

ĐÁNH GIÁ CÁC YẾU TỐ GÂY KÉM ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ ERYTHROPOIETIN Ở BỆNH NHÂN SUY THẬN MẠN ĐANG CHẠY THẬN NHÂN TẠO

Huỳnh Trinh Trí, Lữ Công Trung, Mã Lan Thanh, Trần Ngọc Giải
Khoa Nội Thận, Bệnh viện An giang

Tóm tắt

Thiếu máu ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối rất thường gặp và thường có biến chứng nặng, thiếu máu có thể điều trị thành công nhờ Erythropoietin.

Phương pháp : số liệu được chọn trong 3 tháng tiền cứu từ tháng 3 đến tháng 7 năm 2013, tổng cộng 111 bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo được điều trị Erythropoietin với liều 2000 x 2 hoặc 3 lần mỗi tuần. Sử dụng phân tích hồi q đơn giản tìm ra mối liên hệ giữa các yếu tố dự đoán: cân nặng, thời gian lọc máu, ferritin, PTH, CRP, URR, albumin, tuổi với đáp ứng điều trị Erythropoietin.

Kết quả: dữ liệu thu thập từ 111 bệnh nhân, nồng độ Hb trung bình 9.05 ± 1.79 g/dL. 40 bệnh nhân (36%) có đáp ứng điều trị Erythropoietin ($Hb > 10.5$ g/dl hoặc Hb tăng ≥ 1 g/dl). 89 bệnh nhân (80.2%) có $Hb < 11$ g/dl, 19 bệnh nhân (17.1%) có $Hb 11-12$ g/dl và 3 bệnh nhân (2.7%) có $Hb > 12$ g/dl. Có mối liên quan giữa cân nặng đến đáp ứng điều trị Erythropoietin với $F=5.05, P < 0$ với hệ số tương quan R 0.21 ($F=5.05, P < 0.027$).

Evaluation of Factor of Hyporesponse to Erythropoietin management in Patients with Chronic Renal Failure Undergoing Hemodialysis

Abstract

Background. The anemia of end stage renal disease (ESRD) is a common and often severe complication that can be managed successfully by erythropoietin.

Methods. The data were collected prospectively in 3 months from April to July 2013.

A total of 111 patients who received Erythropoietin alfa (Hgb) treatment with dosing 2000 x 2 or 3 times per week. Using Simple Linear Regression Analysis found relationships between predictors: Weight, time of dialysis, Ferritin, PTH, CRP, URR, Albumin, age with respond Erythropoietin management.

Results. Data were collected from 111 patients. Mean Hgb value of these patients was 9.05 ± 1.79 g/dL. Forty patients (36%) had responded Erythropoietin management ($Hgb > 10.5$ g/dl or Hgb

increase $\geq 1\text{g/dl}$). Eighty- nine patients (80.2%) had $\text{Hgb} < 11\text{g/dl}$,nineteen patients(17.1%) had $\text{Hgb} 11\text{-}12\text{g/dl}$ and three patients (2.7%) had $\text{Hgb} > 12\text{ g/dl}$. There were correlation between weight and respond to Erythropoietin management with coefficient of correlation $R 0.21$ ($F=5.05, P<0.02$).

Đặt vấn đề

Thiếu máu ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối rất thường gặp và thường có biến chứng nặng, thiếu máu có thể điều trị thành công nhờ erythropoietin. ^[11] . Khảo sát ở châu Âu về điều trị thiếu máu (nghiên cứu ESAM -Jacobs và cộng sự., 2005) có 1 nghiên cứu ngẫu nhiên đánh giá điều trị thiếu máu 8100 bệnh nhân chạy thận nhân tạo từ 12 quốc gia : cho thấy chỉ 66% bệnh nhân đạt mục tiêu hemoglobin (Hb) $>11\text{g/dL}$. ^[3]

Nghiên cứu DOPPS (Locatelli , 2004),nghiên cứu tiền cứu quan sát 4591 bệnh nhân chạy thận nhân tạo từ 5 nước Châu Âu : 53% bệnh nhân đạt mục tiêu $\text{Hb} > 11\text{g/dL}$. ^[4]

Nghiên cứu của Christopher Burton (năm 2000) quan sát 1449 bệnh nhân chạy thận nhân tạo ở 9 trung tâm lọc máu cho thấy không có trung tâm nào đạt $\text{Hb} > 10\text{g/dl}$ hơn 80%. ^[5]

Khảo sát 179 bệnh nhân suy thận mạn đang chạy thận nhân tạo ở khoa thận nhân tạo của bệnh viện Chợ Rẫy năm 2003 cho thấy 67,6% bệnh nhân có $\text{Hb} < 10\text{g/dl}$, tỉ lệ $\text{Hb} \geq 11\text{g/dl}$ chỉ có 12.8%. ^[1]

Nguyên nhân đáp ứng kém với điều trị erythropoietin ở bệnh thận mạn ngoài việc thiếu erythropoietin còn nhiều yếu tố khác góp phần gây thiếu máu như thiếu sắt, lọc máu không hiệu quả, mất máu qua màng lọc, nhiễm trùng, độc tố ure huyết, cường cận giáp, thiếu folic acid, vitamin B12, ngộ độc nhôm, bệnh lý ác tính ... ^[6]

Vì vậy đề tài này chúng tôi muốn khảo sát đặc điểm thiếu máu ở bệnh nhân suy thận mạn đang chạy thận nhân tạo và tìm xem các yếu tố gây kém đáp ứng với điều trị erythropoietin

Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu

Cắt ngang mô tả

Tất cả 111 bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối đang chạy thận nhân tạo ít nhất trên 2 tháng ở khoa nội thận .

Mục tiêu khảo sát các yếu tố gây đáp ứng kém với điều trị Erythropoietin.

Các bệnh nhân được xét nghiệm lần đầu các chỉ số : Công thức máu tìm chỉ số hemoglobin (Hb), ferritin/huyết thanh, CRP, Albumin/máu, PTH/máu, Urê /máu trước chạy và sau chạy thận nhân

tạo (đánh giá độ giảm ure máu URR), creatinin/máu. Sau 2 tháng làm lại các chỉ số này. Tính cân nặng và thời gian lọc máu ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo.

Các bệnh nhân được điều trị Erythropoietin alfa liều 2000 UI tiêm dưới da 2 hoặc 3 lần/tuần.

Điều trị thiếu sắt : Thiếu sắt ferritin/huyết thanh < 200 ng/mL

100mg sắt sucrose tiêm tĩnh mạch 10 lần liên tục ở mỗi lần chạy thận nhân tạo. Nếu sau 10 liều đầu vẫn còn thiếu sắt, tiếp tục 10 liều tiếp theo. Nếu ferritin/huyết thanh >800 ng/dl không cần thêm sắt. [8]

Đánh giá điều trị thiếu máu:

- Đáp ứng điều trị EPO (Erythropoietin) sau 2 tháng :
Hemoglobin tăng ≥ 1 g/dl hoặc
Hemoglobin duy trì ≥ 10.5 g/dl (Theo hội thận học ở Anh, Hb mục tiêu 10.5-12.5g/dl). [9]
- Không đáp ứng điều trị EPO:
Hemoglobin không tăng hoặc tăng <1g/dl và
Hemoglobin <10.5g/dl.

Các biến số khác:

Thiếu máu: Dữ liệu của cơ quan điều tra khám dinh dưỡng và sức khỏe quốc gia(NHANES-National Health and Nutrition Examination Survey) định nghĩa thiếu máu ở bệnh thận mạn giai đoạn cuối khi Hb <11g/dL [7]

Theo khuyến cáo ở Mỹ (KDOQI- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) và châu âu : bệnh nhân chạy thận nhân tạo nên duy trì nồng độ ferritin ở mức 200-500 ng/ml, Hemoglobin cần đạt mục tiêu : Hb $\geq 11-12$ g/dl. [8]

CRP (mg/L); Cân nặng(kg); Albumin /máu (g/L); Ure /máu, Creatinin/máu

PTH (pg/ml- ParaThyroid Hormone) : bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối hoặc đang lọc máu

PTH đạt mục tiêu: (150-300pg/ml) , Tăng PTH: > 300pg/ml.[10]

Đánh giá hiệu quả chạy thận nhân tạo : độ giảm ure máu(Ure Reduction Ratio) [2]

URR (%) : $\frac{\text{urê trước chạy} - \text{urê sau chạy}}{\text{urê trước chạy}} \times 100 \%$

Urê trước chạy

Lọc thận đủ liều : URR $\geq 65\%$,

Lọc thận không đủ liều URR < 65% ,

Thời gian lọc máu (số tháng bệnh nhân tham gia lọc máu)

Thời gian tiến hành từ tháng 4-2013 đến tháng 7 -2013

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 13.0

Kết quả

Trong 111 bệnh nhân suy thận mạn đang chạy thận nhân tạo có 49.5% nữ, 50.5% nam. Tuổi trung bình chạy thận 47.59 ± 15.02 (nhỏ tuổi nhất 19- cao tuổi nhất 86). Cân nặng trung bình $52.8 \pm 8.8(35-78)$. Thời gian lọc máu trung bình 44.05 ± 31.90 tháng (ngắn nhất 2 tháng- lâu nhất 161 tháng), 14.4% lọc máu <12 tháng, 21.6% lọc máu 12-24 tháng, 64% lọc máu >24 tháng. Nồng độ Hb trung bình 9.05 ± 1.79 g/dl (thấp nhất 5g/dl-cao nhất 13.5g/dl), 36% bệnh nhân có đáp ứng điều trị EPO (Hb>10.5g/dl hoặc Hb tăng ≥ 1 g/dl), 64% bệnh nhân không đáp ứng điều trị EPO (có Hb<10.5g/dl và Hb tăng<1g/dl), Hb<11g/dl : 80.2%, Hb11-12g/dl: 17.1%, Hb>12 g/dl: 2.7% Ferritin trung bình 445.79 ± 228 ng/ml (thấp nhất 98.4-cao nhất 1954), 8.1% Ferritin <200ng/ml, 84.7% Ferritin 200-800 mg/ml, 7.2% Ferritin >800ng/ml. Chỉ số URR trung bình 66.93 ± 16.14 (thấp nhất 21.63- cao nhất 96.01), 58.6% lọc máu không đủ liều (URR<65%), 41.4% lọc máu đủ liều (URR \geq 65%). Albumin trung bình 33.47 ± 4.96 g/l (thấp nhất 20.3- cao nhất 44.9), 68.5% albumin<36g/l, 31.5% albumin \geq 36g/dl. PTH trung bình $105.20 \pm 923(0.55-9693)$, 98.2% PTH \leq 300pg/ml, 1.8%PTH>300pg/ml. CRP trung bình $6.59(0.06-72.87)$.

Phân tích hồi quy tuyến tính đơn giản giữa đáp ứng điều trị EPO với các yếu tố dự đoán :cân nặng, tuổi, Albumin, Ferritin, thời gian lọc máu, CRP, PTH, URR:

Các yếu tố	β	R	R ²	P
Cân nặng(kg)	-0.012	0.21	0.44	0.027
Tuổi	-0.001	0.022	0.000	0.816
Albumin(g/l) Alb<36,Alb \geq 36	0.1	0.096	0.009	0.314
Ferritin(<200,200- 800,>800 ng/ml	0.198	0.16	0.026	0.091
Thời gian lọc máu	0.001	0.06	0.004	0.49
CRP	-0.002	0.05	0.003	0.602
PTH (pg/ml)	-0.392	0.079	0.006	0.428
URR(%)	0.09	0.092	0.009	0.335

β : Hệ số hồi qui; R: hệ số tương quan; P: ý nghĩa thống kê

Phương trình tuyến tính đơn : Đáp ứng điều trị EPO = $0.969 - 0.012(\text{cân nặng})$.

Như vậy qua bảng phân tích hồi qui tuyến tính đơn giản cho thấy hệ số tương quan R của cân nặng là 0.219.

Chỉ có cân nặng là yếu tố có ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị EPO (F=5.05, P<0.027)

Bàn luận

Khảo sát 111 bệnh nhân chạy thận nhân tạo từ tháng 4 đến tháng 7 năm 2013 tại khoa nội thận Bệnh viện An Giang, chúng tôi thấy tỉ lệ đáp ứng điều trị EPO chỉ có 36% , 64% không đáp ứng điều trị EPO, ngoài ra chúng tôi thấy tỉ lệ thiếu máu (theo NHANES) Hb<11g/dl chiếm đến 80.2% , chỉ có 17.1% đạt Hemoglobin mục tiêu theo khuyến cáo của KDOQ (Hb≥11-12g/dl), 2.7% bệnh nhân có Hb>12g/dl.

So với Nghiên cứu DOPPS (Locatelli 2004) có 53% bệnh nhân đạt mục tiêu Hb>11g/dL (4591 bệnh nhân chạy thận nhân tạo từ 5 nước Châu Âu) ^[4]

So với nghiên cứu DOPPS 2 (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study, phase II): ^[12]

Nồng độ Hemoglobin ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo >3 tháng			
	n	Hb trung bình (g/dl)	Hb<11g/dl (%)
THỤY ĐIỂN	468	12	23
MỸ	1690	11.7	27
CANADA	479	11.6	29
ÚC	423	11.5	36
ĐỨC	459	11.4	35
Ý	447	11.3	38
ANH	436	11.2	40
PHÁP	341	11.1	45
NHẬT	1210	10.1	47

Nồng độ Hb ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo của các nước trên đều cao hơn so với :

BV CHỢ RẦY	179	8.99	81 ^[1]
BV AN GIANG	111	9.05	80.2

Khảo sát ở Châu Âu về điều trị thiếu máu: nghiên cứu ESAM (Jacobs ,2005) ngẫu nhiên đánh giá điều trị thiếu máu 8100 bệnh nhân chạy thận nhân tạo từ 12 quốc gia ^[3]: cho thấy 66% bệnh nhân đạt mục tiêu Hgb >11g/dL cao hơn 17.1% của chúng tôi.

Tỉ lệ Hb>12g/dl của chúng tôi chỉ có 2.7%, những bệnh nhân có Hb>12g/dl chúng tôi có giảm liều Erythropoietin. Nghiên cứu CHOIR vào tháng 3 năm 2007 và nghiên cứu CREATE FDA cảnh báo sử dụng erythropoietin liều cao để đạt hb>12g/dl sẽ gia tăng nguy cơ biến cố tim mạch trầm trọng (đột quỵ, cơn đau tim hoặc suy tim) và nguy cơ tử vong.^[13]

Phân tích hồi qui tuyến tính đơn giản, biến kết cục là đáp ứng điều trị EPO, chúng tôi thấy chỉ có yếu tố cân nặng là có mối liên quan đến đáp ứng điều trị EPO với $F=5.05, P<0.027$,). Như vậy, mỗi khi bệnh nhân tăng cân thì đáp ứng điều trị EPO kém đi 0.012 đơn vị (khoảng tin cậy 95% là -0.022 ; -0.001), vì thế để đáp ứng điều trị EPO ***tốt hơn thì cần phải tăng liều EPO theo cân nặng***

Các yếu tố khác như Albumin, PTH, Ferreïn, CRP, URR, thời gian lọc máu không có mối liên quan đến đáp ứng điều trị EPO, có lẽ do số lượng bệnh nhân của chúng tôi không nhiều. Trong nghiên cứu của Agarwal và cộng sự (2008) về độ nhạy của Erythropoietin ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo cho thấy: nồng độ albumin là yếu tố dự đoán độ nhạy của EPO với Hb, cải thiện albumin có thể cải thiện Hb của bệnh nhân chạy thận nhân tạo.

Nghiên cứu PROHEMO từ 2005 đến 2009 (Prospective Study of the Prognosis of Chronic Hemodialysis Patients) ở Salvador, Brazil có 67.4% bệnh nhân có Hb<11g/dl và ghi nhận thiếu sắt, thiếu liều erythropoietin, suy dinh dưỡng, viêm mạn tính có thể giải thích cho tỉ lệ Hb đạt dưới mục tiêu khuyến cáo.^[15]

Kết luận

Tỉ lệ đáp ứng điều trị EPO chỉ có 36% , 64% bệnh nhân không đáp ứng điều trị EPO.

Tỉ lệ thiếu máu Hb<11g/dl 80.2% , chỉ có 17.1% đạt Hb mục tiêu Hb≥11-12g/dl.

Yếu tố cân nặng có mối liên quan đến đáp ứng điều trị EPO với $F=5.05, P<0.027$. Như vậy khi bệnh nhân tăng cân thì đáp ứng điều trị EPO kém đi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Huỳnh trình Trí (2003), “ khảo sát tình hình thiếu máu trên bệnh nhân suy thận mạn đang lọc máu định kỳ tại bệnh viện Chợ Rẫy”. *Luận văn thạc sĩ*, trang 32.
2. Trần Thị Bích Hương(2002), “các nguyên tắc cơ bản của lọc máu ngoài thận”.*Giáo trình sau đại học*, Bộ Môn Nội-Trường Đại Học Y Dược TP Hồ Chí Minh, trang 4.
3. Jacobs, C., Frei, D., Perkins, A.C.,(2005). Results of the European Survey on Anaemia Management 2003 (ESAM 2003): curren status of anaemia management in dialysis

- patients, factors affecting epoetin dosage and changes in anaemia management over the last 5 years. *Nephrol. Dial. Transplant*. 20 (Suppl 3), S3–24.
4. Locatelli, F., Pisoni, R.L., Combe, C., et al .(2004). Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol. Dial. Transplant*. 19, 121–132.
 - 5 Christopher Burton, David Ansell, Hazel Taylor,et al.(2000). Management of anaemia in United Kingdom renal units: a report from the UK Renal Registry. *Nephrol dial transplant* 15: 1022-1028
 - 6 Neeta Bahal O'Mara,(2008). Anemia in Patients With Chronic Kidney Disease. *Diabetes Spectrum*. Volume 21, Number 1
 7. Astor BC, Muntner P, Levin A, et al.(2002). Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med*;162(12):1401-1408.
 8. KDOQI. (2006). Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*, S0272-6386.
 9. Jeremy Levy, Edwina Brown, Christine Daley, (2009).Erythropoietin : target haemoglobin, Complication of End-Stage Kidney Disease: Anemia, *Oxford Handbook of Dialysis*, chapter 9,p442.
 10. KDOQI.(2003) ,Gdeline 1.Evaluation of calcium and phosphorus metabolism. Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease.
 - 11 Nahla A. Al-Ageel , Sinaa A. Al-Aqeel,* , Norah O. Abanmy et al.(2012). Appropriateness of anemia management in hemodialysis patients , PRACTICE REPORT, *Saudi Pharmaceutical Journal* 20, 85–91 .
 12. Iain C. Macdougall, Kai-Uwe Eckardt, (2010). Anemia in Chronic Kidney Disease, *COMPREHENSIVE CLINICAL NEPHROLOGY*, C H A P T E R 79 p.953
 13. Adeera Levin, (2007) .Understanding recent haemoglobin trials in CKD: methods and lesson learned from CREATE and CHOIR. *Nephrol Dial Transplant* 22: 309–312.
 14. Agarwal, R., Davis, J. L., & Smith, L. (2008). Serum albumin is strongly associated with erythropoietin sensitivity in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3(1), 98-104.
 15. Matos CM, Silva LF, D'Ávila Melo et al. (2013). Prevalence and management of anemia in hemodialysis patients in a Brazilian population of predominantly African descent. *Int J Artif Organs*. May