

### **ANEMIA RENALĂ LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ RENALĂ CRONICĂ SUPUȘI TRATAMENTULUI PRIN HEMODIALIZĂ**

**Capbătut Alina** (cond. șt. – Adrian Tănase, d. h. ș. m., prof. univ.)  
Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală USMF „Nicolae Testemițanu”

#### **SUMMARY**

##### **Renal anemia in chronic renal failure patients treated by hemodialysis**

There was studied the efficacy of 4 months course of NeoRecormon<sup>®</sup> therapy in patients with end-stage renal disease treated by chronic hemodialysis. It was a retrospective open-labeled study. The studied group included 30 patients treated with 5000-6000 IU of NeoRecormon<sup>®</sup> per week during 4 months. The control group (30 patients) was homogenous with the treated group. NeoRecormon<sup>®</sup> administration was efficient in the large majority of the treated patients. There was a statistically significant improvement in anemic syndrome. There was registered a reduction of uremia. As well, we have determined an increase in general serum protein.

#### **REZUMAT**

A fost analizată eficacitatea tratamentului cu NeoRecormon<sup>®</sup> în decurs de 4 luni la pacienții cu insuficiență renală cronică terminală, tratați prin hemodializă cronică. Studiul a fost retrospectiv deschis. Lotul de studiu a cuprins 30 de pacienți, tratați cu NeoRecormon<sup>®</sup> în doză de 5000-6000 UI pe săptămână, în decurs de 4 luni. Lotul de control, compus din 30 pacienți, a fost omogen cu cel de studiu. Administrarea NeoRecormonului<sup>®</sup> a fost eficientă la majoritatea pacienților tratați. S-a observat o ameliorare statistic veridică a sindromului anemic, precum și scăderea intoxicației uremice și creșterea valorilor proteinei serice generale în lotul de studiu.

#### **ACTUALITATEA**

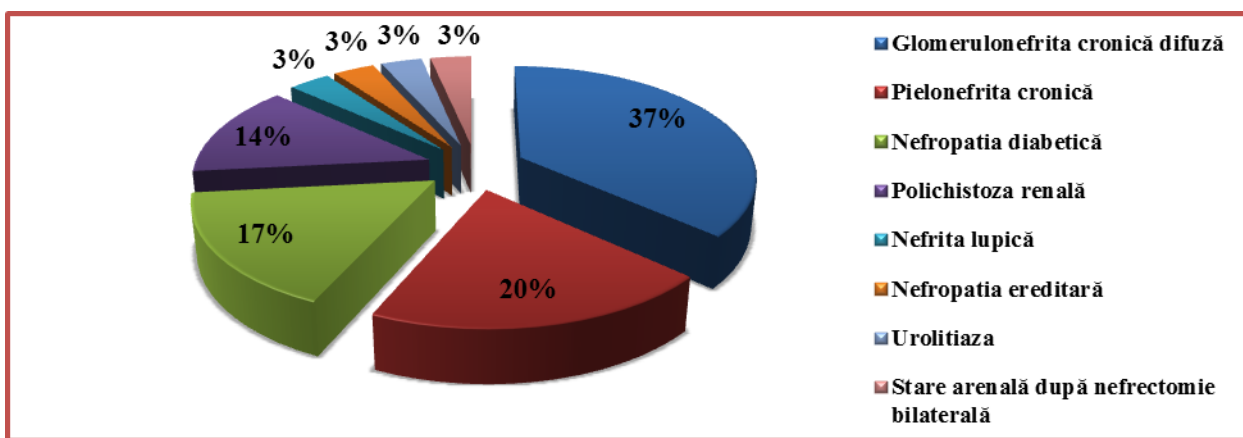
Anemia reprezintă una dintre cele mai frecvente și precoce complicații a BCR, care afectează semnificativ calitatea vieții, activitatea fizică, funcția cognitivă și sexuală [3, 7]. Se înregistrează începând cu stadiile III și IV ale acesteia (RFG – 15-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). După datele studiilor ESAM și DOPPS, aproximativ la 53% bolnavi, aflați la dializă în țările europene, nivelul hemoglobinei s-a ridicat pînă la nivelul țintă (>11 g/dl) în urma tratamentului cu preparate stimulative a eritropoezei (ESP) [1, 2, 7]. În Republica Moldova la momentul actual beneficiază de hemodializă (HD) doar 430 pacienți, iar lipsa programată a tratamentului cu EPO este reflectată în ponderea sporită a pacienților anemici: valori normale ale hemoglobinei sunt înregistrate doar la 7% pacienți cu IRC aflați la HD, anemie gr.I e diagnosticată la 35,7% din pacienți, anemie gr.II-41,7% și pacienți cu anemie gr.III-15,6% [4, 5]. Apariția de Eritropoietină recombinată umană (EPO) a transformat situația disperată de pînă atunci cînd anemia era tratată prin transfuzii de sînge. La momentul actual pe piață este comercializat un număr impunător de preparate biosimilare, iar pentru a confirma eficiența lor se preferă efectuarea studiilor clinice de durată vis-a-vis de alte metode de determinare a bioechivalenței lor cu medicamentele generice clasice [3, 6, 9].

#### **OBIECTIVELE LUCRĂRII**

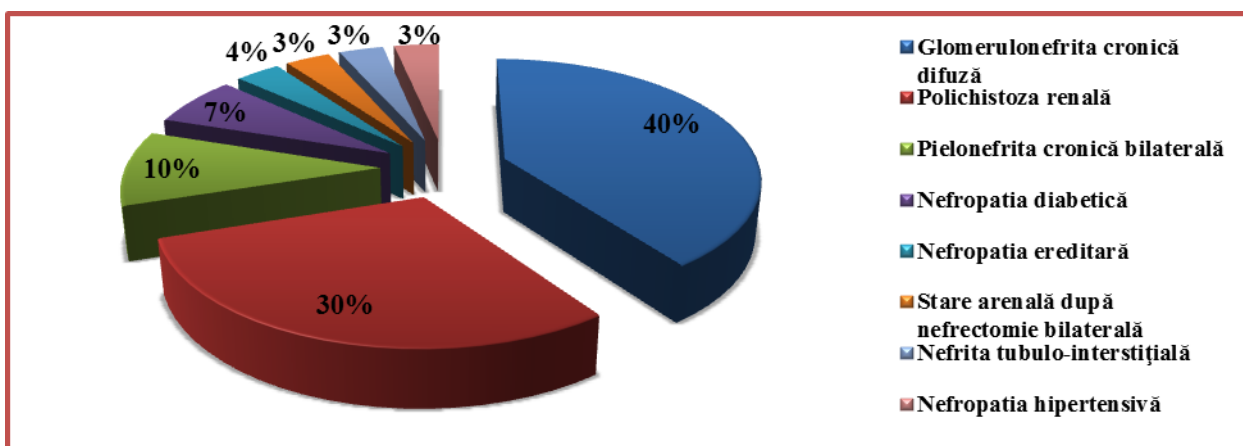
Cercetarea eficacității terapiei cu NeoRecormon<sup>®</sup> timp de 4 luni la pacienții cu IRC terminală, tratați prin hemodializă cronică programată în Centrul de Dializă și Transplant Renal IMSP Spitalul Clinic Republican în perioada anilor 2012 - 2013.

## MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

A fost efectuat un studiu retrospectiv deschis al eficacității tratamentului cu NeoRecormon® în doză de 5000-6000 UI pe săptămână, administrat i/v, timp de 4 luni la pacienții tratați prin hemodializă cronică programată. Studiul a cuprins 2 loturi câte 30 de pacienți pacienți din Centrul de Dializă și Transplant Renal al IMSP Spitalul Clinic Republican: de tratament și de control. Pacienții din ambele loturi s-au aflat în condiții egale de hemodializă folosindu-se aparate de hemodializă Fresenius cu filtre de polisulfon, soluția de dializă – bicarbonat. Frecvența hemodializei în ambele loturi: de 2 ori pe săptămână. Lotul de tratament: 20 (67%) bărbați și 10 (33%) femei, omogen din acest punct de vedere cu cel de control. Intervalul de vîrstă a fost cuprins între 28 și 66 de ani, vîrsta medie a pacienților –  $50,2 \pm 1,88$  (M±m) ani în lotul de tratament, în cel de control intervalul 25-63 ani, vîrsta medie –  $46,1 \pm 2,04$  ani. Durata medie a tratamentului prin dializă programată în lotul de tratament –  $5,09 \pm 0,80$  (M±m) ani, în cel de control –  $4,3 \pm 0,73$  ani. Repartizarea maladiilor ce reprezintă cauza IRC terminale la pacienții din lotul de tratament și din lotul de control e reprezentată în Figurile 1 și 2.



**Figura 1. Pondere maladiilor primare în etiologia IRC la pacienții din lotul de tratament**



**Figura 2. Pondere maladiilor primare în etiologia IRC la pacienții din lotul de control**

La ambele loturi de pacienți au fost examinați următorii parametri la începutul și la sfârșitul studiului: hemoglobina (Hb), hematocritul (Ht), eritrocitele (Er), ureea, creatinina și proteina generală. Valorile obținute la pacienții primului lot de studiu (de tratament) corespund valorilor înainte de tratamentul cu eritropoietină beta și respectiv, după. La pacienții din lotul de control (fără tratament) aceste valori sunt luate pentru efectuarea studiului comparativ, deasemenea la începutul și la sfârșitul studiului. Studiul statistic a fost completat cu suportul programului specializat GraphPad 2013t test (Testul Student univariat, varianta t), rezultatele

sunt prezentate sub formă de  $M \pm m$ , unde  $M$  – media aritmetică a valorilor pentru fiecare indice studiat,  $m$  – eroarea mediei standard. Valorile  $p < 0,05$  au fost considerate statistic semnificative.

## REZULTATELE OBTINUTE

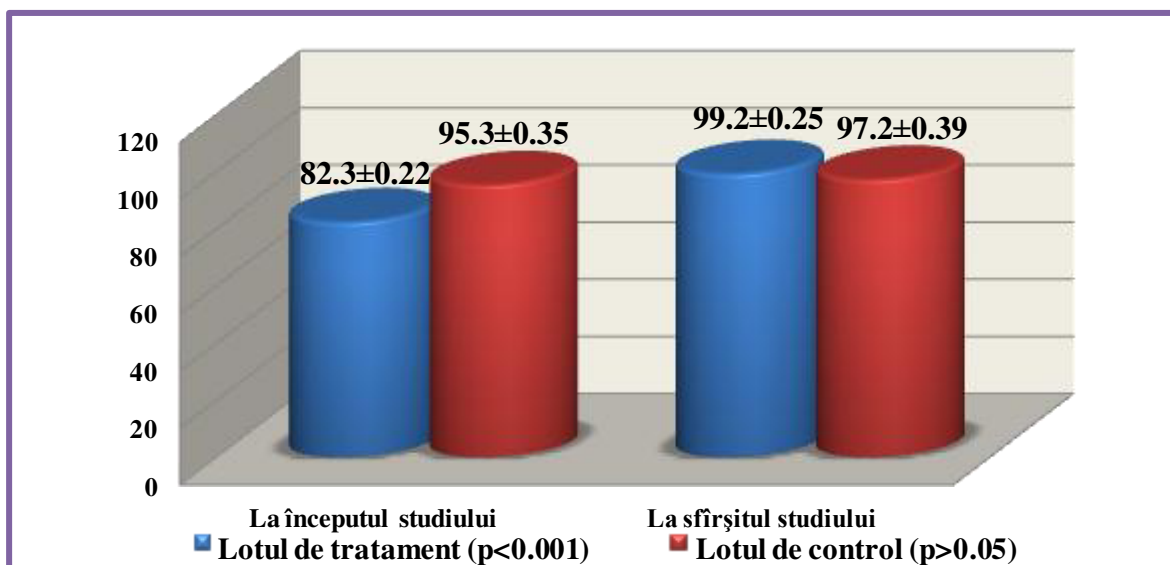
**Tabelul 1**

### Evaluarea semnificației statistice a indicilor examinați la pacienții din cele 2 loturi

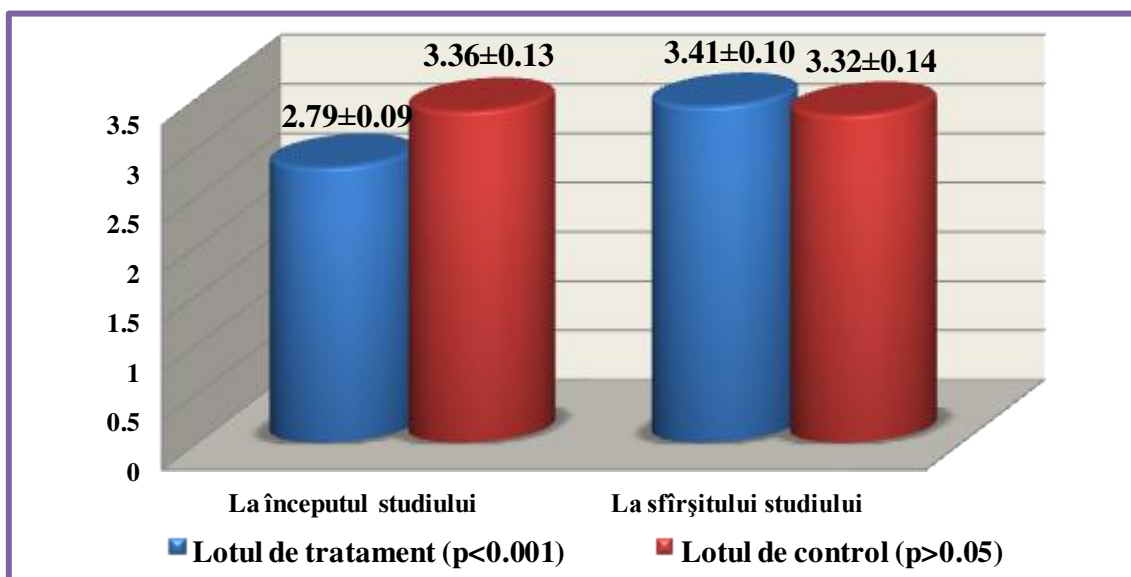
Indicii examinați	Lotul de Tratament		$p_1$	Lotul de control		$p_2$
	$M \pm m(1)$	$M \pm m(2)$		$M \pm m(1)$	$M \pm m(2)$	
Hb(g/dl)	8,23±0,22	9,92±0,25	<0,001	9,53±0,35	9,72±0,39	0,716
Ht(%)	25,97±0,75	30,86±0,75	<0,001	31,27±1,32	30,25±1,31	0,588
Er(*10 <sup>6</sup> u/l)	2,79±0,09	3,41±0,10	<0,001	3,36±0,13	3,32±0,14	0,840
Ureea (mmol/l)	35,86±1,32	24,95±1,09	<0,001	28,72±1,4	28,22±1,26	0,794
Creatinina (μmol/l)	1086,47±37,88	701,37±29,78	<0,001	1272,873±351,64	1269,433±306,445	0,994
Proteina generală (g/l)	62,54±0,88	70,86±0,87	<0,001	69,7±1,27	70,32±1,41	0,742

Eficacitatea tratamentului cu eritropoietine se apreciază atât prin dinamica nivelului hematocritului și concentrației hemoglobinei în funcție de timp, cât și prin valorile absolute realizate în rezultatul tratamentului. Valorile-țintă pentru hemoglobină la pacienții dializați sunt peste 110 g/l. Astfel de valori au fost realizate la 9 din 30 (30%) pacienți supuși tratamentului cu epoetină-β. Luînd în considerare faptul că loturile au fost neomogene după concentrația hemoglobinei la începutul studiului, putem afirma doar că: în lotul de tratament la începutul studiului nici un pacient nu avea valori ale hemoglobinei mai mari ca 110 g/l, dar la sfîrșitul studiului 9 pacienți din 30 au obținut aceste valori. În lotul de control la începutul studiului 9 din 30 pacienți aveau valori ale Hb  $\geq 110$  g/l, iar la sfîrșitul studiului numărul lor a crescut pînă la 11, dar aceasta nefiind influențată de tratamentul cu epoetină-β.

Conform rezultatelor demonstrate în Tabelul 1, în urma analizei loturilor de studiu putem prezenta un număr de rezultate. Administrarea preparatului NeoRecormon a fost asociată cu o creștere statistic veridică a nivelului de Hb la sfîrșitul studiului, în lotul de tratament în comparație cu lotul de control: Hb a avansat de la 82,3±0,22 g/l pînă la 99,2±0,25 g/l după tratament ( $p < 0,001$ ). La pacienții fără tratament cu epoetină-β valorile Hb nu au variat semnificativ pe parcursul studiului (95,3±0,35 g/l → 97,2±0,39 g/l) ( $p > 0,05$ ) (Fig. 3). Modificări similare cu majorarea concentrației de Hb au fost înregistrate și pentru numărul de eritrocite: numărul lor absolut a crescut în mediu cu  $0,62 \pm 0,11 \times 10^{12}/l$ , de la  $2,79 \pm 0,09 \times 10^{12}/l$  pînă la  $3,41 \pm 0,1 \times 10^{12}/l$ . La bolnavii din lotul de control a diminuat de la  $3,36 \pm 0,13 \times 10^{12}/l$  pînă la  $3,32 \pm 0,14 \times 10^{12}/l$  ( $p > 0,05$ ) (Fig. 4). În lotul de tratament a fost observată o majorare statistic semnificativă a hematocritului (după 4 luni de tratament) de la 25,97±0,75% pînă la 30,86±0,75% ( $p < 0,001$ ). La pacienții fără tratament cu epoetină-β a fost determinată o reducere statistic nesemnificativă a Ht de la 31,27±1,32% inițial, pînă la 30,25±1,31% ( $p > 0,05$ ). Ponderea pacienților cu dinamică pozitivă a fost extrem de înaltă la pacienții din lotul de tratament, 28 din 30 (93%), versus 8 din 30 (27%) la pacienții din lotul de control ( $p < 0,001$ ).

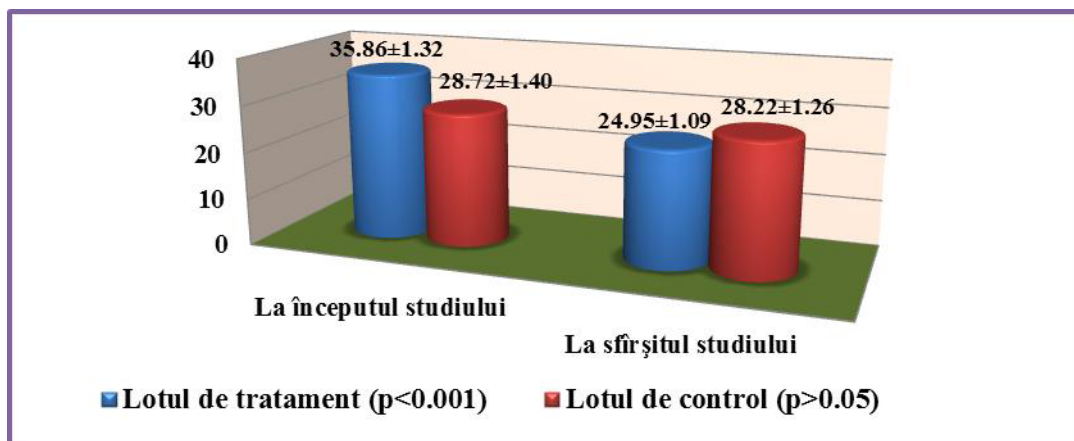


**Figura 3. Dinamica nivelului de Hb în loturile examinate**



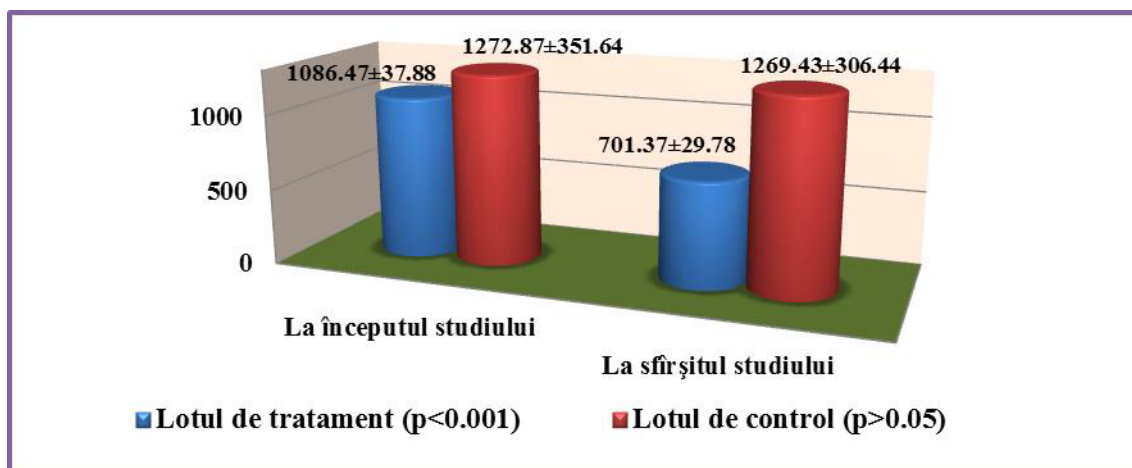
**Figura 4. Dinamica numărului de eritrocite în loturile examinate**

Analiza comparativă a evoluției modificărilor suferite de metaboliții uremici (ureea, creatinina) în ambele loturi de studiu ne confirmă eficacitatea tratamentului indicat. Astfel în lotul de tratament s-a constatat diminuarea valorilor Ureei de la 35,86±1,32 mmol/l pînă la 24,95±1,09 mmol/l ( $p < 0,001$ ); în lotul de control s-a constatat diminuarea ne semnificativă statistic, de la 28,72±1,4 mmol/l pînă la 28,22±1,26 mmol/l ( $p > 0,05$ ), ureea menținându-se pe parcursul studiului la valori aproape constante (Fig. 5). Ceea ce ține de creatinină putem afirma că valorile ei au diminuat din punct de vedere statistic semnificativ în lotul de tratament, de la 1086,47±37,88  $\mu\text{mol/l}$ , pînă la 701,37±29,78 $\mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,001$ ) după tratament. În lotul de control pe parcursul studiului s-au menținut valori constant ridicate ale creatininei și au diminuat ne semnificativ statistic de la 1272,87±351,64  $\mu\text{mol/l}$ , pînă la 1269,43±306,44  $\mu\text{mol/l}$  ( $p > 0,05$ ) la sfârșitul perioadei de observare (Fig. 6);

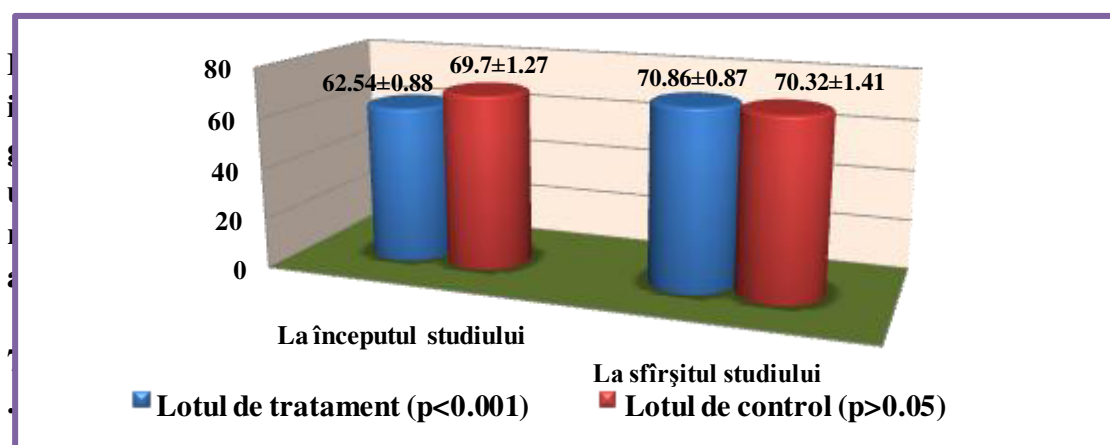


**Figura 5. Dinamica ureei în loturile examinate**

Un indice important care confirmă eficacitatea tratamentului cu eritropoietină e creșterea proteinei serice generale: în lotul de tratament de o semnificație statistică înaltă, de la 62,54±0,88 g/l pînă la 70,86±0,87 g/l ( $p < 0,001$ ) la sfârșitul studiului. În lotul de control doar cu 0,62±0,87 g/l, de la 69,7±1,27 g/l pînă la 70,32±1,41 g/l ( $p > 0,05$ ), această creștere fiind de o importanță statistic nesemnificativă (Fig. 7);



**Figura 6. Dinamica creatininei în loturile examinate**



**Dinamica proteinei serice generale în loturile examinate**

## DISCUȚII

După datele EPAR (Raport European Public de Evaluare) eficacitatea NeoRecormon<sup>®</sup> pentru tratarea sau prevenirea anemiei a fost evaluată în multe studii, inclusiv asupra anemiei datorată IRC (1663 de pacienți, incluzând câteva studii comparative cu un placebo), datorate transfuziei de sânge autolog (419 pacienți, comparativ cu un placebo), anemiei de prematuritate (177 de sugari, comparativ cu neadministrarea vreunui tratament) și la pacienții cu cancer (1204 pacienți cu diferite tipuri de cancer, comparativ cu placebo). În majoritatea studiilor clinice, măsura principală a eficacității a fost creșterea eritrocitelor din sânge după tratamentul cu NeoRecormon sau reducerea necesarului de sânge transfuzat [11]. Neorecormon<sup>®</sup> reprezintă  $\beta$ -epoietină recombinată umană, livrată sub formă injectabilă de 0,3 ml, care poate conține 500 (4,15 mg), 1000, 2000, 4000 și 5000 UI (41,50 mg) de substanță activă. Formele farmaceutice disponibile: flacon cu pulbere și solvent, cartuș și seringă preumplută. Neorecormon<sup>®</sup> e produs de compania Hoffmann-La Roche Germania, însă deținătorul autorizației de punere pe piață e Marea Britanie. Administrarea Neorecormonului<sup>®</sup> condiționează majorarea nivelului de hemoglobină, hematocrit, numărului de eritrocite, reticulocite, activează sinteza hemului. Preparatul medicamentos nu se cumulează la administrarea repetată,  $T_{1/2}$  în caz de administrare i/v constituie 7-8 h. După o administrare s/c concentrația maximă se realizează peste 13-28 h, cu doze ce constituie a 20-a parte din cea administrată i/v. În studiul actual s-a utilizat EPO i/v de 2-3 ori/săptămână [7, 8].

Anemia renoprivă reprezintă una din indicațiile de bază pentru administrarea acestui preparat independent de metoda de substituție a funcției renale. Reacțiile alergice la preparat și substanțele adjuvante servesc drept contraindicație absolută. Contraindicațiile relative cuprind: hipertensiunea arterială malignă, angorul pectoral instabil, prezența în anamneză a infarctului miocardic, a accidentelor cerebro-vasculare și a tromboemboliilor, sarcina, alăptarea. Efectele adverse cuprind majorarea tensiunii arteriale, dezvoltarea hiperfosfatemiei, hiperkaliemiei tranzitorii, creșterea vâscozității sanguine. Dozele obișnuite la pacienții dializați constituie 180 UI/kg de 3 ori pe săptămână i/v. Administrarea s/c e mai eficientă, doza fiind 50 UI/kg, de 1-2 ori/săptămână. Perioada de corecție durează pînă la realizarea valorilor normale ale hemoglobinei, hematocritului, în medie 2-4 luni. Doza de susținere e de obicei cu 25-30% mai redusă în comparație cu cea din perioada de tratament intensiv, fiind preferată calea de administrare s/c [9, 10, 11]. În studiul dat s-au utilizat practic dozele de susținere 100 mg/kg/săptămână, care au demonstrat o eficacitate limitată, ceea ce și ar putea fi presupus luînd în considerare datele studiilor existente pînă la ora actuală. Eficacitatea preparatului investigat ar putea fi limitată și de carența altor factori de eritropoieză, doza, probabil, insuficientă de eritropoietină, prezența proceselor inflamatoare intercurente la pacienții studiați, hemodializa inadecvată, luînd în considerare nivelul înalt al intoxicației uremice, îndeosebi la pacienții din lotul de control.

## CONCLUZII

Administrarea NeoRecormon, în doză de 5000 – 6000 UI / săptămână pe parcurs a 4 luni a contribuit la ameliorarea anemiei în lotul de tratament și a majorat statistic semnificativ valorile hemoglobinei, eritrocitelor și hematocritului. Cu toate acestea valorile-țintă recomandate în ghidurile actuale din domeniu, au fost realizate numai la 9 din 30 (30%) pacienți tratați după finalizarea studiului. De asemenea s-a observat scăderea intoxicației uremice la pacienții din lotul de tratament, care concomitent cu hemodializa efectuată li s-au administrat NeoRecormon, confirmată prin diminuarea semnificativ statistică a ureei și creatininei. Un indice important care confirmă eficacitatea tratamentului cu  $\beta$ -epoietina e și creșterea nivelului proteinei serice generale.

Bazându-se pe materialul analizat, precum și pe datele literaturii contemporane de specialitate poate fi formulat un număr de recomandări practice. În tratamentul la pacienții cu IRC e necesar obligatoriu de a administra EPO  $\alpha$  sau  $\beta$  pentru a atinge valorile țintă ale

hemoglobinei, hematocritului recomandate de Asociația Europeană de Dializă și Transplant renal (Hb > 110 g/l, Ht > 33%). De asemenea, utilizarea permanentă a EPO pe lângă ameliorarea anemiei, permite de a crește valorile proteinei serice generale și scăderea intoxicației uremice. În același timp, calitatea vieții pacienților dializați depinde de mai mulți factori, inclusiv: regim de dializă de 3 ori pe săptămână, aproximativ 12h și în mod obligator administrarea de EPO într-un volum care ar permite o majorare a hemoglobinei, hematocritului, proteinei serice generale.

## BIBLIOGRAFIE

1. DOWLING T.C. Prevalence, etiology, and consequences of anemia and clinical and economic benefits of anemia correction in patients with chronic kidney disease: an overview. // Nephrol. Dial. Transplant., 2002 Vol. 17, № 5, p. 2 – 7.
2. FRANCESCO L.F, POZZONI P., LUCIA DEL VECCHIO. Recombinant human epoetin beta in the treatment of renal anemia. // Therapeutics and Clinical Risk Management, 2007, Vol. 3, № 3, p. 433 – 439.
3. KLIGER A. S., FISHBANE S., FINKELSTEIN F.O. Erythropoietic Stimulating Agents and Quality of a Patient's Life: Individualizing Anemia Treatment. // Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 2012, Vol. 7, p. 354 – 357.
4. TĂNASE A., CEPOIDA P. Insuficiența renală. Chișinău, 2009, p. 351.
5. TĂNASE A., CEPOIDA P., EVDOCHIMOV L. Protocolul Clinic Național Insuficiența Renală Cronică sub dializă, Chișinău 2009.
6. TĂNASE A. Calitatea hemodializei. Studiul II: Managementul anemiei la pacienții cu Insuficiență Renală Cronică. // Arta Medica, 2005, Vol. 6, № 15, p. 34 – 40.
7. WALTER H.H., VANRENTERGHEM Y.V. Optimal Treatment of Renal Anaemia (OPTA): improving the efficacy and efficiency of renal anaemia therapy in haemodialysis patients receiving intravenous epoetin. // Nephrol. Dial. Transplant., 2012 Nov. 17, Vol. 20, № 3, p. 1126 – 1132.
8. ГУРЕВИЧ Я., ГУРЕВИЧ. А.К. Анемия при Хронической Болезни Почек. Санкт-Петербург, 2007.
9. DIMKOVIĆ N. Erythropoietin-beta in the treatment of anemia in patients with chronic renal insufficiency. 2011, <http://www.pubmed.org/>
10. Neorecormon prospect. <http://www.ema.europa.eu/>
11. Raport european public de evaluare (EPAR) Neorecormon EMEA/h/c/116 <http://www.emea.europa.eu/>

## ACTUALITĂȚI ÎN SINDROMUL CARDIORENAL

**Petru Cepoida**

IMSP Spitalul Clinic Republican

### Summary

#### *Novelities in cardiorenal syndrome*

Although, the close relations between cardiovascular and urinary systems are well known during a number of decades, cardiorenal syndrome as an isolated clinical entity was proposed by Ronco C. et al. only in 2008. In the same time the presented classification cannot determine the moment when the vicious circle is closed and progressive decompensation of the cardiovascular or urinary system develops. As well, such important clinical problems as diagnosis, prophylaxis