

7.Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии. Минск. Беларусь, 1991.

8.Прудникова Л.З., Алекберова З.С., Насонов Л.Е. Тромбоэмболические осложнения у больных системной красной волчанкой. Тер. Архив. 1989, №7, с.98-100.

9.Тареева И.Е. и соав. Нарушения гемостаза при нефрите у больных с системной красной волчанкой. Тер. Архив. 1988, №6, с.3-7.

10.Тареева И.Е. и соав. Нарушения гемостаза при волчаночном нефрите. Тер. Архив. 1992, №11, с.49-52.

## MANAGEMENTUL APLICĂRII ERITROPOETINEI UMANE (EPREX) LA PACIENȚII DIALIZAȚI

*Lilia Postolachi, A.Tănase, Vera Sali, I.Codreanu*

*Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală, USMF "N.Testemițanu",  
Centrul de Hemodializă și Transplant Renal, SCR, Chișinău*

### Summary

*A frequent and hazardous complication of endstage renal diseases ESRD is anemia. In our study we administered recombinant human erythropoietin (Eprex), Epoetin- , Janssen Cilag, to 65 anemic patients with ESRD, who were undergoing hemodialysis. Eprex was given subcutaneously three times weekly after dialysis, and Ht, Er, Hb; predialysis levels of creatinine and blood urea nitrogen, blood protein level, ferrokinetics, and blood pressure were monitored. Our results demonstrate that Eprex is effective, can restore the Ht to normal in many patients with the need for transfusions with their risks of immunologic sensitization and infection. The treatment with Eprex permit to include and maintain the patients in the waiting list for transplantation in a good condition.*

### Actualitatea

Anemia este o consecință inevitabilă a Insuficienței Renale Cronice (IRC), fiind provocată de o deficiență a eritropoetinei (EPO) în urma ratării rinichilor bolnavi (N.Muirhead, 1997). EPO este un hormon glicoproteic, produs de rinichi, ca răspuns la hipoxie, cu o greutate moleculară de circa 34000 daltoni și care circulă în plasmă legată cu fracțiunea κ-2 globulinică. Până la 90 % din EPO este produsă de rinichi și doar 10% este secretată extrarenal (la adult în ficat și posibil în splină). Astfel, în IRC anemia este unul din simptomele esențiale, care determină o serie de factori importanți cum ar fi: reducerea aportului și a consumului de oxigen, creșterea debitului cardiac cu hipertrofia ventriculului stâng, reducerea funcției endocrine, imunitare, etc. (N.Ursea, 1995; 2000). Realizările biotehnologice performante contemporane au permis de a obține EPO umană pe cale genetică prin tehnica ADN recombinant (Epo-r-U). Utilizarea clinică largă a Epo-r-U a permis de a reduce esențial morbiditatea și mortalitatea pacienților cu IRC, inclusiv în procesul tratamentului cu hemodializă sau dializă peritoneală (D.Tsakiris, 1999).

În lucrare sînt prezentate rezultatele folosirii Eprexului în tratamentul anemiei la bolnavii cu IRC la hemodializă programată.

### Obiectivele lucrării

În scopul determinării eficacității EPO în tratamentul anemiei la pacienții cu IRC aflați la hemodializă (HD) programată, au fost studiate rezultatele aplicării medicamentului Eprex (Epoetin-α), firma Cilag, ampule a câte 2000 un, la 65 pacienți cu IRC.

### Material și metode

Studiului au fost supuși 3 loturi de pacienți: primele 2 loturi au constituit pacienți cu anemie pronunțată la care sa administrat Eprex în decurs de 9 luni (doza medie 4000 un x 3 ori/săptămînă, s/c) și lotul 3 (de control) cu anemie moderată, fără tratament cu EPO. Din loturile cu EPO, 1-l a constituit pacienții fără complicații asociate la dializă, iar lotul 2 – pacienți cu diferite patologii asociate: miocardiopatie, polineuropatie uremică, poliartrită, poliserozite, osteoporoză, gastro-bulbită erozivă, angiopatie, tireotoxicoză, edem pulmonar, etc. Caracteristica generală a loturilor examinate este prezentată în Tabela 1.

Caracteristici generale a loturilor examinate

Indicii generali	Lotul I (fără patologie asociată)	Lotul II (cu patologie asociată)	Lotul III (fără Eprex)
Numărul de pacienți	40	15	19
Bărbați	27	7	12
Femei	13	8	7
Vârsta, ani	36,24 ± 1,77	35,4 ± 3,77	44,8 ± 2,1*
Durata tratamentului cu HD, luni	39,0 ± 6,08	37,0 ± 13,98	58,68 ± 9,5*
Lichid acumulat între ședințe HD, ml	4012,0 ± 362,8	3466,7 ± 464,1	4294,1 ± 362,8
Urina restantă, ml	448,0 ± 100,7	500,0 ± 88,9	406,6 ± 80,1

\*- p&lt;0,05

Inițial, în loturile formate durata aflării la HD a pacienților a fost destul de mare, mediu 3-5 ani, verdict semnificativ fiind o diferență doar în lotul 3. De asemenea, vârsta pacienților în acest lot a fost mai avansată în comparație cu ceilalți, durata tratamentului cu HD programată mai mare (58 luni și 38 luni), ce atestă o supraviețuire durabilă a pacienților la dializă cu anemie moderată, care nu necesită o corecție a anemiei.

În conformitate cu protocolul adoptat, au fost examinați o serie de indici pînă la administrarea de Eprex și peste 9 luni după tratament: Tensiunea Arterială sistolică și diastolică (TA-s; TA-d), Eritrociti (Er), Hemoglobina (Hb), Hematocritul (Ht), Leucocitele (L), Fe total, Feritina, Parathormonul serului sangvin (PTH), Ureea (Ur), Creatinina (Cr) serică și Proteinele totale. Toți indicii au fost fixați în dinamică – pînă la tratament, în timpul administrării de Eprex și peste 9 luni după tratament.

### Rezultatele și discuții

Rezultatele studiului sunt expuse în Tabela 2:

Tabela 2

Rezultatele studiului

Indicii studiați	Lotul I		Lotul II		Lotul III (fără Eprex)
	Rezultate inițiale	Rezultate peste 9 luni	Rezultate inițiale	Rezultate peste 9 luni	
TA sistolică, mm c.Hg	148,0±5,3	152,8±6,7	145,3±5,1	155,4±6,0*	143,2±5,1
TA diastolică, --"---	87,2±2,55	86,5±4,1	85,3±2,73	89,2±3,6	85,3±3,45
Eritrocite, mln	2,21±0,08	3,09±0,09***	2,06±0,12	2,6±0,13**	2,73±0,15*
Hb, g/l	56,3±4,45	92,1±3,3***	55,4±3,8	71,5±4,6**	77,34±4,5*
Ht, l/l	0,21±0,008	0,29±0,09***	0,20±0,013	0,22±0,01	0,19±0,01
Leucocite, mii	5,7±0,35	5,8±0,3	7,1±0,45*	6,9±0,5	6,31±0,33
Ureea, mmol/l	24,0±1,7	29,2±1,8	28,3±2,1	23,5±1,8	20,5±1,8
Creatinina ser, μmol/l	799,4±39,5	566,5±25,9***	641,4±55,5	521,0±28,6	561,5±47,7***
Fe total ser, μmol/l	12,6±0,91	12,3±0,6	8,27±1,39*	9,4±1,0	7,46±2,59*
Feritina, ng/ml	255,7±57,6	135,5±50,7**	271,3±80,0	103,0±26,9*	43,12±14,7**
PTH, pg/ml	102,6±35,0	84,3±31,0	100,9±45,5	151,7±70,0*	20,62±5,9*
Proteine totale ser, g/l	62,4±5,7	74,1±1,1	51,1±8,6	76,6±2,2*	69,9±5,8

\*- p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001; \*p în lotul III în comparație cu rezultatele inițiale din lotul I și II

Rezultatele obținute în decursul tratamentului cu EPO, în conformitate cu datele din Tabela 2, relevă următoarele: pînă la administrarea de Eprex, valorile TA-s și TA-d au fost similare în toate loturile,

iar peste 9 luni a avansat veridic doar TA-s din lotul II. Valorile Er și Hb din loturile I și II pînă la tratament au fost mai mici de cît cele din lotul III, pe cînd după Eprex au avansat esențial, mai ales în lotul I ( $p < 0,001$ ). Un alt indice ce exprimă eficacitatea EPO este Ht, care sa mărit semnificativ doar în lotul I ( $p < 0,001$ ), în lotul II și III rămînînd practic acelaș. Din metaboliții care caracterizează nivelul uremiei, Cr serică a fost mai mică în lotul III comparativ cu cifrele inițiale din primele 2 loturi. După tratamentul cu Eprex doar în I-lot Cr a diminuat cu o semnificație vădită ( $p < 0,001$ ). Oscilațiile Ur serice au rămas fără dinamică semnificativă în toate loturile. Leucocitele au fost mărite inițial doar în lotul II, fapt ce confirmă existența unor complicații la acești pacienți, inclusiv inflamatorii. Rezultatele investigațiilor caracteristice pentru metabolismul de Fe la pacienții cu IRC sunt neuniforme însă caracteristice pentru anemia renală: Fe total este scăzut în toate loturile, iar tratamentul cu Eprex nu a majorat concentrația lui în sînge. Nivelul Feritinei inițial este majorat în primele 2 loturi, fapt ce confirmă neutilizarea ei în caz de anemie la pacienții dializați. EPO a influențat pozitiv asupra concentrației de Feritină, micșorînd valorile în primele loturi veridic semnificativ ( $p < 0,05$ ;  $0,01$ ). Concentrația inițială a PTH a fost mărită în primele 2 loturi, comparativ cu grupul de control. Administrarea de Eprex nu a micșorat semnificativ valorile acestui metabolit cu o acțiune extrem de nefavorabilă asupra pacienților cu IRC aflați la HD. În lotul II se atestă chiar o creștere semnificativă a concentrației PTH în sînge. Tratamentul cu EPO a influențat pozitiv asupra valorilor de Proteine generale, avansînd concentrația în lotul I de la  $62,4 \pm 5,7$  la  $74,1 \pm 1,1$  g/l și în lotul II de la  $51,1 \pm 8,6$  la  $76,6 \pm 2,2$  g/l ( $p < 0,05$ ).

În timpul tratamentului cu Eprex, din pacienții aflați la tratament prin HD programată, în lista de așteptare a transplantului renal au fost incluși inițial pacienții din primul lot (fără complicații), care au corespuns criteriilor și indicațiilor pentru operație, pe cînd pacienții din lotul 2, pe fonul anemiei îndelungate au avut unele contraindicații pentru intervențiile chirurgicale. După 9 luni de tratament cu Eprex, la 3 pacienți a fost efectuată operația transplant de rinichi de la donator viu. Perioada postoperatorie nu a necesitat transfuzii de sînge, iar nivelul Er, Hb, Ht și proteinei generale sa restabilit mai rapid în comparație cu pacienții transplantați anterior, care nu au primit Eprex.

În timpul administrării Eprex-ului au fost înregistrate următoarele reacții adverse: tromboflebită – 2 pacienți, hipertermie-3, hipercalcemie-4. Aceste reacții au dispărut după micșorarea temporară a dozei curative. Anularea tratamentului din cauza reacțiilor nu a fost.

### Concluzii

1. Epo (Epoetin  $\alpha$ ) este un remediu extrem de e efectiv în tratamentul anemiei renale la pacienții dializați fără patologii asociate. Aplicarea Epo la acești pacienți în doze curative a permis în decursul a 9 luni majorarea veridică a Er, Hb și Ht ( $p < 0,001$ );
2. Prezența unor patologii asociate la pacienții dializați (lotul II), provocate de uremie, nu este o contraindicație pentru administrarea de EPO, răspunsul la tratament de asemenea este pozitiv, însă eficacitatea medicamentului este mai redusă comparativ cu pacienții fără complicații ( $p < 0,01$ ).
3. Administrarea de Eprex a provocat o avansare moderată a TA sistolice mai ales în lotul pacienților cu patologie asociată.
4. În procesul tratamentului cu EPO semnificativ cresc Proteinele totale și se micșorează Feritina serică, lucru pozitiv pentru pacienții cu IRC aflați îndelungat la HD.
5. Rezultatele transplantării renale la pacienții tratați pînă la operație cu Eprex sunt net superioare față de cele efectuate la bolnavii cu anemie necorijată cu EPO.
6. Înregistrarea unor reacții adverse la administrarea Eprex-ului nu este o contraindicație absolută pentru tratamentul cu EPO.

### Bibliografie

1. Koch K.M., Stein G. Pathogenetic and therapeutic aspects of chronic renal failure. Marcel Dekker Inc, 1997, USA, 242 paj.
2. Tsakiris D., Morbidity and mortality reduction associated with the use of Erythropoetin.- Technical forum 36-th EDTA-ERA CONGRESS, September 1999, p. 5 – 7.
3. Ursea N., Tratat de Nefrologie, Bucuresti, Artprint, 1994, capitolul 68, Insuficienta Renală Cronică.
4. Ursea N., Actualitati în Nefrologie, Bucuresti, 2000, Capitolul 24, Actualități în tratamentul anemiei renale.