

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

BARBARA PAVČNIK

DIPLOMSKA NALOGA
UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2011

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

BARBARA PAVČNIK

**OCENA NIHANJA KONCENTRACIJE HEMOGLOBINA
PRI BOLNIKI NA HEMODIALIZI**

**EVALUATION OF HEMOGLOBIN CONCENTRATION
FLUCTUATIONS IN HEMODIALYSIS PATIENTS**

Ljubljana, 2011

Diplomsko nalogo sem izdelala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana na Kliničnem oddelku za nefrologijo – Center za hemodializo pod somentorstvom prof. dr. Jadranke Buturović - Ponikvar, dr. med.

Zahvala

Iskrena hvala mentorju prof. dr. Alešu Mrharju, mag. farm. in somentorici prof. dr. Jadranki Buturović - Ponikvar, dr. med. za vso strokovno pomoč in koristne napotke pri nastajanju diplomske naloge.

Zahvaljujem se predstojniku Kliničnega oddelka za nefrologijo prim. prof. dr. Andreju Brenu, dr. med., višjemu svetniku, za odobritev raziskave in zaposlenim na Centru za hemodializo za pomoč, dostop do računalnika in dodatne odvzeme krvi, zlasti gospodu Ratku Žugiću za neizmerno pomoč pri zbiranju podatkov.

Posebna zahvala gre mojim staršem, ki so mi omogočili študij in verjeli vame ter mojim prijateljem za vso podporo, vzpodbudo in nepozabna študentska leta.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo izdelala samostojno pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in somentorstvom prof. dr. Jadranke Buturović – Ponikvar, dr. med.

Barbara Pavčnik

KAZALO VSEBINE

POVZETEK	VIII
ABSTRACT	IX
SEZNAM OKRAJŠAV	XI
1 UVOD	1
1.1 BOLEZNI LEDVIC	1
1.1.1 KRONIČNA LEDVIČNA BOLEZEN	1
1.1.2 AKUTNA LEDVIČNA ODPOVED	5
1.1.3 KONČNA LEDVIČNA ODPOVED	5
1.2 NADOMESTNO ZDRAVLJENJE S HEMODIALIZO	6
1.2.1 PRINCIP HEMODIALIZE	7
1.2.2 TEKOČINSKO RAVNOVESJE	10
1.2.3 HEMOSTATSKE SPREMEMBE	11
1.2.4 ZAPLETI MED HEMODIALIZO	11
1.2.5 UPORABA HEMODIALIZE	12
1.3 LEDVIČNA ANEMIJA	12
1.3.1 ETIOPATOGENZA	13
1.3.2 ERITROPOETIN	13
1.3.3 DIAGNOZA	14
1.3.4 VPLIV ANEMIJE NA SRCE	15
1.4 REKOMBINANTNI HUMANI ERITROPOETIN	17
1.4.1 PODOBNO BIOLOŠKO ZDRAVILO	18
1.4.2 NEŽELENI UČINKI	19
1.5 ZDRAVLJENJE LEDVIČNE ANEMIJE	20
1.5.1 SMERNICE	20
1.5.2 OVREDNOTENJE IN OPTIMIZACIJA ZALOG ŽELEZA	21

1.5.3	ODMERJANJE REKOMBINANTNEGA ERITROPOETINA.....	23
1.5.4	OPTIMIZACIJA ZDRAVLJENJA	24
2	NAMEN DELA.....	28
3	MATERIALI IN METODE	30
3.1	KLINIČNO OKOLJE.....	30
3.2	IZBIRA BOLNIKOV	30
3.3	PRIDOBLJENI PODATKI	30
3.3.1	NAČINI PRIDOBIVANJA PODATKOV	30
3.3.2	NABOR PODATKOV	31
3.4	STATISTIČNA ANALIZA PODATKOV.....	31
3.5	OCENA NIHANJA KONCENTRACIJE HEMOGLOBINA.....	32
3.5.1	DINAMIKA KONCENTRACIJE HEMOGLOBINA	32
3.5.2	IZRAČUN POVPREČNE KONCENTRACIJE HEMOGLOBINA	32
4	REZULTATI	34
4.1	PODATKI, PRIDOBLJENI IZ DOKUMENTACIJE BOLNIKOV IN Z DODATNIMI ODVZEMI KRVI.....	34
4.1.1	OSNOVNI PODATKI IZ DOKUMENTACIJE	34
4.1.2	KLINIČNI PODATKI, VEZANI NA POSTOPEK HEMODIALIZE	36
4.1.3	PODATKI VEZANI NA OCENO ŽELEZA.....	37
4.1.4	OCENA GIBANJA HEMOGLOBINA IN HEMATOKRITA.....	38
4.1.5	OCENA ŠTEVILA TROMBOCITOV IN LEVKOCITOV	39
4.1.6	PODATKI O TERAPIJI BOLNIKOV.....	40
4.2	POVPREČNA KONCENTRACIJA HEMOGLOBINA	42
4.3	STATISTIČNA ANALIZA PODATKOV.....	44
4.3.1	VARIABILNOST HEMOGLOBINA MED HEMODIALIZO	44
4.3.2	VARIABILNOST HEMOGLOBINA MED BOLNIKI	47
4.3.3	ŠTEVILO TROMBOCITOV KOT DODATEN DEJAVNIK TVEGANJA	49
5	RAZPRAVA.....	51
6	SKLEP.....	61

7	VIRI IN LITERATURA	63
8	PRILOGA	68

KAZALO SLIK

Slika 1: Število funkcionalnih glomerulov s starostjo pada (povzeto po 1).....	3
Slika 2: Prevalenca vseh treh oblik nadomestnega zdravljenja v Sloveniji od leta 1998 do leta 2008 (povzeto po 8).....	6
Slika 3: Dializni sistem (povzeto po 11).....	8
Slika 4: Mehanizem difuzije (povzeto po 12).....	9
Slika 5: Mehanizem ultrafiltracije (povzeto po 12).....	9
Slika 6: Struktura endogenega eritropoetina (EPO) (povzeto po 21).....	13
Slika 7: Eritropoeza (povzeto po 22).....	14
Slika 8: Vzrok smrti dializnih bolnikov leta 2008 v Sloveniji (n=175, od tega 165 na hemodializi) (8).....	15
Slika 9: Sklenjen krog, ki prikazuje povezanost kronične ledvične bolezni, anemije in srčno-žilnih bolezni (MVS = minutni volumen srca) (povzeto po 27).....	17
Slika 10: Razlike v zgradbi (glikozilacija, pegiliranje) med različnimi r-HuEPO (povzeto po 24).....	18
Slika 11: Srednja vrednost koncentracije hemoglobina (Hb) pri zdravih ljudeh glede na spol in starost. Številke nad točkami prikazujejo število sodelujočih ljudi (povzeto po 28).....	21
Slika 12: Povezava med intradializno spremembo hemoglobina (Hb) in telesne mase (TM) (povzeto po 36).....	25
Slika 13: Povprečna koncentracija hemoglobina kot funkcija časa (Hb-tac) (povzeto po 37).....	26
Slika 14: Sprememba koncentracije hemoglobina skozi tri zaporedne hemodialize v enem tednu (povzeto po 38).....	27
Slika 15: Grafični prikaz povprečne koncentracije sečnine (TAC) in s tem podlaga za naš izračun povprečne vrednosti hemoglobina (Hb-tac) (povzeto po 43).....	33
Slika 16: Sestava bolnikov glede na spol.....	34
Slika 17: Osnovne ledvične bolezni.....	35
Slika 18: Prisotnost sladkorne bolezni.....	36
Slika 19: Spreminjanje koncentracije hemoglobina (Hb) med intradializnim in interdializnim obdobjem.	39
Slika 20: Delež bolnikov, ki se zdravi z rekombinantnim humanih eritropoetinom (r-HuEPO).....	40
Slika 21: Delež bolnikov, ki prejema r-HuEPO glede na vrsto le-tega.....	41
Slika 22: Delež bolnikov, ki se zdravi z intravenskim železom.....	42
Slika 23: Spreminjanje koncentracije hemoglobina (Hb) med intradializnim in interdializnim obdobjem z vrisano izračunano vrednostjo povprečne koncentracije hemoglobina (Hb-tac).....	43
Slika 24: Spreminjanje koncentracije hemoglobina (Hb) in telesne mase (TM) v intradializnem in interdializnem obdobju.....	45
Slika 25: Primerjava nihanja koncentracije hemoglobina (Hb) in števila trombocitov (Trc) med intradializnim in interdializnim obdobjem.....	50

Slika 26: Pri hemodializnih bolnikih s kronično ledvično boleznijo je standardni odklon od srednje vrednosti hemoglobina (Hb) večji kot pri stabilnih anemičnih bolnikih, ki niso na hemodializnem zdravljenju (povzeto po 22)..... 52

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Stopnje kronične ledvične bolezni (povzeto po 4).....	2
Preglednica II: Najpogostejše kronične ledvične bolezni, ki privedejo do končne ledvične odpovedi (povzeto po 3).....	4
Preglednica III: Nekateri vzroki akutne ledvične odpovedi (6).....	5
Preglednica IV: Najnižje mejne vrednosti serumskega feritina in nasičenosti transferina (TSAT) (25).	23
Preglednica V: Starost in dolžina hemodializnega (HD) zdravljenja bolnikov vključenih v raziskavo.	34
Preglednica VI: Sprememba telesne mase med intradializnim in interdializnim obdobjem, ultrafiltracija (UF) in trajanje HD.....	36
Preglednica VII: Ocena železa s serumsko koncentracijo železa (S-Fe), celokupno vezavno kapaciteto seruma za železo (S-TIBC) in z izračunom nasičenosti transferina (TSAT).....	37
Preglednica VIII: Vrednosti hemoglobina (Hb) med intradializnim in interdializnim obdobjem.	38
Preglednica IX: Vrednosti hematokrita (Ht) med intradializnim in interdializnim obdobjem.	38
Preglednica X: Število trombocitov (Trc) med intradializnim in interdializnim obdobjem.	39
Preglednica XI: Število levkocitov (Lkci) med intradializnim in interdializnim obdobjem.....	40
Preglednica XII: Uporabljeni r-HuEPO glede na lastniško ime, zdravilno učinkovino in vrsto (20, 44).	41
Preglednica XIII: Izračunana povprečna koncentracija hemoglobina (Hb-tac).	43
Preglednica XIV: Primerjanje povprečij odvisnih vzorcev (Hb = hemoglobin, TM = telesna masa, HD = hemodializa).	44
Preglednica XV: Vrednosti hemoglobina (Hb), ultrafiltracije (UF) pri bolnikih, ki smo jih izključili ter morebitni vzroki, zaradi katerih ni prišlo do podializnega porasta Hb.	45
Preglednica XVI: Vrednosti hemoglobina (Hb) in ultrafiltracije (UF) med intradializnim in interdializnim obdobjem ter izračunana povprečna vrednost hemoglobina (Hb-tac) 89 bolnikov (izključitev devetih bolnikov).	46
Preglednica XVII: Razlike v vrednosti predializnega (pre-Hb) in izračunanega povprečnega hemoglobina (Hb-tac) med različnimi skupinami bolnikov. Izračunana p-vrednost kaže statistično značilnost.	47
Preglednica XVIII: Primerjanje povprečij odvisnih vzorcev (Trc = število trombocitov, HD = hemodializa).	49
Preglednica XIX: Število trombocitov (Trc) pred in po hemodializi (HD) glede na povprečno vrednost hemoglobina (Hb-tac). P- vrednost kaže statistično značilnost.	50

POVZETEK

Zdravljenje ledvične anemije z rekombinantnim humanim eritropoetinom je ciljano na vzdrževanje ozkega intervala hemoglobina od 110 do 120 g/l. Bolnikom na hemodializi koncentracija hemoglobina zaradi z ultrafiltracijo povzročene hemokoncentracije niha, česar smernice ne upoštevajo, saj so izdelane glede na predializno vrednost hemoglobina. Nevaren je predvsem porast koncentracije hemoglobina, saj so višje vrednosti povezane z večjo pojavnostjo srčno-žilnih dogodkov.

V našo raziskavo smo vključili 98 hemodializnih bolnikov, ki smo jim z dodatnimi odvzemi krvi pred hemodializo, po hemodializi in pred naslednjo hemodializo ocenili nihanje hemoglobina. Ugotovili smo statistično značilen porast koncentracije hemoglobina po hemodializi (9,6 %). S trapezno metodo smo izračunali povprečno vrednost hemoglobina skozi čas (121,8 g/l), ki se po našem mnenju bolj približa fiziološki vrednosti hemoglobina. Ta je statistično značilno višja od predializne (116,3 g/l) in preseže ciljni interval. Iz podatkov o vrednosti hemoglobina pred dvema zaporednima hemodializama smo ugotovili, da med njima ni bistvene razlike. Poleg variabilnosti hemoglobina med hemodializo smo analizirali še variabilnost med različnimi skupinami bolnikov glede na spol, starost, telesno maso, nasičenost transferina, trajanje hemodializnega zdravljenja, prisotnost sladkorne bolezni, dolžino hemodialize in velikost ultrafiltracije. Ugotovili smo, da je dolžina hemodialize zelo pomemben dejavnik. Bolniki, katerih hemodializa traja več kot 5 ur imajo statistično značilno višje vrednosti hemoglobina kot bolniki s krajšo hemodializo. Posebnost predstavljajo bolniki na zelo dolgi hemodializi pri katerih ultrafiltracija zaradi ponovne vzpostavitve tekočinskega ravnotežja, ni tako izrazita, in pri katerih ne opazimo značilnega porasta hemoglobina. Med hemodializo naraste tudi število trombocitov, kar lahko poleg višje koncentracije hemoglobina predstavlja dodaten dejavnik tveganja za nastanek srčno-žilnih obolenj.

Na podlagi naših rezultatov lahko zaključimo, da bi bilo smiselno določanje povprečne koncentracije hemoglobina in odmerjanje rekombinantnega humanega eritropoetina na podlagi te vrednosti. Zaradi ugotovljene variabilnosti koncentracije hemoglobina med bolniki bi bilo zaželeno, da bi šle smernice v bolj individualno obravnavo bolnikov.

ABSTRACT

The treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin is targeted to maintain a narrow interval of hemoglobin concentration from 110 to 120 g/l. In patients on hemodialysis the hemoglobin concentration fluctuates due to with an ultrafiltration induced hemoconcentration, which is not considered by the guidelines, since they are created according to the predialytic values of hemoglobin. Dangerous is mainly the rise in hemoglobin, because higher values are associated with a greater incidence of cardiovascular events.

In our research we included 98 hemodialysis patients. With additional removals of their blood before hemodialysis, after hemodialysis and before the next hemodialysis we evaluated the fluctuation of hemoglobin. We found a statistically significant increase in hemoglobin concentrations after hemodialysis (9,6 %). With the trapezoidal method we calculated time-averaged concentration of hemoglobin (121,8 g/l), which we believe is closer to the physiological level of hemoglobin. This one is significantly higher than the predialytic (116,3 g/l) and exceeds the target interval. From the data on hemoglobin before two consecutive hemodialyses, we found that there are no significant differences between them. In addition to the variability in hemoglobin during hemodialysis we also analyzed the variability between different groups of patients according to gender, age, body mass, transferrin saturation, duration of the hemodialysis treatment, presence of diabetes, duration of the hemodialysis and the ultrafiltration size. We found out that the length of hemodialysis is an important factor. Patients with a hemodialysis duration of more than 5 hours have a significantly higher hemoglobin level than patients with shorter dialysis. Peculiarities represent patient undergoing a very long hemodialysis in which the ultrafiltration is not as pronounced because of the restoration of fluid balance, and in which we do not observe a typical increase in hemoglobin. During hemodialysis also increases the number of platelets, which in addition to higher hemoglobin concentration represents an additional risk factor for cardiovascular disease.

Based on our results we can conclude that it would be reasonable to determine the time-averaged concentration of hemoglobin and administration of recombinant human erythropoietin should be based on this value. Because of hemoglobin concentration

variability among hemodialysis patients, it would be desirable that the guidelines for correction of renal anemia will develop towards a more individual treatment.

SEZNAM OKRAJŠAV

ADP	adenozin difosfat
AOL	akutna odpoved ledvic
AVF	arterio-venska fistula
EPO	endogeni eritropoetin
GF	glomerulna filtracija
Hb-tac	povprečna koncentracija hemoglobina skozi čas
HD	hemodializa
HLV	hipertrofija levega ventrikla
KLB	kronična ledvična bolezen
KLO	končna ledvična odpoved
Lkci	levkociti
MVS	minutni volumen srca
RES	retikuloendotelijski sistem
r-HuEPO	humani rekombinantni eritropoetin
SD	standardna deviacija (odklon)
S-TIBC	celokupna vezavna kapaciteta seruma za železo
TM	telesna masa
Trc	trombociti
TSAT	nasičenost transferina
UF	ultrafiltracija

1 UVOD

Pri nas in po svetu narašča obolelost za ledvičnimi boleznimi. Vse več bolnikov pristane na nadomestnem zdravljenju s hemodializo, ki rešuje življenja in predstavlja pomemben mejnik v zgodovini medicine. Ti bolniki pa se soočajo še z ostalimi zapleti, ki zmanjšujejo kakovost njihovega življenja in povečujejo smrtnost. Z vse hitrejšim napredkom farmacevtske industrije, še posebej z razvojem bioloških zdravil, se je življenje ledvičnih bolnikov bistveno izboljšalo. Z namenom, da bi dosegli še boljše rezultate in s tem boljše klinične, humanistične in ekonomske izide zdravljenja, pa je potrebna čim večja optimizacija odmerjanja zdravil in individualna obravnava bolnikov.

1.1 BOLEZNI LEDVIC

Ledvice opravljajo več pomembnejših fizioloških funkcij:

- izločanje presnovkov in telesu tujih snovi,
- vzdrževanje ničelne bilance vode in elektrolitov,
- regulacija arterijskega krvnega tlaka,
- homeostaza kislinsko-bazičnega ravnovesja,
- regulacija nastajanja eritrocitov z izločanjem eritropoetina,
- presnova hormona 1,25-dihidroksiholekalciferola,
- glukoneogeneza (1, 2).

Ledvične bolezni lahko v grobem razdelimo na dve skupini: **kronične ledvične bolezni** (KLB), kjer pride do napredujoče in nepopravljive izgube zgoraj naštetih ledvičnih funkcij zaradi vse večjega propadanja nefronov, in na **akutno ledvično odpoved** (ALO), kjer ledvice nenadoma prenehajo delovati oziroma skoraj prenehajo, čez čas pa lahko popolnoma obnovijo svojo funkcijo (1).

1.1.1 KRONIČNA LEDVIČNA BOLEZEN

Naravni potek kronične ledvične bolezni je kronično popuščanje ledvic. Zaradi različnih bolezni pride do napredujočega, nepopravljivega propadanja nefronov in s tem do

zmanjšane delovanja ledvičnega tkiva ter pešanja temeljnih ledvičnih funkcij kar na koncu povzroči končno ledvično odpoved (KLO) in razvoj uremičnega sindroma (2, 3).

Bolniku postavimo diagnozo kronične ledvične bolezni, če je **vsaj 3 mesece prisoten vsaj eden** izmed naštetih znakov:

- funkcijska ali strukturna okvara ledvic, ki se kaže s patohistološkimi spremembami ledvičnega tkiva in/ali pokazatelji ledvične prizadetosti v krvi, urinu ali s spremembami pri morfoloških diagnostičnih metodah,
- znižana glomerulna filtracija (GF) ledvic $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ telesne površine (3, 4).

Hitrost glomerulne filtracije (GF) je najboljši pokazatelj ledvične funkcije (5). Glede na glomerulno filtracijo ob odkritju ledvične bolezni se v klinični praksi uporablja **petstopenjska lestvica napredovanja KLB**. Ta povezuje zmanjševanje glomerulne filtracije z razvojem laboratorijskih in kliničnih znakov kronične ledvične bolezni in nam omogoča opredelitev epidemiologije bolezni ter zapletov pri posameznih skupinah ljudi in s tem izdelavo priporočil za diagnostiko in zdravljenje na posamezni stopnji (2, 4).

Preglednica I: Stopnje kronične ledvične bolezni (povzeto po 4).

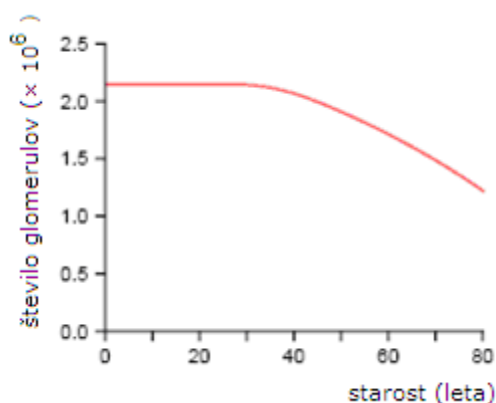
Stopnja	Opis	GF (ml/min/1,73m ²)
1	Okvara ledvic z normalno ali zvišano GF	≥ 90
2	Okvara ledvic z blago zmanjšano GF	60-89
3	Srednje močno zmanjšana GF	30-59
4	Močno zmanjšana GF	15-29
5	Končna ledvična odpoved	<15 ali dializa

Normalna glomerulna filtracija ne izključuje prisotnosti kronične ledvične bolezni. V prvi stopnji glomerulna filtracija ni zmanjšana, prisotni pa so drugi znaki (mikroalbuminurija ali patohistološke spremembe ledvic). Kronično popuščanje ledvic se začne v tretji stopnji kronične ledvične bolezni, večina znakov in simptomov pa se izrazi šele v četrti in peti stopnji (2).

Vzroke, ki povzročijo kronično ledvično bolezen lahko razdelimo v tri skupine:

- **predledvični** (zmanjšana prekrvavitev ledvic),
- **ledvični** (kronični glomerulonefritis, diabetična nefropatija, hipertenzivna nefroskleroza),
- **poledvični** (obstrukcija sečnice, ledvični kamni) (2).

Pogosto gre za kombinacijo različnih vzrokov. Razvoj kroničnega popuščanja ledvic pa pospešijo tudi drugi dejavniki. Delimo jih na dejavnike, na katere ne moremo vplivati: starost (Slika 1), spol, genetski dejavniki, vrsta ledvične bolezni in na dejavnike, na katere lahko vplivamo bodisi z zdravlili, dieto, bodisi z ustreznim načinom življenja (kronična proteinurija ali mikroalbuminurija, hipertenzija, sladkorna bolezen, hiperholesterolemija in kajenje) (2, 4). V skupino z visokim tveganjem za nastanek ledvične bolezni spadajo tako bolniki s sladkorno boleznijo, hipertenzijo in ljudje pri katerih se ledvične bolezni pojavljajo v družini (5).



Slika 1: Število funkcionalnih glomerulov s starostjo pada (povzeto po 1).

Sladkorna bolezen in povišan krvni tlak sta najpomembnejša vzroka za nastanek kronične ledvične bolezni, saj sta odgovorna za kar dve tretjini vseh primerov (5). **Hipertenzija** pospeši razvoj aterosklerotičnih sprememb v ledvičnih arterijah in spremeni presnovo glomerulnih mezangijskih celic (2). Prisotna je pri večini bolnikov s KLB (65 – 75 % bolnikov z GF med 60 in 90 ml/min/1,73m²). Dokazana je močna povezava med vrednostjo krvnega tlaka in hitrostjo upadanja glomerulne filtracije, posebno pri bolnikih, ki imajo istočasno proteinurijo večjo kot 1 gram/dan. Zdravljenje arterijske hipertenzije je

zato najpomembnejši ukrep za upočasnitev napredovanja kronične ledvične bolezni. **Sladkorna bolezen** je najpogostejši vzrok končne ledvične odpovedi v Evropi, Ameriki in na Japonskem (3). Sorbitol in končni produkti napredovale glikacije so toksični za ledvične celice, kronična hiperglikemija pa spodbuja razvoj mikroangiopatij in ateroskleroze zaradi glikacije lipoproteinov nizke gostote (LDL), lipoproteinov visoke gostote (HDL) in kolagena (2).

Najpogostejše osnovne ledvične bolezni, ki privedejo do kronične okvare ledvic so prikazane v spodnji preglednici (Preglednica II).

Preglednica II: Najpogostejše kronične ledvične bolezni, ki privedejo do končne ledvične odpovedi (povzeto po 3).

Bolezni	Opis
Kronični glomerulonefritis	Najpogosteje gre za avtoimunske bolezni, ki prizadenejo glomerule
Kronični intersticijski nefritis	Strukturne in funkcionalne spremembe, ki prizadenejo ledvične tubule in intersticij
Diabetična nefropatija	Klinični sindrom s stalno mikroalbuminurijo pri diabetičnih bolnikih
Hipertenzivna nefroangioskleroza	Spremembe na ledvičnem parenhimu v povezavi z dolgoletno primarno arterijsko hipertenzijo
Policistična bolezen ledvic	Genetsko pogojena bolezen, pri kateri nastajajo ciste v obeh ledvicah in tudi v drugih organih

Motnje ledvičnih funkcij kot posledica kronične ledvične bolezni se ne pojavijo sočasno, njihovo število pa narašča z napredovanjem te. Te motnje so: zmanjševanje glomerulne filtracije, razvoj osmozne diureze, zmanjševanje koncentracijske in dilucijske sposobnosti ledvic, presnovna acidoza, sekundarni hiperparatiroidizem, anemija in motnje hemostaze (2).

1.1.2 AKUTNA LEDVIČNA ODPOVED

Ob ugotovljeni ledvični odpovedi brez podatka o predhodni nefropatiji je najprej treba izključiti akutno ledvično odpoved. Ta je v večini primerov reverzibilna, lahko pa preide v kronično obliko. Akutna odpoved ledvic (AOL) je sindrom hitrega zmanjševanja ledvičnih funkcij zaradi zmanjševanja glomerulne filtracije, ki se kaže s povečanjem serumskih koncentracij sečnine in kreatinina. Količina seča je lahko zmanjšana na manj kot 400 ml/dan (oligurična AOL), lahko pa je normalna (neoligurična AOL) (3).

Glede na mesto nastanka jo lahko razdelimo na predledvično, ledvično in poledvično (Preglednica III).

Preglednica III: Nekateri vzroki akutne ledvične odpovedi (6).

Predledvična	1. Zmanjššan minutni volumen srca (hipovolemija, popuščanje srca...) 2. Zmanjššan sistemski periferni upor (ciroza jeter, sepsa, anafilaksa...)
Ledvična	1. Toksična (endogeni toksini, eksogeni toksini, paraproteini) 2. Ishemična 3. Akutni glomerulonefritis 4. Akutni tubulointersticijski nefritis
Poledvična	1. Zapora sečevodov 2. Zapora sečnega mehurja

Akutna ledvična odpoved je pogosta med hospitaliziranimi bolniki, še posebej med tistimi v intenzivni enoti (do 30 % primerov) v sklopu multiorganske odpovedi. Pri teh bolnikih je smrtnost več kot 50 %, če potrebujejo nadomestno zdravljenje, pa ta naraste do 80 % (3, 7).

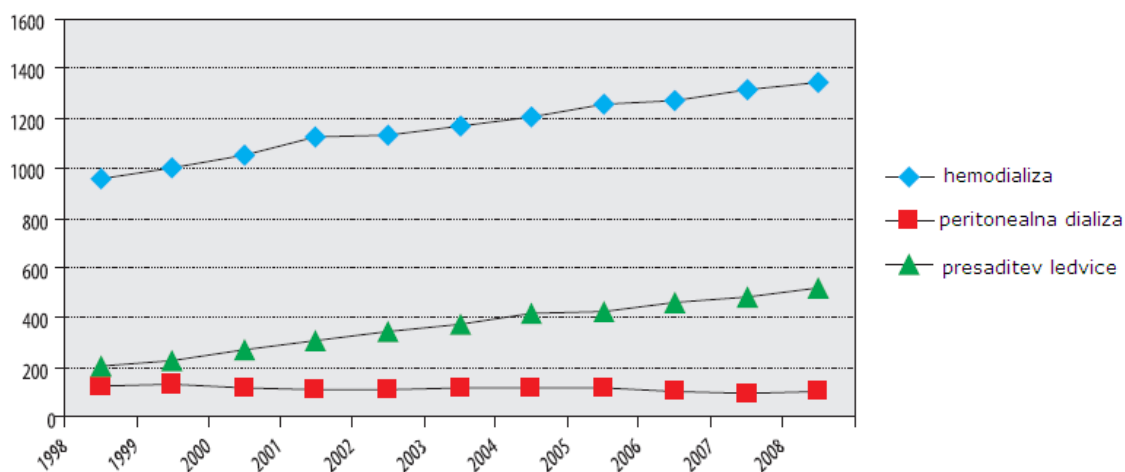
1.1.3 KONČNA LEDVIČNA ODPOVED

Z napredovalo izgubo glomerulne, tubulne in endokrine funkcije ledvic pridemo do stanja s trajno povečano serumsko koncentracijo kreatinina in drugih dušikovih snovi ob normalni hidriranosti in mišični presnovi bolnika (3). Govorimo o peti, končni stopnji kronične ledvične bolezni, ko se glomerulna filtracija zmanjša pod 15 ml/min/1,73m². Skupek simptomov in bolezenskih znakov, ki nastanejo kot posledica številnih motenj v

presnovi, izvirajo pa iz končne ledvične odpovedi, imenujemo **uremija** oziroma uremični sindrom. Poleg sečnine in kreatinina nastaja ter se kopiči vrsta hormonov in drugih presnovkov beljakovin, peptidov, aminokislin, nukleinskih kislin, alifatičnih aminov, ki jih imenujemo **uremični toksini**. Njihovi škodljivi učinki povzročajo klinično sliko (3, 4). Uremični sindrom lahko nastopi, ko se očistek kreatinina zmanjša pod 10 ml/min/1,73m² ter pri diabetikih pod 15 ml/min/1,73m². Ko z zdravljenjem in dieto ne moremo več obvladati uremičnih simptomov, pričnemo z nadomestnim zdravljenjem (3).

1.2 NADOMESTNO ZDRAVLJENJE S HEMODIALIZO

Z naraščanjem kronične ledvične bolezni in končne ledvične odpovedi narašča tudi število bolnikov na nadomestnem zdravljenju. Danes poznamo tri oblike nadomestnega zdravljenja: hemodializo, peritonealno dializo in presaditev ledvice. Vsaka od teh metod ima svoje prednosti in slabosti, ki jih je treba upoštevati pri posameznem bolniku (3). Najbolj razširjena metoda nadomestnega zdravljenja pri akutni in kronični ledvični odpovedi je **hemodializa (HD)** (Slika 2). Ta nadomesti izločevalno funkcijo ledvic, vzdržuje ravnovesje vode in elektrolitov ter uravnava kislinsko-bazično ravnotežje (4). V klinični medicini pomeni hemodializa odstranjevanje neželenih snovi iz telesnih tekočin ter dodajanje želenih z difuzijo skozi polprepustno membrano hemodializatorja. Ker so hemodializni bolniki večinoma anurični, s postopkom ultrafiltracije odstranjujemo odvečno tekočino, ki se nabere v telesu v obdobju med dvema hemodializama (3).



Slika 2: Prevalenca vseh treh oblik nadomestnega zdravljenja v Sloveniji od leta 1998 do leta 2008 (povzeto po 8).

V razvitem svetu je danes hemodializno zdravljenje omogočeno vsem bolnikom, ki ga potrebujejo. Zadržkov praktično ni. Tudi starost in hude okvare drugih organskih sistemov niso absolutni zadržek za to obliko zdravljenja. Ne moremo pa je izvajati, če ne zagotovimo pristopa do žilnega sistema. Za hemodializo je zelo pomemben **stalni žilni pristop** (3, 4). Arteriovenska fistula (AVF) je najpogosteje uporabljen žilni pristop in predstavlja neposredni spoj arterije in vene (9). Ostali dve možni obliki sta še žilna proteza iz umetnega materiala (graft) in centralni venski kateter (4).

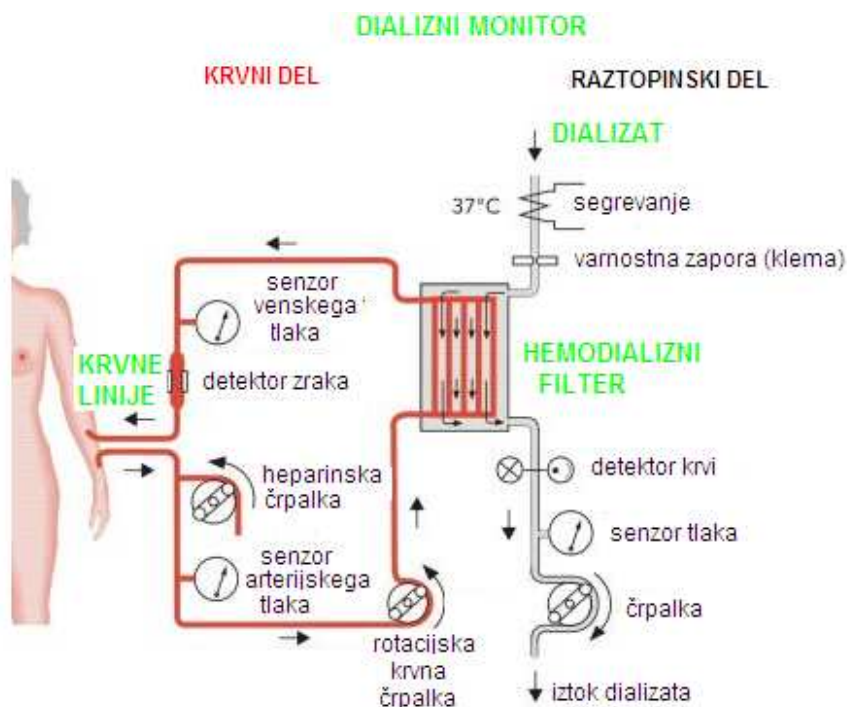
Stroka si ni povsem enotna o tem, kdaj je najprimernejši čas za začetek nadomestnega zdravljenja. Strokovna skupina za hemodializo *European best practice guidelines for Haemodialysis* priporoča začetek zdravljenja, ko se glomerulna filtracija zmanjša pod 15 ml/min/1,73/m² in se pojavi en ali več znakov slabe prehranjenosti, tekočinske preobremenitve (neodzivne na diuretično zdravljenje), hude arterijske hipertenzije (neobvladljive z zdravili) ali klinični znaki in simptomi uremije. Prej se lahko začne zdravljenje pri bolj rizičnih bolnikih kot na primer pri bolnikih s sladkorno boleznijo, saj je pri njih večje tveganje za nastanek srčno-žilnih dogodkov. Najmanjša glomerulna filtracija, pri kateri moramo začeti s hemodializo, četudi ni prisotnih nobenih simptomov, je 6 ml/min/1,73m² (3, 10).

1.2.1 PRINCIP HEMODIALIZE

Hemodializa je postopek prečiščevanja krvi z zunajtelesnim krvnim obtokom, pri čemer pride do izmenjave snovi med krvjo in dializno raztopino v hemodializatorju (Slika 3).

Dializni sistem sestavljajo:

- dializator oziroma (hemo)dializni filter,
- dializno cevje (krvne linije), po katerem teče kri v zunajtelesnem krvnem obtoku,
- dializni monitor (aparatus) – naprava, ki vzpostavi tok krvi in tok dializne raztopine ter nadzoruje postopek,
- dializna raztopina (dializat) – kemično in bakteriološko visoko prečiščena raztopina, po sestavi podobna plazmi (3, 4).



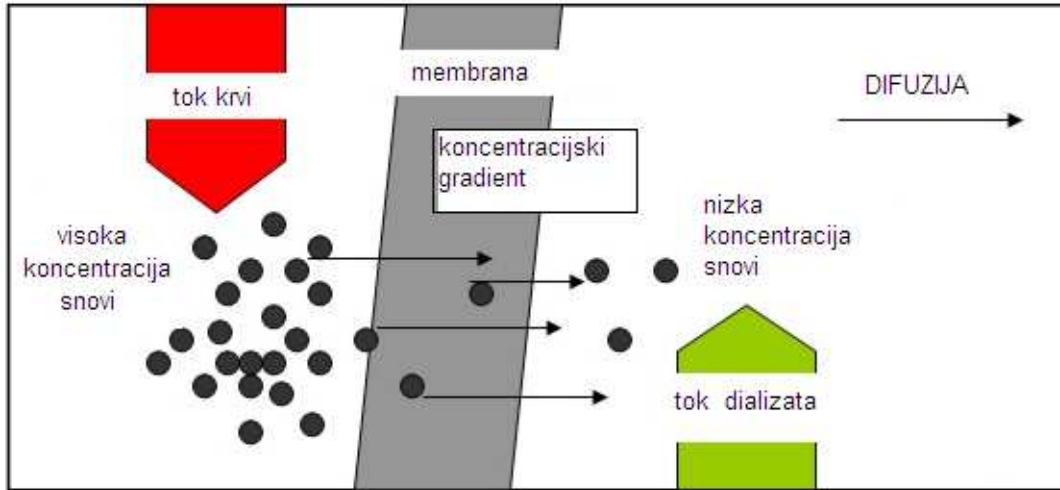
Slika 3: Dializni sistem (povzeto po 11).

Med hemodializo se kri črpa iz bolnikovega telesa s pomočjo krvne črpalke. Iz arterije je speljana cevka, po kateri priteče heparinizirana kri v hemodializator. Z dodatkom heparina preprečimo strjevanje krvi v zunajtelesnem krvnem obtoku. Hemodializator je polprepustna membrana (celulozna ali sintetična ter različnih površin). Membrana je običajno v obliki kapilar. Skozi svetlino kapilar teče kri, kapilare pa obliva dializna raztopina, ki je po sestavi podobna plazmi. Pretok krvi med hemodializo je običajno 250 - 300 ml/min ali več, standardni pretok dializne raztopine pa 500 ml/min (smeri toka sta nasprotni). Dializno raztopino (dializat) pripravi dializni monitor tako, da meša prečiščeno vodo z dializnim koncentratom. Ob izhodu iz hemodializatorja se prečiščena kri ponovno zbere v cevko, ki je speljana v veno bolnika (3, 4).

Snovi se prenašajo skozi polprepustno membrano hemodializatorja po dveh mehanizmih; difuziji in konvekciji (ultrafiltraciji). Nekatere snovi pa se iz telesnih tekočin odstranjujejo z adsorpcijo na določene vrste hemodializnih membran (3).

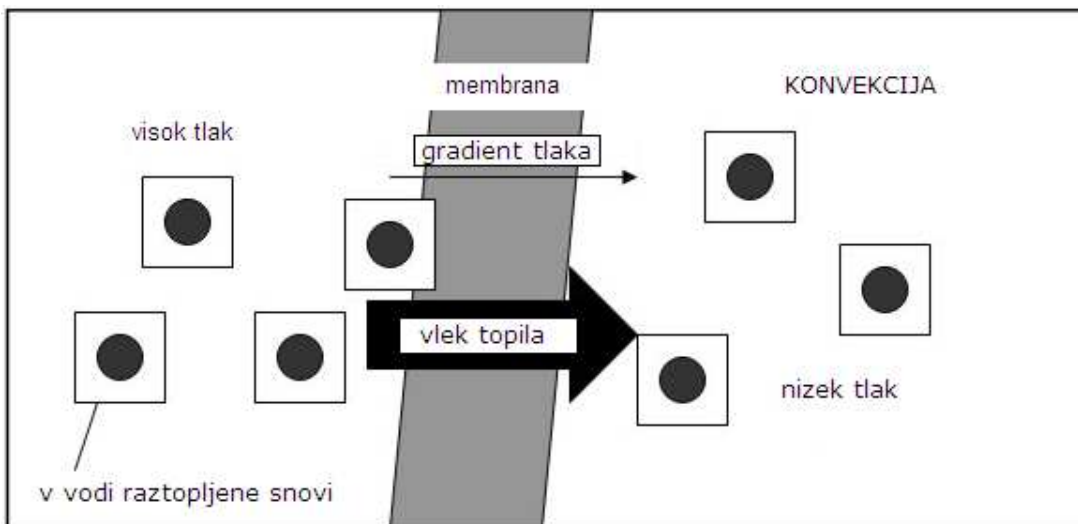
Glavni mehanizem prečiščevanja krvi med hemodializo predstavlja **difuzija**, katere gonilna sila je koncentracijski gradient. Med hemodializo difundirajo molekule z mesta z

višjo koncentracijo na mesto z nižjo koncentracijo (npr. sečnina, kreatinin in kalij difundirajo iz krvi v dializno raztopino, bikarbonat pa iz dializne raztopine v kri) (Slika 4) (4).



Slika 4: Mehanizem difuzije (povzeto po 12).

Iz telesa lahko odstranjujemo tudi odvečno tekočino s konvekcijo oziroma **ultrafiltracijo**, in sicer tako, da na membrani hemodializatorja ustvarimo tlak, ki povzroča filtriranje vode in v njej raztopljenih snovi. Pride do sočasnega premika topila in topljencev zaradi gradienta hidrostatskega tlaka na membrani (transmembranski tlak) (Slika 5) (3, 4).



Slika 5: Mehanizem ultrafiltracije (povzeto po 12).

Ultrafiltracija ima dva glavna učinka:

- odstranjuje plazemsko tekočino in s tem presežek vode v telesu in
- odstranjuje v plazemski tekočini raztopljene snovi (3).

Med hemodializo se kri prečiščuje večinoma z difuzijo (pomembnejše za manjše molekule) in v manjši meri z ultrafiltracijo (odstranjevanje večjih molekul) (4).

Hemofiltracija (HF) je postopek prečiščevanja krvi, s katerim odstranjujemo vodo in v njej raztopljene snovi izključno z ultrafiltracijo. Ker med tem postopkom ne pride do difuzije, ne potrebujemo dializne raztopine. Kombinacijo hemodialize in hemofiltracije pa imenujemo **hemodiafiltracija (HDF)**. Ta izkorišča prednosti ene in druge metode. Ultrafiltracije so velike, a manjše kot pri hemofiltraciji. Danes metodi uporabljamo predvsem pri cirkulatorno nestabilnih bolnikih in pri bolnikih z dolgo pričakovano življenjsko dobo na hemodializi (4). Zaradi bolj konvektivne narave se bolj približata delovanju pravih ledvic kot sama hemodializa (13).

1.2.2 TEKOČINSKO RAVNOVESJE

Ravnotežje vode je zelo pomemben del hemodializnega zdravljenja, saj imata tako premajhna (hipovolemija) kot prevelika hidratacija (hipervolemija) bolnika signifikanten vpliv na intradializno morbidnost in srčno-žilne zaplete. S postopkom ultrafiltracije želimo odstraniti odvečno tekočino in doseči tako imenovano **suho telesno maso**. Ta je definirana kot najnižja telesna masa pri kateri bolnik še ne razvije intradializnih simptomov in hipotenzije. Na podlagi te vrednosti se bolnikom določi volumen in hitrost ultrafiltracije (14). Neravnotežje med hitrostjo ultrafiltracije in polnjenjem plazme (angl. »plasma refilling«) ter s tem padec volumna krvi je eden izmed glavnih razlogov za nastanek intradializne hipotenzije (15). Odvzem tekočinskega dela krvi povzroči zgostitev krvi oziroma tako imenovano z **ultrafiltracijo povzročeno hemokoncentracijo**, ki je največja ob koncu hemodialize (16, 42).

1.2.3 HEMOSTATSKE SPREMEMBE

Bolniki na hemodializi so izpostavljeni tako trombotičnim zapletom kot krvavitvam. Slednje se najpogosteje pojavljajo zaradi antikoagulacijske terapije, s katero pri hemodializnih bolnikih preprečujemo strjevanje krvi v zunajtelesnem obtoku. Hemostatske spremembe so predvsem posledica spremenjene integritete žilne stene in spremenjene funkcije trombocitov (17). Klinično se lahko kažejo kot nagnjenost h krvavitvam v odsotnosti antikoagulantne terapije, laboratorijsko pa kot podaljšanje časa krvavitve in podaljšanje zapiralnih časov. Stik krvi z umetno površino membrane dializatorja povzroči različne reakcije, med drugim tudi adhezijo plazemskih proteinov na površino. To povzroči aktivacijo komplementa in začetek intrinzične in ekstrinzične poti koagulacije. Na proteinsko plast se adherirajo krvne celice, predvsem levkociti in trombociti. Pomemben vpliv na adhezijo in aktivacijo trombocitov ter levkocitov ima vrsta membrane (fizikalno-kemijske lastnosti) in tudi reološke lastnosti toka krvi. Turbulenten tok in zastoj krvi (staza) pospešujeta nastanek strdkov. Nekatere raziskave pišejo o padcu števila **trombocitov** med hemodializo kot posledici vezave teh na površino membrane. Podobno je z adhezijo levkocitov, vendar je to slabše raziskano. Prav tako poročajo o časovno kratkem padcu števila **levkocitov** na začetku hemodialize, vendar naj bi bila za levkopenijo površina membrane le malo odgovorna, pomembnejša je sekvestracija levkocitov v pljučni cirkulaciji kot posledica aktivacije komplementa ob stiku krvi z umetno membrano dializatorja. Drugače je z **eritrociti**. Njihovo število se zaradi hemokoncentracije poveča, adhezija na površino membrane pa je manjša kot pri trombocitih in levkocitih. Pomembnejše je dejstvo, da so ti adherirani eritrociti med hemodializo bolj izpostavljeni strižni napetosti in s tem deformaciji. Poškodovani eritrociti izločajo številne snovi, med drugim tudi ADP (adenozin difosfat), ki še dodatno aktivira agregacijo trombocitov in tako povečuje nevarnost pojava trombotičnih dogodkov (17, 18).

1.2.4 ZAPLETI MED HEMODIALIZO

Najpomembnejši in najpogostejši akutni zaplet med hemodializo je **hipotenzija**. Njena pogostost je ocenjena na približno 20 %. Definirana je kot padec sistoličnega tlaka za več kot 20 mmHg ali padec srednjega arterijskega tlaka za 10 mmHg v povezavi s kliničnimi

dogodki in potrebo po intervenciji (19). Ta neželeni učinek je posledica prevelikega odvzema odvečne tekočine (ultrafiltracije) med hemodializo. To se dogaja takrat, kadar je prebitok telesne mase med dvema dializama prevelik (običajno več kot 2 kg) in urna ultrafiltracija presega polnjenje žilnega prostora iz celic in intersticija. Za preprečevanje hipotenzije je treba preveriti bolnikovo suho telesno maso, podaljšati hemodializo (s tem se zmanjša ultrafiltracija v časovni enoti) in znižati temperaturo dializne raztopine. S tem znižamo temperaturo bolnika, kar povzroči rahlo vazokonstrikcijo in porast krvnega tlaka. Občasno je treba zvišati koncentracijo natrija v dializatu, saj natrij iz dializata difundira v plazmo in zaradi višje osmolalnosti plazme pride do večjega refillinga iz intersticija v plazmo (3, 4). Pri odvzemanju odvečne tekočine iz telesa se lahko pri nekaterih bolnikih poslabša **hipertenzija**. Hemodializni bolniki so zaradi hipervolemije in hiperhidracije pogosto hipertenzivni, to pa se lahko med hemodializo še poslabša. Porast tlaka v zaključnem delu posamezne hemodialize se pojavlja v 8 % hemodializ (3). Ostali zapleti, ki lahko spremljajo hemodializo, so: krči, srčne aritmije, koagulacija krvi, krvavitve, konvulzije, akutna hemoliza, zračna embolija (4).

1.2.5 UPORABA HEMODIALIZE

Večina bolnikov na nadomestnem zdravljenju s hemodializo se dializira **trikrat tedensko po 4-5 ur**. Trajanje in pogostnost sta odvisna od telesne mase, rezidualnega delovanja ledvic, vnosa vode, soli in beljakovin med dvema hemodializama, sočasnih bolezni ter stopnje anabolizma in katabolizma. Pri bolnikih z akutno ledvično odpovedjo so zaželeno vsakodnevne hemodialize, še posebej pri anuričnih bolnikih. Pri teh bolnikih so predpisane urne ultrafiltracije bistveno nižje kot pri kroničnih hemodializnih bolnikih, saj se želimo izogniti dodatni hipotenziji pri pogosto cirkulatorno nestabilnih bolnikih (4).

1.3 LEDVIČNA ANEMIJA

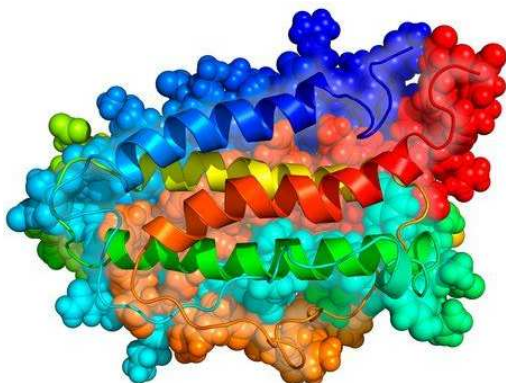
S hemodializnim zdravljenjem lahko uspešno nadomestimo nekatere ledvične funkcije, ne moremo pa vplivati na izločanje eritropoetina in na nastanek ledvične anemije.

1.3.1 ETIOPATOGENZA

Kronično ledvično odpoved običajno spremlja anemija, ki je posledica odpovedi endokrine funkcije ledvic. Glavni razlog anemije je **premajhna tvorba endogenega eritropoetina** v ledvičnem tkivu. Eritropoetin je hormon, ki nastaja v peritubulnem intersticiju ledvične skorje in spodbuja eritropoezo (3). K nastanku anemije dodatno prispeva zavora eritropoeze z uremičnimi toksini, ki zavirajo sintezo hema in delitev celic rdeče vrste. Zaradi presnovnih in mehaničnih dejavnikov je tudi nekoliko skrajšana življenjska doba eritrocitov (na 70-80 dni). Med glavnimi vzroki za to so poškodbe eritrocitov v mikrocirkulaciji, izguba krvi med hemodializo, krvavitve iz prebavil in povečan oksidativni stres (4). Z napredovanjem kronične ledvične bolezni se sorazmerno zmanjšuje ledvična sinteza eritropoetina oziroma se postopno stopnjuje anemija. Poleg zmanjšanega nastajanja eritropoetina pa je pri ledvičnih bolnikih moten tudi regulacijski mehanizem izločanja eritropoetina (3).

1.3.2 ERITROPOETIN

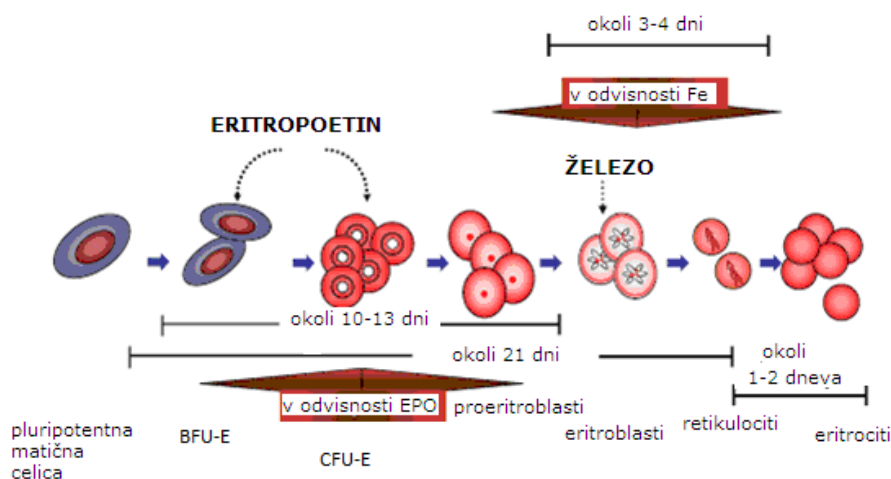
Eritropoetin (EPO) je glikoproteinski hormon, ki ga filogenetsko uvrščamo med citokine. Je najpomembnejši hematopoetski rastni dejavnik. Endogeni eritropoetin nastaja predvsem v ledvicah, v manjši meri pa tudi v jetrih. Po strukturi je sialoglikoprotein s 165 aminokislinami (30,4 kDa) (20).



Slika 6: Struktura endogenega eritropoetina (EPO) (povzeto po 21).

Pri nastajanju eritrocitov (eritropoeza) gre za dva procesa, ki potekata hkrati: delitev (proliferacija) in dozorevanje (diferenciacija) (4). Eritropoezo nadzira zapleten sistem

humoralnih rastnih dejavnikov in citokinov. Eritropoetin deluje neposredno na določene eritroidne matične celice in na predhodne stopnje eritrocitov v kostnem mozgu ter stimulira njihovo proliferacijo, pospešuje diferenciacijo v zrele eritrocite in pospešuje izplavljanje retikulocitov (3, 20). Njegovo nastajanje v ledvicah je odvisno od nasičenosti tkiva s kisikom. Nastajanje eritropoetina pri zdravem človeku je stalno, v plazmi pa se njegova koncentracija giblje v ozkem intervalu (0,01-0,03 E/ml). Hipoksija in anemija povečata njegovo nastajanje. Eritropoetin je nujno potreben za preživetje izvornih eritroidnih celic v kostnem mozgu. Deluje preko vezave na eritropoetinski receptor (EPO-R) in nadaljnje sprožitve signalnih poti. Število EpoR se med zorenjem eritroidne linije zmanjšuje. Največ jih je na monopotentni matični celici eritropoetske vrste (CFU-E) in na proeritroblastih (Slika 7) (20).



Slika 7: Eritropoeza (povzeto po 22).

1.3.3 DIAGNOZA

Anemija se lahko pojavi pri upadu očistka kreatinina na 60 ml/min, izrazitejša pa postane pri vrednostih očistka kreatinina pod 30 ml/min, pri diabetikih pa že pri nekoliko višjih vrednostih. Najbolj očiten klinični znak, ki kaže na anemijo, je bledica (3). Čeprav je anemija hude stopnje, jo lahko bolniki dobro prenašajo zaradi dobre prilagoditve na majhno koncentracijo hemoglobina (4).

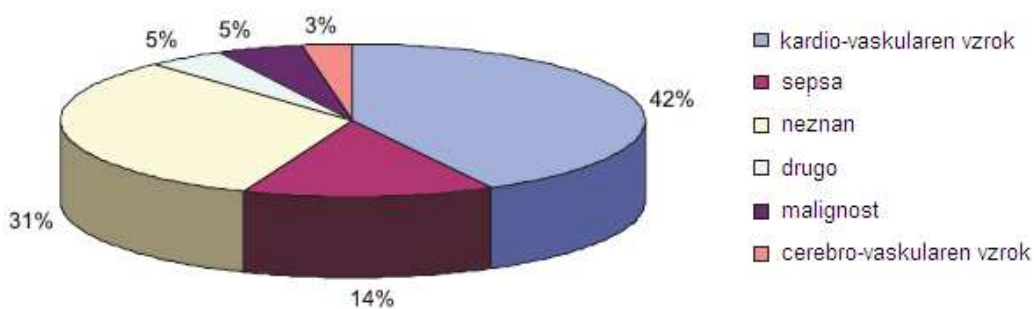
Diagnozo anemije zaradi pomanjkanja eritropoetina se postavi na osnovi izključitve drugih vzrokov anemije. Z laboratorijskimi preiskavami določimo število retikulocitov, plazemsko koncentracijo vitamina B12 in folne kisline, nasičenost transferina, serumski feritin, delež hipokromnih eritrocitov ter prisotnost okultne krvi. Če na podlagi teh vrednosti izključimo druge vzroke anemije, lahko domnevamo, da je vzrok anemije pomanjkanje eritropoetina (4). Anemija je hipoproliferativna, normocitna in normokromna (3, 4). Pri eni tretjini bolnikov se v krvnem razmazu pojavijo ehinociti. Število retikulocitov je normalno ali zmanjšano, življenjska doba eritrocitov pa je nekoliko skrajšana (4).

Po najnovejših *Evropskih smernicah za zdravljenje anemije pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo* postavimo diagnozo anemije, ko je koncentracija hemoglobina (Hb):

- manj kot **120 g/l pri ženskah**,
- manj kot **135 g/l pri moških** (25).

1.3.4 VPLIV ANEMIJE NA SRCE

Kljub velikemu napredku nadomestnega zdravljenja pa je preživetje dializnih bolnikov pomembno manjše od zdrave populacije. Srčno-žilna prizadetost predstavlja ključni razlog za povečano umrljivost teh bolnikov, kar prikazuje naslednji graf (Slika 8) (4).



Slika 8: Vzrok smrti dializnih bolnikov leta 2008 v Sloveniji (n=175, od tega 165 na hemodializi) (8).

Večina bolnikov z ledvično odpovedjo ima že ob začetku nadomestnega zdravljenja funkcijske in morfološke okvare srčno-žilnega sistema (4). Dodatno pa prispeva tudi anemija, ki ima pomemben vpliv na srce. Zaradi nizke viskoznosti krvi, hipoksične

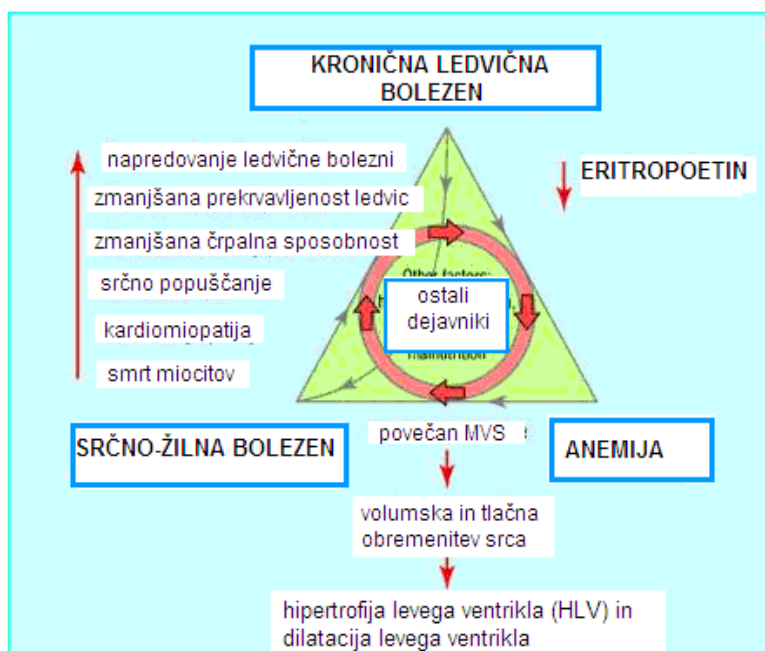
vazodilatacije, povečane aktivnosti simpatičnega živčevja in tahikardije je minutni volumen srca (MVS) povečan.

Pri ledvičnih bolnikih zasledimo dve obliki srčne prizadetosti:

- uremična kardiomiopatija (spremenjena geometrija ventrikla, spremenjena kontraktilnost),
- ishemična bolezen (3).

Zaradi povečanega zunajceličnega volumna, visokega pretoka krvi skozi arteriovensko fistulo in anemije (povišan MVS) govorimo o **volumski obremenitvi srca**, zaradi pogosto prisotne hipertenzije pa še o **tlačni obremenitvi srca**. Na začetku je prilagoditev srca funkcionalna, sčasoma pa preide v **hipertrofijo levega ventrikla (HLV)**. Dodatni dejavniki (uremija, sekundarni hiperparatiroidizem, slaba prehranjenost, hipokalcemija, hiperfosfatemija) vodijo v spremenjeno strukturo miocitov in izgubo kontraktilne sposobnosti srčne mišice. Ker je hipertrofija levega ventrikla neodvisen rizični dejavnik razvoja srčno-žilne bolezni, ki je v 50 % vzrok smrti dializnih bolnikov, je zdravljenje anemije zelo pomembno (3). Preliminarni podatki neke raziskave kažejo, da je močna in inverzna povezava med hipertrofijo levega ventrikla in koncentracijo hemoglobina, še posebej kadar ta pade pod 120 g/l (26). Poleg slabše kontraktilnosti srčne mišice pa anemija poslabša tudi **prekrvavljenost** in oksigenacijo srčne mišice, ki je pri ledvičnih bolnikih zaradi pogostega sopojava ateroskleroze koronarnih arterij že tako slaba (3).

Med srčno-žilnim sistemom in ledvicami je močna povezava (Slika 9). Ledvično odpoved pogosto spremlja srčno popuščanje, srčno popuščanje pa negativno vpliva na ledvično delovanje. Anemija in ostali dejavniki še dodatno poslabšujejo stanje (4).



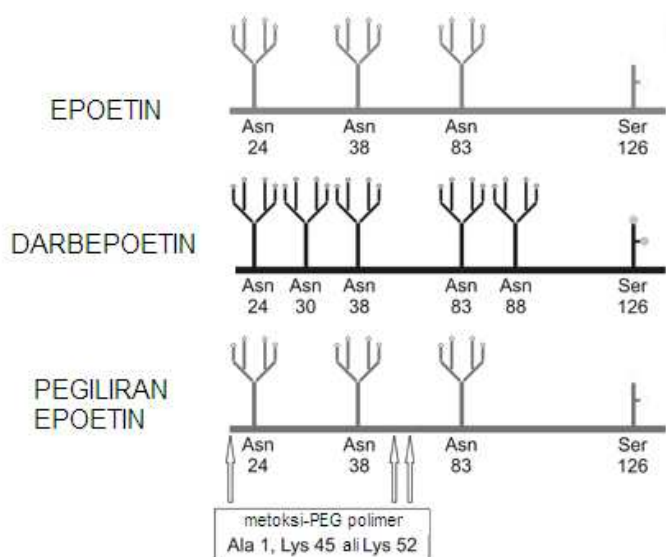
Slika 9: Sklenjen krog, ki prikazuje povezanost kronične ledvične bolezni, anemije in srčno-žilnih boleznih (MVS = minutni volumen srca) (povzeto po 27).

1.4 REKOMBINANTNI HUMANI ERITROPOETIN

Rekombinantni humani eritropoetin (r-HuEPO) danes predstavlja zdravilo izbora za zdravljenje ledvične anemije (3). Leta 2008 je v Sloveniji zdravilo z r-HuEPO prejelo 90,2 % hemodializnih bolnikov, skoraj vsi intravensko (8). Vpeljava r-HuEPO je pomenila pravo revolucijo v zdravljenju anemije, ki nastane zaradi kronične ledvične odpovedi. Pred tem so jo zdravili z redno transfuzijo krvi, pri čemer pa je prihajalo do številnih zapletov, ki so predstavljali resno grožnjo za zdravje bolnikov, kot na primer povečana količina železa v krvi (20). Poleg tega so bili bolniki navkljub transfuzijam še vedno močno anemični.

Ker je pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo pomanjkljivo nastajanje endogenega eritropoetina, ga lahko nadomestimo z rekombinantnim humanim eritropoetinom, ki spodbuja eritropoezo na enak način kot endogeni. Pridobivamo ga s tehnologijo rekombinantne DNA v spremenjeni kulturi ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO). V klinični uporabi so r-HuEPO alfa, beta in delta, ki jih imenujemo **epoetini**. Poleg teh pa so na tržišču že tudi r-HuEPO druge generacije. Gre za hiperglikozilirane eritropoetine, ki jih

imenujemo tudi NESP (angl. *novel erythropoiesis stimulating protein*) ali **darbepoetin alfa**. Učinkovine se med seboj razlikujejo po zgradbi sladkornih verig in v farmakokinetičnih ter farmakodinamičnih lastnostih. Darbepoetin alfa ima dve dodatni glikozilacijski mesti in tako daljši čas delovanja kot epoetini. Posledično je njegovo odmerjanje manj pogosto. Podobno lahko na čas delovanja vplivamo s tehnološkimi pristopi, kot sta mikrokapsuliranje in pegiliranje (20).



Slika 10: Razlike v zgradbi (glikozilacija, pegiliranje) med različnimi r-HuEPO (povzeto po 24).

Aplikacija r-HuEPO je lahko podkožna ali intravenska. Bolnikom, ki se zdravijo s hemodializo in je tako na voljo žilni pristop, zdravilo najpogosteje dajemo intravensko (30).

1.4.1 PODOBNO BIOLOŠKO ZDRAVILO

Na področju zdravljenja ledvične anemije je v uporabi tudi podobno biološko zdravilo z zdravilno učinkovino r-HuEPO. To zdravilo je biološko podobno originatorju (referenčnemu zdravilu), ki mu je potekla patentna zaščita. Za podobna biološka zdravila ne zadostuje klasični dokaz bioekvivalence, ampak je potreben dokaz biološke podobnosti, s katerim potrdimo primerljivo učinkovitost, varnost in kakovost glede na referenčno zdravilo (31).

1.4.2 NEŽELENI UČINKI

Glede na dosedanje izkušnje velja r-HuEPO kot varno zdravilo. Neželeni učinki so predvsem vezani na:

- porast krvnega tlaka,
- povečan pretok krvi skozi arteriovensko fistulo,
- spremenjeno hemostazo,
- hiperkaliemijo,
- hipervolemijo (3).

Najpogostejši neželeni učinek je **povišanje krvnega tlaka** ali poslabšanje že obstoječe hipertenzije. Ponavadi je ta zaplet posledica prehitro popravljenе anemije. Hipertenzija se pojavlja v 20-30 % in jo je običajno mogoče obvladati z antihipertenzivnim zdravljenjem, s popravo hipervolemije pri hemodializnih bolnikih (povečamo ultrafiltracijo) ali z zmanjšanjem odmerka r-HuEPO, če je nastopilo naglo povečanje koncentracije hemoglobina. Potrebno je skrbno spremljanje in nadzorovanje krvnega tlaka. Če krvnega tlaka ne moremo urediti, je treba zdravljenje z r-HuEPO prekiniti. Pomembno vlogo pri nadzoru krvnega tlaka ima tudi pogosto preverjanje in popravljanje suhe telesne mase. Da zmanjšamo tveganje za poslabšanje hipertenzije, se mora pri dializnih bolnikih koncentracija hemoglobina povečevati za približno 10 g/l na mesec in ne hitreje kot 20 g/l na mesec (4, 20, 30).

Zaradi povečanega tveganja za pojav **trombemboličnih** dogodkov in smrtnih izidov pri bolnikih, pri katerih koncentracija hemoglobina naraste nad ciljne vrednosti, je treba skrbno spremljati vrednosti hemoglobina. V kliničnih študijah so opazili povečano tveganje za smrt in resne srčno-žilne dogodke, kadar so se zdravila za spodbujanje eritropoeze uporabljala do ciljne koncentracije hemoglobina nad 120 g/l (30). Pri bolnikih z arteriovensko fistulo je tveganje za razvoj tromboze manjše v primerjavi z bolniki z umetnimi vsadki ne glede na koncentracijo hemoglobina (23).

Možen zaplet pri zdravljenju z r-HuEPO je tudi čista aplastična anemija - **PRCA** (angl. pure red cell aplasia). PRCA je redek sindrom anemije, povezan z nizkim številom retikulocitov, odsotnostjo eritroblastov v kostnem mozgu, odpornostjo na zdravljenje z r-

HuEPO in z nevtralizirajočimi protitelesi proti eritropoetinu. Pogostejša je pri subkutani aplikaciji in pri bolnikih, ki prejemajo epoetin alfa (3, 33).

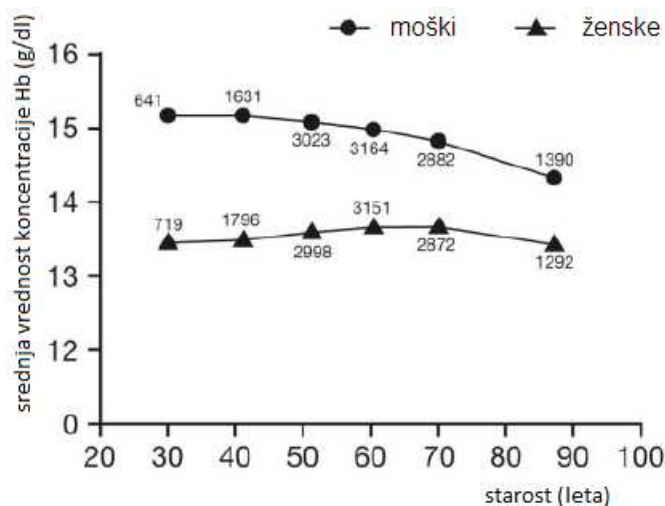
1.5 ZDRAVLJENJE LEDVIČNE ANEMIJE

Z zdravljenjem anemije se zmanjša obolevnost in umrljivost bolnikov s kronično ledvično boleznijo. Poleg tega se izboljšajo njihove kognitivne funkcije in kakovost življenja. Zmanjša se tudi hipertrofija levega ventrikla, ki je prisotna pri skoraj 75 % bolnikov s končno ledvično odpovedjo (4).

1.5.1 SMERNICE

Smernice za zdravljenje ledvične anemije se vseskozi spreminjajo in dopolnjujejo. Leta 1997 je *National Kidney Foundation* objavil *Dialysis Outcomes Quality Initiative (DOQI)* smernice. Priporočeni ciljni hematokrit (Ht) za vse bolnike s kronično ledvično boleznijo, tudi za tiste, ki se ne zdravijo s hemodializo, je bil od 32 do 36 % (Hb od 110 do 120 g/l). Leta 2001 so dopolnjene smernice *Kidney Disease Quality Outcomes Initiative (K/DOQI)* za preferenčno vrednost vzele hemoglobin namesto hematokrita, s pojasnilom, da pri merjenju vrednosti hematokrita prihaja do večje variabilnosti kot pri hemoglobinu. Tako se je zopet priporočal ciljni interval hemoglobina od 110 do 120 g/l (32). Nato je evropska organizacija *European Renal Association/European Dialysis and Transplantation Association (ERA-EDTA)* priporočala, da je zaželeno, da se hemoglobin vzdržuje nad 110 g/l brez zgornje meje, in to vsaj pri 85 % ledvičnih bolnikov. Za doseg tega cilja je potrebna srednja vrednost hemoglobina pri celotni populaciji od 120 do 125 g/l. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in/ali srčno-žilnimi boleznimi je ta interval nekoliko nižji (110-120 g/l). Te smernice so bile leta 2004 dopolnjene s priporočilom, da se vzdržuje hemoglobin nad 110 g/l in da je to vrednost treba doseči v štirih mesecih po začetku zdravljenja. Prav tako so prišla tudi nova priporočila za bolnike na hemodializi. Pri njih je nezaželeno, da je predializni hemoglobin višji od 140 g/l zaradi morebitnega tveganja, povezanega s pojavom hemokoncentracije med hemodializo. Vrednosti hemoglobina, višje od 120 g/l, se ne priporočajo pri bolnikih z resnimi srčno-žilnimi boleznimi ali sladkorno boleznijo (28, 32). Obnovljene evropske smernice za zdravljenje ledvične anemije iz leta 2004 opozarjajo na individualno obravnavo bolnikov in da bi bilo pri ciljnih vrednosti

hemoglobina treba gledati tudi starost, spol, narodnost, aktivnost in komorbidnost bolnikov (28). Razlike v vrednosti hemoglobina med spoloma v različnih starostih prikazuje spodnji graf (Slika 11). Vidimo, da moški dosegajo višje vrednosti hemoglobina in da ta pri njih s starostjo izrazitejše pada, zato bi se temu morale prilagoditi tudi smernice.



Slika 11: Srednja vrednost koncentracije hemoglobina (Hb) pri zdravih ljudeh glede na spol in starost. Številke nad točkami prikazujejo število sodelujočih ljudi (povzeto po 28).

Trenutno so najnovejše evropske smernice *European Renal Best Practice (ERBP)* iz leta 2008, ki priporočajo **ciljni hemoglobin 110-120 g/l in ne več kot 130 g/l** (25).

Mejne vrednosti hemoglobina, ki jih navajajo smernice, so določene na podlagi različnih raziskav, ki ocenjujejo, da so vrednosti hemoglobina pod to mejo (110 g/l) povezane z večjo hospitalizacijo in smrtnostjo ter z večjim tveganjem za razvoj srčnih bolezni (hipertrofija levega ventrikla, ishemija). Kakovost življenja pa je slabša v primerjavi z višjimi vrednostim hemoglobina. Koristi in tveganja z vzdrževanjem vrednosti hemoglobina nad mejo (120 g/l), kar je bilo večkrat predlagano, pa so slabše definirani in trenutno zelo aktualni (32).

1.5.2 OVREDNOTENJE IN OPTIMIZACIJA ZALOG ŽELEZA

Pomembno je, da pred pričetkom zdravljenja ledvične anemije zapolnimo zaloge vitaminov in mineralov, ki so udeleženi v eritropoezi. Pri vseh bolnikih s kronično

ledvično odpovedjo mora biti **dovolj železa**, da lahko dosežejo in vzdržujejo ciljno vrednost hemoglobina. Prav pomanjkanje železa je najpogostejši in mnogokrat skrit vzrok neučinkovitega zdravljenja z r-HuEPO. Pospešena eritropoeza zahteva večje količine železa, poleg tega pa so bolniki z ledvičnim popuščanjem bolj nagnjeni h krvavitvam (gastritisi, duodenalne razjede). Tudi sam dializni postopek je kljub skrbnemu nadzoru vezan na večje ali manjše izgube krvi. Do dodatne izgube železa pa prihaja tudi zaradi pogostejšega odvzema krvi pri ledvičnih bolnikih (3).

V klinični praksi status železa pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo ocenjujemo z določitvijo:

- **nasičenosti transferina (TSAT),**
- **serumske koncentracije feritina (4).**

Nasičenost transferina (TSAT) izračunamo tako, da serumsko koncentracijo železa delimo s celokupno vezavno kapaciteto seruma za železo (TIBC). Dobimo vrednost, ki je sorazmerna količini cirkulirajočega prostega železa, razpoložljivega za eritropoezo, medtem ko vrednost serumskega feritina odraža zaloge železa v retikuloendotelijskem sistemu (RES) (3, 4).

Razlikovati je treba absolutno in funkcionalno pomanjkanje železa. V primeru absolutnega pomanjkanja so zaloge železa v telesu zmanjšane ali popolnoma izčrpane. Kadar pa je zaradi povečane sinteze hemoglobina povečana potreba po železu in RES ni sposoben sprostiti tolikšne količine železa kljub zadostnim ali celo povečanim zalogam, govorimo o funkcionalnem pomanjkanju železa. Do tega stanja lahko pride pri ledvičnih bolnikih, ki se zdravijo z r-HuEPO in imajo tako močno pospešeno eritropoezo. Poleg tega imajo ti bolniki pogosto prisotno vnetje, ki omeji sproščanje železa iz zalog. Za oceno teh stanj, kjer gre za neravnovesje med potrebami in oskrbo kostnega mozga z železom, sta v pomoč dva novejša hematološka kazalca:

- količina hemoglobina v retikulocitih (KHr) in
- delež hipokromnih eritrocitov (hipoE). (34)

Najnižje mejne vrednosti hematoloških kazalcev, ki jih navajajo *European Renal Best Practice (ERBP)* smernice iz leta 2008, so prikazane v spodnji preglednici (Preglednica IV) (24).

Preglednica IV: Najnižje mejne vrednosti serumskega feritina in nasičenosti transferina (TSAT) (25).

KAZALEC	NAJNIŽJE VREDNOSTI
Serumski feritin (mg/l)	100 pri nedializnih bolnikih, 200 pri dializnih bolnikih, rutinsko ne smemo preseči 500
TSAT (%)	≥ 20

Bolniki železo prejemajo intravensko. Peroralna aplikacija pri dializnih bolnikih ni smiselna zaradi slabe absorpcije in dodatnih težav s strani prebavil (3).

1.5.3 ODMERJANJE REKOMBINANTNEGA ERITROPOETINA

Evropske smernice iz leta 2004 priporočajo, da začnemo z zdravljenjem z r-HuEPO, ko je **vrednost hemoglobina konsistentno manjša od 110 g/l (Ht < 33 %)**, kar pomeni, da je ta vrednost izmerjena vsaj dvakrat z vsaj dvotedenskim razmikom in so vsi drugi vzroki anemije izključeni (28).

Priporočeni začetni odmerek r-HuEPO se giblje od 50 do 150 IE/kg/teden (navadno 4000 – 8000 IE/teden). Pri podkožnem dajanju uporabimo odmerke v spodnjem delu tega razpona 2-3-krat tedensko, pri intravenski uporabi pa v zgornjem delu razpona (navadno 6000 IE/teden) 3-krat tedensko. V zadnjem času raziskave navajajo, da za doseg ciljnega hemoglobina zadošča zgolj ena aplikacija na teden. V primeru, ko izpolnimo vse pogoje zdravljenja, je porast koncentracije hemoglobina premo sorazmeren odmerku r-HuEPO (3, 4).

Vrednost hemoglobina je treba tekom zdravljenja redno nadzorovati - v začetni fazi vsaka 1-2 tedna, dokler nista dosežena ustaljena koncentracija hemoglobina in ustaljen odmerek r-HuEPO. Cilj je povečati koncentracijo hemoglobina za **10 do 20 g/l na mesec**. S tem se izognemo porastu krvnega tlaka, ki je še posebej problematičen pri bolnikih z arterijsko

hipertenzijo. Ko dosežemo ciljno koncentracijo hemoglobina in preidemo v fazo vzdrževanja, je treba spremljati koncentracijo vsake 4-6 tednov. Če je porast hemoglobina prepočasen ($Hb < 7 \text{ g/l}$), povečamo odmerek za 50 % in obratno, v primeru da je porast hemoglobina prevelik ($Hb > 25 \text{ g/l}$ na mesec) ali če je presežena ciljna koncentracija hemoglobina je treba tedenski odmerek r-HuEPO zmanjšati za 25-50 % (3, 23).

Stroški, povezani z vzdrževanjem hemoglobina v fizioloških mejah, so signifikantno večji kot stroški delne poprave anemije. Poročajo o 30 do 300 % večji porabi r-HuEPO (26).

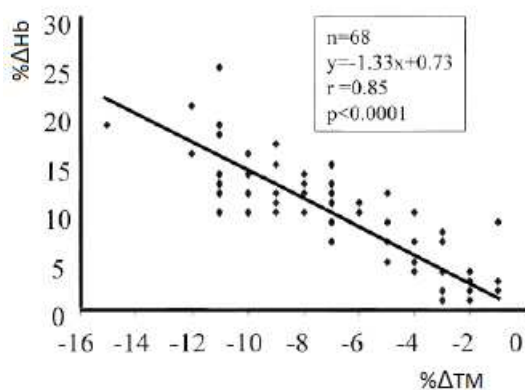
Med vzroki za neustrezen odgovor na zdravljenje oziroma za odpornost na r-HuEPO sta najpomembnejša premajhen odmerek zdravila in absolutno ali funkcionalno pomanjkanje železa. Ostala stanja, ki lahko zmanjšajo učinkovitost zdravljenja in jih je treba odpraviti, so izguba krvi, sekundarni hiperparatiroidizem, zastrupitev z aluminijem, hemoglobinopatije, pomanjkanje folata ali vitamina B12, multipli mielom, druga maligna obolenja, podhranjenost, hemoliza, nekatera zdravila (ACE inhibitorji, antagonist receptorjev AT2), neučinkovita dializa in kronične okužbe (3, 23). Vsi ti dejavniki močno povečajo porabo r-HuEPO (26).

1.5.4 OPTIMIZACIJA ZDRAVLJENJA

Pri zdravljenju hemodializnih bolnikov je trenutno ustaljena klinična praksa vzdrževanja koncentracije hemoglobina od 110 do 120 g/l, kar je nižje od normalnih vrednosti hemoglobina. Med stroko se zato zastavljajo vprašanja: Ali je ta interval prenizek? Ali je preveč ozek (29)? Kar nekaj raziskav je izpostavilo težavnost **individualnega vzdrževanja ozkega intervala hemoglobina** zaradi neizogibnih laboratorijskih in kliničnih variabilnosti in variabilnosti, ki so posledica različnih odzivov zdravljenja (32).

Kot drugo se pojavlja zaskrbljenost glede **neželenih učinkov**, ki se pojavljajo, ko dosežemo višje vrednosti hemoglobina. Ti lahko nastanejo bodisi neposredno (hemodinamski ali reološki efekti), bodisi posredno (večji odmerek r-HuEPO, večje potrebe po intravenskem železu) (32). Kljub pričakovanjem nobena raziskava ni uspela dokazati kakšnih bistveno večjih kliničnih koristi z doseganjem visokih vrednosti hemoglobina v primerjavi z delno popravo anemije, razen nekoliko izboljšane kakovosti življenja. Nekatere od teh raziskav pa so pokazale trend k večjemu tveganju za nastanek srčno-žilnih dogodkov (35).

Nenazadnje pa je vprašljiva uporaba **predializnih vzorcev krvi** (32). Smernice za zdravljenje ledvične anemije, ki nam dajejo priporočila, kdaj začeti z zdravljenjem anemije in kakšne ciljne vrednosti hemoglobina ali hematokrita naj vzdržujemo, so osnovane na **predializni** vrednosti hemoglobina (pre-Hb). Te vrednosti so primerne za oceno začetka zdravljenja, ne pa za oceno vzdrževanja, ko so bolniki že izpostavljeni hemodializi in s tem spremembami vrednosti hemoglobina. Zaradi ultrafiltracije med hemodializo koncentracija hemoglobina pri hemodializnih bolnikih ni stabilna, ampak niha. Z ultrafiltracijo povzročena hemokonzentracija povzroči, da koncentracija hemoglobina po hemodializi naraste (36). Porast hemoglobina se giblje od 10 do 30 g/l, lahko tudi več, odvisno od ultrafiltracije. Posledično lahko bolnik z normalno predializno vrednostjo hemoglobina doseže nevarno visoko **podializno** vrednost, še posebej če je ultrafiltracija pri njemu obsežnejša (32). Nekaj raziskav se je že v preteklosti dotaknilo te problematike. Med drugim tudi Movilli et al. leta 2002, katerih zaključek je bil, da je podializni hemoglobin (post-Hb) signifikantno višji od predializnega in je zato pri zdravljenju bolnikov z r-HuEPO potrebna previdnost, saj imajo ti bolniki dejansko višje vrednosti hemoglobina. Poleg tega so dokazali, da je povezava med koncentracijo hemoglobina in izgubo telesne mase zaradi ultrafiltracije linearna (Slika 12) (36).

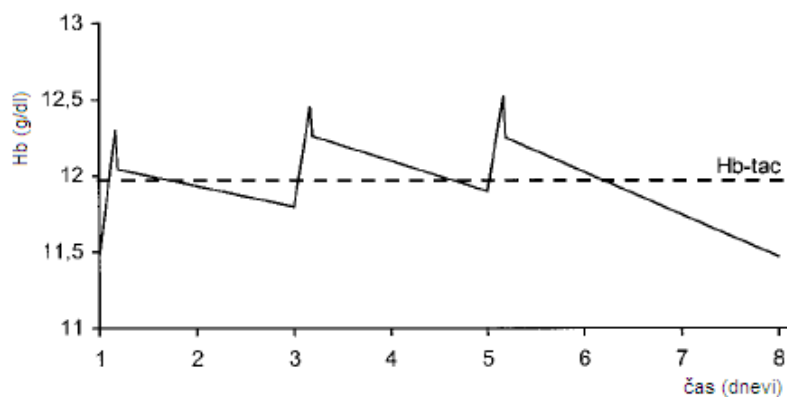


Slika 12: Povezava med intradializno spremembo hemoglobina (Hb) in telesne mase (TM) (povzeto po 36).

Pomembnosti nihanja hemoglobina in s tem odmerjanja rekombinantnega eritropoetina so se zavedali tudi Krisper et al. Ti so leta 2003 ovrednotili razlike v koncentraciji hemoglobina pri dializnih bolnikih in razvili formulo za izračun **povprečne vrednosti hemoglobina** – *time averaged concentration of haemoglobin (Hb-tac)*, ki naj bi po

njihovem mnenju odražala »pravo« vrednost hemoglobina (Slika 13). Iz vrednosti pre-Hb, post-Hb in hemoglobina 30 minut po hemodializi so s pomočjo linearne regresije generirali formulo za izračun Hb-tac (37).

$$Hb - tac = (0,5 \times pre - Hb) + (0,38 \times post - Hb) + 1,28$$

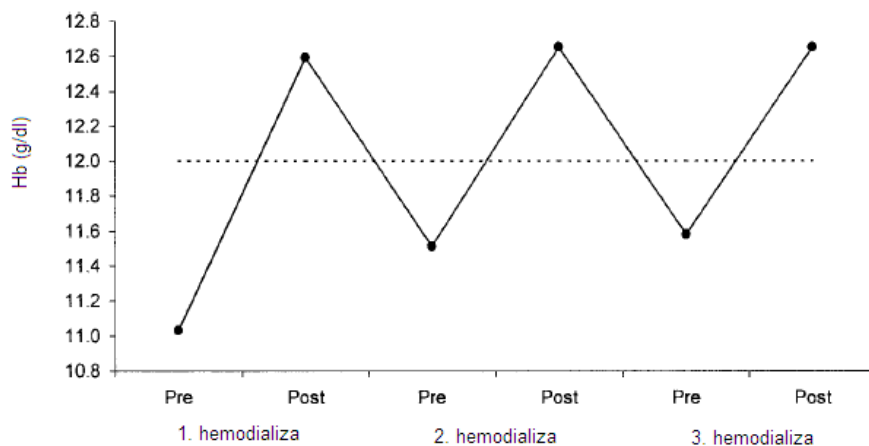


Slika 13: Povprečna koncentracija hemoglobina kot funkcija časa (Hb-tac) (povzeto po 37).

V raziskavo so vključili tudi pojav podializnega odskoka (**rebounda**), do katerega pride po hemodializi zaradi premika ekstravaskularne tekočine v intravaskularni prostor. Gonilno silo tega pojava predstavlja gradient onkotskega in hidrostatskega tlaka preko žilne stene z namenom ohranjanja krvnega tlaka in perfuzije tkiv po ultrafiltraciji. Vrednost hemoglobina tako naglo pade, kar je opazno tudi na grafu, čez čas pa se ponovno vzpostavi ravnotežje (37). Ta padec je zelo pomemben, saj se tako izognemo visokim podializnim vrednostim hemoglobina, ki so povezane z večjo incidenco trombotičnih dogodkov (16). V tej raziskavi so ovrednotenje tega pojava zelo poenostavili, saj so predpostavili, da je padec linearen. Pri tem so opozorili, da najnovejši podatki kažejo, da ta padec hemoglobina pravzaprav ni linearen, ampak da mu sledi počasno vzpostavljanje ravnotežja v prvih 24 urah in je potem takem dejanska povprečna vrednost hemoglobina (Hb-tac) višja od Hb-tac, izračunanega po njihovem modelu (37).

Krisper et al. so se sklicevali na raziskavo iz leta 2002, kjer so Bellizzi et al. poleg proučevanja podializnega rebounda izpostavili problem, da smernice ne specificirajo, vrednost katerega predializnega hemoglobina v tednu naj se upošteva. Njihova raziskava predlaga, da je najbolj primeren vzorec pred drugo in tretjo tedensko hemodializo, med tem ko je vrednost hemoglobina pred prvo tedensko hemodializo prenizka in tako ne

odraža pravega stanja hemoglobina in ni primerni kazalec, na podlagi katerega bi odmerjali r-HuEPO (Slika 14) (38).



Slika 14: Sprememba koncentracije hemoglobina skozi tri zaporedne hemodialize v enem tednu (povzeto po 38).

V drugem delu raziskave pa so se posvetili še pojavu odskoka po končani hemodializi. Z več in bolj pogosto odvzetimi vzorci so pokazali, da padec vrednosti hemoglobina res ni linearen, kot so predvidevali Krisper et al., niso pa uspeli pokazati, ali koncentracija hemoglobina stagnira, ali se celo malo poviša in nato pade (38).

V raziskavi iz leta 2010 Rangel et al. predlagajo novo strategijo zdravljenja, in sicer da bi se upoštevalo kar podializno vrednost hemoglobina, ko bolniki niso več hipervolemični in so te vrednosti tako bolj zanesljive (39).

Najnovejše raziskave na tem področju, ki proučujejo variabilnost hemoglobina in posledično odmerjanje r-HuEPO, zanima predvsem, kako bolniki prenašajo višje vrednosti hemoglobina.

2 NAMEN DELA

Pomembno je, da dobro poznamo variabilnost koncentracije hemoglobina pri hemodializnih bolnikih, ki se zdravijo z rekombinantnim humanim eritropoetinom (r-HuEPO), saj je njihovo zdravljenje ciljano na vzdrževanje ozkega intervala vrednosti hemoglobina od 110 do 120 g/l.

Več raziskav navaja, da so višje vrednosti hemoglobina povezane z boljšimi izidi (glede kakovosti življenja, fizične aktivnosti, funkcije možganov in srca) ter z zmanjšano hospitalizacijo. Po drugi strani pa se pojavljajo pomisleki glede morebitnih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo pri višjih vrednostih hemoglobina, kot na primer razvoj ali poslabšanje hipertenzije in trombotični zapleti. Skrb je še toliko večja, saj so srčno-žilne bolezni najpogostejši vzrok smrti dializnih bolnikov.

Problem se pojavi, ker so smernice za zdravljenje ledvične anemije zelo toge in ne upoštevajo variabilnosti hemoglobina med postopkom hemodialize in variabilnosti med samimi bolniki. Kot največji problem vidimo, da priporočajo, da se kot referenčni vzorec za začetek in oceno zdravljenja v klinični praksi uporablja predializni hemoglobin, ki pa je precej nižji od realnega fiziološkega hemoglobina, ki ga imajo bolniki na hemodializi. Vzrok za to je proces odvzema odvečne tekočine oziroma ultrafiltracija, ki povzroči hemokonzentracijo in s tem dvig hemoglobina. Posledično so ti bolniki, ki se sočasno zdravijo z r-HuEPO, v nevarnosti, da dosežejo previsoke vrednosti hemoglobina. Ob tem lahko izpostavimo tudi nepotrebno povečano porabo r-HuEPO. Poleg tega pa je problematično to, da so smernice enake za vse bolnike, čeprav imajo bolniki znotraj različnih skupin različne vrednosti hemoglobina.

Te problematike se je dotaknilo zelo malo raziskav in mnogo vidikov je še nedorečenih. Namen naše raziskave je, da bolj podrobno ocenimo nihanje koncentracije hemoglobina pri bolnikih na hemodializi, pogledamo različne skupine bolnikov in prikažemo alternativno možnost izračuna povprečne vrednosti hemoglobina ter tako pokažemo, da je ta višja od trenutno v klinični praksi ustaljene predializne vrednosti. Poleg tega bomo ovrednotili

število trombocitov med postopkom hemodialize, saj lahko povišano število trombocitov predstavlja dodaten dejavnik tveganja za nastop srčno-žilnih dogodkov.

S tem raziskovalnim delom bomo doprinesli k boljšemu poznavanju nihanja koncentracije hemoglobina pri hemodializnih bolnikih z namenom čim bolj učinkovitega in racionalnega zdravljenja teh.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 KLINIČNO OKOLJE

Raziskavo smo izvedli v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani na Kliničnem oddelku za nefrologijo - Center za hemodializo. V raziskavo so vključeni hemodializni bolniki, ki so bili maja 2011 vključeni v pregled rednih mesečnih izvidov.

3.2 IZBIRA BOLNIKOV

Bolnike smo izbrali naključno. Edini kriterij za izbor bolnikov je bilo nadomestno hemodializno zdravljenje. Bolnikom smo predstavili našo raziskavo in če so bili pripravljeni sodelovati, so podpisali soglasje. Tako smo pridobili 98 bolnikov na hemodializnem zdravljenju.

Pri izvedbi raziskovalne naloge smo se držali načel Helsinško–tokijske deklaracije in Zakona o varovanju osebnih podatkov. Raziskavo je odobrila državna Komisija za medicinsko etiko.

3.3 PRIDOBLJENI PODATKI

Podatke smo pridobili z dodatnimi odvzemi krvi in iz dokumentacije bolnikov, tako iz zdravstvenih kartonov kot iz računalniške baze.

3.3.1 NAČINI PRIDOBIVANJA PODATKOV

98 bolnikom, ki so pristali in podpisali soglasje za sodelovanje v raziskavi, smo maja 2011 ob rednem mesečnem odvzemu in pregledu krvi dodatno naredili še dva hemograma. V okviru rednega odvzema je bila bolnikom kri odvzeta pred prvo hemodializo v tednu, dodatno pa smo odvzeli vzorec krvi takoj po hemodializi in pred naslednjo (drugo v tednu).

Tako smo dobili vrednosti hemoglobina in hematokrita:

- pred prvo tedensko hemodializo,
- po prvi tedenski hemodializi in
- pred drugo tedensko hemodializo.

Prav tako smo iz dokumentacije bolnikov zbrali nam relevantne podatke rednih laboratorijskih preiskav in klinične podatke, vezane na postopek hemodialize. Naknadno smo v dodatno pridobljenih hemogramih poiskali še podatke o številu trombocitov in levkocitov.

3.3.2 NABOR PODATKOV

V nabor podatkov smo vključili:

- ime in priimek,
- starost in spol,
- trajanje nadomestnega zdravljenja s hemodializo,
- osnovna ledvična bolezen,
- prisotnost sladkorne bolezni,
- suha telesna masa, telesna masa pred hemodializo, telesna masa po HD, telesna masa pred naslednjo HD,
- celotna ultrafiltracija,
- koncentracija hemoglobina pred HD, po HD, pred naslednjo HD,
- vrednost hematokrita pred HD, po HD, pred naslednjo HD,
- število trombocitov in levkocitov pred HD, po HD, pred naslednjo HD,
- trajanje izbrane hemodialize (prve v tednu),
- serumska vrednost železa (S-Fe),
- celokupna vezavna kapaciteta seruma za železo (S-TIBC),
- odmerjanje r-HuEPO,
- odmerjanje intravenskega železa.

3.4 STATISTIČNA ANALIZA PODATKOV

Vsaki numerični spremenljivki smo izračunali aritmetično srednjo vrednost, standardni odklon in razpon. Za primerjanje povprečij odvisnih vzorcev smo uporabili dvostranski parni Studentov t-test. Za testiranje razlik med povprečji dveh neodvisnih vzorcev pa smo uporabili neparni Studentov t-test. Za statistično pomembne smo smatrali vrednosti $p < 0,05$ (40, 41).

Podatke smo statistično obdelali s pomočjo programa MS Excel 2003 in SPSS Statistics 17,0.

3.5 OCENA NIHANJA KONCENTRACIJE HEMOGLOBINA

3.5.1 DINAMIKA KONCENTRACIJE HEMOGLOBINA

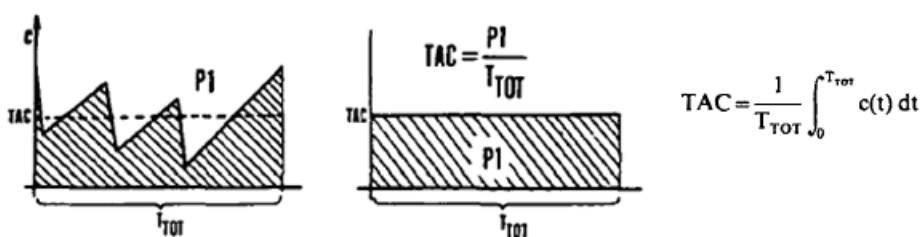
Nihanje koncentracije hemoglobina smo ovrednotili tekom intradializnega in interdializnega obdobja. Osnovno vrednost hemoglobina, ki je danes uporabljena v klinični praksi, predstavlja koncentracija hemoglobina pred prvo tedensko hemodializo (predializna koncentracija hemoglobina). Koncentracija hemoglobina se nato med postopkom hemodialize zaradi odvzema odvečne tekočine poveča. Ta dvig hemoglobina smo izračunali in izrazili z odstotki s pomočjo podializne koncentracije hemoglobina, ki smo jo dobili z odvzemom krvi takoj po končani hemodializi. Za oceno dinamike koncentracije hemoglobina med dvema zaporednima hemodializama (interdializno obdobje) smo potrebovali še koncentracijo hemoglobina pred začetkom naslednje hemodialize (drugo tedensko). Zaporedni predializni koncentraciji hemoglobina smo primerjali in uporabili za nadaljnji izračun povprečne koncentracije hemoglobina.

3.5.2 IZRAČUN POVPREČNE KONCENTRACIJE HEMOGLOBINA

Ker bolnikom na hemodializi vrednost hemoglobina vseskozi niha, smo želeli prikazati neko srednjo oziroma povprečno koncentracijo hemoglobina, ki so ji bolniki izpostavljeni tekom zdravljenja, in tako pokazati, da je ta vrednost hemoglobina precej višja od predializne.

Izhodišče za izračun povprečne koncentracije hemoglobina skozi čas (Hb-tac) nam je predstavljala analogija hemoglobina s sečnino. Tudi kinetika sečnine ni linearna in tudi pri sečnini pride do podializnega odskoka. Eden izmed matematičnih izračunov, ki kaže učinkovitost hemodialize za odstranjevanje sečnine, je povprečna koncentracija sečnine (TAC) (3). Ta metoda je sicer opuščena, princip te, ki je prikazan na spodnji sliki (Slika 15), pa lahko prenesemo na primer hemoglobina.

Povprečno koncentracijo hemoglobina smo tako določili s površino pod krivuljo koncentracije v daljšem časovnem obdobju (trapezna metoda). Za izračun smo potrebovali vrednost hemoglobina pred prvo hemodializo, po njej, vrednost hemoglobina pred drugo hemodializo in trajanje prve dialize. Med prvo in drugo hemodializo je preteklo 48 ur. Za razliko od izračuna Hb-tac po predlogu raziskave Krisper et al. (37), smo zanemarili pojav rebounda. To opravičujemo z analogijo s sečnino, kjer rebounda pri izračunu TAC prav tako niso upoštevali (43), in z dognanji raziskav, ki so bolj podrobno raziskovale ta pojav in poročajo o počasnem vzpostavljanju ravnotežja (38).



Slika 15: Grafični prikaz povprečne koncentracije sečnine (TAC) in s tem podlaga za naš izračun povprečne vrednosti hemoglobina (Hb-tac) (povzeto po 43).

4 REZULTATI

4.1 PODATKI, PRIDOBLENI IZ DOKUMENTACIJE BOLNIKOV IN Z DODATNIMI ODVZEMI KRVI

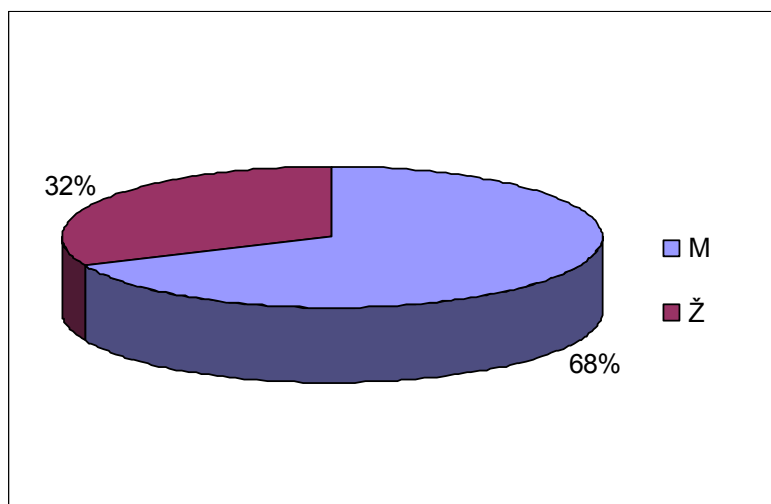
Obravnavali smo 98 uremičnih bolnikov na nadomestnem zdravljenju s hemodializo.

4.1.1 OSNOVNI PODATKI IZ DOKUMENTACIJE

Povprečna starost bolnikov, vključenih v raziskavo, je bila $60,3 \pm 13,7$ let. Od 98 bolnikov je bilo 67 moških in 31 žensk (Slika 16). Preko podatka o prvi hemodializi smo izračunali trajanje nadomestnega zdravljenja. Bolniki se v povprečju zdravijo s hemodializo $8,0 \pm 8,2$ let, pri čemer je razpon zelo velik, od enega meseca pa do več desetletij (Preglednica V).

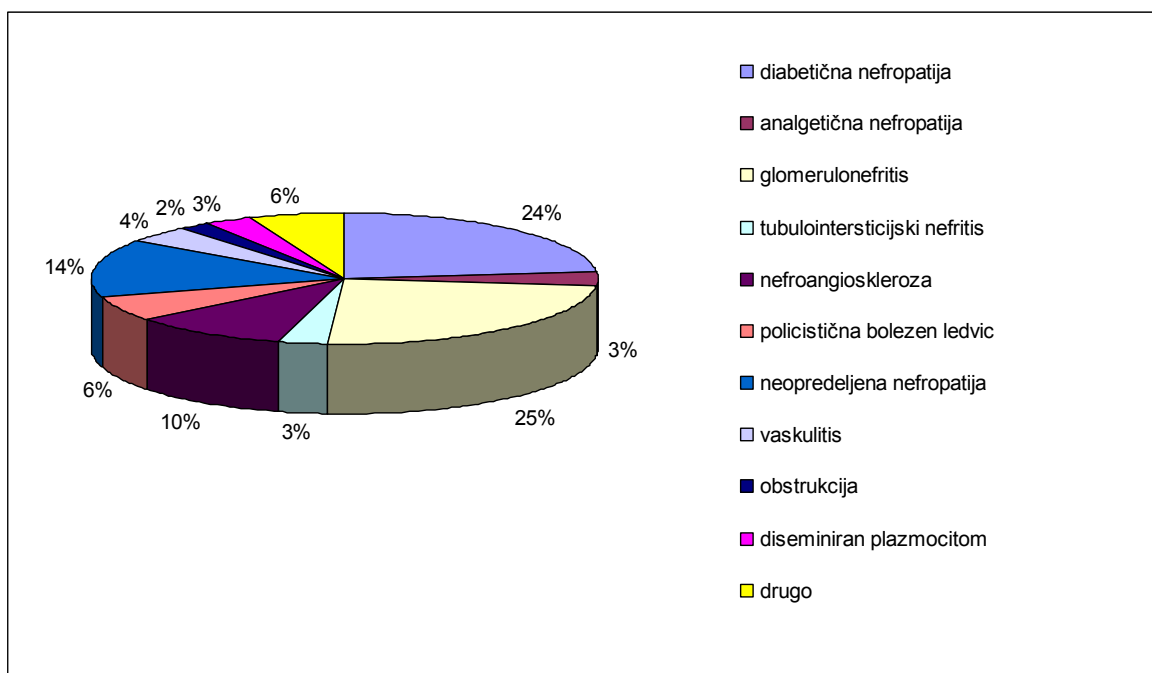
Preglednica V: Starost in dolžina hemodializnega (HD) zdravljenja bolnikov, vključenih v raziskavo.

	Povprečje	Standardni odklon	Razpon
Starost (leta)	60,3	13,7	25 – 84
Zdravljenje s HD (leta)	8,0	8,2	0,1 – 38,3



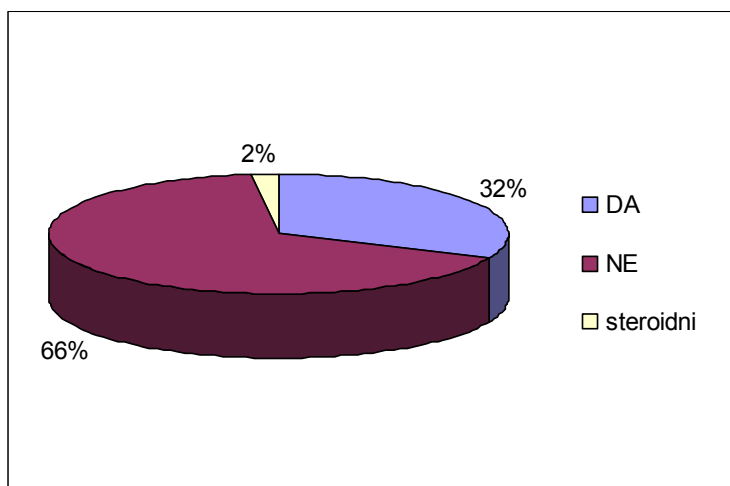
Slika 16: Sestava bolnikov glede na spol.

Vzroki za končno ledvično odpoved in s tem začetek hemodializnega zdravljenja so kot osnovne ledvične bolezni predstavljeni v spodnjem grafičnem prikazu (Slika 17). Najpogostejši vzroki so glomerulonefritis (n = 25), diabetična nefropatija (n = 24) in neopredeljena nefropatija (n = 14).



Slika 17: Osnovne ledvične bolezni.

Preverili smo tudi prisotnost sladkorne bolezni, ki je zelo pomemben dejavnik pri razvoju končne ledvične odpovedi. 31 bolnikov ima diagnosticirano sladkorno bolezen, od tega 29 (93,5 %) sladkorno bolezen tipa 2 in 2 bolnika (6,5 %) sladkorno bolezen tipa 1. Pri 65-ih bolnikih sladkorna bolezen ni prisotna, 2 bolnika pa imata prehodno steroidno obliko sladkorne bolezni (Slika 18).



Slika 18: Prisotnost sladkorne bolezni.

Prisotnost sladkorne bolezni smo pogledali ločeno kot komorbidnost (32 %) in kot osnovno bolezen (diabetična nefropatija) za razvoj končne ledvične odpovedi (24 %).

4.1.2 KLINIČNI PODATKI, VEZANI NA POSTOPEK HEMODIALIZE

S parametri suha telesna masa (TM), telesna masa pred hemodializo, telesna masa po njej in telesna masa pred naslednjo hemodializo smo želeli ovrednotiti tekočinsko ravnovesje in s tem hidratacijo bolnikov. Suha telesna masa je definirana kot najnižja telesna masa, pri kateri bolnik še ne razvije simptomov hipotenzije. Na podlagi izgube telesne mase med hemodializo smo izračunali celotno ultrafiltracijo (UF) vsakega posameznega bolnika. Tako smo dobili podatek, koliko kilogramov odvečne vode jim je bilo odvzetih med hemodializo. Zabeležili smo tudi trajanje dotične hemodialize.

Celotno UF smo izračunali po naslednji enačbi:

$$\boxed{\text{celotnaUF} = TM(\text{predHD}) - TM(\text{poHD})}$$

Preglednica VI: Sprememba telesne mase med intradializnim in interdializnim obdobjem, ultrafiltracija (UF) in trajanje HD.

	Povprečje	Standardni odklon	Razpon
Suha TM (kg)*	70,0	15,7	40,5 – 136,0

TM pred HD (kg)	74,4	16,3	43,0 – 142,1
TM po HD (kg)	71,5	15,9	40,9 – 136,4
TM pred nasl. HD (kg)	73,9	16,2	42,6 – 140,8
Celotna UF (kg)	2,9	1,1	0,7 – 6,6
Trajanje HD (ure)	4,8	1,2	4,0 – 9,0

* Vrednosti suhe TM bolnikov so v dokumentaciji lahko zapisane tudi v obliki intervala, tako da smo za lažji izračun vzeli povprečne vrednosti

4.1.3 PODATKI VEZANI NA OCENO ŽELEZA

Status železa pri bolnikih smo določili tako, da smo v dokumentaciji bolnikov poiskali vrednosti serumskega železa (S-Fe) in vrednosti celokupne vezavne kapacitete seruma za železo (S-TIBC). Iz teh dveh vrednosti smo izračunali nasičenost transferina z železom (TSAT), ki se v klinični praksi uporablja kot eden izmed hematoloških kazalcev ocene stanja železa (Preglednica VII).

Nasičenost transferina smo izračunali po naslednji enačbi:

$$TSAT[\%] = \frac{S - Fe[\mu\text{mol}/l]}{S - TIBC[\mu\text{mol}/l]} \times 100$$

Preglednica VII: Ocena železa s serumsko koncentracijo železa (S-Fe), celokupno vezavno kapaciteto seruma za železo (S-TIBC) in z izračunom nasičenosti transferina (TSAT).

	Povprečje	Standardni odklon	Razpon
S-Fe (μmol/l)	10,2	3,8	2,3 – 29,7
S-TIBC (μmol/l)	41,0	6,4	27,1 – 67,3
TSAT (%)	25,4	10,0	4,1 – 79,4

Glede na referenčne vrednosti TSAT (Preglednica IV), vidimo, da z našo povprečno vrednostjo 25,4 % presežemo najnižjo mejno vrednost, ki jo določajo smernice (≥ 20 %).

4.1.4 OCENA GIBANJA HEMOGLOBINA IN HEMATOKRITA

Glavnino naše raziskave predstavlja ocena vrednosti hemoglobina (Hb) in hematokrita (Ht) med obdobjem od začetka prve do začetka druge tedenske hemodialize, saj sta osnovna kazalca za diagnozo in zdravljenje ledvične anemije. Te vrednosti smo pridobili z odvzemi krvi pred hemodializo, po hemodializi in pred naslednjo hemodializo (Preglednica VIII in Preglednica IX).

Preglednica VIII: Vrednosti hemoglobina (Hb) med intradializnim in interdializnim obdobjem.

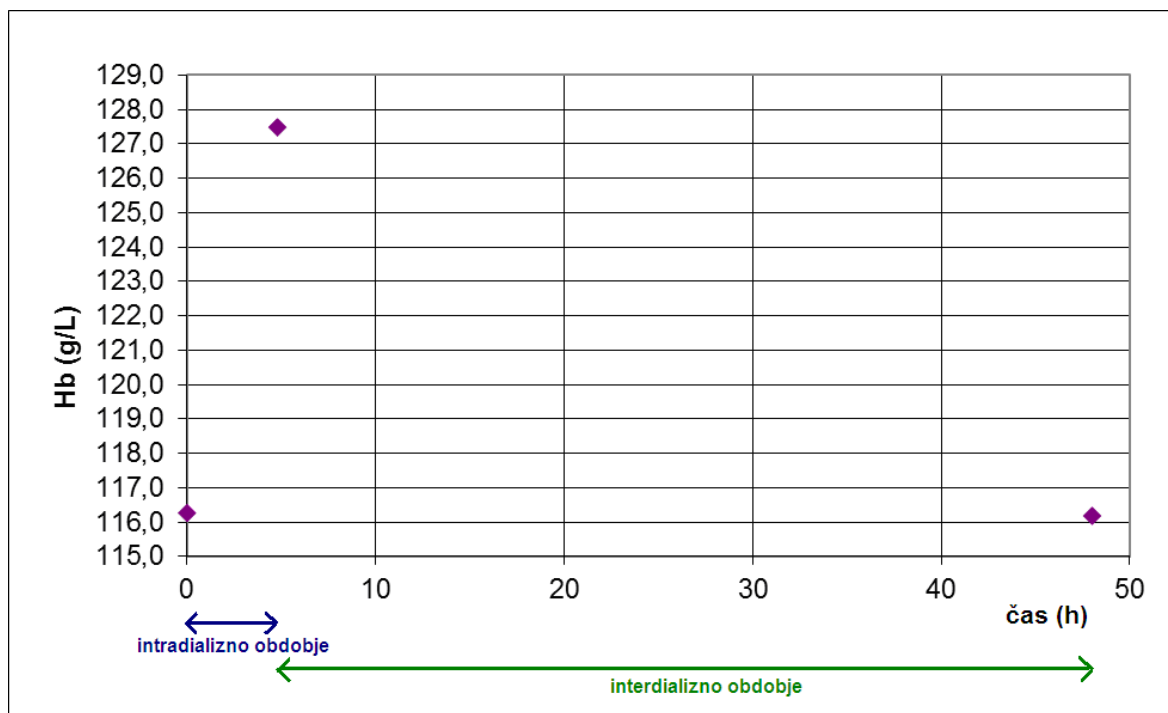
	Povprečje	Standardni odklon	Razpon
Hb pred HD (g/l)	116,3	13,7	82,0 – 147,0
Hb po HD (g/l)	127,5	17,2	81,0 – 170,0
Hb pred nasl. HD (g/l)	116,2	13,0	75,0 – 142,0

Preglednica IX: Vrednosti hematokrita (Ht) med intradializnim in interdializnim obdobjem.

	Povprečje	Standardni odklon	Razpon
Ht pred HD (%)	34,6	4,2	22,4 – 45,4
Ht po HD (%)	37,7	5,2	25,0 – 49,3
Ht pred nasl. HD (%)	34,9	4,1	22,0 – 43,9

V nadaljevanju smo uporabljali predvsem vrednosti hemoglobina, saj več raziskav navaja, da je variabilnost pri hemoglobinu manjša kot pri hematokritu (32).

Boljšo predstavitev spreminjanja koncentracije hemoglobina med hemodializo (**intradializno obdobje**) in v času od končane HD pa do začetka naslednje HD (**interdializno obdobje**) prikazuje graf (Slika 19).



Slika 19: Spreminjanje koncentracije hemoglobina (Hb) med intradializnim in interdializnim obdobjem.

Povprečni porast hemoglobina med hemodializo znaša 11,2 g/l, kar je glede na predializno vrednost 9,6 %.

4.1.5 OCENA ŠTEVILA TROMBOCITOV IN LEVKOCITOV

Iz dobljenih hemogramov pred hemodializo, po njej in pred naslednjo smo si pogledali še kinetiko oziroma število trombocitov (Preglednica X) in levkocitov (Preglednica XI).

Preglednica X: Število trombocitov (Trc) med intradializnim in interdializnim obdobjem.

	Povprečje	Standardni odklon	Razpon
Trc pred HD ($\times 10^9/l$)	199,9	60,4	85,0 - 367,0
Trc po HD ($\times 10^9/l$)	205,8	61,1	80,0 – 383,0
Trc pred nasl. HD ($\times 10^9/l$)	201,9	59,4	87,0 – 369,0

Število trombocitov je v povprečju znotraj intervala referenčne vrednosti ($140\text{--}340 \times 10^9/l$). Med postopkom hemodialize se število trombocitov poveča.

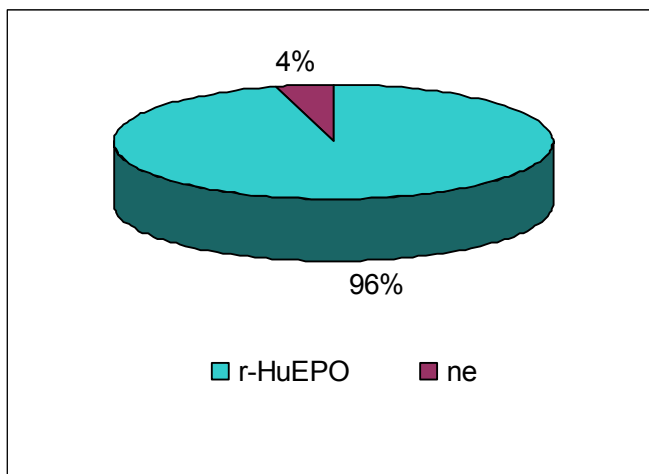
Preglednica XI: Število levkocitov (Lkci) med intradializnim in interdializnim obdobjem.

	Povprečje	Standardni odklon	Razpon
Lkci pred HD ($\times 10^9/l$)	7,3	2,3	2,7 – 15,4
Lkci po HD ($\times 10^9/l$)	6,6	2,2	2,1 – 13,5
Lkci pred nasl HD ($\times 10^9/l$)	6,9	2,0	2,9 – 14,3

Tudi povprečno število levkocitov je v okviru referenčne vrednosti ($4,0-10,0 \times 10^9/l$). Po hemodializi je število levkocitov nižje kot pred začetkom.

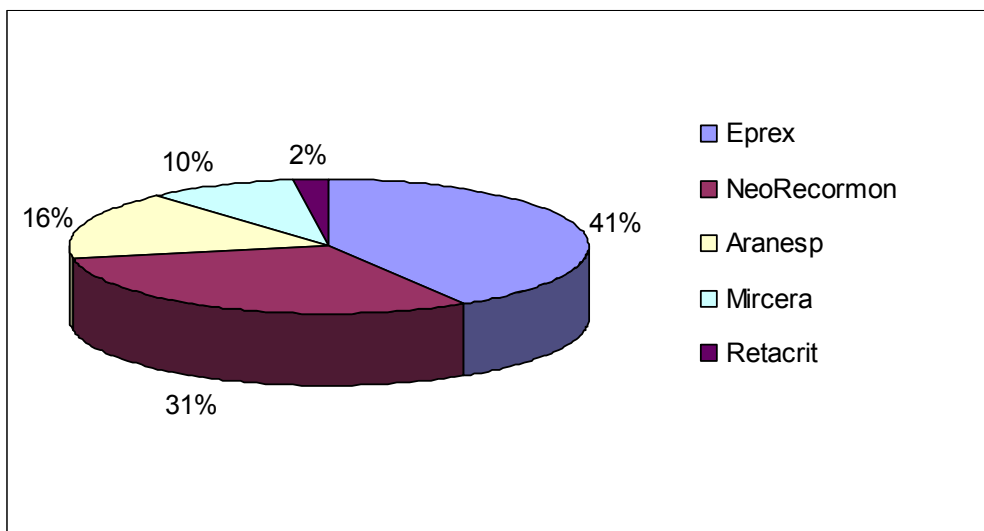
4.1.6 PODATKI O TERAPIJI BOLNIKOV

Od 98 uremičnih bolnikov jih je v času raziskave 94 prejelo r-HuEPO. Zdravilo se jim aplicira intravensko ob koncu hemodialize.



Slika 20: Delež bolnikov, ki se zdravi z rekombinantnim humanim eritropoetinom (r-HuEPO).

Naslednja grafična predstavitev (Slika 21) prikazuje zdravljenje z r-HuEPO, glede na vrsto rekombinantnega eritropoetina. Ti so podrobneje predstavljeni v tabeli (Preglednica XII).



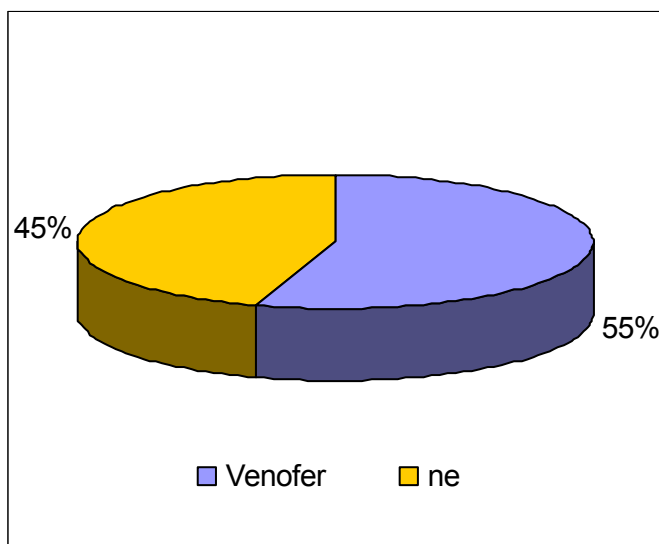
Slika 21: Delež bolnikov, ki prejema r-HuEPO, glede na vrsto tega.

Preglednica XII: Uporabljeni r-HuEPO glede na lastniško ime, zdravilno učinkovino in vrsto (20, 44).

Lastniško ime	Zdravilna učinkovina	Vrsta
Epex®	epoetin alfa	1. generacija
NeoRecormon®	epoetin beta	1. generacija
Aranesp®	darbepoetin alfa	2. generacija
Mircera®	metoksipolietilenglikol epoetin beta	3. generacija
Retacrit®	epoetin zeta	1. generacija*

* Podobno biološko zdravilo (PBZ)

Pogledali smo si tudi zdravljenje s pripravki, ki vsebujejo železo. 54 bolnikov intravensko prejema železov(III) oksid saharat - Venofer® (Slika 22).



Slika 22: Delež bolnikov, ki se zdravi z intravenskim železom.

4.2 POVPREČNA KONCENTRACIJA HEMOGLOBINA

Za izračun povprečne koncentracije hemoglobina skozi čas, ki jo v nadaljevanju imenujemo **Hb-tac** (angl. *haemoglobin time-averaged concentration*), smo uporabili trapezno metodo (Slika 15).

$$TAC = \int_{t=0}^{t=\infty} c(t) \times dt$$

Za naš primer:

$$Hb-tac = \frac{1}{t_{tot}} \times \left(\left(\frac{c(preHb_1) + c(postHb)}{2} \times t_d \right) + \left(\frac{c(postHb) + c(preHb_2)}{2} \times t_i \right) \right)$$

$$Hb-tac = \frac{1}{2880} \times \left(\left(\frac{116,3 + 127,5}{2} \times 285,2 \right) + \left(\frac{127,5 + 116,2}{2} \times (2880 - 285,2) \right) \right)$$

pri čemer je:

Hb- tac ... povprečna koncentracija hemoglobina skozi čas [g/l]

t_{tot} ... skupen čas od začetka HD pa do začetka naslednje [min]

t_d ... čas ene HD (intradializno obdobje) [min]

t_i ... čas od konca HD do začetka naslednje (interdializno obdobje) [min]

$$t_{tot} = t_d + t_i$$

c (preHb₁) ... koncentracija Hb pred HD [g/l]

c (postHb₂) ... koncentracija Hb po HD [g/l]

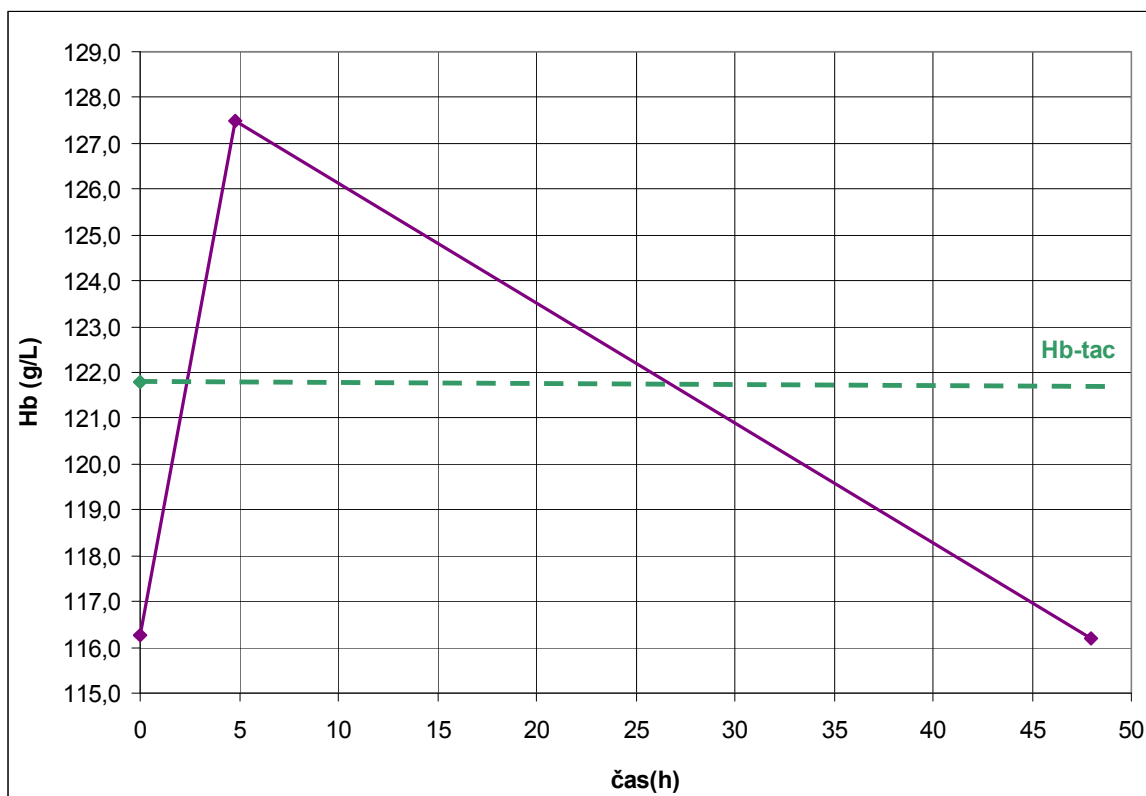
c (pre Hb₂) ... koncentracija Hb pred naslednjo HD [g/l]

Izračunana vrednost je prikazana v tabeli (Preglednica XIII) in na grafu (Slika 23).

Preglednica XIII: Izračunana povprečna koncentracija hemoglobina (Hb-tac).

	Povprečje	Standardni odklon	Razpon
Hb-tac (g/l)	121,8	14,7	78,3 – 156,4

Povprečna koncentracija hemoglobina (Hb-tac) je za 5,5 g/l višja od predializne (pre-Hb).



Slika 23: Spreminjanje koncentracije hemoglobina (Hb) med intradializnim in interdializnim obdobjem z vrisano izračunano vrednostjo povprečne koncentracije hemoglobina (Hb-tac).

4.3 STATISTIČNA ANALIZA PODATKOV

4.3.1 VARIABILNOST HEMOGLOBINA MED HEMODIALIZO

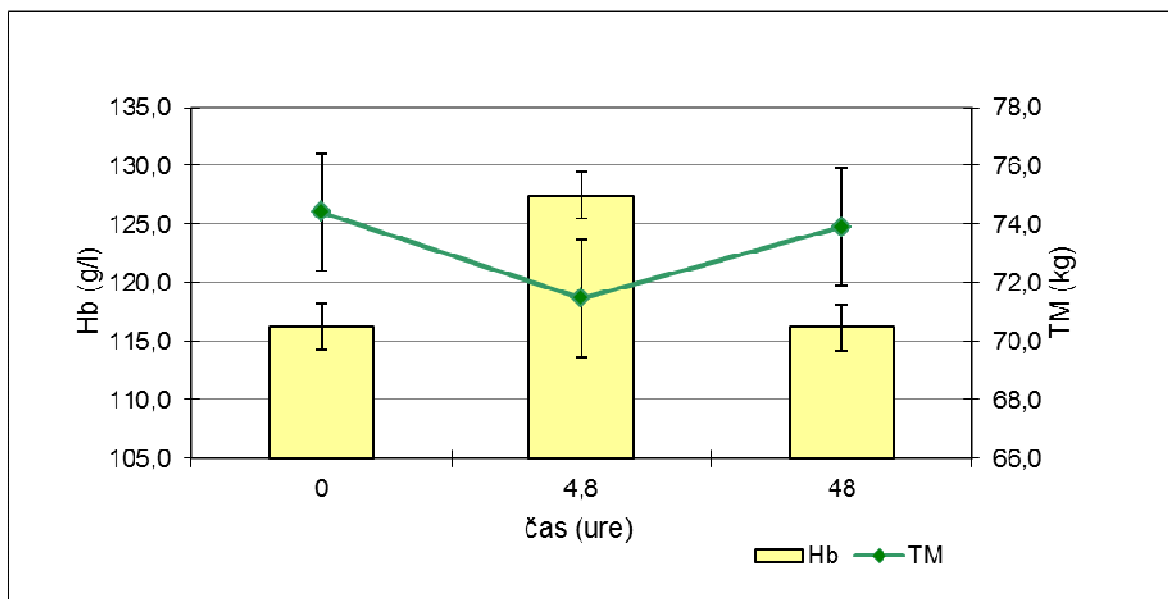
Najprej smo z dvostranskim Studentovim t-testom za odvisna vzorca preverili, ali je podializni hemoglobin (post-Hb) statistično značilno višji od predializnega hemoglobina (pre-Hb). P-vrednost je manjša od 0,0001, razlika je značilna. Z istim testom smo preverili še razliko med pre-Hb in izračunanim povprečnim hemoglobinom (Hb-tac). Tudi tu je razlika statistično značilna ($p < 0,0001$). Razlika med dvema predializnima vzorcema pri zaporednih dializah (pred prvo in drugo tedensko hemodializo) ni statistično značilna ($p = 0,890$).

Poleg vrednosti hemoglobina smo primerjali tudi vrednosti telesne mase. Telesna masa pred hemodializo je signifikantno višja kot telesna masa po hemodializi ($p < 0,0001$) in telesni masi pred prvo in drugo hemodializo sta signifikantno različni ($p < 0,0001$).

Preglednica XIV: Primerjanje povprečij odvisnih vzorcev (Hb = hemoglobin, TM = telesna masa, HD = hemodializa).

	Povprečje 1		Povprečje 2	P-vrednost
Hb pred HD (g/l)	116,3	Hb po HD (g/l)	127,5	< 0,0001
Hb pred HD (g/l)	116,3	Hb-tac (g/l)	121,8	< 0,0001
Hb pred HD (g/l)	116,3	Hb pred nasl. HD (g/l)	116,2	0,890
TM pred HD (kg)	74,4	TM po HD (kg)	71,5	< 0,0001
TM pred HD (kg)	74,4	TM pred nasl. HD (kg)	73,9	< 0,0001

Povezava med hemodializnim nihanjem hemoglobina in nihanjem telesne mase bolnikov je prikazana na naslednjem grafu (Slika 24).



Slika 24: Spreminjanje koncentracije hemoglobina (Hb) in telesne mase (TM) v intradializnem in interdializnem obdobju.

Pri vseh dosedanjih izračunih in statistični analizi smo upoštevali podatke vseh 98 bolnikov, vključenih v raziskavo. Med njimi pa je bilo tudi nekaj takšnih, pri katerih zaradi različnih vzrokov koncentracija hemoglobina po hemodializi sploh ni narasla oziroma je celo padla. To je povsem v nasprotju s samim postopkom hemodialize oziroma ultrafiltracije in kaže na dodatne vzroke povečini nestabilnih bolnikov. Zaradi tega smo se odločili, da v dodatni analizi teh **devet bolnikov** (9,2 %), pri katerih je koncentracija hemoglobina po hemodializi ostala ista ali je celo padla izključimo in tako dobimo še bolj pravilno oceno nihanja hemoglobina.

Vrednosti hemoglobina teh devetih bolnikov in vzroki za izključitev so predstavljeni v naslednji tabeli (Preglednica XV).

Preglednica XV: Vrednosti hemoglobina (Hb), ultrafiltracije (UF) pri bolnikih, ki smo jih izključili ter morebitni vzroki, zaradi katerih ni prišlo do podializnega porasta Hb.

	Hb pred HD (g/l)	Hb po HD (g/l)	Hb pred nasl. HD (g/l)	UF (kg)	Vzrok
1	114	108	109	1,9	Krvavitev iz fistulnih vbodov po

					hemodializi
2	132	132	123	4,0	Hipervolemija, periferni edemi
3	130	126	128	3,3	Neurejen krvni tlak, potrebno znižati suho telesno maso
4	122	118	118	3,1	Dolga hemodializa (9 ur)
5	126	121	108	2,4	Nizek TSAT (13,5%)
6	82	81	75	2,0	Nizek TSAT (11,0%), šele en mesec na hemodializi
7	117	115	107	3,0	Dolga hemodializa (8,5 ur)
8	113	111	113	3,2	Ni konkretnega vzroka
9	119	119	121	3,1	Nizek TSAT (16,6%)
povprečje	117,2	114,6	111,3	2,9	
Hb-tac (g/l)	113,3				

Za ostalih 89 bolnikov smo ponovno izračunali povprečje vrednosti hemoglobina med hemodializo in ultrafiltracijo. Prav tako smo izračunali povprečno vrednost hemoglobina. Te vrednosti, ki bolj točno odsevajo stanje in problematiko hemodializnega zdravljenja, so prikazane v naslednji tabeli (Preglednica XVI).

Preglednica XVI: Vrednosti hemoglobina (Hb) in ultrafiltracije (UF) med intradializnim in interdializnim obdobjem ter izračunana povprečna vrednost hemoglobina (Hb-tac) 89 bolnikov (izključitev devetih bolnikov).

	Povprečje	Standardni odklon	Razpon
Hb pred HD (g/l)	116,2	13,6	82,0 – 147,0
Hb po HD (g/l)	128,8	17,0	89,0 – 170,0
Hb pred nasl. HD (g/l)	116,7	12,7	82,0 – 142,0
UF (kg)	2,9	1,1	0,7 – 6,6
Hb-tac (g/l)	122,7	14,5	86,0 – 156,4

Vidimo, da sta predializni koncentraciji hemoglobina približno enaki, podializni hemoglobin pa je pri tej analizi, kjer smo izključili bolnike, katerih intradializna kinetika ni

sledila predvidenemu trendu, višji za 1,3 g/l. Porast hemoglobina med hemodializo znaša 12,6 g/l (10,8 %). Izračunani Hb-tac je posledično prav tako višji (za 0,9 g/l). Razlika je tudi v predializnih vrednostih hemoglobina med prvo in drugo hemodializo. Opazimo, da je Hb pred prvo tedensko dializo za 0,5 g/l nižji od Hb pred drugo hemodializo, med tem ko pri obravnavi vseh 98 bolnikov razlike ne opazimo oziroma je Hb pred prvo hemodializo celo malenkost višji kot pred drugo. Ultrafiltraciji sta pri obeh skupinah enaki (2,9 kg).

4.3.2 VARIABILNOST HEMOGLOBINA MED BOLNIKI

Poleg variabilnosti hemoglobina zaradi samega postopka hemodialize nas je zanimalo, kako se vrednosti hemoglobina spreminjajo pri različnih skupinah bolnikov. Osredotočili smo se na našo izračunano povprečno vrednost hemoglobina (Hb-tac) in na predializni hemoglobin (pre-Hb), ki je sedaj v uporabi za oceno zdravljenja z r-HuEPO. Zanimalo nas je, ali so pomembnejše razlike med različnimi skupinami bolnikov glede na starost, spol, dolžino nadomestnega hemodializnega zdravljenja, prisotnost sladkorne bolezni, suho telesno maso, celotno ultrafiltracijo, trajanje HD in glede na nasičenost transferina. V ta namen smo izvedli dvostranski Studentov t-test za neodvisne vzorce (Preglednica XVII).

Preglednica XVII: Razlike v vrednosti predializnega (pre-Hb) in izračunanega povprečnega hemoglobina (Hb-tac) med različnimi skupinami bolnikov. Izračunana p-vrednost kaže statistično značilnost.

Dejavniki	Kriterij	pre-Hb (g/l)	Hb – tac (g/l)
STAROST	≥ 60 let	114,4	119,5
	< 60 let	117,8	123,8
P-vrednost		0,215	0,142

Starejši bolniki (več kot 60 let) imajo nižje vrednosti hemoglobina. Pri povprečni vrednosti hemoglobina je razlika še bolj očitna.

Dejavniki	Kriterij	pre Hb (g/l)	Hb – tac (g/l)
SPOL	moški	117,7	123,2
	ženske	113,1	118,9
P-vrednost		0,119	0,181

Moški dosežejo višje vrednosti hemoglobina kot ženske.

ZDRAVLJENJE S HD	≥ 8 let	116,4	123,0
	< 8 let	116,2	121,1
P-vrednost		0,950	0,551

Glede na dolžino hemodializnega zdravljenja (več ali manj kot povprečje 8 let) ni bistvene razlike v koncentraciji hemoglobina. Razlika je malo bolj očitna pri povprečni vrednosti hemoglobina. Ta je višji pri bolnikih, ki se dlje časa zdravijo s hemodializo.

SLADKORNA BOLEZEN	da	119,6	123,5
	ne	114,6	121,0
P-vrednost		0,082	0,435

Bolniki s sladkorno boleznijo imajo precej višje vrednosti hemoglobina, razlika je večja pri predializni vrednosti hemoglobina.

SUHA TELESNA MASA	≥ 70 kg	118,4	123,9
	< 70 kg	114,1	119,8
P-vrednost		0,125	0,162

Glede na povprečno suho telesno maso (70 kg) dosežejo težji bolniki višje vrednosti hemoglobina.

CELOTNA UF	≥ 3 kg	117,0	123,6
	< 3 kg	115,5	120,2
P-vrednost		0,592	0,253

Koncentracija hemoglobina je pri bolnikih z večjo ultrafiltracijo po pričakovanjih višja.

dejavniki	kriterij	pre Hb (g/l)	Hb – tac (g/l)
TRAJANJE HD	≥ 5 ur	121,5	128,5
	< 5 ur	114,3	119,3
P-vrednost		0,018	0,005

Bolniki, katerih hemodializa traja več kot 5 ur, imajo statistično značilno višje vrednosti hemoglobina kot bolniki na krajši hemodializi.

TSAT	≥ 20%	117,0	122,8
	< 20%	114,5	119,4
P-vrednost		0,412	0,302

Bolniki, katerih nasičenost transferina (TSAT) presega najnižjo mejno vrednost 20 % in imajo tako urejene zaloge železa, dosežejo višje vrednosti hemoglobina.

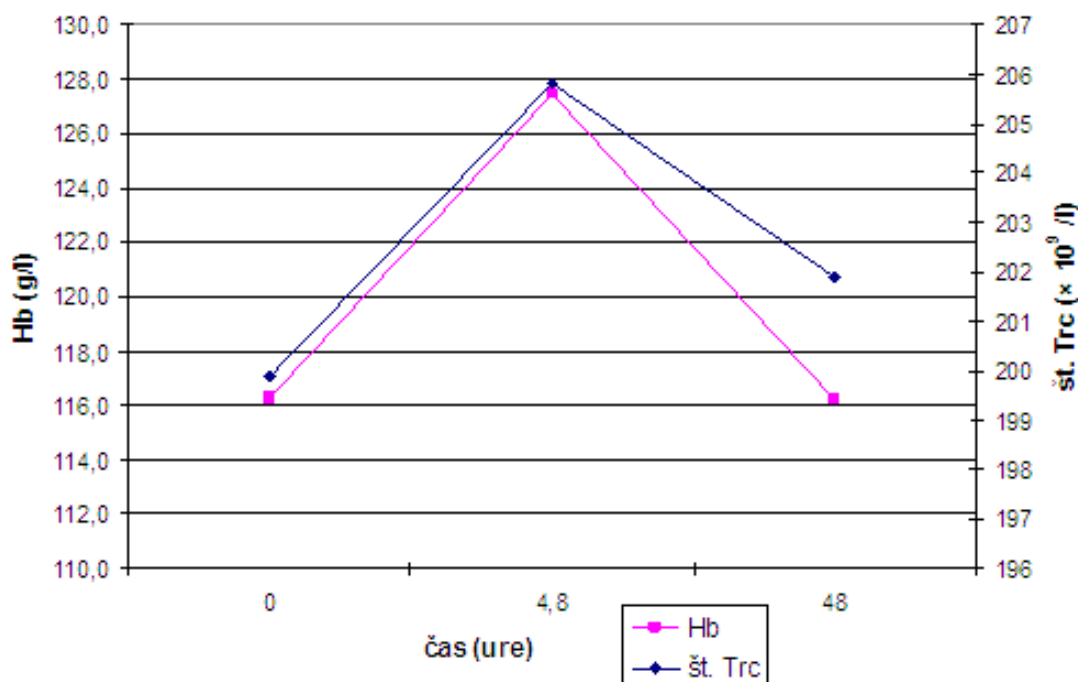
4.3.3 ŠTEVILO TROMBOCITOV KOT DODATEN DEJAVNIK TVEGANJA

Ker lahko število trombocitov in agregacija teh predstavlja dodaten dejavnik tveganja za razvoj srčno-žilnih bolezni, smo ovrednotili tudi spreminjanje števila trombocitov. Podobno kot z ultrafiltracijo povzročena hemokoncentracija povzroči porast hemoglobina, je med hemodializo opazen tudi porast števila trombocitov (Slika 25). Število trombocitov je po hemodializi statistično značilno višje kot pred hemodializo ($p = 0,009$), razlika v številu trombocitov med dvema zaporednima hemodializama ni statistično značilna ($p = 0,266$).

Preglednica XVIII: Primerjanje povprečij odvisnih vzorcev (Trc = število trombocitov, HD = hemodializa).

	Povprečje 1		Povprečje 2	P-vrednost
Trc pred HD ($\times 10^9/l$)	199,9	Trc po HD ($\times 10^9/l$)	205,8	0,009
Trc pred HD ($\times 10^9/l$)	199,9	Trc pred nasl. HD($\times 10^9/l$)	201,9	0,266

Vzpostavljanje števila trombocitov je počasnejše kot pri hemoglobinu in je tako pred naslednjo hemodializo še nekoliko povišano v primerjavi z začetkom prve (Slika 25).



Slika 25: Primerjava nihanja koncentracije hemoglobina (Hb) in števila trombocitov (Trc) med intradializnim in interdializnim obdobjem.

Zanimalo nas je, kakšna je povezava med koncentracijo hemoglobina in številom trombocitov. Predvsem smo želeli videti, ali so razlike med bolniki, katerih povprečna vrednost hemoglobina skozi čas je višja od povprečja (121,8 g/l), in tistimi, katerih Hb-tac je nižji od povprečja. Izvedli smo dvostranski Studentov t-test za neodvisne vzorce (Preglednica XIX).

Preglednica XIX: Število trombocitov (Trc) pred in po hemodializi (HD) glede na povprečno vrednost hemoglobina (Hb-tac). P-vrednost kaže statistično značilnost.

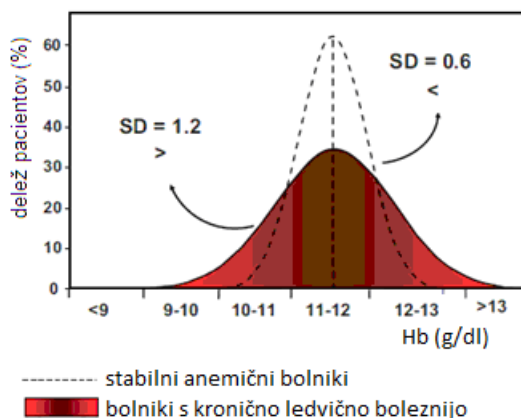
	Kriterij	Trc pred HD ($\times 10^9/l$)	Trc po HD ($\times 10^9/l$)
Hb-tac (g/l)	$\geq 121,8$	182,8	195,3
	$< 121,8$	218,3	217,2
P-vrednost		0,003	0,077

Rezultati kažejo, da je pri bolnikih z višjim hemoglobinom precejšen porast števila trombocitov, vendar pa imajo v osnovi nižje vrednosti kot bolniki z nižjim hemoglobinom.

5 RAZPRAVA

Srčno-žilne bolezni so najpogostejši vzrok smrti bolnikov na hemodializi (8). Znana je povezava med ledvičnimi in srčnimi boleznimi, ki jih še dodatno poslabša ledvična anemija. Velik napredek v zdravljenju anemije predstavlja rekombinantni humani eritropoetin (r-HuEPO), katerega začetki segajo v leto 1989 (45). Ključnega pomena je racionalna uporaba tega zdravila, saj so tako nezdravljena anemija kot doseganje previsokih vrednosti hemoglobina, povezani z večjo pojavnostjo srčno-žilnih dogodkov. Osnovo učinkovitega ter optimiziranega zdravljenja predstavljajo dobro izdelane smernice in predvsem temeljito poznavanje fizioloških pojavov bolnikov.

Zdravljenje ledvične anemije otežuje **variabilnost hemoglobina**, ki je glavni hematološki kazalec za oceno zdravljenja. Vsi hemodializni bolniki kažejo določeno stopnjo variabilnosti (45), ta pa je še toliko bolj pomembna, ker je zdravljenje usmerjeno v vzdrževanje koncentracije hemoglobina med 110 in 120 g/l. Koncentracija hemoglobina med hemodializo narašča in pada. Zasledimo ciklični vzorec, ki pa se med bolniki razlikuje. Raziskava Fishbane et al je pokazala, da se nihanje hemoglobina pojavi pri več kot 90% bolnikov. Oni zaključujejo, da je to nihanje povezano predvsem s spreminjanjem odmerka r-HuEPO, hospitalizacijo in z zdravljenjem z intravenskim železom (46). V naši raziskavi pa smo v ospredje postavili nihanje hemoglobina kot posledico hemodialize. Dokazano je bilo, da pri stabilnih anemičnih bolnikih, ki se ne zdravijo s hemodializo, vrednost hemoglobina niha okoli povprečja s standardnim odklonom manj kot 6 g/l, pri hemodializnih bolnikih pa naj bi bil ta interval precej širši s standardnim odklonom okoli 12 g/l (Slika 26) (22). Na podlagi tega sklepamo, da je ravno postopek hemodialize eden izmed pomembnejših dejavnikov pri nihanju hemoglobina in da bi bilo treba hemodializne bolnike obravnavati ločeno od ostalih bolnikov z ledvično anemijo.



Slika 26: Pri hemodializnih bolnikih s kronično ledvično boleznijo je standardni odklon od srednje vrednosti hemoglobina (Hb) večji kot pri stabilnih anemičnih bolnikih, ki niso na hemodializnem zdravljenju (povzeto po 22).

Iz naših podatkov ne moremo oceniti nihanja skozi daljši čas, imamo pa podatke, s katerimi lahko določimo **variabilnost hemoglobina med hemodializo**. Najprej smo nihanje opredelili s primerjavo predializnega (116,3 g/l) in podializnega hemoglobina (127,5 g/l). Podatki nam kažejo, da je razpršenost hemoglobina med bolniki večja po hemodializi (SD = 17,2 g/l) v primerjavi s hemoglobinom pred hemodializo (SD = 13,7 g/l). Vzrok za to je verjetno v različni ultrafiltraciji in v posledično različno velikem porastu hemoglobina. V naši raziskavi se je hemoglobin dvignil za 11,2 g/l ($p < 0,0001$). Če upoštevamo izključitev devetih bolnikov, pa celo za 12,6 g/l. Porast hemoglobina je odvisen od ultrafiltracije. Iz podatkov smo izračunali, da je predializna telesna masa bolnikov 74,4 kg, podializna pa 71,5 kg ($p < 0,0001$). Razliko predstavlja odvzeta tekočina oziroma ultrafiltracija, ki znaša 2,9 kg. Iz grafa (Slika 24) je lepo razvidno, da se koncentracija hemoglobina med hemodializo dvigne, medtem ko telesna masa pade. Movilli et al. so v raziskavi pokazali, da je ta povezava linearna (36), po naših podatkih pa linearnost ni tako izrazita. Suha telesna masa, ki predstavlja vrednost, ki jo želimo doseči z ultrafiltracijo, znaša 70,0 kg. Sklepamo lahko, da ultrafiltracija ni bila prevelika oziroma, da je telesna masa po hemodializi (71,5 kg) večja od empirične suhe telesne mase. Bolniki tako niso bili v večjem tveganju za nastanek intradializne hipotenzije.

Zaradi značilnega porasta hemoglobina med hemodializo in spusta po njej smo želeli določiti **povprečno vrednost hemoglobina**, ki so ji bolniki izpostavljeni skozi čas, in pokazati, da je ta vrednost precej višja od trenutno uporabljene predializne. Metoda temelji na izračunu površine pod krivuljo. Naša izračunana povprečna vrednost hemoglobina (Hb-tac) znaša 121,8 g/l in je statistično značilno višja od predializne ($p < 0,0001$). Če upoštevamo izključitev bolnikov, je ta vrednost hemoglobina še višja (122,7 g/l). Opazimo, da je vrednost Hb-tac višja od ciljnega intervala 110-120 g/l, kar pomeni, da sam postopek hemodialize pomembno vpliva na dvig hemoglobina ter da dejanska koncentracija hemoglobina pri bolnikih presega ciljne vrednosti. Zaradi višjih vrednosti bi bila zato potrebna večja previdnost pri odmerjanju r-HuEPO, s katerim še dodatno zvišujemo koncentracijo hemoglobina. Na podlagi naših rezultatov menimo, da bi bil smiseln prenos določanja povprečne vrednosti hemoglobina v klinično prakso. Čeprav bi bila potrebna dva dodatna odvzema krvi, bolnikov ne bi dodatno obremenjevali, saj je pri njih dostop do žilnega sistema olajšan. Tudi iz finančnega in časovnega vidika ne bi smelo biti večjih težav, glede na to, da se redni pregledi krvi in določanje hemoglobina izvajajo le enkrat mesečno. Če poleg tega upoštevamo še stroške, povezane z neželenimi učinki, ki so posledica neracionalnega zdravljenja, in po predvidevanju večjo porabo r-HuEPO, je določanje Hb-tac še toliko bolj upravičeno tudi iz ekonomskega stališča. Želimo si, da bi naša metoda določanja Hb-tac predstavljala izhodišče in orodje za nadaljnje raziskave, predvsem v smeri proučevanja kliničnih izidov.

Iz naših podatkov lahko ocenimo tudi razlike med dvema zaporednima hemodializama - prvo tedensko in drugo tedensko. Razlika med njima je v trajanju interdializnega obdobja in s tem povezanim pridobivanjem telesne mase. Pred prvo tedensko hemodializo je daljše interdializno obdobje (sobota in nedelja) in tako več časa za polnjenje plazme kot pred drugo hemodializo, zato bi pričakovali nižje vrednosti hemoglobina. Naši rezultati ne kažejo bistvene razlike pred prvo (116,3 g/l) in pred drugo (116, 2 g/l) hemodializo ($p = 0,890$). Opazna pa je statistično značilna razlika ($p < 0,0001$) v telesni masi bolnikov. Pred prvo hemodializo je ta 74,4, pred drugo pa 73,9, kar je v skladu s predpostavko o daljšem interdializnem obdobju, očitno pa nima pomembnejšega vpliva na koncentracijo hemoglobina. V primeru da upoštevamo izključitev devetih bolnikov, pa lahko opazimo

manjšo razliko, in sicer je koncentracija hemoglobina pred prvo hemodializo nekoliko manjša (116,2 g/l) kot pred drugo (116,7 g/l). V nasprotju z raziskavo Bellizzi et al. (38), ocenjujemo, da dan hemodialize v tednu (oziroma prva, druga ali tretja) ne igra pomembnejše vloge glede spreminjanja koncentracije hemoglobina in nam tako ne predstavlja podlage za večjo optimizacijo zdravljenja.

Kot že omenjeno, smo v dopolnilni analizi izključili devet bolnikov, pri katerih ni bilo opaziti pričakovanega porasta hemoglobina po hemodializi. Namen tega je bil, da odstranimo ostale dejavnike in vzroke (Preglednica XV) in tako dobimo realnejšo sliko kinetike hemoglobina med hemodializo. Pri nekaterih bolnikih smo vzrok našli v njihovih zdravstvenih kartonih (krvavitve, hipervolemija), pri drugih pa smo na podlagi pridobljenih podatkov sklepali na vzrok (dolga hemodializa, nizek TSAT). Tako smo pri dveh bolnikih ugotovili, da je njuna hemodializa daljša (8,5 in 9 ur), kar lahko pomeni, da po ultrafiltraciji pride do ponovnega vzpostavljanja ravnotežja in tako do premika tekočine iz ekstravaskularnega v intravaskularni prostor. Posledično porast hemoglobina med hemodializo ni opazen. Pri analizi podatkov ugotovimo, da sta to bolnika z najdaljšima hemodializama v našem vzorcu. Nizko nasičenje transferina (TSAT) kaže na pomanjkanje železa in s tem na neizpolnjevanje pogojev za uspešno zdravljenje. Opazimo lahko, da pri teh devetih bolnikih vrednost hemoglobina v treh zaporednih meritvah večinoma pada. Pred hemodializo je tako vrednost hemoglobina 117,2 g/l, po hemodializi pade na 114,6 g/l in pred naslednjo hemodializo je še nižja – 111,4 g/l. Ni pa opaziti razlike v ultrafiltraciji, ki je enaka kot pri ostalih bolnikih (2,9 kg), čeprav bi pričakovali, da je ravno premajhna ultrafiltracija vzrok, da ne pride do podializnega porasta hemoglobina. Čeprav je bil naš namen sprva zgolj izključitev bolnikov, smo poleg tega prišli tudi do zaključka, da imajo poleg nestabilnih bolnikov (krvavitve, hipervolemija, pomanjkanje železa) drugačno kinetiko hemoglobina tudi bolniki, pri katerih je hemodializa zelo dolga (več kot 8,5 ure). Pri teh bolnikih ultrafiltracija med hemodializo ne povzroči porasta hemoglobina, povprečna vrednost hemoglobina (Hb-tac) pa je za razliko od vseh ostalih bolnikov nižja od predializne vrednosti. Postopek hemodialize nima bistvenega vpliva na nihanje hemoglobina, in zato pri tej skupini bolnikov ni potrebna dodatna previdnost zaradi intradializnega porasta hemoglobina.

Pomemben dejavnik pri zdravljenju ledvične anemije predstavlja tudi **variabilnost hemoglobina med različnimi skupinami hemodializnih bolnikov**, in ne zgolj med samim postopkom hemodialize. Že pri zdravih ljudeh so prisotne razlike v vrednosti hemoglobina, predvsem glede na spol in starost (Slika 11). Obnovljene smernice iz leta 2004 opozarjajo na to problematiko, in priporočajo individualno obravnavo bolnikov, vendar so to zgolj priporočila, in ni še nič točno definirano. Upoštevalo naj bi se spol, starost, narodnost, aktivnost in komorbidnost bolnikov (28). Nas je zanimalo predvsem, katere skupine bolnikov dosežejo višje vrednosti hemoglobina in so tako poleg ostalih dejavnikov (porast hemoglobina med hemodializo zaradi ultrafiltracije, zdravljenje z r-HuEPO in železovimi pripravki) v še večji nevarnosti, da presežejo ciljne vrednosti hemoglobina. Pogledali smo si tako sedaj uporabljene predializne vrednosti hemoglobina, kot našo povprečno vrednost (Hb-tac). Mejne vrednosti so v glavnem postavljene glede na povprečne vrednosti (Preglednica XVII).

Povprečna **starost** hemodializnih bolnikov, sodelujočih v raziskavi, znaša 60,3 leta. Po pričakovanjih starejši bolniki nad 60 let dosežejo nižje vrednosti hemoglobina (114,4 g/l) kot mlajši bolniki (117,8 g/l). Razlika je še malo bolj očitna, če gledamo povprečno vrednost hemoglobina (Hb-tac).

Razlike v vrednosti hemoglobina med spoloma se uporabljajo tudi v klinični praksi, saj so že referenčne vrednosti za zdravo populacijo ločene glede na **spol** in prav tako za postavitev diagnoze ledvične anemije (25). Znano je, da je koncentracija hemoglobina pri moških višja kot pri ženskah (28). Tudi naši rezultati to potrjujejo. V raziskavo smo vključili 68 % moških in 32 % žensk. Moški imajo v povprečju vrednost hemoglobina 117,7 g/l in ženske 113,1 g/l.

Zanimalo nas je tudi, ali so mogoče razlike med bolniki glede na **trajanje hemodializnega zdravljenja**. Naši bolniki se zdravijo s hemodializo v širokem razponu od 1 meseca do 38,3 leta, v povprečju 8 let. Med temi bolniki ni bistvenih razlik v koncentraciji hemoglobina.

Sladkorna bolezen je zelo pomemben dejavnik tako za razvoj končne ledvične odpovedi in s tem za začetek hemodializnega zdravljenja kot komorbidnost. Znano je, da imajo diabetični bolniki drugačno reologijo in viskoznost krvi kot zdravi ljudje, četudi ni prisotna uremija. Vzrok za to je v visoki plazemski koncentraciji fibrinogena in ne-encimski glikozilaciji membran eritrocitov ter plazemskih proteinov. To v kombinaciji z reološkimi spremembami zaradi uremije vodi do deformacije eritrocitov in povečane viskoznosti krvi. Pri večini uremičnih in diabetičnih bolnikov pa najdemo tudi periferne žilne bolezni, ki še dodatno vplivajo na reologijo krvi (28). Zaključimo lahko, da je nevarnost nastanka srčno-žilnih dogodkov pri diabetičnih bolnikih močno povečana in je zato potrebna večja previdnost, da ne dosežemo previsokih vrednosti hemoglobina, ki stanje še poslabšajo. Na to opozarjajo tudi smernice za zdravljenje ledvične anemije, ki priporočajo previdnost pri približevanju vrednosti hemoglobina 120 g/l pri diabetičnih bolnikih, še posebej, če imajo bolniki v času zdravljenja prisotno periferno žilno bolezen (28). Iz podatkov naše raziskave lahko ugotovimo, da je sladkorna bolezen kot osnovni vzrok za končno ledvično odpoved (diabetična nefropatija) prisotna pri 24 % bolnikov. Posebej pa smo pogledali še prisotnost sladkorne bolezni kot komorbidnost. Pri 32 % naših bolnikov je prisotna sladkorna bolezen (pri večini tip 2), kar ustreza prevalenci sladkorne bolezni med bolniki na hemodializi v svetovnem merilu od 20 do 40 % (28). Naši rezultati kažejo, da je vrednost hemoglobina pri sladkornih bolnikih precej višja (119,6 g/l) kot pri tistih, ki je nimajo (114,6 g/l), in se približuje mejni vrednosti 120 g/l. Še bolj zaskrbljujoče pa je, če pogledamo našo povprečno vrednost hemoglobina (Hb-tac), ki je pri sladkornih bolnikih 123,5 g/l, in tako krepko preseže mejno vrednost. Glede na to, da je sladkorna bolezen po naši oceni prisotna pri kar tretjini hemodializnih bolnikov in da ima precejšen vpliv na dvig hemoglobina, bi bila pri tej skupini bolnikov potrebna večja previdnost.

Za oceno razlik v vrednosti hemoglobina glede na **telesno maso** bolnikov smo si pogledali suho telesno maso. Ta je v povprečju 70 kg. Iz podatkov smo ugotovili, da težji bolniki (suha telesna masa nad 70 kg) dosežejo višje vrednosti hemoglobina (118,4 g/l) kot bolniki z nižjo telesno maso (114,1 g/l). Če gledamo povprečno vrednost hemoglobina (Hb-tac), je vrednost hemoglobina pri težjih bolnikih še višja (123,9 g/l). Večje telesne mase ne moremo neposredno povezati z debelostjo, saj ni nujno, da so težji ljudje tudi debeli. Za

bolj točno analizo bi potrebovali še podatek o višini bolnikov, da bi lahko izračunali indeks telesne mase (ITM). Lahko pa obrnemo in rečemo, da imajo debeli ljudje v večini večjo telesno maso in po naših rezultatih tako višje vrednosti hemoglobina. Glede na to, da je debelost že tako močno povezana s srčno-žilnimi boleznimi, je dejstvo, da imajo težji bolniki višji hemoglobin, še bolj zaskrbljujoče. Podobno kot pri diabetičnih bolnikih, bi bila tudi pri težjih bolnikih zaželena večja previdnost pri zdravljenju z r-HuEPO.

Za porast hemoglobina med hemodializo je odgovorna **ultrafiltracija**. Ta predstavlja količino odvzete tekočine, ki pri naših bolnikih znaša 2,9 kg. Pričakovali bi, da bodo razlike v vrednosti hemoglobina med bolniki z majhno in veliko ultrafiltracijo precej večje, kot smo jih dejansko dobili. Tako imajo bolniki z ultrafiltracijo, večjo ali enako 3 kg vrednost hemoglobina 117,0 g/l, bolniki z ultrafiltracijo, manjšo od 3 kg, pa 115,5 g/l. Zaključimo lahko, da ultrafiltracija povzroči dvig hemoglobina, ne predstavlja pa pglavitnega dejavnika za doseganje visokih vrednosti hemoglobina.

Večina bolnikov se dializira od 4 do 5 ur, v povprečju 4,8 ure. Ugotovili smo, da pri bolnikih na zelo dolgi hemodializi (okoli 9 ur) ni intradializnega porasta hemoglobina, ampak ta celo pade. Poleg tega nas je zanimalo, ali so kakšne razlike v vrednosti hemoglobina pri bolnikih, katerih hemodializa traja več kot 5 ur, in pri tistih, katerih hemodializa je krajša od 5 ur. Rezultati kažejo statistično značilno razliko. Vrednost hemoglobina pri daljši hemodializi je precej višja (121,5 g/l) kot pri krajši (114,3 g/l) oziroma če gledamo povprečno vrednost hemoglobina - 128,5 g/l in 119,3 g/l. Ker je razlika pri bolnikih z različno **dolžino hemodialize** tako velika, bi bilo smiselno, da bi obstajale ločene smernice za zdravljenje teh dveh skupin bolnikov. Pomembno pa je upoštevati, da to ne velja za zelo dolge hemodialize (okoli 9 ur), kjer pride do ponovnega vzpostavljanja tekočinskega ravnotežja.

Ustrezne zaloge železa so bistvene za uspešno zdravljenje ledvične anemije. Za oceno **stanja železa** smo mi uporabili hematološki kazalec nasičenost transferina (TSAT). Bolniki v raziskavi imajo v povprečju TSAT 25,4 %, kar preseže ciljno vrednost (≥ 20 %). Za bolj natančno oceno stanja železa bi bilo treba pogledati še serumski feritin, ki kaže

zaloge železa. Bolniki s pomanjkanjem železa prejemajo intravenski železov pripravek. Teh bolnikov je 55 %. Pri bolnikih, katerih TSAT presega 20%, je vrednost hemoglobina višja (117,0 g/l) kot pri bolnikih s TSAT, nižjim od 20 % (114,5 g/l). Ti rezultati so pričakovani, saj je za uspešno eritropoezo in doseganje ciljnih vrednosti hemoglobina potrebna zadostna količina železa. Več kot je na razpolago železa, višje koncentracije hemoglobina lahko dosežemo.

Najvišje vrednosti hemoglobina in nevarno preseganje meje 120 g/l (glede na bolnikov Hb-tac) smo tako našli pri bolnikih, mlajših od 60 let, moškega spola, z večjo telesno maso, s prisotno sladkorno boleznijo, večjo ultrafiltracijo od 3 kg, z višjim TSAT, in pri bolnikih, katerih hemodializa je daljša od 5 ur. Slednji bolniki dosežejo najvišje vrednosti hemoglobina izmed vseh skupin (Hb-tac = 128,5 g/l). Na podlagi tega priporočamo posebno previdnost pri navedenih skupinah bolnikov in ločeno obravnavo bolnikov z daljšo hemodializo.

O **hemokoncentraciji**, ki se pojavi med postopkom hemodialize, je zelo malo napisanega. Pred začetkom raziskave smo predvidevali, da je z ultrafiltracijo povzročena hemokoncentracija odgovorna za porast števila eritrocitov in s tem hemoglobina. Eritrociti predstavljajo večinski delež krvnih celic in se tako njihova koncentracija ob odvzemu tekočinskega dela močno poveča. Nasprotno pa kinetika trombocitov med hemodializo ni dobro poznana. Večina raziskav se je osredotočila le na aktivacijo trombocitov, do katere pride zaradi stika krvi z membrano dializatorja. Literatura navaja, da naj bi se ravno zaradi vezave trombocitov na membrano, med hemodializo **število trombocitov** zmanjšalo (18). Nas je zanimalo predvsem, ali je tudi pri trombocitih izražena hemokoncentracija, kljub temu da predstavljajo zelo majhen delež krvnih celic. Povečano število trombocitov in njihova aktivacija med hemodializo lahko v kombinaciji s povečanim številom eritrocitov in s posledičnim sproščanje ADP, ki poveča agregabilnost trombocitov, predstavlja dodaten dejavnik tveganja za nastanek trombotičnih zapletov (18). Z namenom, da bi preverili vpliv hemokoncentracije na trombocite, smo se odločili za dodatno raziskavo, v kateri smo na podlagi hemogramov ovrednotili spreminjanje števila trombocitov med hemodializo. Podializno število trombocitov ($205,8 \times 10^9 /l$) je statistično značilno višje od

predializnega ($199,9 \times 10^9 /l$) in pred naslednjo hemodializo ostane še nekoliko povišano ($201,9 \times 10^9 /l$). Ker je pri nekaterih bolnikih prišlo do opaznega porasta števila trombocitov, pri drugih pa smo opazili tudi padec, smo v nadaljevanju pogledali, ali obstajajo razlike med bolniki s hemoglobinom, višjim od povprečnega Hb-tac, in med tistimi z nižjim od Hb-tac. Naši podatki kažejo, da je ravno pri bolnikih z višjim Hb-tac ($\geq 121,8 \text{ g/l}$) precejšna razlika v številu trombocitov pred ($182,8 \times 10^9/l$) in po ($195,3 \times 10^9/l$) hemodializi, med tem ko pri bolnikih z nižjim Hb-tac ni bistvene razlike oziroma je celo opazen rahel padec števila trombocitov. Zanimivo pa je, da so navkljub precejšnemu porastu števila trombocitov med hemodializo vrednosti pri bolnikih z višjim Hb-tac še vseeno nižje kot pri celotnem vzorcu oziroma tudi kot pri bolnikih z nižjim Hb-tac. Na podlagi naših rezultatov lahko zaključimo, da hemokoncentracija med hemodializo vpliva tudi na porast števila trombocitov. Porast je opazen predvsem pri bolnikih z višjimi vrednostmi hemoglobina, ki so že tako bolj izpostavljeni srčno-žilnim zapletom, zato intradializni porast trombocitov lahko predstavlja pomemben dejavnik tveganja.

V skladu z navedbami literature in raziskav smo tudi v naši raziskavi ugotovili intradializni padec **števila levkocitov**. Zaradi večje kompleksnosti in ne tako močne povezave s koncentracijo hemoglobina kot pri trombocitih nas bolj podrobna analiza levkocitov ni zanimala. Zanimivi pa so izsledki raziskave Gawaz et al. o intradializni agregaciji trombocitov in interakcijah z drugimi krvnimi celicami. Zaključujejo, da so ravno interakcije med trombociti in levkociti ter posledična tvorba agregatov odgovorni za nastanek hemodializne levkopenije (47). Iz tega lahko sklepamo, da bi lahko tudi levkopenija med hemodializo posredno povečala tveganje za nastanek krvnih strdkov.

Tako nizke kot visoke vrednosti hemoglobina so povezane s srčno-žilnimi dogodki in z večjo umrljivostjo. Raziskava Yang et al. navaja, da že sama variabilnost hemoglobina predstavlja pomemben dejavnik tveganja za nastanek neželenih učinkov (48). Na podlagi naših rezultatov lahko povzamemo, da spodnja meja ciljnega intervala hemoglobina 110–120 g/l in s tem nevarnosti, povezane s premajhno korekcijo anemije, pri naših bolnikih niso problematične. Večji problem predstavljajo nihanje in višje vrednosti hemoglobina. Za kratkoročen porast hemoglobina je odgovorna predvsem ultrafiltracija med

hemodializo, skozi daljši čas pa hemoglobin zvišuje zdravljenje z r-HuEPO ter železom. Znano je, da že sama zvišana koncentracija hemoglobina predstavlja večje tveganje za nastop srčno-žilnih dogodkov. Nevarnost pa je še toliko večja zaradi sopojavnosti ostalih dejavnikov, ki so pogosti pri hemodializnih bolnikih. Velika večina bolnikov ima že pred začetkom hemodializnega zdravljenja prisotne različne oblike srčno-žilnih bolezni in diabetes, stanje pa dodatno poslabšata uremija ter ledvična anemija. Pomembne so tudi hemostatske spremembe med hemodializo, predvsem povečano število trombocitov in njihova pospešena agregacija. Nenazadnje pa so najpogostejši stranski učinki r-HuEPO vezani predvsem na srčno-žilni sistem. Skupek vseh teh dejavnikov bistveno povečuje nevarnost srčno-žilnih zapletov in tako ni presenetljiv podatek, da je življenjska doba hemodializnih bolnikov precej krajša od zdrave populacije (4). V naši raziskavi smo se osredotočili predvsem na izboljšave iz vidika hemodialize in farmakoterapije ledvične anemije, za doseganje čim boljših izidov zdravljenja in za čim bolj učinkovito preprečevanje srčno-žilnih zapletov pa je pomembna celostna obravnava bolnikov.

6 SKLEP

Rezultate diplomske naloge lahko povzamemo z naslednjimi ugotovitvami:

1. Koncentracija hemoglobina je po končani hemodializi zaradi procesa ultrafiltracije statistično značilno višja kot pred začetkom hemodialize. V naši raziskavi je porast 9,6 %.
2. Povprečna vrednost hemoglobina skozi čas, ki prikazuje bolj realno fiziološko vrednost hemoglobina, je statistično značilno višja od predializnega hemoglobina in presega ciljne vrednosti hemoglobina, katere določajo smernice za zdravljenje ledvične anemije.
3. Koncentracija hemoglobina pred dvema zaporednima hemodializama ni statistično različna. Dan hemodialize v tednu ne predstavlja pomembnejšega dejavnika pri nihanju hemoglobina.
4. Pri bolnikih, kjer ni bilo opaziti značilnega porasta koncentracije hemoglobina med hemodializo in pri katerih izračun povprečne koncentracije hemoglobina tako ni potreben, je najpomembnejši vzrok zelo dolga hemodializa (okoli 9 ur), tekom katere pride do ponovne vzpostavitve tekočinskega ravnotežja.
5. Pri večini bolnikov je opaziti izrazito nihanje koncentracije hemoglobina. Nevarne so predvsem višje vrednosti hemoglobina, ki smo jih ugotovili pri mlajših bolnikih, moških, bolnikih z večjo telesno maso, bolnikih z večjo ultrafiltracijo, diabetikih in pri bolnikih z večjo nasičenostjo transferina. Statistično značilno višjo vrednost hemoglobina dosežejo tudi bolniki, katerih hemodializa je daljša od 5 ur, a hkrati krajša od časa, potrebnega za vzpostavitev tekočinskega ravnotežja.

6. Med hemodializo se poleg koncentracije hemoglobina poveča tudi število trombocitov. Porast je bolj izrazit pri bolnikih z višjim hemoglobinom, kar lahko predstavlja dodaten dejavnik tveganja za nastanek srčno-žilnih dogodkov.

Zaključimo lahko, da je pri hemodializnih bolnikih velik problem nihanje koncentracije hemoglobina in predvsem doseganje previsokih vrednosti. Ta problem bi lahko zmanjšali z določanjem povprečne vrednosti hemoglobina in odmerjanjem r-HuEPO na podlagi te vrednosti. Poleg tega vidimo rešitev v bolj prilagodljivih in individualno zastavljenih smernicah, saj je variabilnost hemoglobina med bolniki precejšnja.

7 VIRI IN LITERATURA

- 1 Guyton AC, Hall JE: **Textbook of Medical Physiology**, 11th Edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2006: 404-408.
- 2 Ribarič S: **Temelji patološke fiziologije**, Kronična ledvična bolezen, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo, Littera Picta, Ljubljana, 2009: 193-198.
- 3 Ponikvar R, Buturović-Ponikvar J: **Dializno zdravljenje**, Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center, Ljubljana, 2004: 13-96, 245-254.
- 4 Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D: **Interna medicina**, 3. izdaja, Littera picta, Ljubljana, 2005: 1061-1090 , 1173, 1208.
- 5 <http://www.kidney.org/kidneydisease/ckd/index.cfm>
- 6 Ribarič S: **Seminarji iz patološke fiziologije**, Akutno popuščanje ledvic, 1. izdaja, Littera picta, Ljubljana, 2008: 92.
- 7 Lewington A, Kanagasundaram S: **Clinical practice guidelines, Acute kidney injury**, 5th Edition, UK Renal Association, United Kingdom, 2011.
- 8 Buturović-Ponikvar J: **Slovenian Renal Replacement Therapy Registry: 2007&2008 Annual Reports**, The Slovenian Society of Nephrology, Ljubljana, 2010: 14-36.
- 9 Knehtl M, Krajnc M: **Vpliv arteriovenske fistule kot žilnega pristopa za hemodializo na prekrvavljenost distalnih struktur-dlani in prstov**. Med Razgl 2004; 43: 203-17.
- 10 The EBPG Expert Group on Haemodialysis: **European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1)**. Nephrol Dial Transplant 2002; 17 (7): 10-11.

- 11 <http://www.medtek.ki.se/medicaldevices/album/Ch%2010%20Artificial%20Organs%20and%20stimulators/slides/F%2010-5%20Haemodialysis.html>
- 12 <http://www.patelhospital.com/Faq2renal%20therapy.aspx>
- 13 Beerenhout CH, Kooman JP, Luik AJ, Jeuken-Mertens SGJ, Van der Sande FM, Leunissen KML: **Optimizing renal replacement therapy – a case for online filtration therapies?** *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (12): 2065-2070.
- 14 Jaeger JQ, Mehta RL: **Assessment of dry weight in hemodialysis: An overview.** *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 392-403.
- 15 Dasselaar JJ, Huisman RM, De Jong PE, Franssen CFM: **Measurement of relative blood volume changes during haemodialysis: merits and limitations.** *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2043-2049.
- 16 Minutolo R, De Nicola L, Bellizzi V, Iodice C, Rubino R, Aucella F, Stallone C, Nappi F, Avella F, Maione E, Conte G, Di Iorio BR: **Intra- and post-dialytic changes of haemoglobin concentrations in non-anaemic haemodialysis patients.** *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2606-2612.
- 17 Rios DRA, Graças Carvalho M, Lwaleed BA, Simões e Silva AC, Gomes Borges KB, Dusse LMS: **Hemostatic changes in patients with end stage renal disease undergoing hemodialysis.** *Clinica Chimica Acta* 2010; 135 – 139.
- 18 Maher JF: **Replacement of renal function by dialysis: a textbook of dialysis**, 3rd Edition, Kluwer Academic Publishers, The Netherlands, 1989: 229-234.
- 19 Kooman J, Basci A, Pizzarelli F, Canaud B, Haage P, Fouque D, Konner K, Martin-Malo A, Pedrini L, Tattersall J, Tordoir J, Vennegoor M, Wanner C, Wee P, Vanholder R: **EBPG guideline on haemodynamic instability.** *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (suppl 2): ii22-ii44.

- 20 Štrukelj B, Kos J: **Biološka zdravila: od gena do učinkovine**, 1. izdaja, Slovensko farmacevtsko društvo, Ljubljana, 2007: 284-94.
- 21 <http://www.sciencephoto.com/media/96602/enlarge>
- 22 Besarab A, Horl WH, Silverberg D. **Iron metabolism, iron deficiency, trombocytosis, and the cardiorenal anaemia syndrome**. *The Oncologist* 2009; 14 (suppl 1): 22-33.
- 23 **Evropske smernice za zdravljenje anemije pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo (KLO)**, Eprex, 2001: 5-27.
- 24 Jelkmann W: **Recombinant EPO production-points the nephrologist should know**. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (10): 2749-2753.
- 25 Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, Wiecek A, Vanholder R: **Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP)**. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (2): 348-354.
- 26 McMahon L: **Target haemoglobin levels for the treatment of anaemia of chronic renal failure (review article)**. *Nephrology* 2000; 5: 161-165.
- 27 http://www.setma.com/Tutorial_Renal.cfm
- 28 Locatelli F: **Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure**. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(2): ii2-ii5, ii6-ii15, ii16-ii31.
- 29 Berns JS, Elzein H, Lynn RI, Fishbane S, Meisels IS, Deoreo PB: **Hemoglobin variability in epoetin-treated hemodialysis patients**. *Kidney International* 2003; 64: 1514 – 1521.
- 30 Povzetek glavnih značilnosti zdravila Eprex.

- 31 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000872/human_med_001031.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- 32 Berns JS: **Should the target hemoglobin for patients with chronic kidney disease treated with erythropoietic replacement therapy be changed?** *Seminars in Dialysis* 2005; 18(1): 22-29.
- 33 Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, Tallman MS, Klinge SA, McWilliams N, McKoy JM, Kim B, Lyons EA, Trifilio SM, Raisch DW, Evens AM, Kuzel TM, Schumock GT, Belknap SM, Locatelli F, Rossert J, Casadevall N. **Pure red-cell aplasia and epoetin therapy.** *N Engl J Med* 2004; 351: 1403-8.
- 34 Preložnik-Zupan I, Lenart K: **Klinični pomen novih metod (količina hemoglobina v retikulocitih in hipokromni eritrociti) za oceno pomanjkanja železa v telesu.** *Zdrav vestn* 2004; 73: 499-502.
- 35 Locatelli F, Del Vecchio L: **Erythropoietic response to erythropoiesis-stimulating agents and outcome: should we give up the haemoglobin target approach?** *Nephrol Dial Transplant* 2011; 0: 1-3.
- 36 Movilli E, Pertica N, Camerini C, Cancarini CG, Brunori G, Scolari F, Maiorca R: **Predialysis versus postdialysis hematocrit evaluation during erythropoietin therapy.** *American Journal of Kidney Diseases* 2002; 39(4): 850-853.
- 37 Krisper P, Quehenberger F, Schneditz D, Holzer H, Polaschegg HD: **Prediction of time-averaged concentration of haemoglobin in haemodialysis patients.** *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2082-2087.
- 38 Bellizzi V, Minutolo R, Terracciano V, Iodice C, Giannattasio P, De Nicola L, Conte G, Di Iorio BR: **Influence of the cyclic variation of hydration status on hemoglobin levels in hemodialysis patients.** *American Journal of Kidney Diseases* 2002; 40(3): 549-555.

- 39 Rangel ÉB, Andreoli MC, Matos ACC, Guimarães-Souza NK, Mallet AC, Carneiro FD, Santos BC: **Hemoglobin and hematocrit at the end of hemodialysis: a better way to adjust erythropoietin dose?** J Artif Organs 2010; 13: 63-66.
- 40 Adamič Š: **Temelji biostatistike**, 2. izdaja, Medicinska fakulteta, Ljubljana, 1995: 80, 87-89.
- 41 Jones DS: **Pharmaceutical Statistics**, Pharmaceutical Press, Great Britain, 2002: 210-22, 276-94.
- 42 <http://www.lek.si/si/skrb-za-zdravje/medicinski-slovar/>
- 43 Lopot F, Valek A. **Time-averaged concentration-time-averaged deviation: A new concept in mathematical assessment of dialysis adequacy.** Nephrol Dial Transplant 1989; 3: 846–848.
- 44 <http://www.ivz.si/register/>
- 45 Singh AK: **Anemia of chronic kidney disease.** Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 3-6.
- 46 Fishbane S, Berns JS: **Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin.** Kidney International 2005; 68: 1337-1343.
- 47 Gawaz M, Bogner C: **Changes in platelet membrane glycoproteins and platelet-leukocyte interaction during hemodialysis.** Clin Investig 1994; 72: 424-429.
- 48 Yang W, Israni RK, Brunelli SM, Joffe MM, Fishbane S, Feldman HI: **Hemoglobin variability and mortality in ESRD.** J Am Soc Nephrol 2007; 18: 3164-3170.

8 PRILOGA

zaporedna št.	starost (leta)	spol	trajanje nadomest. zdravljenja (mesece)	osnovna ledvična bolezen	diabetes/tip	suha TT (kg)	TT pred HD (kg)	TT po HD (kg)	celotna UF (kg)	TT pred nasi. HD (kg)
1	44	M	112	diabetična nefropatija	DA/1	70,5	75,4	71,8	3,6	74,5
2	72	M	90	diabetična nefropatija	DA/2	73,5	75,3	74,5	0,75	74,5
3	76	Ž	107	vaskulitis	NE	50-50,5	52,8	50,5	2,3	52,7
4	60	M	444	obstruktivna uropatija	NE	55-55,5	57,1	55,3	1,8	56,2
5	35	Ž	166	Goodpasture sindrom (GN)	NE	63-64	68,4	63,8	4,6	67,2
6	55	M	2	obstruktivna nefropatija	NE	54	56	53,5	2,5	57,3
7	41	M	80	tubulointersticijski nefritis	NE	58	62,6	59,8	2,8	62,7
8	57	M	5	diabetična nefropatija	DA/2	91,5	98,6	92	6,6	95,9
9	72	Ž	34	vaskulitis	NE	54,5	56,5	54,6	1,9	56,5
10	52	Ž	27	IgA GN	NE	62-62,5	67,9	65,2	2,7	68,5
11	54	M	54	membranski GN	NE	72-72,5	78,2	74	4,2	76,7
12	52	M	145	IgA GN	NE	88-89	93,1	89,1	4	92,2
13	55	M	23	diabetična nefropatija	DA/2	88	91,3	88,4	2,9	91,6
14	47	M	4	neopredeljena nefropatija	NE	75	77,4	76	1,4	75,5
15	25	Ž	44	SLE (GN)	NE	43,5	46,1	43,4	2,7	45,4
16	49	M	409	GN	NE	65,5-66	72,7	67,2	5,5	71,9
17	79	M	23	periferna arterijska okluzivna bolezen	NE	77	79,9	77,3	2,6	79,7
18	49	M	149	neopredeljena nefropatija	NE	74,5-75	80	76,2	3,8	79,5
19	78	M	120	analgetična nefropatija	NE	70-71	73,8	70,5	3,3	73,5
20	49	M	389	juvenilna nefronoftiza	NE	40,5	43,4	40,9	2,5	42,6
21	77	Ž	96	vaskulitis	NE	59,5	63,5	60,3	3,2	63
22	79	M	44	neopredeljena nefropatija	NE	65,5	66,8	65,5	1,3	67,1
23	45	M	259	GN	NE	60	64	59,1	4,9	59,9
24	81	M	35	nefroskleroza	NE	72	74,9	72	2,9	73,9
25	75	M	23	diabetična nefropatija	DA/2	70	72,7	70,1	2,6	71,5
26	42	Ž	7	GN	NE	41,5	43	41,6	1,4	43,6
27	60	M	33	ishemična bolezen ledvic	NE	78,5-79	82	78,5	3,5	82
28	75	Ž	125	diabetična nefropatija	DA/2	65	68,2	65	3,2	67,2
29	59	M	94	diabetična nefropatija	DA/2	59,5	61,6	59,7	1,9	60,5
30	57	M	44	hipertenz. nefroskleroza	DA/2	81	85,8	81,8	4	85,5
31	59	M	13	GN	NE	87	93,5	89,6	3,9	92

32	59	M	46	neopredeljena nefropatija	NE	107	114	110	4	115
33	58	M	149	policistična bolezen ledvic	NE	62,5	66,7	63,2	3,5	66,2
34	66	M	28	tubulointersticijski nefritis	NE	60,5	62,6	60,3	2,3	61,8
35	59	Ž	92	IgA GN	NE	60,5	62,9	60,5	2,4	63
36	55	Ž	136	GN	NE	62	62,7	62	0,7	62,7
37	76	M	125	nefroangioskleroza	NE	78	79,8	75	4,8	80
38	55	M	268	neopredeljena nefropatija	NE	82	86,6	84,1	2,5	84,6
39	49	M	257	neopredeljeni GN	NE	68	70,2	68,6	1,6	69,8
40	42	Ž	268	refluksna nefropatija	NE	54,5	56,7	54	2,7	55,5
41	56	M	6	diabetična nefropatija	DA/2	76,5-77	81,6	78,8	2,8	81,6
42	65	M	39	nefroskleroza	NE	63	65,3	63	2,3	64,4
43	77	M	16	diseminiran plazmocitom Bence-Jones	NE	62,5	66,8	63,8	3	66
44	47	M	100	neopredeljena nefropatija	NE	62,5	66,2	63,2	3	65,5
45	61	M	33	IgA GN	NE	80	83	80,3	2,7	82,6
46	58	M	8	GN	NE	66,5	67,8	66,8	1	68,6
47	54	M	12	GN	NE	108	118	115	3	117
48	72	Ž	21	diabetična nefropatija	DA/2	68,5	70,2	69	1,2	70,1
49	58	Ž	21	policistična bolezen ledvic	NE	76,5	79,3	76,7	2,6	77,8
50	52	M	18	diabetična nefropatija	DA/2	80,5	83,6	80,9	2,7	83,9
51	81	Ž	81	neopredeljena nefropatija	NE	53	56,5	53,5	3	55,7
52	46	M	39	policistična bolezen ledvic	NE	87-87,5	92,4	87,8	4,6	90,4
53	56	Ž	60	diabetična nefropatija	DA/2	60	62,8	60	2,8	61,8
54	46	M	188	IgA GN	NE	82	88,7	84,4	4,3	88,5
55	71	M	20	diseminiran plazmocitom Bence-Jones	DA/2	89	96,3	93	3,3	96
56	76	M	1	neopredeljena nefropatija	DA/2	64,5	67,4	64,7	2,7	66,1
57	40	Ž	249	GN	NE	44	46,4	43,9	2,5	45,6
58	54	M	112	policistična bolezen ledvic	DA/2	67,5	70,4	67,2	3,2	69,3
59	71	M	69	diabetična nefropatija	DA/2	93	98,2	95,4	2,8	98,5
60	56	M	39	diabetična nefropatija	DA/2	94,5-95	100	97,1	3,3	99
61	75	M	5	diseminiran plazmocitom Bence-Jones	DA/2	73	74,4	72,8	1,6	75,4
62	61	M	7	diabetična nefropatija	DA/2	71	74,1	71,2	2,9	74,3

63	74	M	27	diabetična nefropatija	DA/2	71,5-72	75,6	72,3	3,3	74,8
64	75	Ž	208	analgetična nefropatija	NE	47	49,6	47,2	2,4	49,2
65	72	M	21	nefroangioskleroza	NE	72	75,1	72	3,1	74,9
66	41	M	72	GN	NE	72	76,6	72,2	4,4	75,7
67	57	Ž	92	diabetična nefropatija	DA/2	60	63,6	59,7	3,9	62,5
68	82	M	31	neopredeljena nefropatija	NE	69,5-70	72,2	68,5	3,7	77,5
69	77	Ž	51	solitarna desna ledvica	NE	70	73,1	70,3	2,8	73
70	77	Ž	57	diabetična nefropatija	DA/2	87,5-88	93,8	90,7	3,1	93,3
71	31	M	199	policistična bolezen ledvic	NE	61	65,3	62,8	2,5	64
72	64	M	55	diabetična nefropatija	DA/2	68,5	71,3	68,3	3	70,7
73	48	M	36	IgA GN	steroidni	72,5	75,6	72,5	3,1	75,3
74	70	Ž	26	akutni tubulointersticijski nefritis	steroidni	57,7	60	57,6	2,4	60
75	67	M	46	aterosklerotična okluzija ledv. arterije	NE	75	78,1	75,1	3	77,1
76	70	M	219	policistična bolezen ledvic	NE	75,5	79,2	76,5	2,7	79,1
77	84	Ž	208	neopredeljena nefropatija	NE	77,5	78,3	77,4	0,9	78,3
78	62	M	148	neopredeljena nefropatija	DA/2	136	142	136	5,7	141
79	67	M	75	analgetična nefropatija	NE	71	75,2	72,8	2,4	75,2
80	71	Ž	71	diabetična nefropatija	DA/2	90	94,7	90,7	4	93,8
81	30	M	111	Orelaninski sindrom	NE	68	73,7	69,4	4,3	73,3
82	59	M	60	diabetična nefropatija	DA/2	88	89,2	87,8	1,4	88,5
83	42	M	177	neopredeljena nefropatija	NE	70	74,5	71,5	3	75
84	74	Ž	196	Wegenerjeva granulomatoza	NE	41	43,7	41	2,7	42,9
85	59	M	19	diabetična nefropatija	DA/2	60	65,8	62,8	3	66,8
86	58	Ž	1	nefroangioskleroza	NE	62	64,2	62,2	2	62,8
87	81	Ž	44	diabetična nefropatija	DA/2	92	96,9	93,9	3	96,1
88	56	M	133	GN	DA/2	64	67	64	3	66,4
89	55	M	33	nefroangioskleroza	NE	85	89,8	85,2	4,6	88,3
90	44	Ž	251	diabetična nefropatija	DA/1	80	84,5	81,6	2,9	85,5
91	82	M	100	nefroangioskleroza	NE	64,5	67,6	65,5	2,1	67,2
92	69	Ž	460	kronični GN	NE	59	60,7	59	1,7	59,5
93	59	M	131	IgA GN	NE	95-96	102	97,5	4	99,6
94	48	M	56	IgA GN	NE	94	96,8	93,8	3	96,8
95	79	Ž	4	nefroangioskleroza	NE	67	68,3	66,8	1,5	68,5
96	33	Ž	52	IgA GN	NE	54	57,6	54,4	3,2	57

Ocena nihanja koncentracije hemoglobina pri bolnikih na hemodializi

97	65	M	100	diabetična nefropatija	DA/2	65	68,5	65,2	3,3	69
98	62	Ž	106	neopredeljena nefropatija	NE	66,5	67,8	66,6	1,2	68

zaporedna št.	Hb pred HD (g/L)	Hb po HD (g/L)	Hb pred nasi. HD (g/L)	Ht pred HD	Ht po HD	Ht pred nasi. HD	trajanje HD (min)	S-Fe (µmol/L)	S-TIBC (µmol/L)	odmerjenje r-HuEPO
1	114	121	109	0,33	0,37	0,33	300	15	40	Eprex 1000 + 2000 + 1000
2	121	129	122	0,37	0,38	0,36	240	18	42	Eprex (trenutno ne)
3	122	127	119	0,35	0,37	0,37	240	15	40	NeoRecormon 3×1000
4	120	129	121	0,37	0,40	0,37	300	8,5	47	Eprex 2×1000
5	106	138	120	0,30	0,42	0,35	455	7,7	40	Mircera 75 mesečno
6	99	109	102	0,31	0,34	0,32	240	3	42	Eprex 3×4000
7	113	141	114	0,33	0,40	0,34	240	10	45	Eprex 3×1000
8	147	148	117	0,44	0,44	0,36	495	8,3	44	Eprex 3×3000
9	106	111	112	0,31	0,33	0,33	240	9,2	42	Aranesp 60 tedensko
10	122	127	121	0,36	0,38	0,36	240	15	44	Eprex 2×2000
11	122	139	122	0,35	0,39	0,35	480	11	42	Mircera 50 mesečno
12	124	144	132	0,36	0,44	0,39	450	9,2	35	NeoRecormon 2000 + 2000 + 3000
13	144	150	132	0,45	0,48	0,42	240	12	43	Aranesp 100 tedensko
14	136	157	132	0,41	0,47	0,39	240	9,8	52	Retacrit 3×3000 (trenutno ne)
15	99	113	104	0,29	0,34	0,32	270	5,9	45	NeoRecormon 3×2000
16	118	139	114	0,35	0,44	0,35	480	9,7	48	Eprex 3×2000
17	125	139	123	0,37	0,42	0,37	240	13	41	Aranesp 40 tedensko
18	138	163	142	0,39	0,47	0,42	300	14	50	Eprex (trenutno ne)
19	90	96	91	0,26	0,27	0,26	240	5,9	45	Eprex 3×3000
20	137	144	134	0,40	0,44	0,42	270	7	56	Eprex (trenutno ne)
21	84	91	82	0,24	0,27	0,24	270	30	37	Aranesp 30 tedensko
22	130	139	128	0,38	0,42	0,39	240	8,3	37	Eprex 3000 + 2000 + 3000
23	114	134	125	0,33	0,41	0,36	465	9,7	42	NeoRecormon 3×1000
24	109	117	113	0,31	0,34	0,33	240	9,3	36	NeoRecormon 4000 + 3000
25	140	143	134	0,40	0,43	0,41	240	14	36	Aranesp (trenutno ne)
26	112	126	109	0,34	0,40	0,33	240	9	47	NeoRecormon 4×1000
27	103	135	115	0,30	0,39	0,34	270	9,3	35	Eprex 3×4000
28	120	141	121	0,37	0,43	0,37	240	11	37	NeoRecormon 2×2000
29	114	108	109	0,33	0,33	0,33	240	8,9	27	Mircera 175 mesečno
30	132	132	123	0,41	0,39	0,37	300	9	42	NeoRecormon 3×8000
31	82	89	83	0,22	0,25	0,24	270	8,5	39	Eprex 3×1000
32	103	109	100	0,31	0,33	0,29	270	9,2	29	NeoRecormon 3×13000

33	105	108	106	0,31	0,32	0,32	270	9,7	35	Aranesp 30 na 14 dni
34	100	102	102	0,30	0,30	0,32	240	5,8	30	Eprex 3×2000
35	117	138	119	0,34	0,40	0,36	270	16	36	Mircera 75 mesečno
36	101	102	102	0,29	0,28	0,29	240	15	41	Eprex 2000 + 1000 + 2000
37	123	130	118	0,39	0,38	0,36	240	11	39	Aranesp 30 tedensko
38	110	116	123	0,34	0,36	0,35	300	10	43	ne
39	134	140	142	0,39	0,44	0,42	480	7,8	41	Eprex 2000 + 2000 + 3000
40	127	151	136	0,38	0,46	0,41	255	10	38	Eprex 1×1000
41	124	149	122	0,37	0,43	0,36	240	5,6	39	ne
42	114	119	111	0,34	0,34	0,33	240	15	44	NeoRecormon 1000 + 2000 + 1000
43	114	122	117	0,34	0,37	0,36	240	12	40	Eprex 2×2000
44	105	116	108	0,32	0,35	0,34	270	6,5	40	Eprex 2000 + 1000 + 2000
45	115	133	113	0,34	0,36	0,33	240	15	50	Eprex 2×3000
46	107	111	104	0,32	0,33	0,32	240	15	36	NeoRecormon 3×1000
47	110	120	109	0,33	0,36	0,33	240	6,4	45	Retacrit 4000 + 3000 + 4000
48	110	119	110	0,33	0,36	0,34	240	17	37	ne
49	122	135	129	0,34	0,38	0,36	240	9,6	42	NeoRecormon 3×2000
50	111	116	110	0,35	0,34	0,33	240	14	37	NeoRecormon 1000 + 1000 + 2000
51	133	157	135	0,39	0,45	0,41	240	15	44	NeoRecormon 1000 + 1000 + 2000
52	123	142	127	0,34	0,40	0,38	360	7,2	35	Aranesp 40 na 14 dni
53	116	129	121	0,36	0,41	0,39	300	11	41	Mircera 250
54	131	139	125	0,40	0,41	0,39	360	4,6	45	Aranesp 60 tedensko
55	130	126	128	0,38	0,37	0,38	270	14	38	NeoRecormon 3×3000
56	104	130	110	0,31	0,39	0,33	240	7,1	32	Eprex 3×4000
57	115	121	112	0,32	0,34	0,33	300	11	37	Eprex 2×2000
58	113	111	113	0,34	0,34	0,35	270	13	46	Mircera 120 mesečno
59	87	92	90	0,28	0,30	0,28	240	2,3	56	Eprex 3×7000
60	124	138	124	0,37	0,40	0,37	240	14	40	Eprex 3×2000
61	138	146	138	0,42	0,43	0,41	240	6,4	67	NeoRecormon (trenutno ne)
62	109	114	110	0,31	0,33	0,32	240	9,7	47	Eprex 1000 + 1000 + 2000
63	112	127	116	0,34	0,36	0,34	270	7,8	39	NeoRecormon (trenutno ne)

64	126	137	126	0,39	0,43	0,39	270	11	40	Eprex 2×2000
65	122	118	118	0,35	0,33	0,34	540	14	50	Eprex 2×1000
66	117	138	116	0,33	0,39	0,34	360	14	38	Aranesp 40 tedensko
67	147	170	142	0,45	0,49	0,43	480	9,7	32	Eprex 2000 + 1000 + 2000
68	104	110	104	0,32	0,34	0,32	240	5,1	30	Eprex 3000 + 2000 + 3000
69	106	110	105	0,33	0,35	0,34	270	8	43	Aranesp 30 na 14 dni
70	119	119	121	0,37	0,36	0,38	270	8,1	49	NeoRecormon 3×3000
71	107	119	105	0,32	0,34	0,32	240	10	41	ne
72	113	122	111	0,36	0,36	0,35	240	9,8	36	Eprex 4000 + 5000 + 4000
73	113	135	112	0,33	0,38	0,33	270	12	39	NeoRecormon 3×2000
74	126	121	108	0,37	0,36	0,33	240	4,2	31	NeoRecormon 1000 + 2000 + 2000
75	118	141	121	0,35	0,42	0,36	240	12	51	Eprex 3×20000
76	134	149	135	0,41	0,46	0,43	270	6,7	44	Eprex (trenutno ne)
77	105	107	109	0,31	0,32	0,34	240	13	37	NeoRecormon 1×1000
78	112	141	116	0,32	0,40	0,34	360	6,9	41	Aranesp 50 tedensko
79	137	145	142	0,42	0,44	0,44	240	10	39	Aranesp začasno
80	109	118	110	0,33	0,36	0,34	330	9,4	52	NeoRecormon 3×3000
81	116	142	113	0,33	0,40	0,33	330	11	40	Eprex 2×3000
82	103	107	103	0,32	0,30	0,30	240	13	43	NeoRecormon 1×1000
83	133	157	134	0,40	0,46	0,42	240	8,4	48	Eprex 3×3000
84	115	124	115	0,37	0,39	0,36	240	6,9	32	NeoRecormon 3×2000
85	126	139	124	0,38	0,40	0,35	240	12	42	Aranesp 40 tedensko
86	82	81	75	0,25	0,25	0,22	240	4	37	Mircera 50 mesečno
87	103	119	109	0,33	0,36	0,34	240	9,2	39	Mircera 360
88	137	148	131	0,38	0,41	0,37	270	12	45	NeoRecormon 3×1000
89	107	123	113	0,33	0,35	0,33	360	8,3	44	Aranesp 40 tedensko
90	116	131	114	0,36	0,40	0,36	300	9,4	35	Eprex 3×2000
91	109	120	109	0,32	0,36	0,33	270	10	32	NeoRecormon 3×1000
92	98	104	101	0,28	0,30	0,30	240	6	47	Eprex 3×1000
93	131	145	131	0,36	0,41	0,38	300	10	39	Mircera (trenutno ne)
94	117	115	107	0,35	0,32	0,31	510	11	50	NeoRecormon 2000 + 1000 + 2000
95	117	129	120	0,36	0,39	0,36	240	6,3	29	Eprex 2×4000
96	123	148	117	0,35	0,41	0,35	300	8,1	36	NeoRecormon 3×1000
97	114	128	113	0,34	0,37	0,33	270	15	42	Eprex 3000 + 3000 + 4000
98	102	106	101	0,30	0,30	0,29	240	13	44	NeoRecormon 3×1000

zaporedna št.	odmerjanje železa	št. Trc pred HD ($\times 10^9/l$)	št. Trc po HD ($\times 10^9/l$)	št. Trc pred nasi. HD ($\times 10^9/l$)	št. Lkci pred HD ($\times 10^9/l$)	št. Lkci po HD ($\times 10^9/l$)	št. Lkci pred nasi. HD ($\times 10^9/l$)
1	Venofer 2×mesečno	207	248	196	7,5	5,4	5,2
2	Venofer 2×mesečno	120	120	118	12,3	10,5	9,9
3	ne	163	162	162	5,5	4,4	4,8
4	Venofer 1×mesečno	184	189	185	6,1	4,4	6
5	trenutno ne	148	224	207	7,3	7,5	8,4
6	ne	341	372	369	5,7	4,3	5,9
7	ne	272	264	245	6,9	7,6	6,3
8	Venofer 1×mesečno	275	253	241	11,9	8,5	8,3
9	ne	120	115	122	3	3	2,9
10	Venofer 1×mesečno	168	174	171	3,7	3	3,9
11	ne	243	246	254	5,9	5,7	6,1
12	ne	151	180	155	6,3	4,4	6,6
13	Venofer 2×mesečno	115	134	142	4,9	4,4	6,6
14	Venofer 2×mesečno	182	216	168	7,6	6,9	7,6
15	Venofer občasno	111	106	125	2,7	2,1	4,4
16	trenutno ne	194	222	172	7	4,9	6,1
17	ne	215	225	215	6,1	6,7	7,5
18	ne	148	160	164	6,2	5,8	5,3
19	ne	109	116	103	7,4	7,3	5,9
20	Venofer 1×mesečno	158	168	171	7,1	6,8	5,8
21	ne	286	297	295	8,8	8,1	7,7
22	Venofer 1×mesečno	168	172	163	6,1	4,6	5,8
23	ne	176	196	220	8,4	7,2	8,6
24	ne	264	231	258	7,3	6,6	7,8
25	Venofer 2×mesečno	162	153	174	11,3	8,6	8,6
26	Venofer 2×mesečno	262	263	264	7,7	7,1	7,3
27	ne	168	220	181	8,9	12,3	11,4
28	Venofer 1×mesečno	212	209	218	5,8	6,6	6,3
29	ne	267	269	279	9,4	11,6	9,1
30	Venofer 2×mesečno	177	168	188	7,1	5,6	6,4
31	ne	311	323	323	9,9	8,5	8,6
32	Venofer 2×mesečno	282	256	252	8,2	6,5	7,5

33	Venofer 1×mesečno	85	80	87	6,5	5,7	6
34	Venofer 1×mesečno	261	241	279	7,3	5,9	6,5
35	ne	212	216	219	7,6	7,7	7,4
36	Venofer 2×mesečno	124	113	121	6	5,4	6,4
37	ne	170	162	163	7,5	7,5	7,4
38	ne	211	201	195	10,3	10	10,6
39	ne	169	190	175	6,7	7,4	7,5
40	ne	173	215	174	5,7	5,4	5,1
41	Venofer 2×mesečno	250	278	239	15	13,5	12,9
42	ne	138	141	142	7,2	6,3	5,9
43	Venofer 2×mesečno	255	265	254	10,2	9,1	9,3
44	ne	267	283	267	10,1	8,1	7,9
45	ne	158	181	182	5,6	5	4,7
46	Venofer 2 ×mesečno	241	251	241	9,7	8,9	8,5
47	Venofer 1× na 2 meseca	236	238	242	6,3	6,3	6,5
48	Venofer 1× na 2 meseca	197	200	185	6,1	5,7	5
49	ne	166	199	176	4,7	5	5,1
50	ne	238	255	239	5,4	5,4	6,6
51	Venofer 2×mesečno	138	146	153	6,4	5,1	5,3
52	ne	110	118	132	8,1	7,3	7
53	ne	93	116	104	3,9	4,4	3,8
54	Venofer 1×mesečno	305	303	318	10,2	7,6	8,8
55	Venofer 2×mesečno	141	144	138	6	4,9	5,6
56	ne	165	195	191	7,9	8,5	9,4
57	Venofer 1×mesečno	219	216	219	4,7	4,4	4,1
58	Venofer 2×mesečno	111	96	103	6,5	4,9	6
59	ne	249	262	288	10,5	10	10,5
60	ne	142	155	158	6,9	8,7	8,3
61	Venofer 2×mesečno	255	230	224	7,6	6	6,2
62	Venofer 2×mesečno	264	277	213	6,3	6	5,3
63	trenutno ne	356	322	342	9,9	9,3	9,8

64	Venofer 2×mesečno	257	289	283	4,4	4,5	4,3
65	Venofer 1×mesečno	178	139	201	9,8	6,7	9,4
66	Venofer 2×mesečno	160	158	152	6,9	6,6	6
67	ne	206	151	181	7,6	7	6,3
68	Venofer 1×mesečno	169	177	162	6,7	7,1	6,6
69	Venofer 2×mesečno	227	212	256	7,2	5,6	7,2
70	Venofer 2×mesečno	129	133	116	3,2	3	2,9
71	ne	281	285	290	11,2	10,6	8
72	Venofer 2×mesečno	256	220	233	6,6	5,9	6,7
73	Venofer 2×mesečno	217	247	199	5,7	6,4	4,4
74	Venofer 1× mesečno	244	221	249	10,7	8,9	8,6
75	ne	160	198	163	7,2	11,3	6,6
76	ne	175	174	167	6,4	5,1	4,7
77	ne	201	200	204	5	4,6	4,9
78	Venofer 1×tedensko	112	141	116	7,9	9,3	8,4
79	ne	189	163	224	6,8	4,3	7,1
80	Venofer 1×mesečno	233	274	262	15,4	12,3	14,3
81	Venofer 1× na 2 meseca	184	241	202	7,1	6,9	6,1
82	Venofer 1×mesečno	222	210	233	8,9	6,9	7,8
83	Venofer 1×na 2 meseca	231	235	214	5,5	4,6	5,4
84	Venofer 1×mesečno	218	232	173	9,2	8,2	9
85	Venofer 1×mesečno	196	199	195	8,5	7,7	7,9
86	ne	238	205	206	7,3	6	6,4
87	Venofer 5 na enkrat	221	238	214	5,4	5,1	5,2
88	Venofer 1×mesečno	169	173	154	6,5	6,1	5,6
89	ne	176	168	178	5,7	5,9	6,9
90	Venofer 1×mesečno	162	187	178	10,2	7,9	9,3
91	Venofer 1×mesečno	121	114	122	4,4	4,1	4,2
92	ne	367	383	359	8,3	5,8	4,9
93	trenutno ne	133	145	167	5,1	4,7	5
94	Venofer 2×mesečno	206	160	194	6,8	4,6	8,4
95	Venofer 2×mesečno	302	326	305	5,9	5,1	7,3
96	Venofer 1×mesečno	190	227	199	5,5	5,7	5,3
97	Venofer 2×mesečno	255	263	248	8,2	7,4	7,7
98	ne	143	142	128	5,8	5	5,2

