

Research Paper

The Effect of Discontinuation of Angiotensin-II Receptor Blocker on Therapeutic Effect of Synthetic Erythropoietin on Anemia Modification in Hemodialysis Patients



Farid Reza Ejlali¹, *Mahmood Reza Khazaei², Zahra Mostafavian³, Jalil Moshari⁴

1. Department of General Practitioner, Faculty of Medicine Sciences, Mashhad Branch, Islamic azad University, Mashhad, Iran.
2. Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Sciences, Mashhad Branch, Islamic azad University, Mashhad, Iran.
3. Department of Health and Social Medicine, Faculty of Medicine Sciences, Mashhad Branch, Islamic azad University, Mashhad, Iran.
4. Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran.



Citation Ejlali FR, Khazaei MR, Mostafavian Z, Moshari J. [The Effect of Discontinuation of Angiotensin-II Receptor Blocker on Therapeutic Effect of Synthetic Erythropoietin on Anemia Modification in Hemodialysis Patients (Persian)]. Quarterly of "The Horizon of Medical Sciences". 2019; 25(3):230-243. <https://doi.org/10.32598/hms.25.3.230>

<https://doi.org/10.32598/hms.25.3.230>



Received: 28 Dec 2018
Accepted: 08 Jun 2019
Available Online: 01 Jul 2019

Key words:
End-stage renal disease

ABSTRACT

Aims The aim of this study was to evaluate the effect of discontinuation of losartan in response to synthetic erythropoietin therapy on hemoglobin level in patients on maintenance hemodialysis.

Methods & Materials This study was a pre-and post-interventional clinical trial. The population of the study was hemodialysis patients with chronic renal failure. In the beginning of the study, and three months after removal of losartan, the patients' hemoglobin changes were compared.

Findings Hemoglobin was significantly increased at the end of the study in all patients (from 10.90 ± 1.66 at the beginning of the study to 11.37 ± 1.42 g/dl at the end of 3 months, $P=0.046$). No significant changes were seen in the hemoglobin level before and after intervention between patients according age, sex, and duration of the disease.

Conclusion There was a significant increase in hemoglobin level at the end of study after losartan discontinuation. But this increase did not have a significant relationship with patient's age, sex as well as the duration of the disease.

Extended Abstract

1. Introduction

Chronic renal failure is a permanent and progressive disease which finally leads to End-Stage Renal Disease (ESRD). In addition, these patients suffer from anemia due to endogenous erythropoietin deficiency, requiring regular administration of synthetic erythropoietin. Many of these patients also have

hypertension and receive various types of antihypertensive medications including Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) and the Angiotensin II Receptor Blocker (ARB). There are numerous and controversial reports on the interference of these drugs with the efficacy of recombinant erythropoietin.

2. Methods

Qureshi et al. studied the effect of ACEIs and ARBs on recombinant human Erythropoietin (EPO) in patients with

*** Corresponding Author:**

Mahmood Reza Khazaei, PhD.

Address: Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Sciences, Mashhad Branch, Islamic azad University, Mashhad, Iran.

Tel: +98 (51) 32250048

E-mail: khazaeem@yahoo.com

chronic renal failure (n=100, 55 males and 45 females with age range 13-78 years). who were divided into two groups [10]; one received EPO and ACEI/ARBs while other received EPO with other antihypertensive drugs. Their monthly increment in hematocrit (HCT%) was monitored for 4 months. Results showed that HCT% was significantly higher in the group received EPO with other antihypertensive drugs than ACEI/ARBs. They concluded that treatment with ACEIs/ARBs interfere with recombinant human EPO therapy for treatment of anemia even if EPO dose be high. Hence, their simultaneous use should be carried out with caution.

Saudan et al. in a study on 155 patients treated with chronic hemodialysis in Switzerland, evaluated the effect of ACEIs and ARBs on recombinant human EPO used to treat anemia in these patients [22] (Table 1). By dividing patients into five groups according to their antihypertensive treatment, prevalence of EPO resistance among groups was measured where all groups received the same dosage. Their results showed that prevalence of EPO resistance were similar in patients treated with ACEIs (EPO resistance 12%), ARBs (EPO resistance 7%), ACEIs + ARBs (EPO resistance 10%), other antihypertensive drugs (EPO resistance 10%) and no antihypertensive treatment (EPO resistance 9%). They concluded that the use of ACEIs and ARBs has no association with the EPO resistance among hemodialyzed patients (Table 2).

Samavat et al. in a multicenter cross-sectional study, Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA) Hyporesponsiveness Index (EHRI) among hemodialysis patients (n=1224) and its related factors [30]. Results reported that 25% had $\text{EHRI} \geq 16.49$ with mean hemoglobin level of 9.8 ± 1.4 g/dL. This group received higher ACEIs or ARBs compared to those had lower EHRI value ($P < 0.01$). they recommend the discontinuation of these drugs as a therapeutic strategy to overcome ESA resistance.

Aim

The aim of this study was to evaluate the effect of discontinuation of losartan in response to synthetic erythropoietin therapy on hemoglobin level in hemodialysis patients

Study design

This study is a pre-and post-test non-randomized clinical trial.

Study population and sample

Study population consists of all patients with ESRD treated with hemodialysis in two hospitals located in Mash-

had, Iran in 2018. Of this, 30 patients undergoing regular hemodialysis who had hypertension and were treated with Losartan were recruited using convenience sampling technique. No changes in the dose of EPO, iron supplements and carnitine were made for any patient one month before and during the three-month period. In addition, any serious infections (leading to hospitalization), visible bleeding, or a history of blood transfusions and its products in these 4 months, as well as any surgery and active bleeding were resulted in exclusion from the study.

Patients were monitored monthly for C-Reactive Protein (CRP) during 3 months of study and those with $\text{CRP} > 10$ mg/L were excluded from the study. Furthermore, their serum ferritin levels were measured before the beginning of the study and those with serum ferritin level > 100 ng/ml were excluded. The type and amount of the used drugs did not change and the frequency of hemodialysis and the interval between them were constant.

Measures

At the beginning of the study, venous blood samples were taken from patients for necessary tests. Moreover, losartan use was discontinued and oral antihypertensive drugs except ACEIs or ARBs was administered to control hypertension according to clinical status and therapeutic response. In all patients, CinnaPoietin® (Cinnagen, Iran) as exogenous EPO was administered intravenously at a dose of with a dose of 4000 IU immediately after completion of each hemodialysis phase. After three months, blood samples of 5 cc were taken again from vascular access line immediately before hemodialysis. Blood hemoglobin level was measured using Cell Counter Mindray BC 3000 analyzer.

3. Results

Blood hemoglobin levels were measured and compared before and 3 months after losartan discontinuation. A significant increase in hemoglobin concentration followed by Losartan discontinuation was observed in all subjects. However, in men and women, there was no significant difference in hemoglobin level at baseline and at the end of study (after discontinuation of losartan) (Table 3). Regarding the duration of hemodialysis in two groups of ≤ 2 years and > 2 years, no significant statistical difference in hemoglobin levels was observed in any groups at baseline and at the end of study ($P > 0.05$) (Table 4). The effect of gender and duration of disease were also evaluated and no significant effect was observed on hemoglobin level after losartan discontinuation ($p > 0.05$) (Table 5).

Table 1. Primary causes of renal failure in hemodialysis patients

Disease	No. (%)
Diabetes mellitus	24(43)
Hypertension	11(19.6)
Chronic urinary tract infection and Vesicoureteral reflux	5(9)
Polycystic kidney disease	3(5.45)
Nephrolithiasis	3(5.45)
Prostatic hyperplasia	2(3.5)
Membranoproliferative glomerulonephritis	2(3.5)
Metastatic cancer	1(1.75)
Hyperoxaluria	1(1.75)
Lupus nephritis	1(1.75)
Alport syndrome	1(1.75)
Unknown	2(3.5)
Total	56(100)

Quarterly of
The Horizon of Medical Sciences

Table 2. Primary causes of renal failure in hemodialysis patients with hypertension

Disease	No. (%)
Diabetes mellitus	14(46.7)
Primary hypertension	6(20)
Chronic urinary tract infection	2(6.66)
Nephrolithiasis and high blood pressure	2(6.66)
Polycystic kidney disease	1(3.33)
Membranoproliferative glomerulonephritis	1(3.33)
Hyperoxaluria	1(3.33)
Alport syndrome	1(3.33)
Unknown	2(6.66)
Total	30(100)

Quarterly of
The Horizon of Medical Sciences

Table 3. Comparing hemoglobin levels before and after discontinuation of losartan use based on gender

Group	Phase	Mean±SD	T	P
All patients (n=30)	Before	10.90±1.56	2.089	0.046
	After	11.37±1.42		
Female patients (n=16)	Before	10.85±1.69	-1.475	0.166
	After	11.41±1.28		
Male patients (n=14)	Before	10.95±1.46	-1.636	126/0
	After	11.33±1.62		

Quarterly of
The Horizon of Medical Sciences

Table 4. Comparing hemoglobin levels before and after discontinuation of losartan use based on duration of hemodialysis

Duration	Phase	Mean±SD	t	P
≤2 years (n=13)	Before	11.02±1.71	-0.876	0.403
	After	11.33±1.55		
>2 years (n=17)	Before	10.80±1.48	-2.017	0.061
	After	11.40±1.37		

Quarterly of
The Horizon of Medical Sciences

4. Discussion

Our study showed a significant increase in hemoglobin level in all participants with the discontinuation of losartan after three months. This is consistent with the results of other studies which showed the relationship between Losartan use and hemoglobin levels in ESRD and hemodialysis patients [10, 20]. Another study showed that Losartan use in

hemodialysis patients increases their need for EPO requirement [21]. However, Saudan et al. [22] showed that the use of ACEIs and ARBs had no effect on EPO resistance among hemodialyzed patients. Which is against our results.

In our study, increase in hemoglobin level had no significant association with patient's age. Aging is generally associated with oxidative stress and most chronic diseases in-

Table 5. Results of regression analysis for examining the effect of hemoglobin level

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	β		
Constant	4.723	1.612		2.930	0.007
Hemoglobin level at baseline	0.623	0.149	0.683	4.172	0.000
Age	-0.010	0.013	-0.128	-0.770	0.448
Gender	0.079	0.413	0.028	0.192	0.850
Duration of hemodialysis	0.085	0.069	0.184	1.231	0.230

Quarterly of
The Horizon of Medical Sciences

cluding kidney disease caused by an imbalance between the production of free radicals and antioxidant defense mechanisms, are linked to this phenomenon [23, 24]. Bunke et al.'s study showed that at older ages the response to treatment with recombinant human EPO is lower [25] which also shown in two studies conducted in previous years [26, 27]. However, in some studies, elderly patients were less in need of EPO use [18, 28]. In the present study, no relationship was found which can be because of low sample size.

After discontinuation of treatment with Losartan, the mean level of hemoglobin in female patients was higher than in total patients, but this increase was no significant which is probably because of the decline in the female population. In some studies, male gender and the concomitant use of ACEIs have been identified as EPO resistance factors [29]; However, Samavat et al. showed that gender has no role in preventing EPO adverse effects [30].

It is suggested that for the treatment of anemia resistant to EPO, losartan be excluded from the treatment regimen of patients and hypertension should be controlled by anti-hypertensive drugs based on the patient's hemodynamics. Moreover, A further study is recommended using larger sample size and randomized, double-blinded and crossover design clinical trial. Low sample size, short follow-up period, and non-random sampling

5. Conclusion

Higher levels of hemoglobin can be achieved by discontinuing Losartan in patients undergoing hemodialysis, which is not related to their age, sex, or duration of disease.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study is a registered clinical trial (registration code: IRCT20190127042516N1) with an ethical approval obtained from National Committee for Ethics in Biomedical Research of Iran Ministry of Health & Medical Education (ethical code: IR.IAU.MSHD.REC.1397.028). All ethical principles were respected and necessary permissions were obtained including written consent.

Funding

This study was extracted from a PhD. thesis written by Farid Reza Ejlali approved by Islamic Azad University of Mashhad. The study received no financial support from any organization.

Authors' contributions

Preparation of initial draft, investigation, resources, and sampling by Farid Reza Ejlali (contribution rate= 30%); methodology, resources, sampling, supervision, editing and review by Mahmood Reza Khazaei (contribution rate= 30%); methodology, editing, review, and formal analysis by Zahra Mostafavian (contribution rate= 25%); methodology, editing and review by Jalil Moshari (contribution rate= 15%).

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank Dr. Seyed Mohammad Bagher Najarzadeh (nephrology specialist), and the nurses in hemodialysis ward of 22 Bahman Hospital for their valuable support and cooperation.

بررسی تأثیر حذف مسدودکننده گیرنده آنژیوتانسین-۲ در پاسخ به درمان با اریتروپویتین صنعتی در کم‌خونی‌های بیماران تحت همودیالیز

فرید رضا اجاللی^۱، *محمود رضا خزاعی^۲، زهرا مصطفویان^۳، جلیل مشاری^۴

۱- دانشکده علوم پزشکی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران.

۲- گروه کودکان، دانشکده علوم پزشکی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران.

۳- گروه بهداشت و پزشکی اجتماعی، دانشکده علوم پزشکی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران.

۴- گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران.

چکیده

تاریخ دریافت: ۰۷ دی ۱۳۹۷

تاریخ پذیرش: ۱۸ خرداد ۱۳۹۸

تاریخ انتشار: ۱۰ تیر ۱۳۹۸

اهداف: هدف از این مطالعه بررسی اثر قطع لوزارتان در میزان پاسخ به درمان با اریتروپویتین صنعتی در کم‌خونی بیماران مبتلا به نارسایی مزمن مرحله آخر کلیوی تحت همودیالیز منظم است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی به روش قبل و بعد از مداخله است که به صورت خودشاهد انجام گرفت. جامعه بررسی شده بیماران همودیالیزی مبتلا به نارسایی مزمن کلیه مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های دانشگاهی در سال ۱۳۹۶ بودند که پس از رعایت معیارهای حذف و شمول، تعداد ۳۰ بیمار بررسی شدند. در کلیه بیماران در ابتدای مطالعه و نیز سه ماه پس از حذف داروی لوزارتان میزان تغییرات هموگلوبین مقایسه شد.

یافته‌ها: هموگلوبین در پایان مطالعه در کل بیماران افزایش معناداری داشت (از $10/90 \pm 1/56$ در آغاز مطالعه به $11/37 \pm 1/42$ گرم بر دسی لیتر در پایان ۳ ماه، $P=0/046$). هیچ تغییر واضحی در میزان هموگلوبین قبل و بعد از مداخله بین بیماران بر اساس سن، جنس و طول مدت بیماری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: افزایش معناداری در سطح هموگلوبین بیماران در پایان مطالعه پس از قطع لوزارتان مشاهده شد، اما رابطه معنی‌داری با سن و جنس بیماران و همچنین طول مدت بیماری نداشت.

کلیدواژه‌ها:

بیماری کلیوی مرحله آخر، مهارکننده گیرنده آنژیوتانسین، کم‌خونی، اریتروپویتین نوترکیب صنعتی انسانی

مقدمه

مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین-۲^۱ و مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین^۲ برای درمان فشار خون بالا در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه در مرحله انتهایی به طور گسترده استفاده می‌شوند [۱]. شواهد موجود نشان می‌دهد مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین و مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین-۲ اثرات مشابهی بر کنترل فشار خون دارند، اما استفاده از مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین به علت میزان بالای سرفه نسبت به مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین-۲ محدود است [۸].

آنزیم مبدل آنژیوتانسین علاوه بر فعال‌سازی آنژیوتانسین باعث تخریب برادی‌کینین نیز می‌شود. به دنبال استفاده از داروهای

آنمی یکی از علائم بالینی نارسایی مرحله پایانی کلیه^۱ است و با پیش‌آگهی بد در بیماران دچار همودیالیز همراه است. اریتروپویتین نوترکیب^۲ در حال حاضر برای بهبود آنمی کلیوی و بهبود کیفیت زندگی در چنین بیمارانی تجویز می‌شود [۱-۳]. تشدید فشار خون بالا به عنوان یکی از مهم‌ترین عوارض جانبی درمان با اریتروپویتین نوترکیب شناخته شده است [۴، ۵].

پرفشاری خون ثانویه ناشی از اریتروپویتین نوترکیب به طور مؤثر با حذف آب و سدیم در طی دیالیز یا با استفاده از داروهای ضدفشار خون معمولی کنترل می‌شود [۶]. هر دو

3. Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)

4. Angiotensin Converting Enzyme (ACE)

1. End Stage Renal Disease (ESRD)

2. Recombinant Human Erythropoietin (rHuEPO)

* نویسنده مسئول:

دکتر محمود رضا خزاعی

نشانی: گروه کودکان، دانشکده علوم پزشکی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران.

تلفن: ۳۳۲۵۰۰۴۸ (۵۱) ۹۸+

پست الکترونیکی: khazaeem@yahoo.com

مهارکننده مبدل آنژیوتانسین^۵، سطح برادی کینین افزایش می‌یابد که به تولید سرفه‌های خشک منجر می‌شود [۹]. با این حال، نگرانی درباره تجویز همزمان مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین-۲ و اریتروپویتین نو ترکیب در اثربخشی درمان با اریتروپویتین نو ترکیب برای آنمی کلیه وجود دارد.

در حالی که برخی از محققان گزارش کرده‌اند مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین، اثرات اریتروپویتین نو ترکیب را در درمان کم‌خونی در بیماران همودیالیزی خنثی می‌کنند. دیگر مطالعات بالینی مخالف این فرضیه هستند. هدف از این مطالعه بررسی اثر قطع لوزارتان و جایگزینی با یک داروی ضد فشار دیگر در میزان پاسخ به درمان با اریتروپویتین صناعی در کم‌خونی‌های بیماران تحت دیالیز است.

مواد و روش‌ها

این تحقیق از نوع کارآزمایی بالینی و به روش قبل و بعد از مداخله به صورت خودشاهد صورت گرفت. جامعه مورد پژوهش بیماران در مرحله پایانی نارسایی کلیه تحت همودیالیز مراجعه‌کننده به دو بیمارستان آموزشی در شهر مشهد در سال ۱۳۹۷ بودند که به روش نمونه‌گیری در دسترس وارد مطالعه شدند.

حجم نمونه در این مطالعه با توجه به نتایج مطالعه قریشی و همکاران تعیین شده است که میزان درصد تغییرات هماتوکریت بیماران آن در دو گروه که یکی همزمان با داروی اریتروپویتین نو ترکیب مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین-۲ و مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین دریافت می‌کردند و دیگری از داروی ضد فشار خون متفاوتی استفاده می‌کردند به ترتیب ۲۰±۰/۹ و ۲/۰۹±۰/۱۵ و ۲/۴۱±۰/۱۵ و با ضریب اطمینان ۹۵ و توان آزمون ۸۰ درصد گزارش شده است [۱۰].

در مطالعه حاضر حجم نمونه ۲۵ نفر در گروه کنترل (قبل از مداخله) و ۲۵ نفر در گروه آزمایش (مجموعاً ۲۰ نفر) در نظر گرفته شد که با احتساب ۲۰ درصد ریزش نمونه مجموعاً ۳۰ نفر وارد مطالعه شدند. طول دوره مداخله درمانی سه ماه بود. مقادیر متغیر مربوطه (سطح هموگلوبین) در قبل از مداخله درمانی (گروه کنترل) با مقادیر آن بعد از قطع دارو (گروه آزمایش) مقایسه شد.

تمام بیماران تحت همودیالیز منظم که مبتلا به پرفشاری خون بودند و در درمان آن‌ها حداقل به مدت سه ماه از لوزارتان استفاده شده بود، وارد مطالعه شدند. در تمام بیماران از یک ماه قبل و در طی دوره سه‌ماهه مداخله درمانی، هیچ‌گونه تغییری در دز داروهای اریتروپویتین و مکمل آهن دریافتی و نیز دز داروی کارنیتین داده نشد. به علاوه هرگونه عفونت جدی (که به بستری در بیمارستان منجر شده باشد)، خون‌ریزی واضح یا سابقه ترانسفوزین خون و فرآورده‌های آن در این چهار ماه (مجموع دوره پاک‌شدگی و مداخله درمانی) و نیز هر نوع عمل جراحی و خون‌ریزی فعال به

حذف از مطالعه منجر شد. طی سه ماه مداخله درمانی، به صورت ماهانه CRP^۶ بیماران کنترل می‌شد و در صورتی که مقدار آن بالاتر از ۱۰ میلی‌گرم بود، بیمار از مطالعه حذف می‌شد. قبل از شروع مطالعه سطح فریتین سرم بیماران اندازه‌گیری شد و بیمارانی که سطح فریتین سرمی کمتر از ۱۰۰ نانوگرم داشتند وارد مطالعه نشدند. نوع و مقدار داروهای مصرفی آن‌ها تغییری نداشت و تعداد دفعات دیالیز و فواصل آن‌ها ثابت بود.

بلافاصله قبل از قطع و جایگزینی داروی لوزارتان نمونه خون وریدی بیماران به عنوان گروه کنترل برای انجام آزمایشات لازم گرفته شد. سپس داروی لوزارتان قطع و برای کنترل پرفشاری خون برحسب وضعیت بالینی و پاسخ درمانی، از داروی ضد پرفشاری خون خوراکی از دسته دارویی به جز ACE-I یا ARB جایگزین و پرفشاری خون کنترل شد. به نحوی که فشار خون بیماران بلافاصله قبل از انجام همودیالیز و بعد از حذف آخرین دز داروهای ضد فشار خون قبل از انجام دیالیز، به بالاتر از ۱۵۰/۹۵ میلی‌متر جیوه افزایش نیابد و در حین دیالیز و بعد از آن به کمتر از ۱۱۰/۷۵ میلی‌متر جیوه افت نکند.

در تمام بیماران از داروی Cinnapoitin[®] (محصول شرکت سیناژن ایران) به عنوان اریتروپویتین آگزوزن استفاده شد. در این مطالعه از سرنگ آماده تزریق با دز ۴۰۰۰ واحد بین‌المللی به صورت وریدی بلافاصله پس از اتمام هر مرحله همودیالیز استفاده شد.

پس از گذشت سه ماه از مداخله درمانی مجدداً نمونه خون بیماران به عنوان گروه آزمایش گرفته شد. نمونه‌های خون به مقدار پنج سی‌سی از لاین وریدی دسترسی عروقی بلافاصله قبل از انجام همودیالیز گرفته شد. اندازه‌گیری سطح هموگلوبین خون (گرم در دسی‌لیتر) با دستگاه Cell Counter Mindry BC 3000Plus انجام شد.

تجزیه و تحلیل آماری

توصیف داده‌ها با شاخص‌های آماری مناسب مانند میانگین و انحراف معیار و فراوانی به درصد گزارش شد. در تجزیه و تحلیل داده‌ها ابتدا عادی بودن داده‌های کمی با استفاده از آزمون یک‌نمونه‌ای کلوموگروف اسمیرنف بررسی شد و پس از تأیید عادی بودن داده‌ها از آزمون تی زوجی استفاده شد. برای بررسی تأثیر همزمان هر یک از متغیرهای مستقل، از آزمون چندمتغیره رگرسیون خطی استفاده شد. تحلیل داده‌ها با نسخه ۱۶ نرم‌افزار SPSS انجام شد و سطح معنی‌دار آماری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه از بین ۵۶ بیمار مبتلا به نارسایی مرحله پایانی کلیه (جدول شماره ۱) که به طور منظم تحت همودیالیز بودند

6.C-Reactive Protein

5. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor (ACE-inh)

۳۰ نفر از بیماران (۱۶ زن و ۱۴ مرد) که به دلیل پرفشاری خون داروی لوزارتان دریافت می‌کردند، با رعایت معیارهای شمول و حذف وارد مطالعه و بررسی شدند (جدول شماره ۲). پایین‌ترین سن در این مطالعه ۱۸ سال و بالاترین سن ۹۰ سال بود. میانگین سن بیماران $56/27 \pm 17/59$ سال بود. کمترین طول مدت بیماری در بین شرکت‌کنندگان یک سال و بیشترین زمان بیماری ۱۶ سال و میانگین مدت زمان بیماری در بین بیماران $3/9 \pm 3/11$ بود. تمام بیماران مطالعه‌شده به مدت حداقل سه ماه داروی لوزارتان دریافت کرده بودند که بعد از نمونه‌گیری اولیه لوزارتان قطع و فشار خون با داروهای جایگزین کنترل شد. تعداد ۱۱ مورد با آملودیپین، ۸ مورد با متیل دوپا، ۶ مورد با متورال و ۴ مورد با کارودیلول جایگزین شد. در یک مورد نیز با افزایش مقدار فوروزاماید قبلی فشار خون کنترل شد.

بیشترین فراوانی بیماری اولیه، مربوط به دیابت قندی با $49/3$ درصد و در رتبه بعدی پرفشاری خون اولیه ایزوله با $19/6$ درصد بود؛ اگرچه در $86/7$ درصد بیماران پرفشاری خون وجود داشت.

اثر قطع داروی لوزارتان بر سطح هموگلوبین خون

در این مطالعه سطح هموگلوبولین خون قبل و سه ماه پس از متوقف کردن لوزارتان اندازه‌گیری و مقایسه شد. میانگین هموگلوبین بیماران قبل از مداخله درمانی $10/90 \pm 1/56$ بود که سه ماه بعد از قطع لوزارتان به $11/37 \pm 1/42$ افزایش یافت

جدول ۱. علل اولیه نارسایی کلیه در بیماران تحت همودیالیز بیمارستان ۲۲ بهمن

بیماری	تعداد	درصد
دیابت قندی	۲۴	۴۳
پرفشاری خون	۱۱	۱۹/۶
عفونت ادراری مزمن و رفلکس ادراری	۵	۹
بیماری پلی کیستیک کلیه	۳	۵/۴۵
نفروپاتیازیس	۳	۵/۴۵
هیپرتروفی پروستات	۲	۳/۵
گلوپروپولونفریت مامبرانوپروپولونفریت	۲	۳/۵
کانسر متاستاستیک	۱	۱/۷۵
هیپراگزوریا	۱	۱/۷۵
نفريت لوپوسی	۱	۱/۷۵
سندروم آلپورت	۱	۱/۷۵
ناشناخته	۲	۳/۵
جمع	۵۶	۱۰۰

از نظر طول مدت همودیالیز نیز بیماران در دو گروه مساوی یا کمتر از دو سال و بیشتر از دو سال بررسی شدند و اختلاف آماری واضحی بین سطح هموگلوبین در ابتدای مطالعه با مقدار آن در انتهای مطالعه در هیچ‌یک از دو گروه مشاهده نشد ($P > 0/05$). (جدول شماره ۴)

جنس و مدت زمان بیماری بیماران بررسی شد و تأثیر معنی‌دار آماری بر میزان هموگلوبین بعد از حذف لوزارتان در بیماران نشان داده نشد ($P < 0/05$). (جدول شماره ۵).

بحث

مطالعه حاضر روی ۳۰ بیمار دیالیزی با میانگین سنی $56/27$ سال صورت گرفت که این میزان، بیشتر از میانگین سن بیماران تحت همودیالیز در ایران در سال ۲۰۰۶ است. میانگین سن بیماران تحت همودیالیز مردان و زنان در ایران در سال ۲۰۰۶، به ترتیب $52/5$ و 53 سال بوده است [۱۱]. در مطالعه‌ای که در

جدول ۲. علل اولیه نارسایی کلیه در بیماران تحت همودیالیز مبتلا به پرفشاری خون

بیماری	تعداد	درصد
دیابت قندی	۱۴	۴۶/۷
پرفشاری خون اولیه	۶	۲۰
عقوت ادراری مزمن	۲	۶/۶۶
نفرولیتایز و پرفشاری خون	۲	۶/۶۶
بیماری پلی کیستیک کلیه	۱	۳/۳۳
گلو مرونفریت مامبرانو پرولیفراتیو	۱	۳/۳۳
هیپراگزالوریا	۱	۳/۳۳
سندروم آلپورت	۱	۳/۳۳
ناشناخته	۲	۶/۶۶
جمع	۳۰	۱۰۰

افتخ دانش

میانگین مدت زمان بیماری در بیماران مطالعه شده ۳/۹ سال بود. بیشترین علت نارسایی مزمن کلیوی در بیماران تحت مطالعه ابتلا به دیابت قندی با ۴۹/۳ درصد و در رتبه بعدی پرفشاری خون اولیه ایزوله با ۱۹/۶ درصد بود؛ اگرچه در ۸۶/۷ درصد بیماران پرفشاری خون وجود داشت. در مطالعه‌ای که هادیان و

استان فارس در سال ۲۰۰۷ انجام شد، میانگین سن بیماران تحت همودیالیز در آن استان ۵۴/۱ گزارش شده است [۱۲]. این در حالی است که طبق گزارش انجمن دیالیز ژاپن در دسامبر ۲۰۱۳ میانگین سن بیماران دیالیزی ۶۸/۷ سال بوده است [۱۳].

جدول ۳. مقایسه سطح هموگلوبین قبل و بعد از قطع لوزارتان در کل افراد، زنان و مردان مطالعه شده

گروه	دوره	میانگین Hb	انحراف معیار	آماره آزمون	P
کل بیماران (۳۰ نفر)	قبل	۱۰/۹۰	۱/۵۶	۲/۰۸۹	۰/۰۴۶
	بعد	۱۱/۳۷	۱/۴۲		
زنان (۱۶ نفر)	قبل	۱۰/۸۵	۱/۶۹	-۱/۴۷۵	۰/۱۶۶
	بعد	۱۱/۴۱	۱/۲۸		
مردان (۱۴ نفر)	قبل	۱۰/۹۵	۱/۴۶	-۱/۶۳۶	۰/۱۲۶
	بعد	۱۱/۳۳	۱/۶۲		

افتخ دانش

جدول ۴. مقایسه سطح هموگلوبین قبل و بعد در بیماران بر اساس طول مدت همودیالیز

طول مدت همودیالیز	دوره	میانگین \pm انحراف معیار	آماره آزمون	P
کمتر یا مساوی ۲ سال (۱۳ نفر)	قبل	۱۱/۰۲ \pm ۱/۷۱	-۰/۸۷۶	۰/۴۰۳
	بعد	۱۱/۳۳ \pm ۱/۵۵		
کمتر یا مساوی ۲ سال (۱۷ نفر)	قبل	۱۰/۸۰ \pm ۱/۴۸	-۲/۰۱۷	۰/۰۶۱
	بعد	۱۱/۴۰ \pm ۱/۳۷		

افتخ دانش

جدول ۵. تحلیل رگرسیون خطی برای بررسی همزمان اثر متغیرهای سطح هموگلوبین در ابتدای مطالعه، سن، جنسیت و مدت دیالیز بر میزان هموگلوبین بیماران در انتهای مطالعه

مدل	ضرایب استاندارد نشده		ضرایب استاندارد شده		مقدار احتمال
	B	خطای استاندارد	بتا	آماره آزمون	
مقدار ثابت	۴۷۳۳	۱/۶۱۲		۲/۹۳۰	۰/۷۰۰
سطح هموگلوبین در ابتدای مطالعه	۰/۶۲۳	۰/۱۴۹	۰/۶۸۳	۴/۱۷۲	۰/۰۰۰
سن	-۰/۰۱۰	۰/۰۱۳	-۰/۱۲۸	-۰/۷۷۰	۰/۴۴۸
جنس	۰/۰۷۹	۰/۴۱۳	۰/۰۲۸	۰/۱۹۲	۰/۸۵۰
مدت زمان بیماری	۰/۰۸۵	۰/۰۶۹	۰/۱۸۴	۱/۲۳۱	۰/۲۳۰

افتخار دانش

a. متغیر وابسته: سطح هموگلوبین بعد از قطع دارو

در مطالعه ما افزایش هموگلوبین با سن بیماران رابطه معنی داری نداشت. به طور کلی روند کهنسالی با پدیده استرس اکسیداتیو همراه است و اغلب بیماری‌های مزمن از جمله بیماری‌های کلیوی با این پدیده که ناشی از نبود تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و سازوکارهای دفاعی آنتی‌اکسیدان است، همراهی دارد [۲۳، ۲۴].

مطالعه بونکه^۷ و همکارانش نشان داد در سنین بالاتر پاسخ به درمان اریتروپویتین نوترکیب کمتر است [۲۵]. این نتایج با دو مطالعه که در سال‌های گذشته انجام شد هماهنگی دارد، اما در برخی مطالعات بیماران مسن نیاز کمتری به دارو داشتند [۲۶-۲۸، ۱۸]. در مطالعه ما رابطه‌ای بین سن و پاسخ به دارو مشاهده نشد که می‌تواند ناشی از حجم کم نمونه مطالعه شده باشد.

در این مطالعه بعد از قطع درمان لوزارتان میزان افزایش هموگلوبین در جمعیت زنان مطالعه شده بیشتر از میانگین کلی بیماران بود، ولی این افزایش از نظر آماری معنادار نبود که احتمالاً به دلیل کاهش جمعیت زنان تحت مطالعه بوده است. اگرچه در برخی مطالعات از جنس مرد و مصرف همزمان داروهای ضد فشارخون مهارکننده مبدل آنژیوتانسین به عنوان عوامل مقاومت به اریتروپویتین نام برده‌اند، اما در مطالعه سماوات و همکاران نشان داده شد جنسیت فرد به عنوان عامل مؤثر در پیشگیری از اثر اریتروپویتین نقشی ندارد [۲۹، ۳۰].

طول مدت بیماری نتوانست باعث تغییر معنی داری در میزان هموگلوبین بیماران قبل و بعد از مطالعه بشود. به طوری که تغییرات هموگلوبین در بیماران با طول مدت بیماری مساوی و یا کمتر از دو سال و طول مدت بیماری بیشتر از دو سال هیچ‌گونه تفاوت معنی داری مشاهده نشد.

همکاران در استان لرستان روی بیماران مبتلا به نارسایی مزمن و انتهای کلیه انجام دادند، افزایش فشار خون نیز به عنوان علت اولیه نارسایی مزمن کلیوی معرفی شد [۱۴].

شایع‌ترین علت پاسخ‌دهی نداشتن به اریتروپویتین کمبود آهن است [۱۵، ۱۶] و توصیه می‌شود در بیماران دریافت‌کننده اریتروپویتین سطح سرمی فریتین حداقل ۱۰۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر باشد [۱۷، ۱۸]. به علاوه فریتین یک پروتئین فاز حاد است و بالا بودن آن می‌تواند نشانه یک پروسه التهابی باشد [۱۸، ۱۹]. در این مطالعه سعی شد با کنترل میزان فریتین و CRP سرم موارد فقر آهن یا وجود پروسه التهابی در بیماران شناسایی و از مطالعه خارج شوند تا اثر مخدوش‌کننده این عوامل از مطالعه حذف شود.

در این مطالعه تغییرات هموگلوبین در یک دوره سه ماهه در زمانی که اریتروپویتین نوترکیب و داروی ضد فشارخونی غیر از لوزارتان مصرف کردند با زمانی که لوزارتان و اریتروپویتین نوترکیب مصرف شده مقایسه شد. نتایج مطالعه ما نشان داد با قطع لوزارتان بعد از یک دوره سه‌ماهه در میزان هموگلوبین افزایش معنی داری در کل جمعیت مطالعه شده ایجاد شد (P=۰/۰۴۶). این یافته با نتایج برخی مطالعات که مؤید ارتباط بین مصرف لوزارتان و افت سطح هموگلوبین در بیماران مبتلا به نارسایی مرحله آخر کلیوی و بیماران تحت همودیالیز است، مطابقت دارد [۲۰، ۱۰].

در مطالعه دیگری نشان داده شد مصرف لوزارتان در بیماران تحت همودیالیز نیاز آن‌ها را به اریتروپویتین صنعتی افزایش می‌دهد [۲۱]. از طرف دیگر Saudan و همکاران مشاهده کردند که تجویز داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین و بلوکه‌کننده‌های رسپتور آنژیوتانسین تأثیری در میزان پاسخ‌دهی اریتروپویتین صنعتی در بیماران همودیالیزی ندارد که با نتایج مطالعه ما همخوانی ندارد [۲۲].

7. Bunke

نتیجه گیری

این مطالعه نشان داد حذف لوزارتان باعث افزایش سطح هموگلوبین در بیماران نارسایی مزمن کلیه تحت همودیالیز می شود بنابراین پیشنهاد می شود در آنمی های مقاوم به درمان با اریترپوئیتین صناعی، داروی لوزارتان از رژیم درمانی بیماران حذف و پرفشاری خون با استفاده از داروهای ضدپرفشاری خون از دسته دارویی دیگر بر اساس همودینامیک بیمار انتخاب و جایگزین شود.

از محدودیت های این مطالعه می توان به کم بودن حجم نمونه و مدت پیگیری بیماران اشاره کرد. اگرچه با توجه به افزایش هموگلوبین و معنی دار بودن اختلاف آن نسبت به قبل از مطالعه می توان گفت احتمالاً مدت پیگیری مناسب بوده است. از نقاط قوت مطالعه نیز می توان نبود ریزش در افراد مطالعه شده و نبود تفاوت معنی دار در مشخصات جمعیت شناختی (سن و جنس) و متغیرهای مختلف در گروه های مطالعه شده را نام برد و می توان چنین فرض کرد که عوامل مخدوشگر تأثیر چندانی در نتایج به دست آمده نداشته اند.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

پژوهشگران تمامی کدهای اخلاقی مربوط به تحقیقات مداخله ای بر روی انسان را رعایت کرده اند و مجوزهای لازم را از مراجع ذیصلاح گرفته اند. این پژوهش در کمیته ملی اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به ثبت رسیده است (IR.IAU.MSHD.REC.1397.028). این مطالعه پس از تأیید کمیته اخلاق دانشگاه و گرفتن کد مربوطه انجام شد (IRCT20190127042516N1). ضمناً از تمام بیماران فرم رضایت آگاهانه گرفته شد.

حامی مالی

این مطالعه در قالب پایان نامه دوره دکتری حرفه ای پزشکی عمومی آقای فریدرضا اجلائی، مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد و بدون پشتیبانی مالی و با هزینه شخصی نویسندگان انجام شده است.

مشارکت نویسندگان

مجری اصلی، تهیه پیش نویس (پروپوزال) طرح، جستجوی منابع، همکاری در نمونه گیری، نگارنده نسخه اولیه مقاله (۳۰ درصد): فریدرضا اجلائی (نویسنده اول)؛ اصلاح پروپوزال، جستجوی منابع، ناظر علمی پژوهش، روش شناسی طرح، همکاری در نمونه گیری، ویرایش نسخه اولیه مقاله، ویرایش نسخه اصلی مقاله (۳۰ درصد): محمودرضا خزاعی (نویسنده

دوم و نویسنده مسئول)؛ اصلاح پروپوزال، روش شناسی، تحلیلگر آماری، ویرایش نسخه اولیه مقاله (۲۵ درصد): زهرا مصطفویان (نویسنده سوم)؛ روش شناسی، ویرایش نسخه اولیه مقاله (۱۵ درصد): جلیل مشاری (نویسنده چهارم).

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله اعلام می دارند هیچ گونه تعارض منافی در این نوشتار وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می دانند مراتب قدردانی خود را از جناب آقای دکتر سید محمدباقر نجارزاده، فوق تخصص نفرولوژی به دلیل نظرات ارزشمندشان ابراز کنند.

References

- [1] Stone WJ, Graber SE, Krantz SB, Dessypris EN, O'Neil VL, Olsen NJ, et al. Treatment of the anemia of predialysis patients with recombinant human erythropoietin: A randomized, placebo-controlled trial. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1988; 296(3):171-9. [DOI:10.1097/0000441-198809000-00005] [PMID]
- [2] Winearls C, Pippard M, Downing M, Oliver D, Reid C, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *The Lancet*. 1986; 328(8517):1175-8. [DOI:10.1016/S0140-6736(86)92192-6]
- [3] Moreau P, Pylipenko H, Grosicki S, Karamanesh I, Leleu X, Grishunina M, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of Bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: A randomised, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet Oncology*. 2011; 12(5):431-40. [DOI:10.1016/S1470-2045(11)70081-X]
- [4] Yusuf S, Sleight P, Pogue Jf, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *The New England Journal of Medicine*. 2000; 342(3):145-53. [DOI:10.1056/NEJM20001203420301] [PMID]
- [5] Vaziri ND, Zhou XJ, Smith J, Oveisi F, Baldwin K, Purdy RE. In vivo and in vitro pressor effects of erythropoietin in rats. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1995; 269(6):F838-45. [DOI:10.1152/ajprenal.1995.269.6.F838] [PMID]
- [6] Albitar S, Genin R, Fen-Chong M, Serveaux M, Schohn D, Chuet C. High-dose alfacalcidol improves anaemia in patients on haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1997; 12(3):514-8. [DOI:10.1093/ndt/12.3.514] [PMID]
- [7] Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: Pathophysiology and indications. *Kidney International*. 2005; 67(3):799-812. [DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.00145.x] [PMID]
- [8] Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, et al. Systematic review: Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Annals of Internal Medicine*. 2008; 148(1):16-29. [DOI:10.7326/0003-4819-148-1-200801010-00189] [PMID]
- [9] Stark RD. Mechanism of cough with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Archives of Internal Medicine*. 1986; 146(6):1227. [DOI:10.1001/archinte.1986.00360180247045] [PMID]
- [10] Qureshi IZ, Abid K, Ambreen F, Qureshi AL. Angiotensin converting enzyme inhibitors impair recombinant human erythropoietin induced erythropoiesis in patients with chronic renal failure. *Saudi Medical Journal*. 2007; 28(2):193-6.
- [11] Aghighi M, Mahdavi MM, Zamyadi M, Heydari RA, Rajolani H, Nourouzi S. Changing epidemiology of end-stage renal disease in last 10 years in Iran. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2009; 3(4):192-6. [PMID]
- [12] Malekmakan L, Haghpanah S, Pakfetrat M, Malekmakan A, Khajehdehi P. Causes of chronic renal failure among Iranian hemodialysis patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2009; 20(3):501-4. [PMID]
- [13] Masakane I, Nakai S, Ogata S, Kimata N, Hanafusa N, Hamano T, et al. An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2013). *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2015; 19(6):540-74. [DOI:10.1111/1744-9987.12378] [PMID]
- [14] Hadian b, Anbari k, Heidari r. [Epidemiologic study of end stage renal disease and related risk factors in patients under hemodialysis in Lorestan Province (Persian)]. *Yafte*. 2015; 16(3):44-53.
- [15] Zadrazil J, Horak P. Pathophysiology of anemia in chronic kidney diseases: A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015; 159(2):197-202. [DOI:10.5507/bp.2013.093] [PMID]
- [16] Besarab A, Coyne DW. Iron supplementation to treat anemia in patients with chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2010; 6(12):699-710. [DOI:10.1038/nrneph.2010.139] [PMID]
- [17] McFarlane PA, Pisoni RL, Eichleay MA, Wald R, Port FK, Mendelssohn D. International trends in erythropoietin use and hemoglobin levels in hemodialysis patients. *Kidney International*. 2010; 78(2):215-23. [DOI:10.1038/ki.2010.108] [PMID]
- [18] Santos EJF, Hortegal EV, Serra HO, Lages JS, Salgado-Filho N, Dos Santos AM. Epoetin alfa resistance in hemodialysis patients with chronic kidney disease: A longitudinal study. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2018; 51(7):e7288-e. [DOI:10.1590/1414-431x20187288]
- [19] Decaudin B, Lemaitre V, Gautier S, Urbina MA. Epoetin in haemodialysis patients: Impact of change from subcutaneous to intravenous routes of administration. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2004; 29(4):325-9. [DOI:10.1111/j.1365-2710.2004.00567.x] [PMID]
- [20] Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Lyle PA, Toto RD. The effect of losartan on hemoglobin concentration and renal outcome in diabetic nephropathy of type 2 diabetes. *Kidney International*. 2008; 73(5):630-6. [DOI:10.1038/sj.ki.5002746] [PMID]
- [21] Odabas AR, Cetinkaya R, Selcuk Y, Keles S, Bilen H. The effect of high dose losartan on erythropoietin resistance in patients undergoing haemodialysis. *Panminerva Medica*. 2003; 45(1):59-62. [PMID]
- [22] Saudan P, Halabi G, Perneger T, Wasserfallen JB, Wauters JP, Martin PY. ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers in dialysed patients and erythropoietin resistance. *Journal of Nephrology*. 2006; 19(1):91-6. [PMID]
- [23] Cabello-Verrugio C, Simon F, Trollet C, Santibañez JF. Oxidative stress in disease and aging: Mechanisms and therapies 2016. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017; 2017(4310469):1-2. [DOI:10.1155/2017/4310469] [PMID] [PMCID]
- [24] Kong Y TS, Zhang H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and the mitochondria theory of aging. *Interdiscip Top Gerontol*. 2014; 39:86-107. [DOI:10.1159/000358901] [PMID]
- [25] Bunke M, Bartlett D, Brier M, Golper T. Infrequent dosing of subcutaneous erythropoietin for the treatment of anemia in patients on CAPD. *Advances in Peritoneal Dialysis Conference on Peritoneal Dialysis*. 1993; 9:335-5. [PMID]
- [26] Albitar S, Genin R, Fen-Chong M, Serveaux MO, Bourgeon B. High dose enalapril impairs the response to erythropoietin treatment in haemodialysis patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 1998; 13(5):1206-10. [DOI:10.1093/ndt/13.5.1206] [PMID]
- [27] Ertürk Ş, Nergizoğlu G, Ateş K, Duman N, Erbay B, Karatan O, et al. The impact of withdrawing ACE inhibitors on erythropoietin responsiveness and left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1999; 14(8):1912-6. [DOI:10.1093/ndt/14.8.1912] [PMID]
- [28] Reddan DN, Frankenfield DL, Klassen PS, Coladonato JA, Szczec L, Johnson CA, et al. Regional variability in anaemia management and haemoglobin in the US. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003; 18(1):147-52. [DOI:10.1093/ndt/18.1.147] [PMID]

- [29] Schneider A, Schneider MP, Scharnagl H, Jardine AG, Wanner C, Drechsler C. Predicting erythropoietin resistance in hemodialysis patients with type 2 diabetes. *BMC Nephrology*. 2013; 14:67. [[DOI:10.1186/1471-2369-14-67](https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-67)] [[PMID](#)] [[PMCID](#)]
- [30] Samavat S, Nafar M, Khoshdel A, Alipour-Abedi B. Factors contributing to erythropoietin hyporesponsiveness among hemodialysis patients: A cross-sectional multicenter study. *Nephro-Urology Monthly*. 2017; 9(3):e45003. [[DOI:10.5812/numonthly.45003](https://doi.org/10.5812/numonthly.45003)]

This Page Intentionally Left Blank
