



Acta

Medica



Croatica

Vol. 66 2012.
Broj 3
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 66 (3)
149-256 (2012)
ISSN 1330-0164

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med Croatica • Vol. 66 Br. 3 • Str. 149-256 • Zagreb, srpanj 2012.
The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

KRONIČNA BOLEST BUBREGA

Indexed/abstracted in:
Biosis Previews
Cancerlit
Embase/Excerpta Medica
Health Planning and Administration
Medline/Index Medicus
Toxline

ACTA MEDICA CROATICA

GLASILO AKADEMIJE MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE
Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia,
Praška 2/III
10000 Zagreb
Croatia

Urednica – Editor-in-Chief
NASTJA KUČIŠEC-TEPEŠ

Gosti urednici – Guest Editors
PETAR KES
SANJIN RAČKI
NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ

Tajnik – Editorial Assistant
ILIJA KUZMAN

Tehnička urednica – Editor
DUNJA BERITIĆ-STAHULJAK

Urednički odbor – Section Editors
Iva Alajbeg, Marko Banić, Nikolina Bašić Jukić, Iva Dekaris, Marko Duvnjak, Josip Djelmiš, Alenka Gagro,
Josipa Kern, Petar Kes, Dragutin Košuta, Ratko Matijević, Zvonko Rumboldt, Adriana Vince

Predsjednica Uredničkog savjeta – Chief Council
JASNA LIPOZENČIĆ

Urednički savjet – Editorial Council
Mladen Belicza (Zagreb), Eugenija Cividini (Zagreb), Theodor Dürrigl (Zagreb), Vladimir Goldner (Zagreb),
Hans Georg Fassbender (Mainz), Olga Jelić (Slavonski Brod), Tatjana Jeren (Zagreb), Vjekoslav Jerolimov
(Zagreb), Anica Jušić (Zagreb), Eduard Klain (Zagreb), Luka Kovačić (Zagreb), Jan Murker (München),
Vasilije Nikolić (Zagreb), M. William Novick (Memphis), Vlado Oberiter (Zagreb), Željko Reiner (Zagreb),
Danijel Rukavina (Rijeka), Melita Valentić-Peruzović (Zagreb), Pietro Vajlo (Napoli), John Wallwork
(Cambridge), Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb), Željko Zupančić (Zagreb)

Adresa Uredništva – Address of the Editorial Board
ACTA MEDICA CROATICA
Akademija medicinskih znanosti Hrvatske
Praška 2/III
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel/fax: +385 1 46 40 586; E-mail: amzh@zg.t-com.hr

Časopis se tiska pet puta godišnje. Naručuje se neposredno od Uredništva. Godišnja pretplata u zemlji
iznosi za ustanove 350,00 kn, za pojedince 150,00 kn, a uplaćuje se na broj računa 2360000-1101481831.
Pretplata u inozemstvu iznosi protuvrijednost US \$ 150.- koju treba uplatiti na račun Privredna banka Zagreb, d.d.
No. 70310998200-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb, Praška 2/III, Hrvatska
(za Acta Medica Croatica).

The Journal is published five4 times a year. Orders can be placed directly to our Editorial Office.
The annual subscription in the country for institutions 350.00 kn, for individuals 150.00 kn to be paid to the account
No. 2360000-1101481831; abroad: the equivalent of US \$150.- to be paid to our foreign currency bank account
"Privredna banka Zagreb, d.d." No. 703109982800-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb,
Praška 2/III, Hrvatska (for Acta Medica Croatica).

Lektor – Language Editor
Antonija Redovniković

Omotna stranica – Cover design
Ivan Picelj

Tisak – Printed by
ABF Group, 10000 Zagreb, Croatia
Tiska se u 500 primjeraka – Printed in 500 copies

Tiskanje časopisa potpomognuto je financijskim sredstvima Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske
The printing of the Journal is subsidized by the Ministry of Science, Education and Sports of the Republic of Croatia

DARIVANJE I PRESADIVANJE BUBREGA

Transplantacija bubrega je metoda odabira u nadomještanju bubrežne funkcije. Osim značajnog poboljšanja kvalitete života bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću, transplantacija bubrega produžava život u odnosu na liječenje dijalizom, te nosi značajan financijski dobitak za društvo u cjelini.

Prva transplantacija bubrega s umrle osobe učinjena je 1950. godine u Sjedinjenim Američkim Državama, ali je do odbacivanja presatka došlo već nakon deset mjeseci zbog nedostupnosti imunosupresijske terapije. Prva transplantacija bubrega između jednojajčanih blizanaca učinjena je 23. prosinca 1954. u Bostonu, a obavio ju je tim stručnjaka, koji su predvodili Peter Bent i Joseph Murray. Transplantacija je izvedena uspješno, a pacijent koji je primio novi bubreg živio je osam godina nakon operacije. Bubrezi su najčešći organi koji se transplantiraju, a čak 96% pacijenata koji su primili novi bubreg proživi godinu dana nakon operacije, dok su neki od njih proživjeli čak i 25 godina s novim bubregom. Ljudskom organizmu je za život potpuno dovoljan jedan bubreg, stoga se donator najčešće traži u bolesnikovoj obitelji zbog manje mogućnosti odbacivanja stranog organa. Otkriće imunosupresijskih lijekova omogućilo je poboljšanje ishoda transplantacije i u nepovoljnim imunološkim okolnostima. Danas imamo brojne imunosupresijske lijekove i veliku mogućnost njihovog kombiniranja, tako da vodeći problem nije više akutno odbacivanje presatka, već dugotrajno preživljenje presatka i primatelja. Lijekove za imunosupresiju biramo i kombiniramo prema pojedinačnim obilježjima primatelja, ali i prema kvaliteti organa donora. Danas je vodeći uzrok gubitka presatka smrt primatelja s funkcionirajućim bubregom. Zbog toga je i prije, a naročito nakon transplantacije bubrega potrebno dobro procijeniti sve čimbenike rizika koji su prisutni u primatelju i pravilnim odabirom imunosupresijske terapije pokušati predusresti komplikacije. Posebnu pozornost treba obratiti pridruženim bolestima, što se posebno odnosi na srčano-krvožilni sustav, mogućim infekcijama i pravodobnom otkrivanju zloćudnih bolesti.

Republika Hrvatska ima dugu tradiciju transplantacije bubrega. Prva je transplantacija sa živog donora učinjena 31. siječnja 1971. godine u Rijeci pod vodstvom profesora Vinka Frančiškovića. Već sljedeće godine

isti je tim učinio prvu transplantaciju bubrega s umrle osobe. U Kliničkom bolničkom centru Zagreb (Rebro) prva transplantacija bubrega napravljena je 1972. godine. Hrvatska danas ima vrlo razvijen transplantacijski program, a u njoj djeluju četiri transplantacijska centra koji se nalaze u KBC Zagreb, KBC Rijeka, KB Merkur i KBC Osijek. Povećanjem broja darivatelja organa i dobrom organizacijom transplantacijskog programa Hrvatska je postala zanimljiv partner velikim organizacijama za raspodjelu organa. Danas u svijetu postoji samo nekoliko uspješnih eksplantacijsko-transplantacijskih organizacijskih modela, među koje se prema postignutim rezultatima uvrstio i "Hrvatski model". Glavno obilježje našega modela je uspješno objedinjenje elemenata dobre "europske" prakse i organizacijskih rješenja razvijenih europskih zemalja (Španjolski model transplantacijskih koordinatora, alokacijski sustav Eurotransplanta...) u zbilju političkih i socio-ekonomskih prilika vlastitoga zdravstvenog sustava.

Samo prije 10 godina Hrvatska se prema broju donora nalazila na samom začelju Europe. Rani razvoj transplantacijskih kirurških tehnika u Hrvatskoj nije bio istodobno praćen i razvojem odgovarajućeg organizacijskog modela, koji bi omogućio povećanje broja donora na razinu razvijenih europskih zemalja. Tek nakon 2000. godine postupnim uvođenjem organizacijskih mjera i elemenata tzv. "Španjolskog modela", Hrvatska bilježi neprekidni porast broja donora. Za razliku od Europe gdje se broj darovatelja smanjuje ili se povećava tek prosječno oko 2% godišnje, Hrvatska u 2010. godini bilježi povećanje broja donora od čak 64% u odnosu na 2009. godinu, porast od 13% u 2011. godini, dok se i ove godine darivanje organa zadržava na visokoj prošlogodišnjoj razini. Prema stopi ostvarenih darovatelja u 2011. godini (33,5 darovatelja na milijun stanovnika), Hrvatska je bila vodeća zemlja svijeta i poželjan organizacijski model koji nastoje slijediti mnoge zemlje, a posebno jugoistočne Europe.

"Hrvatski organizacijski model" ima dvije ključne sastavnice: nacionalno koordinacijsko tijelo i mrežu bolničkih koordinatora. Model je uz stalno poboljšavanje u funkciji od 2000. godine kada je Ministarstvo zdravstva, imenovanjem *nacionalnoga transplantacijskog koordinatora*, preuzelo tu funkciju. Nacionalni transplantacijski koordinatorski (liječnik zaposlen s punim radnim

vremenom u Ministarstvu na poslovima unaprjeđenja transplantacijskog sustava), potaknuo je uvođenje niza organizacijskih, zakonodavnih i financijskih mjera za povećanje broja darovatelja. Jedna od prvih bila je uspostava stalnog 24-satnog dežurstva za kordinaciju svih aktivnosti vezanih uz uzimanje i presađivanje organa, logističku i tehničku pomoć donorskim bolnicama i transplantacijskim timovima te usklađivanje njihovog rada. U razdoblju između 2007. i 2008. godine koordinacijski tim u Ministarstvu zdravstva proširen je za psihologa, jednoga liječnika te šest transplantacijskih koordinatora (mladih liječnika ili studenata 6. godine Medicinskoga fakulteta). Drugu važnu okosnicu našeg organizacijskog modela čini mreža bolničkih transplantacijskih koordinatora, sastavljena od liječnika, uglavnom anesteziologa, zaposlenih u punom radnom vremenu u jedinici intenzivnoga liječenja, koji dodatno obavljaju i koordinacijski posao. Na taj način svaka akutna bolnica ima bolničkoga transplantacijskog koordinatora (odgovornu osobu za prepoznavanje možebitnih darivatelja organa). Takav profil koordinatora, u kombinaciji s njihovom specifičnom edukacijom i motivacijom pokazao se ključnim čimbenikom uspjeha donorskoga programa u Hrvatskoj. U potpunosti je zaživio sustav lokalnih koordinatora koji pronalaze donore organa, a najviše donora dosad su imale manje regionalne bolnice poput one u Varaždinu i Sisku, dok su među zagrebačkim bolnicama najviše uspjeha u tome imali KBC Sestre milosrdnice i KB Dubrava.

Hrvatska kao mala zemlja, međunarodnom suradnjom i razmjenom organa može znatno povećati izgled za pravodobnim pronalaskom organa za visoko ugrožene bolesnike ili senzibilizirane bolesnike. Naš cilj je bio pristupanje Eurotransplantu, međunarodnoj organizaciji koja koordinira podjelu organa između Austrije, Njemačke, Slovenije, Nizozemske, Luksemburga i Belgije. Samo godinu dana (2006. god.) nakon postavljanja jasnoga strateškog cilja Hrvatska je postala pridružena članica Eurotransplanta, a 2007. godine i punopravna članica. U zemljama članicama Eurotransplanta živi gotovo 125 milijuna ljudi. Povezujući na najbolji mogući način donorski organ s primateljem, Eurotransplant se zalaže za optimalno iskorištavanje raspoloživih donorskih organa. Raspodjela (alokacija) organa temelji se na medicinskim i etičkim načelima. Organizacija djeluje po demokratskom načelu sa Skupštinom (*Assembly*), Upravnim vijećem (*Board of management*), Predsjedništvom (*Council*) i devet savjetodavnih komisija. Tako liječnici, znanstvenici i političari sudjeluju u upravljanju i poslovanju Eurotrans-

planta. Na središnjoj listi čekanja nalazi se otprilike 16 tisuća bolesnika. Veličina liste čekanja omogućava da se za gotovo svaki donorski organ pronađe odgovarajući primatelj. Zahvaljujući 'bazenu' bolesnika, omogućena je i 'savršena kompatibilnost'. Eurotransplant pri alokaciji vodi računa o raznim podacima pacijenta, kao što su krvna grupa i vrsta tkiva, kako donora tako i primatelja. Rezultati transplantacija stoga su uspješniji, a život pacijenta kvalitetniji. Godišnje Eurotransplant ostvari raspodjelu otprilike sedam tisuća donorskih organa. Zahvaljujući suradnji između zemalja povećavaju se šanse krajnje hitnim pacijentima. Osim toga, međusobna solidarnost omogućava pomaganje posebnih skupina, kao što su djeca, osobe starije od 65 godina i bolesnici s rijetkom krvnom grupom ili rijetkom vrstom tkiva.

Hrvatska je u razdoblju od 2000. do 2010. godine ostvarila porast stope donora sa 2,7 na 33,5. Tijekom 2010. godine zabilježeno je rekordno povećanje od čak 64,9% broja donora i 57% broja ukupnih transplantacija u odnosu na 2009. godinu. Stopa transplantacija bubrega povećana je sa 38 (2009. god.) na 45 (2010. god.), stopa transplantacije srca sa 4,45 na 8,02, a stopa transplantacija jetre sa 13,59 na 23,39. Daljnji porast broja transplantacija zabilježen je i 2011. godine, a postoje jasne naznake da će 2012. godina biti još uspješnija.

Zbog sjajnih uspjeha na području transplantacije organa, Hrvatska je trenutno država predsjedateljica zdravstvene mreže Jugoistočne Europe, odlučno surađuje sa svim regionalnim centrima, ali i drugim dijelovima međunarodne zajednice.

Hrvatska je dokaz da manje razvijene zemlje (s nižim GDP-om), mogu slijediti ili čak nadvisiti rezultate razvijenih zemalja ako postoji jedinstveni stav stručne zajednice i zdravstvene politike o transplantaciji kao nacionalnom, javno-zdravstvenom interesu.

PETAR KES, redoviti profesor Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

SANJIN RAČKI, docent Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci

NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ, docent Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Osijeku i Zagrebu

UČINAK TRIMETAZIDINA NA PRODULJENI QT INTERVAL U BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI III.-IV. STUPNJA (PREDIJALIZNA KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST)

DIANA BALENOVIĆ, INGRID PRKAČIN¹, GORDANA CAVRIĆ¹, I. HORVAT,
DARKO POČANIĆ¹ i I. BAOTIĆ¹

*Opća bolnica Sisak, Odjel za unutarnje bolesti, Sisak i ¹Klinička bolnica Merkur,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska*

Produljeni QT interval je predskazatelj kardiovaskularne smrtnosti. Ukazuje na odgođenu repolarizaciju miokarda ventrikula i smatra se prethodnikom malignih srčanih aritmija i iznenadne srčane smrti. Povišeni kardiovaskularni (KV) rizik u prisutnosti produljenog QT intervala korigiranog prema srčanoj frekvenciji (QTc) pripisuje se ventrikulskoj električnoj nestabilnosti. Bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB) najčešće umiru od iznenadne srčane smrti i prije nego što dostignu završni stupanj, odnosno konačnu kroničnu bubrežnu bolest (V. stupanj KBB). Istražili smo imaju li bolesnici s KBB III.-V. stupnja produljeni QT interval, koji su mogući uzroci tog produljenja, te može li u ovoj populaciji bolesnika primjena trimetazidina utjecati na smanjenje produljenja QT intervala. Naše je istraživanje pokazalo kako četvrtina predijaliznih bolesnika, uglavnom asimptomatskih, ima produljen QT interval pa su rizičniji za KV događaje. Uvođenje trimetazidina uz standardnu terapiju može smanjiti pojavnost iznenadne srčane smrti, a izračunavanje QTc indeksa bila bi korisna i ekonomična metoda u probiru i praćenju visokorizičnih bolesnika.

Ključne riječi: bubrežna bolest, iznenadna srčana smrt, QT interval, trimetazidin

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Diana Balenović, dr. med.
Opća bolnica Sisak
Odjel za unutarnje bolesti
J. J. Strossmayera 59
44000 Sisak, Hrvatska
E-pošta: diana.balenovic@t-com.hr

UVOD

QT interval je sastavni dio elektrokardiografskog zapisa električne aktivnosti miokarda. To je vremenski razmak između početka aktivacije (depolarizacije) i završetka oporavka (repolarizacije) ventrikula. Mjerimo ga od početka Q zupca (ili R zupca ako nema Q zupca) do kraja T vala. U muškaraca (M) je QT interval kraći zbog utjecaja testosterona, a fiziološke vrijednosti su 262 ± 31 ms, dok je u žena (Ž) 316 ± 31 ms. Odnos QT intervala i srčane frekvencije je obrnut i prikazujemo ga kao korigirani QTc prema Bazettovoj formuli: $QTc = QT / \sqrt{RR}$, pa je QTc za M do 309 ms, a za Ž do 440 ms.

Produljenje QT intervala jest trajanje dulje od 440 ms u M i dulje od 460 ms u Ž. Ono može biti prirođeno

no ili stečeno. Prirođeno je produljenje povezano s genetskim zapisom i javlja se unutar obitelji pa ga je moguće prepoznati u ranijoj životnoj dobi, prije mogućeg razvoja kronične bubrežne bolesti. Incidencija prirođenog QT produljenja jest 1:3000-3500 stanovnika. Najčešći uzrok stečenog produljenja QT intervala jest akutna srčana ishemija. Tijekom srčane ishemije može isprva doći do skraćivanja, a potom do produljenja QT intervala koje se uglavnom normalizira tijekom 72 sata, pa se u to vrijeme najčešće i događaju maligne srčane aritmije. Bolesnici s hipertrofijskom kardiomiopatijom mogu imati produljeni QT interval jer je zbog povećane mišićne mase potrebno dulje vrijeme aktivacije i oporavka miokarda. Na produljenje QT intervala mogu utjecati i metabolički poremećaji (poput hipokalemije, hipokalcemije i hipomagnezemije), stanje hipotermije, neprimjerena aktivnost vegetativnog

živčanog sustava, te primjena lijekova (antiaritmici Ia i III. skupine, makrolidi, fluorokinoloni, ketonkonazoli, neki antihistaminici, antimalarici, triciklički antidepresivi, fenotijazini, neki antifungalni lijekovi, neuroleptici).

Unazad 150 godina je poznato da produljenje QT intervala može uzrokovati pojavu maligne srčane aritmije (1). Najčešće se radi o pojavi polimorfne ventrikulske tahikardije, *torsade de pointes*. Klinička manifestacija produljenja QT intervala varira od potpune odsutnosti simptoma do iznenadne sinkope i/ili nagle smrti. Stanja poput dehidracije, elektrolitskog disbalansa, te produljene hipotenzije mogu utjecati na produljenje QT intervala i izazvati malignu srčanu aritmiju.

Bolesnici s KBB često imaju pridružene metaboličke poremećaje, te nerijetko i hipertrofiju miokarda lijeve klijetke, pa stoga imaju i predispoziciju za produljenje QT intervala.

BOLESNICI I METODE

Bubrežnu funkciju smo procijenili mjerenjem glomerularne filtracije (GF) pomoću Cockcroft-Gaultove jednadžbe, te smo utvrdili KBB III.-IV. stupnja u 112 bolesnika. U elektrokardiogramu smo mjerili QT i RR intervale i prema Bazettovoj formuli izračunali QTc interval korigiran prema srčanoj frekvenciji. Bolesnike s produljenim QTc (>440 ms za M i >460 ms za Ž) smo nasumice podijelili u dvije skupine: kontrolnu, liječenu standardnom terapijom (ST): beta-blokator ± antihipertenzivi bez utjecaja na QTc, i pokusnu, liječenu ST + trimetazidin. Isključili smo bolesnike s poremećajem elektrolita (hipokalcemija, hiperkalcemija, hiperkalemija, hipokalemija). Svakom bolesniku smo izmjerili krvni tlak (KT) standardnim živinim tlakomjerom, izvadili smo krv za analizu laboratorijskih parametara (hemoglobin, glukoza), te smo ispitali anamnezu o pušenju i prisutnosti od ranije poznate koronarne bolesti srca.

Pratili smo QTc i neželjene KV događaje tijekom 12 mjeseci. Tijekom tog razdoblja istraživanja nitko od bolesnika nije uzimao lijekove koji bi mogli utjecati na QT interval.

REZULTATI

Produljeni QTc III.-IV. stupnja imalo je 25,89% (29/112) bolesnika s KBB, bez statističke različitosti među spolovima (maksimalni QTc 606 ms u M, 670 ms u Ž) ili dobi (prosječne dobi M:Ž=70:75 godina),

89,7% bolesnika (26/29) je bilo bez simptoma, dok je 10,3% bolesnika imalo osjećaj težine i opće slabosti (M:Ž=1:2). Osim statistički značajnijeg broja muških pušača nije bilo značajnih razlika u prisutnosti ostalih KV rizičnih čimbenika među skupinama. Muškarci su češće imali nereguliranu glikemiju i hipertenziju, a žene produljenje RR intervala, ali bez statističke značajnosti.

U pokusnoj je skupini nakon uvođenja trimetazidina u terapiju (13 bolesnika, M:Ž=7:6) praćeno vrijeme potrebno za smanjenje i/ili normalizaciju produljenog QTc intervala. Petog dana nakon uvođenja trimetazidina u svih je bolesnika zabilježeno skraćivanje QTc, a nakon 14 dana uzimanja normalizacija u 38,4% (5/13). U ostalih je daljnje skraćivanje (5/13) ili normalizacija (3/13) QTc postignuta nakon dva mjeseca uzimanja terapije i taj je učinak bio trajno prisutan tijekom daljnjih 10 mjeseci praćenja kada nije bilo KV incidenata niti smrtnih ishoda.

U kontrolnoj skupini bolesnici nisu dobivali trimetazidin (16 bolesnika, M:Ž=7:9), a imali su produljenje QT intervala unatoč povećanju doze beta blokatora. Maksimalni QTc iznosio je 660 ms u muškarca u dobi od 70 godina, te 664 ms u žene u dobi od 81 godine. Oba bolesnika su imala niski hemoglobin (u 2 navrata ispod 100) te su liječeni i eritropoetskim preparatom (Neorecormon 4000 j. sc. jednom tjedno). Imali su i nereguliranu glikemiju zbog čega su liječeni peroralnim antidijabeticima. U bolesnika koji su imali početni QTc dulji od 568 ms bio je povišen KV mortalitet (iznenadna srčana smrt u 3 bolesnika, 2 M: 1 Ž) nakon 12 mjeseci praćenja. Samo je jedna bolesnica s najduljim QTc 604 ms preživjela srčani arrest.

RASPRAVA

Tijekom petogodišnjeg praćenja bolesnika s produljenim QT intervalom smrtnost u asimptomatskih bolesnika liječenih beta-blokatorom je bila manja od 1%, u bolesnika sa sinkopom je bila do 3%, dok je smrtnost bolesnika koji su preživjeli jedan arrest bila 13% (2). U kliničkim istraživanjima je zabilježeno produljenje QTc kod mladih i zdravih ispitanika (u 10% žena i 5% muškaraca) (3). Zapažena je značajna pozitivna povezanost između QTc i vrijednosti glukoze u žena, te QTc i sistoličkog KT u muškaraca. Akutna hiperglikemija povećava simpatičku aktivnost koja ubrzava srčanu frekvenciju, te skraćuje RR interval i time produljuje QTc. U kroničnoj hiperglikemiji dolazi do inzulinske rezistencije i kronične hiperinzulinemije, pa zbog autonomne disfunkcije dolazi do porasta krvnog tlaka, a zbog povećanog omjera simpatovagalnog tonusa i do ubrzanja srčane frekvencije (4) Povišeni sistolički krv-

ni tlak je najčešće posljedica pojačane aktivnosti simpatikusa, pa se uz porast sistoličkog tlaka može javiti i produljenje QTc.

Žene imaju dulje QT intervale i sklonije su polimorfim ventrikulskim tahikardijama tijekom terapije kinidinom. Spolne razlike se objašnjavaju kao moguća posljedica različitosti akcijskih potencijala na membranama miocita, a podaci o učinku estrogena i progesterona na disperziju QT intervala nisu jednoglasni (5-9). Istraživanje Nakagawa i sur. je pokazalo da se QT interval mijenja tijekom menstrualnog ciklusa (6). U lutealnoj fazi je QT kraći nego u folikularnoj, što je objašnjeno učinkom progesterona i tonusa simpatikusa. Progesteron može modulirati repolarizaciju miokarda preko sustava dušik oksida (9), a sličan modulatorijski učinak je objašnjen i djelovanjem antiaritmjskih peptida (10). U žena je produljeni QTc značajno povezan s incidencijom koronarne bolesti (7) Bolesnici s KBB su još rizičniji jer najnovije studije pokazuju da je koronarni rizik u predijaliznih bolesnika viši nego u populaciji dijabetičara. Zato je u tih bolesnika potrebna intenzivna kontrola KV rizika (11).

Trimetazidin, predstavnik skupine tzv. djelomičnih inhibitora oksidacije masnih kiselina, je u kontroliranim kliničkim ispitivanjima (kao monoterapija ili u kombinaciji sa standardnim antiangioznim lijekovima) pokazao učinkovitost u povećanju tolerancije napora, smanjenju elektrokardiografskih znakova srčane ishemije, anginoznih bolova i potrebe za kratkodjelujućim nitratima (12). Za razliku od klasičnih antiangioznih lijekova trimetazidin ne djeluje na frekvenciju srca, arterijski tlak ili koronarni protok tako da je učinak izravna posljedica modifikacije metabolizma stanica miokarda (13,14). Moguće je da ostvaruje metabolički učinak na provodni sustav srca i na trajanje QT intervala putem sustava dušičnog-oksida poput učinka antiaritmjskih peptida (10).

U istraživanju smo dokazali da se dodatkom trimetazidina standardnoj terapiji već unutar pet dana skraćuje i/ili normalizira produljeni QT interval. Primjena trimetazidina tijekom 12 mjeseci u bolesnika s predijaliznom KBB, a koji imaju produljen QT interval značajno smanjuje rizik od iznenadne srčane smrti.

L I T E R A T U R A

1. Couderec JP, Lopes CM. Short and long QT syndromes: does QT length really matter. *J Electrocardiol* 2010; 43: 396-9.
2. Goldner V. Promjene QT intervala. *Lijec Vjesn* 2012; 134 (Suppl 1): 8-9.
3. Leotta G, Maule S, Rabbia F i sur. Relationship between QT interval and cardiovascular risk factors in healthy young subjects. *J Human Hypertens* 2005; 19: 623-7.
4. Car N, Bakula M. Inzulinska rezistencija i autonomna dijabetička neuropatija. *Medicus* 2004; 13: 85-89.
5. Kadish AH, Greenland P, Limacher MC i sur. Estrogen and Progestin Use and the QT Interval in Postmenopausal Women. *Ann Noninv Electrocardiol* 2004; 9: 366-74.
6. Nakagawa M, Oie T, Takahashi N i sur. Influence of Menstrual Cycle on QT Interval Dynamics. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 29: 607-13.
7. Carnethon MR, Anthony MS, Cascio WE i sur. A prospective evaluation of the risk of QT prolongation with hormone replacement therapy: the atherosclerosis risk in communities study. *Ann Epidemiol* 2003;13: 530-6.
8. Hulot JS, Démolis JL, Rivière R i sur. Influence of endogenous oestrogens on QT interval duration. *Eur Heart J* 2003; 24: 1663-7.
9. Nakamura H, Kurokawa J, Bai CX i sur. Progesterone Regulates Cardiac Repolarization Through a Nongenomic Pathway. An in vitro Patch-Clamp and Computational Modeling Study. *Circulation* 2007; 116: 2913-22.
10. Balenovic D, Lovric BM, Udovicic M i sur. Inhibition of methyl digoxin-induced arrhythmias by pentadecapeptide BPC 157: A relation with NO-system. *Reg Peptides* 2009; 156: 83-9.
11. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A i sur. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012; DOI:10.1016/S0140-6736(12)60572-8. (<http://www.thelancet.org>.)
12. Stanley WC, Marzili M. Metabolic therapy in the treatment of ischemic heart disease: the pharmacology of trimetazidine. *Fundam Clin Pharmacol* 2003; 17: 133-45.
13. Jackson G. A metabolic approach to the management of ischemic heart disease: clinical benefits with trimetazidine. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 27-33.
14. Marzili M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 661-72.

S U M M A R Y

THE EFFECTS OF TRIMETAZIDINE ON QT-INTERVAL PROLONGATION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE III-IV (PREDIALYSIS CRD)

D. BALENOVIĆ, I. PRKAČIN¹, G. CAVRIĆ¹, I. HORVAT, D. POČANIĆ¹ and I. BAOTIĆ¹

Department of Internal Medicine, Sisak General Hospital, Sisak and ¹Merkur University Hospital, University Department of Internal Medicine, Zagreb and University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia

Prolonged QT interval is a predictor of cardiovascular mortality. It indicates delayed repolarization of ventricular myocardium and is considered a precursor of malignant cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. Increased cardiovascular risk (CVR) in the presence of prolonged QT interval, corrected by heart rate (QTc), is attributed to ventricular electrical instability. Patients with chronic renal disease (CRD) usually die from sudden cardiac death before reaching the final stage, final chronic kidney disease (CRD stage V). We investigated whether patients with CRD stage III-V have prolonged QT interval, what are the possible causes of this extension, and whether in this patient population trimetazidine application may affect the reduction in QT prolongation. Our study showed one quarter of predialysis patients, mostly asymptomatic, to have QT prolongation, thus being at a higher risk of CV events. Introducing trimetazidine along with standard therapy can reduce the incidence of sudden cardiac death, and calculation of the QTc index would be a useful and economical method of screening and monitoring high risk patients.

Key words: kidney disease, QT interval, sudden cardiac death, trimetazidine

ISTRAŽIVANJE OPATIJA: PROMATRANJE HEMODIJALIZIRANIH BOLESNIKA I TITRIRANJE DOZE LIJEKA CERA NA KOJI SU BOLESNICI PREBAČENI S DRUGIH LIJEKOVA KOJI STIMULIRAJU ERITROPOEZU

ITA JELIĆ, VESNA LOVČIĆ¹, IVANA KURTOVIĆ¹, MARIJA JOSIPOVIĆ²,
ŽANA HAVRANEK², LANA KOSTIĆ² i SANJIN RAČKI

Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za nefrologiju i dijalizu, Rijeka, i ¹Opća bolnica Bjelovar, Bjelovar i ²Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

Anemija, posljedica kronične bubrežne bolesti, čija učestalost raste napredovanjem bubrežnog zatajenja, u završnom je stupnju kronične bubrežne bolesti zastupljena u čak do 95% bolesnika. Lijekovi izbora u liječenju bubrežne anemije su pripravci eritropoetina iz skupine lijekova za stimulaciju eritropoeze (LSE). Veliki napredak u liječenju je uporaba metokspolietilenglikol-epoetina beta, kontinuiranog aktivatora receptora za eritropoetin (CERA). Cilj studije OPATIJA je usporediti postizanje ciljnih vrijednosti hemoglobina (Hb) kao i njegovu varijabilnost uz učinkovitost i sigurnost uporabe u dvije usporedne skupine bolesnika. U jednoj je skupini bolesnika učinjena konverzija s kratkodjelujućih stimulatora eritropoeze na doze CERA navedene na samom proizvodu, dok je druga skupina liječena alternativnim dozama prema individualnim potrebama bolesnika. U ispitivanju je sudjelovalo 79 bolesnika. Bolesnici su bili podijeljeni u dvije usporedne skupine ranije liječene kratkodjelujućim LSE, od kojih je 36 bolesnika bilo u skupini koja je izravno konvertirana na CERA prema preporučenom doziranju navedenom na samom proizvodu. Drugu su skupinu činila 43 bolesnika koji su konvertirani prema dozama prilagođenima prethodnom doziranju kratkodjelujućih LSE. Tijekom osamnaestomjesečnog razdoblja svakom bolesniku u razmacima od najdulje dva mjeseca evidentirani su laboratorijski parametri anemije – razine hemoglobina te parametara statusa željeza (serumsko željezo, TSAT, feritin). Prema navedenim vrijednostima, u slučaju potrebe, prilagođavana je doza CERA te primjenjivana supstitucijska terapija pripravcima željeza. Nakon završetka studije dvije je skupine činio ukupno 51 bolesnik, od kojih je 26 bilo u skupini koja je dobivala preporučenu dozu CERA-e, a 25 bolesnika u skupini koja je dobivala alternativnu dozu. U skupini bolesnika koji su primali preporučene doze CERA prosječna vrijednost hemoglobina tijekom studije iznosila je 104,41 g/L uz prosječne mjesečne doze CERA 104,33 mcg. U skupini bolesnika koji su primali alternativne doze CERA prosječna vrijednost hemoglobina iznosila je 105,33 g/L uz prosječne mjesečne doze CERA 113,08 mcg. U skupini bolesnika koja je dobivala alternativne doze CERA, u 33% slučajeva vrijednosti Hb bile su unutar uskog ciljnog raspona 110-120 g/L. U 30% slučajeva vrijednosti su bile 100-110 g/L, u 29% manje od 100 g/L, a u 8% slučajeva su prelazile 120 g/L. Prosječne vrijednosti Hb na početku i na kraju ispitivanja međusobno se nisu statistički razlikovale osim u skupini bolesnika s nepoželjnim vrijednostima Hb>120 g/L, gdje je 7% bolesnika u skupini s preporučenim doziranjem imalo takve vrijednosti, dok u skupini s alternativnim doziranjem nije bilo bolesnika sa Hb>120 g/L (P=0,017). Varijabilnost hemoglobina s odstupanjima većim od 10 i 20 g/L zabilježena je u obje skupine uz trend manje pojavnosti u alternativnoj skupini doziranja CERA. U zaključku je preporučeno i alternativno doziranje čime se postižu i održavaju ciljne vrijednosti hemoglobina uz njegovu manju varijabilnost pri primjeni individualiziranog doziranja. Rezultati su potvrdili potrebu individualnog pristupa u liječenju anemije bolesnika koji boluju od završnog stupnja kroničnog bubrežnog zatajenja te se liječe postupcima hemodijalize sukladno najnovijim smjernicama nefrološke struke.

Ključne riječi: anemija, CERA, hemoglobin, kronična bubrežna bolest

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Sanjin Rački, dr. med.
Zavod za nefrologiju i dijalizu
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka
Tome Strižića 3
51000 Rijeka, Hrvatska
E-pošta: sanjin.racki@me.com

UVOD

Anemija je dobro poznata posljedica kronične bubrežne bolesti. Prevalencija anemije raste s napredovanjem stupnja kroničnog bubrežnog zatajenja te u skupini bolesnika koji se liječe metodama nadomještanja bubrežne funkcije (NBF) iznosi 75-95% (1). Pod anemijom kronične bubrežne bolesti smatra se smanjenje koncentracije hemoglobina na manje od 120 g/L u muškaraca i žena u menopauzi te manje od 110 g/L u žena fertile dobi uz smanjenje klirensa kreatinina ispod 60 mL/min. Primarni uzrok anemije kronične bubrežne bolesti je manjak eritropoetina (EPO). Ciljne vrijednosti hemoglobina u bolesnika koji boluju od završnog stupnja kroničnog bubrežnog zatajenja su od 110 do 120 mg/L (2). Anemija je nezavisni činitelj rizika za razvoj srčanožilnih bolesti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. Učestalost kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti kao uzroka smrti doseže i preko 50% bolesnika na liječenju dijalizom (3). Zbog vrlo uske terapijske širine u kojoj treba održavati koncentraciju hemoglobina (Hb) te velikih individualnih razlika među bolesnicima i metodama NBF vrlo je teško održavati koncentraciju Hb u ciljnim vrijednostima te je osobito nepoželjna fluktuacija izvan ciljnih vrijednosti. Tijekom liječenja preporuča se redovito praćenje koncentracije Hb uz prilagodbu doze (4). Mnoge studije su pokazale povećanu smrtnost u bolesnika s vrijednostima Hb ispod 100 g/L. Na mortalitet utječe broj i vrijeme epizoda varijabilnosti kada je razina hemoglobina bila ispod 100 g/L. Zbog povećane incidencije kardiovaskularnih komplikacija vrijednosti Hb ne smiju prelaziti 130 g/L, a u nekih bolesnika niti 120 g/L (5,6). Svakako se preporučaju više vrijednosti kod mlađih i fizički aktivnih bolesnika te kod bolesnika koji boluju od KOBP. U liječenju anemije bolesnika koji boluju od završnog stupnja kroničnog bubrežnog zatajenja uz terapiju LSE potrebna je nadomjesna terapija preparatima željeza kako bi se postigao optimalni terapijski učinak. Koncentracija serumskog feritina odražava zalihe željeza. Željezo u plazmi vezano je na transferin, a zasićenje transferinskih receptora (TSAT) izražava se kao postotak ukupnog kapaciteta vezanja željeza ($Fe \times 100/TIBC$). Smatra se da apsolutni manjak željeza izražava koncentracija feritina manja od 100 ng/L i TSAT manji od 20%. Za optimalni odgovor na LSE vrijednosti feritina bi se trebale kretati između 100 i 800 ng/L, a TSAT-a između 20% i 50% (7). U Hrvatskoj su registrirane četiri vrste eritropoetina: epoetin alfa i beta, oba s kratkim poluživotom te zahtijevaju kratke intervale primjene (2-3 puta tjedno) i darbepoetin alfa koji ima duže poluvrijeme života (21 sat) te se primjenjuje u dvotjednim intervalima. Metokspolietilenglikol-epoetin beta - kontinuirani aktivator receptora za eritropoetin (CERA; Mircera[®], Roche, Basel, Switzerland) uz vrijeme poluživota 134 sata odobren je za primjenu jednom mjesečno (8). Objav-

ljeno je više studija kojima je bio cilj istražiti učinkovitost i sigurnost izravne konverzije bolesnika koji se liječe redovitim postupcima hemodijalize s kratkodjelujućih LSE na primjenu metokspolietilenglikol-epoetina beta jednom mjesečno uz preporučene doze konverzije navedene na samom proizvodu (9,10). Razdoblje same konverzije kratkodjelujućih na dugodjelujuće LSE je posebno osjetljiv, jer su moguće nepoželjne epizode varijabilnosti Hb. Stoga je hipoteza ovog istraživanja da bi alternativno doziranje prilagođeno individualnim potrebama bolesnika, a u skladu s prethodnim dozama kratkodjelujućih LSE moglo rezultirati manjom varijabilnosti Hb uz barem jednaku učinkovitost i sigurnost primjene u odnosu na preporučeno doziranje pri konverziji od strane proizvođača.

CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj studije OPATIJA bio je usporediti postizanje ciljnih vrijednosti hemoglobina kao i njegovu varijabilnost uz učinkovitost i sigurnost uporabe u dvije usporedne skupine bolesnika. U jednoj je skupini bolesnika učinjena konverzija s kratkodjelujućih stimulatora eritropoeze na doze CERA sukladno uputama proizvođača navedenih na samom proizvodu, dok je druga skupina liječena alternativnim dozama čiji je raspon prilagođen individualnim potrebama bolesnika u skladu s razinama prethodnih doza kratkodjelujućih LSE. Istraživanje je provedeno sukladno načelima medicinske etike uz prethodni informirani pristanak ispitanika.

ISPITANICI I METODE

U ispitivanju je sudjelovalo 79 bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti koji se liječe redovitom hemodijalizom u dijaliznim centrima Kliničkog bolničkog centra Rijeka te Opće bolnice Bjelovar. Bolesnici su bili podijeljeni u dvije usporedne skupine, od kojih je 36 bolesnika bilo u skupini koja je izravno konvertirana s primjene kratkodjelujućih LSE na CERA prema preporučenom doziranju navedenom na samom proizvodu. Drugu su skupinu činila 43 bolesnika koji su konvertirani prema dozama prilagođenima prethodnom doziranju kratkodjelujućih LSE. U studiju su uključeni bolesnici koji su liječeni kratkodjelujućim LSE te su posljednjih tri mjeseca imali stabilne vrijednosti hemoglobina. Ovisno kojoj su skupini pripadali konvertirani su pripadajućom dozom CERA jednom mjesečno. Narednih šest mjeseci provedena je titracija doze te su praćene varijabilnosti vrijednosti hemoglobina. Treća faza studije - faza održavanja - trajala je 12 mjeseci uz procjenu sigurnosti i učinkovitosti liječenja. Poslije završetka studije skupinu koja je dobivala preporučenu dozu CERA činilo je 26

bolesnika. Za vrijeme trajanja studije preminulo je šest bolesnika, u dva je bolesnika učinjena transplantacija bubrega, jedan je bolesnik promijenio centar za hemodijalizu dok su dva bolesnika primila transfuzije krvnih pripravaka i u terapiji dobivala drugi LSE. Skupinu koja je dobivala alternativnu dozu CERA na završetku studije činilo je 25 bolesnika. Preminulo je devet bolesnika, kod šest je učinjena transplantacija bubrega, četiri su bolesnika promijenila centar za hemodijalizu dok je pet bolesnika primilo transfuzije krvnih pripravaka i u terapiji dobivalo drugi LSE. U tablici 1. prikazane su doze konverzije po skupinama.

Tablica 1.

Doze konverzije kratkodjelujućih lijekova za stimulaciju eritropoeze u metokspolietilenglikol – epoetin beta (CERA) po skupinama

Preporučeno doziranje	Alternativno doziranje	
Darbo < 40, Epoetin < 8000 CERA 120	< 3000 4000 - 5000 6000 - 7000 8000	50 75 100 120
Darbo 40 - 80, Epoetin 8000 - 16000 CERA 200	9000 - 10000 11000 - 15000	150 200
Darbo > 80, Epoetin > 16000 CERA 360	16000 - 19000 20000 - 24000 25000 - 30000	250 300 360

Tijekom 18-mjesečnog razdoblja svakom bolesniku u razmacima od najdulje dva mjeseca praćeni su laboratorijski parametri anemije – razine Hb te parametri statusa željeza (serumsko željezo, TSAT, feritin). Prema navedenim vrijednostima, u slučaju potrebe, prilagođavana je doza CERA te je davana supstitucijska terapija pripravcima željeza.

Podaci su statistički obrađeni primjenom deskriptivnih statističkih metoda (aritmetička sredina i standardna devijacija). Kategoričke varijable ispitane su hi-kvadrat testom, a testiranje parnih uzoraka t-testom. Statističkom značajnošću smatrale su se razlike na razini $P < 0,05$. Pri obradi podataka korišten je statistički

programski paket MedCalc, inačica 10 (MedCalc, Mariakerke, Belgium).

REZULTATI

Nakon završetka studije dvije je skupine činio ukupno 51 bolesnik, od kojih je 26 bolesnika činilo skupinu koja je dobivala preporučenu dozu CERA, a 25 bolesnika skupinu koja je dobivala alternativnu dozu. U tablici 2 prikazane su vrijednosti TSAT i feritina.

U skupini bolesnika koji su primali preporučene doze CERA prosječna vrijednost Hb tijekom studije iznosila je 104,41 g/L s rasponom vrijednosti od 75 do 144 g/L. Doze kratkodjelujućih LSE prije konverzije su prosječno iznosile 8418,2 i.j. s rasponom vrijednosti od 4000 do 12000 i.j. Prosječne mjesečne doze CERA koje su nakon konverzije dobivali bolesnici iznosile su 104,33 mcg s rasponom vrijednosti od 0 do 300 mcg. U skupini bolesnika koji su primali alternativne doze CERA prosječna vrijednost Hb iznosila je 105,33 g/L s rasponom vrijednosti od 70 do 131 g/L. Doze kratkodjelujućih LSE su prosječno iznosile 7718,25 i.j. s rasponom vrijednosti od 1000 do 18000 i.j. Prosječne mjesečne doze CERA koje su nakon konverzije dobivali bolesnici iznosile su 113,08 mcg s rasponom vrijednosti od 0 do 400 mcg.

Prosječne vrijednosti Hb tijekom tri faze studije u skupini bolesnika koja je primala preporučenu dozu CERA te u skupini koja je primala alternativne doze prikazane su na slikama 1 i 2.

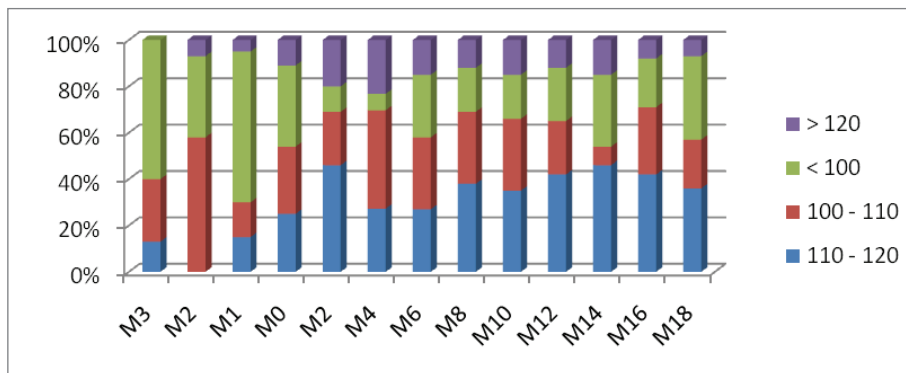
Ukupne vrijednosti Hb tijekom trajanja studije u skupini bolesnika koja je dobivala preporučene doze metokspolietilenglikol-epoetina beta su u 32% slučajeva bile unutar uskog ciljnog raspona 110-120 g/L. U 28% slučajeva vrijednosti su bile 100-110 g/L, u 28% manje od 100 g/L, a u 12% slučajeva su prelazile 120 g/L.

U skupini bolesnika koja je dobivala alternativne doze metokspolietilenglikol-epoetina beta, u 33% slučaja-

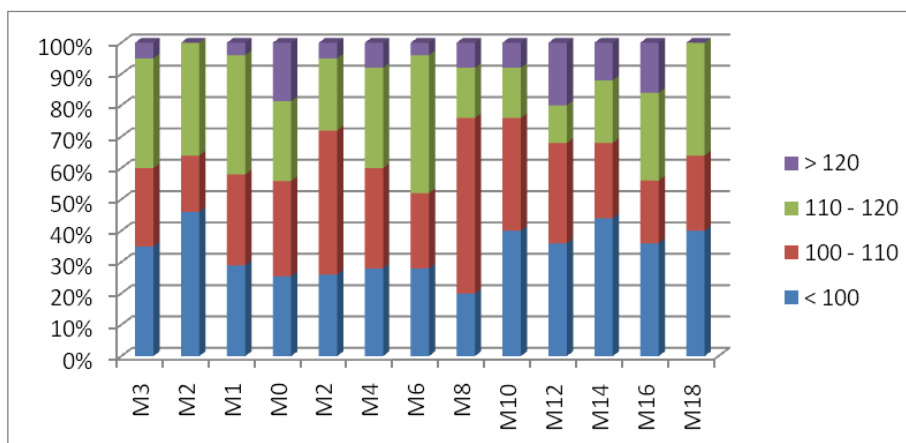
Tablica 2.

Vrijednosti postotka saturacije transferina (TSAT) i feritina

	Preporučeno doziranje	Alternativno doziranje	P
Početak	TSAT 31,9 % (16 - 74%) Feritin 507,9 mmol/L (104 - 1981 mmol/L)	TSAT 30,4 % (16 - 50%) Feritin 469,76 mmol/L (127 - 1120 mmol/L)	0,792
Kraj	TSAT 29 % (12 - 44%) Feritin 397,5 mmol/L (33 - 649 mmol/L)	TSAT 27,48 % (8 - 48%) Feritin 452,04 mmol/L (156 - 906 mmol/L)	0,872



Sl. 1. Prosječne vrijednosti hemoglobina unutar skupine s preporučenim doziranjem metoksipolietilenglikol-epoetin beta (CERA)



Sl. 2. Prosječne vrijednosti hemoglobina unutar skupine s alternativnim doziranjem metoksipolietilenglikol - epoetin beta (CERA)

Tablica 3.

Postignute vrijednosti hemoglobina tijekom istraživanja u rasponima po 10 g/L

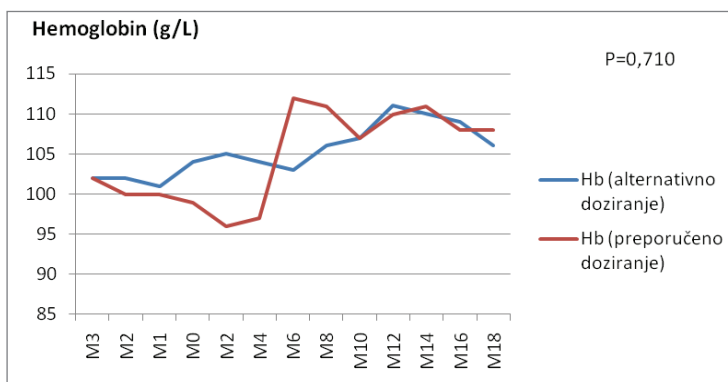
	Preporučeno doziranje		P	Alternativno doziranje		P
	Početak	Kraj		Početak	Kraj	
< 100	33 %	36 %	0,749	26 %	36 %	0,245
100- 110 g/L	30 %	21 %	0,326	30 %	24 %	0,504
110 - 120 g/L	26 %	36 %	0,245	26 %	40 %	0,104
> 120 g/L	11 %	7 %	0,523	18 %	0 %	0,017

jeva vrijednosti Hb bile su unutar uskog ciljnog raspona 110-120 g/L. U 30% slučajeva vrijednosti su bile 100-110 g/L, u 29% manje od 100 g/L, a u 8% slučajeva prelazile su 120 g/L. U tablici 3 prikazane su u postocima prosječne vrijednosti Hb na početku i na kraju ispitivanja u obje skupine bolesnika. One se međusobno nisu statistički razlikovale osim u skupini bolesnika s nepoželjnim vrijednostima Hb>120 g/L, gdje je 7% bolesnika u skupini s preporučenim doziranjem imalo takve vrijednosti, dok u skupini s alternativnim doziranjem nije bilo bolesnika s Hb>120 g/L (P=0,017).

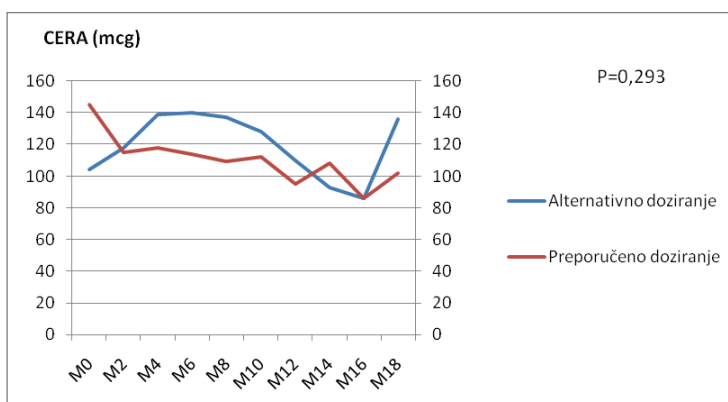
U obje skupine registriran je broj epizoda varijabilnosti Hb između dva mjerenja (u intervalima od dva mjeseca). Broj epizoda u skupini koja je dobivala preporučeno doziranje iznosio je 82 epizode varijabilnosti Hb za više od 10 g/L (28% ukupnog broja mjerenja) i 18 epizoda varijabilnosti Hb za više od 20 g/L (6% uku-

pnog broja mjerenja) između dva susjedna mjerenja. U skupini bolesnika koja je dobivala alternativno doziranje CERA broj epizoda varijabilnosti vrijednosti Hb iznosile su 92 epizode za više od 10 g/L (27% ukupnog broja mjerenja, P=0,745) i 9 epizoda varijabilnosti vrijednosti Hb za više od 20 g/L (2% ukupnog broja mjerenja, P=0,276) između dva susjedna mjerenja.

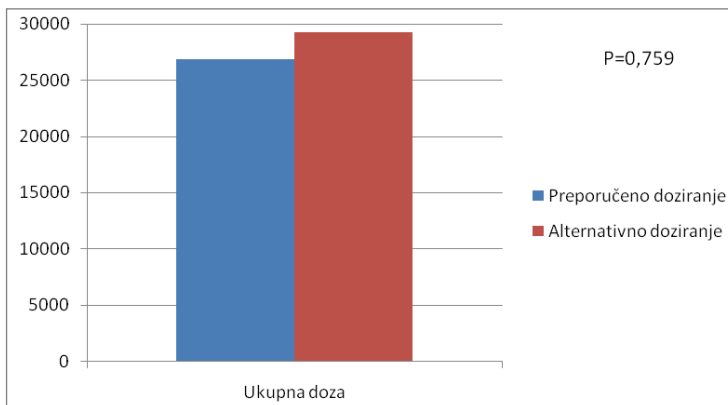
Broj bolesnika s vrijednostima Hb od 100 do 120 g/L u obje skupine bolesnika na početku studije iznosio je u skupini s preporučenim doziranjem 11 bolesnika (4 bolesnika od 100 do 110 g/L, 7 bolesnika od 110 do 120 g/L), a u skupini s alternativnim doziranjem 13 bolesnika (5 bolesnika od 100 do 110 g/L, 8 bolesnika od 110 do 120 g/L), dok je na kraju studije u skupini bolesnika s preporučenim doziranjem CERA iznosio 19 bolesnika (7 bolesnika od 100 do 110 g/L, 12 bolesnika od 110 do 120 g/L), a u skupini s alternativnim dozira-



Sl. 3. Vrijednosti hemoglobina tijekom istraživanja



Sl. 4. Doze metokspolietilenglikol-epoetin beta (CERA) tijekom istraživanja



Sl. 5. Ukupna doza metokspolietilenglikol-epoetin beta (CERA) primijenjene tijekom istraživanja

njem iznosio 16 bolesnika (4 bolesnika od 100 do 110 g/L, 12 bolesnika od 110 do 120 g/L).

U skupini s preporučenim doziranjem 56% bolesnika postiglo je vrijednosti hemoglobina od 100 do 120 g/L dok je uski raspon vrijednosti od 110 do 120 g/L imalo 28% svih bolesnika. Stabilne vrijednosti Hb u toj skupini ispitanika imalo je 66% svih bolesnika.

U skupini ispitanika koji su konvertirani koristeći alternativnu dozu CERA 63% bolesnika postiglo je ciljane vrijednosti hemoglobina od 100 do 120 g/L, dok je 30 % bolesnika postiglo vrijednosti od 110 do 120 g/L. U ovoj skupini ispitanika >70% bolesnika održavalo je

stabilne vrijednosti Hb s manjim brojem epizoda varijabilnosti.

Prosječne vrijednosti Hb tijekom ispitivanja u obje skupine prikazuje sl. 3.

Drugi parametar koji je praćen tijekom ispitivanja bila je promjena doze metokspolietilenglikol-epoetina beta (CERA) tijekom samog ispitivanja (razlika doziranja u 2 mjesecnim intervalima). U skupini s preporučenim doziranjem primjetan je bio trend smanjivanja prosječne doze CERA, dok je isti trend praćen i u skupini bolesnika koji su dobivali alternativne doze konverzije do desetog mjeseca treće faze ispitivanja s

blažim porastom u dvanaestom mjesecu ispitivanja. Prosječne vrijednosti doza CERA tijekom studije prikazuje sl. 4.

Na sl. 5 su prikazane ukupne doze CERA koje su bolesnici primili tijekom ispitivanja. Doze primijenjene u skupini koja je konvertirana koristeći preporučene doze konverzije ukupno su iznosile 26890 mcg. U skupini s alternativnim dozama konverzije primijenjene su ukupne doze 29305 mcg, statistički neznačajno veće ($P=0,759$).

RASPRAVA

Anemija je česta komplikacija kroničnog bubrežnog zatajenja i, unatoč napretku u liječenju koje je započelo uporabom kratkodjelujućih, a zatim i dugodjelujućih LSE, moguć je daljnji napredak u postizanju i održavanju ciljnih vrijednosti Hb u rastućoj populaciji bolesnika koji se liječe metodama NBF. Brojna su istraživanja pokazala nedvojbenu učinkovitost LSE u bolesnika s anemijom u kroničnoj bubrežnoj bolesti (11,12). Ovo ispitivanje je pokazalo da je liječenje bubrežne anemije metoksiglietilenglikol-epoetinom beta primijenjenog jednom mjesečno u učinkovito u postizanju i održavanju vrijednosti Hb, neovisno o različitom načinu doziranja. Iako su u ovo istraživanje uključeni bolesnici koji su prethodno liječeni nekim od kratkodjelujućih LSE, a čije su vrijednosti Hb bile unutar preporučenih vrijednosti, cilj je bio održati navedene vrijednosti nakon konverzije preporučenim i alternativnim dozama primijenjenim jednom mjesečno. Učinkovitost prijelaza kratkodjelujućih LSE u dugodjelujuće također je već istražena u drugim studijama (13,14). Tijekom razdoblja održavanja vrijednosti hemoglobina bile su stabilne u više od 2/3 bolesnika unutar obje skupine (promjene vrijednosti manje od 10 g/L). Stabilnost Hb u suglasju je s rezultatima drugih autora (15,16). U ovom je istraživanju uočen manji broj epizoda varijabilnosti Hb u skupini s alternativnim doziranjem CERA. Značenje varijabilnosti Hb i dalje je predmet brojnih rasprava, ali je nedvojbeno da odstupanja veća od 20 g/L u uzastopnim mjeranjima djeluju štetno (17). Potreba za transfuzijama krvnih pripravaka ili promjenama izabranog LSE bila je veća u skupini koja je dobivala preporučene doze CERA (11% ispitanika naspram 5,5% u skupini s alternativnim doziranjem). Suvremene preporuke o potrebi izbjegavanja transfuzija krvi su nedvojbene, ali najnovije preporuke radne skupine KDIGO ističu da je u pojedinim skupina bolesnika potrebno razmotriti potencijalne koristi i štetnosti primjene LSE ili krvnih pripravaka koji u određenim okolnostima (maligne bolesti, preboljela cerebrovaskularna bolest) trebaju

biti primijenjeni, osobito u simptomatskih bolesnika (18).

Kako bi se postigao optimalni terapijski učinak u obje je skupine bolesnika redovito primjenjivana supstitucijska terapija željezom, a koja je neophodna prema svim preporukama za liječenje anemije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti, vodeći računa o razinama saturacije transferina i feritina (18).

Postignute vrijednosti hemoglobina uporabom metoksiglietilenglikol-epoetinom beta u naših ispitanika su bile vrlo slične vrijednostima navedenim u ranije provedenim velikim ispitivanjima STRIATA (engl. *Stabilizing haemoglobin Targets in dialysis following IV CERA Treatment of Anaemia*) i PATRONUS (engl. *comPARator sTudy of CERA and darbepOetin alfa in patients Undergoing dialySis*) (19,20).

ZAKLJUČAK

Rezultati istraživanja potvrdili su kako se bolesnici koji se liječe postupcima hemodijalize mogu uspješno konvertirati s kratkodjelujućih LSE na jednomjesečnu primjenu CERA. Preporučenim i alternativnim doziranjem postižu i održavaju ciljne vrijednosti hemoglobina. Rezultati su potvrdili potrebu individualnog pristupa u liječenju anemije bolesnika koji boluju od završnog stupnja kroničnog bubrežnog zatajenja čime je moguće smanjiti i nepoželjnu varijabilnost hemoglobina.

LITERATURA

1. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S i sur. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 803-12.
2. NKF-DOQI AnemiaWork Group. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for anemia of chronic kidney disease: up-date 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(Suppl. 1): S182-238.
3. Levin A, Thompson CR, Ethier J i sur. Left ventricular mass index in creas ein early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 125-34.
4. Lau JH, Gangji AS, Rabbat CG, Brimble KS. Impact of haemoglobin and erythropoietin dose changes on mortality: a secondary analysis of results from a randomized anaemia management trial *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 4002-9.
5. Rossert J, Froissart M. Role of anemia in progression of chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2006; 26: 283-9.
6. Astor BC, Munter P, Levin A i sur. Association of kidney function with anaemia. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1401-8.

7. 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.
8. Jacobs C, Horl WH, Macdougall IC i sur. European Best Practice guidelines 9-13: Anaemia management, *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 4): 33-42.
9. Carrera F, Lok CE, de Francisco A i sur. Maintenance treatment of renal anaemia in haemodialysis patients with methoxypolyethyleneglycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial; *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 4009-17.
10. 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. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 989-1002.
11. Singh AK, Szczech L, Tang KL i sur. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 85-98.
12. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC i sur. Meta-analysis: erythropoiesis stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010; 153: 23-33.
13. Gobin J, Cernii A, McLean R i sur. Conversion from epoetin alfa to darbepoetin alfa for management of anaemia in a community chronic kidney disease centre: a retrospective cohort study. *Clin Drug Investig* 2011; 31:113-120.
14. Tolman C, Richardson D, Bartlett C i sur. Structured conversion from thrice weekly to weekly erythropoietic regimens using a computerized decision-support system: a randomized clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1463-70.
15. Weinreich T, Leistikow F, Hartmann HG, Vollgraf G, Dellanna F; SESAM Study Group. Monthly continuous erythropoietin receptor activator treatment maintains stable hemoglobin levels in routine clinical management of hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2012; 1: 11-9.
16. Sulowicz W, Locatelli F, Ryckelynck JP i sur. PROTOS Study Investigators. Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 637-46.
17. Yang W, Israni RK, Brunelli SM, i sur. Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3164-70.
18. KidneyDisease: Improving Global Outcomes (KDIGO) AnemiaWork Group. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012; Suppl 2: 279-335.
19. Canaud B, Mingardi G, Braun J i sur. Intravenous CERA maintain stable hemoglobin levels in patients on dialysis previously treated with darbepoetin alfa: results from STRIATA, a randomized phase III study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3654-61.
20. Carrera F, Lok CE, de Francisco A i sur. Maintenance treatment of renal anaemia in haemodialysis patients with methoxypolyethyleneglycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 4009-17.

S U M M A R Y

OPATIJA STUDY: OBSERVATION OF HEMODIALYSIS PATIENTS AND TITRATION OF CERA DOSE JUST SWITCHED FROM ANOTHER ERYTHROPOIESIS STIMULATING AGENT

I. JELIĆ, V. LOVČIĆ¹, I. KURTOVIĆ¹, M. JOSIPOVIĆ², Ž. HAVRANEK², L. KOSTIĆ² and S. RAČKI

Department of Nephrology and Dialysis, Rijeka University Hospital Center, Rijeka,

¹Bjelovar General Hospital, Bjelovar and ²School of Medicine, University of Rijeka, Rijeka, Croatia

Introduction: Anemia is a well-documented consequence of chronic kidney disease, its frequency increases with the progression of renal failure and occurs in up to 95% of patients with end stage renal disease (ESRD). Erythropoietin stimulating agents (ESAs) have become the standard of care in the treatment of renal anemia. The use of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta, continuous erythropoietin receptor activator, represents an important benefit in clinical practice.

Aim: The aim of the OPATIJA study was to compare the efficacy and safety of maintaining hemoglobin levels in dialysis patients and to assess its variability in a parallel-group design. Patients were randomly assigned to receive methoxy polyethylene glycol-epoetin beta once monthly in "normal" dose conversion according to the label of record or "low" or "alternative" dose conversion widely spread according to previous ESA doses.

Subjects and Methods: A total of 79 patients were included in the study. The patients who had undergone continuous maintenance intravenous ESA therapy were divided into two parallel groups: group 1 including 36 patients directly switched to CERA according to the manufacturer recommended dosage; and group 2 including 43 patients that were switched by using "low" or "alternative" dose conversion widely spread according to previous ESA doses. During the 18-month period, each patient's anemia parameters, i.e. hemoglobin level, serum iron concentration, TSAT and ferritin, were monitored at intervals not longer than two months. According to hemoglobin levels, the dosage of CERA was adjusted if needed along with iron supplementation.

Results: At the end of the study, the two groups consisted of 51 patients: 26 of those treated with the recommended dose of CERA and 25 treated with the alternative dose. In the normal conversion group, the mean hemoglobin level during the course of the study was 104.41 g/L with the mean monthly dose of 104.33 mcg CERA. In the alternative conversion group, the mean hemoglobin level during the course of the study was 105.33 g/L with the mean monthly dose of 113.08 mcg CERA. In the alternative conversion group, 33% of patients had Hb levels in the tight recommended range of 110-120 g/L. In 30% of patients, Hb levels were 100-110 g/L, in 29% less than 100 g/L, and in 8% more than 120 g/L. The mean Hb levels at the beginning and the end of the study did not differ significantly, except for the patient group with Hb levels >120 g/L, where 7% of patients with recommended dosing and none of the patients from the alternative dosing group had such levels (P=0.017). Hemoglobin variability higher than 10 and 20 g/L was recorded in both groups, but less frequently in the alternative CERA dosing group.

Conclusion: Both treatments with the recommended and alternative conversion dosing achieved and maintained target hemoglobin level. Study results confirmed the need of individualized approach in the treatment of anemia in ESRD patients receiving hemodialysis, resulting in less potentially harmful hemoglobin variability.

Key words: anemia, CERA, hemoglobin, chronic kidney failure

POVEZANOST DOBI I ARTERIJSKE HIPERTENZIJE U BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI

DAVOR MARINAC¹, JOSIPA JOSIPOVIĆ² i DRAŠKO PAVLOVIĆ^{1,2}

¹Neuropsihijatrijska bolnica "Dr. Ivan Barbot" i ²Zavod za nefrologiju i dijalizu,
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Zagreb, Hrvatska

Hipertenzija je uobičajena u starijoj dobi zahvaćajući 60-70% te populacije. Među bolesnicima na redovitoj hemodijalizi ovi su postotci još veći. Izolirana sistolička hipertenzija - ISH ($\geq 140/ < 90$ mm Hg) je najčešći podtip hipertenzije u starijoj populaciji. Cilj ove presječne studije je istražiti promjene karakteristika krvnog tlaka po dobi te utvrditi važnost volumnog opterećenja (mjenog kao interdijalitički prirast tjelesne težine) u razvoju ISH. U studiju je konačno uključeno 687 bolesnika. Bolesnici su podijeljeni u 4 skupine prema krvnom tlaku: normotenzivni, bolesnici sa sistoličko-dijastoličkom, izoliranom sistoličkom i izoliranom dijastoličkom hipertenzijom; te u 5 dobnih skupina: <50, 50-59, 60-69, 70-79 i 80+. Krvni tlak nije zadovoljavajuće kontroliran. S porastom dobi ISH postaje predominantni tip na račun sistoličko-dijastoličke hipertenzije. Skupine starije od 60 godina imale su 1,875 (95%CI=1,064-3,305; p=0,030), 1,981 (95%CI=1,116-3,519; p=0,020), odnosno 3,963 (95%CI=1,667-9,421; p=0,002) puta veći rizik za ISH. Dijabetičari su imali 1,833 (95%CI=1,106-3,039; p=0,019) puta veći rizik za ISH. Porast tjelesne težine za više od 3% između dva postupka hemodijalize imao je 1,543 (95%CI=1,074-2,217 p=0,019) puta veći rizik za ISH. Kod SDH takve povezanosti nismo pronašli (OR=1,225; 95%CI=0,819-1,832; p=0,323). Za zadovoljavajuću kontrolu krvnog tlaka potrebni su različiti pristupi. Volumno opterećenje je jedan od patofizioloških faktora u bolesnika s terminalnom bubrežnom bolešću. Ograničenje unosa soli i tekućine moglo bi biti korisnije bolesnicima sa ISH nego onima s SDH.

Ključne riječi: hipertenzija, izolirana sistolička hipertenzija, hemodijaliza, dob

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Draško Pavlović, dr. med.
Zavod za nefrologiju i dijalizu
KBC "Sestre milosrdnice"
Vinogradska c. 29
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 01 3787526; faks: 01 3787563
E pošta: drasko.pavlovic@kbcsm.hr

U istraživanju su aktivno sudjelovali: D. Germin-Petrović, Umag; †B. Heinrich, Koprivnica; I. Bogadi, Varaždin; R. Ladavac, Pula; D. Mihaljević, M. Jakić, Osijek; P. Petrić Požega; B. Iskra, Virovitica; V. Lovčić, J. Vujić, Bjelovar; V. Čorić-Martinović, Vinkovci; Z. Ivanković, Čakovac; B. Kudumija, S. Dits, †K. Čala, Zagreb

UVOD

Arterijska hipertenzija je vodeći zdravstveni problem u svijetu. Poznato je da je prevalencija hipertenzije u općoj populaciji velika i povećava se s porastom životne dobi te u skupini bolesnika starijih od 60 godina zahvaća 60-70% populacije (1). U toj dobnj skupini izolirana sistolička hipertenzija (ISH), definirana kao sistolički arterijski tlak (SAT) veći ili jednak 140 mm Hg uz normalan dijastolički tlak (DAT), tj. manji od 90 mm Hg, je prevladavajući oblik hipertenzije (2, 3). Povišenje SAT-a, u odnosu na DAT, je prepoznat kao važan rizični faktor nastanka svih kardiovaskularnih bolesti kao i kronične bubrežne bolesti (4), tj. ISH-a je povezana sa 2-4 puta većim rizikom za bubrežnu disfunkciju, hipertrofiju lijeve klijetke, infarkt miokar-

da, smrtnost zbog kardiovaskularnih uzroka i moždani udar (5,6). Starenje, kao neovisni rizični faktor, povezano je s procesima koji vode do povećanja krutosti arterijske stijenke, u prvom redu centralnih arterija s posljedičnim povećanjem pulsog tlaka koji se prenosi na periferiju uzrokujući čitav spektar mikrovaskularnih oštećenja koji su učestali u toj starijoj populaciji. Gubitak elastičnosti stijenke arterija posebno je izražen u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega (KBB) već u najranijim stadijima bolesti, multifaktorske je geneze (nisu još u potpunosti poznati svi patofiziološki mehanizmi), a ima izraženi učinak na progresiju bubrežne bolesti kao i na ukupno preživljavanje tih bolesnika (7). Prevalencija hipertenzije u bolesnika na hemodijalizi (HD) je često iznad 80-90% (8,9). Važnost ovog problema leži u činjenici da je hipertenzija jedan

od najvažnijih rizičnih faktora koji može biti, ali nažalost, često nije dovoljno kontroliran.

Cilj ove presječne studije je istražiti promjene karakteristika krvnog tlaka po dobi te utvrditi važnost volumnog opterećenja (mjenog kao interdijalitički prirast tjelesne težine) u razvoju ISH u bolesnika na kroničnom programu hemodijalize.

METODE I ISPITANICI

Prikupljeni su podatci 715 bolesnika; 28 ih je isključeno zbog nepotpunosti esencijalnih podataka o arterijskom tlaku. U konačnu analizu uključeno je 687 bolesnika a podijeljeni su u 5 dobnih skupina: skupina I <50 godina, skupina II 50-59 godina, skupina III 60-69 godina, skupina IV 70-79 godina, skupina V 80 i više godina. Pojedini bolesnici su isključivani pojedinačno po različitim analizama u slučaju nedostatka podataka ("pairwise").

Krvni tlak je mjereno ručno živinim sfingomanometrom prije i nakon postupka hemodijalize na ruci bez aktivne arteriovenske fistule. Mjerenja su provodili educirani članovi osoblja, tj. medicinske sestre centra za dijalizu. Tjelesna težina je mjerena na kućnoj vagi. Podatci o dobi, trajanju dijalize u mjesecima, uporaba lijekova izraženo kao broj različitih antihipertenziva sakupljeni iz medicinske dokumentacije (tablica 1). Ostale varijable su izračunate iz prethodnih, uključujući i postotak uklonjene tjelesne težine tijekom hemodijalize kao mjera interdijalitičkog prirasta tjelesne težine (*InterDialytic Weight Gain* - IDWG). Bolesnici su podijeljeni u 4 skupine prema podtipu hipertenzije: normotenzivni (<140/<90 mm Hg), bolesnici sa sistoličko-dijastoličkom (SDH $\geq 140 / > 90$ mm Hg), izoliranom sistoličkom (ISH $\geq 140 / < 90$ mm Hg) i izoliranom dijastoličkom hipertenzijom (IDH <140/>90 mm Hg).

Za testiranje razlika između srednjih vrijednosti Studentov t-test je korišten nakon testiranja normaliteta sa Shapiro-Wilkovim testom, kao i ANOVA kod usporedbe više od 2 skupine (*post hoc* analiza s Turkey HSD, ako je pretpostavljena jednaka varijanca, odnosno Games Howell u drugom slučaju). U slučaju da nisu zadovoljeni preduvjeti za ANOVA analizu varijance korišten je Kruskal-Wallisov test. Za kategorijske varijable korišten je hi-kvadrat test. Za procjenu važnosti prediktora za ISH uporabljena je binarna logistička regresija. Nezavisne varijable bile su dob, spol, trajanje HD u mjesecima, korištenje antihipertenziva, dijabetes i IDWG. Trajanje HD je podijeljeno kvartilno, a IDWG u 2 skupine s graničnom vrijednosti od 3%. Razina statističke značajnosti postavljena je u svim analizama na 0,05. Za statističku analizu korišten je IBM SPSS.

Tablica 1.

Demografske karakteristike naših bolesnika

N=687		
m/Ž	376(54,7%)	311(45,3%)
	Sr.vrijednost	SD
Dob	63,13	12,83
Tjelesna težina	70,41	15,32
HD trajanje (mj.)	55,76	61,78
IDWG (kg)	2,08	1,27
IDWG (%)	2,99	1,80
ITM	26,10	5,23
SAT prije HD	141,13	20,55
DAT prije HD	80,50	9,34
SAT poslije HD	131,43	19,22
DAT poslije HD	76,69	9,52
TP prije HD	60,58	16,45
TP poslije HD	54,57	15,38
MAP prije HD	100,74	11,73
MAP poslije HD	94,88	11,74
Broj antihipertenziva	1,79	1,24
	N	%
Nepoznato	208	30,3%
Hipertenzija		
Dijabetes		
Glomerulonefritis		
Policistična bubr.bolest		
Kronični pijelonefritis		
Ostalo		
	83	12,1%
	101	14,7%
	83	12,1%
	48	7,0%
	77	11,2%
	87	12,7%

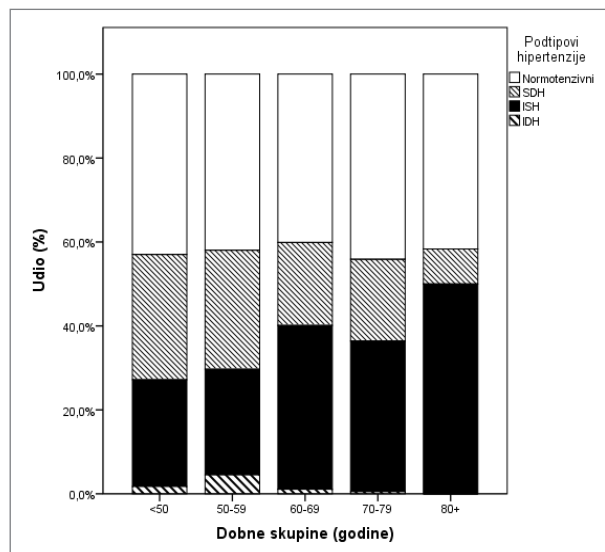
REZULTATI

Muškog spola bilo je 376 bolesnika, a 311 ženskog, sa srednjom dobi od 63,13 godina. Prosječna težina iznosila je 70,14 kg. Etiologija bubrežne bolesti bila je dijabetes (14,7%), hipertenzija (12,1%), glomerulonefritis (12,1%), kronični pijelonefritis (11,2%), policistična bubrežna bolest (7,0%), ostalo (12,7%) i nepoznato (30,3%). Bolesnici s glomerulonefritisom bili su statistički značajno mlađi od ostalih bolesnika (ANOVA $p < 0,001$).

Demografske i ostale osobitosti uzorka prikazane su u tablicama 1, 2 i 4. Muškarci su bili češće zastupljeni u mlađim dobnim skupinama. Tjelesna težina bila je statistički značajno veća u skupinama II i III u usporedbi sa skupinama IV i V ($p < 0,05$). IDWG u postotcima bio je značajno niži u skupini V uspoređujući sa skupinama I i II ($p = 0,002$), a apsolutni u kilogramima uspoređujući sa svim ostalim skupinama. Bolesnici u skupini

ni IV koristili su značajno manje lijekova u odnosu na skupine II i III, 1,55 po bolesniku prema 1,95 odnosno 1,94. Nije bilo statistički značajne razlike u udjelu dijabetičara i učestalosti korištenja pojedinačnih skupina antihipertenzivnih lijekova među skupinama. Najčešće propisivana skupina lijekova bili blokatori kalcijevih kanala kod 49,5%, praćeno beta blokatorima (34,1%), ACE inhibitorima (27,9%), diureticima petlje (25,3%), AR blokatorima (19,7%), centralnim antihipertenzivima (15,4%), alfa blokatorima (6,7%).

Nije postojala statistički značajna razlika udjela normotenzivnih, dobro kontroliranih bolesnika među dobnim skupinama s rasponom od 40,1% do 44,1%. S porastom dobi bilježi se pad udjela bolesnika sa SDH (29,8%, 28,4%, 19,8%, 19,5%, 8,3%. ; $\chi^2=12,438$, $df=4$, $p=0,014$) i porast udjela onih sa ISH (25,4%, 25,2%, 39,0%, 35,9%, 50,0%; $\chi^2=15,670$, $df=4$, $p=0,003$). Nije bilo značajne razlike u prevalenciji IDH (sl. 1).

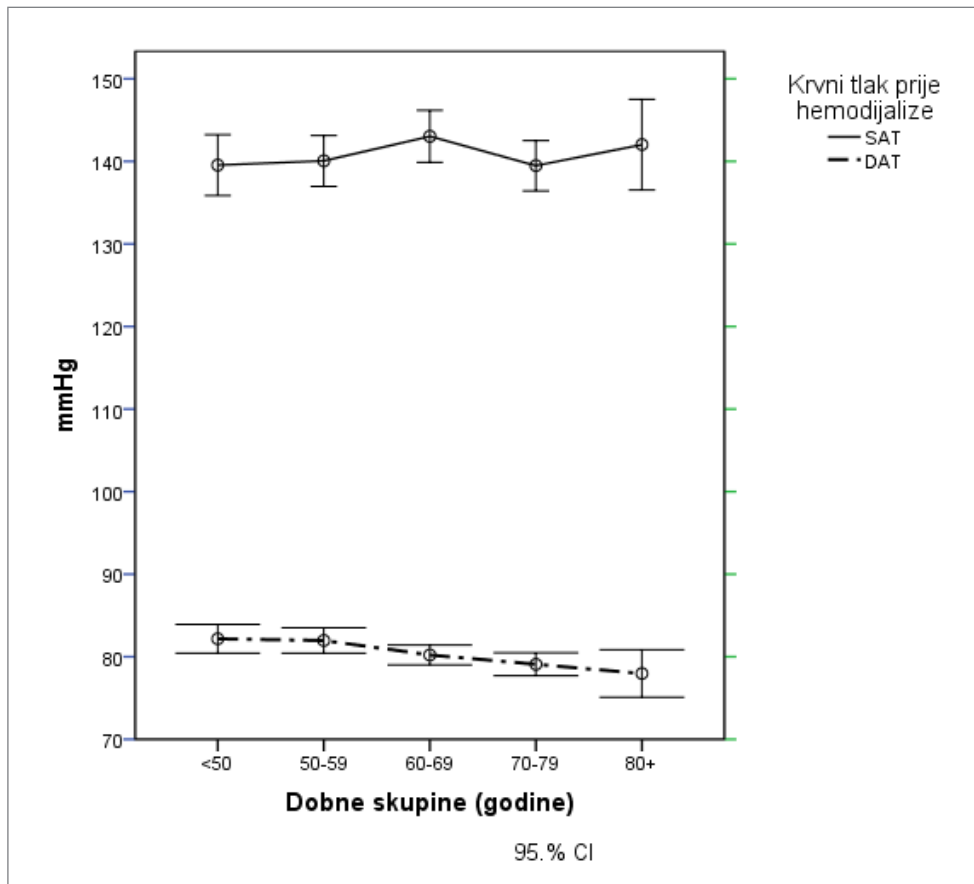


Sl. 1. Prevalencija podtipova hipertenzije po dobi

Tablica 2.
 Usporedba dobnih skupina

	Karakteristike dobnih skupina										
	Skupina I		Skupina II		Skupina III		Skupina IV		Skupina V		
	<50		50-59		60-69		70-79		80+		
N	114(16,6%)		155(22,6%)		187(27,2%)		195(28,4%)		36(5,2%)		N=687
Muškarci (%)	67,5%		56,1%		58,8%		45,6%		36,1%		p<0,001
Dijabetes (%)	7,9%		14,8%		19,8%		13,8%		13,9%		NS
Antihipertenzivi	82,5%		85,8%		86,6%		78,5%		77,8%		NS
ACEI	27,2%		29%		30,5%		27,2%		16,7%		NS
ARB	21,1%		21,9%		20,3%		15,9%		22,2%		NS
β blokatori	31,5%		41,3%		34,2%		29,7%		22,2%		NS
α blokatori	4,4%		7,7%		7%		6,2%		11,1%		NS
Blokatori Ca kanala	50%		50,3%		56,7%		43,6%		38,9%		NS
Diuretici	20,2%		23,2%		30,5%		23,6%		33,3%		NS
Centralni	10,5%		11,6%		7,5%		4,1%		8,3%		NS
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Tjelesna težina	69,72	20,31	74,094,5	15,47	72,374,5	13,44	67,112,3	13,02	64,442,3	11,66	p<0,05
HD trajanje (mj.)	70,18	81,27	57,44	65,01	51,88	55,30	51,24	52,72	46,57	45,52	NS
IDWG (kg)	2,265	1,29	2,335	1,40	2,095	1,25	1,895	1,18	1,411,2,3,4	,81	p<0,05
IDWG (%)	3,275	1,80	3,265	2,00	2,89	1,69	2,85	1,77	2,191,2	1,24	p=0,002
ITM	24,492	6,29	27,141	5,53	26,71	4,85	25,87	4,67	24,50	3,65	p=0,002
SAT prije HD	140,85	19,73	140,40	19,65	142,93	21,95	139,93	21,07	141,85	16,32	NS
DAT prije HD	82,184	9,43	81,974	9,68	80,22	8,31	79,091,2	9,83	77,97	8,50	p=0,05, p=0,052
SAT poslije HD	128,94	18,70	131,31	20,01	134,29	19,25	129,91	18,57	133,14	19,76	NS
DAT poslije HD	77,74	10,01	77,20	9,41	77,08	8,47	75,64	10,11	74,75	9,98	NS
TP prije HD	58,56	15,12	58,60	14,89	62,71	18,24	60,64	16,46	63,71	15,75	NS
TP poslije HD	51,203	13,22	54,11	14,45	56,591	18,27	54,27	13,79	58,39	15,85	p=0,026
MAP prije HD	101,81	11,81	101,34	11,93	101,13	11,55	99,51	12,11	99,38	9,13	NS
MAP poslije HD	94,80	12,02	95,24	12,09	95,94	11,10	93,73	11,87	94,21	11,86	NS
Broj antihipertenziva	1,78	1,29	1,954	1,33	1,944	1,18	1,552,3	1,17	1,56	1,21	p=0,025, p=0,019

Brojkama su naznačene statistički značajne razlike.



Sl. 2. SAT i DAT kao funkcija dobi

Među kvartilnim skupinama trajanja HD u mjesecima (Q1=14, M=39 i Q3=67 mjeseci) nije bilo razlika u prevalenciji ISH kao ni onda kada je granična vrijednost postavljena na 120 mjeseci.

Prosječni SAT prije HD bio je uglavnom ujednačen u svim dobnim skupinama, i prije i nakon postupka HD (najniži 139,93 mm Hg u skupini IV, a najviši 142,93 mm Hg u skupini III). Kod 70-godišnjaka DAT je bio statistički značajno niži u odnosu na mlađe dobne skupine (iako granično nesignifikantno; $p=0,052$) iznoseći 79,09 mm Hg (SD 9,83; SE 0,70) u odnosu na 82,2 mm Hg (SD 9,43; SE 0,883) i 81,97 mm Hg (SD 9,68; SE 0,78). (tablica 2, sl. 2).

Razlika tlaka pulsa prije HD nije dosegla razinu statističke značajnosti, ali mjereno nakon HD skupina I je imala statistički značajno niži tlak pulsa nego skupina III (51,2 i 56,7 mm Hg).

Logističkom regresijskom analizom pokušali smo utvrditi utjecaj nezavisnih varijabli na pojavnost ISH. ISH je bila dihotomna zavisna varijabla (1=ISH, 0=bez ISH). Nezavisne varijable su spol (M=1, Ž=0), dob, dijabetes (1=da, 0=ne), IDWG u postotcima (<3%=0; >3%=1), antihipertenzivna terapija (1=da, 0=ne), i tra-

janje nadomjesne terapije u mjesecima (tablice 3 i 4). Spol, dob, dijabetes, uporaba antihipertenziva i IDWG >3% su prepoznati kao statistički značajni prediktori za ISH. Skupine starije od 60 godina imale su 1,875 (95%CI=1,064-3,305; $p=0,030$), 1,981 (95%CI=1,116-3,519; $p=0,020$), odnosno 3,963 (95%CI=1,667-9,421; $p=0,002$) puta veći rizik za ISH. Dijabetičari su imali 1,833 (95%CI=1,106-3,039; $p=0,019$) puta veći rizik za ISH. Porast tjelesne težine za više od 3% između dva postupka hemodijalize bio je 1,543 (95%CI=1,074-2,217 $p=0,019$) puta veći rizik za ISH. Nagelkerke r^2 iznosio je 0,113 (tablica 5).

Tablica 3.

Antihipertenzivi (broj i udio populacije kojem je propisan barem jedan lijek iz skupine)

	N	%
Blokatori Ca kanala	340	49,5%
ACEI	192	27,9%
ARB	135	19,7%
Beta blokatori	234	34,1%
Alfa blokatori	46	6,7%
Centralni	106	15,4%
Diuretici	174	25,3%

Tablica 4.
 Logistička regresija - karakteristike

	0 (Normotenzivni,SDH,IDH)		1 (ISH)		p
	Sr.vrijednost	SD	Sr.vrijednost	SD	
Muškarci (%)	54,4%		55,5%		NS
Dob	61,92	13,29	65,63	11,49	0,001
HD trajanje (mj)	58,77	62,42	49,72	60,17	0,013
IDWG (%)	2,92	1,86	3,14	1,66	NS
ITM	26,12	5,31	26,05	5,10	NS
SAT prije HD	135,01	21,29	152,14	13,30	<0,001
DAT prije HD	81,22	10,86	79,07	4,80	0,004
SAT poslije HD	128,41	19,82	137,45	16,41	<0,001
DAT poslije HD	76,75	10,26	76,55	7,84	NS
Broj antihipertenziva	1,69	1,26	1,98	1,18	0,002
TP prije HD	54,10	13,86	72,90	13,74	<0,001
TP poslije HD	51,41	14,97	60,90	14,23	<0,001
MAP prije HD	99,30	13,68	103,48	5,68	<0,001
MAP poslije HD	93,89	12,69	96,85	9,27	<0,001

Tablica 5.
 Logistička regresija - model

	OR	95% CI	
Muški spol			NS
Dob			
Skupina I (<50)	1.0		
Skupina II (50-59)	0,936	0,505-1,736	NS
Skupina III (60-69)	1,875	1,064-3,305	p=0,030
Skupina IV (70-79)	1,981	1,116-3,519	p=0,020
Skupina V (≥80)	3,963	1,667-9,421	p=0,002
HD trajanje (mj.)			
≤14			
15-37			NS
38-69			NS
≥70			NS
IDWG (%)			
<3%	1.0		
≥3%	1,543	1,074-2,217	p=0,019
Dijabetes	1,833	1,106-3,039	p=0,019
Antihipertenziv	2,731	1,477-5,051	p=0,001

H-L goodness of fit: $\chi^2=9,893$; $df=8$; $p=0,273$.
 C-statistika=0,663 (0,618-0,708)

RASPRAVA

Ovom studijom pokazali smo da je arterijska hipertenzija slabo kontrolirana u bolesnika na kroničnom programu hemodijalize. Također, dokazano je da se povećanje prevalencije ISH s dobi događa u bolesnika na hemodijalizi kao i u općoj populaciji. SAT je bio uglavnom ujednačen u svim dobnim skupinama, visok čak i u najmlađoj skupini, dok je DAT opadao. Toj pojavi pridonosi mnoštvo čimbenika. Bolesnici s KBB su vrlo podložni štetnim učincima soli u prehrani bu-

dući da je kod njih smanjena ili potpuno izgubljena sposobnost ekskrecije natrija iz organizma. Retencija natrija u organizmu praćena je pojačanim osjećajem žeđi što dovodi do povećanog prirasta težine između dva postupka dijalize, a to doprinosi volumnom opterećenju i jedan je od vodećih čimbenika koji, u bolesnika s KBB doprinosi povišenju krvnog tlaka. Također, postoje mnogobrojni dokazi o trofičkim učincima opterećenja soli, čak neovisno o volumnom opterećenju, u obliku hipertrofije lijeve klijetke, strukturnim i funkcionalnim promjenama velikih arterija (10). Nekontrahirani tlak, kako je već dokazano u Framinghamskoj studiji, propagira proces ateroskleroze, stvarajući time začarani krug (11). S druge strane, dokazano je da ograničenje soli u prehrani povećava popustljivost arterijske stijenke (12). Također, hiperfosfatemija, u sklopu poremećaja mineralnog metabolizma, a koji se javlja vrlo rano u KBB, povezana je s pojačanim odlaganjem minerala u stijenku krvnih žila i važan je čimbenik u nastanku ISH (13). Postoji sve više dokaza o povezanosti insuficijencije vitamina D i arterijske hipertenzije u bolesnika s KBB (14). Anemija koja se javlja u sklopu KBB također doprinosi nastanku hipertenzije. Mlađi bolesnici su pri tome posebno rizični zbog dugotrajne, tj. cijeloživotne izloženosti. Razina kontrole krvnog tlaka (udio normotenzivnih bolesnika) bila je prilično ujednačena unatoč intenzivnijoj antihipertenzivnoj terapiji u mlađim dobnim skupinama. Porast prevalencije ISH zbilo se uglavnom na račun smanjenja prevalencije SDH. Rezultati naznačuju da bi ISH mogla biti samo nastavak patofiziološkog procesa koji je doveo i do SDH. Međutim, nijedan bolesnik u ovoj studiji nije praćen longitudinalno niti je ISH prospektivno praćena što ograničava mogućnost donošenja zaključaka o uzroku i posljedici. Cheng i sur. su pokazali povezanost prevalencije ISH s višim stadijima KBB

(15). Iako su bili uključeni samo bolesnici u završnom stadiju bubrežne bolesti ipak naša studija nije pokazala povezanost trajanja HD i prevalencije ISH, nego samo životne dobi.

Iako je IDWG izražen u kilogramima i postotno bio značajno niži u starijim dobnim skupinama, u logističkoj regresijskoj analizi IDWG veći od 3% prepoznat je kao pozitivni prediktor za ISH. Kada smo isti model primijenili na SDH (1=SDH, 0=ostalo) IDWG veći od 3% nije prepoznat kao statistički značajan prediktor za SDH (OR=1,225; 95%CI=0,819-1,832; p=0,323; podatci nisu prikazani). To može djelomično biti uvjetovano problemima povezanim s "compliance" u starijih uopće, što osim teškoća u pridržavanju pravila prehrane bolesnika s KBB može značiti i slabiju disciplinu pri uzimanju redovite medikamentne terapije. Postoji mogućnost da bi prilagodba prehrane, posebice ograničenja unosa soli, mogla donijeti više koristi bolesnicima s ISH negoli onima sa SDH. Bez obzira, edukaciju o pravilnoj prehrani uz prilagodbu prehrane trebalo bi poticati u svih bolesnika na hemodijalizi.

Nedostaci ove studije su široki isključni kriteriji i presječni karakter. Mjerenje krvnog tlaka neposredno prije i nakon hemodijalize, metoda korištena u ovoj studiji, neprecizno korelira s kontinuiranim mjerenjem arterijskog tlaka (KMAT) (16). Ipak je ova metoda široko u uporabi u svakodnevnom kliničkom okruženju zbog svoje jednostavnosti i dostupnosti. Možda bi u bolesnika s loše reguliranim arterijskim tlakom trebalo savjetovati i kućno mjerenje tlaka ili KMAT. U procjeni uporabe antihipertenzivnih lijekova samo je ukupni broj lijekova korišten umjesto standardizirane definirane dnevne doze (DDD). Iako su demografske razlike među skupinama bile uglavnom neznačajne, glomerulonefritis je bio nešto učestaliji uzrok bubrežne insuficijencije u mlađoj dobi što je bolest u sklopu koje periferne arterije nisu tako često i ozbiljno patološki promijenjene kao u dijabetesu ili samoj arterijskoj hipertenziji.

ZAKLJUČAK

Bolesnici na hemodijalizi izloženi su mnogobrojnim rizičnim faktorima kardiovaskularnih bolesti koje su glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta tih bolesnika. Jedan od glavnih i potencijalno promjenjivih faktora jest arterijska hipertenzija koja je u tih bolesnika multifaktorska i nažalost još uvijek slabo kontrolirana unatoč već dobro poznatim patofiziološkim mehanizmima i dostupnim sredstvima. Spektar različitih pristupa potrebno je istodobno primijeniti da bi se on ipak postigao, u prvom redu poticanjem osnovnih higijensko-dijetetskih mjera, tradicionalnom antihipertenzivnom

terapijom uz liječenje svih komplikacija KBB koje doprinose pogoršanju hipertenzije, te prilagođavanju nadomjesne terapije. Tome problemu trebaju pristupiti individualiziranim režimom zajedno zdravstveni djelatnici i bolesnici. Potrebne su daljnje studije da bi se utvrdio optimalan odnos različitih terapijskih mogućnosti uvažavajući specifične patofiziološke okolnosti u bolesnika s KBB.

LITERATURA

1. Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP, Carroll M, Yoon S. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 1056-65.
2. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001; 37: 869-74.
3. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A i sur. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1751-62.
4. He J, Whelton PK. Elevated systolic blood pressure as a risk factor for cardiovascular and renal disease. *J Hypertens Suppl* 1999; 17: S7-13.
5. Young JH, Klag MJ, Muntner P, Whyte JL, Pahor M, Coresh J. Blood pressure and decline in kidney function: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2776-82.
6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
7. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-9.
8. Charra B, Jean G, Chazot C i sur. Intensive dialysis and blood pressure control: a review. *Hemodial Int* 2004; 8: 51-60.
9. Pavlovic D, Heinrich B, Germin-Petrovic D, Pavlovic N. Arterial hypertension in patients on long-term haemodialysis. *Lijec Vjesn* 2006; 128: 381-4.
10. De Wardener HE, MacGregor GA. Sodium and blood pressure. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 360-7.
11. Franklin SS, Gustin WT, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, i sur. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 308-15.
12. Gates PE, Tanaka H, Hiatt WR, Seals DR. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. *Hypertension* 2004; 44: 35-41.

13. Huang CX, Plantinga LC, Fink NE, Melamed ML, Coresh J, Powe NR. Phosphate levels and blood pressure in incident hemodialysis patients: a longitudinal study. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15: 321-31.

14. Pavlovic D, Josipovic J, Pavlovic N. Vitamin D and hypertension. *Period Biol* 2011; 133: 299-302.

15. Cheng LT, Gao YL, Gu Y i sur. Stepwise increase in the prevalence of isolated systolic hypertension with the stages of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3895-900.

16. Agarwal R, Peixoto AJ, Santos SF, Zoccali C. Pre- and postdialysis blood pressures are imprecise estimates of interdialytic ambulatory blood pressure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 389-98.

S U M M A R Y

AGE AND ARTERIAL HYPERTENSION IN HEMODIALYSIS PATIENTS

D. MARINAC¹, J. JOSIPOVIĆ² and D. PAVLOVIĆ^{1,2}

¹Dr. Ivan Barbot Neuropsychiatric Hospital, Popovača and ²Department of Nephrology and Dialysis, Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, Croatia

Hypertension is common in the elderly (here defined as people older than 60 years), affecting 60%-70% of this population. In this group, isolated systolic hypertension (ISH), defined as elevated systolic blood pressure (SBP) ≥ 140 mm Hg and normal diastolic blood pressure (DBP) < 90 mm Hg is the predominant subtype of hypertension.

Aim: The aim of this cross-sectional study was to investigate blood pressure differences according to age, especially the prevalence of ISH, in patients with end-stage renal disease (ESRD) undergoing regular maintenance hemodialysis, and to determine the importance of the interdialysis weight gain as a factor contributing to ISH.

Methods: Blood pressure was measured manually using mercury sphygmomanometer prior to and after dialysis procedure. Measurements were performed by educated staff members. Data on patient sex and age, duration of dialysis in total and weekly in hours, diabetic status, number of different antihypertensives used, and interdialysis weight gain were recorded. Patients were classified into four subgroups based on their systolic and diastolic blood pressure: normotensive ($< 140 / < 90$ mm Hg); systolic-diastolic hypertension (SDH; $\geq 140 / \geq 90$ mm Hg); ISH ($\geq 140 / < 90$ mm Hg); and isolated diastolic hypertension (IDH; $< 140 / \geq 90$ mm Hg). A total of 687 patients were included in final analysis and classified into 5 age groups: group 1, ≤ 50 ; group 2, 50-59; group 3, 60-69; group 4, 70-79; and group 5, ≥ 80 . Student's t-test and ANOVA were used for continuous, normally distributed data, and χ^2 -test and Kruskal-Wallis test if otherwise. To identify the influence of IDWG on ISH, binary logistic regression was performed. The $\alpha < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: There were 376 male and 311 female patients, mean age 63.13. In the above age groups, a decrease in the prevalence of SDH by 29.8%, 28.4%, 19.8%, 19.5% and 8.3%. ($\chi^2=12.438$, $df=4$, $p=0.014$) and an increase in the prevalence of ISH by 25.4%, 25.2%, 39.0%, 35.9% and 50.0%, respectively, was recorded ($\chi^2=15.670$, $df=4$, $p=0.003$). There was no significant statistical difference in the prevalence of IDH. Using binary logistic regression, we tried to identify the predictors of ISH. ISH was treated as a dichotomous dependent variable. Independent variables were sex, age, diabetic status, percent of body weight reduction during the process of hemodialysis, antihypertensive therapy and duration of hemodialysis in months. Age, diabetic status, usage of antihypertensive medication and IDWG were identified as significant predictors of ISH. Compared to age group 1, groups 3, 4 and 5 were associated with a 1.875-fold (1.064-3.305; $p=0.030$), 1.981-fold (1.116-3.519; $p=0.020$) and 3.963-fold (1.667-9.421; $p=0.002$) increase in the risk of developing ISH. Diabetic status was associated with a 1.833-fold (1.106-3.039; $p=0.019$) and antihypertensive medication with 2.731-fold (1.477-5.051; $p=0.001$) risk increase. IDWG $> 3\%$ was associated with a 1.543-fold (1.074-2.217 $p=0.019$) risk increase of ISH.

Discussion: This study showed HTN to be still largely uncontrolled in patients undergoing hemodialysis. SBP remained constant in all age groups, even in the youngest, while a decrease in DBP was evident across age groups. A variety of factors contribute to this issue. Volume overload with other metabolic disorders that usually accompany chronic kidney disease (CKD) make these patients incline towards higher BP. Although IDWG in kilograms and percentage was significantly lower in older age groups, in logistic regression analysis IDWG larger than 3% was indicated as a positive predictor of ISH. When the same model was applied to SDH, IDWG $> 3\%$ was not recognized as a statistically significant predictor of SDH (OR=1.225; 95% CI=0.819-1.832; $p=0.323$).

Conclusion: It is possible that dietary modification involving sodium restriction may provide more benefit for patients with ISH than for those with SDH. Nevertheless, dietary modifications need to be encouraged in all patients undergoing hemodialysis.

Key words: hypertension, isolated systolic hypertension, hemodialysis, age

PREVENCIJA I LIJEČENJE HEPATITISA C KOD PACIJENATA NA HEMODIJALIZI

HALIMA RESIĆ, FAHRUDIN MAŠNIĆ, ZORA VUKOBRAT-BIJEDIĆ¹, NIHAD KUKAVICA, AIDA ĆORIĆ, AMELA BEĆIRAGIĆ i SELMA AJANOVIĆ

Klinika za hemodijalizu i ¹Klinika za gastroenterohepatologiju, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Infekcija virusom hepatitisa C (HCV) je važan uzrok morbiditeta i mortaliteta u bolesnika s krajnjim stadijem bubrežne bolesti (ESRD). U našoj smo studiji, u razdoblju od jedne godine na Klinici za hemodijalizu Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu, pratili do 205 pacijenata, od kojih je 37 (18%) bolesnika identificiranih s kroničnom HCV infekcijom. Uspoređivali smo trajanje dijalize, spol, RNA PCR, HCV genotipove i biokemijske parametre. Trinaest anti-HCV RNA PCR pozitivnih pacijenata tretirano je pegiliranim interferonom alfa ("Pegasys®"-Hoffman-La Roche). Cilj terapije bio je postići održiv virološki odgovor (SVR). Prisutnost anti-HCV antitijela u serumu otkrivena je ELISA (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*) testom. Od 37 anti-HCV pozitivnih bolesnika bilo je 20 (54%) muškaraca i 17 (45,9%) žena. Srednje trajanje liječenja dijalizom bilo je 143,67 ± 57,64 mjeseci. Srednja dob bolesnika bila je 54,45±8,93 godina. Od 37 anti-HCV pozitivnih bolesnika, 30 (81,08%) su HCV RNA PCR pozitivni. Dva HCV RNA PCR pozitivna bolesnika imala su povišene vrijednosti ALT do 2 puta, a jedan bolesnik povišene vrijednosti AST i do 2 puta. Jedan pacijent koji je bio HCV RNA PCR pozitivan imao je do 6 puta veće vrijednosti GGT. Trinaest RNA PCR-pozitivnih pacijenata tretirano je pegiliranim interferonom alfa. Samo je jedan bolesnik imao genotip 1 virusa. Svi su bolesnici tijekom 48 tjedana liječeni pegiliranim interferonom alfa. Tri su bolesnika nakon završetka liječenja bila PCR RNA negativna (genotip 1b - 23,07%), a nakon šest mjeseci i godišnjih kontrola njihovo je stanje ostalo nepromijenjeno. Trajni virološki odgovor (SVR) postignut je u tri bolesnika u našoj studiji. Praćenje smjernica za kontrolu infekcije, izolacija seropozitivnih pacijenata i stroge higijenske preventivne mjere mogu spriječiti HCV serokonverziju u bolesnika na hemodijalizi.

Ključne riječi: infekcije virusom hepatitisa C, hemodijaliza, prevencija, HCV RNA PCR, pegilirani interferon

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. Halima Resić, dr. med.
Bolnička 25
71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina
Tel: +387 33 269 071
E-pošta: halima.resic@undt.ba

UVOD

Infekcija virusom hepatitisa C (HCV) je važan uzrok morbiditeta i mortaliteta pacijenata s terminalnim stadijem bubrežne funkcije (ESRD). Prevalencija anti-HCV antitijela u pacijenata na hemodijalizi (HD) je veća u usporedbi sa zdravom populacijom, što ukazuje da u pacijenata na HD-u postoji veći rizik od dobivanja HCV infekcije (prevalencija HCV u SAD-u je između 5,5% i 10%, dok je u Italiji između 13,5% i 31%). Studijom DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) iz 2004. godine ustanovljena je ukupna bolnička prevalencija HCV od 13,5% (uključujući 308 pacijenata iz Francuske, Njemačke, Španjolske, Italije, Velike Britanije i SAD-a), sa širokim varijacijama između zemalja (od 2,6 do 22,9%) (1). Postoje i velike varijacije u prevalenciji HCV između različitih

dijaliznih centara i geografskih regija u jednoj državi (2). Incidencija i prevalencija HCV u pacijenata na hemodijalizi je u konstantnom padu. Prema registru ERA-EDTA anti-HCV prevalencija je sa 21% u 1992. reducirana na 12,5% u 1999. godini (3-5). Također je vrijedno spomenuti da je 5-30% pacijenata s HCV infekcijom koinficirano virusom hepatitisa G (HGV). Kliničko značenje takve infekcije ostaje nejasno, iako velika baza dokaza potvrđuje da HGV ne uzrokuje hepatitis u ljudi. Također, koinfekcija HGV-om ne povećava rizik od bolesti jetre i ne utječe negativno na preživljavanje pacijenata s HCV infekcijom. Najčešći genotipovi HCV-a u Europi i SAD-u su genotip 1 (podtipovi 1a i 1b) i genotipovi 2 i 3. U Bosni i Hercegovini najčešći tipovi su podtipovi 1b, 3a i 1a s manjim regionalnim razlikama uzrokovanim epidemiološkim karakteristikama i razlikama.

SEROLOŠKI TESTOVI

Specifična HCV antitijela u serumu ili plazmi utvrđuju se enzimskim imunotestovima (*Enzyme ImmunoAssay* - EIA) koji se koriste u testiranju i dijagnosticanju u osoba s mogućim akutnim ili kroničnim hepatitisom C. Treća generacija anti-HCV testiranja je danas u širokoj upotrebi. U usporedbi s drugom generacijom testova pokazuje veću osjetljivost i specifičnost u pacijenata koji su na kroničnoj nadomjestnoj bubrežnoj terapiji (RRT) (6,7). Lažno pozitivni rezultati anti-HCV EIA su najčešći kod testiranja subjekata u populacijama s vrlo niskom HCV prevalencijom i u pacijenata s autoimunim poremećajima, dok su lažno negativni rezultati češći u pacijenata s imunodeficijencijom. Detekcija anti-HCV antitijela korištenjem treće generacije EIA dozvoljava rijetke lažno negativne rezultate kod dijaliznih pacijenata, ali ne razlikuje akutnu od kronične HCV infekcije. Bez obzira na to, u EIA pozitivnih pacijenata HCV infekcija treba biti potvrđena HCV RNA PCR testiranjem krvnog uzorka (8). HCV specifična antitijela se u većine ljudi mogu naći 8 do 12 tjedana od trenutka infekcije, dok se HCV RNA detektira u serumu već od 2 tjedna od trenutka infekcije. Zbog niskog imunog statusa pacijenti na dijalizi se redovito testiraju na postojanje HCV RNA u početnoj fazi dijagnostike.

Faktori rizika za HCV infekciju u dijaliziranih pacijenata su:

1. veći broj krvnih transfuzija kod anti-HCV pozitivnih pacijenata (9);
2. duljina liječenja hemodijalizom je značajno veća u pacijenata koji su anti-HCV pozitivni u usporedbi s anti-HCV negativnim pacijentima (10);
3. način dijalize – pacijenti na peritonealnoj dijalizi imaju mnogo manje šanse dobivanja HCV infekcije u odnosu na pacijente na hemodijalizi (11);
4. pacijenti koji su tretirani u centrima s visokom HCV prevalencijom imaju veći rizik od dobivanja HCV infekcije (12).

NOZOKOMIJALNA HCV TRANSMISIJA NA HEMODIJALIZI

Neki od sljedećih faktora mogu utjecati na rizik od transmisije HCV-a u pacijenata i osoblja u hemodijaliznim jedinicama:

1. transmisija infekcije dijaliznom osoblju ubodom igle (13);
2. nepoštivanje standarda i prakse za kontrolu infekcije (14-16);
3. fizička blizina inficiranom pacijentu (17);
4. dijalizni strojevi (18);
5. ponovna upotreba dijalizatora.

Transmisija preko dijaliznih strojeva može biti isključena za većinu dijaliznih strojeva (19,20). Najvažniji faktor nozokomijalne HCV transmisije danas je nepoštivanje standarda i strategija za kontrolu infekcije krvlju prenosivih agensa, uključujući univerzalne mjere zaštite i rutinske svjesnosti i budnosti na hemodijalizi (14-16). Standardne mjere uključuju pranje ruku nakon kontakta s krvlju i drugim potencijalno opasnim materijama, nošenje maski za lice i korištenje zaštitnih naočala u vrijeme kontakta s krvlju i krvnim derivatima te čišćenje i dezinfekcija nedispozabilnih materijala, površina i dijaliznih strojeva nakon upotrebe. Postoje i prijedlozi za organiziranje čistih i kontaminiranih jedinica unutar hemodijaliznih odjela (koriste se za odlaganje uzoraka krvi i dijalizne opreme nakon korištenja). Najčešći uzrok HCV transmisije između pacijenata koji se liječe u istom dijaliznom centru je ukrštena (*cross*) kontaminacija prouzrokovana diranjem kontaminiranih površina (uključujući rukavice), a rezultat je nepoštivanja standarda i praksi kontrole infekcija u dijaliznim jedinicama.

PACIJENTI I METODE

U našoj prospektivnoj, opservacijskoj studiji koja je trajala godinu dana, na Klinici za hemodijalizu Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu pratili smo 205 pacijenata, od čega je u 37 (18%) pacijenata ustanovljena kronična HCV infekcija. Uspoređivali smo trajanje hemodijalize, spol, godište, anti-HCV antitijela, HCV RNA PCR, HCV genotipove i biokemijske parametre. Trinaest anti-HCV RNA PCR pozitivnih pacijenata je tretirano pegiliranim interferonom alfa ("Pegasys"- Hoffman-La Roche). Cilj terapije bio je postizanje tzv. "Sustained Virological Response" (SVR). Prisutnost anti-HCV antitijela je detektirana uz pomoć "Enzyme Linked Immunosorbent Assay" (ELISA).

REZULTATI

Od 37 anti-HCV pozitivnih pacijenata 20 (54%) su bili muškarci, a 17 (45,9%) žene. Srednja duljina trajanja liječenja hemodijalizom bila je 143,67±57,64 mjeseci. Srednja dob bila je 54,45±8,93 godina. Od 37 anti-HCV pozitivnih pacijenata, 30 (81,08%) pacijenata bili su HCV RNA PCR pozitivni (tablica 1). Na Klinici za hemodijalizu Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu po prvi put je započeto liječenje kroničnog hepatitisa C dijaliziranih pacijenata. Prema Renalnom registru Bosne i Hercegovine, broj pacijenata na dijalizi je u stalnom porastu (sl. 1). Broj pacijenata na hemodijalizi u BiH porastao je sa 1338 pacijenata u 2002. na 2305 pacijenata u 2010. godini. Usprkos sveukupnom pora-

stu broja pacijenata, prevalencija anti-HCV pozitivnih pacijenata na Klinici za hemodijalizu, u KCU Sarajevu se nije povećavala (tablica 2). Sveukupna prevalencija anti-HCV pozitivnih pacijenata u 2004. godini bila je 32,7% (49 pacijenata), dok je u 2011. godini taj broj smanjen na 16,8% (37 pacijenata) (tablica 2). Od 49 HCV pozitivnih pacijenata u 2004. godini, u razdoblju do 5 godina dijalizirano je 14 (28,6%), u razdoblju od 5-15 godina 28 (57%), 7 (14,3%) pacijenata dijalizirano je u razdoblju duljem od 15 godina (sl. 2). U 2011. godini, od 37 HCV pozitivnih pacijenata, 6 pacijenata je dijalizirano u razdoblju do 5 godina, 24 pacijenata u razdoblju od 5 do 15 godina i 7 pacijenata u razdoblju duljem od 15 godina. Stopa incidencije HCV infekcije u 2004. godini bila je 3,3%; najveća stopa incidencije zabilježena je u 2006. godini i iznosila je 4,1%, dok je u 2011. godini bila 2,7% (sl. 3). Od 37 anti-HCV pozitivnih pacijenata, 30 je bilo RNA PCR-pozitivno tijekom razdoblja praćenja od godinu dana. Jedan pacijent od 7 HCV-RNA negativnih postao je pozitivan.

U našoj studiji dva pacijenta koja su bila HCV RNA PCR pozitivna imala su dva puta veće vrijednosti ALT-

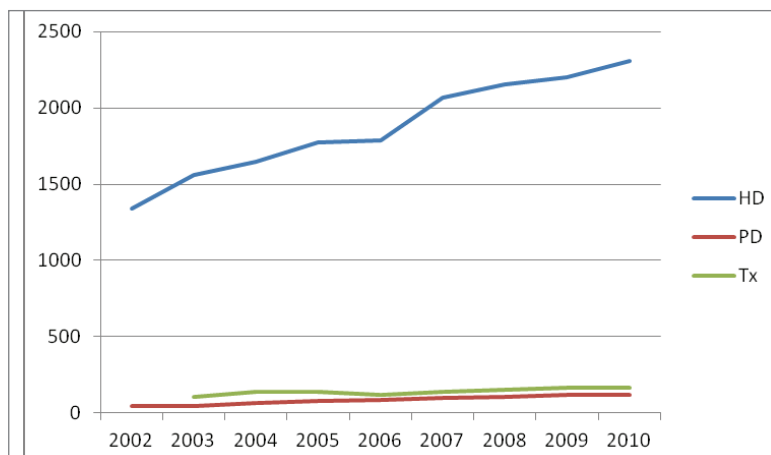
a (alanin aminotransferaza), dok je jedan pacijent imao dva puta povišene vrijednosti AST-a (aspartat aminotransferaza). Jedan HCV RNA PCR pozitivni pacijent imao je šest puta povišene vrijednosti GGT-a (glutamamat aminotransferaza). Samo jedan pacijent u studiji koji je tretiran "Pegasys"-om imao je genotip 1 HCV. Jedan bolesnik je imao samo antigenemiju HBsAg pozitivitet, a jedan bolesnik je imao dualnu infekciju. Provedena je biopsija jetre u roku od godine dana i započeta je terapija "Pegasys"-om (jedan pacijent je imao nisku razinu trombocita, te je urađen samo Fibro test). Svi pacijenti koji su sudjelovali u istraživanju imali su kvantitativni PCR RNA veći od 600 IU/mL. Svih trinaest tretiranih pacijenata imalo je kompenziranu bolest jetre, bez znakova ciroze, s normalnim vrijednostima AFP-a i negativnim antitijelima na autoimuni hepatitis (AMA, ASMA) uz normalno stanje hormona štitnjače. Također, svi tretirani pacijenti imali su kontrolne gastroskopije, kroničnu eritropoetinsku terapiju, bez velike varijacije hemoglobina, <1,5 g/dl, s odgovarajućim statusom željeza: serum feritin >100 ng/mL. Svih trinaest HCV RNA PCR pozitivnih pacijenata tretirani su "Pegasys"-om (135 µg jednom tjedno). Nijedan pacijent prije nije primao terapiju interferonom. Trajni virološki odgovor (SVR) u našoj je studiji postignut samo u tri pacijenta (genotip 1b – 23,07%), te su bili i ostali PCR RNA negativni nakon kontrola učinjenih nakon šest mjeseci i godinu dana. Tri bolesnika su nastavila ponovnom terapijom pegiliranim interferonom, s istom dozom od 135 µg jednom tjedno. Dva su bolesnika prekinula terapiju zbog tuberkulozne infekcije i jedan zbog smrti.

Tablica 1.

Demografski podaci pacijenata iz studije

Anti-HCV pozitivni pacijenti	37
Muškarci	20 (54%)
Žene	17 (45,9%)
Srednja dob (godine)	54,45 ± 8,93
Srednje trajanje hemodijalize (mjeseci)	143,67 ± 57,64
HCV RNA PCR pozitivni pacijenti	30 (81,08%)

Sl. 1. Pacijenti na RRT 2002-2010 u Bosni i Hercegovini – Podaci Renalnog Registra (HD: hemodijaliza; PD: peritonejska dijaliza; Tx: transplantacija bubrega)



Tablica 2.

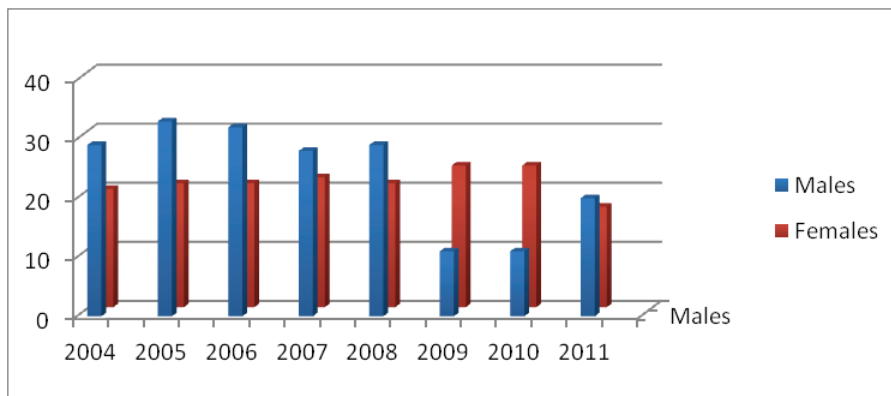
Incidencija i prevalencija HCV-a na Klinici za hemodijalizu, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, 2004.-2011.

Godina	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.
Anti-HCV pozitivni pacijenti	49/150p	54/160p	56/172p	50/177p	50/182p	35/192p	35/188p	37/219p
Prevalencija	32,7%	33,8%	32,6%	28,2%	27,5 %	18,2%	18,6%	16,8%
Incidencija %	N5(3,3)	N6(3,8)	N7(4,1)	N6(3,4)	N4(2,2)	N1(0,5)	N5(2,6)	N6(2,7)

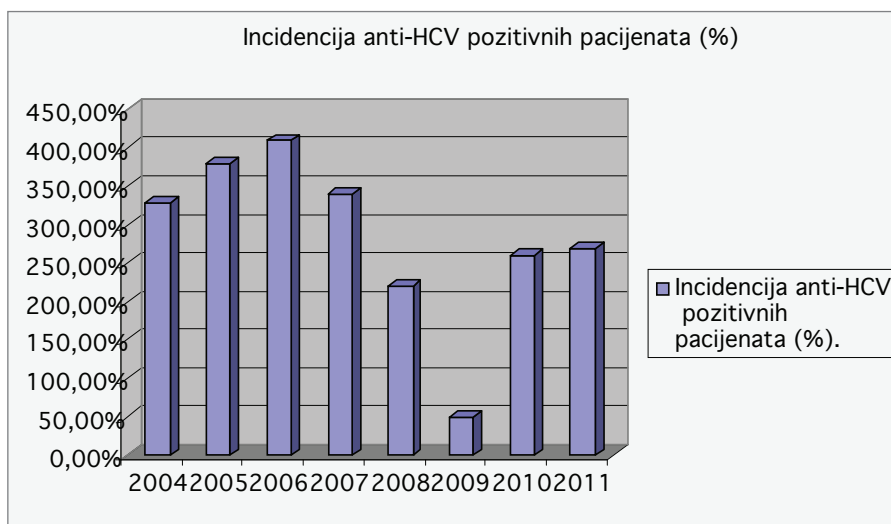
Tablica 3.

Distribucija anti-HCV pozitivnih pacijenata prema trajanju hemodijalize.

Pacijenti/ godine	2004.		2005.		2006.		2007.		2008.		2011.	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Trajanje HD												
0 - 5	14	28,6	18	33,3	17	30,4	14	28,0	11	22,0	6	16,2
5 -15	28	57,1	30	55,6	32	57,1	30	60,0	31	62,0	24	64,8
>15	7	14,3	6	11,1	7	12,5	6	12,0	8	16,0	7	18,9
Ukupno	49	100,0	54	100,0	56	100,0	50	100,0	50	100,0	37	100



Sl. 2. Distribucija anti-HCV pozitivnih pacijenata prema spolu



Sl. 3. Incidencija HCV infekcije u pacijenata na HD-u od 2004. do 2011

DISKUSIJA

Na Klinici za hemodijalizu Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu provedena je retrospektivna, opservacijska studija. Pratili smo 37 anti-HCV pozitivnih pacijenata u vremenskom razdoblju od jedne godine. Uspoređivali smo sociodemografske karakteristike pacijenata u studiji kao što su dob, spol i trajanje hemodijaliznog tretmana. Prije svega, moramo jasno istaći pokazatelje konstantnog povećanja hemodijalizne populacije. Pacijenti na hemodijalizi imaju visoki rizik od razvoja HCV infekcije. Naša studija potvrđuje visoku prevalenciju HCV infekcije u dijaliznoj populaciji (2).

U našoj je studiji ta prevalencija iznosila 32,7% u 2004. godini te 18,8% u 2011. godini. S obzirom na povećanje dijalizne populacije tijekom godina možemo reći da je stopa prevalencije mnogo niža u usporedbi s prethodnim godinama. Visoka prevalencija i stopa incidencije HCV infekcije kod dijaliznih pacijenata može biti objašnjena različitim čimbenicima kao što su veliki broj krvnih transfuzija kod anti-HCV pozitivnih pacijenata, trajanje dijalize, vrsta dijalize (CAPD ili hemodijaliza). Posebno mjesto u studiji zauzima osvrt na mjere prevencije nozokomijalne HCV infekcije u dijaliznim jedinicama. Klinička iskustva u dijaliznim centrima, u jedinicama s HCV infekcijom i filogenetska

analiza HCV izolata ukazuju da nozokomijalni put transmisije ima ključnu ulogu u HCV transmisiji. Postojanje HCV-RNA utvrđeno je na rukama osoblja za dijalizu. Smanjenje prevalencije kao i serokonverzije u našoj studiji ukazuje da uz postupke koje smo primjenjivali, odnosno higijenski režim, nošenje rukavice, podjela sestara, u istoj jedinici s istim osobljem možemo smanjiti prevalenciju sa 33% u 2004. na 18,8% u 2011. godini, bez izolacije aparata, ali s odvajanjem pacijenata i sestara koje ih opskrbljuju. Naša dijalizna populacija je u stalnom porastu od 5% do 10% godišnje. Na kroničnom programu HD-a u Kliničkom centru Sarajevo 1996. godine bilo je 60 pacijenata. U 2012. godini taj je broj porastao na 260, dok je 2004. godine uvedena i četvrta smjena kako bi se mogli opskrbiti svi pacijenti, što može objasniti veću prevalenciju hepatitisa C zbog nedostatka kadra. U ožujku 2011. godine, zbog nedostatka mjesta u negativnim dvoranama, započeta je nova raspodjela anti-HbC pozitivnih pacijenata, koji su hepatitis C negativni, u poseban dio pozitivne dvorane. Nakon odvajanja aparata i osoblja u pozitivnu dvoranu serokonverzija nije zabilježena od ožujka 2011. do siječnja 2012. godine. Tijekom liječenja nije bilo većih komplikacija, osim blagog smanjenja broja neutrofila. Samo jedan pacijent je imao stalnu trombocitopeniju, <70.000 prije i poslije terapije.

Teškoće prilikom formuliranja mjera za kontrolu HCV infekcije u hemodijaliznim centrima, ograničenja trenutnih testova za identificiranje takvih pacijenata i nesigurnost vezana za način transmisije HCV infekcije u hemodijaliznim jedinicama dovodi do visoke prevalencije HCV infekcije. Ni CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) niti KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) vodiči ne preporučuju upotrebu specijalnih strojeva, izolaciju pacijenata, a ne zabranjuju ni ponovnu upotrebu dijalizatora kod HD pacijenata s HCV infekcijom. Pri prijemu pacijenata, CDC također preporučuje testiranje na anti-HCV te testiranje anti-HCV negativnih pacijenata svakih 6 mjeseci (20,21). KDIGO i CDC vodiči preporučuju striktno pridržavanje općih mjera, kao i stavljanje naglaska na higijenu i striktnu sterilizaciju dijaliznih strojeva (21). Smanjenje prevalencije i incidencije hepatitisa C na Klinici za hemodijalizu KCU Sarajevo i pored rada u četiri smjene dijalize prije svega je rezultat poštivanja strogih preventivnih mjera, kako u kontaktu s pacijentima tako i u podjeli rada medicinskih sestara.

ZAKLJUČAK

Prevalencija kronične HCV infekcije u pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti veća je nego u općoj populaciji. Procjena prevalencije je 13% na hemodija-

lizi sa širokom geografskom varijacijom i varijacijom između dijaliznih jedinica u istoj zemlji. Biopsija jetre korisna je za donošenje odluke da li započeti s anti-viralnom terapijom, kao i za isključivanje drugih uzroka jetrene disfunkcije. Kronična bubrežna insuficijencija ne utječe na apsorpciju, distribuciju i uklanjanje pegiliranog interferona te je pegilirani interferon metoda izbora za liječenje kroničnog hepatitisa. Pokazano je da kronični hepatitis zbog HCV infekcije smanjuje preživljavanje hemodijaliznih pacijenata. Praćenje vodiča za kontrolu infekcija, izolacija seropozitivnih pacijenata i striktno preventivne higijenske mjere mogu spriječiti serokonverziju u hemodijaliziranih pacijenata.

LITERATURA

1. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD i sur. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2004; 65: 2335.
2. Kamar N, Ribes D, Izopet J, Rostaing L. Treatment of hepatitis C virus infection (HCV) after renal transplantation: implications for HCV-positive dialysis patients awaiting a kidney transplant. *Transplantation* 2006; 82: 853-6.
3. Geerlings W, Tufveson G, Ehrich, JH i sur. Report on management of renal failure in Europe, XXIII. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 Suppl.1: 6-25.
4. Valderrábano F, Jones EH, Mallick N.P. Report on management of renal failure in Europe, XXIV, 1993. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(Suppl 5):1-25.
5. Jadoul M, Poignet JL, Geddes C i sur. The changing prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysis: European multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 904-909.
6. Soffredini R, Rumi M, Lampertico P i sur. Increased detection of antibody to hepatitis C virus in renal transplant patients by third-generation assays. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 437-440.
7. Fabrizi F, Lunghi G, Raffaele L i sur. Serologic survey for control of hepatitis C in haemodialysis patients: third-generation assays and analysis of costs. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 298-303.
8. Perico N, Cattaneo D, Bikbov B, Remuzzi G. Hepatitis C Infection and Chronic Renal Diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 207-20.
9. Natov SN, Lau JY, Bouthot BA i sur. Serologic and virologic profiles of hepatitis C infection in renal transplant candidates, New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 920-7.
10. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 51: 981-99.
11. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD i sur. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2004; 65: 2335-42.

12. Mitsui T, Iwano K, Masuko K i sur. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology* 1992; 16: 1109-14.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Hepatitis C virus transmission at an outpatient hemodialysis unit--New York, 2001-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 189-94.
14. Alfurayh O, Sabeel A, Al Ahdal MN i sur. Hand contamination with hepatitis C virus in staff looking after hepatitis C-positive hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2000; 20: 103-106.
15. Petrosillo N, Gilli P, Serraino D i sur. Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C virus transmission in dialysis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1004-10.
16. Jadoul M, Cornu C, Van Ypersele de Strihou C. Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in hemodialysis: a prospective study, The UCL Collaborative Group. *Kidney Int* 1993; 44: 1322-6.
17. Rais-Jalali G, Khajehdehi P. Anti-HCV seropositivity among haemodialysis patients of Iranian origin. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2055-6.
18. Froio N, Nicastrì E, Comandini UV i sur. Contamination by hepatitis B and C viruses in the dialysis setting. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 546-50.
19. Aucella F, Vigilante M, Valente GL, Stallone C. Systematic monitor disinfection is effective in limiting HCV spread in hemodialysis. *Blood Purif* 2000; 18: 110-4.
20. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR* 2001; 50: 1-43.
21. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73(Suppl 109): S1-S99.
22. Portthoff A, Wiegand J, Luth JB, Wedemeyer H, Manns MP, Tillmann H.L. Superiority of standard interferon alpha-2b compared to pegylated interferon alpha-2b (12 kDa) in a hemodialysis patient with chronic hepatitis C? *Clin Nephrol* 2005; 63: 232-35.

SUMMARY

PREVENTION AND TREATMENT OF HEPATITIS C INFECTED PATIENTS ON HEMODIALYSIS

H. RESIĆ, F. MAŠNIĆ, Z. VUKOBRAT-BIJEDIĆ¹, N. KUKAVICA, A. ĆORIĆ,
A. BEĆIRAGIĆ and S. AJANOVIĆ

*Department of Hemodialysis and ¹Department of Gastroenterology, Sarajevo Clinical Center,
University of Sarajevo, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina*

Introduction: Hepatitis C virus infection (HCV) is an important cause of morbidity and mortality in patients with end-stage renal disease (ESRD).

Patients and Methods: In this prospective, observational study, 205 patients, 37 (18%) of them with chronic HCV infection, were followed up for a one-year period at Department of Hemodialysis, Sarajevo Clinical Center, University of Sarajevo. The following parameters were analyzed: dialysis duration, sex, PCR RNA, HCV genotypes and biochemical parameters. Thirteen anti-HCV PCR RNA positive patients were treated with pegylated interferon alpha (Pegasys®, Hoffman-La Roche). The goal of therapy was to reach sustained virologic response. The presence of anti-HCV antibodies in serum was detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA).

Results: Of 37 anti-HCV positive patients, there were 20 (54%) males and 17 (45.9%) females with the mean hemodialysis duration of 143.67±57.64 months and mean age of 54.45±8.93 years. Of 37 anti-HCV positive patients, 30 (81.08%) patients were HCV RNA PCR positive. Among HCV RNA PCR positive patients, two had up to twofold elevated ALT values, one had twofold elevated AST values, and one had sixfold elevated GGT values. Thirteen RNA PCR positive patients were treated with pegylated interferon alpha for 48 weeks. Only one patient had genotype 1 virus. Upon therapy completion, only three patients were negative by PCR RNA (genotype 1b, 23.07%) at six months and yearly follow ups remained PCR negative.

Conclusion: Sustained virologic response was achieved in three study patients. Monitoring guidelines for infection control, isolation of seropositive patients, and strict hygienic preventive measures can prevent HCV seroconversion in hemodialysis patients.

Key words: hepatitis C infection, hemodialysis, prevention, HCV RNA PCR, pegylated interferon

KOMPENZIRANA METODA ZA ODREĐIVANJE KREATININA I PROCJENA GLOMERULARNE FILTRACIJE U HETEROGENOJ POPULACIJI BOLESNIKA

FRANCISKA SOLDI¹, MARIJA BRZAK¹ i NADA VRKIĆ^{1,2}

¹Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu i ²Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Klinički zavod za kemiju, Zagreb, Hrvatska

Novija modifikacija fotometrijske metode po Jafféu je kompenzirana kinetička metoda. Procjena glomerularne filtracije klirensom ili jednadžbom iz MDRD studije (eGFR) temelji se na izmjerenom serumskom kreatininu. Cilj je ovoga rada ocijeniti kako će se primjena kompenzirane metode odraziti na procjenu GFR i na klasificiranje bolesnika u stadije kronične bubrežne bolesti (KBB). Skupini bolesnika (N=272; 130 M, 142 Ž) starijoj od 20 godina kojoj je ordiniran klirens kreatinina, serumski kreatinin određen je kompenziranom i nekompenziranom metodom, obe sljedeće prema referentnoj metodi, a koncentracije su korištene za izračunavanje klirensa kreatinina i eGFR. Kompenzirana metoda statistički se razlikuje od nekompenzirane ($P < 0,01$), ali uz pripadajuće referentne intervale istovjetno kategorizira bolesnike u patološki/fiziološki razred ($P = 0,296$ -M; $0,950$ -Ž). Klirens i eGFR osjetljivi su na promjenu metode. Procjena GFR pokazuje značajne statističke razlike ovisno o primijenjenoj metodi za kreatinin. Vrijednosti GFR s kompenziranom metodom značajno su više, osobito u području $GFR > 30$ mL/min/1,73m². Razvrstavanje muškaraca u stadije KBB pokazalo se neovisno o metodi ($P = 0,922$ i $0,230$), dok su žene bile statistički značajno drugačije razvrstane u stadijima 1 do 3 prema rezultatima klirensa ($P < 0,016$) i prema eGFR ($P < 0,001$). Zamjena postojeće prakse određivanja klirensa nekompenziranom metodom s eGFR kompenziranom metodom pokazala je statistički usporedive rezultate, a bolesnici su bili jednako razvrstani u stadije KBB ($P = 0,921$).

Ključne riječi: kreatinin, Jafféova metoda, brzina glomerularne filtracije, jednadžba MDRD, kronična bubrežna bolest

Adresa za dopisivanje: Franciska Soldo
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Ante Kovačića 1
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: fsoldo88@gmail.com

Rad je namijenjen natječaju za Rektorovu nagradu za akademsku godinu 2011./2012. i izrađen u Kliničkom zavodu za kemiju KBC Sestre milosrdnice, Zagreb. Studentice Franciska Soldo i Marija Brzak dobile za ovaj rad Rektorovu nagradu (mentor: Nada Vrkić). Rad je izrađen u okviru znanstvenog projekta "Hemoreološki poremećaji u kroničnim bolestima" financiranog od Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta br. 134-0061245-0205.

A review of the literature on methods of creatinine determination in blood cannot but leave one with the impression that each investigator, using a new technique and one seemingly accurate, is able to get figures quite different from those obtained by any previous method.

Behre and Benedict, 1922.

UVOD

Fotometrijska metoda za mjerenje kreatinina koristi se od 1886. godine otkad je Max Jaffé prvi opisao metodu na temelju zapažanja da reakcija kreatinina s pikrinskom kiselinom u alkalnom mediju razvija narančasto obojenje (1). Zbog jednostavnosti i cijene metoda se primjenjuje još i danas u najvećem broju laboratorija diljem svijeta. Metoda je nespecifična te odstupa od stvarne koncentracije kreatinina u serumu tvoreći isto obojenje i s nekreatininskim supstancijama, poglavito proteinskim. Zbog slabe specifičnosti izazvane tzv. pseudokromogenom vrijednosti kreatinina mogu biti 20% više (2). Stoga se metoda stalno usavršava da bi se interferencije smanjile. Originalna Jafféova metoda poboljšana je kinetičkim pristupom kojim se izbjegava interferencija većine nekreatininskih sadržaja. Kod kinetičke metode mjeri se apsorbancija u vremenu od 20 do 60 sekundi nakon početka reakcije da bi se izbjeglo brzoreaktivne i spororeaktivne nekreatinske supstancije (3). Kompenzirana Jafféova metoda matematička je modifikacija kinetičke (kontinuirane) metode kao rezultat znanstvenih istraživanja usporedbe s referentnom metodom. Vrijednosti kalibratora podešene su tako da smanje utjecaj proteina na reakciju pa su vrijednosti izmjerenog kreatinina niže (4). Enzimska, teorijski specifičnija metoda, pokazuje bolja svojstva od Jafféove metode ali nije oslobođena interferencija, a zbog višestruko više cijene nije široko prihvaćena u rutinskim laboratorijima (5).

Kreatinin se mjeri isključivo zato da bi se procijenila brzina glomerularne filtracije (GFR, engl. *Glomerular Filtration Rate*) i to je njegova najvažnija klinička primjena (6). Stoga kreatinin možemo smatrati biljekom bubrežne funkcije, osim u rijetkim slučajevima tubularnog poremećaja. Primjena egzogenih supstancija za mjerenje GFR koje daju metodi svojstvo zlatnog standarda, klinički je teško primjenjivo. No, čak i takve izravne metode imaju pogreške u mjerenju GFR, a pogotovu metode koje uključuju sakupljanje urina. Poznata je problematika mjerenja GFR metodama klirensa – počevši od nepraktičnog, nepouzdanog i neprovjerljivog sakupljanja urina, zatim analitičkog mjerenja u različitim uzorcima s različitim interferentima (urin i serum) pa sve do dvojenog matematičkog omjera u koji uvrstavamo rezultate i još parametre procijenjene

površine tijela i vremena. Usto, opće znanje iz fiziologije uči nas da ne postoji proporcionalan odnos između GFR i serumskog kreatinina, već je odnos eksponencijalan pa koncentracija serumskog kreatinina značajno raste tek kada brzina glomerularne filtracije padne na 50% normalne vrijednosti (7).

Zbog svega navedenoga procjena GFR na temelju serumskog kreatinina ima najpouzdanije uporište, ali moramo biti unaprijed svjesni da nema savršene formule za procjenu GFR. Dosadašnja istraživanja ističu MDRD (engl. *Modified Diet in Renal Disease*) i CKD-EPI (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) empirijske formule boljima od ostalih jer su rezultat opsežnih studija, a validirane su na velikom broju ispitanika (8-10).

Valja imati na umu da su svi rutinski laboratorijski pristupi ocjeni bubrežne funkcije temeljeni na procjeni GFR, a ne na mjerenju GFR. Procjena GFR pak ima najvažniju kliničku primjenu u dijagnozi kronične bubrežne bolesti (KBB), ocjeni stupnja težine bolesti i ocjeni uspješnosti terapije. KBB je sistematski definirana 2002. i klasificirana u 5 stadija upravo na temelju procjene GFR (11). Otad smo svjedoci mnoštva radova s novijim ili modificiranim metodama za procjenjivanje GFR. U njima ključno mjesto ima serumski kreatinin pa se prirodno nameće imperativ da se trajno poboljšava točnost analitičkih metoda te uspostavlja međunarodna standardizacija radi međulaboratorijske usporedivosti. Klinički biokemičari moraju prihvatiti međunarodne preporuke NKDEP (engl. *National Kidney Disease Education Program*) i ustrojiti svoje rutinske metode. Kalibraciju valja provesti prema referentnom materijalu SRM 967 (engl. *Standard Reference Material*) koji u prirodnoj matrici (smrznuti humani serum) sadrži kreatinin izmjeren referentnom metodom IDMS (izotopna dilucijska masena spektrometrija) (12). Standardizacija metode za serumski kreatinin provedena je i u našoj zemlji prema preporukama HKMB (Hrvatska komora medicinskih biokemičara) (13). Ujedno je preporučena kompenzirana metoda i automatsko izražavanje GFR (preciznije eGFR, engl. *estimated Glomerular Filtration Rate*) na temelju izmjerenog serumskog kreatinina i demografskih varijabli - godine, spol i rasa.

CILJ

Cilj je ovog istraživanja ocijeniti kako će se uvođenje preporučene kompenzirane metode odraziti na kliničku primjenu, s posebnim naglaskom kako će se odraziti na procjenu brzine glomerularne filtracije metodom određivanja klirensa kreatinina i preporučenom primjenom MDRD empirijske jednadžbe.

ISPITANICI I METODE

Ispitanici

U istraživanje su uključeni svi bolesnici oba spola stariji od 20 godina (raspon 20-87 godina; medijan = 62) u razdoblju od 7. ožujka 2012. do 30. ožujka 2012. čiji su uzorci mokraće i seruma dostavljani u Klinički zavod za kemiju (KZZK) KBC-a Sestre milosrdnice (KBSCM) zbog pretrage klirensa kreatinina. Bolesnici su imali različite uputne dijagnoze te su se i zahtjevi liječnika za pretragom temeljili na različitoj medicinskoj problematici. No, svi su imali zajednički cilj da klirensom kreatina saznaju funkcionalnu očuvanost bubrega. Ukupno su zaprimljena 272 uzorka. Od liječnika obiteljske medicine bila su upućena 133 bolesnika, a ostali uzorci dostavljeni su s kliničkih odjela - 62 bolesnika s Nefrološkog odjela Klinike za unutarnje bolesti, a 72 s drugih odjela Klinike za unutarnje bolesti te drugih klinika bolnice. Bolesnicima je ujutro natašte u laboratoriju ili na odjelu uzeta jedna epruveta krvi bez anti-koagulansa u epruvetu s podtlakom (Greiner bio-one, Austrija) i preuzeta ukupna količina sakupljene 24-satne mokraće. Za potrebe ovog istraživanja bolesnicima nije uzeta dodatna količina krvi. Također, bolesnici su u istraživanju identificirani jedinstvenim identifikacijskim brojem te nisu korišteni nikakvi osobni podaci osim onih koji su obavezni dio identifikacije (dob i spol), te visine i težine koje su neophodni za pretragu klirensa kreatinina zbog koje su i upućeni u laboratorij.

Uzorci krvi centrifugirani su u laboratorijskoj centrifugi brzinom od 3500 okretaja/min, nakon čega je odvojen serum i čuvan zamrzavanjem na -20°C. Ukupna količina 24-satne mokraće homogenizirana je i izmjerena u menzuri od 3L.

Metode

U uzorcima seruma izmjeren je kreatinin kinetičkom Jafféovom metodom (14) (S-kreatinin N) i kompenziranom Jafféovom metodom (S-kreatinin K) na automatskom analizatoru AU 680 (Beckman Coulter, Fullerton, SAD) s pripadajućim originalnim reagensima istog proizvođača. Rezultati su izraženi u $\mu\text{mol/L}$.

Metode su sljedive prema referentnoj metodi IDMS i referentnom materijalu SRM 967 (smrznuta humana plazma) Nacionalnog instituta za standarde i tehnologiju (NIST, SAD) (15). Vrijednosti kalibratora za kompenziranu metodu podešene su tako da smanje utjecaj proteina na reakciju, a interferencije se automatski korigiraju oduzimanjem 18 $\mu\text{mol/L}$. Kreatinin u mokraći određen je na istom analitičkom sustavu kontinuiranom Jafféovom metodom (16,17) sljedivom prema referentnom materijalu SRM 914a (supstancija kreatinina čistoće 99,7 \pm 0,3%) s originalnim reagensima proizvođača uz automatsku diluciju mokraće 1:10 fiziološkom otopinom. Mjerni postupci provedeni su prema uputama proizvođača Beckman Coulter (18).

Klirens kreatinina izračunat je prema jednadžbi $U \times V/S \times t$, u kojoj je U koncentracija kreatinina u mokraći ($\mu\text{mol/L}$), V volumen 24-satne mokraće (mL), S serumska koncentracija kreatinina ($\mu\text{mol/L}$), a t broj minuta u danu (1440). Rezultat je korigiran faktorom 1,73/A prema "idealnoj" površini tijela (1,73 m^2) gdje je A površina tijela ispitanika izračunata na temelju njegove visine i težine (19). Rezultati klirensa izraženi su kao $\text{mL/min}/1,73 \text{ m}^2$.

Klirens kreatinina pokazan je dvjema inačicama u odnosu na izvršeni rezultat serumskog kreatinina - nekompenziranom Jafféovom metodom (klirens kreatinina N), i kompenziranom Jafféovom metodom (klirens kreatinina K).

Rezultati eGFR također imaju dvije inačice u odnosu na metodu za serumski kreatinin - eGFR N prema nekompenziranoj i eGFR K prema kompenziranoj Jafféovoj metodi. Budući da je metoda za kreatinin sljediva prema IDMS, koristili smo prikladnu MDRD formulu usklađenu sa standardizacijom (20) - $e\text{GFR} = 175 \times [S \times 0,011312]^{-1,154} \times \text{dob}^{-0,203} \times F \times 1,212$, gdje je S serumska koncentracija kreatinina izražena u $\mu\text{mol/L}$, dob godine starosti, F faktor ovisan o spolu (žene $F=0,742$, muškarci $F=1$), a 1,212 je primjeren za crnce. Rezultati eGFR izraženi su kao $\text{mL/min}/1,73 \text{ m}^2$.

Statističke metode

Za prikaz rezultata i statističku obradu podataka koristili smo računalni programi Excel 2010, Microsoft office (Microsoft, SAD) i MedCalc v. 12.2.1.0. (MedCalc Software, Mariakerke, Belgija). Podaci i rezultati prikazani su deskriptivnom statistikom, a distribucija podataka testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim statističkim testom na normalnost raspodjele. Za ocjenu ujednačenosti skupine po dobi i spolu korišteni su χ^2 -test te testovi usporedbe medijana Mann-Whitneyev U test i Wilcoxonov testom za parne uzorke. Usporedivost metoda za procjenu glomerularne filtracije

Tablica 1.
 Obilježja bolesničke skupine (N = 272)

	Dob (godine)	TT (kg)	TV (cm)
	62,0	80,8	169,9
95% CI	60,6 - 64,1	78,9 - 82,7	168,8 - 170,9
SD	14,4	15,92	9,16
medijan	65	80,00	170,00
95% CI	63 - 67	79 - 81	168 - 170
min - max	20 - 87	39 - 134	146 - 193
25 - 75 P	54 - 73	70 - 90	164 - 177
P	0,005	0,080	0,241

TT – tjelesna težina; TV – tjelesna visina; N – broj ispitanika; - srednja vrijednost; 95% CI – interval pouzdanosti od 95%; SD – standardna devijacija; minimum – najniža izmjerena vrijednost; maksimum – najviša izmjerena vrijednost; 25. – 75. P (percentila) – interkvartilni raspon; P – testiranje normalnosti raspodjele (na razini značajnosti P < 0,05)

je testirana je regresijskim modelom Passing-Bablok i Bland-Altmanovom analizom. Usporedivost razvrstavanja bolesnika u kliničke kategorije u odnosu na primijenjenu metodu za GFR testirana je χ^2 -testom.

REZULTATI

Skupina od 272 bolesnika u dobi od 20 do 87 godina (medijan = 65) imala je ujednačen udio žena i muškaraca (130 M: 142 Ž; P=0,542). Budući da raspodjela dobi nije slijedila normalnu raspodjelu (tablica 1), testirali smo razlike muških i ženskih skupina po dobi Mann-Whitnijevim U testom za neparametrijske uzorke. Rezultati su pokazali da među skupinama žena i muškaraca ne postoje statistički značajne razlike u odnosu na starosnu dob (P=0,377).

Tablica 2.

Koncentracije serumskog kreatinina izmjerene kinetičkom nekompensiranom i kompenziranom Jafféovom metodom

spol	S-kreatinin N		S-kreatinin K	
	M*	Ž*	M	Ž
N	130	142	130	142
±SD (μmol/L)	172,4 ± 131,11	121,1 ± 89,59	163,1 ± 134,32	109,6 ± 92,14
25-75 P (μmol/L)	102,0 -- 194,0	75,0 – 120,0	93,0 – 183,0	62,0 – 106,0
medijan (μmol/L)	131,50	90,00	122,50	76,00
min – maks (μmol/L)	50 – 1094	36 – 635	38 – 1084	21 – 650
95% CI (μmol/L)	121,3 – 148,3	83,0 – 94,0	110,7 – 136,9	72,8 – 82,
P	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

S-kreatinin N – koncentracija kreatinina u serumu određenog nekompensiranom Jafféovom metodom za kreatinin; S-kreatinin K – koncentracija kreatinina u serumu određenog kompenziranom Jafféovom metodom za kreatinin; M – muškarci; Ž – žene; N – broj ispitanika; - srednja vrijednost; 95% CI – interval pouzdanosti od 95%; SD – standardna devijacija; 25. – 75. percentila – interkvartilni raspon; min–maks – najviša i najniža koncentracija; P – testiranje normalnosti raspodjele (na razini značajnosti P < 0,05)

*parnim Wilcoxonovim testom nađena statistički značajna razlika vrijednosti kreatinina po metodi za M (P<0,0001) i Ž (P<0,0001)

Tablica 3.

Frekvencije koncentracija serumskog kreatinina prema referentnim intervalima za nekompensiranu i kompenziranu Jafféovu metodu

Spol	Područja unutar i izvan referentnih intervala (μmol/L)	S-kreatinin N (μmol/L)	Kategorija (μmol/L)	S-kreatinin K (μmol/L)	P (χ ² test)
M (N=133)	<79	5	<64	5	0,296
	79 - 125	54	64 – 104	42	
	>125	71	>104	83	
Ž (N=142)	<63	6	<49	5	0,950
	63 – 107	90	49 – 90	90	
	>107	46	>90	47	

S-kreatinin N – koncentracija kreatinina u serumu određenog nekompensiranom Jaffé metodom za kreatinin; S-kreatinin K – koncentracija kreatinina u serumu određenog kompenziranom Jaffé metodom za kreatinin; P – testiranje razlike proporcija χ² testom (na razini značajnosti P < 0,05); M – muškarci; Ž – žene

Tablica 4.

Vrijednosti klirensa kreatinina određenog nekompenziranom i kompenziranom Jafféovom metodom za kreatinin

Spol	Klirens kreatinina N (mL/min/1,73m ²)		Klirens kreatinina K (mL/min/1,73m ²)		V (mL)		A (m ²)	U – kreatinin (mmol/24h)
	M	Ž	M	Ž	M	Ž	M + Ž	M + Ž
N	130	142	130	142	130	142	272	272
(±SD)	61,6 (33,71)	68,3 (33,02)	68,4 (39,45)	80,9 (42,03)	2007,7 (861,44)	1995,6 (802,17)	1,9 (0,21)	11,5 (4,44)
25-75 P	38,6 – 81,0	42,1 – 88,4	41,3 – 90,9	45,8 – 107,2	1300,0 – 2620,0	1400,0 – 2370,0	1,7 – 2,1	8,3 – 13,4
Medijan	56,9	70,4	62,4	81,7	1845,0	1890,0	1,9	10,7
95% CI	50,1 – 63,3	60,5 – 76,7	54,1 – 70,1	69,2 – 89,9	1620,8 – 2000,0	1700,0 – 2020,0	1,8 – 1,9	9,9 – 11,6
P	0,397	0,808	0,227	0,827	0,115	0,004	0,797	0,015

Klirens kreatinina N – klirens kreatinina određen nekompenziranom Jafféovom metodom za kreatinin; klirens kreatinina K - klirens kreatinina određen kompenziranom Jafféovom metodom za kreatinin; V – volumen 24-satne mokraće; A – površina tijela; U – kreatinin – koncentracija kreatinina u 24-satnoj mokraći; N – broj ispitanika; - srednja vrijednost; SD – standardna devijacija; 25. – 75. P (percentila) – interkvartilni raspon; 95% CI – interval pouzdanosti od 95%; P – testiranje normalnosti raspodjele (na razini značajnosti P < 0,05); M – muškarci; Ž – žene

Tablica 5.

Vrijednosti eGFR određene nekompenziranom i kompenziranom Jafféovom metodom za kreatinin

Spol	eGFR N (mL/min/1,73m ²)		eGFR K (mL/min/1,73m ²)	
	M	Ž	M	Ž
N	130	142	130	142
(±SD)	51,8 (25,44)	56,9 (25,57)	59,1 (32,65)	69,8 (38,15)
25-75 P	33,7 – 68,3	40,9 – 73,0	35,5 – 79,0	47,4 – 91,5
Medijan	50,2	59,2	55,5	70,3
95% CI	43,3 – 56,6	50,1 – 62,3	47,8 – 63,9	65,2 – 75,5
P	0,749	0,359	0,619	0,286

eGFR N – procijenjena brzina glomerularne filtracije određene nekompenziranom Jafféovom metodom za kreatinin; eGFR K – procijenjena brzina glomerularne filtracije određene kompenziranom Jafféovom metodom za kreatinin; N – broj ispitanika; - srednja vrijednost; SD – standardna devijacija; 25. – 75. percentila – interkvartilni raspon; 95% CI – interval pouzdanosti od 95%; P – testiranje normalnosti raspodjele (na razini značajnosti P < 0,05); M – muškarci; Ž – žene

Koncentracije serumskih kreatinina izmjerene nekompenziranom i kompenziranom metodom prikazane su u tablici 2.

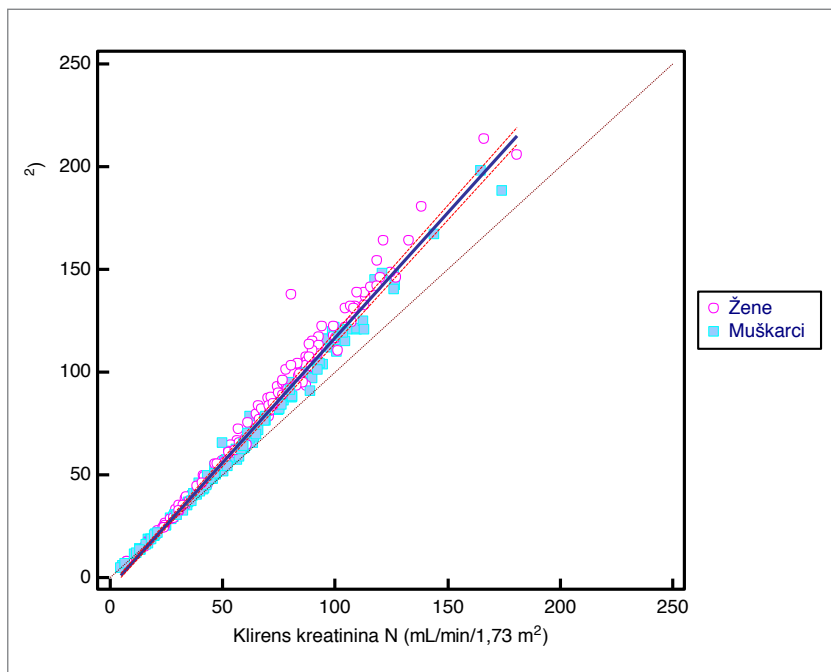
Koncentracije kreatinina u serumu prema obim metodama analizirane su statističkim metodama Passing-Bablok i Bland-Altman. Odnos metoda utvrđen je jednadžbom pravca regresije $y = 0,967x + 14,725$ koji od idealnog modela $y=x$ ne odstupa po linearnosti (P=0,76). Odsječak na pravcu y ima 95% CI od 13,950 do 15,419, a za nagib pravca regresije 95% CI iznosio je 0,961 to 0,975. Budući da intervali pouzdanosti 95% CI odsječka i nagiba ne sadrže 0, odnosno 1, zaključujemo da metode nisu usporedive.

Nepodudarnost metoda očekivani je rezultat, a to potvrđuje i uspostava različitih referentnih intervala za nekompenziranu (M: 79-125; Ž: 63-107 $\mu\text{mol/L}$) (21) i kompenziranu metodu (M: 64-104; Ž: 49-90 $\mu\text{mol/L}$) (22) što je prihvatljivo i za našu populaciju (23).

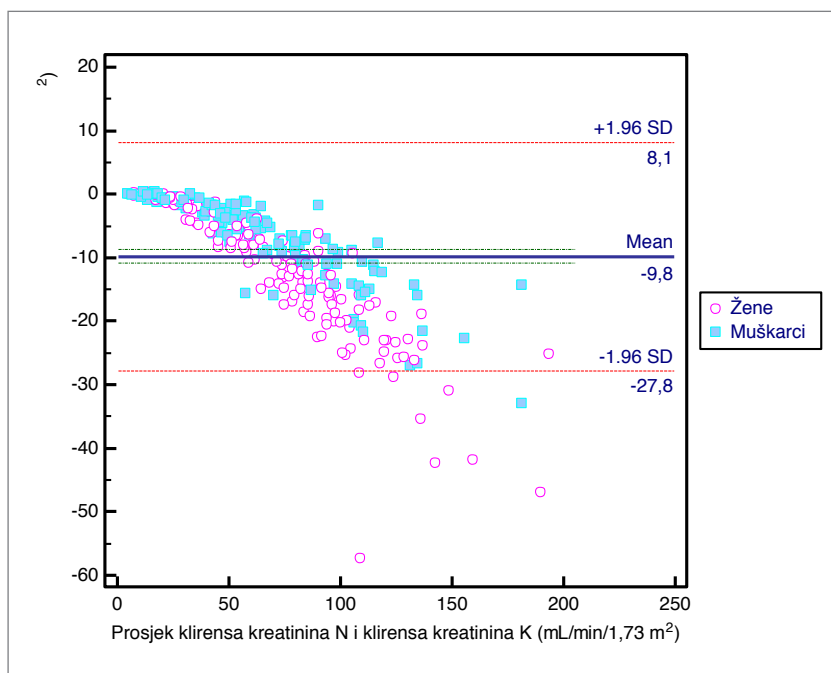
Udio bolesnika u područjima izvan i unutar referentnih intervala u odnosu na metodu mjerenja kreatinina, prikazana je u tablici 3. Rezultati testiranja χ^2 -testom pokazuju da su udjeli bolesnika unutar i izvan referentnih intervala ujednačeno svrstani u fiziološke i patološke razrede, podjednako s nekompenziranom i s kompenziranom metodom za kreatinin (M: P=0,2960, Ž: P=0,9504).

Rezultate klirensa kreatinina izvedenog iz mjerenih koncentracija kreatinina u serumu i u mokraći te iz podataka o volumenu mokraće (V) i površine tijela (A) prikazani su na tablici 4, a rezultati za eGFR na tablici 5.

Statističkom regresijskom analizom Passing-Bablok (sl. 1) utvrđena je neusporedivost klirensa temeljenih na različitim metodama za serumski kreatinin. Zaključak proizlazi iz sljedećih podataka o jednadžbi pravca regresije $y=1,212x-4,414$: odstupanje od linearnosti



Sl. 1. Passing-Bablok regresijski model za usporedbu klirensa kreatinina određenog nekompenziranom i kompenziranom Jafféovom metodom; $N=272$; puna linija - regresijski pravac $y=1,212x-4,414$; crtka - interval pouzdanosti; točkasta linija - idealni pravac $y=x$

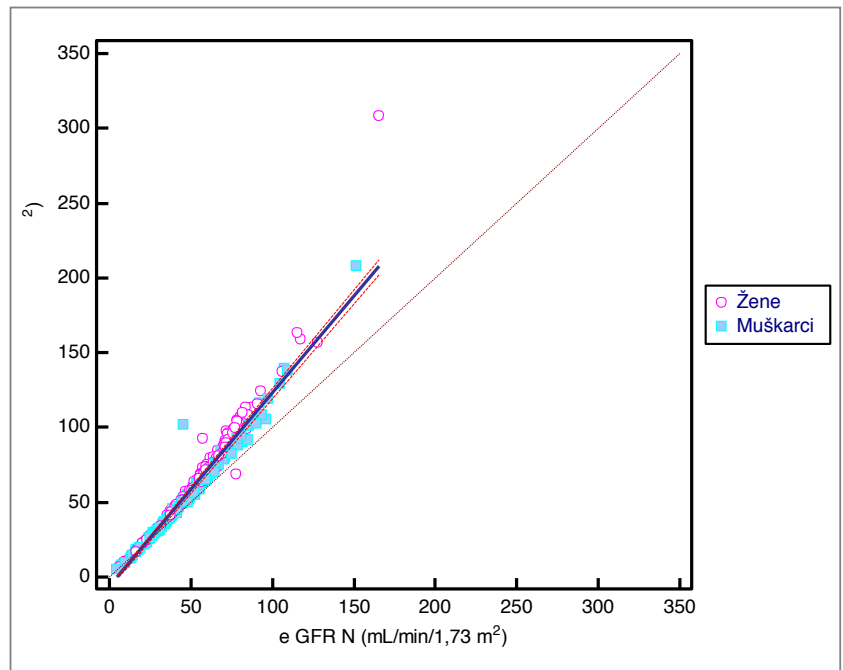


Sl. 2. Bland-Altman model za razlikovanje klirensa kreatinina određenih nekompenziranom i kompenziranom Jafféovom metodom; $N=272$; puna linija - srednja vrijednost razlike u mjerenjima (-9,8 mL/min/1,73 m²) s granicama pouzdanosti; isprekidana crvena linija - raspon $\pm 1,96$ SD

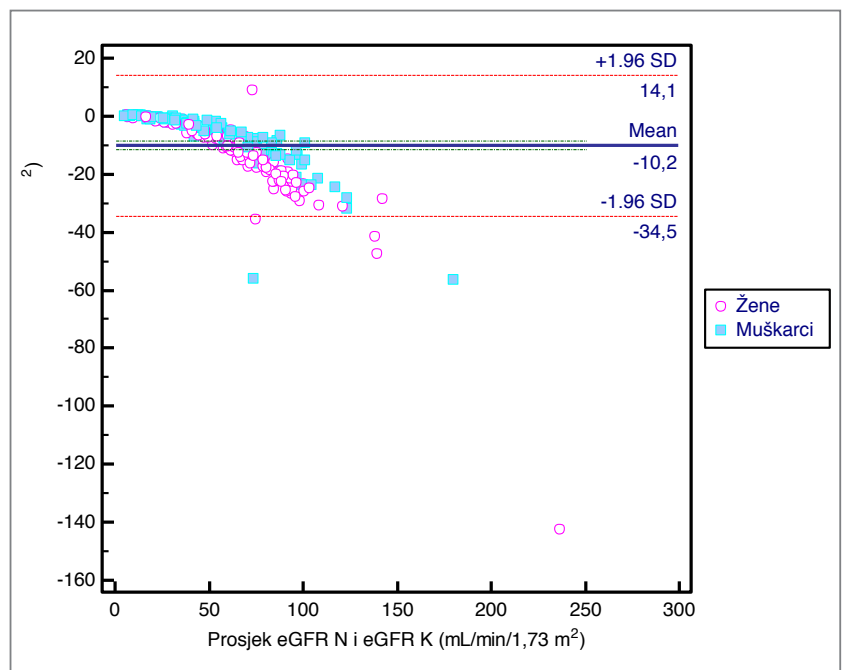
($P<0,01$); 95% CI odsječka na osi y ne sadrži 0 (-5,266 do -3,578), a 95% CI nagiba pravca ne sadrži 1 (1,195 do 1,232). Model Bland-Altman (sl. 2) pokazuje usporedivost i homogenost rezultata za vrijednosti klirensa do 30 mL/min. Porastom vrijednosti raste rasipanje rezultata i razdvajanje muške od ženske populacije kao rezultat sve veće razlike između dviju metoda. Premda je 95% rezultata unutar $\pm 1,96$ SD, taj raspon razlika, od -27,8 do +8,1 mL/min/1,73m² nije klinički beznačajan.

Statističkom regresijskom analizom Passing-Bablok, prikazanom u sl. 3., utvrđena je neusporedivost eGFR ovisno o primijenjenoj metodi za serumski kreatinin. Zaključak proizlazi iz sljedećih podataka o jednadžbi pravca regresije: $y=1,294x-6,456$: odstupanje od linearosti ($P<0,01$), 95% CI odsječka na osi y ne sadrži broj 0 (-7,703 do -5,432), a 95% CI nagiba pravca ne sadrži broj 1 (1,271 do 1,318). Rezultati upućuju na postojanje konstantne i proporcionalne razlike između metoda. Model Bland-Altman (sl. 4) pokazuje usporedivost

Sl. 3. Regresijski model Passing-Bablok za usporedbu eGFR određene nekompenziranom i kompenziranom Jafféovom metodom; N=272; puna linija - regresijski pravac $y=1,294x-6,456$; crtkane linije - interval pouzdanosti; točkasta linija - idealni pravac $y=x$



Sl. 4. Model Bland-Altman za razlikovanje eGFR određene nekompenziranom i kompenziranom Jafféovom metodom; N=272; Puna linija - srednja vrijednost razlike u mjerenjima (-10,2 mL/min/1,73 m²) s granicama pouzdanosti; isprekidana crvena linija - raspon $\pm 1,96$ SD



i homogenost rezultata za vrijednosti klirensa do 30 mL/min. Porastom vrijednosti raste rasipanje rezultata i razdvajanje muške od ženske populacije kao rezultat sve veće razlike između dviju metoda. Premda je 95% rezultata unutar $\pm 1,96$ SD, taj raspon razlika od -34,5 do +14,1 mL/min/1,73 m² nije klinički beznačajan.

Nadalje, rezultate klirensa i eGFR razvrstali smo prema stadijima KBB utvrđenim 2002. god. (stadij 1, ≥ 90 ; stadij 2, 60-89; stadij 3, 30-59; stadij 4, 15-29; stadij

5, ≤ 15 mL/min/1,73m²) (11). Definirani su stupnjevi, sukladni napredovanju bolesti, kliničko su uporište za dijagnozu KBB (GFR ≤ 60 mL/min/1,73m² koji opstoji 3 i više mjeseci), pretraživanje i skrb o bolesnicima oboljelih od KBB (24). Kliničke kategorije KBB definirane su prema procjeni GFR bez obzira na spol. Isto tako i referentni interval za GFR (60 do 143 mL/min/1,73) obuhvaća oba spola. Međutim, u statističkim analizama ovog istraživanja (sl. 1-4) primijetili smo izdvajanje ženske populacije te smo razvrstali bo-

Tablica 6.
 Frekvencije bolesnika u stadijima KBB

Spol	Kategorije GFR raspona (mL/min/1.73m ²)	Klirens kreatinina N (mL/min/1.73m ²)	Klirens kreatinina K (mL/min/1,73m ²)	P (χ^2 test)	eGFR N (mL/min/1.73m ²)	eGFR K (mL/min/1.73m ²)	P (χ^2 test)
M (N=130)	≥ 90	28	33	0,922	11	22	0,230
	60 – 89	32	34		34	38	
	30 – 59	47	41		59	46	
	15 – 29	15	14		19	17	
	< 15	8	8		7	7	
Ž (N=142)	≥ 90	32	59	0,016	7	39	<0,0001
	60 – 89	53	37		63	51	
	30 – 59	36	27		47	28	
	15 – 29	19	17		20	19	
	< 15	2	2		5	5	

KBB – kronična bubrežna bolest; klirens kreatinina N – klirens kreatinina određen nekompenziranom Jafféovom metodom za kreatinin; klirens kreatinina K - klirens kreatinina određen kompenziranom Jafféovom metodom za kreatinin; eGFR N – procijenjena brzina glomerularne filtracije određene nekompenziranom Jafféovom metodom za kreatinin; eGFR K– procijenjena brzina glomerularne filtracije određene kompenziranom Jafféovom metodom za kreatinin; P – testiranje razlike proporcija χ^2 -testom (na razini značajnosti $P < 0,05$); M – muškarci; Ž – žene

lesnike prema spolu. Prikazani su udjeli bolesnika u pojedinoj kategoriji KBB na temelju GFR raspona. U tablici 6. razvrstani su prema vrijednostima klirensa i eGFR u odnosu na primijenjenu metodu za serumski kreatinin. Rezultati χ^2 -testa pokazali su da nema razlike u proporcijama između skupina muških bolesnika ($P=0,923$ i $P=0,230$), ali da se ona statistički zapaža kod skupina ženskih bolesnika ($P=0,015$ i $P<0,0001$) gdje su najveće razlike u proporcijama zapažene u stadijima 1, 2 i 3.

RASPRAVA

Populacija bolesnika koja se slučajno našla u KBCSM u toku ožujka 2012., reprezentativni je slučajni uzorak kakav se realno susreće svakodnevno u kliničkoj praksi. Uzorak je dovoljno velik ($N=272$), uključuje heterogene uputne i definitivne dijagnoze, pa tako i kronične bubrežne bolesnike i sve one koji to nisu. Svim bolesnicima u kliničkoj praksi određuje se na isti način klirens kreatinina, a prosudbu nalaza ne može kontrolirati laboratorij jer ne zna sve ulazne parametre. Ograničenja u interpretaciji nalaza serumskog kreatinina dobro su poznata (životna dob, mišićna masa, ženski spol, manja mišićna masa, vegetarijanska prehrana, ingestija kuhanog mesa, malnutricija, mišićna degeneracija, amputacija, pretilost, lijekovi, smanjena tubularna sekrecija kreatinina itd.), kao i predanalitičke interferencije zbog ikterije, lipemije i hemolize (14,25,26). Najčešće korištena metoda u hrvatskim laboratorijima je kinetička, tj. kontinuirana metoda (14). O tome svjedoče izvještaji povjerenstva za vanjsku kontrolu kvalitete HKMB.

Kompenzirana Jafféova kontinuirana metoda (16,17). novija je inačica koju će najvjerojatnije početi primjenjivati laboratoriji potaknuti preporukom HKMB. No, valja reći da primjena kompenzirane metode nailazi na suprotstavljena mišljenja u svjetskoj znanstvenoj biomedicinskoj zajednici, osobito zbog njezina utjecaja na procjenu glomerularne filtracije (27,28). Za sada je nacionalna biokemičarska zajednica prihvatila globalnu standardizaciju te primjenjuje metode za kreatinin sljedive po IDMS i referentnom materijalu SRM 967. Najveći doprinos unapređenju metode i harmonizaciji nalaza dala je upravo standardizacija ustanovivši referentnu metodu i referentni materijal.

Ni ova metoda, kao ni druge modifikacije originalne Jafféove izvorne metode ili čak enzimске metode, ne mogu biti oslobođene slabe specifičnosti i ponovljivosti (27).

Naši rezultati mjerenja serumskog kreatinina pokazali su statistički značajne razlike između kompenzirane i nekompenzirane metode (proporcionalna i linearna razlika), ali u skladu s referentnim intervalima bolesnici su ujednačeno svrstani unutar ili izvan referentnog intervala (χ^2 testiranje: M: $P=0,2960$; Ž: $P=0,594$). Slične su rezultate dobili i autori u zemlji (23), kao i u inozemstvu (29). Taj podatak može osokoliti laboratorije da bez rizika, uz promjenu referentnog intervala, primjenjuju točniju analitiku. No, kakav će biti utjecaj na procjenu GFR?

Klirens kreatinina, u svojstvu funkcionalnog testa, ima mnoge manjkavosti, a često je najveći problem točno i pravilno prikupljena 24-satna mokraća. Precije-

njen GFR je to izraženiji što je koncentracija kreatinina udaljenija od normalne vrijednosti (7,30) jer je odnos klirensa kreatinina i serumskog kreatinina eksponencijalan (7). Nadalje, nepouzdan je i postupak kojim stavljamo u omjer mjerenja u različitim uzorcima (serum i mokraća) s različitim analitičkim svojstvima i interferencijama. Općenito, mokraća sadrži znatno manje ostalih kromogena koji mogu interferirati. Međutim, i MDRD jednadžba ima svoje mane, a najveća je to što je MDRD jednadžba rađena na populaciji s KBB te se u pravilu ne bi smjela primjenjivati u pretraživanju opće populacije, tj. na bolesnike koji nemaju KBB. Odnos kreatinina i GFR različit je u te dvije populacije jer tubularna sekrecija kreatinina raste kako GFR pada (31,32). Konačno, kako je odnos GFR i serumskog kreatinina eksponencijalan, male promjene u koncentraciji serumskog kreatinina dovode do velikih modifikacija rezultata MDRD jednadžbe. Zbog slabe preciznosti svih Jafféova metoda, odstupanje u određivanju serumskog kreatinina može uzrokovati dovoljne promjene vrijednosti kreatinina da se smanji točnost MDRD jednadžbe kod bolesnika koji nemaju KBB. xii MDRD studija provedena je s mjerenjima prema kontinuiranoj metodi prije standardizacije (33), poslije koje je uslijedilo nekoliko korekcija u odnosu na standardizaciju (20), na zdrave ispitanike te objedinjene zdrave i bolesničke skupine izražene usrednjačenom formulom primjenjivom za sve populacije (34). Do danas je objavljeno preko 45 inačica jednadžbe koje procjenjuju GFR na temelju mjerenja serumskog kreatinina.

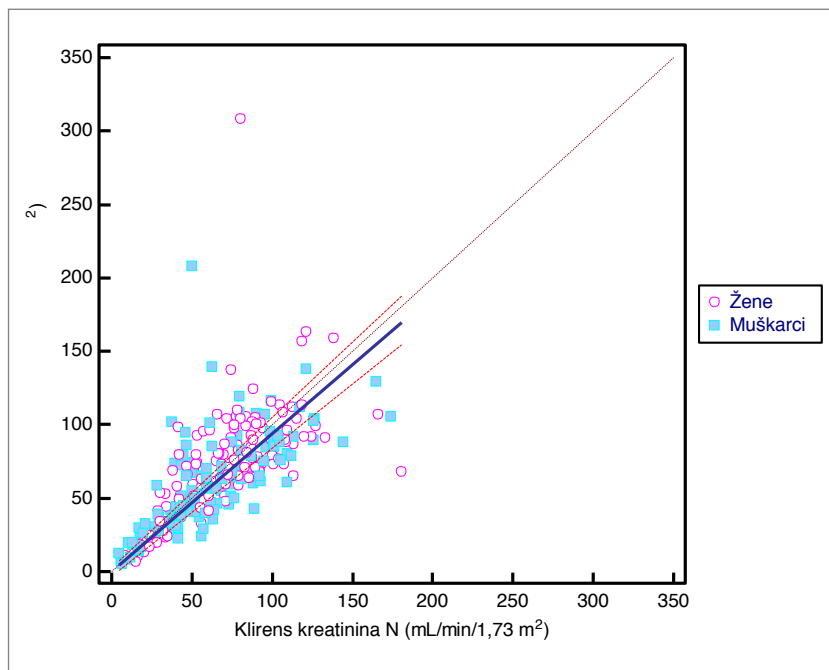
Ukratko, sve manjkavosti empirijske formule MDRD i metode za kreatinin možemo pripisati i klirensu kreatinina. Dapače, još i više nepouzdanosti vrebaju u nalazu klirensa. Začudno je nepovjerenje naše medicinske zajednice prema primjeni MDRD formule. Istodobno se s velikim povjerenjem koristi metoda klirensa kreatinina čijih smo manjkavosti svi svjesni i s tih se pozicija nepouzdanosti znalački interpretira nalaz. Ne treba zaboraviti da su i klirens kreatinina i eGFR samo procjene bubrežne funkcije (35).

U medicinskim krugovima najviše se koplja lome oko odluke treba li automatski uz nalaz kreatinina izvještavati i eGFR. Stavovi su opet suprotstavljani (36-38) ponajviše zbog udjela pogrešno svrstanih ispitanika. Premda procjena GFR ima za cilj procijeniti bubrežnu funkciju u KBB, a ne u akutnim bubrežnim bolestima, jedan dio znanstvene zajednice zastupa ciljano pretraživanje s eGFR, a ne univerzalno (13,39). Drugi dio pak aplaudira automatskom izvještavanju jer je to podatak više, štoviše vredniji podatak od samog serumskog kreatinina (2) za nefrologa i lječnika obiteljske medicine koji će uz anamnestičke podatke te uz rezultate mjerenja albumina/proteina u urinu znati prosuditi i vrednovati procijenjeni GFR. Štoviše, bit će to prilog ranoj dijagnostici bubrežnih bolesti u prekliničkoj fazi, dok još

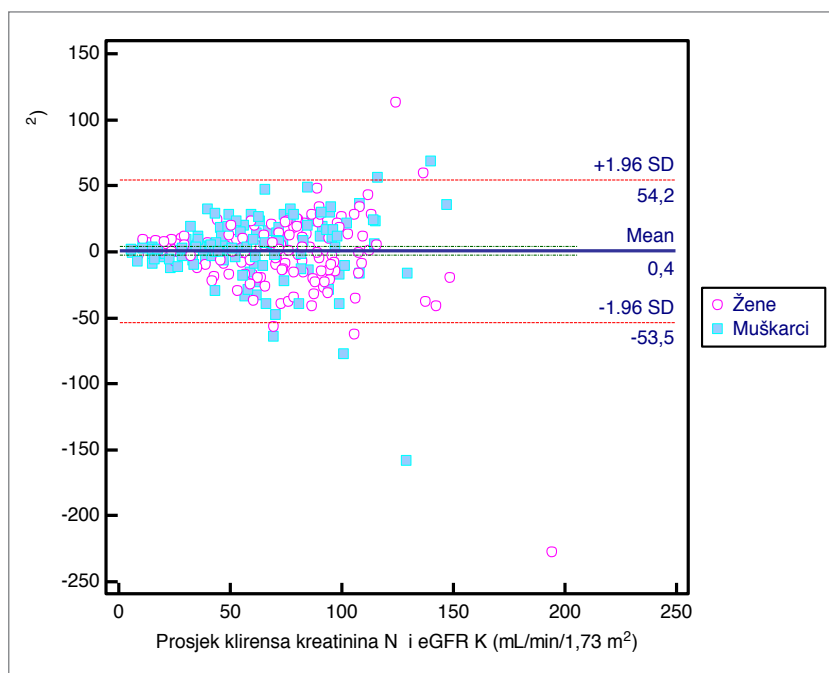
nisu izraženi simptomi. Najvažnija i gotovo jedina misija klirensa ili eGFR jest procijeniti stadij i rano otkriti KBB te primijeniti medicinsku strategiju radi smanjenja rizika za progresiju zatajenja bubrega i kardiovaskularne smrti (30). Kliničke preporuke gotovo svih svjetskih stručnih društava upućuju na procjenjivanje GFR empirijskom jednadžbom po MDRD (11,13,20,40-42), a automatsko izvještavanje eGFR s nalazom serumskog kreatinina preporučuju ponajviše američka društva. U nekim je državama (Velikoj Britaniji i nekim državama u SAD) automatsko izvještavanje čak obavezno i regulirano je legislativom (43). U SAD 84% laboratorija automatski izvještava eGFR, većina prema MDRD, a svega 4% prema CKD-EPI jednadžbi (44).

Razumljivo je da su i empirijska jednadžba, kao i klirens kreatinina, osjetljivi na svaku promjenu metode za serumski kreatinin. Stoga, logično je da nakon globalne standardizacije prema IDMS očekujemo promjene i korekcije u procjeni eGFR (45) ali i u klasičnom klirensu kreatinina. Istraživanje o primjenjivosti IDMS sljedivih metoda za kreatinin pokazalo je da je pouzdanije koristiti korigiranu IDMS sljedivu MDRD formulu (2). Isto tako i prelazak na kompenziranu metodu polučio je promjene u procjeni GFR (2,29,45). Naši rezultati pokazuju statistički značajnu nepodudarnost u određivanju klirensa te eGFR ovisno o primijenjenoj metodi za kreatinin u serumu, ali je njihov odnos sačuvao linearnost.

U fokusu našeg istraživanja utjecaja kompenzirane metode za kreatinin bilo je pitanje kako će primjena metode razvrstati bolesnike u stadije KBB. Klinička praksa transformira laboratorijski nalaz u neki od stupnjeva KBB – od mogućeg postojanja KBB, do sigurne KBB. To je stupnjevanje bolesnika i težine bolesti u klinici najvažniji i najodgovorniji trenutak jer se na temelju toga poduzimaju medicinski postupci. Razvrstavajući naše ispitanike zaključili smo da se kod muških ispitanika nije razlikovalo klasificiranje zbog primjene nove metode te statističku nepodudarnost možemo smatrati klinički nevažnom. Međutim, žene su se u tim modelima izdvojile kao posebna populacija koja se nije jednako ponašala u razvrstavanju prema stupnjevima KBB. Promjena metode utjecala je na razvrstavanje ženskih bolesnika prema klirensu ($P=0,0156$) i još više prema eGFR ($P=0,0001$), ali samo u ispitanicima s vrijednostima GFR nižim od $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. To je prouzročilo reklasifikaciju u stupnjevima KBB u odnosu na nekompenziranu metodu. Do navedene vrijednosti GFR od $\sim 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ muškarci i žene homogena su skupina. Kod viših vrijednosti trend se proporcionalno mijenja – za oba spola povećava se vrijednost GFR s kompenziranom metodom proporcionalno s padom koncentracije serumskog kreatinina (sl. 2 i 4), a istovremeno se istim trendom razdvajaju spolovi. Objašnjenje za ovu pojavu nije jednostavno, tim više što



Sl. 5. Regresijski model Passing-Bablok za usporedbu klirensa kreatinina određenog nekompensiranom Jafféovom metodom i eGFR određene kompenziranom Jaffé metodom; N=272; puna linija - regresijski pravac $y = -0,230383 + 0,941003x$; crtkane linije - interval pouzdanosti; točkasta linija - idealni pravac; 95%CI (od-sječak)=-3,4464 - 2,7716; 95%CI (nagib)=0,8719 - 1,0232; P (odstupanje od linearnosti)=0,92



Sl. 6. Model Bland-Altman za razlikovanje eGFR određene kompenziranom Jafféovom metodom i klirensa kreatinina određenog nekompensiranom Jafféovom metodom. N=272; Puna linija - srednja vrijednost razlike u mjerenjima (0,4 mL/min/1,73 m²) s granicama pouzdanosti; isprekidana crvena linija - raspon $\pm 1,96$ SD

MDRD formula za eGFR ima korekciju za ženski spol (F=0,742). Korekcijski faktor dokazuje da postoji razlika između spolova, ali ona se ne čini proporcionalnom. Kliničkim jezikom to znači da će kompenzirana metoda procijeniti bubrežnu funkciju drugačije - veći će broj žena prijeći iz 3. i 2. kategorije u 2. i 1. kategoriju KBB. To može imati kliničke posljedice. Slične rezultate neproporcionalnih nalaza klirensa i eGFR na granici serumske koncentracije kreatinina od 150 $\mu\text{mol/L}$ (su-

kladno vrijednostima eGFR oko 30 mL/min) dobili su i drugi autori (4,29).

Ukupni rezultati još jednom dokazuju da su matematičke izvedenice i manipulacije s izmjerenim vrijednostima podložne velikim oscilacijama za vrlo malu promjenu izmjerenih veličina. Takav je primjer i naš "stari, dobri" klirens kreatinina.

U našem radu nismo uspoređivali usporedivost klirensa i eGFR, jer ni jedna metoda ne procjenjuje bubrežnu funkciju s istih pozicija i istom metodologijom. Takav pristup nije statistički opravdan.

Tablica 7.

Usporedba frekvencija (272 ispitanika, neovisno o spolu) u stadijima KBB prema rezultatima klirensa kreatinina N i prema eGFR K

Spol	Kategorije GFR raspona (mL/min/1,73m ²)	Klirens kreatinina N (mL/min/1,73m ²)	eGFR K (mL/min/1,73m ²)	P (χ^2 test)
M i Ž	≥90	59	59	0,921
	60 – 89	85	91	
	30 – 59	82	73	
	15 – 29	36	37	
	<15	10	12	

KBB – kronična bubrežna bolest; klirens kreatinina N – klirens kreatinina određen nekompenziranom Jafféovom metodom za kreatinin; eGFR K – procijenjena brzina glomerularne filtracije primjenom kompenzirane Jafféovom metode za kreatinin; P – testiranje razlike proporcija χ^2 -testom (na razini značajnosti $P < 0,05$); M – muškarci; Ž – žene

U KZZK, gdje je i provedeno istraživanje, rutinski se primjenjuje metoda za klirens kreatinina s nekompenziranom kinetičkom metodom za kreatinin sljedivom prema IDMS i SRM 967. Što bi se, primjerice, dogodilo da se prema preporukama svjetskih i domaćih stručnih društava opredijeli za dvostruku promjenu - primjenu kompenzirane metode i procjenu bubrežne funkcije s eGFR?

Premda smo naglasili da nije opravdano uspoređivati procjene GFR koje nemaju istu metodologiju, prikazat ćemo mogući događaj u praksi.

Rezultat bi bio sljedeći:

Iz prikazane analize zaključujemo da bi kliničari jedva primijetili promjenu, što nije slučajnost. Statistička analiza podupire usporedivost metoda prema svim statističkim parametrima (sl. 5 i 6). Štoviše, rezultati eGFR jednakovrijedno mogu razvrstati bolesnike u stadije KBB ($P=0,921$; tablica 7).

Istodobna primjena kompenzirane metode za serumski kreatinin i primjena formule MDRD za procjenu GFR (eGFR) prihvatljivija je od postupne promjene - prelaska na kompenziranu metodu uz zadržanu metodu klirensa kreatinina. Dobitak za kliničku praksu – bolesnici ne bi prikupljali 24-satnu mokraću.

Zaključujemo da kompenzirana Jaffeova metoda za kreatinin nije usporediva s nekompenziranom meto-

dom, a klinički je potpuno primjenjiva za opću populaciju stariju od 20 godina uz preduvjet promjene referentnih intervala. Procjena brzine glomerularne filtracije osjetljiva je na promjenu metode za serumski kreatinin. Primjena kompenzirane Jaffeove metode za kreatinin utječe na procjenu GFR. Klirens kreatinina određen s kompenziranom metodom nije usporediv s klirensom određenim nekompenziranom metodom. Vrijednosti klirensa s kompenziranom metodom značajno su više. Razlika je neuočljiva za vrijednosti klirensa do oko 30 mL/min/1,73 m², ali kod viših vrijednosti razlika proporcionalno raste s porastom klirensa. Kod viših vrijednosti zapaža se i razdvajanje po spolu te je kod žena značajno veća razlika u rezultatima klirensa ovisno o metodi. Utjecaj kompenzirane metode na procjenu GFR empirijskom formulom prema MDRD studiji pokazao se istovjetnim kao za klirens kreatinina. Rezultati procjene nisu usporedivi, a eGFR s kompenziranom metodom daje više vrijednosti.

Razvrstavanje muške populacije u stadije KBB pokazalo se neovisno o primijenjenoj metodi. Ženska populacija se u stadijima od 1 do 3 statistički značajno drugačije razvrstala u odnosu na metodu za kreatinin

Navedena ograničenja empirijskih formula ne bi trebala obeshrabriti ni laboratorije niti kliniku, jer su ograničenja klirensa u njoj još i veća. Prelazak na kompenziranu metodu za kreatinin i istodobno na primjenu eGFR formule dao je usporedive rezultate s postojećom praksom te je opravdan za primjenu na širokoj populaciji raznovrsnih dijagnoza kakva se zapaža u svim laboratorijima i kojoj se, tako nehomogenoj, rutinski svakodnevno procjenjuje bubrežna funkcija klirensom kreatinin.

LITERATURA

1. Jaffé M. Über den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem Harn erzeugt und über eine neue Reaktion des Kreatinins. Z Physiol Chem 1886; 10: 391-400.
2. Vickery S, Stevens PE, Dalton RN, van Lente F, Lamb EJ. Does the ID-MS traceable MDRD equation work and is it suitable for use with compensated Jaffé and enzymatic creatinine assays? Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 2439-45.
3. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1994.
4. Wuyts B, Bernard D, Van Den Noortgate N i sur.. Reevaluation of Formulas for Predicting Creatinine in Adults and Children, Using Compensated. Clin Chem 2003; 49: 1011-4.
5. Crocker H, Shephard MD, White GH. Evaluation of an enzymatic method for determining creatinine in plasma. J Clin Pathol 1988; 41; 576-81.

6. Levey AS, Stevens LA, Hostetter T. Automatic reporting of estimated glomerular filtration rate: just what the doctor ordered. *Clin Chem* 2006; 52: 2188-93.
7. Thomas L. Clinical laboratory diagnosis of kidney and urinary tract disorders: Use and assessment of clinical laboratory results. Frankfurt: Th-Books Verlagsgesellschaft, 1998.
8. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI i sur. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2749-57.
9. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH i sur. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.
10. Levey AS, Coresh J, Greene T i sur. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145: 247-54.
11. National Kidney Foundation Inc: K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease. Part 5. Evaluation of laboratory measurements for clinical assessment of kidney disease. Guideline 4. Estimation of GFR. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 76-110.
12. Myers GL, Miller WG, Coresh J. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the laboratory working group of the national kidney disease education program. *Clin Chem* 2006; 52: 5-18.
13. Revizija preporučenih metoda i referentnih intervala koncentracije kreatinina u serumu i urinu. 2010., <http://www.hkmb.hr/obavijesti/pristupljeno.3.kolovoza.2012>.
14. Fabiny DL, Ertingshausen G. Automated Reaction-Rate Method for Determination of Serum Creatinine with the CentrifChem. *Clin Chem* 1971; 17: 696-700.
15. NCCLS. Development of Definitive Methods for the National Reference System for the Clinical Laboratory. NCCLS Publication NRSL 1-A Wayne, PA, Approved Guideline, 1991.
16. Hanser AM, Hym B, Michotey O, Gascht D, Marchal A, Minery M. Comparison of methods for the determination of blood creatinine. *Ann Biol Clin* 2001; 59: 737-42.
17. Zawta B, Delanghe J, Van Den Noortgate N, Taes Y, Lameire N, Engel W. Arithmetic compensation for pseudo-creatinine Jaffe' method and its effect on creatinine clearance results. *Clin Chem* 2001; 47: A148-9.
18. Data on file at Beckman Coulter, OSR General Chemistry, BAOSR6x78.02-2010.
19. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Int Med* 1916; 17: 863-71.
20. Levey AS, Coresh J, Green T i sur. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007; 53: 766-72.
21. Šubić N, Tadej D. Referentne vrijednosti klinički relevantnih sastojaka krvi i seruma. Model: Populacija Zagreba i bliže okolice. Zagreb: Školska knjiga, 1990.
22. Ceriotti F, Boyd JC, Klein G i sur. Reference intervals for serum creatinine concentrations: Assessment of available data for global application. *Clin Chem* 2008; 54: 559-66.
23. Flegar-Meštrić Z, Perkov S, Šimonović B, Juretić D. Applicability of common reference intervals for serum creatinine intervals for serum creatinine concentrations to the Croatian population. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 231-5.
24. Jaar BC, Khatib R, Plantinga L, Boulware LE, Powe N. Principles of screening of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 601-9.
25. Fawaz A, Badr KF. Measuring filtration function in clinical practice. *Cur Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 643-7.
26. Daly TM, Kempe KC, Scott MG. "Bouncing" creatinine levels. *N Engl J Med* 1996; 334: 1749-50.
27. Peake M, Whiting M. Measurement of Serum Creatinine - Current Status and Future Goals. *Clin Biochem Rev* 2006; 27: 173-84.
28. Lamb EJ, Tomson CRV, Roderick PJ. Estimating kidney function in adults using formulae. *Ann Clin Biochem* 2005; 42: 321-45.
29. Chan MH, Ng KF. Effect of a compensated Jaffe creatinine method on the estimation of glomerular filtration rate. *Ann Clin Biochem* 2004; 41:482-4.
30. Noble E, Johnson DW. Automatizirani laboratorijski nalazi određivanja brzine glomerularne filtracije: Jesu li dobri za zdravlje bolesnika i njihove liječnike? *Biochem Medica* 2007; 17: 16-28.
31. Froissart M, Rossert J, Jaquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:763-73.
32. Hallen M, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 84-93.
33. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method for estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
34. Rule AD, Larson TS. Using Serum Creatinine To Estimate Glomerular Filtration Rate: Accuracy in Good Health and in Chronic Kidney Disease. *Ann Intern Med* 2004; 141: 929-37.
35. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating Equations for Glomerular Filtration Rate in the Era of Creatinine Standardization. *Ann Intern Med* E-391 published ahead of print February 6, 2012.
36. den Hartog JR, Reese PP, Cizman B, Feldman HI. The costs and benefits of automatic estimated glomerular filtration rate reporting. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 419-27.
37. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ i sur. Nephrology visits and health care resource use before and after reporting estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2010; 303: 1151-8.
38. Melamed ML, Bauer C, Hostetter TH. eGFR: Is It Ready for Early Identification of CKD? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1569-72.
39. Weir MR. Improving the Estimating Equation for GFR — A Clinical Perspective. *N Engl J Med* 2012; 367: 75-6.
40. Crowe E, Halpin D, Stevens P i sur. Early identification and management of chronic kidney disease. *BMJ* 2008; 337: a1530.

41. Miller WG. Estimating glomerular filtration rate. Clin Chem Lab Med 2009; 47: 1017-9.
42. Glassock RJ, Winearls C. Screening for CKD with eGFR: Doubts and Dangers Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 1563-8.
43. The College of American Pathologists. Current status of reporting estimated glomerular filtration rate (eGFR) for adults. http://www.cap.org/apps/docs/committees/chemistry/current_status_of_reporting_eGFR_2011.pdf. pristupljeno 6. ožujka 2012.
44. Levey AS, Coresh J, Greene T i sur. Expressing the MDRD study equation for estimating GFR with IDMS traceable (gold standard) serum creatinine values. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 69A.
45. McKillop DJ, Cairns B, Duly E, Van Drimmelen M, Ryan M. Effect of serum creatinine method on eGFR determined by the abbreviated MDRD formula Ann Clin Biochem 2006; 43: 220-2.

S U M M A R Y

COMPENSATED CREATININE METHOD AND GLOMERULAR FILTRATION RATE ESTIMATION IN A HETEROGENEOUS POPULATION OF PATIENTS

F. SOLDO¹, M. BRZAK¹ and N. VRKIĆ^{1,2}

¹*Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb and* ²*Clinical Institute of Chemistry, Sestre milosrdnice University Hospital, Zagreb, Croatia*

Creatinine is a metabolite excreted mainly by glomerular filtration, which makes it an important endogenous indicator of kidney function. Creatinine clearance is defined as the ratio of the concentration of creatinine in serum and urine. It assesses glomerular filtration. Creatinine and creatinine clearance have the leading role in the early diagnosis, monitoring and classification of chronic kidney disease. The routine method for determining the concentration of creatinine is the Jaffé photometric method. A newer version is the compensated method. Furthermore, the recommended equation for the estimation of glomerular filtration rate (GFR) is the one based on the MDRD study (eGFR) intended for people over 18 years. The aim of the study was to evaluate how the introduction of the compensated method would affect the clinical use and influence the assessment of GFR in the interpretation of findings and treatment monitoring for people over 20 years. The study group included 130 men and 142 women whose requested laboratory test was creatinine clearance. Data were collected over 20 days at Sestre milosrdnice University Hospital. Serum creatinine concentration and eGFR were determined by the compensated and uncompensated Jaffé method. In conclusion, the compensated creatinine method is not statistically comparable with the uncompensated method, but is clinically fully applicable to the general population above the age of 20, given that the reference intervals are changed. Comparison of eGFR as estimated by the compensated and uncompensated methods to determine creatinine concentration showed the same results as the comparison of clearance. Using the compensated method yielded statistically incomparable results in GFR estimation. However, in clinical practice, patient classification according to stages of chronic kidney disease (CKD) was comparable in the male group according to clearance and eGFR ($\Pi=0.922$ and $\Pi=0.230$, respectively), while the female group was classified significantly different according to clearance and eGFR ($\Pi<0.016$ and $\Pi<0.001$, respectively). Switching to the compensated creatinine method while simultaneously applying the eGFR formula was shown to be valid, as patient classification according to CKD stages was comparable ($\Pi=0.921$); thus, the methods are reliable for use instead of creatinine clearance in the general population with various diagnoses, which can be noted in all laboratories and which is, although inhomogeneous, routinely used to measure daily creatinine clearance.

Key words: creatinine, Jaffé assay, glomerular filtration rate, MDRD equation, chronic kidney disease

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

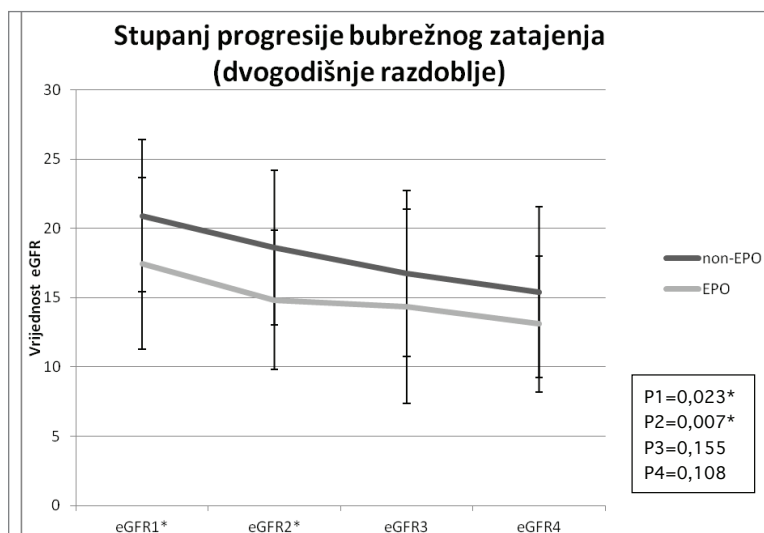
	EPO		P
	Ne primaju	Primaju	
	Srednja vrijednost \pm SD	Srednja vrijednost \pm SD	
Početna vrijednost hemoglobina (g/L)	118 \pm 17	105 \pm 12	$P = 0,001^*$
Završna vrijednost hemoglobina (g/L)	116 \pm 11	112 \pm 13	NS
Početna vrijednosti feritina (mmol/L)	171 \pm 134	306 \pm 202	$P = 0,003^*$
Završna 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 JJr, 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, Capuzzuto 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

TRANSPLANTACIJA BUBREGA KOD STARIJIH OSOBA – VAŽNOST OBILJEŽJA DARIVATELJA I PRIMATELJA

IVA BAČAK KOČMAN, MLADEN PERIĆ, ELEONORA GOLUŽA, IVICA KOČMAN¹,
ŽELJKO KAŠTELAN², JOSIP PASINI², PETAR KES³ i NIKOLINA BAŠIĆ JUKIĆ³

Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, ¹Klinika za kirurgiju, Klinička bolnica Merkur, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, ²Klinika za urologiju i ³Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb, Hrvatska

Starenje je prirodan proces koji obuhvaća promjene na svim tkivima i organima uz smanjenje funkcijskog kapaciteta organa. Kako se produžuje životna dob u populaciji, sve je više osoba starije životne dobi koje zahtijevaju nadomještanje bubrežne funkcije, i za njih je transplantacija bubrega metoda odabira, ako nemaju kontraindikacija za primjenu imunosupresijske terapije. Manjak darivatelja bubrega onemogućava transplantaciju svim osobama koje trebaju takvu vrstu liječenja. Uporabom bubrega darivatelja starije životne dobi povećava se broj dostupnih organa i omogućuje optimalna metoda nadomještanja bubrežne funkcije osobama starije životne dobi.

Ključne riječi: starenje, transplantacija bubrega, darivatelj bubrega, primatelj bubrega

Adresa za dopisivanje: Iva Bačak-Kočman, dr. med.
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: bacakkocman.iva@gmail.com

PATOFIZIOLOGIJA STARENJA BUBREGA

Starenje je univerzalan, progresivan proces koji se razlikuje od bolesti vezanih uz stariju životnu dob, a udruženo je s progresivnim gubitkom funkcije imunološkog sustava poznatim kao imunosenescencija. Imunološki sustav sastoji se od prirodnog (monociti, stanice prirodni ubojice, dendritičke stanice) i stečenog (T i B limfociti) imuniteta. Imunosenescencija zahvaća obje grane imuniteta, iako starenje ima veći utjecaj na stečeni imunitet. Promjene su rezultat involucije timusa i atrofije sekundarnih limfoidnih organa što vodi smanjenju cirkulirajućih limfocita i mijenja citokine. Takve bi promjene mogle objasniti povećanu prijemčivost za infekcije i manji postotak akutnog odbacivanja kod starijih primatelja bubrega.

Poremećaj funkcije bubrega jedan je od važnijih problema kod bolesti osoba starije životne dobi, a fiziološki je proces prilikom kojeg dolazi do smanjenog funkcionalnog kapaciteta bubrega. Za naglasiti je da

poremećaj funkcije bubrega ne označava "bolesne bubrege" već one koji mogu normalno održavati homeostazu organizma, osim prilikom opterećenja kada im je sposobnost prilagodbe smanjena. Poremećenu funkciju bubrega u starijih važno je imati na umu kod nadomještanja tekućine i primjene lijekova, osobito nefrotoksičnih.

Tijekom starenja bubrega dolazi do anatomskih i funkcijskih promjena bubrega. U anatomskom smislu, bubrezi su makroskopski simetrični, smanjeni, s fino granuliranom površinom. Do maksimalnog gubitka bubrežne mase dolazi u 7. i 8. desetljeću života (1). Vezano uz generalizirane vaskularne promjene, najizraženiji je gubitak kortikalnog parenhima (2). Glomeruloskleroza, atrofija tubula, intersticijska fibroza i fibroza intime arterija su glavna histološka obilježja starenja bubrega. Funkcijske promjene ovise o radu glomerula, tubula i endokrinnoj funkciji bubrega. Glomerulska filtracija (GF) nakon tridesete godine opada u prosjeku 1 mL godišnje (3), iako su Lindeman i sur. u svojoj stu-

diji prikazali čak i porast GF u dijela starije populacije, a kod trećine bolesnika nije bilo promjena vrijednosti GF (4). Takva raznolikost podataka dokaz je da osim starenja postoje i drugi čimbenici koji doprinose smanjenoj funkciji bubrega.

Glomerulska filtracija određuje se prema više formula o čijoj specifičnosti i vrijednosti još uvijek nema dokaza. Najčešće se primjenjuje Cockcroft-Gaultova formula, iako se njome podcjenjuje stvarna GF u starijih osoba, pa se pouzdanijom smatra MDRD (engl. *Modification of Diet in Renal Disease*) (5).

Berman i sur su pokazali da u starijih osoba formula MDRD procjenjuje značajno višu glomerulsku filtraciju nego Cockcroft-Gaultova formula, što ima važno kliničko značenje kod primjene i doziranja lijekova prema GF (6). Zbog toga Gill i sur. smatraju da kod osoba starije životne dobi prednost treba dati Cockcroft-Gaultovoj formuli kako bi se izbjegla toksičnost lijekova (7). Posljednjih se godina sve više spominje cistatin C kao značajan pokazatelj bubrežne funkcije u starijoj dobi (8), ali stvarno značenje tek treba ispitati u studijama na velikom broju ispitanika.

Zbog atrofije tubula, tubulointersticijske fibroze, hipotenzije ili normoreninemičnog hipoaldosteronizma i smanjene dostave vode i natrija u distalne dijelove nefrona zbog dehidracije, poremećena je sekrecija kalija i reapsorpcija natrija (9). Zbog neodgovarajućeg unosa tekućine u starijoj dobi dolazi do dehidracije, ali i hipervolemije, jer je smanjena sposobnost koncentriranja ili razrjeđivanja urina.

Bubreg kao organ s endokrinom funkcijom je glavni proizvođač eritropoetina u organizmu. Zato je povećana učestalost anemije u starijoj dobi. Zbog poremećene konverzije 25-hidroksivitamina D u 1,25-dihidroksivitamin D razvija se osteoporoza u starijoj životnoj dobi, te je povećan rizik fraktura (10).

TRANSPLANTACIJA BUBREGA

Transplantacija bubrega značajno poboljšava kvalitetu života bolesnika s terminalnom fazom bubrežne bolesti. Danas je sve više starijih bolesnika u populaciji s terminalnom bubrežnom bolesti, što prati i sve veći broj transplantacija bubrega u starijih osoba.

Zbog većeg postotka preživljenja transplantacija bubrega je rješenje za bolesnike na dijalizi i svakako postaje terapija izbora kod svih bolesnika u završnoj fazi bubrežne bolesti. Još 1999. g. Wolfe je koristeći podatke iz USRDS (*United States Renal Data System*) prikazao da bolesnici s transplantatom imaju bolje preživljenje

od bolesnika koji se dijaliziraju i onih koji na dijalizi čekaju transplantaciju. Iako je preživljenje bolesnika s transplantatom svih dobi bilo duže, ipak su nešto bolji rezultati preživljenja bili kod mlađih primatelja (11). Vrijeme čekanja na listi za transplantaciju kao i komorbiditeti su se značajno povećali otkad je nastala Wolfeova studija, ali ipak transplantacija bubrega u starijih još uvijek daje prihvatljive rezultate.

U studiji nešto novijeg datuma Rao i sur. pokazali su da čak i bolesnici stariji od 70 godina dobivaju veću šansu za preživljenje nakon transplantacije bubrega. Jedan od najzanimljivijih rezultata te studije prikazuje za 3% manju smrtnost nakon transplantacije u starijih bolesnika, čiji uzrok renalnog zatajenja su šećerna bolest i hipertenzija (12).

Unatoč tim rezultatima, mnoge studije ukazuju na činjenicu da je mortalitet viši (11,13-16), a preživljenje presatka manje u starijih nego u mlađih primatelja (17,18). Uzroci gubitka presatka ovise o dobi primatelja. Iako je stopa akutnog odbacivanja manja u starijoj dobi, utjecaj na gubitak presatka je u toj populaciji izraženiji. U mlađoj populaciji čest uzrok gubitka presatka je imunološkog podrijetla, a u starijoj je to smrt s funkcionirajućim presatkom (7,17).

Obilježja darivatelja i njihov utjecaj na ishod transplantacije

Darivatelj po proširenim kriterijima je svaki darivatelj stariji od 60 godina ili stariji od 50, s dva od tri kriterija: serumski kreatinin prije eksplantacije >1,5 mg/dl, smrt zbog cerebrovaskularnog inzulata, hipertenzija u anamnezi. Unatoč činjenici da je rizik gubitka presatka povećan 70% u odnosu na mlade, idealne darivatelje, primatelji bubrega donora po proširenim kriterijima ipak imaju bolje preživljenje nego bolesnici na dijalizi.

Gill i sur. prikazali su kod primatelja starijih od 60 godina koji su primili bubreg davatelja po proširenim kriterijima, lošiju funkciju presatka u prvoj posttransplantacijskoj godini nego primatelja živih davatelja ili davatelja po standardnim kriterijima (18).

Eurotransplant Senior Program (ESP) pokrenut je 1999. g. da bi se smanjilo vrijeme čekanja na transplantaciju za starije primatelje. Prema ESP, da bi se smanjilo vrijeme hladne ishemije, alociraju se bubrezi davatelja starijih od 65 godina za primatelje starije od 65 na užem geografskom području. Organi su alocirani samo prema krvnoj grupi i vremenu čekanja na listi za transplantaciju. Primatelji stariji od 65 godina ne moraju potpisati pristanak za ESP, pa se u tom slučaju organi mlađih davatelja za njih alociraju prema HLA podudarnosti, vremenu čekanja, predviđenom hladnom vremenu is-

hemije i balansu davatelja i primatelja između zemalja unutar Eurotransplanta.

Godine 2008. Frei i sur. objavili su 5-godišnje rezultate ishoda primatelja unutar ESP. Preživljenje primatelja i presatka bilo je lošije u odnosu na primatelje između 60. i 64. godine koji su primili bubreg prema standardnim kriterijima Eurotransplanta (ETKAS -*Eurotransplant Kidney Allocation System*)(15). Iz tog iskustva "senior" programa je vidljivo da je ishod starijih primatelja bolji ako im je transplantiran bubreg mladog davatelja. Dosad još nisu uspoređeni rezultati ESP s ishodom dijaliziranih bolesnika na listi čekanja za transplantaciju, što bi prikazalo dobrobit ranije transplantacije po ESP algoritmu u odnosu na čekanje bubrega po standardnim kriterijima.

Može se zaključiti da bubreg darivatelja po proširenim kriterijima treba ponuditi svim starijim primateljima, osobito onima koji nemaju mogućeg živog darivatelja a dugo su na listi čekanja za transplantaciju i starijim primateljima oboljelima od šećerne bolesti bez obzira na vrijeme provedeno na listi.

Obilježja starijih primatelja i njihov utjecaj na ishod transplantacije

Stariji primatelji imaju viši posttransplantacijski mortalitet nego mlađi zbog više pridruženih komorbiditeta. Kauffman je u svojoj studiji analizirao utjecaj komorbiditeta (arterijsku koronarnu i perifernu vaskularnu bolest, cerebrovaskularne bolesti, malignitet, šećernu i kroničnu opstruktivnu plućnu bolest) u starijih primatelja na smrtnost u prvoj posttransplantacijskoj godini. Komorbiditeti su povećali smrtnost u prvoj godini četverostruko u primatelja starijih od 60 godina, za razliku od primatelja starijih od 60 godina bez komorbiditeta (20).

Najčešće pridružene bolesti su kardiovaskularna i infektivne bolesti. Rizik kardiovaskularne bolesti povećava se paralelno s progresijom bubrežne bolesti. Nuspojave najčešće primjenjivanih imunosupresiva u posttransplantacijskom razdoblju su dobitak na tjelesnoj težini, hiperkolesterolemija, šećerna bolest i hipertenzija što sve povećava i kardiovaskularni rizik.

Kardiovaskularna bolest je najčešći uzrok smrti kod bolesnika s transplantiranim bubregom, kao i kod bolesnika na dijalizi. Ipak, taj je rizik u bolesnika svih dobnih skupina, na listi čekanja za transplantaciju nešto viši nego rizik u bolesnika s transplantatom (21).

Drugi najčešći uzrok smrti bolesnika s terminalnim bubrežnim zatajenjem i bolesnika s transplantatom su infektivne bolesti (20,21). Iako dob značajno povećava

va rizik od infekcija kod bolesnika s transplantatom, transplantacija bubrega kod primatelja svih dobnih skupina nosi manji rizik od povišene smrtnosti kao posljedice infekcije u odnosu na bolesnike kojima se bubrežna funkcija nadomješta dijalizom (21).

IMUNOSUPRESIJA U STARIJIH PRIMATELJA

Idealno je u primatelja starije životne dobi koristiti "poštedne" imunosupresijske protokole. Povećani rizik poboljšavanja i smrtnosti u velikoj je mjeri uvjetovan i odabirom imunosupresije. Ipak, alokacija organa u "senior" programu ne uključuje imunološku podudarnost što često rezultira visokim imunološkim rizikom prilikom takvih transplantacija i zahtijeva uporabu intenzivne imunosupresije kako bi se preveniralo akutno odbacivanje. Prilikom odabira imunosupresijskog protokola treba voditi računa i o obilježjima darivatelja i kvaliteti transplantiranog organa. Treba dobro procijeniti postojeće rizike koji su prisutni u primatelja organa i pokušati izbjeći pogoršanje čimbenika rizika. Uvođenjem TOR inhibitora u imunosupresijske protokole djeluje obećavajuće zbog niske nefrotoksičnosti. Ipak, potreban je oprez zbog mogućeg pogoršanja rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se definiralo njihovu ulogu u transplantaciji osoba starije životne dobi.

ZAKLJUČAK

Transplantacija bubrega je metoda odabira i u osoba starije životne dobi ako nemaju kontraindikacija za kirurški zahvat i primjenu imunosupresijskih lijekova. Uporabom organa darivatelja starije životne dobi može se osigurati transplantacija i toj skupini bolesnika. Daljnja istraživanja trebaju odrediti optimalan imunosupresijski protokol u osoba starije životne dobi uz naglasak na individualan pristup zasnovan na obilježjima darivatelja i primatelja bubrega.

LITERATURA

1. McLechlan M. Anatomic structural and vascular changes in the aging kidney. U: Cameron JS, Marcias-Nunez JF, ur. Renal function and disease in elderly. New York: Butterworth-Heinemann, 1987, 3-26.
2. Bax L, van der Fraaf Y, Rabelink AJ i sur. SMART study group. Influence of atherosclerosis on age-related changes in renal size and function. Eur J Clin Invest 2003; 22: 34-40.
3. Morrissey PE, Yango AF. Renal transplantation: older recipients and donors. Clin Geriatr Med 2006; 22: 687-707.

4. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 278-85.
5. Levey AS, Bosch JP, Lewis i sur. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70
6. Berman N, Hostetter TH. Comparing the Cockcroft-Gault and MDRD equations for calculation of GFR and drug doses in the elderly. *Nat Clin Practice* 2007; 3: 644-5.
7. Gill J, Malyuk R, Djurdjev O i sur. Use of GFR equations to adjust drug doses in an elderly multi-ethnic group - a cautionary tale. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2894-9.
8. Ognibene A, Mannuci E, Calдини A i sur. Cystatin C reference values and aging. *Clin Biochem* 2006; 39: 658-61.
9. Perazella MA, Mahnensmith RL. Hyperkalemia in the elderly: drugs exacerbate impaired potassium homeostasis. *J Gen Intern Med* 1997; 12: 646-56.
10. Gallagher JC, Rupuri P, Smith L. Falls are associated with decreased renal function and insufficient calcitriol production by the kidney. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 610-3.
11. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL i sur. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725-30.
12. Rao PS, Merion RM, Ashby VB i sur. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from Scientific Registry of Transplant recipients. *Transplantation* 2007; 83: 1069-74.
13. Humar A, Denny R, Matas AJ i sur. Graft and quality of life outcomes in older recipients of a kidney transplant. *Exp Clin Transplant* 2003; 1: 69-72
14. Shah T, Bunnapradist S, Hutchinson I i sur. The evolving notion of "senior" transplant recipients. *Clin Transplant* 2008; 22: 794-802.
15. Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V i sur. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients- a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant* 2008; 8: 50-7
16. Fabrizii V, Winkelmayr WC, Klausner R i sur. Patient and graft survival in older kidney transplant recipients: does age matter? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1052-60.
17. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. How old is old for transplantation? *Am J Transplant* 2004; 4: 2067-74.
18. Gill J, Bunnapradist S, Danovitch GM i sur. Outcomes of kidney transplantation from older living donors to older recipients. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 541-52.
19. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Cibrik DM i sur. Relationship of recipient age and development of chronic allograft failure. *Transplantation* 2000; 70: 306-10.
20. Kauffman HM, McBride MA, Cors CS i sur. Early mortality rates in older kidney recipients with comorbid risk factors. *Transplantation* 2007; 83: 404-10.
21. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA i sur. Exponentially increased risk of infectious death in older renal transplant recipients. *Kidney Int* 2001; 59: 1539-43.

SUMMARY

RENAL TRANSPLANTATION IN THE ELDERLY: CHARACTERISTICS OF DONOR AND RECIPIENT

I. BAČAK KOCMAN, M. PERIĆ, E. GOLUŽA, I. KOCMAN¹, Ž. KAŠTELAN²,
J. PASINI², P. KES³ and N. BAŠIĆ JUKIĆ³

Zagreb University Hospital Center, School of Medicine, University of Zagreb, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, ¹Merkur University Hospital, Department of Surgery, Zagreb University Hospital Center, School of Medicine, University of Zagreb, ²Department of Urology and ³Department of Nephrology, Arterial Hypertension, Dialysis and Transplantation, Zagreb, Croatia

Aging is a natural process that occurs in all tissues and organs resulting in a decreasing functional capacity. Aging of the population results in an increased number of elderly patients who require replacement of renal function. Renal transplantation is the method of choice for this group of patients if they have no contraindications for immunosuppressive therapy. The lack of donors is the main obstacle for renal transplantation. However, the use of organs from elderly donors for transplantation in elderly recipients is an appropriate method of renal replacement therapy in this group of patients.

Key words: aging, renal transplantation, kidney donor, kidney recipient

IZRAŽAJ KOŠTANIH MORFOGENETSKIH PROTEINA U BUBREZIMA

VESNA FURIĆ ČUNKO, PETAR KES i NIKOLINA BAŠIĆ JUKIĆ

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb, Hrvatska

Koštani morfogogenetski proteini (BMP, od engl. *Bone Morphogenetic Proteins*) obuhvaćaju veliku skupinu čimbenika rasta. Do danas je poznato više od 20 članova BMP obitelji. Temeljem sličnosti strukture i funkcije BMP se dijele u četiri podskupine: BMP-2/4, BMP5/6/7/8a/8b, BMP9/10 i BMP12/13/14. Svaki BMP ima specifična strukturna obilježja koja ga diferenciraju od ostalih članova obitelji. Članovi obitelji koštanih morfogogenetskih proteina sudjeluju u različitim stadijima razvoja bubrega. Primjerice, BMP-2 inhibira granajuću morfogenezu na vršcima ureteričnog pupoljka, BMP-4 je izražen u metanefričkom mezenhimu duž Wolffove cijevi prije početka razvoja bubrega, mezenhimu koji okružuje ureterični pupoljak prije invazije i u mezenhimskim stanicama uz ureterični držak nakon završetka indukcije. BMP-7 je jedini od koštanih morfogogenetskih proteina za koji je dokazano da je ključan u razvoju bubrega. Članovi BMP obitelji imaju ulogu u održavanju strukture i funkcije bubrega u odrasloj dobi. Eksperimentalni modeli pokazuju da BMP-7 prevenira ishemijsko/reperfuzijsko oštećenje. U uzorcima biopsija bubrega bolesnika s dijabetičkom nefropatijom smanjen je izražaj BMP-7. Također je nađen i potisnut izražaj BMP-7 mRNK u tumorima svijetlih stanica bubrega, što ukazuje na zaštitnu ulogu BMP-7 u održavanju strukture i funkcije odraslih bubrega. Koštani morfogogenetski proteini su ključni čimbenici koji reguliraju razvoj bubrega, a njihova uloga se proteže i na održavanju njegove normalne strukture i funkcije odraslog bubrega.

Ključne riječi: koštani morfogogenetski proteini, bubreg, fibroza

Adresa za dopisivanje: Vesna Furić Čunko
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska

UVOD

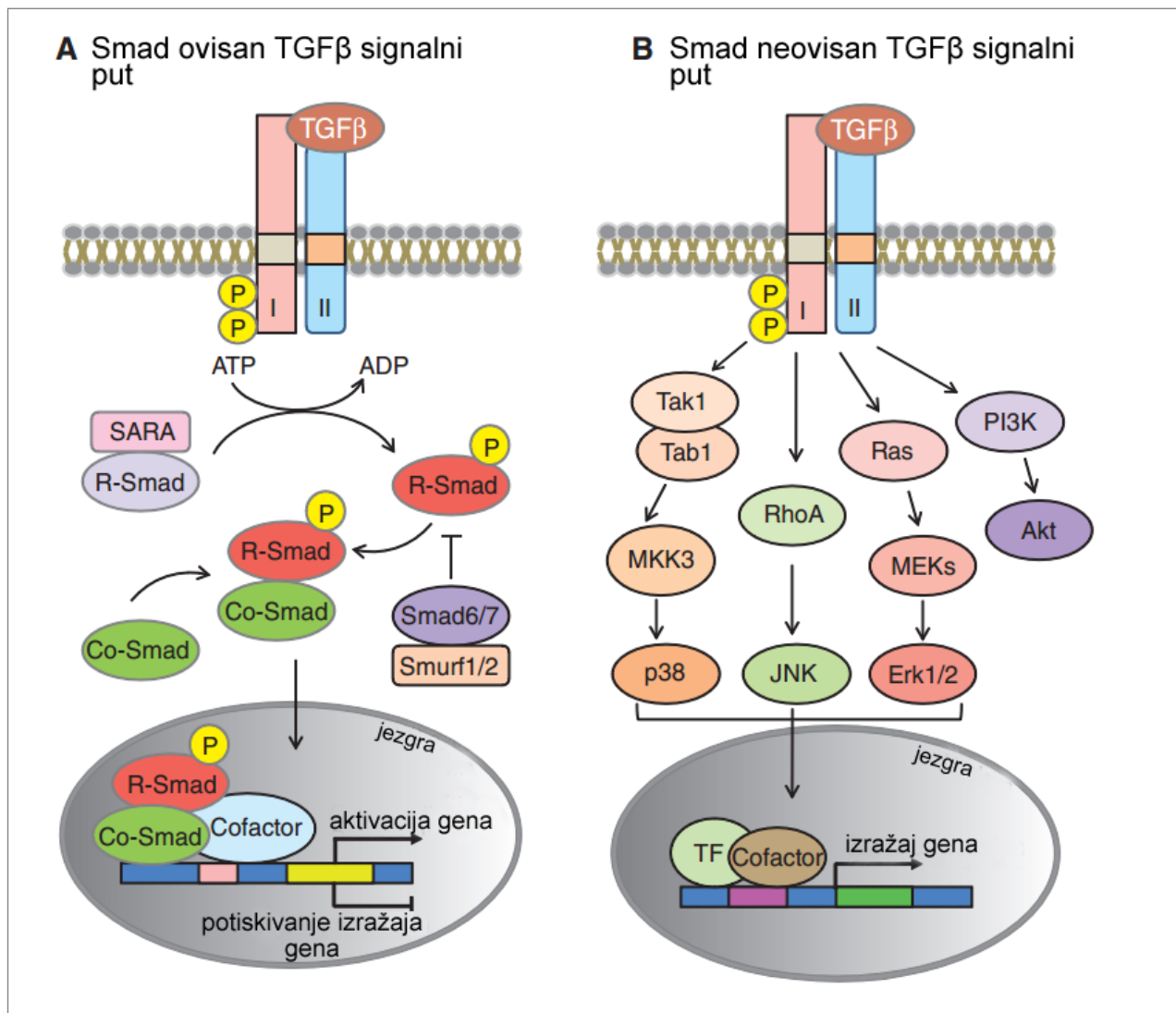
Koštani morfogogenetski proteini (BMP, od engl. *Bone Morphogenetic Proteins*) obuhvaćaju veliku skupinu filogenetski konzerviranih čimbenika rasta, do danas je poznato više od 20 članova BMP obitelji (1).

Isprva otkriveni u koštanom tkivu šezdesetih godina prošlog stoljeća, BMP su uskoro otkriveni i u ostalim tkivima i organima. Dr. Marshall Urist je početkom šezdesetih godina prošlog stoljeća istraživao sposobnost stvaranja ektopičnog koštanog tkiva. Dokazao je da organska komponenta kostiju ima sposobnost stvaranja kosti na izvanskeletnim mjestima. Proteine organskog matriksa kosti je nazvao "koštanim morfogogenetskim proteinima" (2-4). Brojna istraživanja pokazala su njihovu funkciju u velikom broju različitih

razvojnih procesa te su neki autori čak i skloni promjeni njihovog imena u morfogogenetski proteini tijela (engl. *Body Morphogenic Proteins*) [5]. Ovim pregledom obuhvaćene su trenutne spoznaje o ulozi i izražaju koštanih morfogogenetskih proteina u razvoju bubrega i u razvijenom bubregu.

STRUKTURA, FUNKCIJA I SIGNALIZACIJA KOŠTANIH MORFOGENETSKIH PROTEINA

Nadobitelj TGF- β se sastoji od nekoliko obitelji signalnih molekula: TGF-beta, BMP, aktivini, inhibini i GDNF (od engl. *Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor*) (6). BMP čine najveću obitelj TGF- β nadobitelji.



Sl. 1. Unutarstanični prijenos signala Smad ovisnim i Smad neovisnim putem (prilagođeno prema: Miyazono K. TGF-beta signaling by Smad proteins. Cytokine Growth Factor Rew 2000; 11: 15-22)

Temeljem sličnosti strukture i funkcije BMP se dijele u četiri podskupine: BMP-2/4, BMP5/6/7/8a/8b, BMP9/10 i BMP12/13/14. Svaki BMP ima specifična strukturalna obilježja koja ga diferenciraju od ostalih članova obitelji (7).

Svi BMP građom su dimerne molekule sa sličnim primarnim slijedom aminokiselina. Svaka podjedinica sadrži tri disulfidne veze unutar lanaca, a podjedinice su međusobno vezane četvrtom vezom. Većinom nastaju kao velike prekursorne molekule koje sadrže 400 do 500 aminokiselina, koje cijepanjem propeptida poprimaju definitivni aktivan oblik (7).

Nakon cijepanja na primarnom mjestu, prodomena za pravilno "savijanje" ostaje povezana sa zrelim aktivnim BMP dimerom putem kovalentne veze. Danas

se zna da zadržavanje prodome ne ima ulogu u direktnom vezanju na fibriline izvanstaničnog matriksa. Pojedini pripadnici obitelji podliježu sekundarnom cijepanju unutar prodome čime nastaje kratka ili duga prodomena što utječe na daljnji prijenos signala. BMP-4 i BMP-2 imaju takva sekundarna mjesta cijepanja unutar prodome (8). Ostaje čitav niz nepoznanica u tom području i tek nam preostaje objasniti procese i značenje homo- i heterodimerizacije članova obitelji s različitim oblicima prodome. Pojašnjenje tih mehanizama bi moglo pojasniti i problem biološke raspoloživosti BMP.

Situaciju dodatno komplicira činjenica da BMP 1-7 mogu postojati i kao sastojci vezikula matriksa unutar hondrocita ploče rasta (9). Te vezikule služe kao mineralizacijski centri s različitim potencijalom djelova-

nja ovisno o položaju unutar ploče rasta. Zna se da su BMP-2 i BMP-4 prisutni u serumu i općenito se smatra da se radi o aktivnim zrelim oblicima, što ne mora uvijek biti slučaj.

Biološka raspoloživost aktivnih oblika BMP je dodatno komplicirana postojanjem različitih inhibitora. Danas je poznato više od 15 različitih antagonista (10). Smatra se da strukturna osnova za njihovu inhibitory aktivnost leži u odsutnosti sedmog cisteinskog ostatka koji je neophodan za dimerizaciju. Mehanizam kojim djeluju inhibitory na BMP još nije poznat. Vjeruje se da mogu blokirati međudjelovanje BMP s receptorom bilo maskiranjem epitopa na BMP koji su odgovorni za interakciju s receptorima tip I i II ili da se natječu za isto vezno mjesto. Djelovanje antagonista ovisi o njihovom izražaju, biološkoj raspoloživosti i afinitetu prema određenom članu BMP obitelji. Veza između BMP i antagonista nije kovalentna i zbog toga može biti i reverzibilna (5).

REGULACIJA NA STANIČNOJ POVRŠINI

Na površini stanice dolazi do spajanja BMP liganda s izvanstaničnom domenom BMP receptora čime se stvara signalni sklop (5).

Receptori za BMP su serin/treonin kinazni receptori, građeni od kratke izvanstanične domene sa 10 do 12 cisteinskih ostataka, pojedinačne transmembranske domene i unutarstanične serin/treonin kinazne domene (6). Postoji pet poznatih BMP receptora tip I: ALK 1, ALK 2, ALK 3, ALK 4 i ALK 6, i tri receptora tip II: BRIA, ActRIIa i ActRIIb. Neki od njih služe kao receptori i ostalim članovima nadobitelji TGF-beta (11). Svi receptori dijele osnovnu strukturu, ali različita vezna mjesta i relativna lokacija proizvode različite modele vezanja za BMP i ostale članove obitelji. Koji će od receptora tip I stupiti u interakciju s pojedinim BMP određeno je strukturnim obilježjima i ostacima koji su izloženi na veznim mjestima i liganda i receptora. U pojedinačnim je slučajevima proces moduliran posttranslacijskim promjenama kao što je N-glikozilacija BMP-6 koja je neophodna za interakciju s ActR-I. Koštani morfogenetski proteini se vežu na specifične receptore različitim intenzitetom. Pri niskim efektivnim koncentracijama BMP će se vezati na dimerni tip I receptora za koji imaju viši relativni afinitet prije vezanja na monomerni tip I receptora. Izvješća o afinitetu BMP-7 za vezanje na receptore su neujednačena. Pojedini autori navode da BMP-7 ima viši afinitet vezanja na receptor tipa II, dok drugi smatraju da je afinitet podjednak za vezanje na receptore tip I i II (12-15). Sliku dalje komplicira postojanje prethodno opisane domene.

Nakon vezanja liganda dolazi do aktivacije tip I kinaze fosforilacijom unutar jukstamembranskog područja citoplazmatske domene koja je bogata glicinskim i serinskim ostacima, konstitutivno aktivnom kinazom tip II. Smatra se da do aktivacije receptora dolazi konformacijskom promjenom potaknutom vezanjem liganda.

PRIJENOS SIGNALA

Aktivacija BMP signalnog puta započinje vezanjem BMP liganda za kompleks receptora tipa I i tipa II nakon čega receptor tipa I procesuirao BMP signal u stanicu i pokreće jedan od dva signalna puta (16). Unutar TGF- β nadobitelji prijenos signala se većinom prenosi putem Smad signalnog puta.

Iako dijele neka osnovna obilježja s ostalim članovima nadobitelji TGF- β , pleomorfne funkcije koje obavljaju članovi obitelji BMP zahtijevaju znatno složeniji signalni put.

Jedno od obilježja BMP je visok stupanj promiskuiteta prilikom vezanja na receptore i regulatore koje dijele s ostalim članovima nadobitelji TGF-beta. Zbog toga završni ishod prijenosa signala u velikoj mjeri ovisi o vremensko-prostornim obilježjima pri kojima je došlo do sekrecije BMP u cirkulaciju (17,18).

BMP aktiviraju Smad-ovisne i brojne Smad-neovisne signalne puteve (sl. 1) kojima direktno utječu na transkripciju gena. Aktivacija ovih signalnih puteva potječe od heteromernih kompleksa tip I i tip II serin/treonin kinaza receptora. Aktivacijski put ovisi o tipu I receptora koji se veže na ligand (16).

Smad proteini se dijele u tri razreda: regulatorni Smad (R-Smad), obični Smad (co-Smad) i inhibitory Smad (I-Smad). Dok su Co-Smad (Smad-4) i I-Smad (Smad-6 i Smad-7) uključeni i u TGF- β i u BMP signalne puteve, aktivirani tip I receptor nakon specifične aktivacije R-Smad razlikuje TGF-beta i BMP Smad-ovisan prijenos signala. Velika većina BMP neselektivno aktivira Smad 1,5, i 8 zbog vezanja na receptor tip I, neki BMP (11 i 16) aktiviraju Smad 2 i 3 zbog vezanja na TGF- β receptore (16, 18). Iako je Smad signalni put najbolje istražen, postoji još čitav niz nepoznanica poput primjerice mehanizma aktivacije i moguće endocitoze. Aktivirani tip I BMP receptora fosforilira Smad 1, 5 ili 8 koji se spaja sa Smad 4 u jedan heterodimerski kompleks. Fosforilacija Smad 1, 5 ili 8 ovisi o vezanom ligandu. Taj heterodimerski kompleks ulazi u jezgru i veže se za SME (od engl. *Smad DNA binding Element*), odnosno BRE (od engl. *BMP responsive elements*) koji regulira prijepis gena (5).

Aktiviranje ALK3 receptora tipa I započinje nizvodni signalni put kao što je izvanstanično regulirana kinaza (engl. *Extracellular signal-Regulated Kinase*, ERK), map kinaza p38, C-jun N-terminalna kinaza (JNK), i jezgrin čimbenik kappa beta (engl. *nuclear factor kappa beta*, NFκβ). Smatra se da je signalni putevi aktiviraju međudjelovanjem proteina BRAM1 (engl. *Bone morphogenetic protein Receptor Associated Molecule1*) ili XIAP (engl. *X-linked inhibitor of apoptosis protein*), nizvodnih signalnih molekula TAK1 (engl. *TGFβ Activated Kinase 1*) i TAB1 (*TAK1 binding protein*) s ALK3 (19, 20). BRAM1 se izravno veže sa citoplazmatskim dijelom ALK3 i veže ga s TAB1. ALK3 aktivira XIAP i veže ga s TAB1-TAK1 kompleksom (21). Nizvodno od TAK1 aktiviraju se NFκβ, p38 i JNK. Iako nije poznat put aktivacije BMP mogu aktivirati ERK, fosfoinozimid 3-kanaza, protein kinazu A, PKC. Svi ti signalni putevi reguliraju prijelaz gena, a regulacijom prijelaza različitih gena BMP utječu na proliferaciju, diferencijaciju, morfogenezu i apoptozu (16,22).

IZRAŽAJ I ULOGA BMP U RAZVOJU BUBREGA I RAZVIJENIM BUBREZIMA

U embrionalnom razvoju čovjeka nastaju tri različite generacije bubrega. Bubrezi se razvijaju iz intermedijarnog mezoderma, parnog tračka mezoderma koji privremeno povezuje paraksijalni mezoderm s bočnim pločama. Metanefros (definitivni bubreg) razvija se u 5. tjednu embrionalnog razvoja i nastaje međudjelovanjem epitelnih i mezenhimalnih stanica. U tom razdoblju dolazi do niza recipročnih induktivnih međudjelovanja između najkaudalnijeg izdanka Wolffovog kanala (ureterični pupoljak) i okolnog metanefričkog mezenhima. Ureterični pupoljak urasta u metanefrički mezenhim i započinje grananjem, a istodobno epitel ogranaka potiče kondenzaciju mezenhimalnih stanica i njihovu konverziju u epitel. Nastaje renalna vezikula iz koje se dalje razvija tjelešce oblika zarez i izdužuje u tjelešce oblika slova S. Daljnjim izduljivanjem S-tjelešca kraj koji je najbliži ureteričnoj cijevi spaja se s istom formirajući distalni kanalić. Drugi kraj S-tjelešca se dalje diferencira i nastaje proksimalni tubul, podociti glomerula i Bowmanova čahura. Pretpostavljene endotelne stanice invadiraju glomerul u razvoju stvarajući glomerularno kapilarno klupko. Takav ciklus ureteričnog grananja i indukcije nefrona dovodi do stvaranja otprilike 785 000 nefrona u čovjeka (raspon 210.322-185,380) (23).

Članovi obitelji koštanih morfogenetskih proteina sudjeluju u različitim stadijima razvoja bubrega. Vremensko-prostorni slijed izraženosti mRNK članova obitelji BMP, njihovih receptora i drugih glasnika upućuje na njihovu višestruku ulogu u razvoju bubrega.

BMP-2 i BMP-4 dijele 92% homologije u aminokiselinskom slijedu. Ipak, različita izraženost upućuje na različite uloge tijekom razvoja bubrega. BMP-2 prijelazi su izraženi u kondenziranom mezenhimu neposredno uz vrške granajućeg ureteričnog pupoljka. Bubrezi BMP-2 heterozigotnog miša izgledaju normalno, ali uz vidljivo pojačano grananje ureteričnog pupoljka. To navodi na zaključak da BMP-2 inhibira grananje morfogenezu na vršcima ureteričnog pupoljka (24). Istraživanja kultura fibroblasta bubrega transformiranih kako bi stvarale BMP-2 pokazale su značajnu supresiju učinka TGFβ1 i sinteze fibronektina u stanicama bubrežnih fibroblasta (25). U literaturi ne postoje podaci o izražaju BMP-2 u zdravom tkivu ljudskih bubrega. U jednom slučaju karcinoma bubrega s opsežnom zonom osifikacije, u citoplazmi tumorskih stanica pronađen je snažan izražaj BMP-2, a autori su bili mišljenja da je do osifikacije došlo zbog metaplazije pluripotentnih matičnih stanica u osteoblaste zbog parakrine sekrecije BMP-2 iz okolnih tumorskih stanica (26).

BMP-4 je izražen u metanefričkom mezenhimu duž Wolffove cijevi prije početka razvoja bubrega, mezenhimu koji okružuje ureterični pupoljak prije invazije i u mezenhimalnim stanicama uz ureterični držak nakon završetka indukcije (26). BMP-4 heterozigotni miševi imaju čitav spektar abnormalnosti koje uključuju ipsilateralne uretere, ektopično pupanje uretera iz Wolffove cijevi, hidronefrozu, dvostruki sabirni sistem i displaziju bubrega različitog stupnja. Egzogeni BMP-4 inhibira grananje ureteričnog pupoljka (27). Čini se da BMP-4 ima ulogu u ograničavanju mjesta i broja stvorenih ureteričnih pupoljaka (24). Nedavno je otkrivena ključna uloga BMP-4 u morfogenezi uretera (28), što upućuje na ulogu BMP-4 u određivanju usmjerenja razvoja u uretera ili u sabirne cijevi tijekom organogeneze. Prema tome bi hidronefrotički fenotip BMP-4 heterozigotnog miša bio posljedica gubitka usmjerenja sudbine prema ureteru uz gubitak glatkih mišićnih stanica u zidu proksimalnog uretera (29), nemogućnost diferencijacije prijelaznog epitela i ektopično pupanje uretera iz Wolffove cijevi. U svjetlu tih spoznaja Tabatabaeifa i sur. objavili su istraživanje u kojem su prikazali 3 "missens" mutacije gena BMP-4 u petero djece s anomalijama bubrega i urinarnog trakta, koje su uključivale agenezu bubrega, hipoplaziju, displaziju ili dvostruke bubrege i malformacije uretera (30).

Izraženost BMP-5 je ograničena na stromalni mezenhim uz ureter i bubrežni pelvis (24). Miševi s inaktivirajućom BMP-5 mutacijom razvijaju hidronefrozu (31,32). BMP-5 je izražen u stanicama kanalića odraslih bubrega. Njegov izražaj je smanjen u bubrezima s nefrosklerozom (33).

Istraživanjem funkcije BMP-6 na miševima kojima on nedostaje nije uočena bilo kakva morfološka ili funk-

cionalna promjena njihovih bubrega (24). U ljudskim bubrežima u normalnom bubrežnom tkivu pokazana je snažna izraženost BMP-6 mRNA (34). Pokazana je i jača izraženost BMP-6 u svjetlostaničnom tipu karcinoma bubrega, ali izražaj nije korelirao s preživljenjem i kliničko patološkim obilježjima ispitanika (34).

BMP-7 je jedini od koštanih morfogenetskih proteina za koji je dokazano da je ključni u razvoju bubrega, jer homozigotni miševi s *null* mutacijom za BMP-7 umiru u slici uremije nakon okota (24). Nedostatak BMP-7 uzrokuje zastoj u razvoju bubrega nakon nastupa granajuće morfogeneze [35]. Uloga i izražaj BMP-7 u bubrežima su dosada najviše istraženi. Tako je njegov izražaj uočen u odraslih štakora duž čitavog nefrona i to u području vanjske srži, umjerena u kanalici- ma unutarne srži, slabije u glomerulima, dok je jedva prisutna u korteksu. Snažna izraženost je prisutna u adventiciji bubrežnih arterija i u epitelnim stanicama pijelona i uretera (36). U normalnom bubrežnom tkivu u literaturi je prikazan izražaj u 6 ljudskih bubrega gdje je mRNA za BMP-7 najjače izražena u distalnom dijelu nefrona (distalni kanalici i sabirne cijevi), u glomerulima je jedva uočljiva, a u proksimalnim kanalici- ma se nije uspjelo dokazati izraženost BMP-7 mRNA niti proteina (37). Analiza izražaja BMP-7 i njegovih receptora u normalnom tkivu bubrega i u karcinomu svijetlih stanica u 64 uzorka ukazala je na izražaj BMP-7 i njegovih receptora i pSmad1/5/8 u svim strukturama bubrežnog parenhima normalnog tkiva bubrega, a osobito jaku izraženost u epitelu proksimalnih kanalica bubrežnog parenhima (38).

Osim u razvoju bubrega, članovi BMP obitelji imaju ulogu i u održavanju strukture i funkcije bubrega u odrasloj dobi. Eksperimentalni modeli pokazuju da BMP-7 prevenira ishemijsko/reperfuzijsko oštećenje (39). Primjena BMP-7 je smanjila područja nekroze i infarkta bubrega, životinje su imale slabiji upalni odgovor, a smanjen je i opseg apoptoze. BMP-7 smanjuje oštećenje bubrega i u drugim modelima akutnog zatajenja bubrega poput nefrotoksičnosti žive ili cisplatin (17).

U kroničnom zatajenju bubrega BMP-7 dovodi do sporijeg rasta ureje i kreatinina u modelu 5/6 nefrektomije štakora (40), smanjuje oštećenje bubrega u modelu dijabetičke nefropatije uzrokovane streptozotocinom (41). Djeluje stabilizirajući vaskularni fenotip stanica medije krvnih žila čime sprječava razvoj vaskularnih kalcifikacija u uremičara. Smanjuje razvoj uremijske osteodistrofije potičući aktivnost osteoblasta (42).

Rezultati dobiveni na životinjskim modelima pokazuju da koštani morfogenetski protein - 7 ima značajan renoprotektivan učinak i samim time potencijalnu terapijsku primjenu u bolestima bubrega (40). U uzorcima

biopsija bubrega bolesnika s dijabetičkom nefropatijom smanjen je izražaj BMP-7 (43,44). Također je nađen i potisnut izražaj BMP-7 mRNA u tumorima svijetlih stanica bubrega (45), što ukazuje na zaštitnu ulogu BMP-7 u održavanju strukture i funkcije odraslih bubrega.

ZAKLJUČAK

Koštani morfogenetski proteini su ključni čimbenici koji reguliraju razvoj bubrega. Razvojem zdravog bubrega njihova uloga nije završena već oni i dalje sudjeluju u održavanju njegove normalne strukture i funkcije. Gubitak izražaja pojedinih koštanih morfogenetskih proteina u bolestima bubrega ukazuje da bi daljnje istraživanje BMP-a moglo dovesti do njihove upotrebe u dijagnostičke, a eventualno i terapijske svrhe.

LITERATURA

1. Kawabata M, Imamurea T, Miyazono K. Signal transduction by morphogenetic proteins. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998; 9: 49-61.
2. Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science* 1965; 150: 893-9.
3. Urist MR, Iwata H, Ceccotti PL i sur. Bone morphogenesis in implants of insoluble bone gelatin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70: 3511-5.
4. Urist MR, Mikulski A, Lietze A. Solubilized and insolubilized bone morphogenetic protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76:1828-32.
5. Bragdon B, Moseychuk O, Saldanha S, King D, Julian J, Nohe A. Bone morphogenetic proteins: a critical review. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bragdon%20B%2C%20Bone%20morphogenetic%20proteins%3A%20a%20critical%20review> *Cell Signal* 2011; 23: 609-20.
6. Martinovic S, Simic P, Borovecki F, Vukicevic S. Biology of bone morphogenetic proteins. U: Vukicevic S, Sampath TK ur. *Bone morphogenetic proteins: regeneration of bone and beyond*. Basel, Boston, Berlin: Birkhauser Verlag, 2004, 45-72.
7. Wozney JM. Overview of bone morphogenetic proteins. *Spine* 2002; 27: 2-8.
8. Chen D, Zhao M, Harris SE, Zenghui MI. Signal transduction and biological functions of bone morphogenetic proteins. *Front Biosci* 2004; 9: 349-58.
9. Nahar NN, Missana LR, Garimella R, Tague SE, Anderson HC. Matrix vesicles are carriers of bone morphogenetic proteins (BMPs), vascular endothelial growth factor (VEGF), and noncollagenous matrix proteins. *J Bone Miner Metab* 2008; 26: 514-9.

10. Yanagita M. BMP antagonists: their role in development and involvement in pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16: 309-17.
11. Miyazono K, Maeda S, Imamura T. BMP receptor signaling: transcriptional targets, regulation of signals, and signaling cross-talk. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16: 251-63.
12. Heinecke K, Seher A, Schmitz W, Mueller TD, Sebald W, Nickel J. Receptor oligomerization and beyond: a case study in bone morphogenetic proteins. *BMC Biol* 2009; 7: 59.
13. Koenig BB, Cook JS, Wolsing DH i sur. Characterization and cloning of a receptor for BMP-2 and BMP-4 from NIH 3T3 cells. *Mol Cell Biol* 1994;14: 5961-74.
14. Knaus P, Sebald W. Cooperativity of binding epitopes and receptor chains in the BMP/TGFbeta superfamily. *Biol Chem*. 2001; 382: 1189-95.
15. Greenwald J, Groppe J, Gray P, Wiater E, Kwiatkowski W, Vale W, Choe S. The BMP7/ActRII extracellular domain complex provides new insights into the cooperative nature of receptor assembly. *Mol Cell* 2003; 11: 605-17.
16. Miyazono K. TGF-beta signaling by Smad proteins. *Cytokine Growth Factor Rev* 2000; 11: 15-22.
17. Simic P, Vukicevic S. Bone morphogenetic proteins in development and homeostasis of kidney. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16: 299-308.
18. Nohe A, Keating E, Knaus P, Petersen NO. Signal transduction of bone morphogenetic protein receptors. *Cell Signal* 2004; 16: 291-9.
19. Wu KM, Huang CJ, Hwang SP, Chang YS. Molecular cloning, expression and characterization of the zebrafish *bram1* gene, a BMP receptor-associated molecule. *J Biomed Sci* 2006; 13: 345-55. Epub 2006 Feb 3.
20. Kurozumi K, Nishita M, Yamaguchi K, Fujita T, Ueno N, Shibuya H. *BRAM1*, a BMP receptor-associated molecule involved in BMP signalling. *Genes Cells* 1998 ;3: 257-64.
21. Chung PJ, Chang YS, Liang CL, Meng CL. Negative regulation of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1-mediated functions by the bone morphogenetic protein receptor IA-binding protein, *BRAM1*. *J Biol Chem*. 2002; 277: 39850-7. Epub 2002 Aug 13.
22. Ten Dijke P, Hill CS. New insights into TGFb-SMAD signaling. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 265-73.
23. Hoy WE, Douglas-Denton RN, Hughson MD, Cass A, Johnson K, Bertram JF. A stereological study of glomerular number and volume; preliminary findings in a multiracial study of kidney autopsy. *Kidney Int* 2003; 70: 104-10.
24. Dudley AT, Robertson EJ. Overlapping expression domains of bone morphogenetic protein family members potentially account for limited tissue defects in BMP7 deficient embryos. *Dev Dyn* 1997; 208: 349-62.
25. Yang YL, Liu YS, Chuang LY i sur. Bone morphogenetic protein-2 antagonizes renal interstitial fibrosis by promoting catabolism of type I transforming growth factor-beta receptors. *Endocrinology* 2009; 150: 727-40.
26. Yamasaki M, Nomura T, Mimata H, Nomura Y. Involvement of bone morphogenetic protein 2 in ossification of renal cell carcinoma. *J Urol* 2004; 172 :457-6.
27. Cain JE, Bertram JF. Ureteric branching morphogenesis in BMP4 heterozygous mutant mice. *J Anat* 2006; 209: 745-55.
28. Brenner-Anantharam A, Cebrian C, Guillaume R, Hurtado R, Sun TT, Herzlinger D. Tailbud-derived mesenchyme promotes urinary tract segmentation via BMP4 signaling. *Development* 2007; 134: 1967-75.
29. Miyazaki Y, Oshima K, Fogo A, Ichikawa I. Evidence that bone morphogenetic protein 4 has multiple biological functions during kidney and urinary tract development. *Kidney Int* 2003; 63: 835-44.
30. Tabatabaieifar M, Schlingmann KP, Litwin M i sur. Functional analysis of BMP4 mutations identified in pediatric CAKUT patients. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2361-8.
31. King JA, Marker PC, Seung KJ, Kingsley DM. BMP5 and the molecular, skeletal, and soft-tissue alterations in short ear mice. *Dev Biol* 1994; 166: 112-22.
32. Dudley AT, Lyins KM, Robertson EJ. A requirement for bone morphogenetic protein-7 during development of the mammalian kidney and eye. *Genes Dev* 1995; 9: 2795-2807.
33. Bramlage CP, Müller GA, Tampe B i sur. The role of bone morphogenetic protein-5 (BMP-5) in human nephrosclerosis. *J Nephrol* 2011; 24: 647-55. doi: 10.5301/JN.2011.6330.
34. Basic-Jukic N, Radic-Antolic M, Hudolin T i sur. Immunolocalization and mRNA expression of bone morphogenetic protein-6 in human clear cell renal carcinoma. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32: 445-50.
35. Simon M, Maresh JG, Harris SE i sur. Expression of bone morphogenetic protein-7 mRNA in normal and ischemic adult rat kidney. *Am J Physiol* 1999; 276: 382-9.
36. Simon M, Maresh JG, Harris SE i sur. Expression of bone morphogenetic protein-7 mRNA in normal and ischemic adult rat kidney. *Am J Physiol* 1999; 276: F382-F389.
37. Wetzel P, Haag J, Campean V i sur. Bone morphogenetic protein-7 expression and activity in the human normal kidney is predominantly localized to the distal nephron. *Kidney Int* 2006; 70: 717-23.
38. Markić D, Celić T, Spanjol J i sur. Expression of bone morphogenetic protein-7, its receptors and Smad1/5/8 in normal human kidney and renal cell cancer. *Coll Antropol*. 2010; 34 Suppl 2: 149-53.
39. Vukicevic S, Basic V, Rogic D i sur. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) reduces severity of injury after ischaemic acute renal failure in rat. *J Clin Invest* 1998; 102: 202-14.
40. Vukicevic S, Grgic M, Stavljenic A, Sampath TK. Recombinant human OP-1 (BMP-7) prevents rapid loss of glomerular function and improves mortality associated with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: A3102.
41. Wang SN, Lapage J, Hirschberg R. Loss of tubular bone morphogenetic protein-7 in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2392-9.
42. Mathew S, Davies M, Lund R, Saab G, Hruska KA. Function and effect of bone morphogenetic protein-7 in kidney bone and the bone-vascular links in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest*. 2006; 36 Suppl 2: 43-50.
43. Mitu GM, Wang S, Hirschberg R. BMP7 is a podocyte survival factor and rescues podocytes from diabetic injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293: 2392-9.

44. De Petris L, Hruska KA, Chiechio S, Liapis H. Bone morphogenetic protein-7 delays podocyte injury due to high glucose. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3342-450.

45. Basic-Jukic N, Hudolin T, Radic-Antolic M i sur. Bone morphogenetic protein-7 expression is down-regulated in human clear cell renal carcinoma. *J Nephrol* 2011; 24: 91-97.

S U M M A R Y

EXPRESSION OF BONE MORPHOGENETIC PROTEINS IN KIDNEYS

V. FURIĆ-ČUNKO, P. KES and N. BAŠIĆ JUKIĆ

*Zagreb University Hospital Center, Department of Nephrology, Arterial Hypertension,
Dialysis and Transplantation, Department of Internal Medicine, Zagreb, Croatia*

Bone morphogenetic proteins (BMPs) are a large group of growth factors. More than 20 members of BMP family have been identified to date. Based on their structural and functional properties, BMPs can be divided into 4 subgroups: BMP 2/4, BMP 5/6/7/8a/8b, BMP 9/10 and BMP 12/13/14. Each BMP has a unique structural feature that differentiates it from all other family members. BMPs take part in different stages of kidney development. For example, BMP-2 inhibits branching morphogenesis in ureteric buds; BMP-4 is expressed in metanephritic mesenchyme along the Wolff canal before kidney development, its expression is also found in the mesenchyme surrounding the ureteric bud before the invasion of the mesenchymal cells in the ureteric stem and induction completion; BMP-7 is the only bone morphogenetic protein that is crucial in kidney development. BMP family members are also included in maintaining normal kidney structure and function. Experimental models have shown that BMP-7 prevents ischemia/reperfusion damage. Expression of BMP-7 is reduced in the samples of kidney tissue with diabetic nephropathy. Also, BMP-7 mRNA is reduced in clear cell kidney carcinomas, indicating its protective effects in maintaining normal kidney structure and function. Bone morphogenetic proteins are some of the key players in regulating normal kidney development, but their role also extends into maintaining normal kidney structure and function.

Key words: bone morphogenetic proteins, kidney, fibrosis

ZNAMO LI SVE O UČINCIMA HEPARINA U BOLESNIKA LIJEČENIH HEMODIJALIZOM?

MILENKA ŠAIN, DRAGAN LJUTIĆ, VEDRAN KOVAČIĆ, JOSIPA RADIĆ i IVO JELIČIĆ

Klinički bolnički centar Split, Klinički odjel za nefrologiju i dijalizu, Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Split, Hrvatska

Heparinizacija izvantjelesnog krvotoka tijekom hemodijalize (HD) rabi se u svrhu protukoagulacije. Bolesnici liječeni HD izloženi su učincima nefrakcioniranih heparina i niskomolekularnih heparina godinama te su uz hemoragijske važni i njihovi drugi učinci (osteoporozna, smanjenje vrijednosti povišenog krvnog tlaka, smanjenje učestalosti hipotenzivnih epizoda tijekom i između postupaka HD, usporavanje procesa koji dovode do vaskularne demencije i Alzheimerove bolesti, učinak na kronične i maligne bolesti). Ti učinci zahtijevaju nova sveobuhvatna istraživanja s pojedinačno prilagođenim dozama heparina.

Ključne riječi: antikoagulacija; nisko molekularni heparin; hemodijaliza

Adresa za dopisivanje: Prim. doc. dr. sc. Milenka Šain, dr. med.
Klinički bolnički centar Split
Klinički odjel za nefrologiju i dijalizu
Šoltanska 1
21000 Split, Hrvatska
Tel: +385 21 557 203; faks: +385 21 464 554
E-pošta: milenkas@net.hr

UVOD

Heparinizacija izvantjelesnog krvotoka tijekom hemodijalize (HD) u svrhu protukoagulacije uobičajena je praksa. Heparin je prirodni protukoagulant, proizvode ga bazofilni leukociti i mastociti, dok su heparinu slične supstancije prisutne na površini endotelne stanice (1). Heparin djeluje vezujući se za inhibitor antitrombina III (AT-III) i tako uzrokuje njegovo aktiviranje. Aktivirani AT-III dalje inaktivira trombin i druge proteaze uključene u zgrušavanje krvi, pretežito čimbenik Xa (2).

Za otkriće heparina zaslužan je Jay McLean, student profesora Williama Henryja Howella, koji je 1916. g. otkrio "jedan jetreni trombofosfatid koji je dijelom pokazivao značajnu moć u inhibiranju zgrušavanja". Godine 1918. Howell je detaljno opisao heparin i nazvao ga po organu iz kojeg je izoliran. Testiranje heparina u kliničkim pokusima počinje nakon 1930., a za uporabu je priznat 1937. g. (3).

VRSTE HEPARINA

Nefrakcionirani heparini (NFH) upotrebljavaju se s.c i i.v., molekularne težine (MT) 5000 – 35000 Da. Sastoje se od naizmjeničnih lanaca uronijske kiseline i polimera glikozaminoglikana (GAG), disaharida sulfatiranih do različitog stupnja (4). Noviji preparati u obliku kalcijevih ili natrijskih soli proizvode se iz pluća goveda i crijeva svinja (MT 13000-15000 Da) (4). Ne postoje značajne razlike među dostupnim NFH glede njihove farmakologije i protukoagulacijskog profila (5). NFH djeluju jednako na čimbenik Xa (anti-Xa aktivnost) i trombin (anti-IIa aktivnost), omjer anti-Xa/anti-IIa je 1:1. Protamin sulfat značajno neutralizira protukoagulacijski učinak NFH.

Doze NFH na HD razlikuju se od bolesnika do bolesnika, tijekom vremena dolazi do njihove promjene. Mogu se koristiti tablice doziranja po tjelesnoj težini, doze u dijabetičara i nedijabetičara, kao i prema pušačkim navikama (6). Može se započeti s bolus dozom

(500 – 2000 IJ), i kako je potrebno vrijeme za aktiviranje AT-III, neophodno je pričekati najmanje 5 minuta prije priključivanja bolesnika. Bolesnici veće tjelesne težine (tt) zahtijevaju veće doze. Može se koristiti i sljedeća formula:

$$\text{Bolus doza heparina (IJ)} = 1600 + (10 \times \text{tt u kg} - 76) \quad (6).$$

Potrebno je postići 1,5-2 puta dulje aktivirano tromboplastinsko vrijeme (aPTV) ili aktivirano vrijeme zgrušavanja (AVZ). Može se koristiti i kompjutorski model heparinizacije (7).

Nefrakcionirani heparin bio je dugo vremena lijek izbora. Zadnjih 20-ak godina *niskomolekularni heparini (NMH)* sve se češće upotrebljavaju u protukoagulaciji tijekom HD i čine značajan terapijski napredak zbog svojih prednosti i jednostavnosti primjene (8).

Prema preporukama Europskog postupnika za dobru medicinsku praksu u hemodijalizi u poglavlju V.2.: "Prevenција zgrušavanja u hemodijaliziranih bolesnika s normalnim rizikom krvarenja" u skladu s postupnicima V.2.1. i V.2.2. navedeno je sljedeće:

- A. U bolesnika bez povećanog rizika krvarenja potrebno je koristiti niske doze NFH ili NMH za sprječavanje zgrušavanja krvi u sustavu izvantjelesnog krvotoka tijekom postupka HD (razina dokaza A).
- B. Zbog sigurnosti (razina dokaza: A) i jednake učinkovitosti (razina dokaza: A) i jednostavne primjene (razina dokaza: C) prednost treba dati NMH u poređenju s NFH. Ostale prednosti NMH su: bolji profil lipida (razina dokaza: B), rjeđa hiperkalemija (razina dokaza: B) i manji gubitak krvi (razina dokaza: C) (9). NMH se u HD koriste od 1980-ih godina. NMH nastaju iz NFH različitim metodama kontrolirane depolimerizacije bilo kemijskim (nitrlička kiselina ili alkalna hidroliza) ili enzimskim metodama (heparinaze) da bi se dobili fragmenti MT 3000 – 6500 Da. NMH se međusobno razlikuju po farmakokinetičkim i farmakodinamskim osobinama (10). Zbog činjenice da se kraći lanci NMH, u usporedbi s NFH, manje vezuju za bjelancevine plazme u krvotoku, učinak NMH je predvidljiviji, a doziranje prema tjelesnoj težini nužno ne zahtijeva laboratorijsko praćenje. Učinak NMH može se pratiti određivanjem vrijednosti anti-Xa (11, 12).

NMH ispoljavaju svoju protukoagulacijsku aktivnost uglavnom inhibirajući čimbenik Xa, manjim dijelom i IIa. Relativna anti-Xa i anti-IIa aktivnost NMH, izražena kao omjer anti-Xa/anti-IIa, ovisi o rasporedu MT svake molekule.

Kako NMH nastaju cijepanjem dugih lanaca NFH, struktura pojedinih farmaceutskih pripravaka NMH razlikuje se unutar ove obitelji (što je i navedeno u preporukama FDA – engl. *Food Drug Administration*). NFH imaju izraženiju aktivnost na nižim razinama kaskade zgrušavanja na razini trombina (čimbenik IIa), dok NMH djeluju na višoj razini na razini čimbenika Xa (13). Razne preparate NMH dostupne na tržištu nije moguće zamijeniti u istim dozama, jer se razlikuju po MT (1000 – 10000 Da), a imaju i različitu aktivnost u odnosu na čimbenike AT-III, Xa i IXa (14). Doziranje različitih NMH korelira bolje s anti-Xa nego s anti-IIa aktivnosti, te se iz praktičnih razloga u njihovom monitoriranju određuje anti-Xa.

Tijekom HD NMH ne prelaze iz krvi u dijalizat, dok se putem velikih pora filtera za plazmaferezu gubi oko 40% početne bolus doze (15). Poluvrijeme raspada NMH nakon intravenske primjene iznosi do 2 sata. Uočeno je da su bolesnici s anti-Xa aktivnošću 0,4 IJ/ml nakon HD izloženi riziku krvarenja 10 sati nakon bolusa enoksaparina, jer se toliko dugo zadržava preporučena terapijska vrijednost čimbenika anti-Xa. U narednih 24 sata nakon HD vrijednost anti-Xa održava se iznad 0,1 IJ/ml. To treba imati na umu ako je neophodno kirurško liječenje ili invazivna dijagnostička procedura nakon završenog postupka HD (16).

Danas su NMH našli široku primjenu u medicini zahvaljujući poboljšanoj farmakokinetici u odnosu na NFH što omogućava doziranje prema tjelesnoj težini bez potrebe za stalnim laboratorijskim praćenjem. U HD pružaju sigurnu, dostatnu, praktičnu, ali i skuplju protukoagulaciju u odnosu na NFH s manje neželjenih djelovanja. NMH se u odnosu na NFH manje vežu ne samo za bjelancevine plazme, već i za trombocite i endotel, što poboljšava njihovu bioraspoloživost i time smanjuje mogućnost komplikacija (14,17). Tablica 1 prikazuje MT i anti-Xa/anti-IIa omjer danas dostupnih NMH (4), dok je utjecaj pojedinih lijekova na učinak heparina prikazan je u tablici 2.

Tablica 1.
Osobine NMH

Preparat	Srednja MT (Da)	Anti-Xa/anti-IIa omjer
Tinzaparin	4800	1,6
Enoksaparin	3200	3,9
Dalteparin	5000	2,5
Certoparin	3100	2,4
Parnaparin	3700	2,3
Reviparin	3600	4,2
Bemiparin	2900	9,6
Nadroparin	3600	3,3

Tablica 2.

Utjecaj pojedinih lijekova na terapiju heparinom

Smanjuju učinak	Pojačavaju učinak
<ul style="list-style-type: none">• digoksin• i.v. infuzija nitroglicerina• tetraciklini• antihistaminici• nikotin	<ul style="list-style-type: none">• nesteroidni protuupalni lijekovi• acetilsalicilna kiselina• tiklopidin• dekstran• dipiridamol• hidroksiklorokin• sulfinpirazon

UČINCI HEPARINA

Nedovoljna protukoagulacija tijekom postupaka HD nosi rizik zgrušavanja izvantjelesnog krvotoka, dok prekomjerna primjena heparina može izazvati okultno ili manifestno krvarenje, najčešće iz probavnog sustava (18), a na to utječu: doza, način primjene, protukoagulacijski odgovor i osobitosti svakog bolesnika (19).

Pored krvarenja, heparini imaju i druge značajne učinke:

1. Heparinom izazvana *trombocitopenija (HIT)* može se podijeliti na neimunološki oblik – tip 1 (HIT 1) i imunološki oblik – tip 2 (HIT 2). U HIT 1 pojavljuje se blaga tranzitorna trombocitopenija 14 dana nakon početka primjene heparina, a broj trombocita rijetko je manji od $100\ 000 \times 10^9/L$. Oblik HIT 2 mnogo je ozbiljniji, pojavljuje se 5-10 dana nakon započinjanja primjene heparina, broj trombocita se smanjuje za >50% do manje od $50\ 000 \times 10^9/L$. Nastaje kompleks IgG protutijela s kompleksom PF4 – heparin što uzrokuje hiperkoagulabilno stanje i nastanak tromboza. Apsolutni rizik za nastanak HIT je samo 0,2% s NMH i 2,6% s NFH (2, 20).
2. *Osteoporoza* nastaje pri dugotrajnoj uporabi heparina. NMH imaju manji rizik u odnosu na NFH. Heparin se vezuje za matriks kosti, usporeno je dozrijevanje osteoblasta, nastaje osteopenija. Osteoblasti dalje oslobađaju čimbenike koji aktiviraju osteoklaste, nastaje smanjeno stvaranje i pojačana razgradnja kosti (12).
3. U nekoliko studija s NMH opisane su povećane vrijednosti *serumskih transaminaza* (2-5 puta), najizraženije u prvih 7 dana primjene, uz vraćanje vrijednosti u normalne za 7 – 14 dana. Incidencija je 2-5% (21).
4. Asimptomatska *trombocitoza* opisana je pri uporabi NMH (22).
5. Objavljeni su kontradiktorni podatci o učinku NMH na nastanak *hiperkalemije*, ali za sada rutinsko određivanje kalija nije obvezatno (23).

6. Zabilježeni su rijetki slučajevi reverzibilnog *hipoaldosteronizma* asimptomatskog ili udruženog s hiperkalemijom i/ili hiponatremijom.
7. *Alergijske reakcije* na NFH i NMH su: odgođeni tip kožne reakcije, alergijski vaskulitis, hipereozinofilija i akutna hipersenzitivnost. U akutne reakcije spadaju anafilaktička ili anafilaktoidna reakcija koju karakterizira angioedem (otok usana, usne šupljine, jezika, očnih kapaka) ili urtikarija. Ranije su se akutne alergijske reakcije pripisivale tipu membrane dijalizatora, sterilizaciji s etilen oksidom, primjeni inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEi), i ponovnoj uporabi dijalizatora (24).
8. *Smanjenje vrijednosti arterijskog krvnog tlaka* nastaje preko dva povezana mehanizma: 1. endotelnim stanicama prouzročena vazodilatacija (uključujući stvaranje dušikovog oksida - NO); i 2. kratkotrajna promjena kontraktilnosti glatkih mišića krvnih žila (25). Bolesnici s terminalnim zatajenjem bubrega liječeni HD imaju povećan rizik kardiovaskularnog i cerebrovaskularnog pobola i smrtnosti. Dokazano je da se smanjenjem doze nadroparina povećava preddijalizni dijastolički krvni tlak, što je osobito važno u starijih bolesnika i dijaletičara s neelastičnim krvnim žilama. Ujedno, manja učestalost hipotenzivnih epizoda tijekom i nakon hemodijalize doprinosi smanjenju degenerativnih promjena centralnog nervnog sistema (26).
9. *Smanjeni broj leukocita* na početku postupka HD normalizira se tijekom iste HD.
10. *Eozinofilija* reverzibilna nakon prestanka uporabe heparina.
11. *Dislipidemija* - poremećeni katabolizam trigliceridom bogatih lipoproteina zbog smanjenja vrijednosti lipoprotein lipaze tijekom HD (27).
12. Rijetki slučajevi *prijapizma*.
13. *Aritmije* nastaju zbog povišenih vrijednosti slobodnih masnih kiselina nakon oslobađanja lipoprotein lipaze iz endotela kapilara, rjeđe pri uporabi NMH (28).
14. *Nekroza kože* je rijetka i ozbiljna komplikacija koja zahtijeva prekid terapije (9).
15. *Alopecija* je dosta rijetka komplikacija.
16. Poznato je da su *vaskularna demencija (VaD)* i *Alzheimerova bolest (AD)* rastući problem u starijoj populaciji, a kako bolesnici na HD u sve većem broju pripadaju toj skupini, ove bolesti dodatno otežavaju njihovo liječenje zbog smanjenja suradnje. NMH mogu usporiti i umanjiti nastanak ovih promjena smanjenjem učestalosti hipotenzije i hipotenzivnih epizoda (tijekom i između postupaka hemodijalize) što utječe na stabilnu cerebralnu cirkulaciju (29). U eksperimentalnim radovima dokazan je dvostruki učinak enoksaparina koji može usporiti progresiju oštećenja kognitivnih funkcija

u AD: direktno djelujući na cirkulirajući β amiloid u krvi, kao i na njegovu akumulaciju i deponiranje u mozgu. Uz to NMH indirektno sprječavaju aktivaciju komplementa i kontaktnog sustava (30, 31). Ova bi saznanja mogla biti osnova za nova istraživanja utjecaja dugotrajne primjene NMH na usporavanje progresije VaD i AD u starijih bolesnika liječenih HD.

17. Pleiotropni učinci heparina na intrinzičke biološke sustave

Heparin djeluje na čitav niz čimbenika rasta, citokina, kemokina, enzima i receptora koji reguliraju životne funkcije, a nalaze se u cirkulaciji, vezani za stanice ili vezani za izvanstanični matriks. Na taj način oni reguliraju životne funkcije i tijekom brojnih bolesti. Među njima su: čimbenik rasta hepatocita, čimbenik rasta endotela krvnih žila, transformirajući faktor rasta β (TGF- β), bazični čimbenik rasta fibroblasta (BFGF), aktivin A, endostatin, tumstatin, surviving, i brojni drugi. Do sada nisu poznati svi njihovi učinci u odnosu na dozu i vrstu heparina u ljudi. Potrebna su sveobuhvatnija istraživanja njihova utjecaja na progresiju i liječenje kroničnih i malignih bolesti u bolesnika na HD (32).

- Čimbenik rasta hepatocita (engl. *Hepatocyte Growth Factor - HGF*) je intrinzički čimbenik s morfo-, mito-, i motogenim, kao i protuapoptičkim učinkom na gotovo sve stanice u tijelu. Aktivira se pri lokalnom oštećenju tkiva kao i pri oštećenju udaljenih organa. U skorije vrijeme HGF je pokazao neka regenerativna svojstva pri oštećenju pluća i bubrega (33). Vrijednost HGF u bolesnika na HD su višestruko povećane i on je direktan predskazatelj kardiovaskularne smrtnosti, hipertrofije lijeve klijetke, arterioskleroze karotidnih arterija, virusnog hepatitisa, aktiviranja antioksidativnih, inflamatornih i regenerativnih procesa u jetri, kao i manju izraženost anemije. Heparin povećava vrijednosti HGF tijekom HD preko više mehanizama (premještanje HGF sa stanične površine i izvanstaničnih proteoglikana, produljenje trajanja cirkulirajućeg kompleksa HGF/heparin, i povećane proizvodnje citokina).
- Aktivin A je pluripotentni citokin (iz superobitelji TGF- β) koji inhibira učinak HGF. Heparin također povećava njegovu razinu tijekom HD.
- Folistatin je antagonist aktivina A, poništava njegove inhibitorne učinke na HGF-om uvjetovanu tubulogenezu. I njegova je razina u krvi povećana tijekom HD.
- Uočeno je da su vrijednosti *endostatina* (inhibitor proliferacije endotelne stanice, angiogeneze, neoangiogeneze, tumorskog rasta) u bolesnika na HD višestruko povećane, ali nije uočeno dalje povećanje

njegove vrijednosti tijekom primjene heparina. Novija istraživanja ukazuju na povoljan učinak liječenja endostatinom u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva, reumatoidnim artritismom, dijabetičkom nefropatijom, proliferativnom dijabetičkom retinopatijom, sklerozirajućim peritonitisom (34).

- Poznati su *protu-tumorski učinci* heparina u onkologiji (*Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study* – studija FAMOUS i *The Malignancy and Low Molecular Heparin Therapy* – studija MALT) koji se odnose na:
 - protu-angiogena svojstva
 - pojačan imuni odgovor
 - inhibitorni učinak na ekspresiju onkogenih (c-fos, c-myc)
 - protu-oksidativni učinci
 - inhibicija heparinaza tumorskih stanica (koje potiču širenje tumora i pojavu metastaza)
 - zgrušavanje krvi
 - rezistencija na lijekove (35,36).

Svi do sad poznati učinci heparina na vitalne funkcije kao i na progresiju malignih i kroničnih bolesti u bolesnika na HD (kao i drugi mogući učinci) (37) zahtijevaju ciljana istraživanja s pozornošću na vrstu i dozu heparina.

ZAKLJUČAK

Poznato je da su bolesnici s terminalnim stupnjem zatajenja bubrega liječeni HD izloženi djelovanju NFH i NMH godinama, njihovi nehemoragijski ali izrazito važni učinci (na: osteoporozu, arterijski krvni tlak, hipotenzivne epizode tijekom i između postupaka HD, VaD i AD, bolesti jetre, fibrozu pluća, upalne bolesti crijeva, maligne bolesti) zahtijevaju nova sveobuhvatna istraživanja.

LITERATURA

1. Hetzel GR, Sucker C. The heparins: all a nephrologist should know. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2036-42.
2. Hertel J, Keep DM, Caruana RJ. Anticoagulation. U: Levy J, Morgan J, Brown E, ur. *Oxford Handbook of Dialysis*, 2. izd. Oxford: Oxford: University Press, 2004, 182-98.
3. Cameron JS. Practical haemodialysis began with cellophane and heparin: the crucial role of William Thalhimer (1884-1961). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1086-91.
4. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol* 2006; 133: 19-34.

5. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen J. Heparin and low molecular weight heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998; 114: 489-510.
6. Andrysiak P, Varughese PM, Orsini-Negrone J. Heparin therapy for hemodialysis patients. *Dial Transplant* 2001; 30: 223-4.
7. Nissenson AR, Fine RN. *Dialysis therapy*. 2. izd. Philadelphia: Henley & Belfus Inc, 1993, 82.
8. Ward DM. Anticoagulation in patients on hemodialysis. U: Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE, ur. *Clinical Dialysis*. East Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1995, 142-55.
9. The EBGP Expert Group on Haemodialysis (Part 1). Section V: Chronic intermittent haemodialysis and prevention of clotting in the extracorporeal system. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 63-71.
10. Gouin-Thibault I, Pautas E, Siguret V. Safety profile of different low molecular weight heparins used at therapeutic dose. *Drug Saf* 2005; 28: 333-49.
11. Lim W. Low molecular weight heparin in patients with chronic renal insufficiency. *Intern Emerg Med* 2008; DOI 10.1007/s11739-008-0164-9.
12. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low molecular weight heparin: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 188-203.
13. Ferguson JJ, Antman EM, Bates ER i sur. The use of enoxaparin and IIb/IIIa antagonists in acute coronary syndromes, including PCI: Final results of the NICE 3 study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 365A.
14. Saltissi D, Morgan C, Westhuyzen J, Healy H. Comparison of low molecular weight heparin (enoxaparin sodium) and standard unfractionated heparin for haemodialysis anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2698-703.
15. Schinzel H, Berghoff K, Bauermann I, Sauer O, von Mach MA, Weilemann LS. Anticoagulation with low-molecular-weight heparin (dalteparin) in plasmapheresis therapy: initial experience. *Transfusion* 2006; 46: 624-9.
16. Guillet B, Simon N, Sampol JJ i sur. Pharmacokinetics of the low molecular weight heparin enoxaparin during 48 h after bolus administration as an anticoagulant in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2348-53.
17. Street A, McPherson J. The new heparins. *Aust Presc* 1996; 19: 104-8.
18. Wardle EN. Anticoagulation for hemodialysis and hemofiltration. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2002; 13: 40-4.
19. Lavine MN, Hirsh J, Kelton JG. Heparin induced bleeding. U: Lane DA, Lindhal U. *Heparin chemical and biological properties, clinical applications*. London: Edward Arnold, 1989, 455-73.
20. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1-7(B).
21. Hui CK, Yuen MF, Ol-Lin Ng I i sur. Low molecular weight heparin-induced liver toxicity. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 691-4.
22. Liautard C, Nunes AM, Vial T i sur. Low molecular weight heparins and thrombocytosis. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1351-4.
23. Abdel-Raheem MM, Potti A, Tadros S i sur. Effect of low-molecular-weight heparin on potassium homeostasis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 107-10.
24. Singh AJ. Allergy to heparin: The FDA public advisory. *Medscape Nephrology* 2008; (www.medscape.com/viewarticle/570227)
25. Mandal AK, Lyden TW, Saklayen MG. Heparin lowers blood pressure: Biological and clinical perspectives. *Kidney Int* 1995; 47: 1017-22.
26. Šain M, Ljutić D, Kovacic V, Radić J, Jeličić I. The influence of decreased low molecular weight heparin nadroparin dose on diastolic blood pressure in patients on hemodialysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011 Dec 13. DOI: 10.1177/1076029611429123
27. Näsström B, Stegmayr BG, Olivecrona G, Olivecrona T. Lower plasma levels of lipoprotein lipase after infusion of low molecular weight heparin than after administration of conventional heparin indicate more rapid catabolism of the enzyme. *J Lab Clin Med* 2003; 142: 90
28. Miyauchi H, Matsumoto Y, Futenma A, Amano I, Miyauchi J, Matsuo S. Effects of low molecular weight heparin on the frequencies of the intradialytic arrhythmias in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2006; 28: 469-74.
29. Šain M, Kovacic V, Radić J, Ljutić D, Jeličić I. Potential beneficial effects of low molecular weight heparin on cognitive impairment in elderly on haemodialysis. *Drugs Aging* 2012; 29: 1-7.
30. Zhu H, Yu J, Kindy MS. Inhibition of amyloidosis using low molecular weight heparins. *Mol Med* 2001; 7: 517-22.
31. Kourtzelis I, Markiewski MM, Doumas M i sur. Complement anaphylatoxin C5a contributes to hemodialysis-associated thrombosis. *Blood* 2010; 116: 631-9.
32. Borawski J, Myśliwiec M, Rydzewska-Rosolowska A. Pleiotropic effects of heparins. *Nephrol Dial Pol* 2006; 10: 169-72
33. Borawski J, Naumnik B, Myśliwiec M. Activation of hepatocyte growth factor/ activin A/follistatin system during hemodialysis: Role of heparin. *Kidney Int* 2004; 64: 2229-37.
34. Rydzewska-Rosolowska A, Borawski J, Myśliwiec M. High plasma endostatin level unaffected by low molecular weight heparin in hemodialysis patients – a preliminary report. *Adv Med Sci* 2009; 54: 199-202.
35. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z i sur. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1944-48.
36. Klerk CPW, Smorenburg SM, Otten HM i sur. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2130-35.
37. Kes P, Bašić-Jukić N, Jurić I. Usporedba niskomolekularnih heparina i nefrakcioniranih heparina u liječenju bolesnika na hemodijalizi. *Lijec Vjesn* 2007; 129: 305-08.

S U M M A R Y

DO WE KNOW ALL EFFECTS OF HEPARINS IN HEMODIALYZED PATIENTS?

M. ŠAIN, D. LJUTIĆ, V. KOVAČIĆ, J. RADIĆ and I. JELIČIĆ

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

Anticoagulation with heparins during hemodialysis (HD) is aimed at preventing the activation of coagulation in the extracorporeal circuit. As HD patients are exposed to unfractionated and low molecular weight heparins (LMWH) for years, non-hemorrhagic effects (osteoporosis, reduction of elevated blood pressure, with lesser intra- and interdialytic hypotensive episodes, effects on brain microvascular circulation and decreasing vascular dementia and Alzheimer's disease, and chronic and malignant diseases) require new trials with individualized doses of heparins.

Key words: anticoagulation; low molecular weight heparin; hemodialysis

ADEKVATNOST PERITONEJSKE DIJALIZE I LABORATORIJSKI POSTUPCI

DRAGAN KLARIĆ i GORANA PREDOVAN¹

Opća bolnica Zadar, Odjel za unutarnje bolesti, Odsjek za nefrologiju i Centar za dijalizu i

¹Odjel za laboratorijsku dijagnostiku, Odsjek za medicinsku biokemiju, Zadar, Hrvatska

Prognošički učinak doze dijalize na ishode u bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom uglavnom je promatran iz retrospektivnih podataka. Kako kontrolirati učinkovitost dijalize i kakav je njen utjecaj na preživljavanje bolesnika i metode pokušali smo istražiti u našem desetogodišnjem retrospektivnom radu. Komparirali smo kliničko stanje pacijenta, laboratorijske pokazatelje doze dijalize (Kt/V) i transportne funkcije peritonejske membrane (PET). Pacijenti su podijeljeni prema vrijednostima Kt/V manje od 1,7 te od 1,7-2,2 i više. Prema nalazima PET-a podijeljeni su u četiri standardne skupine. Kt/V i PET su nezaobilazni čimbenici evaluacije peritonealne membrane i preskripcije otopina za dijalizu. Vremenom i upalnim procesima mijenjaju se transportne, ultrafiltracijske i druge karakteristike membrane. U bilo kojem izračunu adekvatnosti bitno je razlučiti bolesnike koji mokre i anurične bolesnike.

Ključne riječi: adekvatnost dijalize; Kt/V; PET i uloga laboratorija

Adresa za dopisivanje: Prim. Dragan Klarić, dr. med.
Opća bolnica Zadar
Bože Peričića 5
23 000 Zadar, Hrvatska
E-pošta: dragan.klaric@zd.t-com.hr

UVOD

Peritonejska dijaliza kao način nadomjesnog liječenja kronične bubrežne bolesti je jednakovrijedna metoda. Ona je po preporukama Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju prvi izbor liječenja bolesnika s terminalnom bubrežnom bolesti (TBB). Globalna prevalencija iznosi 8%, ali je zastupljenost u pojedinim zemljama svijeta veoma različita. U Hrvatskoj je prevalencija oko 9% s također značajnim razlikama po pojedinim dijalitičkim centrima. U našem centru liječenje peritonejskom dijalizom (PD) počeli smo 2000.-te godine kao novom metodom liječenja TBB. Ubrzo, zbog nedostatka mjesta na hemodijalizi (HD) te pozitivnih iskustava prevalencija se popela na ukupno 34% ili 194 pmp. u 2006 godini. Dugoročno gledano, adekvatnost dijalize ima veliki utjecaj u konačnom preživljavanju metode i bolesnika na PD. Još uvijek kao najrespektabilniji pokazatelj doze dijalize je Kt/V. Taj cilj ne bi smio padati ispod 1,7. Različite su i preporuke u literaturi o ciljnim vrijednostima: *Canada-United States of America* (CANUSA) preporučavaju kao cilj 2,1, a DOQI preporučava da Kt/V bolesnika na CAPD treba držati oko 2,0/L(1). Međutim, adekvatnost peritonejske dijalize određuju i mnogi drugi

čimbenici. Krvni tlak može biti jedan od čimbenika, a njegove vrijednosti mogu biti odgovor na volemiju bolesnika, bilo da se radi o nereguliranoj hipertenziji, bilo da se radi o izostanku pada tlaka noću što se dovodi u vezu s viškom tjelesne vode i neadekvatnosti dijalize (2). Ostali čimbenici mogu biti: acidoza, kardiovaskularne bolesti (KV), pothranjenost, neadekvatni status kalcija i fosfora i njihov utjecaj na krvne žile i kardiovaskularni sustav. Upale peritonejske membrane dovode do morfološkog i funkcijskog oštećenja u smislu neadekvatnog klirensa malih i srednjih molekula. Ultrafiltracijska sposobnost peritonejske membrane nakon upale se također mijenja što može dovesti do povećanja volumena, porasta krvnog tlaka, KV opterećenja i oštećenja (3,4).

Rezidualna bubrežna funkcija je bitan čimbenik doze dijalize, kvalitete i preživljavanja metode kao i pacijenta, a u direktnom je odnosu sa sustavom KV. Stoga je u preskripciji doze dijalize bitno očuvanje rezidualne bubrežne funkcije odnosno klirensa vlastitih bubrega iz više razloga. Osnovno pitanje svih ultrafiltracijskih metoda u bolesnika s TBB je kolika je ukupna tjelesna voda. Standardizirani postupci stvaraju probleme kod hiperhidriranih pacijenata, pretelih i pothranjenih.

ISPITANICI

U radu su uključeni pacijenti koji su započeli liječenje CAPD-om od 2000. godine, a laboratorij je uključen 2003. god. Iako se u međuvremenu pojavio PD Adequest program s mogućnošću računanja klirensa i određivanja transportnih karakteristika pacijenata, suradnja s laboratorijem je ostala sve do danas. Naime, laboratorij određuje metode za određivanje potrebnih parametara i bira formule za izračune ukupne tjelesne vode i klirensa. Ispitivanje se odvijalo u dvije faze. Od 2003. do 2011. god., dakle, u 8 godina, ukupno je obrađeno 85 bolesnika (33 žene i 52 muškarca). Raspon dobi: žene od 34 do 84 godina, srednja životna dob iznosila je 60,4 godine, a muškarci od 22 do 80,6 godina, srednja životna dob 52,4 godine. Starijih od 70 godina bilo je ukupno 18 (11 muškaraca i 8 žena). Na APD je bilo 26, a na CAPD 59 bolesnika. Isključeni su bolesnici s malignom bolesti, bolesnici na IPD-u te oni na bimodalnom liječenju.

Druga faza rada traje od 2011. god. U laboratorijskom izračunu primjenjujemo zaključke iz prve faze. Imali smo 12 pacijenata (5 muškarca i 7 žena). Od toga 1 pacijent je na APD, a svi ostali na CAPD.

BOLESNICI I METODE

U prvoj fazi za svakog pojedinog pacijenta imali smo:

- po 3 dijalizata: nulti (utok- istok), nakon 2 h zadržavanja dijalizata u trbušnoj šupljini i nakon 4 sata od početka dijalize (utoka) = PET I, PET II i PET III, za određivanje glukoze, ureje i kreatinina.

Glukoza i kreatinin iz PET-a I i PET-a III određuju transportnu kategoriju pacijenta, PET test

- serum za određivanje glukoze, ureje i kreatinina. Krv je vađena 2 sata nakon početka dijalize
- 24-satni dijalizat i ako pacijent mokri, 24-satni urin za određivanje ureje i kreatinina i izračuna peritonejskog i renalnog klirensa ureje i kreatinina.

Glukoza je određivana enzimskim UV testom (heksokinaza), ureja kinetičkim UV testom (ureaza i glutamat dehidrogenaza), a kreatinin Jaffeovom metodom, nekompenziranom (metoda B), sve na analizatorima Beckman Coulter-Olympus AU 680.

Uvažavajući iskustva brojnih autora koji su se bavili ovom problematikom, posebnu smo pozornost obratili određivanju koncentracije kreatinina u dijalizatu (5).

Određivanje kreatinina je poseban problem zbog utjecaja glukoze i degradacijskih produkata glukoze na određivanje kreatinina Jaffeovom metodom. Glukoza, tj. čisti dijalizat 2,27% glukoze koristi se u Pet testu. Dakle, imajući na umu činjenicu da dijalizat nije ni serum niti urin, korekciju i usporedbu rezultata dobivenih serumskom metodom radili smo na sljedeće načine:

- računski, pomoću složene formule (6)
- razrijeđivanjem uzorka – najčešći laboratorijski način za provjeru interferencija i njihovo uklanjanje

te kao urinski uzorak – metoda određivanja kreatinina u urinu već sama po sebi uključuje veliko razrjeđenje uzorka.

I određivanje ukupne tjelesne vode je preduvjet za dobar Pet test. Iako postoji više načina za određivanje V (pomoću deuterija, bioelektrične impedancije, referentne kisik 18-O18 metode, tritija), mnogi autori koriste formulu po Watsonu jer je jednostavna i dostupna (7), a usporediva s navedenim metodama (8). I formula po Humeu je jednako dobra i jednostavna što se vidi i iz naših rezultata.

Formula po Watsonu:

$$V = 2.447 + 0.1074 \text{ visina(cm)} + 3.3362 \text{ težina(kg)} - 0.09516 \text{ x dob(godine)} \text{ (muškarci)}$$

$$V = -2.097 + 0.1069 \text{ visina(cm)} + 0.2466 \text{ težina(kg)} \text{ (žene)}$$

Formula po Humeu:

$$V = -14.012934 + 0.296785 \text{ x težina (kg)} + 0.194786 \text{ x visina (cm)} \text{ (muškarci)}$$

$$V = -35.270121 + 0.183809 \text{ x težina (kg)} + 0.344547 \text{ (cm)} \text{ (žene)}$$

Za izračun klirensa koristili smo sljedeće formule :

Kreatinin klirens (CrCl)=

$$\frac{\text{Kreatinin u 24h dijalizatu (24h urinu)}}{\text{serumski kreatinin}} \times \frac{\text{volumen 24h dijalizata (urina)}}{1440} \times \frac{1.73}{\text{BSA}} =$$

$$\text{ml/min} \times 10.08 = \text{L/tjedan}$$

BSA= ukupna površina tijela u m²

Ukupni CrCl na tjedan = peritonejski CrCl + renalni CrCl

Renalni CrCl (za ovaj slučaj) = 0,5 (ureja klirens korigiran prema 1,73 m² površine tijela + kreatinin klirens) L/ tjedan

Ureja klirens (Kt) =

$$\frac{\text{Ureja u 24h dijalizatu (24h urinu)}}{\text{Serumska ureja}} \times \frac{\text{volumen 24h dijalizata (urina)}}{1440} =$$

$$\text{ml/min} \times 10.08 = \text{L/tjedan}$$

Kt / V na tjedan = Peritonejski Kt/V + renalni Kt/V

V=volumen ukupne tjelesne tekućine

Transportne karakteristike dobivene su iz omjera :

Koncentracija kreatinina u dijalizatima 2-h i 4-h od utoka (PET II,III)

Serumski kreatinin 2-h od utoka

Koncentracija glukoze u dijalizatima 2-h i 4-h od utoka (PET II, III)

Koncentracija glukoze u dijalizatu u 0-h (PET I)

premda se konačna odluka donosi isključivo iz rezultata PET III.

REZULTATI

Prvih 85 pacijenata kroz 8 godina poslužili su nam za preispitivanje i pročišćavanje laboratorijskih postupaka za određivanje Kt/V-a i PET-a s ciljem dobivanja jednostavnog i svima razumljivog načina izračuna klirensa ureje, kreatinina i transportnih karakteristika pacijenata na peritonejskoj dijalizi (5).

Zaključke do kojih smo došli u prvoj fazi primjenjujemo na novoispitivanim pacijentima. Dosad smo ih imali 12 i sada radimo na sljedeći način:

1. Za izračun transportne kategorije pacijenta dovoljan nam je PET I i PET III. Iz PET-a I trebamo glukozu, a iz PET-a III i glukozu i kreatinin.
2. Kreatinin u dijalizatima određujemo serumskom metodom (Jaffeova metoda) nakon što smo dokazali da utjecaj glukoze i njenih degradacijskih produkata nije presudan za rezultat, jer u PET-u III glu-

Tablica 1.

Usporedbe vrijednosti kreatinina

	Kreatinin (μmol/L)		
	Srednja vrijednost	Minimum	Maksimum
PET I	86	53	131
PET II	331	136	650
PET III	436	172	838
Serum	661	306	1203
Urin	4096	2151	5259

koza nije tako visoka da bi utjecala na određivanje kreatinina. Taj neutjecaj degradacijskih produkata glukoze odnosi se samo na laboratorijske metode, a ne i na potrbušnicu pacijenta.

Srednja vrijednost glukoze u PET-u III u naših 12 pacijenata je 44,98 mol/L, a raspon od 27,8 mol/L do 54 mmol/L.

Za usporedbu, srednja vrijednost za glukozu u PET-u I je 111,2 mmol/L, a u PET-u II 63,6 mol/L.

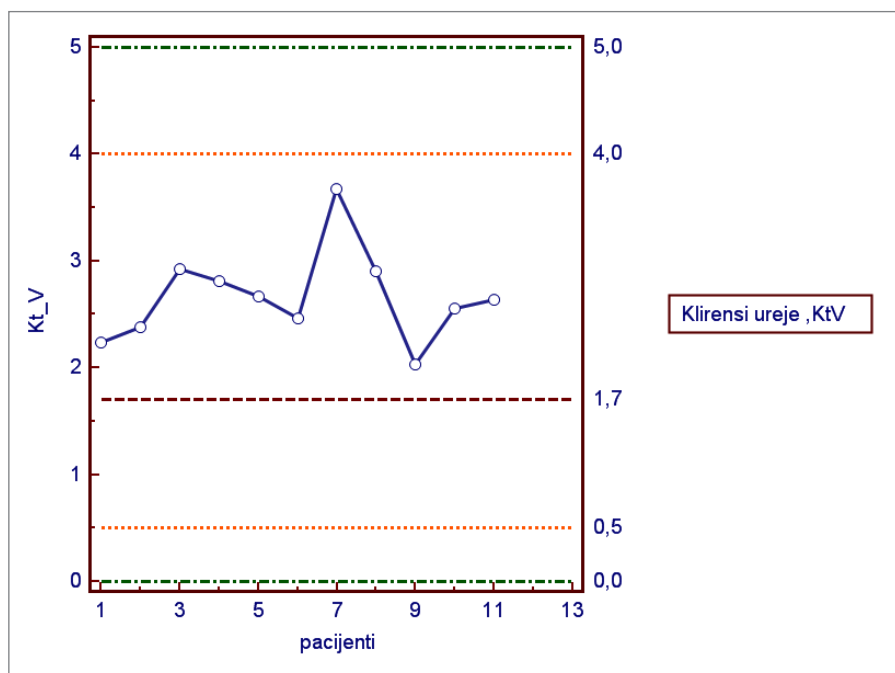
Za serumsku metodu smo se odlučili jer je taj način i najjednostavniji, a i same vrijednosti kreatinina u dijalizatima su sličnije serumskim nego urinskim vrijednostima što je s obzirom na metodu liječenja i logično očekivati (tablica 1).

Kreatinini u PET-u I su upitni s obzirom na metodu i utjecaj glukoze, ali kako nam oni uopće ne trebaju, laboratorij ne treba na taj dio trošiti dobar, ali skup enzimski reagens za određivanje kreatinina, za koji smo i mi i drugi autori dokazali da eliminira utjecaj glukoze (9).

Tablica 2.

Ukupna tjelesna voda - novi pacijenti

	N	Srednja vrijednost	SD	Minimum	Maksimum	Nezavisni t-test, P	Parni t-test, P
V Watson(L)	12	37,836	5,0733	28,30	47,600		
V Hume (L)	12	39,049	5,3970	30,80	47,900		
V Watson (L) muškarci	5	42,480	3,0376	40,2	47,600		
V Watson (L) žene	7	34,519	3,1976	28,30	37,80		
V Hume (L) muškarci	5	43,86	3,06	40,5	43,86		
V Hume (l) žene	7	35,6	3,75	30,8	40,6		
V Watson: V Hume	12					0,5762	0,0638
V Watson: V Hume, muškarci	5					0,4945	0,1461
V Watson : V Hume, žene	7					0,5680	0,2682



Sl. 1. Klirensi ureje novih pacijenata, KtV

Razumije se da ovih 12 pacijenata iz druge faze rada nije dovoljno za neku ozbiljniju statistiku pa smo ponovili već primijenjene statističke testove na novom, sveukupnom broju uzoraka, 97, a napravili smo i statistiku novih 12 pacijenata da se uvjerimo da se rezultati ponavljaju.

Nakon što smo provjerili da vrijednosti za vodu i po Watsonu i po Humeu slijede normalnu raspodjelu nezavisnim t-testom dokazali smo da ne postoje statistički značajne razlike između izračuna pomoću tih dviju formula, kako za muškarce i žene zajedno, tako i posebno za muškarce i posebno za žene. (tablica 2).

Prvih 85 pacijenata imalo je srednju vrijednost za vodu po Watsonu 39,82 L, a 40,09 l. po Humeu.

Od klirensa ureje u prvoj fazi imali smo 51 Kt/V ukupni i 34 Kt/V peritonejski. Srednja vrijednost za Kt/V bila je 2,33 (1,33-4,75) L/tjedan, a 9 ih je bilo ispod 1,7. Srednja vrijednost za Kt/V peritonejski bila je 1,93 (1,07-2,60) L/tjedan, a 11 ih je bilo ispod 1,7. Od novih 12 imamo samo 1 ispod 1,7 i taj je peritonejski (tablica 3, sl. 1).

Imali smo 51 pacijenta sa 24-h urinom, dakle i 51 ukupni klirens kreatinina. Srednja vrijednost klirensa bila je 84,45 L/tjedan (38,3-241,7). Ukupno, 15 klirensa imalo je vrijednost ispod 60 L/tjedan, od čega 8 ispod 50 L/tjedan. Od novih 12 samo je jedan ispod 60 L/tjedan (tablica 3, sl. 2).

Raspodjela transportera je izgledala ovako: imali smo 8 niskih, 36 srednje niskih, 35 srednje visokih i 5 visokih (9,5%, 42,9%, 41,7%, 5,9%). Sada imamo još 1 niski, 5 srednje niskih, 5 srednje visokih i jedan visoki i takvu raspodjelu za nove pacijente: 8,3% niskih, 41,7% srednje niskih, 41,7% srednje visokih i 8,3% visokih transportera (sl. 3).

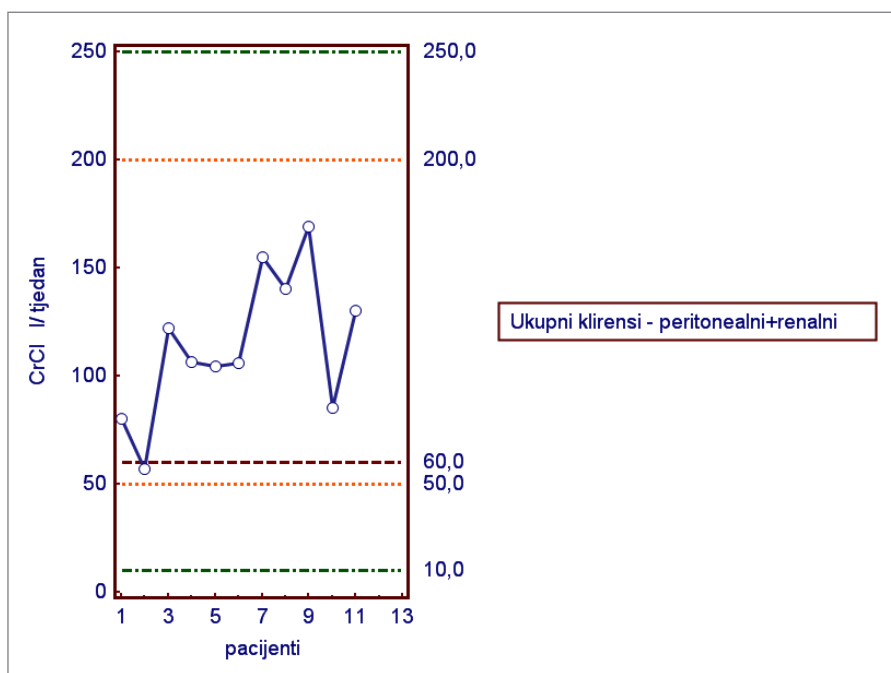
RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Peritonejska dijaliza (PD) ima za cilj psihosocijalno integrirati bolesnika u život uz očuvanje kvalitete života. Za neke bolesnike ona je jednako vrijedna metoda, za druge metoda s prednostima, pa bi za njih trebala biti metoda odabira. PD je metoda koja u Hrvatskoj ne

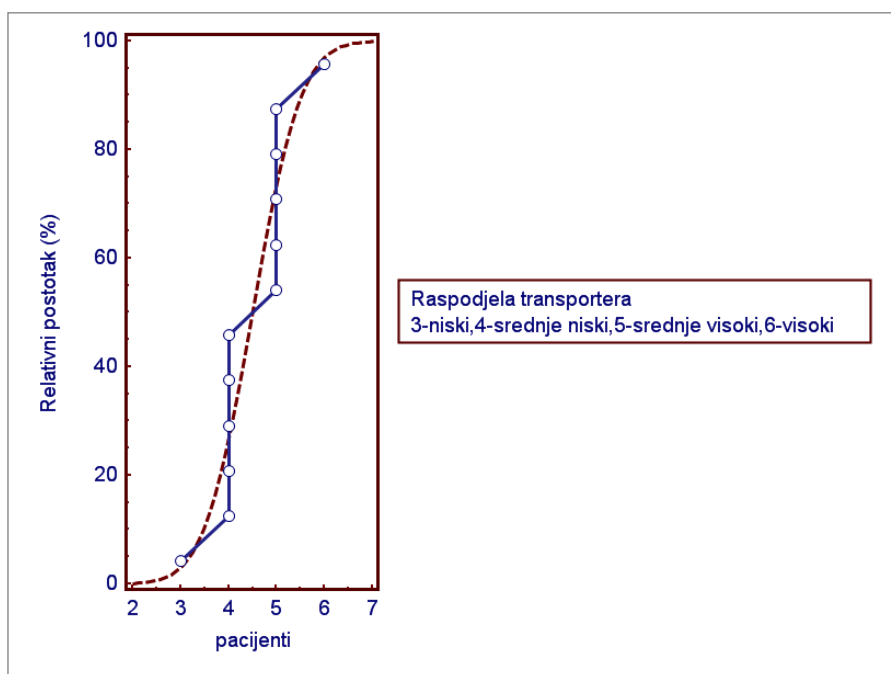
Tablica 3.

Klirensi ureje i kreatinina, peritonealni i renalni – novi pacijenti

	N	Srednja vrijednost	SD	Minimum	Maksimum	
Klirens ureje ukupni (L/tjedan)	11	2,665	0,4359	2,030	3,680	
Klirens ureje, peritonealni(L/tjedan)	1	1,670				
Ukupni klirens, peritonealni+renalni (L/tjedan/1,73 m)	11	114,300	33,4658	57,00	169,300	1 < 60



Sl. 2. Ukupni klirensi novih pacijenata (peritonealni i renalni)



Sl. 3. Raspodjela transportera, novi pacijenti

bilježi porast prema registru HDNDT iz 2010. godine, uglavnom i zbog toga što su u Hrvatskoj na PD mlađi, radno sposobni bolesnici koji su odabrali metodu po vlastitom izboru, koji imaju rezidualnu bubrežnu funkciju, koji su u dobrom statusu za transplantaciju i, što je dokazano, brže se transplantiraju. Razumije se da se to uklapa u visoku poziciju Hrvatske kao zemlje po broju transplantacija na milijun stanovnika. Dužom ekspanzijom peritonejske membrane nebiološkim otopinama s visokom koncentracijom glukoze i neprilagođenog pH dolazi do fibroze membrane i kapilara. Posljedica

tih morfoloških promjena je promjena transportne kategorije, pacijent postaje visoki transporter.

U našem dosadašnjem radu bilo je 8,3% visokih transportera što se odražavalo na slabu ultrafiltracijsku sposobnost. Ultrafiltracijsko zakazivanje je prediktor preživljenja kojemu prethodi smanjenje klirensa malih molekula i povećana reapsorpcija glukoze, pogotovo kod dužeg zadržavanja glukoznih otopina, što neadekvatnost vodi u dodatni začarani krug. Stoga su nužni čimbenici za procjenu kvalitete peritonejske membrane



Opća bolnica Zadar
Odjel za laboratorijsku dijagnostiku
B. Peričića 5, 23000 Zadar
tel. 023/315 677

IME I PREZIME: P. M., ž
GOD. ROĐENJA: 1927
DATUM: 21.10.2011

ODJEL/AMB: NEFRO

NALAZ (CAPD)

	PET I	PET II	PET III	DIJALIZAT 24 satni	DIJALIZAT noćni	SERUM	URIN 24 satni
GLUKOZA mmol/l	111,96	72,90	53,4			14,9	
UREA mmol/l	1,61	11,01	14,80	11,86	16,50	17,0	56,86
KREATININ μmol/l	93	411	602	438	803	1004	4684

KLIRENS KREATININA PER. MEMBRANE: 4,19 ml/min= 42,2 L/TJEDAN

KLIRENS UREE PER. MEMBRANE: 7,36 ml/min= 74,2 L/TJEDAN

KLIRENS KREATININA: 1,7 ml/min= 17,2 L/TJEDAN

KLIRENS UREE: 1,35 ml/min= 13,58 L/TJEDAN

UKUPNI UREA KLIRENS / TJEDAN: 2,38
(TOTAL Kt/V per wk)

UKUPNI KREATININ KLIRENS / TJEDAN: 57
(CrCl L per wk)

KREATININ D/P:

PET II = 0,41
PET III = 0,60

GLUKOZA D/D₀:

PET II = 0,65
PET III = 0,48

(TRANSPORTER: Srednje niski)

MEDICINSKI BIOKEMIČAR

████████████████████

Sl. 4. Nalaz jednog
pacijenta

sljedeći: sposobnost transporta otopina kroz membranu, ultrafiltracijski kapacitet, osmotska sposobnost membrane, prokrvljenost membrane, permeabilitet makromolekula te intraabdominalni tlak koji defini- ra ultrafiltracijski kapacitet (10,11). Shodno tome važ- no je napomenuti da je ukupno u našoj retrospektivnoj analizi bilo 8,3% niskih transportera koji su imali do- bar ultrafiltracijski kapacitet, ali su imali lošiju dozu di- jalize pa su prevođeni na druge dijalizne metode APD, HD ili bimodalno liječenje.

Koliko god bilo čimbenika koji utječu na dozu i ade- kvatnost dijalize, ne smijemo zanemariti vrijednost la-

boratorijskog nalaza kao nezaobilaznog biljega ade- kvatnosti. Naše rezultate promatrali smo u skladu studija objavljenih u zadnjoj dekadi s naglaskom na ciljne vrijednosti i uzročnost loših rezultata. Klirensi ureje i kreatinina, peritonealni i renalni – iz obje skupi- ne naših pacijenata ukazuju nam da je vrlo važno oču- vanje rezidualne bubrežne funkcije jer su pacijenti koji mokre imali značajno bolje vrijednosti Kt/V od onih koji su izgubili diurezu u značajnoj mjeri. Premda pre- ma vlastitim istraživanjima nije bilo razlike u preživlje- nju metode i pacijenata ovisno o razini klirensa ureje, smatramo da je to posljedica intenzivnog praćenja bo- lesnika i mijenjanja modaliteta liječenja u skladu s do-

bivenim laboratorijskim vrijednostima i kliničkim stanjem bolesnika (12,13).

Zanimljivo je primijetiti razliku u prvim rezultatima nove skupine pacijenata koji su u odabiru različiti, tj. radi se o novim pacijentima kojih je mali broj, koji imaju rezidualnu bubrežnu funkciju, koji imaju kraće retrospektivno praćenje. Modalitet liječenja kao čimbenik preživljenja metode moguće je pratiti na većem broju pacijenata pa se u ovoj skupini nije niti radila ta analiza. U našem ranijem istraživanju 55% pacijenata preživjelo je metodu 4,1 godinu od početka liječenja metodom, a preživljenje pacijenata s Kt/V 1.7 i niže nije bilo statistički značajno u preživljenju kako pacijenata tako i metode (13-15).

Standardizacija postupaka i njihovo uključivanje u preporuke nedvojbeno doprinosi poboljšanju u kliničkoj praksi i u konačnici popravljanju stanja bolesnika. No, treba imati na umu i činjenicu da nešto dokazano biomarkerima može biti irelevantno. Pokušali smo odgovoriti može li Kt/V biti apsolutna mjera? Postoje li ipak neke skepse, npr. što je dijalizat? Mogu li neki čimbenici negativno utjecati na ishodni rezultat?

Zaključno, nakon dugotrajne upotrebe laboratorijskog izračuna Kt/V i PET-a taj način ostaje nam jednako prihvatljiv kao i PD Adequest, a i rezultati su matematički identični. Naime, u Pd Adequest programe upisuju se isti oni laboratorijski podaci koji se koriste i kada laboratorij računa parametre, a direktni kontakt kliničar – laboratorij, tj. biokemičar doprinosi bržem rješavanju eventualnih nejasnoća oko rezultata.

Naše istraživanje je u korelaciji s recentnim podacima iz svjetske literature, a u njegovoj dodatnoj fazi rezultati su ohrabrujući.

Bez obzira na mnoga poboljšanja: nove otopine, konekcije, APD i dr. testovi adekvatnosti ostaju nezaobilazni pokazatelji koje treba i dalje respektabilno inkorporirati u zaključku o preskripciji i kvaliteti liječenja svakog bolesnika individualno (sl. 4).

L I T E R A T U R A

1. Wai-Kei LO, Yiu-Wing HO, Chung-Sang LI i sur. Effect of Kt/V on survival and clinical outcome in CAPD patients in a randomized prospective study. *Kidney Int* 2003; 64: 649-56.
2. Klarić D, Klarić V, Kristić I. Kalcifikacije srčanih zalista-ka kod pacijenata na kroničnoj hemodijalizi. *Acta Med Croatica* 2011; 65(Supl. 3): 11-13.
3. Klarić D. The importance of failure in night blood pressure in dialysis patients. *J Hypertens* 2012; 30(Suppl A): e496.
4. Jakić M, Stipanić S, Mihaljević D, Lovčić V, Klarić D, Jakić M. Utjecaj glukoze apsorbirane iz dijalizata na prirast tjelesne težine peritonejskom dijalizom liječenih bolesnika. *Lijec Vjesn* 2005; 127: 116-20.
5. Predovan G, Klarić D. Determination of Creatinine in PETs and Laboratory Calculations of the Peritoneal Dialysis Adequacy. *J Life Sci* 2012; 6: 670-8.
6. Twardowski ZJ, Nolph KO, Khanna R i sur. Peritoneal Equilibration test. *Peritoneal Dial Int* 1987; 7: 138-48.
7. Watson EP, Watson DI, Batt DR. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 27-39.
8. Johansson AC, Samuelsson O, Attman PO, Bosaeus I, Haraldsson B. Limitations in anthropometric calculations of total body water in patients on peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 568-73.
9. Larpernt ZL, Verger C. The Need for Using an Enzymatic Colorimetric Assay in Creatinine Determination of Peritoneal Dialysis Solutions. *Peritoneal Dial Int* 1990; 10: 89-92.
10. Klarić D. Peritonitis as an agent of method loss and death of patients treated with peritonitis dialysis. *Croatian Congress on Infectious Diseases Zadar, 2006. Abstract book* 2006; 79-80.
11. Klarić D, Knotek M. Epidemiology of Peritonitis and its Impact on Survival of Patients on Peritoneal Dialysis. *European Peritoneal Dialysis Meeting, Strasbourg, 2009, Book of Abstracts, 2009; 31.*
12. Predovan G, Klarić D, Baljak N, Kronja Negro J, Valčić A. Peritoneal Dialysis and Laboratory. *Poster Abstract Book-IFCC-WorldLab-EuroMedLab Berlin 2011-Berlin, 15-19 May 2011.*
13. Klarić D, Predovan G, Mihovilović K, Nakić D. Low urea Kt/v as a Predictor for Survival of Peritoneal Dialysis. *European Peritoneal Dialysis 2011, Birmingham, UK. Book of Abstracts, 2011; 88.*

S U M M A R Y

ADEQUACY OF PERITONEAL DIALYSIS AND LABORATORY PROCEDURES

D. KLARIĆ and G. PREDOVAN¹

*Zadar General Hospital, Department of Internal Medicine and Division of Nephrology and Dialysis and
¹Department of Laboratory Diagnosis, Zadar, Croatia*

Peritoneal dialysis is an equally valuable method for some patients. It is a method with some advantages and thus should be considered the method of choice. Are the trends of treatment with this method instead of terminal kidney disease replacement stagnating? In our ten-year retrospective study, we tried to do assess how to control the efficiency of dialysis and what was its influence on patient survival. We compared clinical state of patients, laboratory indicators of dialysis dosage (Kt/v) and peritoneal membrane transport function (PET). Patients were divided according to Kt/v values <1.7, 1.7-2.2 and >2.2. According to PET findings, they were divided into four standard groups. Kt/v and PET are unavoidable evaluation factors of peritoneal membrane and for prescribing dialysis. The transport, ultrafiltration and other membrane characteristics change with time and with inflammatory processes. On any calculation of adequacy, it is essential to distinguish diuretic and anuric patients. The adequacy of peritoneal dialysis should be incorporated in the conclusion on prescriptions and quality treatment of each individual patient.

Key words: adequacy of peritoneal dialysis, Kt/V, peritoneal membrane transport, laboratory

UČESTALOST REZISTENTNE HIPERTENZIJE U HIPERTENZIVNIH NEDIJABETIČKIH KRONIČNIH BUBREŽNIH BOLESNIKA (I.-IV. STADIJ) JE PODCIJENJENA

INGRID PRKAČIN, DIANA BALENOVIĆ¹, PETRA PRKAČIN¹, ANDRIJA JURINA, LOVRO ŠANTEK,
DINO KASUMOVIĆ, GORDANA CAVRIĆ i TOMISLAV BULUM

Klinička bolnica Merkur, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za unutarnje bolesti, Zagreb i

¹Opća bolnica Sisak, Odjel za unutarnje bolesti, Sisak, Hrvatska

Prava prevalencija rezistentne hipertenzije (RH) nije poznata. Temeljem studija može se zaključiti da je prisutna u 10-15% pacijenata prethodno liječenih zbog hipertenzije, što je veliki broj bolesnika. RH se definira nemogućnošću postizanja vrijednosti krvnog tlaka (KT) koje su ispod ciljnih (za opću populaciju <140/90 mm Hg, dok je za pacijente sa šećernom bolesti i kroničnom bubrežnom bolesti <130/80 mm Hg) unatoč uzimanju tri ili više antihipertenzivnih lijekova, u punoj dozi, od kojih je jedan diuretik. Prije postavljanja dijagnoze RH bitno je isključiti prividne uzroke (nepridržavanje liječenja, neadekvatno doziranje, nepravilnosti u mjerenju krvnog tlaka, pseudohipertenziju i hipertenziju bijele kute (*white-coat hypertension*)) te sekundarne uzroke. U patogenezi RH istaknuto mjesto zauzima aldosteron svojim vazokonstriktornim učinkom i mogućnošću mijenjanja vaskularne popustljivosti. Studije upućuju na dodatno značajno sniženje KT dodavanjem antagonista aldosterona. Rezistentna hipertenzija je vrlo često udružena s oštećenjem ciljnih organa (srca i bubrega) te razvojem hipertenzivne bolesti srca i bubrega. Znajući kolika je važnost kontrole KT u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB) u smanjenju kardiovaskularnog rizika i usporavanju progresije bubrežne bolesti, u ovome smo radu istražili kolika je prevalencija RH u populaciji hipertoničara s kroničnom nedijabetičkom bubrežnom bolesti (I.-IV. stupnja) i koji su mogući sekundarni uzroci povezani s RH.

Ključne riječi: rezistentna hipertenzija, kroničnom nedijabetička bubrežna bolest (I.-IV. stadij)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Ingrid Prkačin, dr. med.
Klinička bolnica Merkur
Klinika za unutarnje bolesti
Zajčeva ul. 19
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: ingrid.prkacin@gmail.com

UVOD

Prema važećim definicijama dijagnoza rezistentne ili refraktorne hipertenzije (RH) postavlja se u bolesnika koji, unatoč pridržavanju promjena životnog stila, uzimaju najmanje tri antihipertenzivna lijeka u punim dozama, od kojih je jedan diuretik, ne postižu preporučene vrijednosti krvnog tlaka (<140/90 mm Hg) (1-3). Prema američkim kriterijima refraktornim (rezistentnim) hipertoničarima možemo smatrati sve koji u liječenju imaju najmanje četiri antihipertenzivna lijeka neovisno o vrijednostima krvnog tlaka (4). Europsko kardiološko društvo definira postojanje RH kada promjene životnog stila i upotreba najmanje tri

antihipertenzivna lijeka u adekvatnoj dozi ne snižavaju sistolički i dijastolički tlak na zadovoljavajući način (5). Prevalencija prave RH nije poznata: nedostaju epidemiološka istraživanja povezana s RH. Podaci o učestalosti mogu se izvesti iz podataka opservacijskih i velikih kontroliranih kliničkih studija u kojima se istraživalo na velikom broju ispitanika. Primjerice u studiji ALLHAT nakon 5 godina praćenja 34% ispitanika imalo je nekontroliranu arterijsku hipertenziju, a 27% RH. Na kraju studije u 8% ispitanika propisana su 4 i više lijekova, dok se u skupinu RH moglo klasificirati oko 15% ispitanika (6). U studiji CONVINCENCE 18% ispitanika liječeno je s 3 lijeka i više (7). U studiji VALUE 15% bolesnika je primalo 3 i više lijekova,

61% ostalo je s povišenim krvnim tlakom (8). Prema podacima iz navedenih studija u SAD-a i Europi prevalencija se stoga kreće između 10% i 30% bolesnika s hipertenzijom (4,6-9). Usporedimo li učestalost RH u općoj praksi gdje prevalencija iznosi oko 5%, prema ambulanti nefrologa gdje (zbog selekcije bolesnika) zastupljenost RH do 50%, vidimo koliko je teško procijeniti o kojem se broju bolesnika radi. Kada govorimo o kliničkim osobitostima bolesnika s RH, većina bolesnika je preti, starije su dobi, pušači, ne bavi se nikakvom fizičkom aktivnošću, češće su crnci i dijabetičari te imaju već pridružen kardiovaskularni (većinom hipertrofija lijeve klijetke) i/ili cerebrovaskularni pobol, i/ili već prisutno oštećenje ciljnih organa, poput hipertenzivnog bubrežnog oštećenja tj. kronične bubrežne bolesti (9). Pretiost je preko više mehanizama povezana s porastom KT (poremećaj izlučivanja natrija, povećana simpatička aktivnost, RAAS i hiperinzulinemija), a povezana je i opstruktivnom apnejom tijekom spavanja (OSA) koju se nalazi u 1/3 bolesnika s RH, a poveznica jest hiperkapnija i hipoksija koje povećavaju izlučivanje aldosterona (10). U patogenezi RH važna uloga pripada aldosteronu, koji dovodi do retencije natrija, vazokonstrikcije i mijenja žilnu popustljivost, te suprimira stvaranje dušičnog oksida (10,11). Temeљem studija u 2/3 bolesnika s RH utvrđena je niska razina renina u plazmi, a primarni hiperaldosteronizam (PH) utvrđen je u 20% bolesnika s RH (10,11). Osim OSA i PH potrebno je isključiti postojanje i ostalih sekundarnih uzroka RH poput renovaskularne bolesti, Cushingove bolesti, feokromocitoma, hipertireoze, primarnog hiperparatireoidizma i progresivne bubrežne bolesti (12). Prije postavljanja dijagnoze RH bitno je stoga isključiti moguće prividne uzroke (nepridržavanje liječenja-nesustrajnost, neadekvatno doziranje lijekova, nepravilnosti u mjerenju krvnog tlaka, pseudohipertenziju u starijih bolesnika (rijetko se javlja, nastaje zbog nemogućnosti kompresije kalcificiranih arterija), pseudorezistenciju (tkv. sindrom bijele kute) i pseudotoleranciju (poput loših kombinacija antihipertenzivne terapije, neadekvatna diuretska terapija koja dovodi do hipervolemije) te uzroke poput sekundarne hipertenzije, hipervolemije, interakcije s lijekovima, neadekvatni barorefleksni luk, genske varijacije (13,14). U slučaju većih varijacija arterijskog tlaka i pulsa treba misliti na neadekvatnost barorefleksnog luka; u bolesnika s niskom reninskom aktivnosti plazme treba razmotriti genske varijacije (toj skupini bolesnika treba propisati diuretike i blokatore kalcijevih kanala, jer su lijekovi koji blokiraju RAAS slabo učinkoviti) (3). Lijekovi koji mogu uzrokovati porast KT su nesteroidni antireumatici (koji stupaju u interakciju sa svim antihipertenzivnim lijekovima osim blokatorima kalcijevih kanala), acetilsalicilna kiselina i u manjoj mjeri paracetamol, simpatomimetici, nazalni dekongestivi, kokain, kofein, oralni kontraceptivi, adrenalni steroidi, ciklosporin, eritropoetin, kolestiramin, antidepressivi.

(14). Liječenje RH uz promjene stila života (fizička aktivnost, mršavljenje, nepušenje, neuzimanje alkohola, DASH dijeta) uključuje kombinirano farmakološko liječenje koje podrazumijeva upotrebu tiazidskog diuretika. U bolesnika s KBB IV. stupnja (klirens kreatinina niži od 30 mL/min) preporuča se tiazid zamijeniti diuretikom Henleove petlje furosemidom ili torasemidom (duže djelovanje). Studije su pokazale da upotreba mineralokortikoidnog antagonista kao četvrtog lijeka u niskim dozama ima dodatno sniženje na KT dovodeći (za 2 tjedna u dozi od 12,5 do 50 mg) do sniženja KT za 28 ± 3 kroz $13 \text{--} 2$ mmHg (11). Dodavanje 4., 5. i 6. lijeka je strogo individualno, a tada treba razmotriti mogućnost nefarmakološkog interventnog liječenja renalnom denervacijom (15).

BOLESNICI I METODE

Ukupno je obrađeno 60 hipertenzivnih, ambulantnih, nedijabetičkih, prethodno neprepoznatih kroničnih bubrežnih bolesnika (I.-IV. stadij), koji su zadovoljavali kriterije za rezistentnu hipertenziju (RH). RH je definirana vrijednošću KT 130/80 mm Hg unatoč 3 antihipertenzivna lijeka u punoj dozi (od kojih je jedan diuretik) ili uzimanje 4 antihipertenzivna lijeka. Bilo je ukupno 60 bolesnika (46% M, 54% F, dob 55 \pm 24 godina). Svi bolesnici su liječeni s prosječno 5-6 vrsta antihipertenzivnih lijekova (slijede po učestalosti: hidroklorotiazid 25 mg, ACEI (ramipril 10 mg/trandolapril 4 mg/perindopril 8 mg ili ARB (losartan 200 mg/valsartan 640 mg), antagonist kalcijevih kanala (amlodipin 10 mg/lercanidipin 20 mg), beta-blokator II./III. generacije (bisoprolol 10 mg/karvedilol 50 mg/nebivolol 10 mg), moksonidin 0,6 mg, spironolakton 25-50 mg), u punim dozama uz po pacijentu od 10 do 20 tbl. dnevno. Prosječna vrijednost sistoličko/dijastoličkog KT mjerena je ambulantno Holterom tlaka (*Mobil-O-Graph, Hypertension Management Software for Windows, version 6.02.040*). Isključeni su bolesnici s prividnim uzrocima RH [nepridržavanje liječenja, neadekvatno doziranje, nepravilnosti u mjerenju krvnog tlaka, pseudohipertenzija i hipertenzija bijele kute (*white-coat hypertension*)]. Istražena je pojavnost sekundarnih uzroka RH (koarktacija aorte, Cushingov sindrom, *Obstructive Sleep Apnea* (sindrom OSA: apneja-hipopneja indeks >15 događaja/h), lijekovi, feokromocitom (F), primarni aldosteronizam (PA), renoparenhimni uzrok (RP), renovaskularni (R), hipertireoza i hiperparatireoidizam). Bolesnicima sa sumnjom na sindrom OSA izmjeren je opseg vrata i opseg struka (cm) te je zabilježena prisutnost hrkanja. Bolesnici u kojih su isključeni sekundarni uzroci RH posebno su obrađeni i svrstani u skupinu doista rezistentnih hipertoničara: pregledani su i obrađeni na početku i nakon 6 mjeseci praćenja i podijeljeni u dvije skupine, jed-

nu koja je primala spironolakton u dozi 25 mg i drugu koja nije primala spironolakton. U skupini koja je primala S praćena je vrijednost kalija. U obje skupine izračunat je indeks tjelesne mase (BMI), određena mikroalbuminurija ili albumin/kreatinin odnos (normala <2,5 ng/mmol) te prikupljen anamnestički podatak o pušenju sada ili ranije (dulje od 10 godina). Bubrežna funkcija (glomerularna filtracija-eGFR) izračunata je u svih bolesnika Cockcroft-Gaultovom (CG) formulom, a u nekih i procijenjena pomoću skraćene MDRD formule (*Modification of Diet in Renal Disease*, koja nije uključivala razinu albumina i ureje) te su obje metode i uspoređene u dijelu bolesnika. Svi su bolesnici dali pismeni pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

REZULTATI

Prosječna vrijednost sistoličko/dijastoličkog KT bila je 17933 i 10918 mm Hg. Od ukupno 60 bolesnika s kriterijima RH i ranije neprepoznatom KBB I.-IV. stadija (prosječno je glomerularna filtracija (eGFR) iznosila 52,119,7 mL/min/1,73 m²) u 38 (54%) bolesnika dijagnosticiran je sekundarni uzrok: sindrom OSA bio je prisutan u 13% (8), PA u 11,7% (7), R/RP u 8,3/6,7% (5/4), bolesti štitnjače/paratiroidne žlijezde u 6,7/3,3% (4/2), lijekovi-hormonska nadomjestna terapija u 3,3% (2) bolesnika. Istodobna prisutnost 2 sekundarna uzroka RH bila je zabilježena u 6,7% bolesnika (OSA i RP u 2, OSA i PA u 1 bolesnika koji se godinama liječio pod dg esencijalne hipertenzije, PA i RP u 1 bolesnika). Dob >53 godine, opseg vrata >43 cm za M i >41 cm za F te podatak o hrkanju (heteroanamnestički dobiven od supruge/a) bili su prediktori OSA. U 28 (46%) bolesnika nije utvrđen sekundarni uzrok RH. Od toga ih je 14 (23,2%) imalo izraženiji stadij KBB (III./IV. stadij). Na početku praćenja u toj je skupini bolesnika posebno izračunata glomerularna filtracija (eGFR) koja je iznosila 41,218,3 mL/min/1,73m². Bolesnici su podijeljeni u skupinu kojoj je dodan spironolakton (S) u dozi 25 mg na postojeću terapiju i skupinu koja nije primala spironolakton. Nakon 6 mjeseci u skupini koja je primala S došlo je do većeg pada KT za 105/43 mm Hg, u odnosu na 84/32 mmHg u skupini bez S. Nije zabilježen značajan porast kalija u skupini S, niti progresije bubrežnog oštećenja. Usporedbom CG i MDRD formule našli smo da CG precijenjuje bubrežnu funkciju za 13% u odnosu na MDRD. S obzirom na mali uzorak bolesnika učinjena je minimalna statistička obrada koja je pokazala da su bolesnici s RH i KBB (III./IV. stadija) bili stariji i imali su viši indeks tjelesne mase (BMI) (p<0,001). U bolesnika koji su bili ili su pušači (40%) dolazi do brže progresije KBB (2,2 vs.3,7%; p<0,05) i češće pojave mikroalbuminurije (2x češće) unatoč prihvatljivoj regulaciji krvnog tlaka.

RASPRAVA

U definiciji Međunarodnog društva za arterijsku hipertenziju i europskih društava postoje problemi: što znači puna doza, a što adekvatna (5)? Zašto je u jednoj definiciji obvezatan diuretik, a u drugoj se i ne spominje (4)? RH se većinom ne prepoznaje, što dovodi do neadekvatne obrade bolesnika, neadekvatnog liječenja i progresije hipertenzijom uzrokovanih oštećenja ciljnih organa (najčešće srca i bubrega). Kada se bolesnika uputi nefrologu prisutno je već bubrežno oštećenje, a i tada je uvijek potrebno isključiti sve potencijalne uzroke. U ovome radu usmjerili smo pozornost na nedijabetičke hipertenzivne bolesnike s do sada neprepoznatom KBB u predijaliznoj fazi (I.-IV. stadij) Ustanovili smo koji su to najčešći sekundarni uzroci kod te skupine visoko rizičnih bolesnika, te kakva je njihova prognoza. Ustanovili smo da je rezistentna hipertenzija vrlo često udružena sa sindromom OSA i oštećenjem ciljnih organa, jer se prekasno dijagnosticira i ne misli da bolesnik može imati dugi niz godina esencijalnu hipertenziju a potom se razvije i sekundarni uzrok tipa hiperaldosteronizma, što je bio slučaj u jednog od naših bolesnika (12). Prevalencija sekundarnih uzroka u bolesnika s RH je viša no u općoj populaciji (5). Prijašnje studije upućivale su da je najčešći sekundarni uzrok hipertenzije renoparenhimna i renovaskularna etiologija hipertenzije (3). Danas je najčešći uzrok sekundarne hipertenzije udružen sa sindromom OSA, što potvrđuju i rezultati našega rada. Postoji jasna veza između debljine i kronične progresivne bolesti bubrega. Pri tome je teško razdvojiti učinak debljine *per se* od hipertenzije. Smanjenje prekomjerne tjelesne težine ima pozitivni utjecaj na usporavanje progresije bubrežnog oštećenja. Wolf i sur. iznijeli su hipotezu prema kojoj u glomerulima postoje receptori za leptin koji imaju negativni učinak na funkciju bubrega (16). Značajan broj bolesnika s RH i sindromom OSA imaju neprepoznatu kroničnu bubrežnu bolest. Razlog je vjerojatno nesenzibiliziranost kako liječnika tako i bolesnika za taj problem. U našim prikazanim rezultatima postotak bolesnika s RH i sindromom OSA iznosio je 13%, dok se u literaturi navode i mnogo veće učestalosti. Najčešći uzrok neuspjeha liječenja i kontrole KT jest loša ustrajnost ili neustrajnost uzimanja lijekova. Doista, kada bolesnik uzima 5 i više vrsta lijekova uz preko 10-15 tbl/dan postavlja se pitanje suradljivosti. Tada je potrebno češće kontrolirati bolesnike, prema našem mišljenju nije dostatno 2 x godišnje, kako je većina bolesnika bila ranije kontrolirana. Upotreba spironolaktona u bolesnika s RH je jasna preporuka najnovijih studija u cilju usporavanja progresije KBB (11,17,18). Postoje eksperimentalni dokazi o prevenciji hipertenzivnog oštećenja nakon bubrežne denervacije u štakora s kroničnom bubrežnom bolesti (19). Da li je isto moguće u humanoj medicini odnosno prevencija hipertenzijom uzrokovanih oštećenja ciljnih orga-

na u RH (oštećena bubrežna funkcija, razvoj mikroalbuminurije, hipertrofija lijeve klijetke, krutost arterija) pomoću renalne denervacije pokazat će buduće studije (20). Izuzetno je važno u Hrvatskoj napraviti registre bolesnika s RH, kako bi se pristupilo ujednačenom postupku obrade i praćenja bolesnika, utvrdila prava učestalost RH i radi usporedbe s drugim zemljama koje već imaju registre bolesnika s RH (21).

L I T E R A T U R A

1. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A i sur. Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
2. Jelaković B, Kuzmanić D, Miličić D i sur. Smjernice za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije. Praktične preporuke hrvatske radne skupine i osvrt na smjernice ESH/ESC 2007. *Lijec Vjesn* 2008; 130: 115-32.
3. Kaplan NM, Sica DA. Resistant hypertension. U: Izzo JL, Sica DA, Black HR i sur. *Hypertension primer*, 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2008, 248-350.
4. Calhoun DA, Jones D, Textor S i sur. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 51: 1403-19.
5. Epstein M. Resistant hypertension: prevalence and evolving concept. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 2-6.
6. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
7. Balck HR, Elliot WJ, Grandits G i sur. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289: 2073-82.

8. Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H i sur. VALUE trial: Long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2003; 16: 544-8.
9. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1749-57.
10. Duprez DA. Aldosterone and the vasculature: mechanisms mediating resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 13-18.
11. Calhoun DA. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 19-24.
12. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L i sur. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2063-70.
13. Park J, Campese V. Clinical characteristics of resistant hypertension: the importance of compliance and the role of diagnostic evaluation in delineating pathogenesis. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 7-12.
14. Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88: 683-92.
15. Williams B. Resistant hypertension: an unmet treatment need. *Lancet* 2009; 374: 1396-8.
16. Wolf G, Chen S, Han DC, Ziyadeh FN. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1-11.
17. Clarck D, Guichard JL, Calhoun DA, Ahmed MI. Recent advancements in the treatment of resistant hypertension. *Postgrad Med* 2012; 124: 67-73.
18. Adams M, Bellone JM, Wright BM, Rutecki GW. Evaluation and pharmacologic approach to patients with resistant hypertension. *Postgrad Med* 2012; 124: 74-82.
19. Campese M, Kogosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension* 1995; 25: 878-82.
20. Krum H, Sobotka P, Mahfoud F i sur. Device-based antihypertensive therapy: therapeutic modulation of the autonomic nervous system. *Circulation* 2011; 123: 209-215.
21. De la Sierra A, Banegas J, Oliveras A i sur. Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens* 2012; 30: 1211-6.

S U M M A R Y

UNDERESTIMATED FREQUENCY OF RESISTANT HYPERTENSION IN PREDIALYSIS NONDIABETIC PATIENTS

I. PRKAČIN, D. BALENOVIĆ¹, P. PRKAČIN¹, A. JURINA, L. ŠANTEK, D. KASUMOVIĆ,
G. CAVRIĆ and T. BULUM

*Merkur University Hospital, Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Zagreb,
Zagreb and ¹Department of Internal Medicine, Sisak General Hospital, Sisak, Croatia*

The real prevalence of resistant hypertension (RH) is unknown. Studies suggest that it affects 10%-15% of patients treated for hypertension by primary care physicians. RH is defined as blood pressure (BP) remaining above the goal despite the use of optimal doses of 3 or more medicines of different classes (including a diuretic). It means BP >140/90 mm Hg for the general population and >130/80 mm Hg for patients with diabetes or kidney disease. Prior to diagnosing a patient as having RH, it is important to document medication compliance and exclude white-coat hypertension, inaccurate BP measurement, and secondary causes. The role of aldosterone in RH has gained increasing recognition. There is strong evidence for the use of spironolactone as a highly effective antihypertensive agent. Aldosterone plays a significant role in RH pathogenesis, primarily due to its vasoconstrictive effects and the possibility of altering vascular compliance. In RH, there is a high prevalence of cardiac and extra-cardiac target organ damage. It is known that BP control in chronic kidney disease is the key factor for reducing cardiovascular risk and renal disease progression. The objective of the study was to evaluate the prevalence of RH in predialysis nondiabetic (CKD stage I-IV) patients.

Key words: resistant hypertension, predialysis nondiabetic patients

METABOLIČKE KOMPLIKACIJE U PRIMATELJA BUBREŽNOG PRESATKA

IVANA MIKOLAŠEVIĆ, ITA JELIĆ, BRANKA SLADOJE-MARTINOVIĆ, LIDIJA ORLIĆ,
STELA ŽIVČIĆ-ĆOSIĆ, SREtenka VUKSANović-MIKULIČIĆ, MAJA MIJIĆ¹ i SANJIN RAČKI

*Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Zavod za nefrologiju i dijalizu,
Klinika za internu medicinu i ¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska*

Tradicionalni čimbenici rizika za razvoj srčanožilnih bolesti (SŽB) kao što su to arterijska hipertenzija (AH), novonastala šećerna bolest (NDDM) i poremećaj metabolizma masnoća (HLP) i do pedeset su puta učestaliji u primatelja bubrežnog presatka nego u općoj populaciji. Cilj istraživanja bio je analizirati učestalost navedenih metaboličkih poremećaja u primatelja bubrežnog presatka, analizirati utjecaj primijenjene imunosupresivne terapije na pojavnost spomenutih metaboličkih poremećaja te analizirati broj i vrstu primijenjene antihipertenzivne terapije. Tijekom dvogodišnjeg razdoblja analizirali smo 53 bolesnika kojima je u KBC-u Rijeka zbog završnog stadija kronične bubrežne bolesti transplantiran bubreg. Nakon transplantacije 92,5% bolesnika imalo je evidentiranu AH. Bolesnici koji su primali ciklosporin imali su statistički značajno veću incidenciju AH u odnosu na bolesnike koji su primali takrolimus ($p=0,025$). Devet bolesnika (17%) postiglo je ciljnu vrijednost arterijskog tlaka ($<130/80$ mm Hg). Osam bolesnika je u terapiji imalo jedan antihipertenziv, 24 bolesnika dva, 15 bolesnika tri, dva bolesnika su uzimala više od tri lijeka, dok četvero bolesnika nije primalo antihipertenziv. Najčešće upotrijebljeni antihipertenziv bio je inhibitor kalcijevih kanala (40,4% bolesnika), potom slijede β blokatori (26,6% bolesnika) i inhibitori RAS sustava (ACE inhibitori primalo je 9,2% bolesnika, blokatori angiotenzinskih receptora 16,5% bolesnika). U šest (11,3%) bolesnika dijagnosticirana je NDDM, a u 21 (39,62%) dijagnosticirana je HLP. Zaključeno je da je potrebno provoditi redovitu i stalnu provjeru zdravstvenog stanja bolesnika s bubrežnim presatkom. Uz kontrolu laboratorijskih parametara funkcije presatka vrlo je važna kontrola krvnog tlaka, metabolizma glukoze i masnoća sa svrhom sprječavanja razvoja SŽB, poboljšanja funkcije presatka i kvalitete života te smanjenja mortaliteta primatelja bubrežnog presatka.

Ključne riječi: arterijska hipertenzija, dislipidemija, srčanožilne bolesti, šećerna bolest, transplantacija bubrega

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Sanjin Rački, dr. med
Zavod za nefrologiju i dijalizu
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka
Tome Stričića 3
51000 Rijeka, Hrvatska
Tel:051/407-487; faks:051/407-487
E-pošta: sanjin.racki@me.com

UVOD

Uspješna transplantacija bubrega je metoda izbora u liječenju bolesnika koji se nalaze u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti. Od uvođenja transplantacije kao metode liječenja završnog stadija bubrežne bolesti postignut je veliki napredak kako u kirurškoj tehnici tako i u imunosupresivnim lijekovima čime je značajno smanjena učestalost kriza odbacivanja. Slijedom navedenog, u današnje vrijeme najčešće pitanje koje

si postavlja liječnik koji se bavi transplantacijskom medicinom je kako postići dugoročno preživljavanje presatka te kako smanjiti učestalost srčanožilnih bolesti (SŽB) s obzirom da su one glavni uzrok povećane smrtnosti u tih bolesnika. U bolesnika koji se liječe postupcima dijalize SŽB su najčešći uzrok smrti. U Sjedinjenim Američkim Državama 37% bolesnika kojima je transplantiran bubreg, umrlo je od posljedica srčanožilne bolesti (1). Pojava tradicionalnih čimbenika rizika za razvoj neželjenih srčanožilnih događaja

kao što su arterijska hipertenzija, šećerna bolest i poremećaj metabolizma masnoća češća je u primatelja bubrežnog presatka, ponajprije kao posljedica primjene imunosupresivne terapije. Šećerna bolest je najvažniji etiološki čimbenik razvoja završnog stadija bubrežne bolesti, kako u zapadnim zemljama, tako i u nas (2). Transplantacija bubrega je metoda izbora liječenja tih bolesnika. Pokazalo se da bolesnici koji su podvrgnuti ovoj metodi liječenja imaju dugoročno bolje preživljenje u odnosu na bolesnike koji su liječeni dijalizom. Šećernu bolest u bolesnika u kojih prije transplantacije nije bila evidentirana, a došlo je do njezine pojave nakon transplantacije, definiramo kao novonastalu. Liječimo je modifikacijom imunosupresivne terapije te općim mjerama koje vrijede za sve bolesnike sa šećernom bolesti. Poremećaj metabolizma masnoća čest je u primatelja bubrežnog presatka, a ponajprije nastaje kao posljedica imunosupresivnih lijekova, osobito ciklosporina, glukokortikoida, te m-TOR inhibitora. Arterijska hipertenzija je najvažniji čimbenik rizika za razvoj SŽB. Osim imunosupresivnih lijekova (osobito ciklosporina) koji pogoduju njezinom razvoju, tu su i drugi čimbenici rizika kao što su smanjena ili odgođena funkcija presatka, stenoza arterije transplantiranog bubrega, proteinurija i dob darivatelja (3). Navedeni metabolički poremećaji u velikoj mjeri utječu na dugoročno preživljavanje kako bolesnika, tako i njegovog presatka. Nužno je pravodobno prepoznavanje tih stanja te individualan pristup svakom bolesniku - primatelju bubrežnog presatka.

CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja bio je:

- Analizirati učestalost arterijske hipertenzije, novonastale šećerne bolesti te poremećaj metabolizma masnoća u bolesnika - primatelja bubrežnog presatka u KBC-u Rijeka
- Analizirati utjecaj primijenjene imunosupresivne terapije na pojavu arterijske hipertenzije, novonastale šećerne bolesti i poremećaja metabolizma masnoća
- Analizirati broj i vrstu propisane antihipertenzivne terapije te analizirati broj primijenjenih antihipertenzivnih lijekova s obzirom na vrstu primijenjene imunosupresivne terapije
- Odrediti koliki je udio pacijenata postigao ciljne vrijednosti arterijskog tlaka (vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka <130 mm Hg, a dijastoličkog krvnog tlaka <80 mm Hg).
- Analizirati pojavu arterijske hipertenzije s obzirom na funkciju bubrežnog presatka
- Ispitati učestalost arterijske hipertenzije s obzirom na dob bolesnika (stariji od 65 godina)

ISPITANICI

U ispitivanju su sudjelovali bolesnici kojima je zbog završnog stadija kronične bubrežne bolesti transplantiran bubreg u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. Pratili smo 53 bolesnika koji dolaze na redovite ambulantne kontrole u Zavod za nefrologiju i dijalizu KBC-a Rijeka. U jednog bolesnika je učinjena transplantacija bubrega od živog srodnog davatelja (otac), dok je u ostalih učinjena kadaverična transplantacija bubrega. U svih je bolesnika primijenjena indukcijska terapija (monoklonska protutijela, daclizumab ili basiliximab). Svi su pacijenti primali trojnu imunosupresivnu terapiju (ciklosporin/MMF/glukokortikoid ili takrolimus/MMF/glukokortikoid). Imunosupresivnu i antihipertenzivnu terapiju propisao je subspecijalist nefrolog.

METODE

Svakom bolesniku smo tijekom dvogodišnjeg razdoblja u razmacima od najdulje šest mjeseci pratili vrijednosti sistoličkog (SKT) i dijastoličkog (DKT) krvnog tlaka, laboratorijske parametre bubrežne funkcije (serumski kreatinin, ureju, stupanj glomerulske filtracije), vrijednosti serumske glukoze te triglicerida i kolesterola (ukupni te HDL i LDL). Kriterij za definiranje arterijske hipertenzije bila je vrijednost sistoličkog krvnog tlaka veća od 140 mm Hg i dijastoličkog krvnog tlaka veća od 90 mm Hg ili upotreba antihipertenzivnih lijekova. Nadalje, analizirali smo podskupine bolesnika s obzirom na vrijednosti serumskog kreatinina (serumski kreatinin veći ili manji od 120 $\mu\text{mol/L}$) tijekom razdoblja praćenja. Analizirali smo broj i vrstu propisane antihipertenzivne terapije. Utvrdili smo koliki je postotak pacijenata postigao ciljne vrijednosti arterijskog tlaka (SKT <130 mm Hg, DKT <80 mm Hg). Evidentirali smo broj bolesnika s novonastalom šećernom bolesti (bolesnici koji prije učinjene transplantacije nisu imali evidentiran poremećaj metabolizma glukoze). Kriterij za definiranje šećerne bolesti bio je vrijednost glukoze natašte iznad 7 mmol/L odnosno >11,1 mmol/L neovisno o vremenu proteklom od obroka. Potom smo analizirali koliki je udio bolesnika s bubrežnim presatkom imao poremećaj metabolizma masnoća (a koji prije učinjenog zahvata nisu bio evidentiran). U bolesnika koji su imali vrijednosti kolesterola $\geq 5,65$ mmol/L i/ili LDL-kolesterol $\geq 2,59$ mmol/L primijenili smo terapiju statinima. I na kraju smo analizirali utjecaj primijenjene imunosupresivne terapije na pojavnost ranije spomenutih metaboličkih poremećaja.

Statistička obrada

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

Testiranje važnosti razlika za dvije nezavisne skupine učinjeno 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.

Statistička je obrada izrađena primjenom statističkog programskog paketa MedCalc, inačica 10 (MedCalc, Mariakerke, Belgija).

REZULTATI

Tijekom dvogodišnjeg razdoblja analizirali smo 53 bolesnika koji su primili bubrežni presadak. Od ukupnog broja pacijenata 41,5% (N=22) bile su žene, a 58,5% (N=31) muškarci. Prosječna dob bila je 49,81±11,26 godina (raspon od 27 do 72 godine). Prosječno vrijeme liječenja dijalizom prije transplantacije iznosilo je 56,00±41,88 mjeseci. U 14 (26,42%) bolesnika osnovna bolest bubrega je bila glomerulonefritis, u 10 (18,87%) bolesnika policistična bolest bubrega, u 7 (13,21%) intersticijski nefritis, u 5 (9,43%) nefroangioskleroza, a u 4 (7,55%) bolesnika dijabetička nefropatija. Bolesti drugih etiologija bile su zastupljene sa 24,53% (13 bolesnika). Prosječna vrijednost serumskog kreatinina bila je 144,92±46,49 μmol/L. Osamnaest pacijenata (34%) imalo je vrijednosti serumskog kreatinina <120 μmol/L, a 35 (66%) >120 μmol/L (tablica 1).

Trideset i tri pacijenta (62%) primalo je trojnu imunosupresivnu terapiju sastavljenu od takrolimus/MMF/glukokortikoid, a 20 (38%) trojnu imunosupresivnu terapiju koja je sačinjena od ciklosporina/MMF/glukokortikoid.

Analizirajući prosječne vrijednosti SKT i DKT prije i nakon učinjene transplantacije vidjeli smo da postoji statistički značajan porast u vrijednostima SKT i u vrijednostima DKT nakon transplantacije (p=0,0123). Od ukupnog broja analiziranih bolesnika 92,5% (49 bolesnika) imalo je evidentiranu AH (definiranu vrijednostima SKT >140 mm Hg, a DKT >90 mm Hg ili upotrebom antihipertenzivnog lijeka), a 7,5% (4 bolesnika) nije je imalo. Svim bolesnicima dijagnoza AH je postavljena u prvoj godini nakon transplantacije. Analizirajući pojavnost AH u odnosu na dob vidjeli smo da bolesnici koji su bili stariji od 65 godina nisu imali

Tablica 1.

Demografski pokazatelji ispitivane skupine

Parametar	N (%)
Muškarci	31 (58,5%)
Žene	22 (41,5%)
Dob (godine)	49,81±11,26
Duljina trajanja liječenja dijalizom prije tx (mjeseci)	56,00±41,88
Vrsta dijalize	
HD	45
PD	4
HD/PD	4
Srednja vrijednost serumskog kreatinina	144,92±46,49
Kreatinin < 120 μmol/L	18 (34%); 102,31±14,48
Kreatinin > 120 μmol/L	35 (66%); 166,82±41,79
Uzroci osnovne bubrežne bolesti:	
1. Glomerulonefritis	14 (26,42%)
2. Policistični bubrezi	10 (18,87%)
3. Intersticijski nefritis	7 (13,21%)
4. Nefroangioskleroza	5 (9,43%)
4. Dijabetička nefropatija	4 (7,55%)
6. Ostali	13 (24,53%)

*HD-hemodijaliza; PD-peritonejska dijaliza; tx-transplantacija

statistički značajno veću incidenciju AH nakon što su primili bubrežni presadak (p=0,62). Bolesnici koji su u trojnoj imunosupresivnoj terapiji primali ciklosporin imali su statistički značajno veću incidenciju AH u odnosu na bolesnike koji su u trojnoj imunosupresivnoj terapiji primali takrolimus (p=0,025). Ako analiziramo koliki je udio bolesnika – primatelja bubrežnog presatka imao ciljne vrijednosti arterijskog tlaka (SKT<130 mm Hg, DKT <80 mm Hg), vidimo da je njih svega 9 (17%) imalo ciljnu vrijednost SKT i DKT, dok 44 (83%) nije imalo. Promatrajući navedeno u kontekstu funkcije presatka vidimo da je 31 bolesnik s vrijednostima SKT≥130 mm Hg te DKT ≥80 mm Hg imalo prosječne vrijednosti serumskog kreatinina >120 μmol/L, dok je 14 bolesnika koji su imali SKT <130 mm Hg te DKT <80 mm Hg imalo vrijednosti serumskog kreatinina <120 μmol/L, što je statistički značajna razlika (p=0,0171). Nadalje, analizirajući bolesnike s evidentiranom arterijskom hipertenzijom (49 bolesnika) vidimo da su 32 bolesnika (65,3%) imala vrijednosti serumskog kreatinina >120 μmol/L, dok ih je 17 (34,7%) imalo vrijednosti serumskog kreatinina <120 μmol/L, što je statistički značajna razlika (p=0,045).

Analizirajući broj primijenjenih antihipertenzivnih lijekova za svakog pojedinog bolesnika vidjeli smo da je 8 bolesnika (16,32%) imalo u terapiji 1 antihipertenziv, 24 bolesnika (48,98%) 2 lijeka, 15 bolesnika (30,61%) 3 lijeka, a 2 bolesnika (4,09%) više od 3 lijeka. Samo 4 bolesnika nisu primala antihipertenzivnu terapiju. Na-

dalje, analizirajući broj primijenjenih antihipertenziva u odnosu na primijenjenju imunosupresivnu terapiju vidjeli smo da su bolesnici koji su u terapiji primali ciklosporin imali u prosjeku $2,45 \pm 0,75$ lijekova, za razliku od onih koji su u trojnoj imunosupresivnoj terapiji primali takrolimus i uzimali prosječno $1,84 \pm 1,0$ antihipertenzivna lijeka ($p=0,025$). Korelacija između imunosupresivne terapije i broja primijenjenih antihipertenzivnih lijekova je prikazana u tablici 2.

Tablica 2.
 Korelacija između imunosupresivne terapije i broja antihipertenzivnih lijekova

Imunosupresivni protokol Pacijenti (N)	Antihipertenzivna terapija Pacijenti (N)
Takrolimus/MMF/ glukokortikoid N= 33 (62%)	Monoterapija - 6 (18,18%) Dva antihipertenziva - 15 (45,45%) Tri antihipertenziva - 7 (21,21%) Više od tri antihipertenziva - 1 (3,03%) Bez antihipertenziva - 4 (12,12%)
Ciklosporin/MMF/ glukokortikoid N= 20 (38%)	Monoterapija - 2 (10%) Dva antihipertenziva - 8 (40%) Tri antihipertenziva - 9 (45%) Više od tri antihipertenziva - 1 (5%) Bez antihipertenziva - 0 (0%)

*MMF-mikofenolat mofetil

Ako analiziramo pojedine primijenjene antihipertenzivne lijekove vidimo da je najčešće upotrebljeni lijek bio inhibitor kalcijevih kanala, koji je primalo 44 (40,4%) bolesnika. Sljedeći najpropisivaniji lijek bio je β -blokator koji je primalo 29 (26,6%) bolesnika, a potom inhibitori RAAS sustava (ACE inhibitore primalo je 10 bolesnika, a blokatore angiotenzinskih receptora 18 bolesnika) (tablica 3).

Tablica 3.
 Najčešće upotrebljavani antihipertenzivni lijekovi

1. Blokatori kalcijevih kanala	44	40,4%
4. Inhibitori ACE	10	9,2%
3. ARB blokatori	18	16,5%
4. β blokatori	29	26,6%
5. α blokatori	8	7,3%
Ukupno	109	100,0%

*ACE-inhibitori angiotenzin konvertaze; ARB-blokatori angiotenzinskih receptora

Najčešće primjenjivani lijek u monoterapiji bio je blokator kalcijevih kanala (12,24%). Najčešća kombinacija dvaju antihipertenzivnih lijekova bila je primjena blokatora kalcijevih kanala i β -blokatora (24,50%), a zatim kombinacija blokatora kalcijevih kanala i inhibitora RAAS sustava (16,32%) (tablica 4).

Tablica 4.
 Kombinacije antihipertenzivnih lijekova

	Broj pacijenata (%)
Monoterapija	8 (16,32%)
Blokatori kalcijevih kanala	6 (12,24%)
RAAS inhibitori	1 (2,04%)
β -blokatori	1 (2,04%)
α -blokatori	0
Dvojna terapija	24 (48,98%)
RAAS inhibitori + blokatori kalcijevih kanala	8 (16,32%)
RAAS inhibitori + β -blokatori	3 (6,12%)
Blokatori kalcijevih kanala + β blokatori	12 (24,50%)
Blokatori kalcijevih kanala + α blokatori	1 (2,04%)
Trojna terapija ili više	17 (34,70%)

*RAAS inhibitori - inhibitori rennin-angiotenzin-aldosteronskog sustava

Promatrajući poremećaj metabolizma glukoze vidjeli smo da je 6 (11,3%) bolesnika imalo novonastalu šećernu bolest. Analizira li se pojavnost novonastale šećerne bolesti tijekom razdoblja praćenja u kontekstu primijenjene imunosupresivne terapije uvidjeli smo da nije bilo statistički značajne razlike između bolesnika koji su kao dio trojne imunosupresivne terapije primali takrolimus u odnosu na bolesnike koji su kao dio trojne imunosupresivne terapije primali ciklosporin ($p=0,183$), ali smo uočili tendenciju učestalije pojavnosti novonastale šećerne bolesti u bolesnika koji su primali takrolimus.

Analizirajući poremećaj metabolizma masnoća uvidjeli smo da je 21 bolesnik (39,62%) imao dislipidemiju nakon transplantacije. Dijagnoza je postavljena u prvoj godini nakon zahvata. Analizirajući povezanost primjene imunosupresivne terapije i pojavnosti poremećaja metabolizma masnoća, uvidjeli smo da nije bilo statistički značajne razlike između bolesnika koji su primali trojnu imunosupresivnu terapiju sastavljenu od ciklosporin/MMF/glukokortikoid u odnosu na bolesnike koji su kao trojnu imunosupresivnu terapiju primali takrolimus/MMF/glukokortikoid ($p=0,814$).

RASPRAVA

Cilj ove studije bio je utvrditi učestalost arterijske hipertenzije, šećerne bolesti i poremećaja metabolizma masnoća u primatelja bubrežnog presatka u KBC-u Rijeka. Naime, tradicionalni čimbenici rizika za razvoj srčanožilnih bolesti (SŽB), kao što su arterijska hipertenzija (AH), šećerna bolest i poremećaj metabolizma masnoća su učestaliji u primatelja bubrežnog presatka u odnosu na opću populaciju. Navedeni poremećaji

povećavaju incidenciju SŽB u ovoj populaciji bolesnika čime negativno utječu na preživljenje kako bolesnika, tako i njegova presatka. Naime, srčanožilne bolesti su i do 50 puta učestalije u bolesnika koji su primatelji bubrežnog presatka nego u općoj populaciji (3). Prema većini studija učestalost arterijske hipertenzije u tih bolesnika iznosi od 50% do preko 90% (definirana vrijednostima sistoličkog krvnog tlaka >140 mm Hg, a dijastoličkog krvnog tlaka >90 mm Hg ili upotrebom antihipertenzivnog lijeka). U nekim slučajevima, osobito u slučajevima transplantacije bubrega od živog davatelja učestalost i težina arterijske hipertenzije je manja (4). U našoj skupini bolesnika, 92,5% (49 bolesnika) je imalo arterijsku hipertenziju. Kao i u većini drugih studija, i u naših bolesnika koji su primali ciklosporin kao dio trojne imunosupresivne terapije evidentirana je veća učestalost arterijske hipertenzije. Svakako, nastanku AH u naših bolesnika pridonosi i primjena glukokortikoida kao dijela trojne imunosupresivne terapije. Osim imunosupresivnih lijekova, pojavi AH pridonosi i smanjena funkcija bubrežnog transplantata. Naši bolesnici, koji su imali srednje vrijednosti serumskog kreatinina >120 $\mu\text{mol/L}$ tijekom razdoblja praćenja, imali su značajno višu prevalenciju AH u odnosu na bolesnike u kojih su srednje vrijednosti serumskog kreatinina bile <120 $\mu\text{mol/L}$ ($p=0,045$). Nadalje, čimbenik rizika za razvoj AH je svakako i dob bolesnika. Analizirajući našu skupinu bolesnika nismo dokazali statistički značajno veću incidenciju AH u bolesnika starijih od 65 godina. Navedeno je vjerojatno posljedica toga što je od ukupnog broja analiziranih bolesnika s verificiranom arterijskom hipertenzijom bilo svega 6 bolesnika koji su bili stariji od 65 godina. Kako je i očekivano, u ovoj populaciji bolesnika nefarmakološke metode liječenja AH (redukcija tjelesne težine, fizička aktivnost, ograničenje unosa soli...) nisu bile dovoljne za postizanje optimalnih vrijednosti krvnog tlaka što je zahtijevalo primjenu antihipertenzivne terapije. Prema podacima iz literature u bolesnika koji su primatelji bubrežnog presatka često su potrebna dva ili više antihipertenzivna lijeka da bi se postigle željene vrijednosti SKT i DKT (4). Prema studiji Wadei i sur. (5) u 75% bolesnika koji su primili bubrežni presadak bilo je potrebno primijeniti 2 antihipertenzivna lijeka. Slično, u studiji Premasathiana i sur. (6), u 40% transplantiranih (od ukupno 1662 pacijenta) bila je potrebna kombinacija antihipertenzivne terapije. Analizirajući našu skupinu bolesnika vidjeli smo da je u 8 (16,32%) postignuta željena vrijednost krvnog tlaka primjenom jednog antihipertenziva. S druge strane, u 24 (48,98%) bolesnika bila je potrebna primjena 2 antihipertenziva, a u 15 (30,61%) bila su potrebna 3 antihipertenzivna lijeka. U 2 (4,09%) bolesnika bilo je potrebno uvođenje više od 3 antihipertenzivna lijeka. Samo četvero bolesnika u terapiji nije imalo antihipertenzivni lijek. Čimbenici koji precipitiraju razvoj arterijske hipertenzije nakon transplantacije bubrega uključuju primje-

nu kalcineurinskih inhibitora (CNI), volumne promjene, primjenu glukokortikoida, odgođenu ili oslabljenu funkciju transplanata, proteinuriju i stenozu bubrežne arterije presatka (7).

Patofiziološki, inhibitori kalcineurina pogoduju razvoju AH povećanjem sistemskog vaskularnog otpora odnosno arterijskom vazokonstrikcijom. Naime, ti lijekovi uzrokuju vazokonstrikciju aktivirajući renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS) direktnim utjecajem na jukstaglomerularne stanice i indirektno putem renalne vazokonstrikcije. Nadalje, CNI uzrokuju neravnotežu između vazokonstriktornih tvari kao što su endotelin-1 i tromboksan A2 te vazodilatatornih tvari kao što su prostaciklin i NO. Također, CNI uzrokuju vazokonstrikciju aferentne arteriole čime vode smanjenju glomerulske filtracije (8,9).

Slijedom navedenog, s obzirom da je glavni mehanizam nastanka arterijske hipertenzije u bolesnika s bubrežnim presatkom vazokonstrikcija, ne iznenađuje činjenica da je 40,4% naših bolesnika ($N=44$) kao dio antihipertenzivne terapije primalo inhibitor kalcijevih kanala. Skupina dihidropiridinskih blokatora kalcijevih kanala su najpropisivaniji lijekovi u liječenju AH u bolesnika s transplantatom. Naime, ti lijekovi djeluju na CNI induciranu sistemsku vazokonstrikciju, vazokonstrikciju aferentne arteriole, povećavaju bubrežni protok krvi te povoljno djeluju na povećanje glomerulske filtracije (10). Sljedeći najpropisivaniji antihipertenzivi bili su blokatori beta adrenergičkih receptora te inhibitori RAAS sustava. Inhibitori RAAS sustava bili su zastupljeni sa 25,7% (ACE inhibitori sa 9,2%, a ARB blokatori sa 16,5%). S obzirom da te dvije skupine lijekova djeluju inhibirajući RAAS sustav danas su nezaobilazni lijekovi u regulaciji arterijske hipertenzije. S druge strane, nužno je razmišljati i o negativnim posljedicama njihove primjene. Naime, poznato je da njihova primjena može inducirati hiperkalemiju, anemiju, pa čak i negativno utjecati na funkciju bubrežnog presatka smanjujući glomerulsku filtraciju. Provedene studije s RAS inhibitorima u tih bolesnika su kontroverzne, kako po pitanju njihove upotrebe, tako i o optimalnom vremenu započinjanja njihove primjene (4,11). Stoga su potrebne učestale kontrole ne samo vrijednosti arterijskog tlaka, nego i laboratorijskih parametara funkcije transplantata u primatelja bubrežnog presatka. Nadalje, s obzirom da nema usuglašenih stavova o tome koji antihipertenzivni lijek bi bio optimalan za postizanje ciljnih vrijednosti SKT i DKT u bolesnika s transplantatom, izbor adekvatne antihipertenzivne terapije treba se temeljiti na primijenjenoj imunosupresivnoj terapiji, postojanju posttransplantacijskih komplikacija i pridruženih bolesti u svakom pojedinog bolesnika.

Ne postoji univerzalni stav o tome koje su optimalne vrijednosti SKT i DKT u bolesnika s transplantatom,

ali prema smjernicama K/DOQI preporučene vrijednosti SKT su <130 mm Hg te DKT <80 mm Hg (4). Prema objavljenim europskim studijama ciljne vrijednosti SKT i DKT su postignute u 17% do 35% bolesnika koji su primili bubrežni presadak (4). U našoj analizi, od ukupnog broja analiziranih bolesnika, svega je 9 (17%) imalo ciljne vrijednosti arterijskog tlaka tijekom razdoblja praćenja. Na osnovi provedene analize ne možemo zaključiti koji je razlog tome, ali svakako velik broj propisanih lijekova u toj skupini bolesnika pridonosi smanjenoj suradljivosti pa tako možda i manjem broju pacijenata u kojih je postignut ciljni SKT i DKT.

Sljedeći važan čimbenik nastanka SŽB je šećerna bolest. Novonastala šećerna bolest je česta komplikacija imunosupresivne terapije. Prema do sada objavljenim studijama njezina incidencija u primatelja bubrežnog presatka iznosi od 2% do 50%. Čimbenici rizika koji pogoduju njenom nastanku su pretilost, dob, rasa, pozitivna obiteljska anamneza, davatelj (od umrle osobe vs. živi), krize odbacivanja transplantata, primjena imunosupresivne terapije (12,13). U našoj studiji 6 (11,3%) bolesnika imalo je novonastalu šećernu bolest, što je slično nalazima u do sada objavljenim studijama. Promatrajući pojavnost novonastale šećerne bolesti tijekom razdoblja praćenja u kontekstu primijenjene imunosupresivne terapije uvidjeli smo da nije bilo statistički značajne razlike između bolesnika koji su kao dio trojne imunosupresivne terapije primali takrolimus u odnosu na bolesnike koji su kao dio trojne imunosupresivne terapije primali ciklosporin ($p=0,183$), ali smo uočili tendenciju učestalije pojavnosti novonastale šećerne bolesti u bolesnika koji su primali takrolimus. Razlog navedenog je vjerojatno manja skupina analiziranih pacijenata te primjena glukokortikoida kao dijela trojne imunosupresivne terapije.

I posljednji, ne manje bitan rizični čimbenik razvoja SŽB, je poremećaj metabolizma masnoća. Prema dostupnoj literaturi prevalencija dislipidemije iznosi i do preko 50% u prvoj godini nakon transplantacije bubrega. Čimbenici koji pogoduju nastanku toga poremećaja su imunosupresivni lijekovi (osobito ciklosporin, glukokortikoidi i m-TOR inhibitori), ali i prisutnost drugih čimbenika rizika, kao što su prote-inurija, akutno odbacivanje i disfunkcija presatka (14). U našoj skupini bolesnika, u 21 (39,62%) je evidentiran poremećaj metabolizma masnoća. Analizirajući utjecaj primijenjene imunosupresivne terapije nismo dokazali statistički značajnu razliku u pojavnosti poremećaja metabolizma masnoća u bolesnika koji su kao dio trojne imunosupresivne terapije primali ciklosporin u odnosu na bolesnike koji su kao dio trojne imunosupresivne terapije primali takrolimus. Očekivali smo veću incidenciju poremećaja metabolizma masnoća u bolesnika koji su kao dio trojne imunosupresivne terapije

primali ciklosporin. Ovaj rezultat je najvjerojatnije posljedica primjene glukokortikoida u oba imunosupresivna protokola, a koji također pridonose nastanku poremećaja metabolizma masnoća.

ZAKLJUČAK

Neophodne su česte kontrole primatelja bubrežnog presatka uključujući redovite kontrole krvnog tlaka, parametara bubrežne funkcije, metabolizma glukoze i masnoća kao i drugih parametara. Pravodobno bi se prepoznalo one bolesnike koji imaju povećan rizik za razvoj srčanožilnih bolesti, a u svrhu smanjenja njihove smrtnosti, očuvanja dobre funkcije presatka, te poboljšanja kvalitete života. Neophodno je poznavanje metaboličkih komplikacija primijenjene imunosupresivne terapije. Potreban je individualan pristup svakom bolesniku.

LITERATURA

1. US renal data system. USRDS 2008 Annual data Report. Available at: <http://www.usrds.org>. Accessed June 15, 2012.
2. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije 2008. Online, Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, www.hdndt.org. Pristupljeno 15. svibnja, 2012.
3. Diaz JM, Gich I, Bonfili X i sur. Prevalence, evolution and impact of cardiovascular risk factors on allograft and renal transplant patient survival. *Transplant Proc* 2009; 41: 2151-5.
4. Wadei HM, Textor SC. Hypertension in the kidney transplant recipient. *Transplantation Rev* 2010; 24: 150-20.
5. Wadei HM, Amer H, Taler SJ i sur. Diurnal blood pressure changes one year after kidney transplantation: relationship to allograft function, histology, and resistive index. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1607-15.
6. Prmasathian NC, Muehrer R, Brazy PC, Pirsch JD, Becker BN. Blood pressure control in kidney transplantation: therapeutic implications. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 871-7.
7. Orlić L, Sladoje-Martinović B, Vuksanović-Mikulčić S, Živčić-Ćosić S, Rački S. Hypertension in elderly patients with a kidney transplant. *Period Biol* 2011; 113: 367-71.
8. Kurtz A, Della Bruna R, Kuhn K. Cyclosporine A enhances renin secretion and production in isolated juxtaglomerular cells. *Kidney Int* 1988; 33: 947-53.
9. Lassila M. Interaction of cyclosporine A and the renin-angiotensin system: new perspectives. *Curr Drug Metab* 2002; 3: 61-71.
10. Madsen JK, Sorensen SS, Hansen HE, Pedersen EB. The effect of felodipine on renal function and blood pressure in cyclosporin-treated renal transplant recipients during the first three months after transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2327-34.

11. Hausberg M, Barenbrock M, Hohage H, Muller S, Heidenreich S, Rahn KH. ACE inhibitor versus beta-blocker for the treatment of hypertension in renal allograft recipients. *Hypertension* 1999; 33: 862-8.
12. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United states. *AJT* 2003; 3: 178-85.
13. Naganuma T, Uchida J, Kinoshita Y i sur. The prevalence of metabolic syndrome in Japanese renal transplant recipients. *Nephrology* 2007; 12: 413-7.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *AJT* 2009; 9(Suppl 3): 1-157.

SUMMARY

METABOLIC DISORDERS IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

I. MIKOLAŠEVIĆ, I. JELIĆ, B. SLADOJE-MARTINOVIĆ, L. ORLIĆ, S. ŽIVČIĆ-ĆOSIĆ,
S. VUKSANOVIĆ-MIKULIČIĆ, M. MIJIĆ¹ and S. RAČKI

*Department of Nephrology and Dialysis, Rijeka University Hospital Center, School of Medicine,
University of Rijeka and ¹School of Medicine, University of Rijeka, Rijeka, Croatia*

Introduction: Advancements in immunosuppressive treatment of renal transplant recipients have significantly increased the graft and patient survival and significantly lowered the incidence of rejection crises. Efforts to increase long term patient and graft survival are directed to the prevention and treatment of cardiovascular diseases because they are the leading cause of mortality in these patients. Traditional risk factors for the development of cardiovascular diseases (e.g., arterial hypertension, posttransplant diabetes mellitus and metabolic lipid disorder) are up to fifty times more frequent among renal transplant recipients than in the general population. The goal of this study was to analyze the prevalence of the above mentioned metabolic disorders in renal transplant recipients, to analyze the impact of immunosuppressive therapy on the manifestation of these mentioned metabolic disorders, and to analyze the antihypertensive therapy applied.

Subjects and Methods: We analyzed 53 patients that underwent renal transplantation at Rijeka University Hospital Center during a two-year follow-up. Glomerulonephritis was the primary kidney disease in 14 (29.6%), polycystic kidney disease in 10 (18.87%), interstitial nephritis in 7 (13.21%), nephroangiosclerosis in 5 (18.5%), diabetic nephropathy in 4 (7.55%) and other diseases in 13 (24.53%) patients.

Results: The study included 53 patients (58.5% male), mean age 49.8±11.3 (range 27-72) years and mean dialysis treatment before transplantation 56.0±41.9 months. All patients received triple immunosuppressive therapy including a calcineurin inhibitor/MMF/corticosteroids and induction with IL-2 receptor blocker (daclizumab or basiliximab). Thirty-three (62%) patients were treated with tacrolimus and 20 (38%) with cyclosporine. The mean creatinine value was 144.92±46.49. Eighteen (34%) patients had creatinine lower than 120 mmol/L and 35 (66%) patients had a level higher than 120 mmol/L. After transplantation, 49 (92.5%) patients were treated for arterial hypertension (arterial hypertension was defined as systolic blood pressure greater than 140 mm Hg and diastolic pressure greater than 90 mm Hg or the routine use of antihypertensive therapy). Patients receiving cyclosporine had a significantly higher incidence of arterial hypertension as compared with patients on tacrolimus (P=0.025). Among patients with serum creatinine level higher than 120 mmol/L, 32 (65.3%) patients had hypertension, 9 (17%) achieved target blood pressure (<130/80 mm Hg), 8 (16.32%) were treated with one drug, 24 (48.98%) with two drugs, 15 (30.61%) with three drugs and 2 (4.09%) with more than three antihypertensives. Only four patients did not take any antihypertensive medication. The most often used antihypertensive drugs were calcium channel blockers (40.4% of patients), β-blockers (26.6%), and RAS inhibitors (9.2% of patients received ACE inhibitors and 16.5% ARB). In 6 (11.3%) patients, posttransplant diabetes mellitus developed and 21 (39.62%) patients were treated for metabolic lipid disorder.

Conclusion: In order to identify patients at a higher risk of developing cardiovascular disease with time, it is essential that kidney transplant recipients undergo regular follow up of graft function, blood pressure, and metabolic parameters. Good graft function is important to improve the quality of life and decrease mortality of renal transplant recipients.

Key words: cardiovascular diseases, diabetes mellitus, dyslipidemias, hypertension, kidney transplantation

ADHEZIOLIZA I PARCIJALNA RESEKCIJA TERMINALNOG ILEUMA U BOLESNICE S TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM I TEŠKIM SKLEROZIRAJUĆIM PERITONITISOM

NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ, TIHOMIR KEKEZ¹, IVANA JURIĆ, JOSIP PASINI²,
VESNA LOVČIĆ³ i PETAR KES

*Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju,
¹Klinika za kirurgiju i ²Klinika za urologiju, Zagreb i ³Opća bolnica Bjelovar,
Odjel za internu medicinu, Bjelovar, Hrvatska*

Sada dvadesetjednogodišnja bolesnica od 2001. godine zna da ima potkovasti bubreg. Od travnja 2005. godine se liječi peritonejskom dijalizom. U lipnju 2009. učinjena je transplantacija bubrega s umrle osobe, ali je dva mjeseca kasnije bilo neophodno učiniti graftektomiju zbog teške gljivične infekcije uz razvoj akutnog odbacivanja presatka. Bolesnica je vraćena na peritonejsku dijalizu. U ožujku 2011. učinjena je druga transplantacija uz dobru funkciju presatka. Devet mjeseci kasnije dolazi do razvoja ascitesa uz difuzne bolove u abdomenu. MSCT-om se verificira opsežni sklerozirajući peritonitis uz dilataciju terminalnog ileuma do 9 cm, a distalnije od distenzije nađeno je 25-30 cm terminalnog ileuma u bloku. Unatoč parenteralnoj prehrani stanje bolesnice se pogoršavalo te se u travnju 2012. godine pristupilo kirurškom zahvatu. Medijanom laparotomijom nađe se tanko crijevo prekriveno čvrstom fibroznom pločom uz opsežne priraslice. Učini se opsežna adhezioliza s lateralnih strana u području retroperitoneuma prema sagitalnoj liniji. Presiječe se ileum ispred opisanog bloka otprilike 25-30 cm od ileocekalne valvule, a potom se presiječe i transversum i formira laterolateralna anastomoza terminalnog ileuma i transversuma produženim šavom u dva sloja. Postavi se abdominalni dren. Postoperativni tijek se komplicira febrilitetom pa se osam dana nakon prvog kirurškog zahvata učini eksplorativna relaparotomija i evakuira sadržaj iz apscesne šupljine. Bolesnica je liječena antibioticima širokog spektra, a zbog zatajavanja funkcije presatka i hemodijalizom. Nakon mjesec dana bolesnica ponovno postaje febrilna, MSCT-om se postavi sumnja na apsces, ali se eksplorativnom laparotomijom ne nađe kolekcija u abdomenu. Ponovno očitavanje MSCT-a pokazalo je da se radi o edematoznom transplantiranom bubregu. Učini se graftektomija. Bolesnica se dobro oporavila i nastavila liječenje hemodijalizom u matičnom centru.

Ključne riječi: sklerozirajući peritonitis, peritonejska dijaliza, transplantacija bubrega, adhezioliza, everolimus

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatičeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: nina_basic@net.hr

UVOD

Peritonejska dijaliza (PD) je posljednjih desetljeća zauzela važno mjesto u nadomještanju bubrežne funkcije. Napredak tehnologije je omogućio provedbu metode uz značajno smanjenje učestalosti infekcija koje se smatraju glavnom preprekom provođenju PD. U našim je krajevima na žalost još uvijek uvriježeno mišljenje da je peritonejska dijaliza drugorazredna metoda i veliki dio liječnika (pa čak i nefrologa!) odgovara bolesnike od PD naglašavajući samo negativnosti meto-

de, a bez navođenja svih prednosti koje ona ima pred hemodijalizom. U novije vrijeme pojava sklerozirajućeg peritonitisa dodatno pojačava strah od PD među nefrolozima. Strah od komplikacija možemo prevladati samo znanjem i odmjerenim stavom prema metodi.

Sklerozirajući peritonitis je teška životno ugrožavajuća komplikacija peritonejske dijalize. Ponajprije se povezuje s vremenom provedenim na PD, prethodno preboljelim peritonitisima, bioinkompatibilnim otopinama koje sadrže veliku koncentraciju glukoze, upo-

rabom dezinficijensa, ali i beta-blokatorom u terapiji. Bolest se najčešće javlja nakon prekida liječenja PD, a manifestira pojavom ascitesa koji može biti krvav, osjećajem nadutosti, rane sitosti, povraćanjem i konstipacijom (do slike ileusa) (1). Dijagnoza se potvrđuje MSCT-om na kojem se mogu naći zarobljene vijuge crijeva, izrazito zadebljan peritonej, ponekad uz nalaz kalcifikacija, proširene vijuge crijeva s aerolikvidnim nivoima (2).

Pokušaji liječenja uključuju uporabu imunosupresivskih lijekova, totalnu parenteralnu prehranu i kirurško liječenje.

U ovom radu donosimo prikaz prve bolesnice kojoj je u Republici Hrvatskoj u KBC-u Zagreb učinjena adhezioliza.

PRIKAZ BOLESNICE

Djevojčici iz Bjelovara je u dobi od 10 godina 2001. godine postavljena dijagnoza potkovastog bubrega. Od travnja 2005. godine liječi se peritonejskom dijalizom. U prosincu 2006. god. učinjena je lijevostrana nefroureterektomija, a u siječnju 2007. god. u našoj ustanovi desnostrana nefroureterektomija. U veljači 2007. godine je zbog teškog sekundarnog hiperparatireoidizma učinjena suptotalna paratiroidektomija. Bolesnica je stavljena na listu čekanja za transplantaciju bubrega s umrle osobe Eurotransplanta. U lipnju 2009. učinjena je transplantacija bubrega s umrle osobe uz tri podudarnosti u HLA. Imunosupresivski protokol se sastojao od ciklosporina, mikofenolat mofetila i steroida. Dva mjeseca kasnije bolesnica razvija tešku sepsu uzrokovanu bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* i komplikiranom razvojem sistemne gljivične infekcije. Zbog smanjivanja imunosupresije dolazi do razvoja akutnog odbacivanja presatka zbog čega je bilo potrebno učiniti hitnu graftektomiju. Bolesnica je vraćena na peritonejsku dijalizu. U ožujku 2011. učinjena je druga transplantacija uz odličnu funkciju presatka. U imunosupresivskom protokolu bili su uključeni indukcija baziliksimumabom, takrolimus, mikofenolat natrij i steroidi. Devet mjeseci kasnije dolazi do razvoja ascitesa uz difuzne bolove u abdomenu. Bolesnica je učestalo povraćala, a nakon nekog vremena počela u potpunosti odbijati hranu. Primljena je putem hitne službe zbog potrebe daljnje evaluacije. MSCT-om se verificira opsežni sklerozirajući peritonitis uz dilataciju terminalnog ileuma do 9 cm, a distalnije od distenzije nađeno je 25-30 cm terminalnog ileuma u bloku. Peritonej je bio izrazito zadebljan i prožet kalcifikatima. Unatoč totalnoj parenteralnoj prehrani stanje bolesnice se pogoršavalo te se nakon opsežnih konzilijarnih sastanaka donijela odluka da se u travnju 2012. godine pristupi

kirurškom zahvatu. U međuvremenu je bolesnica prestala mokriti, bez znakova akutnog odbacivanja, vjerojatno zbog prerrenalnog akutnog zatajenja presatka. Unatoč parenteralnoj nadoknadi tekućine funkcija presatka se nije popravljala i započeto je nadomještanje bubrežne funkcije putem centralnog venskog katetera.

Medijanom laparotomijom se nađe tanko crijevo prekriveno čvrstom fibroznom pločom uz opsežne priraslice. Učini se opsežna adhezioliza s lateralnih strana u području retroperitoneuma prema sagitalnoj liniji. Presiječe se ileum ispred opisanog bloka otprilike 25-30 cm od ileocekalne valvule, a potom i transverzum i formira laterolateralna anastomoza terminalnog ileuma i transverzuma produženim šavom u dva sloja. Postavi se abdominalni dren.

Postoperativni tijek se komplicira febrilitetom pa se osam dana nakon prvog kirurškog zahvata učini eksplorativna relaparotomija i evakuira se sadržaj iz apscesne šupljine. Bolesnica je liječena vankomicinom i meropenemom, a kasnije i kombinacijom ampicilina i tazobaktama. Nakon mjesec dana bolesnica ponovno postaje febrilna, MSCT-om se postavi sumnja na apsces. Učini se eksplorativna laparotomija kojom se ne nađe kolekcija u abdomenu. Ponovno očitavanje MSCT-a pokaže da se radi o povećanom transplantiranom bubregu. Hitno se učini graftektomija. Nađen je edematozno promijenjen presadak naglašenih piramida, a PHD nalaz je uz opsežne kronične promjene uključivao opsežnu infiltraciju presatka limfocitima.

Nastavilo se s parenteralnom prehranom, ali i prehranom na usta koju je bolesnica sve bolje podnosila. U daljnjem tijeku hospitalizacije učinjena je arteriovenska fistula, bolesnica se dobro oporavila i nastavila liječenje hemodijalizom u matičnom centru. U terapiju je uveden everolimus s ciljem prevencije povrata bolesti.

RASPRAVA

Mlada bolesnica je šest godina liječena peritonejskom dijalizom. Razvila je rijetku, ali opasnu komplikaciju – inkapsulirajući sklerozirajući peritonitis koji se manifestirao nakon druge transplantacije bubrega.

Kirurško liječenje SP je indicirano kada nastupi ireverzibilna opstrukcija crijeva. Ono obuhvaća odljuštenje inkapsulirajuće opne i oslobađanje zarobljenih vijuga crijeva. Smrtnost nakon kirurškog zahvata u prošlosti je bila vrlo visoka i dosegala 50%, ponajviše zbog pothranjenosti bolesnika, postoperativnih infekcija i perforacije crijeva. Iskusni kirurzi imaju odlične rezultate uz smrtnost od svega 4% (3). Problem je i visoka sto-

pa povrata bolesti koja doseže 43%. Uporabom Noble plikacije (4) Kawanishi i sur. su u 106 bolesnika koji su bili podvrgnuti enterolizi uspjeli smanjiti povrat bolesti na 28% (5).

Od najvećeg je značenja prevencija sklerozirajućeg peritonitisa. Nakon četiri godine liječenja PD raste stopa SP, pa se smatra da bi to bilo krajnje vrijeme za promjenu metode. Najbolje je ako se tijekom toga razdoblja bolesniku omogući transplantacija bubrega; u protivnom treba započeti hemodijalizom. Ipak, situacija nije tako jednostavna da sklerozirajući peritonitis možemo povezati isključivo s dužinom liječenja peritonejskom dijalizom. Japanski istraživači su u 1958 bolesnika u prospektivnom praćenju pronašli elemente sklerozirajućeg peritonitisa u 48 bolesnika, od kojih je 33 razvilo sklerozirajući peritonitis nakon prevođenja na hemodijalizu. U skupini bolesnika liječenoj 5-10 godina PD, koji su prevedeni na hemodijalizu, 10% je razvilo sklerozirajući peritonitis, koji se u bolesnika kojima je nastavljena PD očekuje u svega 3% slučajeva (2). Autori zaključuju da je prevođenje na HD čimbenik rizika za razvoj sklerozirajućeg peritonitisa. Ipak, nedostaju detalji o transportnim karakteristikama, razlozima za prebacivanja na HD, jačini otopina i slično. Vjerojatnije je da trajno ispiranje peritonejske šupljine onemogućava nakupljanje proupalnih citokina i profibrotskih molekula, onemogućava "sljepljivanje" crijeva i na taj način odgađa dijagnozu (pojavu simptoma!). Tek bi serijsko praćenje bolesnika MSCT-om uz usporedbu transportnih obilježja potrbušnice sa sigurnošću moglo dati odgovor na tu intrigantnu teoriju.

Nakon transplantacije bolesnici dobivaju imunosupresijsku terapiju kako bi se spriječilo akutno odbacivanje transplantiranog bubrega. Postoje teorije da je uporaba inhibitora kalcijneurina dodatni čimbenik rizika za razvoj sklerozirajućeg peritonitisa nakon transplantacije bubrega (6). Nakon 8 tjedana izloženosti peroralnom ciklosporinu pojačava se fibroza u štakora podvrgnutih peritonejskoj dijalizi (7).

Na kraju, teško je uspoređivati različite publikacije i rezultate liječenja zbog izostanka jasne definicije sklerozirajućeg peritonitisa. Detaljnijim uvidom u literaturu vidi se da autori uključuju bolesnike s posve jednostavnom fibrozom peritoneja koji imaju odličan ishod, pa sve do onih s teškim kalcificirajućim promjenama i kliničkom slikom ileusa i teške pothranjenosti. Potrebna su daljnja istraživanja kojima bi definirali sklerozirajući peritonitis, smjernice za prevenciju i njegovo liječenje. Do tada nam preostaje pažljivo pratiti naše bolesnike, pravodobno reagirati na promjene u funkcionalnom statusu potrbušnice i sve bolesnike koji nemaju kontraindikacija za primjenu imunosupresijske terapije što prije obraditi za transplantaciju bubrega budući da je peritonejska dijaliza najbolji most prema transplantaciji.

LITERATURA

1. Lo WK, Kawanishi H. Encapsulating peritoneal sclerosis – medical and surgical treatment. *Perit Dial Int* 2009; 29: 211-4.
2. Kawanishi H, Kawaguchi Y, Fikuri H i sur. Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: a prospective, controlled, multicenter study. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 729-37.
3. Kawanishi H, Watanabe H, Moriishi M, Tsuchiya S. Successful surgical management of encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2005; 25 (Suppl 4): 39-47.
4. Noble TB. Plication of small intestine as prophylaxis against adhesions. *Am J Surg* 1937; 35: 41-4.
5. Kawanishi H, Ide K, Yamashita M i sur. Surgical techniques for prevention of recurrence after total enterolysis in encapsulating peritoneal sclerosis. *Adv Perit Dial* 2008; 24: 51-5.
6. Fieren MW, Betjes MG, Korte MR, Boer WH. Posttransplant encapsulating peritoneal sclerosis: a worrying new trend? *Perit Dial Int* 2007; 27: 619-24.
7. van Westrheren R, Aten J, Hajji N i sur. Cyclosporin A induces peritoneal fibrosis and angiogenesis during chronic peritoneal exposure to a glucose-based, lactate-buffered dialysis solution in the rat. *Blood Purif* 2007; 25: 466-72.

S U M M A R Y

ADHESIOLYSIS AND PARTIAL RESECTION OF TERMINAL ILEUM IN A PATIENT WITH KIDNEY TRANSPLANTATION AND SEVERE SCLEROSING PERITONITIS

N. BAŠIĆ-JUKIĆ, T. KEKEZ¹, I. JURIC, J. PASINI², V. LOVČIĆ³ and P. KES

Zagreb University Hospital Center, Zagreb, ³Department of Internal Medicine, Department of Nephrology, Arterial Hypertension, Dialysis and Transplantation, ¹Department of Surgery and ²Department of Urology, Bjelovar General Hospital, Bjelovar, Croatia

A 21-year-old female patient was diagnosed with horseshoe kidney at the age of 10. She had been treated with peritoneal dialysis from 2005 to 2009, when she received kidney from a deceased donor. The posttransplant course was complicated by development of *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida* sepsis. Reduced immunosuppression resulted in acute rejection, which demanded graphectomy 2 months after transplantation. She restarted peritoneal dialysis for additional 2 years. In March 2011, she received her second transplant with excellent function. Nine months after the transplantation, she developed ascites, with early satiety and vomiting. MSCT revealed severe encapsulating sclerosing peritonitis. Her overall condition deteriorated, so she underwent adhesiolysis with resection of incarcerated terminal ileum. Due to acute allograft rejection, urgent graphectomy was performed. Currently, she is receiving everolimus and dialysis successfully, with excellent overall status.

Key words: sclerosing peritonitis, CAPD, renal transplantation, adhesiolysis

NADOMJEŠTANJE BUBREŽNE FUNKCIJE U POLITRAUMATIZIRANOG BOLESNIKA S HEMOFILIJOM A

SANJA SAKAN, DANIELA BANDIĆ, MLADEN PERIĆ, PETAR KES¹ i NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ¹

*Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za anesteziologiju i intenzivno liječenje i
¹Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb, Hrvatska*

Zatajenje bubrežne funkcije je rijetka pojava u bolesnika s nasljednim koagulacijskim poremećajima. Međutim, kada nastupi veoma brzo napreduje do završnog stadija bubrežne bolesti i potrebe za nadomještanjem bubrežne funkcije. Javljaju se problemi vezani uz odabir metode dijalize, periproceduralne nadoknade nedostatnog faktora koagulacije te heparinizacije dijaliznog sustava. Kod hemofilicara uvijek treba biti oprezan tijekom samog postupka dijalize zbog mogućeg razvoja komplikacija koje ih mogu vitalno ugroziti. Ovo je prikaz slučaja teško politraumatiziranog bolesnika koji boluje od hemofilije A. Tijekom intenzivnog liječenja razvio je akutno bubrežno zatajenje te tešku sepsu. S obzirom na okolnosti najbolja metoda izbora za njega je bila kontinuirana veno-venska hemodijaliza. Unatoč uspješno provedenoj dijalizi bez komplikacija bolesnik umire od protrahirane sepse.

Ključne riječi: hemofilija A, kontinuirana veno-venska hemodijaliza, vaskularni pristup, bubrežno zatajenje

Adresa za dopisivanje: Sanja Sakan, dr. med.
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatičeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: sanja.sakan@hotmail.com

UVOD

Hemofilija A je recesivan x-vezan nasljedni koagulacijski poremećaj kod kojeg postoji nedostatak ili potpuna odsutnost faktora zgrušavanja VIII u krvi. Razlikuje se blagi, umjereni i teški oblik hemofilije A ovisno o aktivnosti faktora VIII u krvi. Ovaj koagulacijski poremećaj zahvaća samo muški spol, dok ženski spol ima ulogu prenosioca bolesti. Zanimljivo je da danas gotovo polovica novoootkrivenih slučajeva hemofilije A nema pozitivnu obiteljsku anamnezu (1). Također, važno je naglasiti da se u 1/3 hemofilicara s teškim oblikom bolesti javljaju protutijela, tzv. blokatori ili inhibitori koji neutraliziraju djelovanje koncentrata faktora VIII (2). Posljedica je smanjena učinkovitost liječenja primjenom koncentrata faktora VIII, te potreba za uključivanjem drugih vrsta terapije kao što je imunosupresivna terapija, intravenski imunoglobulini, rekombinantni faktor VII te plazmafereza (3). Sam nasljedni koagulacijski poremećaj, zajedno s produženim životnim vijekom ovih bolesnika koji se kao i kod opće populacije komplicira razvojem kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa, ateroskleroze, hipertenzije, te koinfekcija virusom humane imunodefijencije (HIV) i virusom he-

patitisa C (HCV) zajedno s primjenom nefrotoksičnih lijekova dovodi do oštećenja bubrežne funkcije (4,5). Oštećenje bubrežne funkcije u bolesnika s hemofilijom pokazuje sklonost brzom progresiji do završne faze bubrežne bolesti bilo da se radi o akutnom ili kroničnom bubrežnom zatajenju (6). Primjena dijalize tada postaje metoda liječenja. Međutim, glavni problem je kada pravodobno uključiti dijalizu te koju vrstu dijalize izabrati kod hemofilicara sa ciljem postizanja optimalne terapije, a smanjenja rizika krvarenja (6).

PRIKAZ BOLESNIKA

Politraumatizirani tridesetpetogodišnji muškarac koji od rođenja boluje od hemofilije A, primljen je na odjel intenzivnog liječenja radi zbrinjavanja teških ozljeda zadobivenih prilikom prometne nesreće. Kod dolaska bolesnik je analgosedirani, intubiran na strojnoj ventilaciji kontroliranim modom ventilacije, normotenzivan do 140/80 mm Hg, tahikardan do 130/min, subfebrilan, anuričan. Hitnom radiološkom obradom po višeslojno kompjutoriziranom tomografskom

(MSCT) protokolu za politraumu (obuhvaća MSCT glave, vrata, toraksa, abdomena i zdjelice) dijagnostičiraju se višestruke ozljede: laceracije jetre s intraabdominalnim krvarenjem, rupturu mezenterija tankog crijeva, multifragmentna fraktura glave lijevog femura te fraktura dijafize lijevog femura s dislokacijom ulomaka, multifragmentna fraktura zdjelice te komocija mozga s frontalnim kontuzijskim žarištima. Odmah se pristupi hitnom kirurškom zahvatu evakuacije intraabdominalnog hematoma, hemostaze te suture mezenterija uz istodobnu nadoknadu bolesnika koncentratima faktora VIII, svježe smrznutom plazmom, koncentratima eritrocita i trombocita prema uputama hematologa sa ciljem postizanja optimalne hemostaze. Ubrzo nakon operacije tijekom boravka u jedinici intenzivne skrbi dolazi do razvoja akutnog bubrežnog zatajenja praćenog anurijom, te porastom ureje i kreatinina. Nakon konzultacije s nefrologom postavi se privremeni dijalizni kateter u unutarnju jugularnu venu desno. Nakon radiološke verifikacije položaja dijaliznog katetera uključi se kontinuirana veno-venska hemodijaliza (CVVHD). Nakon nekoliko dana dolazi do kliničkog i laboratorijskog poboljšanja bubrežne funkcije. U konzultaciji s nefrologom prekida se CVVHD te bolesnik spontano održava diurezu uz povremenu stimulaciju furosemidom. Kontrolni MSCT mozga ne pokaže pogošanje intrakranijskog statusa te se nakon konzultacije neurologa i neurokirurga pristupi buđenju bolesnika iz umjetne medikamentne kome. Ubrzo se uz zadovoljavajuće respiratorne i ventilatorne parametre bolesnik ekstubira. Daljnji tijek boravka u intenzivnoj komplicira se razvojem sepse. Bolesnik postaje visoko febrilan do 39°C, s porastom upalnih parametara (CRP > 400 mg/L, L 24 X 10⁹/L, nesegmentirani neutrofili 14%, segmentirani neutrofili 76%, limfociti 2%, monociti 1%, mijelociti 8%, promijelociti 3%). Iz ostalih laboratorijskih nalaza anemija (E 2,38 x 10¹²/L, Hb 72g/L, Htc 0,213), trombocitopenija (Trc 74 X 10⁹/L), porast kreatinina (315 µmol/L), ureje (38 mmol/L), jetrenih enzima (AP 324, AST 67, ALT 152, GGT 223, CK 244, LDH 365), te metabolička acidoza (pH 7,26, Pco₂ 6,8, Po₂ 6,1, BE -5,2, SO_{2c} 74%). Iz brisa intravaskularnog katetera izoliraju se *Staphylococcus aureus* i *Acinetobacter* species, iz brisa ždrijela *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis* i *Pseudomonas* species, iz iskašljaja *Acinetobacter baumannii*, *Candida* species i *Pseudomonas* species, a aspirata traheje *Acinetobacter* species. *Staphylococcus* species izolira se iz hemokultura. Odmah se u konzultaciji s mikrobiologom uvodi kombinirana antibiotska terapija piperacilinom i tazobaktamom, kolistinom, vorikonazolom i linezolidom uz ostale potporne mjere volumne nadoknade, korekcije elektrolita, te parenteralne i enteralne prehrane. Budući da je primjena profilaktičkih doza niskomolekularnog heparina radi prevencije razvoja tromboembolijske bolesti bila kontraindicirana zbog mogućeg krvarenja, uvedena je nadoknada koncentrata faktora

VIII u obliku kontinuirane perfuzijske terapije te antifibrinolitička terapija transeksamičnom kiselinom. Adekvatna hemostaza je postignuta uz održavanje aktivnosti faktora VIII u plazmi u rasponu od 30% do 50%, aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena od 50 do 60 sekundi, a protrombinskog vremena oko 0,50. Unatoč svim poduzetim mjerama intenzivnog liječenja bolesnik razvija protrahiranu sepsu kompliciranu razvojem encefalopatije i globalne respiratorne insuficijencije te se odmah intubira i započne strojna ventilacija. Ponovno dolazi do pogoršanja bubrežne funkcije te se započne CVVHDF (kontinuiranom venovenskom hemodijafiltracijom). Protokol je uključivao protok dijalizata od 2500 mL/h, protok nadomjesne otopine 2500 mL/h, uz propiranje sistema fiziološkom otopinom u prevenciji zgrušavanja. Zbog hemodinamske nestabilnosti uvodi se uz volumnu nadoknadu vazoaktivna potpora kontinuiranom perfuzijskom terapijom visokim dozama noradrenalina. Kontrolni rentgen srca i pluća pokaže pogoršanje intratorakalnog statusa s homogenim smanjenjem prozračnosti cijelog lijevog plućnog parenhima uzrokovano pleuralnim izljevom te upalnim infiltratom desno. Na ponovljenom MSCT-u abdomena i zdjelice pokaže se intraabdominalni tifilitis, ostatni hematom 5,4 x 3,4 cm u području operacijskog reza prednje trbušne stijenke i veliki hematom s lateralne i dorzalne strane desne natkoljenice. Unatoč punkcijama hematoma dolazi do razvoja kompartment sindroma desne natkoljenice s nekrozom mišića. Odmah se pristupi hitnom kirurškom zahvatu fasciotomije i debridmana. Unatoč poduzetim mjerama bolesnik je i dalje izrazito hemodinamski nestabilan uz kontinuiranu perfuzijsku potporu visokim dozama noradrenalina i adrenalina. Razvija tešku metaboličku acidozu i poremećaj srčanog ritma sa slikom bradikardije širokih QRS kompleksa te potom asistoliju. Unatoč postupcima reanimacije nastupa letalni ishod 52. dana boravka u jedinici intenzivne skrbi.

RASPRAVA

Akutno bubrežno zatajenje je rijetka komplikacija oboljelih od hemofilije, ali i od ostalih nasljednih koagulacijskih poremećaja. Uzroci su isti kao i kod opće populacije. Za razliku od akutnog, kronično bubrežno zatajenje je jedno od pet očekivanih komorbiditeta tijekom starenja hemofilijara (7). Istraživanja su pokazala da su bolesnici od hemofilije skloniji bržem razvoju završnog stupnja bubrežne bolesti bez obzira radi li se o akutnom ili kroničnom bubrežnom zatajenju i ovisnosti o dijalizi (6). Rizik smrtnosti od bubrežnog zatajenja im je 30 do 50 puta veći nego u općoj populaciji (8,9). Čimbenici rizika ravoja bubrežnog zatajenja su produženi životni vijek hemofilijara, prisutnost

inhibitorskih protutijela na koncentrate zamjenskih faktora koagulacije, sjedilački način života zbog same bolesti, razvoj ateroskleroze, hipertenzije, dijabetesa, hiperlipidemije, učestala bubrežna krvarenja te HIV i HCV nefropatija (4,5). Ponekad se kod bolesnika od hemofilije teško odlučiti za vrstu dijalize. Svaka metoda, peritonejska dijaliza i hemodijaliza, ima svoje prednosti i nedostatke. Osim nasljednog koagulacijskog poremećaja, uremijska koagulopatija također značajno povećava rizik krvarenja u tih bolesnika (10). Stoga je pravodobno započeta dijaliza prije razvoja uremijske koagulopatije jedan od važnih čimbenika prevencije komplikacija same dijalize (10). Prednosti peritonejske dijalize su da je nadoknada koagulacijskim faktorima potrebna uglavnom perioperativno kod zahvata ugradnje peritonejskog katetera, te je relativno sigurna metoda i metoda s malim rizikom izlaganja infekciji medicinskog osoblja kod serološki HIV i HCV pozitivnih bolesnika (10,11). Unatoč prednostima uvijek treba misliti na mogućnost pojave lokalnog krvarenja i hematoma u abdominalnom zidu, intraperitonealnog i retroperitonealnog hematoma te razvoja peritonitisa (11,12). Međutim kada postoje kontraindikacije za peritonejsku dijalizu te hitna potreba za dijalizom, kao što je bilo u našem slučaju, hemodijaliza je metoda izbora. Prvo je potrebno omogućiti vaskularni pristup uz perioperativnu nadoknadu koncentratima faktora zgrušavanja bilo da se stvara arteriovenska fistula ili postavlja privremeni dijalizni kateter, koji je bio izbor u našeg bolesnika. Nedostaci hemodijalize kod bolesnika od hemofilije su sklonost stvaranja hematoma i krvarenja u području vaskularnog pristupa bez obzira radi li se o arteriovenskoj fistuli ili privremenom dijaliznom kateteru. Svršishodno sprječavanju komplikacija preporuke su da se nakon svakog postupka hemodijalize profilaktički primijeni infuzija koncentratima faktora zgrušavanja VIII u dozi 25-40 IU/kg (13,14). Cilj je održavati vrijednost aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena između 50 i 60 sekundi (14). Stvaranje ugruška u dijalizatoru često onemogućava provođenje hemodijalize do kraja. Još ne postoje preporuke o primjeni antikoagulansa tijekom hemodijalize. Odluka je individualna i ovisna o samom bolesniku i ostalim okolnostima. Važno je naglasiti da uremijska koagulopatija iako doprinosi krvarenju, čimbenik je koji omogućuje provođenje hemodijalize bez dodavanja antikoagulansa. Nadalje, kod akutnog bubrežnog zatajenja u hemofiličara kontinuirana primjena koncentrata faktora VIII ima prednost pred bolusnom primjenom. Kontinuiranom primjenom koncentrata faktora VIII stabilno hemostatsko stanje postiže se održavanjem aktivnosti faktora VIII u plazmi između 20% i 50 % (15). Ostale prednosti kontinuirane primjene faktora koagulacije VIII kod kompleksnih bolesnika kao što je u našem slučaju, su sigurnost, učinkovitost, ekonomičnost i mogućnost primjene bilo koje potrebne hitne intervencije bez odgađanja (16). Poznato je

da je hematurija čest simptom u hemofiličara. Za sada se smatra da je benignog tijeka i ne doprinosi bubrežnom oštećenju (17). Međutim, u prisutnosti postrenalne opstrukcije ili neophodne primjene antitrombotika i antifibrinolitika dolazi do stvaranja ugruška u mokraćnom sustavu s posljedicom pogoršanja bubrežne funkcije (18).

Budući da su politrauma i perioperativno razdoblje stres za organizam s aktivacijom složenih patofizioloških i imunoloških poremećaja koji dovode do razvoja koagulopatije i sklonosti tromboemboliji, preporuka je da se i u bolesnika s nasljednim koagulacijskim poremećajima profilaktički primijeni niskomolekularni heparin (19). Budući da je bolesnik u našem slučaju uz politraumu i kirurške zahvate razvio i akutno bubrežno zatajenje, te bi profilaktička primjena niskomolekularnog heparina još dodatno povećala sklonost krvarenju, uvedena je kontinuirana infuzija koncentrata faktora VIII s održavanjem stabilnog hemostatskog stanja. Važno je naglasiti da je netraumatsko intrakranijsko krvarenje jedan od vodećih uzroka mortaliteta u bolesnika od hemofilije (4,19). Incidencija intrakranijskog krvarenja je u dijaliziranih bolesnika 5 puta viša nego u općoj populaciji (20).

Na kraju, peritonejska dijaliza je metoda izbora u bolesnika od hemofilije kada to bolesnik i okolnosti omogućuju. U teških bolesnika s akutnim bubrežnim zatajenjem hemodijaliza je bolja opcija ali uz profilaktičku primjenu faktora VIII po mogućnosti u kontinuiranoj infuziji. Dodavanje antikoagulansa radi sprječavanja stvaranja ugruška u dijalizatoru je odluka samog liječnika. Primjena dijalize kod bolesnika od hemofilije zahtijeva individualizirani plan liječenja, adekvatni hemostatski monitoring, posebnu brigu o dijaliznom pristupu, te suradnju više različitih specijalista, bolesnika i obitelji (21).

L I T E R A T U R A

1. Swedish guidelines for the care and treatment of haemophiliacs, 2003.
2. National haemophilia guidelines, 2005.
3. Bouvry P, Recloux P. Acquired hemophilia. *Haematologica* 1994; 79: 550-6.
4. Philipp C. The aging patient with hemophilia: complications, comorbidities, and management issues. *Hematology* 2010; 1: 191-6.
5. Kulkarni R, Soucie JM, Evatt B. Renal disease among males with haemophilia. *Haemophilia* 2003; 9: 703-10.
6. Lambing A, Kuriakose P, Lanzon J, Kachalsky E. Dialysis in the haemophilia patient: a practical approach to care. *Haemophilia* 2009; 15: 33-42.

7. Knokle BA, Kessler C, Aledort L, Andersen J, Fogarty P i sur. Emerging clinical concerns in the ageing haemophilia patient. *Haemophilia* 2009; 15: 1197-209.
8. Rosendaal FR, Vrekeamp I, Smit C i sur. Mortality and causes of death in Dutch hemophiliacs. *Br J Haematol* 1989; 71: 71-6.
9. Soucie JM, Nass R, Evatt B i sur. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood*. 2000; 96: 437-42.
10. Solak Y, Turkmen K, Atalay H, Turk S. Successful peritoneal dialysis in a hemophilia A patient with factor VIII inhibitor. *Perit Dial Int* 2010;30: 114-6.
11. Rao KS, Vohra RM. Peritoneal dialysis in a patient with haemophilia and chronic renal failure. *Postgrad Med J* 1989; 65: 506.
12. Dolan G. The challenge of ageing hemophilic population. *Haemophilia* 2010; 16: 11-6.
13. Kuształ M, Kuzniar J, Weyde W, Klinger M. Haemodialysis in a patient with haemophilia B. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 424-5.
14. Kato N, Chin-Kasaki M, Tanaka Y i sur. Successful renal replacement therapy for a patient with severe hemophilia after surgical treatment of intracranial hemorrhage and hydrocephalus. *Case Reports in Nephrology*. 2011; Article ID 824709, 3 pages doi:10.1155/2011/824709.
15. Varon D, Martinowitz U. Continuous infusion therapy in haemophilia. *Haemophilia* 1998; 4: 431-5.
16. Griniute R, Gerbutavicius R, Pilvinis V, Pamerneckas A. Successful treatment with continuous infusion of coagulation factor concentrates in severe hemophilia A complicated with mixed trauma, crush syndrome and acute renal failure. *Medicina (Kaunas)* 2005; 41: 857-60.
17. Small S, Rose PE, McMillan N i sur. Haemophilia and the kidney: assessment after 11-year follow-up. *BMJ (Clin Res Ed)* 1982; 285: 1609-11.
18. Chakarova P, Šukarova E, Chakarova R i sur. Renal changes in haemophilia A. *Trakia J Sci* 2005; 3: 52-5.
19. Ljung R, Petrini P, Lindgren A i sur. Factor VIII and IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992; 339: 1550-1.
20. Iseki K, Kinjo K, Kimura Y, Osawa A, Fukiyama K. Evidence for high risk of cerebral hemorrhage in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1993; 44: 1086-90.
21. Barbosa Silva PA, Soares SM, Fraguas G, de Oliveira Vaz FM, Jose da Silva M, Gabriel da Silva J. Management of a hemophilia patient in renal replacement therapy. *Dial Transplant* 2011; 40: 262-3. doi:10.1002/dat20580.

S U M M A R Y

RENAL REPLACEMENT THERAPY IN A POLYTRAUMATIZED PATIENT WITH HEMOPHILIA

S. SAKAN, D. BANDIĆ, M. PERIĆ, P. KES¹ and N. BAŠIĆ-JUKIĆ¹

*Zagreb University Hospital Center, Department of Anesthesiology and Intensive Care and
¹Department of Nephrology, Hypertension, Dialysis and Transplantation, Zagreb, Croatia*

Renal failure is a rare complication of hereditary coagulopathies. However, when it occurs, it rapidly progresses to a stage that requires replacement of renal function. Major problems include the choice of dialysis method, prevention of complications and supplementation of deficient factor. In hemodialysis, it is challenging to prevent system clotting and avoid bleeding. We present a case of polytraumatized male patient with hemophilia A, who developed compartment syndrome with acute renal failure. Continuous venovenous hemodialysis (CVVHD) improved his condition and he recovered his kidney function. However, over the next few days he developed severe sepsis with deterioration of renal function. CVVHDF (hemodiafiltration) was restarted. Several large hematomas were found in the abdominal cavity and in the inguinal region, one of them inducing compartment syndrome with leg necrosis. The patient died from cardiorespiratory arrest.

Key words: hemophilia A, acute renal failure, continuous venovenous hemodialysis, vascular access

SPONTANI RETROPERITONEALNI HEMATOM KAO POSLJEDICA KRVARENJA IZ NEPREPOZNATOG TUMORA NATIVNOG BUBREGA U BOLESNIKA 12 GODINA NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA

ANA VRDOLJAK, JOSIP PASINI¹, ŽELJKO KAŠTELAN¹, TVRTRKO HUDOLIN¹,
PETAR KES i NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ

*Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju i
¹Klinika za urologiju, Zagreb, Hrvatska*

Transplantacija je metoda izbora nadomještanja bubrežne funkcije za većinu bolesnika u terminalnoj fazi bubrežnog zatajivanja koji nemaju kontraindikacija za primjenu imunosupresijske terapije. Imunosupresijski lijekovi se povezuju s brojnim komplikacijama među kojima je i povećana učestalost tumora. Prikazujemo bolesnika koji je tijekom 25 godina liječenja prošao put od dijalize preko dvije transplantacije bubrega da bi na kraju nakon razvoja spontanog retroperitonealnog hematoma ponovno započeo liječenje hemodijalizom. Tek je prilikom reoperacije otkriveno da se radi o krvarenju iz onkocitoma vlastitog bubrega. Naglašavamo važnost redovitog praćenja vlastitih bubrega što je izuzetno teško zbog izražene fibroze koja otežava prikaz organa ultrazvukom.

Ključne riječi: transplantacija bubrega, krvarenje, tumor, onkocitom, ultrazvuk

Adresa za dopisivanje: Ana Vrdoljak, dr. med.
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatičeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: vrdoljak.ana@gmail.com

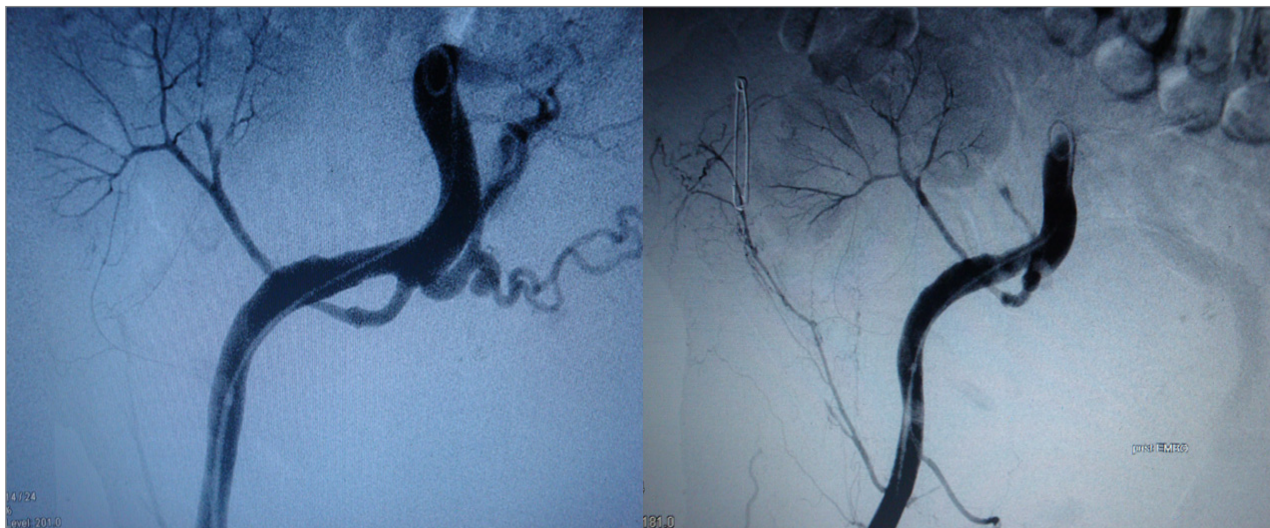
UVOD

Transplantacija je metoda izbora nadomještanja bubrežne funkcije za većinu bolesnika u terminalnoj fazi bubrežnog zatajivanja. Uspješna transplantacija poboljšava kvalitetu života i smanjuje pobol i smrtnost u usporedbi s bolesnicima na dijalizi (1). Kako je životni vijek bolesnika s transplantiranim bubregom sve duži, tako je i pobol veći. Dominiraju kardiovaskularne i zloćudne bolesti (2). Pojava tumora povezuje se ponajprije s dugotrajnom imunosupresijom, a najučestaliji su tumori kože i limfoproliferativne bolesti (3,4). Onkocitom je rijedak tumor bubrega benignog karaktera podrijetlom iz sabirnih kanalića. Najčešće ga se zamjećuje prilikom radioloških pretraga kao slučaj nalez, a klinički se prezentira tek kada rastom uzrokuje spontana krvarenja i/ili hematuriju (5). Prikazujemo slučaj bolesnika s onkocitomom vlastitog bubrega 12 godina nakon transplantacije kadaveričnog bubrega.

PRIKAZ BOLESNIKA

Bolesnik rođen 1968. godine liječi se od svoje druge godine pod dijagnozom kroničnog glomerulonefritisa. U dvadesetoj godini života uključuje se u program kronične hemodijalize. Prilikom obrade za transplantaciju bubrega uočava se hepatosplenomegalija uz normalan broj trombocita. Bolesniku je 1987. godine transplantiran majčin bubreg, ali ubrzo nakon transplantacije dolazi do pogoršanja funkcije presatka, a biopsija pokaže, uz znakove akutnog odbacivanja, i elemente membranoproliferativnog glomerulonefritisa, što je najvjerojatnije njegova osnovna bolest.

Niti godinu dana nakon transplantacije, pacijent se vraća u program hemodijalize. Iste godine javljaju se bolovi u području presatka uz ultrazvučno značajan edem bubrega, te je učinjena graftektomija.



Sl. 1. Digitalna suptraksijska angiografija. Embolizacija tortuotične iliolumbalne arterije

Sljedećih je godina više puta bio obrađivan zbog pancitopenije da bi naposljetku 1991. bila učinjena splenektomija. Patohistološki slezena je opisana kao difuzno hipertrofična, a radiološke pretrage su upućivale i na difuznu leziju jetre. S obzirom na uredan nalaz koštane srži postavljena je dijagnoza imunotrombocitopenične purpуре.

Bolesniku je 1997. godine u Grazu učinjena je kadaverična transplantacija bubrega. Postoperacijski tijek se komplicirao retroperitonealnim hematomom i urinomom koji su zahtijevali lumbotomiju, evakuaciju i drenažu. Godine 1999. bilježi se novo pogoršanje bubrežne funkcije uz pojavu proteinurije do nefrotskih razmjera. Biopsija presatka je pokazala akutno odbacivanje koje je suprimirano s pet bolusa od po 500 mg 6-metilprednisolona.

Godine 2012. bolesnik, sada četrdesetčetverogodišnji muškarac, biva upućen iz matične opće bolnice zbog bolova u trbuhu i pada u krvnoj slici tijekom posljednjih tri dana. Tegobama je prethodio respiratorni infekt. Nativnim MSCT-om prikazao se veliki akutni hematoma koji se protezao od kranijalnog pola transplantiranog bubrega preko psoasa sve do prepone. Posumnjalo se na rupturu presatka te je usprkos povišenju serumskog kreatinina na 350 $\mu\text{mol/L}$ bila indicirana MSCT angiografija. Kontrastna pretraga nije pokazala ekstraluminaciju kontrasta u abdomenu. Hitnim operativnim zahvatom evakuirao se hematoma, ali se nije prikazalo mjesto krvarenja.

Sljedećih dana bolesnik je nastavio krvariti, kako na dren postavljen intraoperativno, tako i u trbušnu šupljinu. Dobivao je nadoknadu plazme i koncentrata eritrocita osiromašenih leukocitima, Osim anemije ra-

zvija i tešku hipoproteinemiju, pleuralni izljev i periferne edeme.

Urološki tim se sedam dana nakon prvog kirurškog zahvata odlučuje na ponovnu eksplorativnu lumbotomiju prilikom koje se odstrani desni nativni bubrež. Uslijedili su dani u kojima se koncentratima eritrocita nastojalo korigirati anemiju, nadoknađivalo se proteine humanim albuminima, ali nakon dvije bezuspješne eksplorativne lumbotomije u istom danu, pacijent je, u tom času vitalno ugrožen, poslan na digitalnu subtraksijsku angiografiju. Našlo se manju straga smještenu iliolumbalnu arteriju proksimalno od pripoja arterije presatka na unutarnju arteriju ilijaku koja je tvorila mrežu tortuotičnih ogranaka. Kako nije bilo moguće postaviti zavojnicu u nepravilni konglomerat, arterija je embolizirana gelatinskom spužvom (sl. 1).

U međuvremenu je pristigao nalaz patohistološke analize desnog nativnog bubrega u kojemu je nađen onkocitom s multiplim sijelima. Nakon DSA s embolizacijom više nije bilo značajnijeg pada u krvnoj slici. Zanimljivo, broj trombocita je cijelo vrijeme uredan.

Funkciju transplantiranog bubrega narušile su brojne komplikacije tako da je bolesnik ponovno uključen u kronični program hemodijalize.

RASPRAVA

Rezultati transplantacijskih centara u jednogodišnjem i petogodišnjem preživljenju sve su bolji. To je pokazatelj boljeg suzbijanja akutnih komplikacija povezanih s kirurškim zahvatom, prevencije ranih oportunističkih

infekcija i suzbijanja akutnog odbacivanja sve naprednijim spektrom imunosupresiva (6,7). No, uporedba s općom populacijom pokazuje 4 puta veću smrtnost u bolesnika nakon prve godine od transplantacije. Razvoj tumora je jedna od dugoročnih komplikacija nakon transplantacije bubrega. Od svih malignih bolesti karcinom nativnih bubrega nađen je u 5% slučajeva. Najčešći je karcinom svjetlih stanica (8). Zbog dugogodišnje imunosupresije bolesnici su podložni hematološkim komplikacijama i koagulacijskim poremećajima (9). Opće je poznata tvrdokorna anemija zbog primjene kalcijneurinskih inhibitora te anemija i leukopenija uzrokovana azatioprinom, a kortikosteroidi, uključeni u trojnu imunosupresiju dugoročno dovode do slabosti krvožilnih stijenki i otežavaju cijeljenje nakon kirurških zahvata. S vremenom se kod primatelja presatka bubrega može očekivati i kronična reakcija odbacivanja organa, po svojoj prirodi upala koja podržava razvoj svih navedenih kroničnih komplikacija.

Prema europskim smjernicama za dugoročno praćenje bolesnika s transplantatom potrebno je svakom primatelju jednom godišnje učiniti ultrazvučni pregled presatka i nativnih bubrega. Do izražaja tada dolazi iskustvo ultrasoničara s obzirom da su nativni bubrezi izvan funkcije maleni i fibrozirani (10,11). S obzirom da je ultrazvuk subjektivna metoda, najrelevantnije je kada pacijenta pregledava isti liječnik, po mogućnosti onaj koji ga vodi u posttransplantacijskom razdoblju.

ZAKLJUČAK

Onkocitom je rijedak tumor koji se može prezentirati spontanim retroperitonealnim krvarenjem. Iako je teško prikazati vlastite bubrege promijenjene fibrozom, redovitim ultrazvučnim praćenjem iskusnog dijagnostičara može se uočiti pojava tumora bubrega.

SUMMARY

SPONTANEOUS RETROPERITONEAL BLEEDING CAUSED BY RUPTURE OF THE NATIVE KIDNEY ONCOCYTOMA TWELVE YEARS AFTER RENAL TRANSPLANTATION

A. VRDOLJAK, J. PASINI¹, Ž. KAŠTELAN¹, T. HUDOLIN¹, P. KES AND N. BAŠIĆ-JUKIĆ

Zagreb University Hospital Center, Department of Nephrology, Arterial Hypertension, Dialysis and Transplantation and ¹Department of Urology, Zagreb, Croatia

Renal transplantation is the method of choice for renal replacement therapy in the majority of patients. Immunosuppressive drugs may increase the risk of developing malignancies. We present a case of a patient having undergone different renal replacement methods over 25 years. He had good graft function at 12 years of transplantation. Development of spontaneous retroperitoneal hematoma caused by rupture of the native kidney oncocytoma was complicated with sepsis and deterioration of graft function. We emphasize the importance of regular ultrasonography follow-up of native kidney, which is challenging because of fibrous changes.

Key words: renal transplantation, bleeding, tumor, oncocytoma, ultrasonography

UPUTE AUTORIMA

Časopis ACTA MEDICA CROATICA objavljuje uvodne, izvorne radove, preglede, klinička zapažanja, osvrti, primjere iz kontinuirane medicinske edukacije, sažetke radova s kongresa i simpozija, pisma uredništvu, prikaze knjiga i drugo. Objavljuje i tematske brojeve časopisa uz gosta-urednika. Prihvatanje kategoriziranog članka obvezuje autora da isti članak ne smije objaviti na drugome mjestu bez dozvole Uredništva.

Upute autorima u skladu su s tekstem International Committee of Medical Journals of Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (N Engl J Med 1997; 336: 305-15).

Oprema rukopisa

Članci i svi prilozi dostavljaju se na hrvatskom jeziku u tri istovjetna primjerka i na disketi u Wordu. Rad ne smije imati više od 20 stranica, tipkanih dvostrukim proredom (najviše 30 redaka na jednoj stranici). S obje strane teksta valja ostaviti bijeli rub širine 3,6 cm.

Izvorni radovi sadrže ove dijelove: uvod, cilj rada, metode rada, rezultati, rasprava i zaključci. Uvod je kratak i jasan prikaz problema, cilj sadrži kratak opis svrhe istraživanja. Metode se prikazuju tako da čitatelju omogućuje ponavljanje opisana istraživanja. Poznate se metode ne opisuju, nego se navode izvorni literaturni podaci. Ako se navode lijekovi, rabe se njihova generička imena (u zagradi se može navesti njihovo tvorničko ime). Rezultate treba prikazati jasno i logički, a njihovu značajnost dokazati odgovarajućim statističkim metodama. U raspravi se tumače dobiveni rezultati i uspoređuju s postojećim spoznajama na tom području. Zaključci moraju odgovoriti postavljenom cilju rada.

Naslov rada, puna imena i prezimena autora, ustanova u kojoj je rad napravljen te adresa prvoga autora dostavljaju se na posebnom listu papira.

Sažetak na hrvatskom jeziku prilaže se u obimu od najviše 200 riječi na posebnom listu papira.

Prilog radu je i prošireni strukturirani sažetak (cilj, metode, rezultati, rasprava, zaključak) na engleskom jeziku (Summary) (500-600 riječi) uz naslov rada, inicijale imena i prezime autora te naziv ustanova na engleskom jeziku.

Ispod sažetka (i summary-ja) navode se ključne riječi koje su bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju sadržaja rada.

Tablice se prikazuju na posebnom listu papira. Moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekstem i naslov. I svaka slika treba imati svoj redni broj prema redosljedu kojim se pojavljuje u tekstu i ime prvog autora rada. Opis slika (legenda) tiska se također na posebnom listu papira prema svom rednom broju. Fotografije se primaju crno-bijele na sjajnom papiru. Crteži se mogu izraditi tušem na bijelom papiru ili otisnuti na računalnom laserskom ili tintanom štampaču grafičkim tehnikama visoke rezolucije.

Popis literature

Piše se na posebnom papiru s rednim brojevima prema redosljedu kojim se citat pojavljuje u tekstu. Literatura se citira prema dogovoru postignutom u Vancouveru, a za naslove časopisa treba rabiti kraticu navedenu u Index medicus.

Uz rad je obvezno priložiti izjavu o suglasnosti koautoru a o publiciranju rada te o nepostojanju sukoba interesa.

Članak u časopisu (navedite sve autore ako ih je 6 ili manje; ako ih je 7 ili više, navedite prva tri i dodajte: i sur.:

Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

Suplement časopisa

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

Knjige i monografije

Mould RF. Introductory medical statistics. Turnbridge Wells: Pitman Medical, 1976.

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

Poglavlje u knjizi

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA, ur. Pathologic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974, 457-72.

Disertacija ili magistarski rad

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

Citiranje literature objavljene u elektroničkom formatu Web

Hoffman DI, St John's Wort. 1995; [4 stranice]. Dostupno na URL adresi: <http://www.healthy.net/library/books/hoffman/materiamedical/stjhns.htm>. Datum pristupa informaciji: 16. srpnja 1998.

Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emrg Infect Dis [elektronički časopis na internetu] 1995; [24 ekrana/stranice] Dostupno na URL adresi: <http://www.cdc/god/nsidoc/EID/eid.htm>. Datum pristupa informaciji 26. prosinca 1999.

Knjiga na CD-ROM-u

The Oxford English dictionary [knjiga na CD-ROM-u]. II. izdanje. New York, N. Y: Oxford University Press, 1992.

Gershon ES. Antisocial behavior. Arch Gen Psychiatry [časopis na CD-ROM-u]. 1995; 52: 900-1.

Softver (program)

Epi Info [kompjutorski program]. Verzija 6. Atlanta, GA. Center for Disease Control and Prevention, 1994.

Radovi se šalju na adresu Uredništva časopisa. Urednički odbor šalje prispjeli rad na anonimnu recenziju (dva recenzenta). Ako recenzent predlaže promjene ili dopune rada, kopija recenzije dostavlja se autoru radi konačne odluke i ispravka teksta. Autor dobiva probni otisak rada na korekturu.

Uredništvo ne mora radove objavljivati onim redom kojim pristiju.

Rukopisi se ne vraćaju.

NOTES FOR CONTRIBUTORS

ACTA MEDICA CROATICA publishes leading articles/editorials, original articles, reviews, case reports, annotations, examples of continuing medical education, abstracts from congresses and symposia, letters to the Editor, book reviews and other contributions. Issues dedicated to a topic chosen by guest-editors are also published. All manuscripts should be written in Croatian. Acceptance of a categorized manuscript precludes its submission/publication elsewhere.

Manuscript preparation

All manuscripts should be submitted in Croatian in three hard copies and on diskette in Word. Original papers should not exceed 20 double space pages (maximum 30 lines *per page*).

Original papers should contain: Introduction, Objective(s), Methods, Results, Discussion and Conclusions. In the Introduction section, the issue should be clearly and concisely presented. In Objective(s), the aim of the study is briefly described. In the Methods section, the methodology, apparatus and procedures used in the study should be identified in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. Widely known methods need not be described but original references should be used. For drugs, generic names should be used (trade names can be mentioned in parentheses). Results should be clearly and logically presented, and their significance should be demonstrated by appropriate statistical methods. In Discussion the results obtained are discussed against the existing state of the art. Conclusions should correspond with the aim(s) set in the Objective(s).

The title, first and last name(s) of the author(s), institution(s) and address of the corresponding author should be submitted on a separate sheet of paper.

Synopsis written in Croatian should contain maximum 200 words on a separate sheet of paper.

Typescript should contain extended structured [Objective(s), Methods, Results, Discussion, Conclusion(s)] abstract (500-600 words) with title of the manuscript, initials of authors' first name(s), full last name(s) and institution(s) in English.

Below the Abstract, key words that will assist indexers in cross indexing the article should be provided.

Each table is presented on a separate sheet. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text and supply a brief title for each. The same applies to figure legends. On the back of each figure put the name of the first author, the figure number and the «top», preferably with a soft pencil. Black-and-white glossy photographs should be submitted. Drawings should be made by Indian ink on white paper or printed by laser or ink jet printer using high resolution graphic techniques.

References are submitted on separate pages in the numbered sequence following their mention in the text. References are cited according to the «Vancouver style» proposed by the International Committee of Medical Journals Editors (N Engl J Med 1991; 324: 421-8 and BMJ 1991; 302: 338-41). The titles of journals should be abbreviated according to Index Medicus.

The manuscript must be accompanied by a statement on all authors' agreement on paper publication as well as on nonexistence of conflict of interest.

Article in the journal (if where are six or less authors, they should all be mentioned; if there are seven or more authors, the first three should be mentioned and the «*et al.*» should be added.

Example: Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

Supplement

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

Books and monographs

Mould RF. Introductory medical statistics. Turnbridge Wells: Pitman Medical, 1976.

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

Chapter (of a book)

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA, ur. Pathologic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974, 457-72.

Disertation or MA Thesis

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

Citation of literature published in electronic format Web, Electronic journal, Book on CD-ROM, Journal on CD-ROM, Softver (program)

Examples done in Notes for Contributors in Croatian (preceding page).

Manuscripts should be sent to the Address of the Editorial Board. Upon the receipt, the manuscript is forwarded by Editorial Board for anonymous review (two reviewers). If changes or amendments of the manuscript are proposed by the reviewer(s), a copy of the reviewer's report is sent to the author for final correction of the text. Galley proofs are sent to the author for correction.

The Editorial Board is not obliged to publish the manuscripts in order of their receipt and acceptance.

Manuscripts are not returned to the authors.

acta medica croatica

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia
Acta Med. Croatica • Vol. 66 No. 3 • pp 149-256, Zagreb, July 2012.

Contents

Editorial

- 151 Kidney Donation and Transplantation
P. Kes, S. Rački, N. Bašić-Jukić

Original Papers

- 153 The effects of trimetazidine on QT-interval prolongation in patients with chronic kidney disease stage III-IV (predialysis CRD)
D. Balenović, I. Prkačin, G. Cavrić, I. Horvat, D. Počanić, I. Baotić
- 157 OPATIJA study: Observation of hemodialysis Patients And Titration of CERA dose Just switched from Another erythropoiesis stimulating agent
I. Jelić, V. Lovčić, I. Kurtović, M. Josipović, Ž. Havranek, L. Kostić, S. Rački
- 165 Age and arterial hypertension in hemodialysis patients
D. Marinac, J. Josipović, D. Pavlović
- 173 Prevention and Treatment of Hepatitis C Infected Patients on Hemodialysis
H. Resić, F. Mašnić, Z. Vukobrat-Bijedić, N. Kukavica, A. Ćorić, A. Bećiragić, S. Ajanović
- 179 Compensated creatinine method and glomerular filtration rate estimation in a heterogeneous population of patients
F. Soldo, M. Brzak, N. Vrkić
- 193 Clinical relevance of anemia treatment in patients with chronic kidney disease
S. Vuksanović-Mikuličić, I. Mikolašević, I. Jelić, I. Bubić, B. Sladoje-Martinović, S. Rački

Reviews

- 203 Renal transplantation in the elderly: characteristics of donor and recipient
I. Bačak-Kocman, M. Perić, E. Goluža, I. Kocman, Ž. Kaštelan, J. Pasini, P. Kes, N. Bašić-Jukić
- 207 Expression of bone morphogenetic proteins in kidneys
V. Furić-Čunko, P. Kes, N. Bašić-Jukić
- 215 Do we know all effects of heparin in hemodialyzed patients?
M. Šain, D. Ljutić, V. Kovačić, J. Radić, I. Jeličić

Clinical Observations

- 221 Adequacy of peritoneal dialysis and laboratory procedures
D. Klarić, G. Predovan
- 229 Underestimated frequency of resistant hypertension in predialysis non-diabetes patients
I. Prkačin, D. Balenović, P. Prkačin, A. Jurina, L. Šantek, D. Kasumović, G. Cavrić, T. Bulum
- 235 Metabolic disorders in renal transplant recipients
I. Mikolašević, I. Jelić, B. Sladoje-Martinović, L. Orlić, S. Živčić-Ćosić, S. Vuksanović-Mikuličić, M. Mijić, S. Rački

Case Reports

- 243 Adhesiolysis and partial resection of the terminal ileum in a patient with kidney transplantation and severe sclerosing peritonitis
N. Bašić-Jukić, T. Kekez, I. Jurić, J. Pasini, V. Lovčić, P. Kes
- 247 Renal replacement therapy in politraumatized patient with hemophilia A
S. Sakan, B. Bandić, M. Perić, P. Kes, N. Bašić-Jukić
- 251 Spontaneous retroperitoneal bleeding caused by rupture of the native kidney oncocyoma 12 years after renal transplantation
A. Vrdoljak, J. Pasini, Ž. Kaštelan, T. Hudolin, P. Kes, N. Bašić-Jukić
- 255 Notes to Contributors

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med. Croatica • Vol. 66 Br. 3 • Str. 149-256, Zagreb, srpanj 2012.

Sadržaj

Uvodnik

- 151 Darivanje i presađivanje bubrega
P. Kes, S. Rački, N. Bašić-Jukić

Izvorni radovi

- 153 Učinak trimetazidina na produljeni QT interval u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti III.-IV. stupnja (predijalizna kronična bubrežna bolest)
D. Balenović, I. Prkačin, G. Cavrić, I. Horvat, D. Počanić, I. Baotić
- 157 Istraživanje OPATIJA: Promatranje hemodijaliziranih bolesnika i titriranje doze lijeka CERA na koji su bolesnici prebačeni s drugih lijekova koji stimuliraju eritropoezu
I. Jelić, V. Lovčić, I. Kurtović, M. Josipović, Ž. Havranek, L. Kostić, S. Rački
- 165 Povezanost dobi i arterijske hipertenzije u bolesnika na hemodijalizi
D. Marinac, J. Josipović, D. Pavlović
- 173 Prevencija i liječenje hepatitisa C kod pacijenata na hemodijalizi
H. Resić, F. Mašnić, Z. Vukobrat-Bijedić, N. Kukavica, A. Ćorić, A. Bećiragić, S. Ajanović
- 179 Kompenzirana metoda za određivanje kreatinina i procjena glomerularne filtracije u heterogenoj populaciji bolesnika
F. Soldo, M. Brzak, N. Vrkić
- 193 Kliničko značenje liječenja anemije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti
S. Vuksanović-Mikuličić, I. Mikolašević, I. Jelić, I. Bubić, B. Sladoje-Martinović, S. Rački

Pregledi

- 203 Transplantacija bubrega kod starijih osoba – važnost obilježja darivatelja i primatelja
I. Baćak-Kocman, M. Perić, E. Goluža, I. Kocman, Ž. Kaštelan, J. Pasini, P. Kes, N. Bašić-Jukić
- 207 Izražaj koštanih morfogenetskih proteina u bubrežima
V. Furić-Čunko, P. Kes, N. Bašić-Jukić
- 215 Znamo li sve o učincima heparina u bolesnika liječenih hemodijalizom?
M. Šain, D. Ljutić, V. Kovačić, J. Radić, I. Jeličić

Klinička zapažanja

- 221 Adekvatnost peritonejske dijalize i laboratorijski postupci
D. Klarić, G. Predovan
- 229 Učestalost rezistentne hipertenzije u hipertenzivnih nedijabetičkih kroničnih bubrežnih bolesnika (I.-IV. stadij) je podcijenjena
I. Prkačin, D. Balenović, P. Prkačin, A. Jurina, L. Šantek, D. Kasumović, G. Cavrić, T. Bulum
- 235 Metaboličke komplikacije u primatelja bubrežnog presatka
I. Mikolašević, I. Jelić, B. Sladoje-Martinović, L. Orlić, S. Živčić-Ćosić, S. Vuksanović-Mikuličić, M. Mijić, S. Rački

Prikazi bolesnika

- 243 Adhezioliza i parcijalna resekcija terminalnog ileuma u bolesnice s transplantiranim bubregom i teškim sklerozirajućim peritonitisom
N. Bašić-Jukić, T. Kekez, I. Jurić, J. Pasini, V. Lovčić, P. Kes
- 247 Nadomještanje bubrežne funkcije u politraumatiziranog bolesnika s hemofilijom A
S. Sakan, B. Bandić, M. Perić, P. Kes, N. Bašić-Jukić
- 251 Spontani retroperitonealni hematoma kao posljedica krvarenja iz neprepoznatog tumora nativnog bubrega u bolesnika 12 godina nakon transplantacije bubrega
A. Vrdoljak, J. Pasini, Ž. Kaštelan, T. Hudolin, P. Kes, N. Bašić-Jukić
- 254 Upute autorima