

17. BOHLERT, CINDY CANIVET, PHUONG NGAN LE NGUYEN, SYLVAIN GALVANI ET AL. Cytokines correlate with age in healthy volunteers, dialysis patients and kidney-transplant patients/ Cytokine 45 (2009) 169–173;
18. ROSTAING L, PERES C, TKACZUK J, CHARLET JP, BORIES P, DURAND D, ET al. Ex vivo flow cytometry determination of intracytoplasmic expression of IL-2, IL-6, IFN $\gamma$ , and TNF- $\alpha$  in monocytes and T-lymphocytes, in chronic hemodialysis patients. Am J Nephrol 2000;20:18–26.
19. VAN RIEMSDIJK-VAN OVERBEEKE IC, BAAN CC, KNOOP CJ, LOONEN EH, ZIETSE R, WEIMAR W. Quantitative flow cytometry shows activation of the TNF- $\alpha$  system but not of the IL-2 system at the single cell level in kidney replacement therapy. Nephrol Dial Transplant 2001;16:1430–5.
20. DINARELLO CA: Cytokines: Agents provocateurs in hemodialysis? Kidney Int 41:683–694, 1992
21. SCHINDLER R, LONNEMANN G, SHALDON S, KOCH KM, DINARELLO CA: Transcription, not synthesis, of interleukin-1 and tumor necrosis factor by complement. Kidney Int 37:85–93, 1990

## TRATAMENTUL CU B-ERITROPOIETINA GENERICĂ (REPRETINA®) ȘI CALITATEA VIEȚII PACIENȚILOR DIALIZAȚI

### GENERIC B-ERHYTHROPOIETINE (REPRETINE®) THERAPY AND THE QUALITY OF LIFE OF THE DIALYSED POPULATION

**Adrian Tănase, Petru Cepoida, Sergiu Gaibu, Dorin Visterniceanu**  
**Larisa Evdochimov, Lilia Postolache, Natalia Cornea**

*Centrul Dializă și Transplant Renal IMSP Spitalul Clinic Republican  
Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală USMF "N. Testemițanu"*

#### Summary

The prospective 3-months study of the influence of  $\beta$ -erythropoietine (Repretine®) administration on the quality of life in 20 dialyzed patients is described. Treatment dose was 6,000 UI/week. After the treatment hemoglobin levels increased significantly and 70% patients reported the quality of life amelioration. As the physical component of the quality of life index increased from 33,81 $\pm$ 1,56 points (M $\pm$ m) till 38,51 $\pm$ 1,49 points ( $p < 0,05$ ) and the psychological component decreased insignificantly from 45,71 $\pm$ 6,97 points till 44,77 $\pm$ 6,5 points ( $p > 0,05$ ), than composed health index increased due to the amelioration of the physical stage of the patients, that positively correlated with increased hemoglobin values.

#### Introducere

La moment nu sunt studii, care ar demonstra clar și fără echivoc creșterea duratei așteptate a vieții pacienților dializați sub tratament cu eritropoietine [1]. În același timp astfel de tratament crește semnificativ prețul deservirii unui pacient dializat [1,2]. În lipsa evoluției pozitive a indicatorilor negativi ai sănătății sub tratamentul menționat este logică apelarea la studiul indicatorilor pozitivi ai sănătății, inclusiv calității de viață. Mai multe cercetări științifice anterior efectuate au demonstrat eficacitatea unor astfel de abordări, deoarece administrarea eritropoietinei a condus la ameliorarea certă a calității vieții pacienților tratați. Indicatorii bunăstării pacienților pot fi utili și în precizarea nivelurilor-țintă a hemoglobinei, eritrocitelor și hematocritului [3]. De asemenea, este importantă aprecierea corelației dintre calitatea vieții și incidența complicațiilor cardiovasculare [4]. În același timp numărul asemenea studii privind efectul administrării eritropoietinelor generice este mult mai redus.

Studiul clinic actual este orientat spre acoperirea acestei lacune a nefrologiei moderne.

#### Obiectiv

Evaluarea efectului administrării preparatului generic  $\beta$ -eritropoietina (Repretine®) în doză de 6,000 UI/săptămână asupra calității vieții pacienților dializați.

#### Material și metode

Studiul prospectiv deschis, comparativ, a examinat efectul tratamentului cu Repretina® în doză de 6,000 UI pe săptămână timp de 12 săptămâni asupra calității vieții pacienților tratați prin hemodializa cronică. Acest studiu a cuprins 20 de pacienți din Centrul de Dializă și Transplant Renal IMSP Spitalul Clinic Republican: 11 (55%) bărbați și 9 (45%) femei. Vârsta medie a acestor pacienți a fost 46,35 $\pm$ 2,7 (M $\pm$ m) ani, durata medie a tratamentului prin dializă programată – 5,40 $\pm$ 0,66 (M $\pm$ m) ani. La 14 din 20 de pacienți, înrolați în studiu, au fost depistați anticorpii anti-HCV.

Calitatea vieții pacienților a fost apreciată prin intermediul instrumentului diagnostic SF-36 înainte de tratament și la finalizarea terapiei administrate. Suportul teoretic pentru studiul efectuat al calității de viață a pacienților dializați sub tratament cu eritropoietina a fost asigurat prin căutare extensivă în baza de date PubMed cu ajutorul motorului de căutare Medline. Formula de căutare, erythropoietin AND dialysis AND „quality of life”, fără restricții, a întors 331 de rezumate relevante. Analiza statistică a fost efectuată prin intermediul programei Statistica 7.0 cu aplicarea metodelor de statistică de bază, ANOVA și Spearman.

### Rezultate

Analiza rezultatelor tratamentului cu  $\beta$ -eritropoietină a demonstrat că calitatea vieții s-a ameliorat la 70% din 20 pacienții supuși tratamentului de studiu (Figura 1). Deoarece indicele de bunăstare fizică a crescut în mediu de la  $33,81 \pm 1,56$  puncte ( $M \pm m$ ) până la  $38,51 \pm 1,49$  puncte ( $p < 0,05$ ), iar indicele de bunăstare psihică s-a coborât statistic ne semnificativ de la  $45,71 \pm 6,97$  puncte până la  $44,77 \pm 6,5$  puncte ( $p > 0,05$ ) putem conchide că modificările pozitive ale calității de viață se datorează ameliorării bunăstării fizice (Figura 2.).

Modificările cele mai importante au fost înregistrate pentru 5 din 8 scoruri apreciate: sindromul algic; indicele funcționării fizice; îndeplinirea rolurilor, condiționate de stare fizică; indicele sănătății generale, îndeplinirea rolurilor, condiționată de starea emoțională (Figura 3).

Din toate elementele scorului de bunăstare fizică, nu s-a schimbat evident numai sindromul algic (modificările de la  $56,70 \pm 3,84$  puncte, până la  $54,75 \pm 4,84$  puncte), ceea ce se explică prin modul de acțiune a  $\beta$ -eritropoietinei, care nu influențează impulsia nociceptivă și, consecutiv, durerea. Starea generală a sănătății s-a ameliorat evident, de la  $33,65 \pm 3,46$  puncte până la  $40,90$  puncte ( $p = 0,06$ ). Îndeplinirea rolurilor, condiționate de statusul fizic, la fel a demonstrat o tendință certă spre ameliorare, de la  $18,75 \pm 6,25$  puncte până la  $28,75 \pm 7,54$  puncte ( $p = 0,22$ ).

Majorarea bunăstării fizice sub tratamentul administrat a fost condiționată de ameliorarea statistic semnificativ a scorului de funcționare fizică, de la  $53,50 \pm 4,00$  puncte, până la  $71,50 \pm 4,56$  puncte ( $p < 0,05$ ). Din scorurile, atribuite determinării bunăstării psihice, am determinat o tendință spre ma-

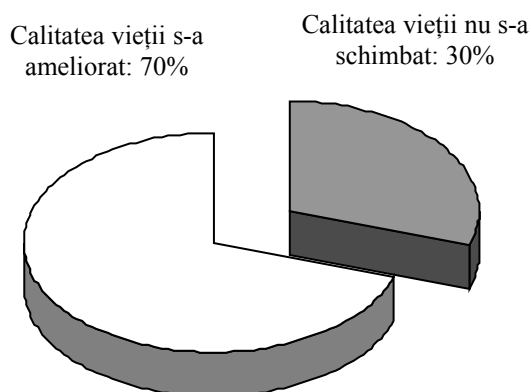


Figura 1. Calitatea vieții la pacienții dializați pe fondul tratamentului cu  $\beta$ -eritropoietină timp de 12 săptămâni

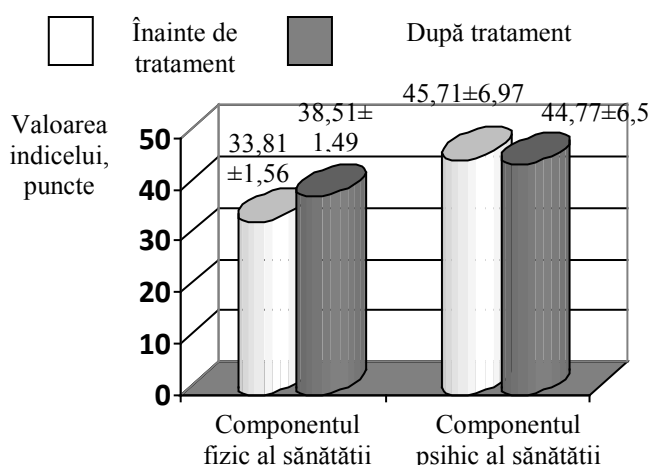


Figura 2. Componentul fizic și psihic al sănătății la pacienții dializați pe fondul tratamentului cu  $\beta$ -eritropoietină timp de 12 săptămâni

iorare numai pentru scorul indicelui de îndeplinire a rolurilor, condiționate de status emoțional, de la  $38,33 \pm 4,27$  puncte până la  $51,67 \pm 3,50$  puncte ( $p = 0,15$ ).

Prezența infecțiilor asociate este citată printre cauzele cele mai frecvente ale sindromului cronic inflamator la pacienții dializați [5]. De obicei rolul patologic este atribuit infecțiilor bacteriene, iar aportul proceselor infecțioase virale, mai ales

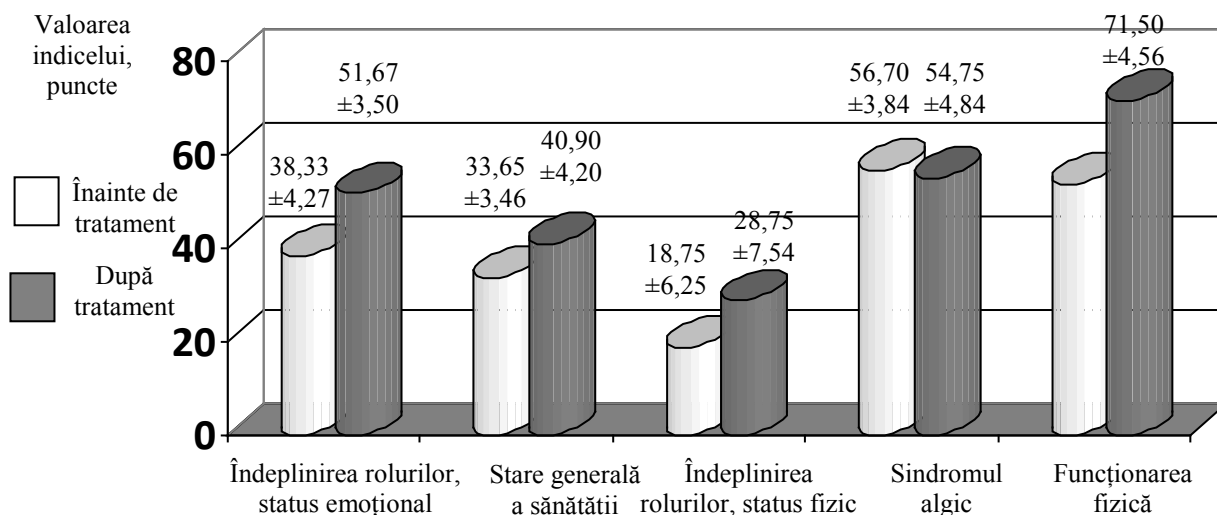


Figura 3. Modificările scorurilor SF-36 la pacienții dializați pe fondul tratamentului cu  $\beta$ -eritropoietină timp de 12 săptămâni

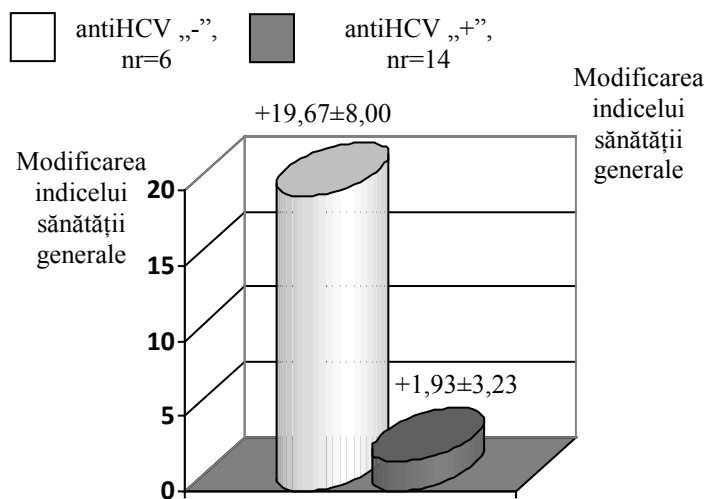


Figura 4. Modificările indicelui sănătății generale sub tratament cu  $\beta$ -eritropoietină timp de 12 săptămâni

celor cronice, este mult mai puțin elucidat [6]. Studiul actual a demonstrat influența infecției virale cronice hepatice C asupra rezultatelor tratamentului cu eritropoietină. Astfel, este demonstrat faptul că infecțiile cronice virale afectează rezultatul intervențiilor terapeutice la pacienți dializați și trebuie să fie privite ca factori, care agravează semnificativ prognosticul bolnavilor infectați.

ANOVA, t-test pentru variabile dependente și analiza corelațională cu titrul anticorpilor către HCV a demonstrat că ameliorarea indicelui de sănătate generală nu este mai puțin pronunțată la pacienții cu hepatita cronică virală C, care a fost prezentă la 14 din 20 pacienți înrolați în studiu (Figura 4). Evaluarea corelației între titrul anticorpilor anti-HCV și modificarea indicelui sănătății generale a determinat existența unei corelații inverse. Ameliorarea acestui indice a fost observată la 4 din 6 (66,7%) pacienți fără anticorpii anti-HCV și la numai la 6 din 14 (42,9%) pacienți cu anticorpii anti-HCV prezenți,

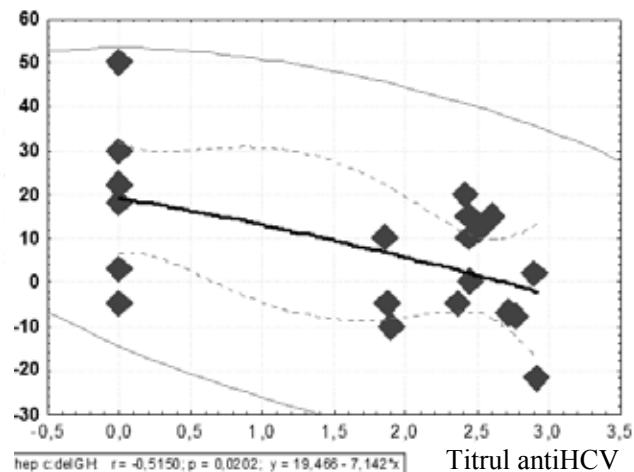


Figura 5. Modificările indicelui sănătății generale sub tratament cu  $\beta$ -eritropoietină timp de 12 săptămâni în funcție de titrul antiHCV

iar înrăutățirea lui – la 1 (16,7%) pacienți fără anticorpii anti-HCV și la 6 (42,9%) pacienți cu prezența anticorpilor anti-HCV (Figura 5).

### Concluzii

În baza studiului efectuat putem constata faptul că administrarea  $\beta$ -eritropoietinei pacienții, aflați la tratament prin dializă cronică, este capabilă să amelioreze statistic semnificativ calitatea de viață, în special prin majorarea valorilor componentului fizic al sănătății. Această ameliorare corelează cu creșterea valorilor de hemoglobină și este limitată la pacienții infecție virală hepatică cronică C prezentă. Majorarea bunăstării fizice de tratament administrat a fost condiționată de o ameliorare statistic semnificativă a scorului de funcționare fizică, de al  $53,50 \pm 4,00$  puncte până la  $71,50 \pm 4,56$  puncte, precum și de dinamica pozitivă evidentă a stării generale a sănătății și de îndeplinirea rolurilor, condiționate de statusul fizic.

### Bibliografie

1. CLEMENT F., KLARENBACH S., TONELLI M. ET AL. An economic evaluation of erythropoiesis-stimulating agents in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2010 Dec; 56(6):1050-61.
2. STRIPPOLI G., Clinical Evaluation of the DOse of Erythropoietins Study Group (C.E. DOSE). Effects of the dose of erythropoiesis stimulating agents on cardiovascular events, quality of life, and health-related costs in hemodialysis patients: the clinical evaluation of the dose of erythropoietins (C.E. DOSE) trial protocol. *Trials.* 2010 Jun 9;11:70.
3. SCHMID H., SCHIFFL H., Erythropoiesis stimulating agents and anaemia of end-stage renal disease. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2010 Jul;8(3):164-72.
4. CLEMENT F., KLARENBACH S., TONELLI M. ET AL., The impact of selecting a high hemoglobin target level on health-related quality of life for patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2009 Jun 22;169(12):1104-12.
5. FOLEY R., CURTIS B., PARFREY P., Erythropoietin therapy, hemoglobin targets, and quality of life in healthy hemodialysis patients: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Apr;4(4):726-33.
6. BOUDVILLE N., HORNER M., MCEWAN E. ET AL., Effect of FX dialysers on systemic inflammation and quality of life in chronic haemodialysis patients. *Blood Purif.* 2009;27(2):187-93.