Опыт применения Эпомакса для лечения нефрогенной анемии у диализных пациентов

Г.М. Орлова, В.Н. Матвеев
Институт усовершенствования врачей,
Областная клиническая больница, Иркутск

The Experience Of Treatement Of Anemia In Dyalisis Patients With Epomax

G.M. Orlova, V.N. Matveev

Ключевые слова: анемия, гемодиализ, рекомбинантный человеческий эритропоэтин.

В работе приводятся результаты применения эритропоэтина-омега (Эпомакс) для лечения анемии у больных, находящихся на регулярном гемодиализе. Показана высокая эффективность препарата, возможность использования малых доз для достижения эффекта, редкость осложнений при длительности лечения более года.

In the study presented the results of application the Epoetin-omega (Epomax) in the management of anemia in patients on maintenance hemodialysis. The high efficacy of the preparation was shown as well as the possibility to administrate low doses for the acquirement of the effect, uncommon of complications at the duration of treatment more than 1 year.

Последние десятилетия ознаменованы широким внедрением в клиническую практику препаратов рекомбинантного эритропоэтина (ЭП). Применение ЭП основано на выявлении главного этиопатогенетического фактора анемии при почечной недостаточности, заключающегося в снижении продукции ЭП параллельно уменьшению массы действующих нефронов [2].

Существует несколько препаратов ЭП, используемых в клинике. ЭПОМАКС (ЛЕК) – эритропоэтин-омега, полученный по рекомбинантной технологии путем экспрессии гена человеческого ЭП в клетки почек детеныша китайского хомяка. Физико-химические свойства эритропоэтина-омега ближе к свойствам эндогенного человеческого ЭП, чем эритропоэтинов альфа и бета [4].

Целью нашей работы явилось изучение эффективности и уточнение особенностей применения Эпомакса у диализных пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН).

Материал и методы

В исследование включены 14 пациентов с терминальной ХПН и почечной анемией (5 мужчин и 9 женщин в возрасте от 26 до 54 лет; средний возраст 38 лет). Все пациенты получали диализную терапию. Длительность диализной терапии составила 12–84 мес, в среднем 30+4,8 мес.

Критериями отбора пациентов явились следующие признаки: наличие нефрогенной анемии (Ht 26% и ниже), отсутствие дефицита железа, неконтролируемой артериальной гипертонии и активной инфекции.

ЭП всем больным вводили подкожно. Начальная доза была 70–100 МЕ/кг/нед. Целевое значение Ht – 33%. После достижения целевого гематокрита дозу препарата уменьшали до необходимой для поддержания Ht на уровне 33–36%. При развитии вторичного дефицита железа и снижении чувствительности к ЭП добавляли внутривенные введения феррум-лек.

Продолжительность лечения Эпомаксом 12–14 месяцев.

Контролируемые лабораторные параметры: гемо-глобин, гематокрит, сывороточное железо, Fe^{3+} трансферрина (методом спектроскопии при помощи электронного парамагнитного резонанса), азотемия, электролиты крови. Эти исследования осуществлялись до начала лечения и еженедельно в период достижения целевого Ht, при переходе к поддерживающей терапии кратность лабораторных исследований уменьшалась до 1 раза в месяц.

Результаты и обсуждение

Лечение Эпомаксом привело к достижению целевого Ht у 13 пациентов (92,8%). Продолжительность периода достижения целевого Ht оказалась разной (рис. 1).

Целевой гематокрит не достигнут у одного пациента с диабетической нефропатией, у которого имело место развитие инфекционного эндокардита, приведшего в дальнейшем к смерти больного от сердечной недостаточности. В течение 8 месяцев для лечения анемии у этого пациента применялся препарат эритропоэтина – эритростим, затем в течение 4 месяцев – Эпомакс. Вероятной причиной неудачи является невозможность устранения дефицита железа, усугубляющегося активным инфекционным процессом.

Аллергические реакции, гриппоподобные симптомы у наших пациентов не наблюдались.

Осложнения на этом этапе обнаружены у 6 больных. У 4 (30,8%) пациентов отмечено утяжеление артериальной гипертонии, у 2 (15,4%) – гиперкалиемия. Большинство из них (5 человек) имело большие сроки диализной терапии по сравнению с пациентами без осложнений (43,1 мес. и 27,3 мес. в среднем, соответственно, $p < 0,01$). Этим больным досрочно была уменьшена кратность введения и доза препарата в среднем до 33 МЕ/кг/нед, при этом целевой Ht был достигнут не позднее 8 недели, как и у всех исследуемых больных (рис. 2, 3). Это обстоятельство позволило нам в дальнейшем у 5 пациентов, начинающих лечение Эпомаксом, применять изначально малые дозы препарата (в среднем 30–40 МЕ/кг/нед) и достигать целевого Ht на 8–9 неделе, избегая осложнений. Сходные данные о возможности использования малых доз ЭП получены в других исследованиях [1].

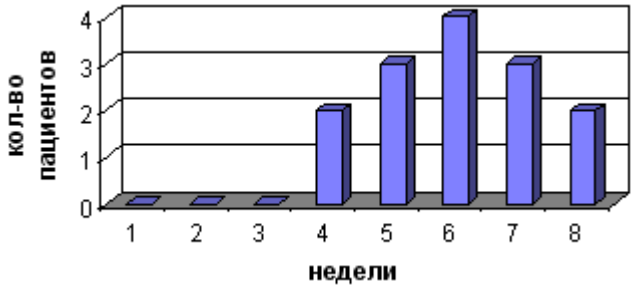


Рис. 1. Продолжительность периода достижения целевого гематокрита

Ни в одном случае осложнений не пришлось прекращать лечение Эпомаксом.

Для коррекции АД применялась усиленная схема гипотензивной терапии, наибольший эффект мы получили при добавлении к обычным средствам (антагонисты Са, препараты центрального действия, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ) нитратов и дезагрегантов, что усиливало вазодилатацию, уменьшало вязкость крови и общее сосудистое сопротивление.

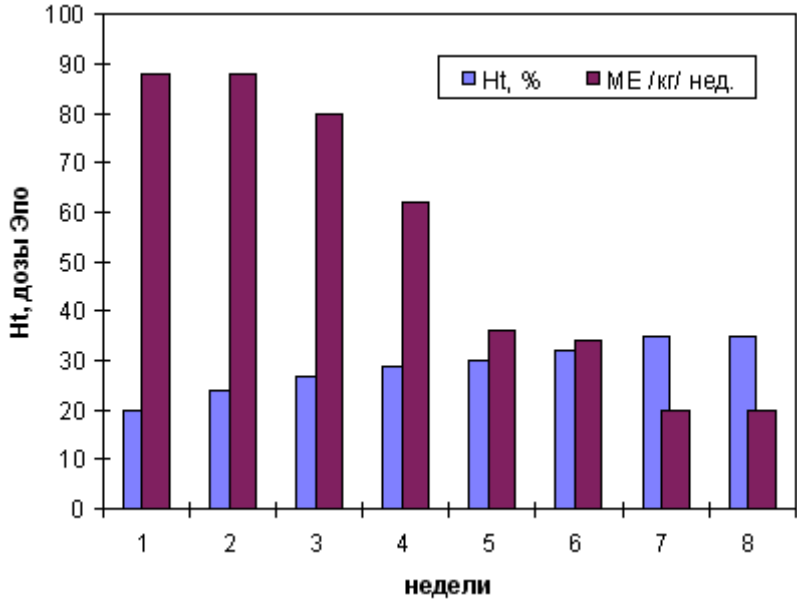


Рис. 2. Динамика средних показателей Ht и дозы Эпо у пациентов без осложнений в период достижения целевого Ht (n=8)

Клинический эффект применения ЭП выразился в улучшении самочувствия и уменьшении общей слабости (84,6% больных), улучшении аппетита (61,5%), нормализации сна (15,4%), усилении сексуальной активности у мужчин (60%), восстановлении менструаций у женщин (33,3%). Последнее обстоятельство с одной стороны, безусловно, свидетельствует о положительном воздействии улучшения эритропоэза на жизнедеятельность организма, однако регулярные маточные кровотечения усугубляют вторичный дефицит железа, свойственный терапии эритропоэтином.

Терапия Эпомаксом позволила уменьшить потребность в гемотрансфузиях на 87%, что, в свою очередь, имело экономический эффект и, что особенно важно, выразилось в уменьшении риска заражения вирусным гепатитом.

Поддерживающая доза составила 20–35 МЕ/кг/нед, причем у половины

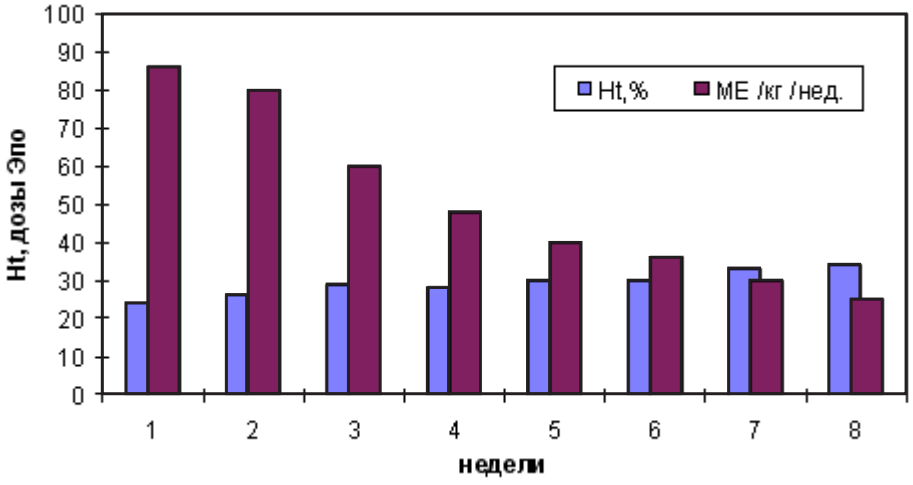


Рис. 3. Динамика средних показателей Ht и дозы Эпо у пациентов с АГ и гиперкалиемией в период достижения целевого Ht (n=5)

больных Эпомакс вводился подкожно 1 раз в 2 недели. Удлинение интервала между иньекциями не снизило эффективности лечения.

В период поддерживающей дозы 5 больных переведены в центры трансплантации почки, у оставшихся 8 пациентов продолжительность применения Эпомакса в настоящее время составляет 9–15 месяцев, в среднем 12,2 месяца. Приводим график лечения больной С., 46 лет (рис. 4).

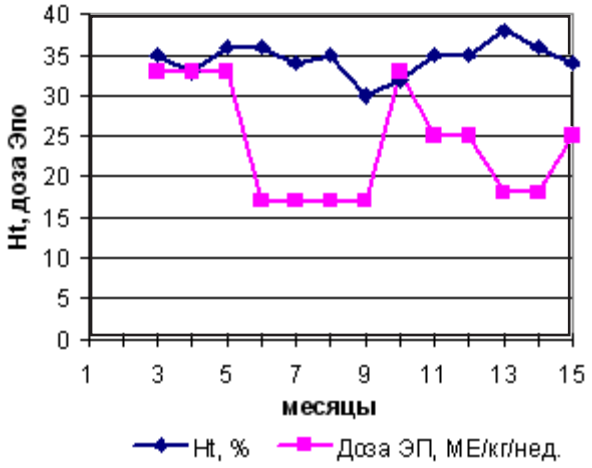


Рис. 4. Поддерживающая терапия Эпомаксом у пациентки С.

На этапе поддерживающего лечения осложнений не отмечено, однако у 3 (23%) пациентов обнаружено снижение чувствительности к препарату, потребовавшее увеличения дозы Эпомакса. Соответственно возросла и потребность в препаратах железа. У двух из этих пациентов вторичная рефрактерность к ЭП была спровоцирована, на наш взгляд, присоединившимся инфекционным процессом, а у одной пациентки – выраженным вторичным дефицитом железа вследствие обильных маточных кровотечений. О снижении эффективности ЭП при наличии воспаления указывают многие авторы [3]. Возможно, это связано с увеличением расхода железа и ингибирующим действием некоторых цитокинов на эритропоэз.

В связи с отсутствием антианемического эффекта на фоне активного инфекционного процесса, в дальнейшем нами практиковалась полная отмена препарата до купирования воспаления. Интересно, что возобновление через 3–6 недель лечения Эпомаксом не требовало повторения периода достижения целевого Ht, который восстанавливался быстро (3–4 недели) небольшими дозами ЭП в сочетании с препаратами железа. Можно предположить своеобразное последействие Эпомакса, появление «резерва кроветворения» (рис. 5). Данное предположение основано на единичных случаях наблюдения и поэтому требует дополнительного исследования и осмысления.

Пациенткам с сохраненной менструальной функцией для поддерживающей терапии требуются более высокие дозы препарата (30–35 МЕ/кг/нед.) и введение феррум-лек не реже 2 раз в неделю.

Требует дополнительного изучения тактика индивидуального подбора поддерживающей дозы у больных с сахарным диабетом. Наш небольшой опыт применения Эпомакса у 2 пациентов в течение 4 и 7 месяцев показал,

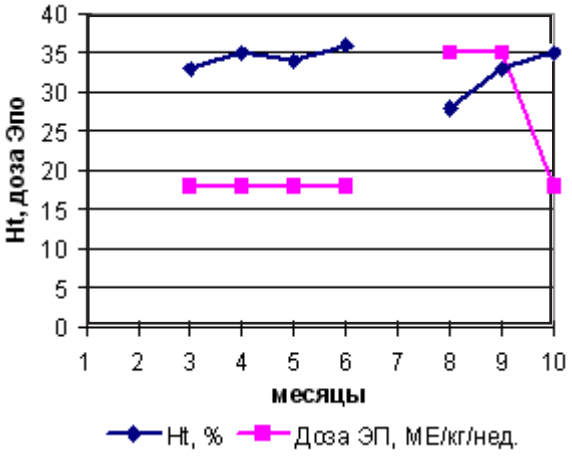


Рис. 5. Поддерживающая терапия Эпомаксом у пациентки В.

что показатели гематокрита у них менее стабильны, чем у других больных. Не исключено, что на эффективность ЭП, на процесс эритропоэза оказывают разноплановое влияние не только факторы уремии, но и патологические механизмы самого диабета.

Таким образом, наш опыт свидетельствует о необходимости тщательной индивидуализации поддерживающего лечения Эпомаксом. При учете всех показателей состояния пациента и своевременной коррекции дозы препарата успех в лечении нефрогенной анемии может быть достигнут у подавляющего большинства больных с ХПН.

Выводы

1. Эпомакс – эритропоэтин-омега – обладает высокой активностью, выраженным антианемическим действием.
2. Возможно достижение целевого гематокрита малыми дозами (30–40 МЕ/кг/нед.) Эпомакса. Это особенно важно при лечении пациентов со стабильной артериальной гипертонией, анурией, с большой длительностью диализной терапии. Применение малых доз позволяет иметь и экономическую выгоду.
3. Антианемическое лечение Эпомаксом приводит к улучшению клинических и лабораторных параметров жизнедеятельности организма.
4. Инфекционный процесс, увеличивая потребность в железе, вызывает рефрактерность к действию эритропоэтина.
5. Необходима тщательная индивидуализация поддерживающей терапии Эпомаксом.

Литература

1. *Лашутин С.В., Николаев А.Ю., Ермоленко В.М.* и соавт. Низкие дозы рекомбинантного эритропоэтина в лечении почечной анемии у больных, находящихся на хроническом гемодиализе и на амбулаторном перитонеальном диализе. Терапевт. архив, 1999; т.71; 6: 61–63.

2. *Эритропоэтин* в лечении хронической почечной недостаточности. Под ред. С.И. Рябова. СПб, 1995; 237.

3. *Duranay M., Bali M., Sahin M.* et al. Parvovirus B 19 infection and unresponsiveness to erytropoietin therapy in haemodialysis patients. Nephrol. Dial. Transplant., 1998; Vol. 13; 779–780.

4. *EPOMAX™*. Investigator s brochure. Lek d.d. Ljubljana. 54.