je sprovedeno u Klinici za nefrologiju i kliničku imunologiju, Kliničkog centra Vojvodine u trajanju od 69 meseci. Analizirani su osnovni demografski parametri, dužina dijaliziranja, osnovna oboljenja, komorbidna stanja, uzroci smrti, parametri krvne slike i doza eritropoetina. Korišćene su statističke metode: deskriptivna analiza, Anova, Manova, diskriminativna analiza, Coxov regresioni model i kriva preživljavanja Kaplan Meier. **Rezultati.** Prosečna starost i dužina dijaliziranja bolesnika u grupi kojoj je primenjen eritropoetin iznosili su $47,88 \pm 13,32$ godine i $45,76 \pm 46,73$ meseci, a u kontrolnoj grupi bolesnika $58,73 \pm 12,67$ godina i $62,80 \pm 55,23$ meseca. Prosečne vrednosti hemoglobina i hematokrita u grupi koja je primala eritropoetin iznosile su $11,40 \pm 8,39$ g/dL i $0,35 \pm 0,04$ /L, za razliku od kontrolne grupe bolesnika kod koje su te vrednosti iznosile $8,52 \pm 7,73$ g/dL i $0,26 \pm 0,04$ /L. Prosečna mesečna doza eritropoetina iznosila je $21\,587 \pm 10\,183,36$ IJ/mesečno. Utvrđena je značajna razlika preživljavanja između navedenih grupa bolesnika ($p < 0,05$). Značajnost razlike ($p < 0,05$) utvrđena je kod preživljavanja bolesnika sa primenom eritropoetina u odnosu na nivo hemoglobina (< 100 g/L/ $100-110$ g/L/ $110-120$ g/L/ > 120 g/L) i u odnosu na visinu doze eritropoetina ($< 20\,000$ IJ/ $20\,000-40\,000$ IJ/ $> 40\,000$ IJ/mesečno). **Zaključak.** Najbolje preživljavanje imali su bolesnici sa hemoglobinom > 120 g/L i dozom eritropoetina $< 20\,000$ IJ/mesečno.

Ključne reči:

bubreg, hronična insuficijencija; dijaliza; hemoglobini; eritropoetin, rekombinantni; preživljavanje.

Abstract

Background/Aim. In patients with end-stage renal disease, treatment with erythropoietin lowers cardiovascular morbidity, improves quality of life and patient survival. The aim of this study was to determine the difference in survival of hemodialysis patients treated with recombinant human beta erythropoietin and patients without this treatment, and to determine the influence of hemoglobin level and erythropoietin dose on the survival of these patients. **Method.** The study included 291 patients undergoing maintenance hemodialysis, 122 were on erythropoietin therapy, 169 patients formed control group. The study was performed at the Clinic for Nephrology and Clinical Immunology, Clinical Center of Vojvodina, during a 69-month period. We analyzed basic demographic parameters, dialysis duration, underlying disease, comorbidities, death causes, blood-work parameters and erythropoietin dosage. Descriptive statistics, Anova, Manova, discriminant function analysis, Cox regression model and Kaplan Meier survival curves were used as statistical methods. **Results.** Average age and dialysis duration in the experimental group were 47.88 ± 13.32 years, and 45.76 ± 46.73 months, respectively and in the control group 58.73 ± 12.67 years and 62.80 ± 55.23 months, respectively. Average level of hemoglobin and hematocrit in the group in which erythropoietin had been administered was 11.40 ± 8.39 g/dL and 0.35 ± 0.04 /L, while the control group these values were 8.52 ± 7.73 g/dL and 0.26 ± 0.04 /L, respectively. Average monthly dosage of erythropoietin was $21\,587 \pm 10\,183.36$ IJ/month. Significant difference in survival was determined ($p < 0,05$) between the stated patient groups. A significant difference ($p < 0,05$) was found in survival of the patients in which erythropoietin was administered regarding hemoglobin level (< 100 g/L/ $100-110$ g/L/ $110-120$ g/L/ > 120 g/L), as well as in regard of erythropoietin dose applied ($< 20\,000$ IJ/ $20\,000-40\,000$ IJ/ $> 40\,000$ IJ/month). **Conclusion.** Best survival was noted in patients with hemoglobin > 120 g/L and erythropoietin dose $< 20\,000$ IJ/month.

Key words:

kidney failure, chronic; dialysis; hemoglobins; erythropoietin, recombinant; survival.

Uvod

Anemija je česta i rana komplikacija hronične bubrežne insuficijencije (HBI) i povezana je sa neželjenim kardiovaskularnim događajima i lošim preživljavanjem bolesnika. Zbog smanjene endogene produkcije eritropoetina, više od 90% bolesnika sa terminalnom HBI zahteva egzogeni eritropoetin ili transfuzije krvi u cilju postizanja i održavanja ciljnih vrednosti hemoglobina (Hgb)^{1,2}.

U poslednje dve decenije, primena eritropoetin-stimulišućih agenasa (ESA) zauzima prioritarno mesto u lečenju anemije bolesnika u terminalnom stadijumu HBI. Pokazano je da lečenje anemije primenom ESA poboljšava preživljavanje, snižava kardiovaskularni morbiditet i poboljšava kvalitet života^{1,3-6}. Kada se u korekciji anemije koriste ESA dolazi do regresije hipertrofije leve komore, poboljšanja morfologije leve komore, ejekcione frakcije i kardiovaskularnog statusa⁷⁻⁹. U cilju korekcije anemijskog sindroma neophodna je i adekvatna nadoknada parenteralnim preparatima gvožđa. Pollak i sar.¹⁰ ustanovili su da bolesnici na dijalizi sa niskim vrednostima serumskog gvožđa ($\leq 5,4$ $\mu\text{mol/L}$), saturacije transferina ($\leq 20\%$) i feritina (≤ 100 $\mu\text{g/L}$) rede preživljavaju u poređenju sa bolesnicima koji su lečeni intravenskim preparatom gvožđa¹⁰.

Do sada primenjivani preparati eritropoetina razlikuju se po farmakokinetici i biohemijskom svojstvu, a visoka cena ovih preparata je uticala na njihovu slabiju primenu u našoj zemlji. Efikasnost rekombinantnog humanog beta eritropoetina (rHu-beta-EPO) aplikovanog supkutano u poređenju sa intravenskim davanjem je u dužem poluvremenu eliminacije, smanjenju ukupne doze, učestalosti primene ovog preparata i boljoj kontroli hipertenzije. Međutim, do sada nije formiran određeniji stav u odnosu na način primene zbog mogućih komplikacija i komfornosti ovih bolesnika. Nije jasno definisan ni optimalni nivo hemoglobina za dijalizne bolesnike, s obzirom na moguće konsekvence neadekvatno lečene anemije. Grupe stručnjaka su nakon iscrpnog pregleda aktuelne relevantne literature predložile da se nivo Hgb održava između 11 i 12 g/dL u cilju poboljšanja kvaliteta života, kardiovaskularnog statusa bolesnika i smanjenja broja hospitalizacija^{11,12}. Revidirana preskripcija studija ESA predlaže opseg nivoa Hgb od 10 do 12 g/dL za sve bolesnike¹³. Cilj ovog ispitivanja bio je da se utvrdi razlika u preživljavanju bolesnika na hemodijalizi koji su lečeni primenom rHu-beta EPO i kontrolne grupe bolesnika i ispita uticaj nivoa Hgb i doze rHu-beta EPO na preživljavanje bolesnika.

Metode

Retrospektivno ispitivanje sprovedeno je na Odeljenju za hemodijalizu Klinike za nefrologiju i kliničku imunologiju Kliničkog centra Vojvodine u periodu od januara 2003. do oktobra 2008. godine. Ispitivanje je obuhvatilo 291 bolesnika starijih od 18 godina. Bolesnici su bili na hroničnom programu hemodijalize tri puta nedeljno po četiri sata; vrsta dijalize bila je bikarbonatna na polisulfonskoj kapilarnoj membrani površine od 1,1–1,3 m², protoka krvi 250–300 mL/min, vaskularnim pristupom (arterio-venska fistula ili graft fistula i trajni

dual lumen kateter). Upotreba rHu-beta EPO započeta je u našem centru početkom 2003. godine kod 37 bolesnika, kada su prioritet pri uključivanju ove terapije imali mlađi bolesnici pripremljeni za transplantaciju bubrega i bolesnici koji su imali reakcije na primenu derivata krvi. Poboljšanim snabdevanjem rHu-beta EPO i broj bolesnika kojima je uključivan ovaj preparat postepeno je bio u porastu narednih godina. Ispitivanje je završeno 30. 09. 2008. godine, jer je od tada većina bolesnika prevedena na druge vrste eritropoetina.

Tokom ispitivanog perioda, anemijski sindrom je kod 122 bolesnika korigovan supkutano aplikovanim rHu-beta EPO i parenteralnim preparatima gvožđa koji su primenjivani prema aktuelnim preporukama internacionalnih vodiča: The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF-K/DOQI) i (European Best Practice Guidelines) EBPg. Inicijalno, rHu-beta EPO aplikovan je tri puta nedeljno u dozi od 50 do 150 IU/kg/nedeljno do postizanja ciljnih koncentracija Hgb 11–12 g/dL i Hct 33–36%, uz održavanje postignutih vrednosti (srednja doza održavanja < 125 IU/kg/nedeljno) individualnim pristupom (smanjenjem ili proređivanjem doze na jednom nedeljno do jednom mesečno). Ova grupa bolesnika bila je podeljena u četiri podgrupe prema nivou pojedinačne prosečne mesečne vrednosti Hgb (< 10 g/dL/10–11 g/dL/11–12 g/dL/ > 12 g/dL), a prema visini pojedinačne prosečne mesečne primenjene doze rHu-beta EPO ($< 20\,000$ IU/20 000–40 000 IU/ $> 40\,000$ IU) u tri podgrupe. Kod 169 bolesnika koji su činili kontrolnu grupu, primenjivana je supstituciona terapija derivatima krvi i preparatima gvožđa. Od intravenskih preparata gvožđa korišćeni su feri-glukonat i dekstriferon. Feri-glukonat je primenjen u dozi od 31,25 do 126 mg, a dekstriferon u dozi od 25 do 150 mg u jednokratnim dozama tri puta nedeljno (6–10 puta na kraju hemodijalize) do postizanja zadovoljavajuće saturacije depoa, kada je nastavljena primena ovih preparata u dozi od 25 do 100 mg (jednom nedeljno).

Parametri krvne slike (eritrociti, Hgb, hematokrit) i doza rHu-beta EPO praćeni su mesečno, a albumini i klijens/volumen distribucije (KT/V) u tromesečnim periodima tokom ispitivanja. Vrednosti serumskog gvožđa, feritina i transferina iz tehničkih razloga nisu praćeni tokom ispitivanja.

Preživljavanje je posmatrano unutar vremenskog perioda od prve hemodijalize do smrtnog ishoda bolesti ili prekida ispitivanja 30. 09. 2008. godine. Bolesnici koji nisu zahtevali hronični hemodijalizni program duže od tri meseca, bolesnici iz drugih hemodijaliznih centara koji su privremeno dijalizirani, oni koji su započeli hemodijalizu u kućnim uslovima, koji su prevedeni sa peritoneumske dijalize na hemodijalizu i transplantirani bolesnici, isključeni su iz statističke analize preživljavanja.

Tokom ispitivanja analizirani parametri bili su: polna i starosna struktura bolesnika, dužina dijaliziranja, osnovna oboljenja kao uzrok terminalne bubrežne insuficijencije, komorbidna stanja, uzroci smrti, parametri krvne slike (eritrociti, Hgb, hematokrit), doza rHu-beta EPO, nutritivni (albumini) i dijalizni parametar (KT/V). Osnovne hematološke analize (Hgb, eritrociti, hematokrit) urađene su na aparatu Beckman Coulter HmX, metodom impedance i protočne citometrije. Referentne vrednosti bile su za Hgb 12–16 g/dL,

eritrocite $3,70\text{--}5,80 \times 10^{12}/\text{L}$ i hematokrit $0,35\text{--}0,53/\text{L}$. Albumini su određivani iz seruma ispitanika fotometrijskom metodom na automatizovanom aparatu Olympus AU-400. Referentne vrednosti bile su $33\text{--}55 \text{ g/L}$. Uzorci krvi za laboratorijsku analizu uzimani su pre započinjanja dijalize, pre davanja heparina. Adekvatnost hemodijalize procenjena je na osnovu Kt/V_{sp} indeksa izračunatog prema sledećoj formuli: $\text{Kt/V}_{\text{sp}} = -\ln(\text{C}_2/\text{C}_1 - 0,008 \times T) + (4 - 3,5 \times \text{C}_2/\text{C}_1) \times \text{UF}/\text{W}$, gde su: C_1 – redijalizna vrednost uree (mmol/L), C_2 – postdijalizna vrednost uree (mmol/L), T – trajanje hemodijalize (h), UF – interdijalizni prinos (L), W – telesna masa posle hemodijalize (kg). Prema K/DOQI uputstvima hemodijaliza je adekvatna ukoliko je Kt/V_{sp} izračunat prema Daugridas formuli druge generacije $\geq 1,2$.

Podaci su obrađeni statističkim metodama: deskriptivna analiza, Manova, Anova, diskriminativna analiza, Cox regresioni model i kriva preživljavanja Kaplan Meier. Log-rank test korišćen je u poređenju krivi preživljavanja. Prag značajnosti bio je $p < 0,05$ i $0,10 > p > 0,05$ sa povećanim rizikom zaključivanja.

Rezultati

U grupi sa primenom rHu-beta EPO bilo je 122 bolesnika, 84 (68,9%) muškaraca i 38 (31,1%) žena, a u grupi bez

ostala osnovna oboljenja 3 (2,5%). U kontrolnoj grupi bolesnika učestalost osnovnih oboljenja bila je sledeća: hipertenzivna nefropatija 47 (27,8%), hronični glomerulonefritis 28 (16,6%), dijabetesna nefropatija 25 (14,8%), policistični bubrezi 23 (13,6%), opstruktivna nefropatija 19 (11,2%), endemska nefropatija 16 (9,5%), ostala osnovna oboljenja 11 (6,5%). Utvrđena je značajna razlika ($p < 0,05$) kod opstruktivne nefropatije, policističnih bubrega i ostalih osnovnih oboljenja između ove dve grupe bolesnika.

Starost bolesnika, dužina dijaliziranja, Hgb, hematokrit, albumini i KT/V obe grupe bolesnika prikazani su u tabeli 1. Bolesnici na terapiji rHu-beta EPO bili su značajno mlađi, kraće dužine dijaliziranja, značajno većih vrednosti Hgb, hematokrita, postignute prosečne mesečne doze rHu-beta EPO i vrednosti KT/V u odnosu na kontrolnu grupu bolesnika. Tabela 2 prikazuje numeričke i procentualno izražene vrednosti komorbidnih stanja, a tabela 3 prediktore mortaliteta kod obe grupe bolesnika. Kardiovaskularne bolesti bile su najzastupljenije komorbidno stanje i uzrok smrti kod obe grupe bolesnika. Utvrđena je značajna razlika ($p < 0,05$) komorbiditeta u odnosu na cerebrovaskularne bolesti, hroničnu opstruktivnu bolest pluća i jetrene bolesti između dve grupe bolesnika. Nije ustanovljena značajna razlika ($p = 0,149$) prema uzrocima smrti između grupe bolesnika sa primenom rHu-beta EPO i kontrolne grupe bolesnika.

Tabela 1

Deskriptivna analiza opštih parametara, parametara krvne slike, nutritivnog i dijaliznog parametara ispitanika

Parametri praćenja	Grupa sa rHu-beta EPO	Grupa bez rHu-beta EPO	<i>p</i>
	$\bar{x} \pm \text{SD}$	$\bar{x} \pm \text{SD}$	
Starost (godine)	47, 88 $\pm$ 13,22	58,73 $\pm$ 12,67	0,000
Dužina trajanja hemodijalize (meseci)	45, 76 $\pm$ 46,73	62,80 $\pm$ 55,23	0,005
Hemoglobin (g/dL)	11, 40 $\pm$ 8,39	8,52 $\pm$ 7,73	0,000
Hematokrit (/L)	0,35 $\pm$ 0,04	0,26 $\pm$ 0,04	0,000
Albumini (g/L)	38,58 $\pm$ 1,43	37,06 $\pm$ 1,36	0,716
KT/V -	1,21 $\pm$ 0,18	1,15 $\pm$ 0,10	0,000

rHu-beta EPO – rekombinantni humani beta eritropoetin; KT/V – parametar uspešnosti hemodijalize (klirens/volumen distribucije)

Tabela 2

Brojčana i procentualna zastupljenost komorbidnih stanja kod obe grupe bolesnika

Komorbidna stanja na početku dijalize	Grupa bolesnika sa rHu-beta EPO [n(%)]	Grupa bolesnika bez rHu-beta EPO [n(%)]
Kardiovaskularne bolesti	50 (41,0)	65 (38,5)
Cerebrovaskularne bolesti	16 (13,1)	40 (23,7)*
Periferno vaskularne bolesti	26 (21,3)	32 (18,9)
Dijabetes melitus	11 (9,0)	14 (8,3)
Ulkusna bolest	4 (3,3)	4 (2,4)
Maligna bolest	4 (3,3)	9 (5,3)
Hronična opstruktivna bolest pluća	9 (7,4)	5 (3,0)*
Bolesti jetre	2 (1,6)	0 (0)*

* $p < 0,05$ i $1,10 > p > 0,05$ sa povećanim rizikom od zaključivanja; rHu-beta EPO – rekombinantni humani beta eritropoetin

primene rHu-beta EPO 169 bolesnika, 104 (61,5%) muškaraca i 65 (38,5%) žena.

Učestalost osnovnih oboljenja grupe bolesnika sa rHu-beta EPO bila je sledeća: hipertenzivna nefropatija 36 (29,5%), hronični glomerulonefritis 28 (23,0%), dijabetesna nefropatija 19 (15,6%), policistični bubrezi 14 (11,5%), endemska nefropatija i opstruktivna nefropatija 11 (9,0%) i

Na slici 1 Kaplan Meier kriva pokazuje značajnu razliku ($p < 0,05$) u mesečnom preživljavanju između obe grupe bolesnika. Tabela 4 prikazuje medijanu preživljavanja u mesecima ukupnog broja bolesnika, bolesnika na terapiji rHu-beta EPO i kontrolne grupe bolesnika. Medijana preživljavanja ukupnog broja bolesnika iznosila je 38,5 meseci, bolesnika koji su lečeni rHu-beta EPO 50,0 meseci, a kontrolne

Tabela 3

Prediktori mortaliteta bolesnika sa i bez primene rHu-beta EPO

Komorbidna stanja na početku dijalize	HR	p
Pol	0,778	0,057*
Starost	0,778	0,057*
Dužina dijaliziranja	0,152	0,036*
Osnovna oboljenja	0,630	1,014
Sa rHu-beta EPO/bez rHu-beta EPO	0,279	0,044*
Dužina lečenja rHu-beta EPO (meseci)	0,955	0,000*
Komorbidna stanja	0,933	0,052*
Kardiovaskularne bolesti	1,162	0,842
Cerebrovaskularne bolesti	0,606	0,515
Perifernе vaskularne bolesti	1,025	0,974
Dijabetes melitus	1,421	0,656
Ulkusna bolest	0,921	0,923
Maligna bolest	0,395	0,266
Hronična obstruktivna bolest pluća	0,589	0,514
Bolesti jetre	0,545	0,206
Albumini < 33 g/L	1,006	0,015*
KT/V	1,544	0,375

* $p < 0,05$ i $1,10 > p > 0,05$ sa povećanim rizikom od zaključivanja; HR – hazard ratio

rHu-beta EPO – rekombinantni humani beta eritropoetin; KT/V – klirens/volumen distribucije

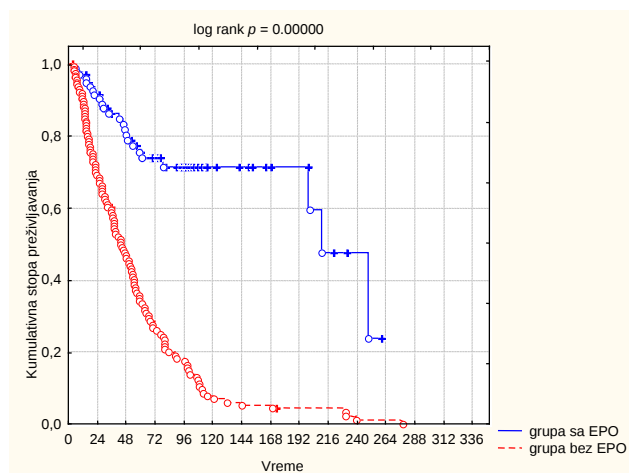
Tabela 4

Preživljavanje bolesnika tokom ispitivanog perioda

Grupe bolesnika	Broj bolesnika	Xsr meseci	Medijana (meseci)	min	max	SD
Ukupno bolesnika	291	53,3	38,5	3,0	278	50,9
Bolesnici sa rHu-beta EPO	122	45,5	38,0	6,0	249	35,6
Bolesnici bez rHu-beta EPO	169	46,2	32,0	3,0	278	46,6

*Xsr – prosečno preživljavanje; rHu-beta EPO – rekombinantni humani beta eritropoetin

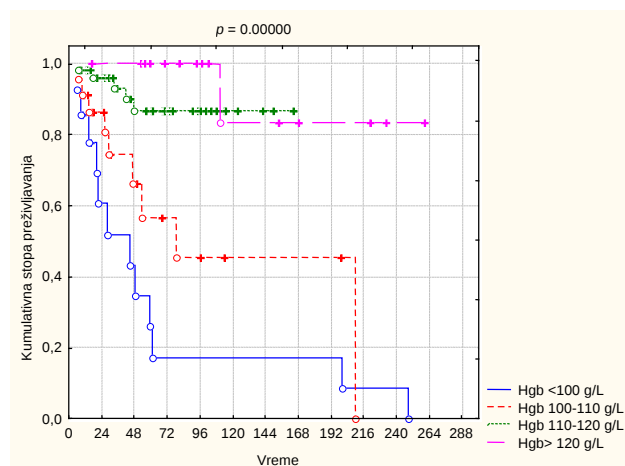
grupe bolesnika 36,5 meseci. Ustanovljena je statistički značajna razlika ($p = 0,0069$) po medijani preživljavanja grupe bolesnika na terapiji rHu-beta EPO i kontrolne grupe bolesnika.



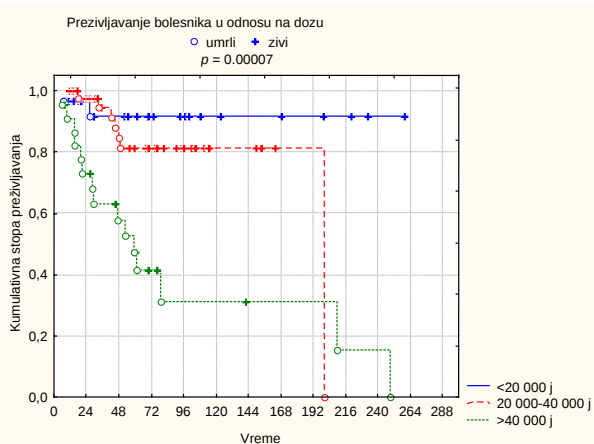
Sl. 1 – Preživljavanje bolesnika sa i bez primene rekombinantnog humanog beta eritropoetina (rHu-beta EPO) tokom ispitivanog perioda

Prosečna dužina lečenja rHu-beta EPO iznosila je $34,32 \pm 21,04$ meseca. U grupi bolesnika sa primenom rHu-beta EPO prosečnu mesečnu dozu < 20 000 IJ imalo je 32 (26,2%) bolesnika, 20 000–40 000 IJ 67 (54,9%) bolesnika i > 40 000 IJ 23 (28,8%) bolesnika. Prosečnu mesečnu vrednost

Hgb < 10 g/dL imalo je 14 (11,5%) bolesnika, 10–11 g/dL 28 (22,9%) bolesnika, 1–12 g/dL 65 (53,3%) bolesnika i > 12 g/dL 15 (12,3%) bolesnika. Značajnost razlike ($p < 0,05$) mesečnog preživljavanja bolesnika lečenih sa rHu-beta EPO u odnosu na nivo vrednosti Hgb (< 10 g/dL/10–11 g/dL/11–12 g/dL/ > 12 g/dL) prikazana je Kaplan Meier krivom na slici 2. Na slici 3, Kaplan Meier krivom prikazana je značajna razlika ($p < 0,05$) mesečnog preživljavanja bolesnika u odnosu na visinu primenjene mesečne doze (< 20 000 IJ/20 000–40 000 IJ/ > 40 000 IJ) rHu-beta EPO.



Sl. 2 – Preživljavanje bolesnika sa primenom rekombinantnog humanog beta eritropoetina u odnosu nivo hemoglobina (Hgb): < 10 g/dL, 10–11 g/dL, 11–12 g/dL, > 12 g/dL



Sl. 3 – Preživljavanje bolesnika u odnosu na visinu primenjene doze rekombinantnog humanog beta eritropoetina (IJ/mesečno): < 20 000, 20 000–40 000, > 40 000

Tokom ispitivanog perioda od 69 meseci, u grupi sa primenom rHu-beta EPO umrlo je 24 (19,7%) bolesnika, dok je u kontrolnoj grupi umrlo 130 (76,9%) bolesnika. Cox regresioni model u tabeli 3 pokazao je značajne faktore rizika od smrtnog ishoda kod obe grupe bolesnika.

Diskusija

Pored kardiovaskularnih bolesti i sniženih vrednosti Hb, markeri inflamacije, kao što su C-reaktivni protein, oštećena funkcija endotela, malnutricija, kao i nivo parat hormona, poremećen odnos kalcijuma i fosfora, nivo homocisteina, asimetričnog dimetilarginina i dislipidemija povezani su, takođe, sa sniženim preživljavanjem ili sa kardiovaskularnim događajima kod bolesnika sa HBI^{14–16}.

Utvrđeno je da je Hgb nezavisni pokazatelj kako broja hospitalizacija, tako i preživljavanja bolesnika na hemodijalizi¹⁷. Na koncentraciju Hgb vremenom utiču prisutna komorbidna stanja, broj hospitalizacija, prethodno primenjene doze eritropoetina i prethodni nivo Hgb¹⁷. U našem ispitivanju uočeno je da je višegodišnje preživljavanje dijaliznih bolesnika sa primenom rHu-beta EPO bilo značajno veće u odnosu na kontrolnu grupu bolesnika, što je u skladu sa drugim ispitivanjima¹⁸. Medijana preživljavanja naših bolesnika koji su primali rHu-beta EPO bila je značajno veća (50,0 meseci) u poređenju sa kontrolnom grupom bolesnika (36,5 meseci). Studija u trajanju od devet i po godina uključila je 1 774 bolesnika na hemodijalizi, od kojih je kod 1 731 (97,6%) bolesnika primenjen alfa-eritropoetin, a čija je medijana preživljavanja iznosila 789 dana¹⁰.

Kod naših bolesnika najzastupljeniji komorbiditet bile su kardiovaskularne bolesti, za razliku od studije u kojoj je bio najzastupljeniji komorbiditet dijabetes melitus tipa 2¹⁰. Tokom prethodnog ispitivanja u trajanju od 25 meseci kod 30 hemodijaliznih bolesnika na terapiji sa rHu-beta EPO prosečne doze održavanja 3 320,4 IJ/nedeljno postignuta je parcijalna regresija hipertrofije leve komore smanjenjem indeksa mase leve komore za 17,86%¹⁹. Kardiovaskularne bolesti bile su i vodeći uzrok smrti kod naših bolesnika, što odgo-

va rezultatima dosadašnjih studija²⁰. U jednoj studiji najveći procenat svih uzroka smrti i kardiovaskularnih uzroka smrti imali su bolesnici sa dozom $\geq 18\,000$ IJ/nedeljno i najnižom postignutom ciljnom vrednošću Hgb¹⁸.

Postoje podaci koji ukazuju da je nivo Hgb direktno i indirektno povezan sa preživljavanjem bolesnika sa HBI, ali je većina ovih podataka prikupljena od bolesnika u terminalnom stadijumu HBI⁴. Kod bolesnika na hemodijalizi pokazano je da su perzistentno i tranzitorno nizak nivo Hgb i velike varijacije nivoa Hgb povezani sa porastom rizika od smrtnog ishoda bolesti, dok, nasuprot tome, tranzitorno i perzistentno visok nivo Hb nije povezan sa porastom rizika od smrtnog ishoda bolesti²¹. S obzirom na to da još uvek nisu precizno definisane ciljne vrednosti Hgb, dosadašnji rezultati povezanosti nivoa Hgb i preživljavanja bolesnika na hemodijalizi su različiti.

Mnoge studije ukazale su na veći morbiditet i mortalitet onih bolesnika kod kojih je ciljna vrednost serumskog Hgb identična nivou u opštoj populaciji^{22–24}. Vrednosti Hgb 12–13 g/dL povezane su sa manjim rizikom od smrtnog ishoda bolesti, dok su vrednosti Hgb 11–11,5 g/dL, koje su najniže preporučene vrednosti prema K/DOQI uputstvu, povezane sa višim rizikom smrtnosti ovih bolesnika²⁵. Vrednosti Hgb > 13,5 g/dL takođe su povezane sa višim rizikom od smrtnosti, ali se ne razlikuje značajno od rizika kod bolesnika sa Hgb 11–11,5 g/dL¹⁸. Robinson i sar.²⁶ ustanovili su da je nivo Hgb ≥ 11 g/dL povezan sa dužim preživljavanjem bolesnika na hemodijalizi, dok za bolesnike čije su vrednosti bile ≥ 12 g/dL, ova veza nije utvrđena. U ovoj studiji je i utvrđeno da je nivo Hgb < 11 g/dL pokazatelj povećanog rizika mortaliteta kod svih bolesnika na hemodijalizi, a ne samo kod onih sa komplikacijama osnovne bolesti ili komorbidnim stanjima²⁶.

U našoj studiji, u grupi bolesnika sa primenom rHu-beta EPO, najbolje preživljavanje su imali bolesnici sa Hgb > 12 g/dL što odgovara dosadašnjim rezultatima studija, u poređenju sa bolesnicima sa nižom vrednošću Hgb (11–12 g/dL, 10–11 g/dL, < 10 g/dL)^{10,26,27}. U odnosu na visinu doze rHu-beta EPO, najčešće su preživljavali bolesnici sa prosečnom mesečnom dozom < 20 000 IJ, u poređenju sa dozama 20 000–40 000 IJ i > 40 000 IJ. Regidor i sar.¹⁸ utvrdili su veći rizik smrtnog ishoda bolesti kod onih bolesnika koji su zahtevali doze $\geq 18\,000$ IJ/nedeljno ESA¹⁸. Skoro objavljena sekundarna analiza CHOIR (*Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency*) studije ukazuje da su visoke doze epoetina alfa, a ne visoke vrednosti Hgb odgovornije za lošiji ishod bolesti²⁸. U skorašnjoj studiji ustanovljeno je da je uticaj alfa eritropoetina na preživljavanje bolesnika veoma mali, ali da su najbolje preživljavali bolesnici sa dozom ESA $\leq 12\,100$ IJ/nedeljno¹⁰. Najčešći uzroci neadekvatnog odgovora na rHu-beta EPO su apsolutni ili relativni deficit gvožđa, inflamatorna stanja, hronični gubici krvi, malnutricija i nedovoljna doza dijalize. Stoga, multifaktorskom Cox regresionom analizom ustanovili smo da su starost, pol, dužina dijaliziranja, odsustvo terapije eritropoetinom, dužina lečenja eritropoetinom u mesecima, komorbidna stanja i hipoalbuminemija značajno uticali na preživljavanje bolesnika. Parametar uspešnosti hemodijalize KT/V nije

značajno uticao na preživljavanje bolesnika lečenih redovnim hemodijalizama. Selim i sar.²⁹ ustanovili su da vrednost albumina < 35 g/L značajno utiče na preživljavanje bolesnika na dijalizi.²⁹ U skorašnjoj studiji utvrđeno je da vrednost albumina > 40 g/L i KT/V > 1,6 značajno utiču na preživljavanje ovih bolesnika¹⁰.

Ovom studijom nisu bili obuhvaćeni parametri zasićenja gvožđa, inflamacije, lipidnog i koštanog statusa od kojih, takođe, zavisi stepen korekcije anemije kao odgovor na terapiju ESA. Kod naših bolesnika nije bio ni zanemarljiv procenat zastupljenosti inflamatornih bolesti kao uzroka smrti, a s obzirom na postojanje više vrsta vaskularnih pristupa, nije

ispitivan rizik od infekcije, inflamacija i prisustva tromboziranih arteriovenskih pristupa koji bi, takođe, mogli biti uzrok neadekvatnog odgovora na ESA. U nekom od narednih ispitivanja trebalo bi analizirati prethodno navedene parametre.

Zaključak

Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da su najbolje preživljavanje imali bolesnici sa nivom Hgb > 120/dL i dozom rHu-beta EPO < 20 000 IU/mesečno. Potrebna su dalja ispitivanja povezanosti anemije, lečenja anemije i preživljavanja.

L I T E R A T U R A

1. *KDOQI; National Kidney Foundation.* KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(5 Suppl 3): S11–145.
2. *Collins AJ, Brenner RM, Ofman JJ, Chi EM, Stuccio-White N, Krishnan M, et al.* Epoetin alfa use in patients with ESRD: an analysis of recent US prescribing patterns and hemoglobin outcomes. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(3): 481–8.
3. *Rao M, Pereira BJ.* Optimal anemia management reduces cardiovascular morbidity, mortality, and costs in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68(4): 1432–8.
4. *Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L, et al.* Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(1): 121–32.
5. *Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Aronowitz J, et al.* Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(4): 1181–91.
6. *Locatelli F, Alfama P, Barany P, Canaud B, Carrere F, Eskardt KU, et al.* Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transpl* 2004; 19(Suppl 2): 1–47.
7. *Frank H, Heusser K, Höpfken B, Huber P, Schmieder RE, Schobel HP.* Effect of erythropoietin on cardiovascular prognosis parameters in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66(2): 832–40.
8. *Ayus JC, Go AS, Valderrabano F, Verde E, de Vinuesa SG, Achinger SG, et al.* Effects of erythropoietin on left ventricular hypertrophy in adults with severe chronic renal failure and hemoglobin <10 g/dL. *Kidney Int* 2005; 68(2): 788–95.
9. *Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Tchobiner JZ, Sheps D, Keren G, et al.* The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18(1): 141–6.
10. *Pollak VE, Lorch JA, Shukla R, Satwah S.* The importance of iron in long-term survival of maintenance hemodialysis patients treated with epoetin-alfa and intravenous iron: analysis of 9.5 years of prospectively collected data. *BMC Nephrol* 2009; 10: 6.
11. *KDOQI.* KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(3): 471–530.
12. *National Kidney Foundation.* K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 suppl 1): 1–266.
13. *Carrera F, Burnier M.* Use of darbepoetin alfa in the treatment of anemia of chronic kidney disease: clinical and pharmacoeconomic considerations. *Nephro Dial Transplant* 2009; 2(1): i9–i17.
14. *Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, et al.* Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358(9299): 2096–97.
15. *Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Heimbürger O, Lindholm B, et al.* Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 Suppl 1: S28–36.
16. *Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK.* Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(4): 607–17.
17. *Isbani A, Solid CA, Weinhandl ED, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ.* Association between number of months below K/DOQI hemoglobin target and risk of hospitalization and death. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(5): 1682–9.
18. *Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Aronowitz J, et al.* Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(4): 1181–91. Knežević V. The effect of Recombinant human
19. erythropoietin on left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients [thesis]. Novi Sad: School of Medicine; 2008. (Serbian)
20. *Petrović D, Stojimirović B.* Cardiovascular morbidity and mortality in patients treated with hemodialysis-epidemiological analysis. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(12): 893–900.
21. *Gilbertson DT, Ebben JP, Foley RN, Weinhandl ED, Bradbury BD, Collins AJ.* Hemoglobin level variability: associations with mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1): 133–8.
22. *Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al.* Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355(20): 2085–98.
23. *Phrommintikul A, Haas SJ, Elsie M, Krum H.* Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369(9559): 381–8.
24. *Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al.* The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339(9): 584–90.

25. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(1 Suppl 1): S182–238.
26. *obinson BM, Joffe MM, Berns JS, Pisoni RL, Port FK, Feldman HI.* Anemia and mortality in hemodialysis patients: accounting for morbidity and treatment variables updated over time. *Kidney Int* 2005; 68(5): 2323–30.
27. *Avram MM, Blaustein D, Fein PA, Goel N, Chattopadhyay J, Mittman N.* Hemoglobin predicts long-term survival in dialysis patients: a 15-year single-center longitudinal study and a correlation trend between prealbumin and hemoglobin. *Kidney Int Suppl* 2003; (87): S6–11.
28. *Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, et al.* Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alfa dose and achieved haemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008; 74(6): 791–8.
29. *Selim G, Stojcica-Taneva O, Zafirovska K, Sikole A, Gelev S, Džekova P, et al.* Inflammation predicts all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients. *Prilozi* 2006; 27(1): 133–44.

Primljen 26. I 2010.
Revidiran 23. VI 2010.
Prihvaćen 3. VIII 2010.