

РЕТРОСПЕКТИВЕН АНАЛИЗ НА НИВАТА НА ХЕМОГЛОБИНА, ПРИ КОИТО СЕ ЗАПОЧВА ЗАМЕСТИТЕЛНО ЛЕЧЕНИЕ НА РЕНАЛНАТА АНЕМИЯ

М. Любомирова¹, И. Асенова², Кр. Ашикова³, В. Симеонов⁴ и Б. Богов¹

¹Клиника по нефрология, МБАЛ „Александровска” – София

²Отделение по нефрология, МБАЛ – Монтана

³Клиника по нефрология, МБАЛ „Св. Анн” – София

⁴Отделение по нефрология, МБАЛ „Хр. Ботев” – Враца

A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF HAEMOGLOBIN LEVELS, AT WHICH RENAL REPLACEMENT ANAEMIA TREATMENT IS INITIATED

M. Lubomirova¹, I. Asenova², Kr. Ashikova³, V. Slmeonov⁴ and B. Bogov¹

¹Department of Nephrology, UMHAT „Alexandrovska” – Sofia

²Department of Nephrology, MHAT – Montana

³Department of Nephrology, MHAT „St. Anne” – Sofia

⁴Department of Nephrology, MHAT „Ch. Botev” – Vratsa

Резюме. Целта на проучването ни е да оценим дали анемичният синдром се мониторира адекватно. Спазват ли се препоръките на EBPG и KDOQI за старта на лечението с еритропоеза-стимулиращите средства (ЕСА) и има ли добър контрол на желязните депа при старта на лечението с ЕСА. Ретроспективно са изследвани 140 болни – 62 жени и 78 мъже, на средна възраст 65.98 ± 12.94 години, с доказана хронична бъбречна болест (ХББ) и ренална анемия. В първата група (група 1) ретроспективният анализ е направен за периода 2007-2009 г. В нея са включени 90 болни – 50 м. и 40 ж., средна възраст 69.03 ± 10.41 . Във втората група (група 2) ретроспективният анализ е направен за периода 2009-2011 г., като в нея са включени 50 болни – 28 м. и 22 ж., средна възраст 63.93 ± 11.41 . Всички пациенти имат изследване на кръвната картина, еритроцитните индекси, желязото, ТЖСК, TSAT, серумния креатинин преди започване на лечението с ЕСА и при всички е уточнено има ли лечение с желязо преди започване на ЕСА. И в двете групи лечението на анемията започва при по-нисък от препоръчвания среден хемоглобин, като за болните от група 2 се отчитат по-добри резултати по отношение на стартовия хемоглобин и субституцията с желязо преди старта на ЕСА. Нивата на желязото при старта на ЕСА са съпоставимо ниски и за двете групи. Адекватното мониториране на анемичния синдром при ХББ дава възможност за оптимизиране на лечението.

Ключови думи: хронична бъбречна болест, ренална анемия, ниво на хемоглобина

Summary. The aim of our study was to assess whether the renal anaemia is adequately monitored and whether the recommendations of EBPG and KDOQI for the treatment of renal anaemia with erythropoietin stimulating agents (ESA) are followed and to assess the control of iron stores at the beginning of the ESA treatment. 140 patients were retrospectively studied, including 62 women and 78 men, with the average age of 65.98 ± 12.94 years, who had chronic kidney disease (CKD) and renal anaemia. The retrospective analysis of the first group (Group 1) was made for the period 2007-2009. The group 1 included 90 patients, 50 males and 40 females, with a mean age 69.03 ± 10.41 . In the second group (Group 2), the retrospective analysis was made for the period 2009-2011. Group 2 included 50 patients, 28 males and 22 females, with a

mean age 63.93 ± 11.41 . All patients had tests of blood count, red cell indices, iron, TSAT, serum creatinine before treatment with ESA. All patients had specified iron therapy prior to initiation of ESA. Results: In both the groups, the treatment of anaemia started at a lesser than the recommended average haemoglobin. Patients from group 2 showed better results in terms of the basic level haemoglobin and iron substitution before the start of ESA. Iron levels at the start of ESA were comparably low for both the groups. Conclusion: Proper renal anaemia monitoring allows for the optimization of treatment.

Key words: chronic kidney disease, renal anaemia, haemoglobin level

Патофизиологичните механизми, свързани с анемията при хронична бъбречна болест (ХББ) и определящи таргетните органични увреди и съответните клинични симптоми, които от своя страна детерминират дългосрочната прогноза, се проучват активно и все още не са напълно изяснени. Анемията се дефинира като ниво на хемоглобина (Hb) < 12.0 g/dl за жени; Hb < 13.5 g/dl за мъже под 70 години и Hb < 12.0 g/dl за мъже над 70 години. За оценка на тежестта на анемичния синдром най-често се използва стойността на Hb, измерен директно по утвърдени международни стандарти. Традиционно е схващането, че честотата и тежестта на анемията нарастват с прогресията на бъбречната недостатъчност. ХББ е причина за появата на ренална анемия, когато гломерулната филтрация (ГФ) е под 60 ml/min/1.73 m² [1-10]. Мъжете са с 30% по-висок риск за развитие на ренална анемия от жените със същата степен на ХББ. Доказана е зависимост между тежестта на анемията, оценена чрез нивата на Hb, и степента на ХББ [7]. Анемичен синдром се доказва при 5.2% от болните с ХББ 3 ст. и при 44,2% от болните с ХББ 4 ст. Въпреки че степента на ХББ, при която се доказва спад на Hb под 11.0 g/dl, варира, анемия с такава тежест обичайно се появява при ниво на гломерулна филтрация около 40 ml/min. Диабетиците развиват анемичен синдром по-рано в хода на ХББ – при нива на гломерулна филтрация под 45 ml/min [2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10].

Причините за анемия при ХББ са мултифакторни: абсолютен еритропоетин дефицит, малък отговор към еритропоетин в условията на уремия (релативен дефицит), намалена преживяемост на еритроцитите (хемолиза), железен дефицит, хронично възпаление, недохранване и др. [6]. Проучванията доказват, че анемията при ХББ се асоциира с повишен риск от ХИБС, хоспитализации по повод сърдечно-съдови заболявания, смърт от застойна сърдечна недостатъчност и с висока обща смъртност [9, 10, 11, 12, 13]. Препоръките на EBPG и KDOQI за проследяване и лечение на реналната анемия, които се актуализират периодично, са: да се избягва интензивно лечение – стартова терапия при много нисък изходен хемоглобин. Препоръчва се започване на лечение с еритропоеза-стимулиращи средства (ЕСА) при траен спад на гломерулната филтрация (ГФ) под 40-50 ml/min и на хемоглобина под ≤ 110 g/l при адекватна корекция на железния де-

фицит преди започване на лечението и продължаващо лечение с железни препарати успоредно с ЕСА [2, 3, 4, 5, 6]. Преди да започне лечението с ЕСА е необходимо изследване на железните депа. Терапията с ЕСА започва след насищане на железните депа – Fe > 10 μ mol/l, TSAT > 20%, Feritin > 100-200 μ g/l [2, 3, 4, 5, 6]. Причината за това е, че ефективното лечение с железни препарати може да увеличи нивата на резервите от ЕПО, необходими за еритропоезата, както и да отложи за определен период лечението с еритропоетин и да даде възможност да се намали стартовата доза на ЕСА [2, 3, 4, 5, 6].

Целта на проучването ни е да оценим дали анемичният синдром се мониторира адекватно. Спазват ли се препоръките на EBPG и KDOQI за старта на лечението с ЕСА и има ли добър контрол на железните депа при старта на това лечение.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Ретроспективно са изследвани 140 болни, 62 жени и 78 мъже, на средна възраст 65.98 ± 12.94 години, с доказана ХББ и ренална анемия. Данните са предоставени от практиката на четирима нефролози от София, Враца и Монтана при анализ на болни с ренална анемия за започване на лечение с ЕСА. Болните са разделени в две групи. В първата група (група 1) ретроспективният анализ е направен за периода 2007-2009 г. В нея са включени 90 болни – 50 м. и 40 ж., средна възраст 69.03 ± 10.41 , средна давност на ХББ > 3 ст. 2.17 ± 1.25 и средна давност на анемичния синдром 2.11 ± 1.08 и средна ГФ в ml/min, изчислена по формулата на Cockcroft-Gault, 32 ± 1.08 .

Формула на Cockcroft-Gault

$GF = (140 - \text{възраст}) \times (\text{тегло в kg}) \times (0.85, \text{ ако е жена}) / (72 \times S_{cr})$.

S_{cr} – серумен креатинин

Във втората група (група 2) ретроспективният анализ е направен за периода 2009-2011 г. В тази група са включени 50 болни – 28 м. и 22 ж., средна възраст 63.93 ± 11.41 , средна давност на ХББ > 3 ст. 2.89 ± 1.47 и средна давност на анемичния синдром 2.53 ± 1.43 , и средна ГФ в ml/min, изчислена по формулата на Cockcroft-Gault, 35 ± 6.28 .

Всички пациенти имат изследване на кръвната картина, еритроцитните индекси, желязото,

ТЖСК, TSAT, серумния креатинин преди започване на лечението с ЕСА и при всички е уточнено има ли лечение с желязо преди започване на ЕСА.

РЕЗУЛТАТИ

На табл. 1 са отразени характеристиките на двете сравнявани групи. Не се отчитат значими разлики по отношение на показателите средна възраст, давност на ХББ > 3 ст. и давност на анемичния синдром. ГФ при започване на ЕСА при пациентите от група 2 е по-висока от тази при група 1, но без това да е статистически значимо.

В табл. 2 са отразени средните нива на хемоглобина и на желязото преди старта на лечение с ЕСА.

Таблица 1. Данни на изследваните пациенти от група 1 и група 2

Данни	Група 1	Група 2	р
Брой болни	90	50	
Средна възраст	69.03 ± 10.41	63.93 ± 11.41	> 0.05
Давност на ХББ ≥ 3 ст. (в години)	2.17 ± 1.25	2.89 ± 1.47	> 0.05
Давност на анемията (в години)	2.11 ± 1.08	2.53 ± 1.43	> 0.05
ГФ в ml/min	32 ± 1.08	35 ± 6.28	0.05

Таблица 2

Показатели	I група	II група	р
Стартов Нв в g/l	90,81 ± 0,90	96,91 ± 0,58	< 0.05
Fe в µmol/l	8,94 ± 1,40	9,78 ± 2,10	> 0.05

В група 2 средният хемоглобин преди започване на ЕСА е значимо по-висок от този в група 1, макар и разликата да е с малка статистическа значимост. И в двете групи нивото на желязото е без значима разлика, като се доказва железен дефицит преди започване на ЕСА. В група 1 само 15% приемат железен препарат преди започване на терапия с еритропоетин, докато в група 2 този процент е значимо по-висок 20%, $p < 0.05$.

ОБСЪЖДАНЕ

Честотата на хроничната бъбречна болест (ХББ) в терминален стадий нараства както в САЩ, така и в Европа. За САЩ качваните резултати за 2015 г. са 750 000 болни с терминална ХББ. Тази статистика отговаря и на бързото нарастване на броя на болните с ХББ в стадий 3 [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Един от най-предизвикателните проблеми при тези болни, както по отношение на терапевтичната стратегия, така и в областта

на научните проучвания и въвеждането на нови средства за лечение, е анемията. Препоръките на EBPg и KDOQI за проследяване и лечение на реналната анемия, които се актуализират периодично, се популяризират на ниво национално нефрологично дружество, като се изработват локални програми, съобразени с европейските и американските правила за добра клинична практика в областта на нефрологията. Спазването на тези програми се контролира, резултатите се анализират с цел да се оптимизира лечението и да се подобри качеството на живот на болните с ХББ и ренална анемия. Въпреки това обаче световната практика сочи, че приблизително 85% от пациентите с гломерулна филтрация под 25 ml/min, които не са на диализно лечение, и 87% от лекуваните на диализа имат анемия с хемоглобинови нива под 10.0 g/dl [1, 2, 5, 6, 8, 9, 10, 15, 16, 17]. За болните с ХББ 3 ст. този процент е по-малък, но остава смущаващо висок и е около 30 [1, 2, 5, 6, 8, 9, 10, 15, 16, 17]. Нашите данни показват, че нивата на хемоглобина при болни с ХББ и ренална анемия, при които се започна лечение с ЕСА, са по-ниски от препоръчаните. За последните 5 години се отчита подобрене на този показател. Проблемът с насищането на железните депа преди старта на лечение с ЕСА също не е решен – малък е процентът на болните от група 1, които приемат желязо, преди да се започне заместителното лечение на анемията. През последните години (група 2) се отчита положителна тенденция към подобряване на качеството на оценката на железните депа при болните с ХББ и по отношение на адекватното субституиране на желязото. Адекватното мониториране на анемичния синдром при ХББ дава възможност за оптимизиране на лечението. Ранното заместително лечение с ЕСА, при добър железен статус, изисква по-ниска стартова доза ЕСА. Това позволява по-плавна и стабилна корекция на анемията, при минимизиране на страничните ефекти от терапията и редуциране честотата на промяна на дозовите режими, като категорично има и положителен фармакоикономически ефект. Въпреки ясните правила за добра клинична практика днес широко се лансира тезата за индивидуализация на лечението на анемията. Това изисква от личните лекари, специалистите нефролози детайлно наблюдение на пациента не само по отношение на ХББ, нейната прогресия и усложнения, но и по отношение на широкия спектър съпътстващи заболявания, основно сърдечно-съдови, които интерферират с анемията и са водещи за високия коморбидитет и смъртност сред бързо нарастващата популация болни с ХББ. Задълбоченото познаване на утвърдените правила за добра клинична практика при лечение на болни с ХББ и анемия дава възможност за адекватно

мониториране и лечение на реналната анемия, като може да се приложи индивидуален подход към всеки отделен пациент, съобразявайки се с неговата специфичност, за да се осигури категорично подобряване на качеството на живот.

Библиография

1. Coresh, J. et al. Prevalence of chronic kidney disease and decrease kidney function in the adult U.S. population: Third National Health and Nutrition Survey. – Am. J. Kidney Dis., **41**, 2003, 1-12.
2. Stevens, P. et al. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guidelines. – Ann. Intern. Med., **158**, 2013, 825-830.
3. Locatelli, F. et al. 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., **24**, 2009, 348-354.
4. KDOQI. KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. – Am. J. Kidney Dis., **50**, 2007, № 3, 471-530.
5. Locatelli, F. et al. Kidney diseases: Improving global outcomes guidelines on anemia management in chronic kidney disease a European Renal Best Practice position. – Nephrol. Dial. Transplant., **28**, 2013, 1346-1359.
6. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. – Kidney International supplements, **4**, 2012, 1-335.
7. Astor, B. C. et al. Association of kidney function with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. – Arch. Intern. Med., **162**, 2002, 1401-1408.
8. Thomas, M. C. et al. Unrecognized anemia in patients with diabetes: a cross sectional survey. – Diabetes care, **26**, 2003, 1164-1169.
9. Foley, R. N. et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. – Am. J. Kidney Dis., **28**, 1996, 53-61.
10. Parfrey, P. S. et al. Quality of life in CKD patients treated with erythropoiesis-stimulating agents. – Am. J. Kidney Dis., **55**, 2010, 423-425.
11. Levin, A. et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. – Am. J. Kidney Dis., **34**, 1999, 125-134.
12. Fernandez-Rodriguez, A. M. et al. Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. – Am. J. Kidney Dis., **34**, 1999, 508-513.
13. Madore, F. et al. Anemia in hemodialysis patients: variables affecting this outcome predictors. – J. Am. Soc. Nephrol., **16**, 2005, 1921-1929.
14. Arema-Pereira, A. et al. M. Sarnak. Anemia a risk factor for cardiovascular disease. – Kidney Int. Suppl., **87**, 2003, S32-S39.
15. Locatelli, F. et al. Anemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice Guidelines-ERBP. – Nephrol. Dial. Transpl., **24**, 2009, 350-354.
16. Locatelli, F. et al. Target hemoglobin to aim with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) Study. – Nephrol. Dial. Transplant., **25**, 2010, 2846-2850.
17. Levin, A. Understanding recent hemoglobin trials in CKD: methods and lessons learned from CREAT and CHOIR. – Nephrol. Dial. Transplant., **22**, 2007, 309-312.

✉ Адрес за кореспонденция:
Д-р Мила Любомирова, дм
Клиника по нефрология
УМБАЛ „Александровска“
ул. „Св. Г. Софийски“ № 1
1431 София
e-mail: MLjubomirova@yahoo.com