

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ
РЯЗАНСКИЙ ФИЛИАЛ**

**ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОРМОНА® (ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО
РЕКОМБИНАНТНОГО ЭРИТРОПОЭТИНА БЕТА)
В ЛЕЧЕНИИ ЭРИТРОПОЭТИНДЕФИЦИТНЫХ
АНЕМИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

Пособие для врачей-гематологов и педиатров

Рязань, 2004

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ,
РЯЗАНСКИЙ ФИЛИАЛ

**ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОРМОНА® (ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО
РЕКОМБИНАНТНОГО ЭРИТРОПОЭТИНА БЕТА) В ЛЕЧЕНИИ
ЭРИТРОПОЭТИНДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ У ДЕТЕЙ И
ПОДРОСТКОВ**

*Пособие для врачей-гематологов
и педиатров*

Рязань, 2004

Краткая аннотация

Пособие основано на зарубежном и собственном опыте применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина-бета (Рекормон®) и адресовано педиатрам, гематологам, онкологам, хирургам, неонатологам часто встречающим затруднения в выборе современных методов лечения анемий.

Организация разработчик

Пособие подготовлено сотрудниками Рязанского филиала НИИ детской гематологии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Авторы

Заслуженный деятель науки, член-корреспондент РАЕН, профессор А.Д.Павлов, Заслуженный врач РФ, профессор Е.Ф.Морщакова, доктор медицинских наук В.Г.Демихов, кандидат медицинских наук В.Б.Скобин, В.Д.Тавинцев, кандидат медицинских наук И.П.Борисова, кандидат медицинских наук А.Г.Безнощенко, В.А.Пятибратов.

Пособие утверждено Ученым Советом НИИ детской гематологии МЗ РФ.

Введение

В клинической практике достаточно часто приходится иметь дело с анемиями, получившими название эритропоэтиндефицитных. Основной их патогенеза является неадекватно низкая продукция эритропоэтина (ЭПО) степени анемии. Являясь гормоном гликопротеидной природы, вырабатываемым в почках в ответ на гипоксию, ЭПО выступает в роли основного регулятора костномозгового кроветворения (рис. 1).

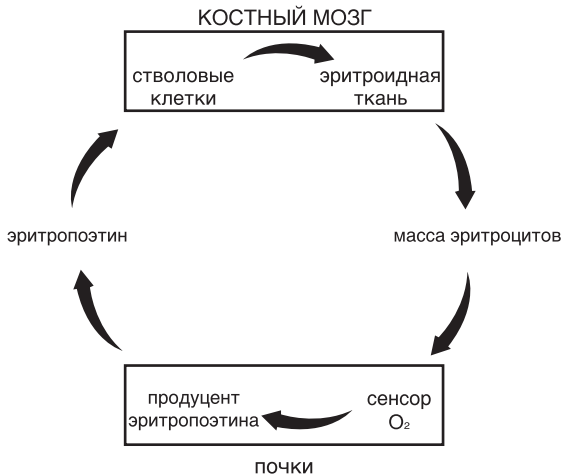


Рис. 1. Современная модель регуляции эритропоэза

Связанное с теми или иными факторами угнетение продукции ЭПО в почках приводит к снижению интенсивности костномозгового кроветворения и развитию анемии.

В обширную группу эритропоэтиндефицитных анемий (ЭДА) входят: анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН); анемия хронических болезней (АХБ) при ревматоидном артрите, хронических заболеваниях кишечника, гепатите С, ВИЧ-инфекции; анемия при хронических заболеваниях почек; ранняя анемия недоношенных и другие.

Отличительной особенностью ЭДА является резистентность к лечению препаратами железа. Ещё совсем недавно единственно эффективным методом терапии таких анемий были гемотрансфузии. Однако этот вид терапии всегда был связан с большим количеством побочных эффектов и высоким риском передачи через кровь возбуди-

телей ряда опасных инфекционных заболеваний (вирусы гепатитов, ВИЧ). Разработка и внедрение в клиническую практику рекомбинантного человеческого ЭПО (рч-ЭПО) открыло новую эру в лечении ЭДА. Использование рч-ЭПО позволило значительно снизить потребность, а в некоторых случаях и полностью отказаться от гемотрансфузий. Включение рч-ЭПО в протоколы лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями позволило эффективно управлять уровнем Hb на этапах до и во время химиотерапии и существенно повысить качество жизни этих пациентов. В настоящее время рч-ЭПО входит в стандарты терапии всех ЭДА.

Одним из наиболее эффективных и безопасных препаратов рч-ЭПО, имеющих большой опыт успешного клинического применения является **Рекормон® – рекомбинантный человеческий эритропоэтин бета, производимый швейцарской компанией «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд».**

Рекормон®, полученный методом генной инженерии, по своему аминокислотному и углеводному составу идентичен эритропоэтину человека. В нашей клинике Рекормон® с успехом используется для лечения ранней анемии недоношенных детей, анемии при хронической почечной недостаточности (ХПН), для лечения и профилактики анемии при злокачественных новообразованиях, а также в хирургической практике (для стимуляции эритропоэза в послеоперационном периоде и при термических ожогах).

Показания к применению рекомбинантного человеческого эритропоэтина

Применение рч-ЭПО для коррекции анемии при (ХПН) является “золотым” стандартом ЭПО-терапии. Нефрогенная анемия является типичной ЭДА. Хотя сопутствующие факторы могут уменьшать эффективность рч-ЭПО, более 95% пролеченных пациентов с ХПН дают положительную реакцию на ЭПО при использовании адекватной дозировки препарата. Как показала практика, такие пациенты становятся трансфузионно-независимыми.

После того, как рч-ЭПО был введен в клиническую практику в качестве эффективного альтернативного средства для лечения анемии при хронических почечных заболеваниях, в целом ряде клинических исследований было показано, что рч-ЭПО может быть с успехом использован для лечения анемий и при других ЭПО-дефицитных состояниях (табл. 1).

**Наиболее частые клинические состояния,
связанные с недостаточной продукцией эндогенного ЭПО**

Воспалительные и хронические болезни почек
Острые и хронические воспалительные процессы: <ul style="list-style-type: none"> • ревматоидный артрит • воспалительные заболевания кишечника • вирусный гепатит С • ВИЧ-инфекция
Злокачественные новообразования (с сопутствующей химиотерапией или без нее): <ul style="list-style-type: none"> • солидные опухоли • множественная миелома • злокачественные лимфомы
Анемия недоношенных

Эта таблица, однако, не исчерпывает все состояния, связанные с абсолютным или относительным дефицитом продукции ЭПО и может быть значительно расширена.

**Оценка эндогенной продукции
ЭПО и ЭПО-дефицитных состояний**

У здоровых людей уровни сывороточного ЭПО (с-ЭПО) колеблются в пределах от 5 до 30 мМЕ/мл. С практической точки зрения каждая лаборатория должна использовать только один иммунологический метод, который должен стать привычным для оценки эндогенной продукции ЭПО как в нормальных, так и в патологических условиях.

Уровни с-ЭПО, измеренные у пациентов с анемией не могут просто сравниваться с нормальными величинами. Уровни с-ЭПО должны оцениваться относительно степени анемии и каждая отдельной лаборатории следует определять экспоненциальную регрессию уровней с-ЭПО относительно величины гематокрита (или гемоглобина) в эталонной популяции анемичных пациентов данного региона с определением 95% доверительного интервала.

Для врача-клинициста важно все виды анемий разделить на две большие группы: I – анемии с адекватной продукцией ЭПО и II – анемии с неадекватной продукцией ЭПО.

На рисунке 2 схематически представлены варианты анемии с адекватной (А) и неадекватной (В) продукцией ЭПО.

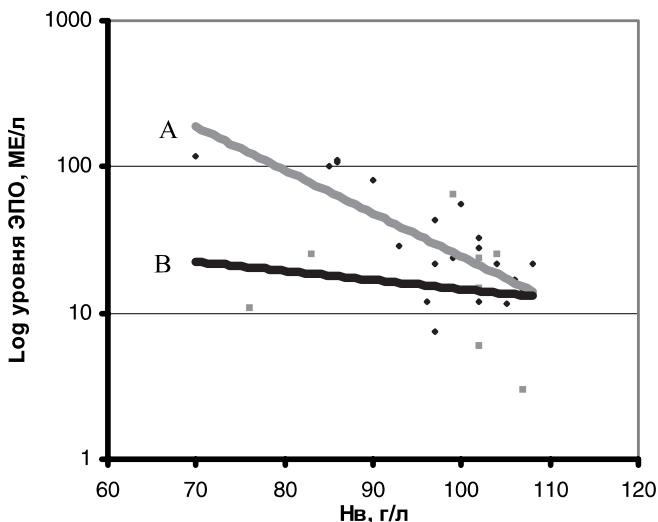


Рис 2. Зависимость между уровнем Hb и концентрацией сывороточного эритропоэтина (ЭПО) (Log шкала) при анемии с адекватной (А) и неадекватно низкой (В) продукцией ЭПО.

При анемии с адекватной продукцией ЭПО выявляется высокая степень обратной зависимости уровня Hb от концентрации сывороточного ЭПО. То есть, чем ниже уровень Hb, тем выше концентрация ЭПО в сыворотке крови. Моделью адекватной продукции ЭПО степени анемии является ЖДА. При анемиях с неадекватной продукцией ЭПО (прямая В на рисунке 2) обратная зависимость уровня Hb от концентрации ЭПО низкая. Уровень эндогенного ЭПО при этом виде анемии, если и повышается, то незначительно, и не соответствует степени снижения уровня Hb (неадекватно низкая степени анемии продукция ЭПО). В группу анемий с неадекватной продукцией ЭПО входят: анемии при ХПН, АЗН, АХБ, анемия недоношенных и другие.

Для лечения анемий с неадекватно низкой продукцией ЭПО целесообразно использование рчЭПО.

Эритропоэтин и железо

При проведении ЭПО-терапии большое значение имеет оценка состояния запасов железа в организме и метаболизм этого важнейшего для эритропоэза элемента. Ответная реакция на рч-ЭПО, вводимый пациенту, зависит от снабжения железом ЭПО-чувствительных клеток костного мозга. Вводимые дозы рч-ЭПО должны соответствовать имеющемуся в организме функционально доступному железу. В противном случае реакция костного мозга на ЭПО будет сниженной.

При проведении ЭПО-терапии следует учитывать возможность развития недостаточности железа у пациентов. Универсальным правилом для врачей, проводящих ЭПО-терапию, должно быть обязательное назначение препарата железа во время первых 4-6 недель ЭПО-терапии всем пациентам, кроме тех у кого повышено содержание сывороточного железа и степень насыщения трансферрина железом.

Мониторинг показателей обмена железа у пациентов, получающих рч-ЭПО, позволяет своевременно и точно определить состояние железodefицитного эритропоэза. Существует несколько простых и доступных тестов для оценки метаболизма железа в организме. К ним относятся: уровень сывороточного железа, степень насыщения трансферрина железом и содержание сывороточного ферритина. К более сложным тестам нужно отнести: измерение концентрации сывороточных трансферриновых рецепторов, содержание протопорфирина в эритроцитах и количество гипохромных эритроцитов, определяемое некоторыми моделями современных гемализаторов.

Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) у детей: патогенез и лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином

Анемия является обычным проявлением злокачественных новообразований (ЗН). В среднем, у 50% пациентов онкологических и онкогематологических клиник обнаруживает анемию особенно на стадиях выраженного прогрессивного роста опухолевых клеток.

АЗН может быть результатом хронической болезни (АХБ) со всеми характерными патофизиологическими чертами, но она может быть также вызвана химиотерапией.

АЗН, как и АХБ, относится к гипопролиферативным анемиям с относительно уменьшенным числом ретикулоцитов, не соответствующим степени тяжести анемии.

Патофизиология хронической анемии при ЗН включает интенсивное взаимодействие между популяцией опухолевых клеток и иммунной системой, что приводит к активации макрофагов и к повышенной экспрессии различных цитокинов. Все характерные патофизиологические черты АЗН (уменьшение периода жизни эритроцитов, уменьшенная реутилизация железа костным мозгом, неадекватная продукция ЭПО и супрессия эритроидных предшественников) являются результатом активации иммунной и воспалительной систем злокачественными клетками. Определенные иммунные и воспалительные цитокины могут способствовать развитию АЗН.

ЭПО – терапия в детской онкогематологии.

РчЭПО является не только безопасным, но и весьма эффективным средством в лечении АЗН у детей и может применяться в качестве альтернативы трансфузиям эритроцитов.

Дозировка и схема лечения детей с АЗН как при солидных опухолях, так и при гематологических злокачественных новообразованиях уже установлены и ЭПО-терапия проводится по разработанным протоколам с различными вариантами в разных клиниках. В обобщенной форме протокол лечения рч-ЭПО представляется следующим образом: пациенты получают рч-ЭПО в начальной дозе 150 МЕ/кг п/к 3 раза в неделю в течение по крайней мере 12 недель. Всем пациентам дополнительно назначают препараты железа (5 мг элементарного железа/кг/день). Критериями для назначения рч-ЭПО являются: уровень гемоглобина <110 г/л при нормальных показателях обмена железа. Доза рч-ЭПО сохраняется, если уровень гемоглобина повышается на 10 г/л выше исходной величины после 4 недель лечения, и может быть увеличена ступенеобразно до 300 МЕ/кг. В случае, если концентрация гемоглобина >140 г/л лечение должно быть прекращено. Если уровень Hb остается <110 г/л, доза рч-ЭПО увеличивается на 50 МЕ/кг каждые 2 недели. Индивидуальные концентрации гемоглобина должны быть в пределах от 110 до 130 г/л. Однако, если уровень гемоглобина падает ниже 80 г/л или при любом уровне, когда появляются симптомы гипоксии, проводится трансфузия эритроцитов (10 мл/кг). Прогностически благоприятными факторами ответной реакции на рч-ЭПО являются исходные уровни с-ЭПО <100 мМЕ/мл. На базе детской областной клинической больницы города Рязани нами проведено исследование эффективности рчЭПО у 21 ребенка со злокачественными опухолями различной локализации. В контрольную группу были включены 17 детей. Всем детям проводилась химиотерапия. Группа детей,

получавших рчЭПО, и контрольная группа имели сходный профиль злокачественных опухолей и получали аналогичную терапию. Препараты платины входили в программы химиотерапии у 8 контрольных пациентов и 11 детей, получавших рчЭПО. РчЭПО вводился в стартовой дозе 150 Ед/кг 3 раза в неделю, при необходимости доза удваивалась. Переливание эритроцитарной массы проводилось при снижении уровня гемоглобина ниже 80 г/л. Критерием эффективности рчЭПО служило уменьшение потребности в гемотрансфузиях. Переливание эритроцитарной массы оказалось необходимым у 10 из 17 пациентов контрольной группы (56%) и у 5 из 21 ребенка, получавших рчЭПО (23%) (Рис. 3). Пять пациентов контрольной группы и 2 пациента их группы получавших рчЭПО нуждались в повторных трансфузиях. Таким образом, в нашем исследовании использование рчЭПО существенно снижало потребность в переливании эритроцитарной массы у детей, получавших химиотерапию по поводу онкологических заболеваний.

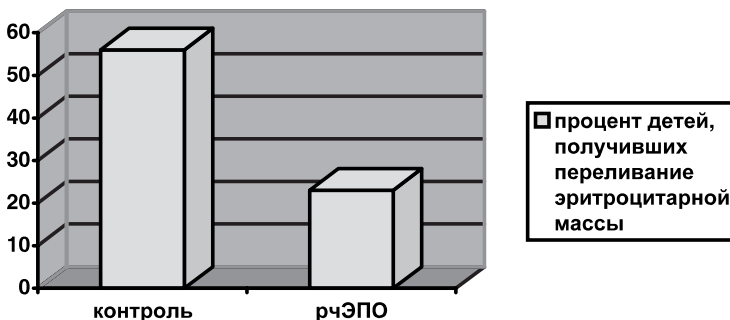


Рис. 3. Потребность в переливании эритроцитарной массы у детей с онкологическими заболеваниями, получавших рчЭПО, и в контрольной группе

Результаты всех опубликованных клинических испытаний свидетельствуют о высокой эффективности ЭПО-терапии анемии у детей со злокачественными новообразованиями. У всех описанных пациентов повышался уровень гемоглобина и уменьшалось количество трансфузий эритроцитов. Исследования показали также, что рчЭПО может предотвращать развитие анемии, связанной с определенными схема-

ми химиотерапии. С целью профилактики анемии рчЭПО рекомендовано вводить, начиная с первого дня первого цикла химиотерапии.

Во всех публикациях отмечается повышение качества жизни, дневной активности и снижение потери массы тела. Поскольку дети со злокачественными новообразованиями имеют наиболее высокую возможность полного излечения, следует подчеркнуть, что эта популяция исключительно благоприятна для использования поддерживающей терапии.

Анемия при хронической почечной недостаточности (нефрогенная анемия): патогенез и лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином

Анемия является одним из наиболее характерных проявлений хронической почечной недостаточности (ХПН).

Патогенез анемии при ХПН сложный, но совершенно очевидно, что главным фактором является относительный или абсолютный недостаток продукции ЭПО.

У детей при почечных дисплазиях и тубулопатиях функциональный недостаток продукции эритропоэтина нередко опережает развитие ХПН. Поэтому дети более чувствительны к развитию ЭДА и требуют проведения более ранней и корректной противоанемической рчЭПО терапии, чем взрослые.

Содержание с-ЭПО при анемиях у пациентов с различными стадиями ХПН значительно ниже, чем у пациентов с анемией и нормальной функцией почек.

Анемия при ХПН, в типичных случаях, нормоцитарная и нормохромная. Число ретикулоцитов уменьшено, нормальное или слегка повышено и может увеличиваться при гемолизе или гипоксии. Тяжесть нефрогенной анемии переменна. Концентрация гемоглобина варьирует в диапазоне от 55 до 110 г/л и величина гематокрита от 17 до 35%.

В настоящее время главным и эффективным способом лечения нефрогенной анемии является применение рч-ЭПО как до диализа, так и при проведении регулярного гемодиализа.

Мультицентровые клинические исследования рч-ЭПО терапии при анемиях у пациентов с ХПН как в преддиализе, так и на диализе позволили сделать следующие выводы:

- 1) Рч-ЭПО хорошо переносится пациентами (высокая толерантность к препарату).

- 2) Нежелательные симптомы часто связаны с основным заболеванием (ХПН), а не с ЭПО-терапией.
- 3) Значительного влияния ЭПО-терапии на уровень артериального давления не отмечалось.
- 4) рЧ-ЭПО не оказывал влияния на функцию почек, которая оценивалась по уровням мочевины, креатинина в плазме и по клиренсу креатинина.
- 5) У пациентов, которые были трансфузионно-зависимыми, ЭПО-терапия полностью исключала необходимость в дальнейших гемотрансфузиях.
- 6) Для эффективной эритропоэтической реакции на рЧ-ЭПО необходимо, как правило, дополнительное назначение препаратов железа.
- 7) У пациентов с ХПН и гипертензией необходимо контролировать гематокрит и дозировать рЧ-ЭПО так, чтобы увеличение этого параметра происходило медленно.
- 8) рЧ-ЭПО является эффективным средством для лечения нефрогенных анемий.

I. Выбор пациентов с нефрогенной анемией для ЭПО-терапии. Поскольку лечение рЧ-ЭПО относительно дорогое и продолжительное, важно выбрать пациентов, у которых следует ожидать положительный эффект от ЭПО-терапии. У пациентов с концентрацией гемоглобина >100 г/л гораздо больше вероятность развития побочных эффектов рЧ-ЭПО терапии вследствие быстрого повышения вязкости крови и величины гематокрита. Таким образом, в качестве кандидатов для рЧ-ЭПО терапии следует рассматривать пациентов с концентрацией гемоглобина <100 г/л.

При выборе пациентов важно исключить другие причины анемии: дефицит железа, витамина B_{12} , фолатов, а также кровотечение, гемолиз, инфекцию, интоксикацию алюминием. Коррекция этих состояний перед ЭПО-терапией является обязательной.

При отсутствии любой другой причины пациенты с концентрацией гемоглобина <80 г/л почти всегда могут рассчитывать на благоприятные эффекты от лечения рЧЭПО. Пациенты с концентрацией гемоглобина 80-100 г/л также должны получать рЧЭПО.

Кроме концентрации гемоглобина (или величины гематокрита), неадекватно низкий уровень с-ЭПО относительно степени анемии является важным критерием для назначения ЭПО-терапии.

II. Дозировка и способы введения рч-ЭПО тщательно изучены и разработаны на большом клиническом материале. Это прежде всего – пациенты с ХПН, находящиеся на гемодиализе.

Рекомендованная стартовая доза рч-ЭПОа для таких пациентов – 50 МЕ/кг 3 раза в неделю, в виде п/к или в/в инъекции в зависимости от формы выпуска препарата. Дальнейшее повышение дозы зависит от начальной реакции и крайней необходимости (ургентности) в коррекции анемии. Доза обычно повышается ступенчато на 25 МЕ/кг с интервалами в 4 недели. Максимальная доза, как правило, не превышает 200 МЕ/кг 3 раза в неделю. Показано, что для пациентов, начинающих лечение при очень низких уровнях гемоглобина (менее 60 г/л), могут потребоваться более высокие дозы, чем для пациентов с уровнями гемоглобина выше 80 г/л. У пациентов на диализе инъекцию рчЭПО следует делать после процедуры.

Когда достигается уровень гемоглобина 100-120 г/л или величина гематокрита 30-35% следует перейти на поддерживающую терапию. Уровнем гемоглобина 100 – 120 г/л является оптимальным и хорошо переносится пациентами.

Показано, что для поддержания уровней гемоглобина выше 110 г/л после 4 месяцев ЭПО-терапии недельная доза рч-ЭПО составляла 130 МЕ/кг т.е. приблизительно 50% недельной дозы для пациентов, получавших препарат в/в. Очевидно, что п/к введение рч-ЭПО является более “физиологичным” и имеет терапевтические преимущества, так как этот способ обеспечивает постоянную стимуляцию эритропоэза, хотя и на более низком уровне, чем при в/в способе. Кроме того, п/к путь введения рчЭПО более экономичный, поскольку при этом может быть использована более низкая недельная доза. Хотя большинство пациентов с ХПН, подвергающихся гемодиализу, получают в США рч-ЭПО в/в способом, переключение на п/к введение может принести значительные экономические выгоды для системы здравоохранения в целом и для каждого пациента в частности.

III. Мониторинг состояния железа в организме и резистентности к рчЭПО. Дефицит железа или абсолютный, или относительный наблюдается у большинства пациентов на гемодиализе, получающих рчЭПО. С введением рч-ЭПО в терапевтическую практику характер анемии у пациентов с ХПН значительно изменился. Недостаточность снабжения железом костного мозга является главной причиной слабой начальной реакции на рчЭПО, а также приобретенной рефрактерности к этому препарату. Поэтому существенным для врачей-неф-

рологов является понимание необходимости дополнительного назначения препарата железа всем пациентам с нефрогенной анемией, получающим рч-ЭПО терапию.

РчЭПО обычно вводят в дозах 100-200 МЕ/кг/нед., разделенных на 2-3 дозы, для пациентов, получающих гемодиализ. После введения рчЭПО внутривенно в дозе 100 МЕ/кг в конце диализа пик концентрации с-ЭПО достигал 1000-2000 мМЕ/мл и затем концентрация быстро падала на протяжении последующих 1,5-2 дней с $T_{1/2}$ от 5 до 8 ч. Обычно рекомендуется вводить рчЭПО во время последних 5 мин диализа, однако можно назначать рчЭПО и в начале процедуры, поскольку было показано, что рчЭПО не диализируется.

Средняя доза рчЭПО, необходимая для поддержания гематокрита от 33 до 38%, составляет 75 МЕ/кг в/в 3 раза в неделю. Однако некоторые пациенты получали более 150 МЕ/кг в/в 3 раза в неделю.

Таким образом, наиболее рациональным подходом к дозировке является ступенчатое увеличение дозы рчЭПО, начиная с 75-100 МЕ/кг в/в 3 раза в неделю. Эту дозу необходимо регулировать каждые 2-6 недель, если повышение гематокрита устойчиво и не выше, чем на 1-2% в неделю. Если скорость увеличения гематокрита превышает эту величину, то доза должна быть уменьшена на 25%. Напротив, если ответной реакции на рчЭПО нет, то дозу следует увеличить на 25%.

Опыт ЭПО-терапии детей и подростков с ХПН, находящихся на гемодиализе ограничен лишь несколькими педиатрическими клиниками. Начальная доза варьировала от 50 МЕ/кг/неделю до 75 МЕ/кг/неделю с повышением на 25 МЕ/кг каждые 2-4-6 нед. После 1-2 месяцев ЭПО-терапии величина гематокрита достигала 30-33% (до лечения — 24%), повышался аппетит, возрастала физическая активность, улучшалась функция сердечно-сосудистой и нервной систем, газообмен в легких; трансфузии эритроцитарной массы были полностью исключены.

Из 16 детей от 2 до 4 лет с анемией при ХПН, получивших курс лечения Рекормоном®, лишь у 2 (12%) не был достигнут целевой уровень гемоглобина. При этом отмечено, что изначально данный показатель у этих детей составлял в среднем 72 г/л, развитию ХПН предшествовали хронический гломерулонефрит и врожденная аномалия развития почек и мочевых путей.

Пациенты с ХПН и симптомами анемии в стадии преддиализа также имели благоприятные эффекты от ЭПО-терапии без побочных влияний на почечную функцию. Результаты нескольких исследований показали, что введение рч-ЭПО преддиализным пациентам вызывало

повышение величины гематокрита и уровня гемоглобина, увеличение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение самочувствия и качества жизни. Показания для использования рчЭПО у преддиализных пациентов те же самые, что и у диализных пациентов, особенно – трансфузионно зависимая анемия, симптоматическая анемия и симптоматические сердечно-сосудистые нарушения.

Целесообразно начинать со стартовой дозы 50-75 МЕ/кг или 100-150 МЕ/кг/нед., вводимой подкожно один раз в неделю или 3 раза в неделю. Если число ретикулоцитов или величина гематокрита (или гемоглобина) не повышаются в течение 3-4 нед. лечения, доза должна быть увеличена с интервалами 3-4 нед. до тех пор, пока не будет достигнут прицельный уровень гематокрита или гемоглобина.

Таблица 2

Полезные эффекты ЭПО-терапии у диализных пациентов

Гематологические	Исключение трансфузионной зависимости: ликвидация риска посттрансфузионного гепатита
ВИЧ-инфекции	уменьшение риска перегрузки железом уменьшение спектра и титра анти-ГЛА антител уменьшение риска иммунизации кандидатов для трансплантации почки улучшение гемостаза
Сердечно-сосудистые	<ul style="list-style-type: none"> • уменьшение гипертрофии левого желудочка • падение сердечного индекса • улучшенная способность к аэробным упражнениям • улучшение симптоматической стенокардии
Иммунологические	<ul style="list-style-type: none"> • улучшенный клеточный иммунитет • улучшенная реакция на вакцину гепатита В
Психосоциальные	Улучшение познавательной функции Улучшение качества жизни: уменьшение усталости и утомляемости увеличение времени и протяженности прогулок улучшение физических симптомов улучшение работоспособности
Смешанные	<ul style="list-style-type: none"> • улучшение процесса диабетического гастропареза • уменьшение уремических пролежней

Одним из самых очевидных клинически полезных эффектов ЭПО-терапии у пациентов с ХПН является фактическое исключение трансфузионной зависимости (табл. 2). До периода использования рч-ЭПО около 25% диализируемых пациентов были трансфузионно зависимыми, но в настоящее время нет насущной необходимости в трансфузиях эритроцитарной массы, за исключением таких острых и неизбежных ситуаций, как желудочно-кишечные кровотечения, массивная кровопотеря, обусловленная хирургической операцией, или тяжелая инфекция.

Исключение гемотрансфузий уменьшает риск трансмиссии таких вирусных инфекций, как СПИД, гепатит С и цитомегаловирусная инфекция. Кроме того, после прекращения гемотрансфузий крови наблюдается значительное уменьшение уровней анти-ГЛА антител (т.н. панельные реактивные антитела). Этот факт важен для пациентов, которые ожидают почечный трансплантат, так как высокие уровни анти-ГЛА антител связаны с плохой приживаемостью трансплантата.

Следует также отметить, что ЭПО-терапия улучшает гемостаз, уменьшая риск кровотечений у диализируемых пациентов. Как известно, у пациентов с уреемией наблюдается дефект в первичном гемостазе, что выражается в продолжительном времени кровотечения при уменьшенной адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному слою артерий. Эритроциты играют важную роль в патогенезе этого гемостатического дефекта. У пациентов с уреемией обнаружено обратное отношение между величиной гематокрита и временем кровотечения.

Одним из самых существенных положительных эффектов ЭПО-терапии является улучшение познавательной функции головного мозга с повышенной способностью к сосредоточенной деятельности. Улучшение функции головного мозга у хронических гемодиализных пациентов после ЭПО-терапии зафиксировано психометрическими субъективными и объективными тестами. Возможным и вполне вероятным механизмом этого эффекта является повышение концентрации гемоглобина, что приводит к повышенному освобождению O_2 и улучшению метаболизма головного мозга.

Коррекция анемии у диализируемых пациентов приводит к значительному улучшению качества жизни, что оценивается целым рядом стандартизованных критериев и тестов. К ним относятся: улучшение сна, снижение депрессивного настроения, способность выполнять повседневную деятельность, повышение аппетита, повышение толерантности к холоду, повышение роста волос, улучшение сексуальной

функции и восстановление менструаций. У многих пациентов после коррекции анемии повышается физическая активность и уменьшается усталость. Это обусловлено улучшением транспорта O_2 из легких в ткани, что связано как с повышением содержания гемоглобина, так и с улучшением легочной функции.

При проведении ЭПО-терапии у диализируемых пациентов возможно развитие гипертензии, гриппоподобного синдрома. В редких случаях отмечались явления тромбоза артериовенозной фистулы и некоторые другие менее значительные осложнения (табл. 3) Эти осложнения, однако, редко приводят к прекращению ЭПО-терапии.

Таблица 3

Неблагоприятные эффекты ЭПО-терапии у диализируемых пациентов

Гипертензия	Тромбоз артерио-венозной фистулы
Гипертензивная энцефалопатия	Боль в месте инъекции
Гриппоподобный синдром	Уменьшенная эффективность диализа

Развитие гипертензии *de novo* или ухудшение существующей гипертензии является одним из неблагоприятных эффектов ЭПО-терапии и наблюдается приблизительно у 30% пациентов с характерным увеличением систолического АД днем и диастолического АД ночью. Повышение АД может быть у некоторых пациентов транзиторным феноменом ЭПО-терапии и, как показано, продолжительное лечение рч-ЭПО нефрогенной анемии не приводит к повышению частоты заболеваний сердечно-сосудистой системы и числа летальных исходов.

Вероятность развития артериальной гипертензии на фоне рч-ЭПО терапии возрастает при ХПН на фоне хронического гломерулонефрита. В одном из проведенных исследований у 4 из 5 детей (80%) с ХПН на фоне хронического гломерулонефрита, получавших Рекормон[®], для нормализации гемоглобина потребовалось дополнительное назначение антигипертензивных препаратов.

Таким образом, развитие гипертензии или ухудшение уже существующей гипертензии является самым важным осложнением пациентов с ХПН на гемодиализе или перитонеальном диализе, получающих рч-ЭПО длительный период времени. Однако этот тип осложнений становится менее частым с увеличением клинического опыта и признанием того факта, что АД должно тщательно контролироваться и ре-

гулироваться, а также повсеместным использованием п/к введения рчЭПОа в более низких дозах.

Гриппоподобный синдром развивался у 5% пациентов в ранних клинических испытаниях. Синдром характеризовался миалгиями, болями в костях, повышением температуры и обильным потоотделением. Эти симптомы возникали через 2 часа после введения рч-ЭПО и обычно исчезали после 2-недельной терапии с использованием противовоспалительных лекарств или снижением скорости инфузии рч-ЭПО. Этот синдром не обнаруживался у пациентов, получавших рчЭПО подкожно.

Тромбоз сосудистого доступа или сгустки в диализаторе также наблюдались в ранних клинических испытаниях рч-ЭПО. Ни одно из проведенных клинических исследований этих осложнений не привело достаточно веских оснований для решения спорного вопроса о связи между ЭПО-терапией и тромботическими осложнениями. тромбогенные изменения у пациентов с ХПН опосредуются повышением гематокрита, а не прямым эффектом рч-ЭПО.

Умеренная боль в месте подкожной инъекции наблюдается примерно у 1/3 пациентов, получающих рчЭПО. Доказано, что Рекормон® является наименее болезненным из препаратов рч-ЭПО, применяющихся подкожно.

Дозировка и мониторинг рч-ЭПО при анемиях с неадекватной продукцией эритропоэтина (кроме ХПН)

При анемиях с неадекватной продукцией ЭПО и неповрежденной функцией почек (вторая группа) используются различные дозировки и разные схемы введения рчЭПО. В протоколах ЭПО-терапии для этих пациентов приводятся дозы от 150 до 1000 МЕ/кг/нед. Такие дозы гораздо выше, чем дозы, используемые для лечения нефрогенной анемии.

Решение о выборе начальной дозы принимается врачом, хорошо информированным о протоколах ЭПО-терапии для определенного вида анемии. Для решения о начальной дозировке рчЭПО, помимо имеющихся протоколов, можно исходить из определения уровня эндогенного ЭПО у данного пациента, страдающего анемией. Так, Erslev рекомендовал назначать рч-ЭПО по 80 МЕ/кг 2 раза в неделю для анемичных пациентов с уровнями с-ЭПО меньше 100 мМЕ/мл и 800 МЕ/кг и даже выше для пациентов с уровнями с-ЭПО выше 500 мМЕ/мл. Кроме уровней эндогенного ЭПО, дозировку рчЭПО определяют и на ос-

новании других, дополнительных факторов. Одним из таких факторов является сохраняющаяся функция костного мозга, которая может быть оценена на основании числа тромбоцитов и потребностей в гемотрансфузиях (табл. 4). Имеет значение также и такой фактор, как сопутствующая химиотерапия.

Таблица 4

Критерии выбора начальной дозы рчЭПО для лечения эритропозтиндефицитной анемии (кроме пациентов с ХПН)

Нет постоянной необходимости в гемотрансфузиях; число тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$; нет признаков воспаления и нет сопутствующей химиотерапии (необходимы все критерии) – Стартовая доза 200-250 МЕ/кг/нед, п/к (разделить на 3 инъекции)
Постоянная необходимость в гемотрансфузиях; число тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$; имеется воспалительный процесс, или сопутствующая химиотерапия (достаточно одного критерия) – Стартовая доза 400-500 МЕ/кг/нед, п/к (разделить на 3 введения)

Как правило, препарат вводится с интервалом между инъекциями в 24 ч., хотя имеются данные, что интервал в 72 ч. между двумя дозами рч-ЭПО вызывает более высокую ретикулоцитарную реакцию, чем интервал в 24 ч.

Показателями ответной реакции на рчЭПО при мониторинге пациентов, получающих препарат, являются: количество гемоглобина и число ретикулоцитов.

Увеличение концентрации гемоглобина через 2-4 недели после начала ЭПО-терапии является достоверным подтверждением чувствительности к рчЭПО. Однако этот параметр не может быть полезным для оценки реакции на рчЭПО у пациентов, получающих трансфузии эритроцитов и/или сопутствующую химиотерапию. С другой стороны, повышение числа ретикулоцитов через 2 недели от начала введения рчЭПО не всегда является точным показателем повышения эритропозеза, а может только отражать выход костномозговых ретикулоцитов в циркуляцию. В то же время увеличение числа ретикулоцитов на $\geq 40 \times 10^9/\text{л}$ через 4 недели лечения служит достоверным показателем хорошей эритропозетической реакции у онкологических пациентов с анемией. Таким образом, эффективность ЭПО-терапии должна оце-

ниваться путем измерения концентрации Hb и подсчета числа ретикулоцитов через 4 недели: повышение уровня Hb на ≥ 10 г/л и/или числа ретикулоцитов на $\geq 40 \times 10^9$ /л свидетельствует о хорошей реакции на рчЭПО. Положительная эритропоэтическая реакция на рч-ЭПО может обнаруживаться и в более ранние сроки в зависимости от патогенеза анемии и индивидуальной чувствительности эритроидных предшественников к экзогенному ЭПО.

Одним из параметров, отражающих положительную реакцию на рчЭПО, является увеличение числа циркулирующих трансферриновых рецепторов на 25% и более по сравнению с периодом до лечения. Этот параметр в настоящее время не является широко доступным для клиницистов и не может быть рекомендован для практических целей.

Важно отметить, что не все пациенты с анемией (за исключением пациентов с ХПН) реагируют на начальную дозу рчЭПО, однако некоторые из них могут давать эритропоэтическую реакцию на более высокие дозы. Таким образом, если после 4-недельной ЭПО-терапии концентрация Hb увеличивается меньше, чем на 10 г/л, доза рчЭПО должна быть повышена. Доза рчЭПО может быть увеличена до 900 МЕ/кг/нед. Дальнейшее увеличение недельной дозы оправдывается лишь в исключительных случаях. В тех благоприятных случаях, когда эритропоэтическая реакция на рчЭПО достигнута, поддерживающие дозы гормона должны регулироваться так, чтобы содержание Hb удерживалось на оптимальном для пациента уровне.

Анемия недоношенных детей: патогенез и лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином

За последние 25 лет процент выживаемости недоношенных новорожденных детей прогрессивно увеличивается, особенно среди детей с более низким гестационным возрастом: 75% детей с массой от 800 до 900 г при рождении выживают. Таким образом, анемия недоношенных (АН) стала обычной проблемой и число трансфузий эритроцитов, применяемых в неонатальной интенсивной терапии, увеличивается в связи с улучшением выживаемости. Однако трансфузия эритроцитов влечет за собой значительный риск для недоношенных детей. Поэтому использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭПО) открывает новую эру в лечении АН.

Ранняя АН обычно наблюдается на 3-10 неделе жизни новорожденных 32-недельной или меньшей гестации и с массой тела при рождении менее 1500 г. Она имеет несколько характерных особенностей (табл. 5).

Молекулярные и клеточные механизмы развития АН можно суммировать следующим образом (табл. 6).

Добавление в диету препаратов железа, фолиевой кислоты или витамина Е (токоферола) не предотвращает развития АН. До последнего времени единственно пригодным методом лечения ранней АН была трансфузия эритроцитов (табл. 7).

Таблица 5

Характеристика анемии недоношенных

Нормоцитарная, нормохромная анемия
Гематокрит от 20 до 30%
Уровни гемоглобина меньше 100 г/л
Низкое количество ретикулоцитов
Некоторые новорожденные обнаруживают симптомы анемии, которые уменьшаются после трансфузии эритроцитарной массы
Уровни ЭПО в сыворотке низкие, но уровни других гемопоэтических факторов роста нормальные (в частности, ИЛ-3 и ГМ-КСФ)
Эритроидные предшественники высокочувствительны к ЭПО

Таблица 6

Молекулярные и клеточные механизмы, лежащие в основе анемии недоношенных

Укороченный период жизни эритроцитов (от 35 до 50 дней у недоношенных новорожденных детей, по сравнению с 60-70 днями у доношенных)
Гемодилюция, связанная с быстрым увеличением массы тела
«Переключение» с фетального Hb на HbA
Низкая продукция ЭПО

Таблица 7

Лечение ранней анемии недоношенных до применения рч-ЭПО

1. Трансфузия эритроцитарной массы
2. Железо (2 мг/кг/день per os)
3. Фолиевая кислота (0,001 г в день)
4. Витамин Е (альфа-токоферол) (25 мг/день)

Медицинские осложнения трансфузий эритроцитов

1. Перенос инфекции	Цитомегаловирус ВИЧ Вирус Эпштейн-Бара Вирусные гепатиты Малярия Сифилис
2. Иммунная сенсibilизация к компонентам крови	к компонентам плазмы к эритроцитам к HLA-антигенам
3. Гиперкалиемия 4. Гипокальциемия 5. Болезнь «трансплантат против хозяина» (у иммунизированных пациентов) 6. Трансфузия крови от доноров с легкими формами гемоглинопатий (может вызвать смерть у гипоксических новорожденных) 7. Ошибки при определении группы крови (донора или пациента)	

Однако трансфузии эритроцитов могут давать весьма неблагоприятные осложнения (табл. 8), а повторные небольшие по объему трансфузии, связанные, как правило, с множеством разных доноров, повышают риск, например, переноса инфекций или сенсibilизации.

Важные наблюдения, что уровни ЭПО являются неадекватно низкими при АН, а количество эритроидных предшественников, способных реагировать на ЭПО не уменьшено, составили основу для терапии АН с помощью рч-ЭПО. Введение рчЭПО оказалось исключительно эффективным и хорошо переносимым способом лечения ранней АН.

1. Применение рч-ЭПО является эффективным методом лечения ранней АН и уменьшает необходимость в трансфузиях эритроцитов.

2. При проведении ЭПО-терапии необходимо назначение препаратов железа *per os*, так как потребности в этом элементе повышаются.

3. Некоторые авторы рекомендуют давать *per os* витамин Е (альфа-токоферол), действующий как антиоксидант, ингибирующий перекисное окисление полиненасыщенных жирных кислот, входящих в состав клеточных мембран, предотвращая возможный гемолиз.

4. Для повышения эритропоеза диета недоношенных детей, получающих рч-ЭПО должна содержать достаточное количество белка.

5. Даже относительно высокие дозы рчЭПО не оказывают влияния на циркулирующие периферические клетки-предшественники и число нейтрофилов.

Наша клиническая группа в течение 1995-2002 гг оценивала риск и благоприятные последствия применения рчЭПО по сравнению с трансфузиями эритроцитов в качестве альтернативы предотвращения и лечения АН. С этой целью недоношенные новорожденные дети со средним гестационным возрастом 28,8 недель и массой тела при рождении в среднем 1,155 кг получали рч-ЭПО (108 новорожденных) или плацебо (39 новорожденных) в качестве контроля). РчЭПО вводили п/к в дозе 200 МЕ/кг 3 раза в неделю, начиная с 16-18 дня жизни. Одновременно дети получали рег ос раствор сульфата железа и фолиевую кислоту по 0,001 г в день. Курс лечения определялся клинико-гематологическими показателями и составлял от 4 до 6 недель. У детей до и во время лечения определяли гематологические параметры (содержание эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов, гемоглобина, гематокрит, средний объем эритроцитов, среднее содержание Hb в эритроците, содержание ферритина, трансферрина и железа в сыворотке, а также уровень с-ЭПО).

У недоношенных новорожденных детей к началу курса ЭПО-терапии отмечалось снижение всех показателей эритропоеза. В контрольной группе к возрасту 4-5 недель содержание Hb снижалось до 80 г/л, эритроцитов — до $2,5 \times 10^{12}/л$, величина гематокрита уменьшалась до 27%. По сравнению с контрольной группой мы обнаружили постепенное замедление скорости падения количества эритроцитов, гемоглобина и величины гематокрита. Динамика изменения числа ретикулоцитов свидетельствовала о стимуляции эритропоеза под влиянием рчЭПО: через 4 недели от начала ЭПО-терапии число ретикулоцитов повышалось примерно в 5 раз. Число тромбоцитов и лейкоцитов достоверно не изменялось у детей, получавших рчЭПО. Средний объем эритроцитов и содержание Hb в эритроците за весь период наблюдения оставались на одном и том же уровне (нормоцитарная, нормохромная анемия).

Новорожденные дети, получавшие рчЭПО, требовали коррекции гипоксического состояния с помощью трансфузии эритроцитов только в 11,5% случаев, в то время как в контрольной группе необходи-

мость в гемотрансфузии составляла 43,1% (Рис. 4). Мы также не наблюдали никаких побочных явлений при применении рчЭПО.

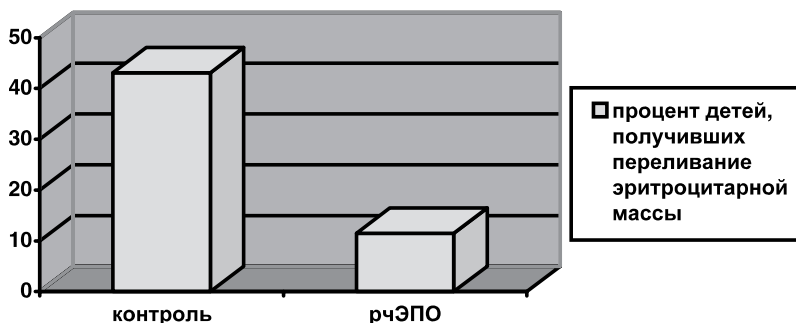


Рис. 4. Потребность в переливании эритроцитарной массы у недоношенных детей, получавших рчЭПО, и в контрольной группе

Что касается метаболизма железа у детей, получавших рч-ЭПО, то мы обнаружили постепенное уменьшение уровней ферритина и повышение содержания трансферрина в сыворотке. Этот факт отражает мобилизацию запасов железа и его утилизацию эритроидным ростком костного мозга и также указывает на необходимость добавления железа в диету детям, получающим рчЭПО.

Таким образом, наши данные свидетельствуют о безопасности и эффективности применения рчЭПО в лечении и профилактике ранней АН. Препарат стабилизирует показатели эритропоеза на уровне, характерном для недоношенных детей, и почти полностью позволяет отказаться от переливаний эритроцитарной массы. Динамика метаболизма железа указывает на усиление мобилизации железа из депо и предполагает необходимость назначения препаратов железа в достаточных дозах.

Анемия при хронических болезнях (АХБ) у детей: патогенез и лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином

Анемия у пациентов с инфекционными, воспалительными и неопластическими заболеваниями часто нормохромная и нормоцитарная,

обычно умеренной степени с уровнями гемоглобина от 90 до 110 г/л при ревматоидном артрите с его типичной картиной АХБ. По характеру реакция костного мозга АХБ является гипопролиферативной с уменьшением уровня сывороточного железа и ОЖСС, но с нормальными или повышенными уровнями ферритина.

Активация иммунной системы при воспалительных и инфекционных процессах индуцирует образование провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО-альфа, ФНО-бета), которые подавляют экспрессию ЭПО гена в почечной ткани. Одним из главных патогенетических факторов в развитии АХБ является, следовательно, неадекватно низкая продукция ЭПО вследствие ингибирующего действия провоспалительных цитокинов.

Укорочение периода жизни эритроцитов объясняют гиперактивностью системы моноцитов-макрофагов, что приводит к преждевременной секвестрации и деструкции нормальных эритроцитов. Повышенный гемолиз, характерный для АХБ, связывают с действием ИЛ-1 и ФНО.

Важным патогенетическим фактором в развитии АХБ является нарушенная мобилизация запасов железа из депо. Отличительной чертой АХБ является гипоферремия (отсюда термин “гипоферремия воспалительных заболеваний”). Наряду с гипоферремией для АХБ характерно: пониженное насыщение трансферрина железом и ОЖСС, нормальные или повышенные уровни сывороточного ферритина и достаточные запасы железа в макрофагах костного мозга.

При воспалительных процессах повышается продукция таких цитокинов, как ИЛ-1, ФНО-альфа и интерферон-гамма: эти цитокины способны нарушить метаболизм железа и привести к гипоферремии и повышению концентрации сывороточного ферритина. ИЛ-1 и ФНО-альфа активированных макрофагов могут вызывать супрессию кишечной асимилиации железа, уменьшение перехода железа из макрофагов в плазму и повышенный синтез ферритина.

Патогенез АХБ включает в себя следующие механизмы: 1) неадекватная продукция ЭПО; 2) нарушенная реакция эритроидных предшественников костного мозга на ЭПО; 3) укорочение периода жизни эритроцитов; 4) нарушенная мобилизация запасов железа из депо и, следовательно, пониженная доступность железа для клеток эритрона. Все эти механизмы обусловлены ингибиторным и модулирующим действием провоспалительных цитокинов, образующихся в больших количествах при воспалительных и инфекционных процессах.

Лечение анемии при хронических болезнях

Конечно, лучшими способами лечения АХБ являются такие, которые направлены на устранение болезни, лежащей в основе АХБ. Однако следует помнить, что эти способы требуют, как правило, длительной и не всегда успешной терапии, тогда как сопутствующую анемию необходимо лечить, не ожидая успешного окончания терапии основного заболевания.

рчЭПО вводили пациентам с АХБ в/в по 100-150 МЕ/кг в течение 8 недель 3 раза в неделю с добавлением железа per os до достижения нормального гематокрита. В дальнейшем эти пациенты получали рчЭПО по 40 МЕ/кг/день.

Пациенты с АХБ, которые могут быть отобраны для ЭПО-терапии, должны иметь уровень гемоглобина менее 105 г/л, количество гипохромных эритроцитов более 10% и концентрацию с-ЭПО меньше 200 мМЕ/мл. Дозировка рчЭПО должна назначаться для поддержания величин насыщения трансферрина от 25% до 35% и величин гематокрита от 30% до 36%. Количество рч-ЭПО, необходимое для лечения анемии при АХБ, в 3 раза выше, чем количество рч-ЭПО, используемое для пациентов с ХПН.

Клиническое применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина в хирургии

Подготовка и проведение хирургических операций с массивной кровопотерей, как правило, сопряжены с гемотрансфузиями. К сожалению, терапевтическое использование крови и ее компонентов связано со значительным риском осложнений. Возможные инфекционные осложнения (ВИЧ-инфекция, гепатит В, С), а также ограничения в добровольном донорстве, уменьшающие снабжение клиник необходимыми компонентами крови, — все эти факторы способствовали современному переходу от слишком свободного, либерального применения гемотрансфузий к развитию программ т.н. «бескровной медицины и хирургии». Эти программы направлены на уменьшение кровопотерь, оптимальное использование аутологичной крови и стимуляцию гемопоэза хирургических пациентов. Поскольку у некоторых хирургических пациентов имеются серьезные предпосылки к развитию анемии, профилактическое применение рчЭПО в целом ряде случаев может стать альтернативой аллогенным трансфузиям эритроцитов.

Хирургическая тактика с использованием рчЭПО направлена на полное или только частичное исключение трансфузии гомологичных эритроцитов. Она включает два возможных варианта:

- 1) назначение рчЭПО до операции с целью увеличения заготовки аутологичной крови для некоторых заранее планируемых операций;
- 2) назначение рчЭПО до и после операции с целью стимуляции эритропоэза.

Таким образом, ЭПО-терапия является безопасным и эффективным методом стимуляции эритропоэза в трансфузионной медицине и, в частности, при предоперационном аутодонорстве крови. Комбинация аутогемотрансфузии с ЭПО-терапией в диапазоне гематокрита 37-40% может увеличить количество крови для депонирования и является идеальной. У аутологичных анемичных доноров (гематокрит 37% и меньше при первом заборе крови) ЭПО-терапия (600 МЕ/кг в/венно или п/к 2 раза в неделю на протяжении 3 недель) уменьшает использование аллогенной крови у 28% пациентов по сравнению с 49% в группе контроля (получали плацебо).

Таким образом, применение рчЭПО значительно снижает потребности в гомологичной крови у аутологичных доноров крови, у которых проводятся операции с большими кровопотерями. Это прежде всего анемичные пациенты и пациенты с низкой массой тела.

2. Периоперативное использование рчЭПО касается подгрупп пациентов с elective хирургической операцией, для которых преоперационное аутологичное донорство не может быть выполнено по целому ряду причин.

Периоперативное применение рчЭПО увеличивает уровень гемоглобина и уменьшает необходимость в гемотрансфузиях.

Оптимальная схема ЭПО-терапии была следующей: рчЭПО вводили п/к ежедневно в течение 14 дней перед операцией, начиная с 10-го дня до операции, и продолжали до 3-го дня после операции.

Таким образом, периоперативная ЭПО-терапия в состоянии уменьшать количество аллогенных трансфузий у хирургических пациентов. Для показаний служат анемичные пациенты (гемоглобин >10 и <13 г/дл), подвергающиеся плановой elective операции, и пациенты с высоким риском периоперативной потери крови. Среди различных протоколов введения рч-ЭПО следует сделать выбор, основываясь на времени операции и возможностях для аутологичного донорства крови.

Заключение

Многолетний клинический опыт переливания крови привел к раскрытию отрицательных сторон этого метода, хотя он является универ-

сальным средством спасения жизни при целом ряде экстремальных ситуаций. Новые направления в трансфузионной медицине (компонентная гемотерапия) не устранили риск передачи многих патогенных микроорганизмов, включая ВИЧ, вирусы гепатитов В и С, цитомегаловирус и др.

Опасности инфекционных и неинфекционных осложнений гемотрансфузионной терапии потребовали усилий для поисков новых альтернативных методов. В результате появились аутогемотрансфузии с использованием аутологичной эритроцитарной массы, плазмы, аутологичных тромбоцитов. Настоящей революцией в этом направлении явилась разработка и применение т.н. рекомбинантных гемопозитических факторов роста – стимуляторов гемопозеза. Первый из этих факторов – рч-ЭПО с 1987 года стал широко использоваться в зарубежной клинической практике в качестве эффективного стимулятора эритропозеза для лечения анемии при ХПН. В последние годы показания к применению рч-ЭПО в педиатрии, хирургии и онкогематологии значительно расширились. К сожалению, в нашей стране этот высокоэффективный препарат до сих пор не получил должного признания и применения. Это связано не только с финансовыми трудностями в нашем здравоохранении, но, главным образом, с недостаточной осведомленностью специалистов об этом уникальном препарате, который позволяет избежать или уменьшить число эритроцитотрансфузий.

Мы надеемся, что настоящее пособие, в котором использован не только зарубежный, но и наш собственный опыт клинического применения рч-ЭПО (РЕКОРМОНА®), помогут врачам осознать необходимость применения рчЭПО для профилактики и лечения целого ряда анемий, связанных с неадекватно низкой продукцией эндогенного ЭПО. РчЭПО может и должен стать надежной альтернативой гемотрансфузиям, а использование Рекормона® при онкогематологических заболеваниях способно значительно улучшить результаты химиотерапии и качество жизни пациентов.

РЕКОРМОН® (RECORMON®) ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата

Регистрационный номер:

Флаконы П № 014262/01

Шприц-тюбики П № 014262/02-2002

Картриджи П № 014262/01

Торговое название препарата: **РЕКОРМОН® (RECORMON®)**

Международное непатентованное название: **Эпоэтин бета**

Лекарственная форма

лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций; лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения; раствор для инъекций.

Состав

- 1. Один флакон с лиофилизированным порошком для приготовления раствора для инъекций** содержит:
Эпоэтин бета 1000 МЕ, 2000 МЕ и 5000 МЕ.
Вспомогательные вещества: мочевины, натрия хлорид, натрия гидрофосфат, натрия дигидрофосфат, кальция хлорид, полисорбат 20, глицин, L-лейцин, L-изолейцин, L-треонин, L-глутаминовая кислота, L-фенилаланин.
Одна ампула с растворителем содержит:
Вода для инъекций 1.0 мл
- 2. Один шприц-тюбик (0,3 мл) с раствором для инъекций** содержит:
Эпоэтин бета 500 МЕ, 1000 МЕ, 2000 МЕ, 3000 МЕ, 4000 МЕ, 5000 МЕ или 6000 МЕ.
Вспомогательные вещества: мочевины, натрия хлорид, натрия гидрофосфат, натрия дигидрофосфат, кальция хлорид, полисорбат 20, глицин, L-лейцин, L-изолейцин, L-треонин, L-глутаминовая кислота, L-фенилаланин, вода для инъекций.
Один шприц-тюбик (0,6 мл) с раствором для инъекций содержит:
Эпоэтин бета 10000 МЕ или 20000 МЕ.
Вспомогательные вещества: мочевины, натрия хлорид, натрия гидрофосфат, натрия дигидрофосфат, кальция хлорид, полисорбат 20, глицин, L-лейцин, L-изолейцин, L-треонин, L-глутаминовая кислота, L-фенилаланин, вода для инъекций.
- 3. Один двухсекционный картридж с лиофилизатом для приготовления раствора для подкожного введения** содержит:

Первая секция:

Эпоэтин бета 10000 МЕ, 20000 МЕ

Вспомогательные вещества: мочевины, натрия хлорид, натрия гидрофосфат, натрия дигидрофосфат, кальция хлорид, полисорбат 20, глицин, L-лейцин, L-изолейцин, L-треонин, L-глутаминовая кислота, L-фенилаланин, азот.

Вторая секция:

Растворитель 1 мл (вода для инъекций, бензиловый спирт [4 мг/мл], бензалкония хлорид [0,02 мг/мл]).

Фармакотерапевтическая группа

Гемопоза стимулятор.

Код АТХ [В03ХА01]

Фармакологическое действие

Эпоэтин бета — гликопротеид, состоящий из 165 аминокислот, который, являясь митогенным фактором и гормоном дифференцировки, способствует образованию эритроцитов из частично детерминированных клеток-предшественников эритропоэза.

Рекомбинантный эпоэтин бета, полученный методом генной инженерии, по своему аминокислотному и углеводному составу идентичен эритропоэтину человека.

Эпоэтин бета после внутривенного и подкожного введения увеличивает число эритроцитов, ретикулоцитов и уровень гемоглобина, а также скорость включения железа (⁵⁹Fe) в клетки, специфически стимулирует эритропоэз, не влияя на лейкопоэз. Цитотоксического действия эпоэтина бета на костный мозг или на клетки кожи человека не выявлено. Признаков прогрессирования опухолевого процесса при применении эпоэтина бета не наблюдалось.

При хроническом лимфоцитарном лейкозе реакция на терапию эпоэтином бета наступает на 2 недели позже, чем у больных с миеломной болезнью, неходжкинской лимфомой и солидными опухолями.

Фармакокинетика

Объем распределения равен объему циркулирующей плазмы или в 2 раза превышает его.

Биодоступность эпоэтина бета при подкожном введении у больных с уреимией — 23-42%. При подкожном введении препарата больным с уреимией длительное всасывание обеспечивает плато концентраций препарата в сыворотке, время достижения максимальной концентрации — 12-28 часов. У больных с уреимией период полувыведения при внутривенном введении составляет 4-12 часов. Период полу-

выведения терминальной фазы при подкожном введении больше, чем после внутривенного введения, и составляет, в среднем, 13-28 часов.

Показания

Анемия у больных хронической почечной недостаточностью, в том числе, находящихся на диализе. Профилактика и лечение анемии у взрослых больных с солидными опухолями, получающих химиотерапию препаратами платины (цисплатин 75 мг/мм² на цикл, карбоплатин 350 мг/мм² на цикл).

Анемия у взрослых больных миеломной болезнью, неходжкинскими лимфомами низкой степени злокачественности и хроническим лимфоцитарным лейкозом, получающих противоопухолевую терапию, при относительной недостаточности эндогенного эритропоэтина (определяется как непропорционально низкие, относительно степени анемии, концентрации эритропоэтина в сыворотке крови).

Увеличение объема донорской крови, предназначенной для последующей аутоотрансфузии.

Профилактика анемии у недоношенных новорожденных, родившихся с массой тела 750-1500 г до 34-й недели беременности.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к эпоэтину бета или любому из компонентов препарата (при применении Рекормона® для шприц-ручки Реко-Пен – также повышенная чувствительность к бензойной кислоте – метаболиту бензилового спирта); тяжелая артериальная гипертензия.

Инфаркт миокарда или инсульт в течение предшествующего месяца, нестабильная стенокардия или повышенный риск тромбоза глубоких вен и тромбоемболий – при назначении для увеличения объема донорской крови для аутогемотрансфузии.

С осторожностью

Рефрактерная анемия при наличии бласттрансформированных клеток, тромбоцитоз, эпилепсия и хроническая печеночная недостаточность.

Умеренно выраженная анемия (гемоглобин 100-130 г/л или гематокрит 30-39%, без дефицита железа) для увеличения объема донорской крови, для последующей аутоотрансфузии.

Беременность и лактация

Эпоэтин бета не оказывает тератогенного действия на животных. Достаточного опыта применения при беременности и лактации у человека нет. При беременности или лактации Рекормон® следует назначать только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка.

Способ применения и дозы

Лечение анемии у больных с хронической почечной недостаточностью. Подкожно или внутривенно в зависимости от используемой формы выпуска препарата. Больным, находящимся на гемодиализе – через артериовенозный шунт в конце сеанса диализа. Больным, не получающим гемодиализ, предпочтительно вводить препарат подкожно, во избежание пункции периферических вен.

Цель лечения – достижение уровня гематокрита, равного 30-35%, или устранение необходимости переливаний крови. Еженедельное возрастание гематокрита не должно превышать 0,5%. Не следует превышать его более 35%. У больных с артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями недельное возрастание гематокрита и его целевые показатели следует определять индивидуально, в зависимости от клинической картины. Для некоторых больных оптимальный показатель гематокрита находится ниже 30%.

Лечение Рекормоном® проводится в 2 этапа.

Стадия коррекции. Подкожно, в начальной дозе 20 МЕ/кг 3 раза в неделю. При недостаточном повышении гематокрита (менее 0,5 % в неделю) дозу можно увеличивать каждые 4 недели на 20 МЕ/кг 3 раза в неделю. Суммарную недельную дозу препарата можно делить на ежедневные введения в меньших дозах или вводить за один прием.

Внутривенно, в начальной дозе 40 МЕ/кг 3 раза в неделю. При недостаточном повышении гематокрита через месяц дозу можно увеличить до 80 МЕ/кг 3 раза в неделю. Если возникает необходимость в дальнейшем повышении дозы, ее следует увеличивать на 20 МЕ/кг 3 раза в неделю, с месячным интервалом.

Независимо от способа введения, высшая доза не должна превышать 720 МЕ/кг в неделю.

Поддерживающая терапия. Для поддержания гематокрита на уровне 30-35% дозу вначале следует уменьшить в 2 раза от предыдущей дозы. Впоследствии поддерживающую дозу подбирают индивидуально, с интервалом в 1 или 2 недели. При подкожном введении недельную дозу можно вводить за 1 прием или делить на 3 или 7 введений в неделю. При стабилизации состояния можно перейти на однократное введение с двухнедельным интервалом (в этом случае может понадобиться увеличение дозы).

У детей доза препарата зависит от возраста: как правило, чем меньше возраст ребенка, тем более высокие дозы эпоэтина бета ему требуются. Тем не менее, поскольку индивидуальный ответ на препа-

рат предсказать не представляется возможным, целесообразно начинать с рекомендованного режима дозирования.

Лечение Рекормоном®, как правило, проводится пожизненно. При необходимости его можно прервать в любое время.

Профилактика анемии у недоношенных новорожденных.

Подкожно, 250 МЕ/кг 3 раза в неделю, как можно раньше, предпочтительно с 3-го дня жизни, в течение 6 недель.

Профилактика и лечение анемии у больных с солидными опухолями.

Проводится при показателе гемоглобина до начала химиотерапии не выше 130 г/л.

Препарат вводят подкожно, в начальной дозе 450 МЕ/кг в неделю, разделяя недельную дозу на 3 или 7 введений. Если через 4 недели гемоглобин повышается недостаточно, дозу следует удвоить. Лечение продолжают не более 3 недель после окончания химиотерапии.

Если во время первого цикла химиотерапии уровень гемоглобина, несмотря на лечение эпоэтином бета, снижается более чем на 10 г/л, дальнейшее применение препарата может быть неэффективным.

Следует избегать повышения гемоглобина более чем на 20 г/л в месяц или выше 140 г/л. При возрастании гемоглобина более чем на 20 г/л в месяц, дозу эпоэтина бета необходимо снизить на 50%. Если гемоглобин превышает 140 г/л, препарат отменяют до тех пор, пока гемоглобин не снизится ≤ 120 г/л, а затем возобновляют лечение в дозе, составляющей половину от предшествующей недельной дозы.

Лечение анемии у больных с миеломной болезнью, неходжкиской лимфомой низкой степени злокачественности или хроническим лимфоцитарным лейкозом.

У этих больных обычно имеется недостаточность эндогенного эритропоэтина. Ее диагностируют по соотношению между степенью анемии и недостаточной концентрацией эритропоэтина в сыворотке. Относительная недостаточность эритропоэтина имеет место:

гемоглобин (г/л)	концентрация эритропоэтина в сыворотке равняется (МЕ/мл)
>90 <100	≤ 100
>80 ≤ 90	≤ 180
≤ 80	≤ 300

Вышеуказанные параметры следует определять не менее чем через 7 дней после последней гемотрансфузии и последнего цикла цитотоксической химиотерапии.

Препарат вводят подкожно, рекомендованная начальная доза составляет 450 МЕ/кг в неделю. Недельную дозу можно делить на 3 или 7 введений. Если через 4 недели уровень гемоглобина повышается не менее чем на 10 г/л, лечение продолжают в той же дозе. Если через 4 недели гемоглобин повышается менее чем на 10 г/л, можно увеличить дозу до 900 МЕ/кг в неделю. Если через 8 недель лечения гемоглобин не повысился хотя бы на 10 г/л, положительный эффект маловероятен, и препарат следует отменить.

При хроническом лимфоцитарном лейкозе лечение следует продолжать до 4 недель после окончания химиотерапии. Максимальная доза – не более 900 МЕ/кг в неделю. Если за 4 недели лечения гемоглобин возрастает более чем на 20 г/л, дозу Рекормона® следует уменьшить в половину. Если показатель гемоглобина превышает 140 г/л, лечение Рекормоном® нужно прервать до тех пор, пока гемоглобин не достигнет ≤ 130 г/л, после чего терапию возобновляют в дозе равной 50% от предшествующей недельной дозы.

Лечение следует возобновлять только в том случае, если наиболее вероятной причиной анемии является недостаточность эритропоэтина.

Способ применения

Флакон с лиофилизированным порошком для приготовления раствора для инъекций

Порошок растворяют в содержимом прилагаемой ампулы с растворителем. Приготовленный раствор должен быть использован в течение 2 часов. Применять следует только светлый прозрачный или слегка опалесцирующий раствор, не содержащий видимых примесей. Неиспользованный раствор должен быть уничтожен.

Во избежание несовместимости или снижения активности препарата нельзя использовать стеклянный шприц, следует пользоваться только пластмассовыми материалами для инъекций.

Шприц-тюбик с препаратом Рекормон® готов к употреблению. Содержащийся в нем раствор стерилен и не содержит консервантов. Применять следует только светлый прозрачный или слегка опалесцирующий раствор, не содержащий видимых примесей. Если после инъекции в шприц-тюбике осталось некоторое количество препарата, повторное введение его недопустимо.

Инструкция по применению шприц-тюбика

- Вынуть один шприц-тюбик из упаковки и убедиться в том, что раствор прозрачен, бесцветен и не содержит видимых примесей. Снять колпачок со шприца.
- Вынуть из упаковки одну иглу, надеть ее на шприц и снять с иглы защитный колпачок.
- Удалить воздух из шприца и иглы, держа шприц вертикально, осторожно продвигая поршень вверх. Нажимать на поршень до тех пор, пока в шприце не останется необходимая доза Рекормона®.
- Протереть кожу в месте инъекции смоченной спиртом ватой. Большим и указательным пальцем взять кожу в складку. Держа корпус шприца ближе к игле, ввести иглу под кожу. Ввести раствор Рекормона®. Быстро вынуть иглу и прижать место укола стерильной сухой ватой.

Картридж с Рекормоном® для шприц-ручки Реко-Пен представляет собой двухсекционный картридж, содержащий порошок для приготовления раствора для инъекций и растворитель с консервантами. Готовый раствор получается путем введения картриджа в шприц-ручку Реко-Пен в соответствии с инструкцией.

Картриджи с Рекормоном® следует использовать только в шприц-ручке Реко-Пен.

Рекомендуется использовать иглы для шприц-ручки Реко-Пен (например, иглы «Пенфайн»).

Приготовленный в картридже раствор хранится 1 месяц при температуре 2-8°C.

Побочные действия

Сердечно-сосудистая система. Частые: возникновение или усиление уже имеющейся артериальной гипертензии (>1%, <10%), особенно в случае быстрого повышения гематокрита; гипертонический криз с явлениями энцефалопатии (головные боли и спутанность сознания, чувствительные и двигательные нарушения — нарушения речи, походки, вплоть до тонико-клонических судорог), тромбоэмболические осложнения у онкологических больных (>0,1%, <1%) и у пациентов готовящихся к аутоотрансфузии (четкой причинной связи с препаратом не установлено).

Нервная система. Головные боли (>1%, <10%), в т.ч. внезапно возникающие мигреноподобные головные боли.

Система кроветворения. Дозозависимое увеличение числа тромбоцитов (не выходящее за пределы нормы и исчезающее при продол-

жении терапии), особенно после внутривенного введения препарата. Редкие: тромбоцитоз (<0,01%). Тромбоз шунтов (>0,01%, <0,1%) (возможно при неадекватной гепаринизации), особенно у больных с тенденцией к снижению артериального давления (АД) или с осложнениями артериовенозной фистулы (например, стеноз, аневризма и др.).

Лабораторные показатели. Снижение концентрации ферритина в сыворотке одновременно с повышением гематокрита, снижение сывороточных показателей обмена железа. У больных с уреемией – проходящая гиперкалиемия (четкой причинной связи с приемом препарата не установлено), гиперфосфатемия.

У недоношенных новорожденных. Снижение концентрации ферритина в сыворотке, небольшое увеличение числа тромбоцитов, особенно с 12 по 14-й день жизни.

Прочие. Редкие — кожные аллергические реакции сыпь, зуд, крапивница, анафилактоидные реакции, реакции в месте инъекции. Редко, особенно в начале терапии — гриппоподобные симптомы, обычно выражены слабо или умеренно и исчезают через несколько часов или несколько дней: лихорадка, озноб, головные боли, боли в конечностях или костях, недомогание.

Передозировка

Терапевтический индекс Рекормона® очень широкий. Даже при высокой сывороточной концентрации случаев передозировки Рекормоном® не отмечено. В случае повышения АД необходимо исключить гипергидратацию. При стойком повышении АД – гипотензивная терапия.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Полученные до настоящего времени данные не выявили каких-либо взаимодействий эпоэтина бета с другими препаратами. Во избежание несовместимости или снижения активности препарата нельзя использовать другой растворитель и смешивать препарат с другими лекарственными средствами или инъекционными растворами.

Особые указания

Неадекватное применение препарата здоровыми людьми (например, в качестве допинга) может вызывать резкое увеличение показателя гематокрита, сопровождающееся угрожающими жизни осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы.

Поскольку в отдельных случаях отмечались анафилактоидные реакции, первая доза препарата должна вводиться под контролем врача.

Следует периодически контролировать величину гематокрита до достижения значения 30-35% (гемоглобин — 100-120 г/л). В дальнейшем эти показатели нужно определять еженедельно. Из-за повышения гематокрита часто требуется увеличить дозу гепарина во время гемодиализа. У больных с тенденцией к снижению АД или с осложнениями артериовенозной фистулы (например, стеноз, аневризма и др.) рекомендуется ранняя ревизия шунта и своевременная профилактика тромбозов (например, прием ацетилсалициловой кислоты).

До начала лечения эпоэтином бета необходимо исключить дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты, т. к. они снижают эффективность Рекормона®.

Резкое увеличение содержания алюминия, обусловленное лечением почечной недостаточности, может ослабить эффективность эпоэтина бета.

Решение о применении Рекормона® у больных с нефросклерозом, не получающих диализ, необходимо принимать индивидуально, так как нельзя полностью исключить возможность более быстрого ухудшения функции почек.

В ходе лечения Рекормоном® рекомендуется периодически контролировать уровень калия и фосфатов в сыворотке крови. При возникновении гиперкалиемии необходимо временно отменить Рекормон® до нормализации концентрации калия.

Рекомендуется контролировать артериальное давление, в том числе, между сеансами диализа, при быстром повышении уровня гематокрита, а у онкологических больных — особенно в начале лечения. Повышение АД может быть устранено медикаментозно, при отсутствии эффекта необходим временный перерыв в лечении эпоэтином бета. При развитии гипертонического криза проводят неотложные мероприятия по оказанию врачебной помощи.

В очень редких случаях (0.032 случая на 10.000 пациентов в год) отмечается образование нейтрализующих антител к эпоэтину бета с развитием парциальной красноклеточной аплазии или без нее. В случае развития парциальной красноклеточной аплазии с образованием антител к эритропоэтину при терапии другими эритропоэтинами, перевод пациентов на лечение Рекормоном® не рекомендуется из-за возможной перекрестной реакции между антителами и эритропоэтином.

В первые 8 недель терапии необходим еженедельный подсчет форменных элементов и особенно тромбоцитов. При увеличении чис-

ла тромбоцитов выше нормы или более, чем на 150×10^9 /л от исходной величины лечение Рекормоном® следует прервать.

Если эпоэтин бета назначают перед забором аутологичной донорской крови, следует придерживаться рекомендаций по процедуре донорства: кровь можно брать только у пациентов с величиной гематокрита $\geq 33\%$ (или гемоглобином не менее 110 г/л). Особую осторожность следует соблюдать у больных с массой тела менее 50 кг. Объем крови, забираемый одновременно, не должен превышать 12% от расчетного объема крови пациента.

В большинстве случаев одновременно с повышением гематокрита снижается концентрация ферритина в сыворотке. Поэтому всем больным с анемией почечного генеза и с концентрацией ферритина сыворотки менее 100 мкг/л или насыщением трансферрина менее 20% рекомендуется пероральный прием препаратов железа (Fe^{2+}) в дозе 200-300 мг/сутки. Больным с онкологическими и гематологическими заболеваниями терапию препаратами железа проводят по тем же принципам, при этом пациентам с миеломной болезнью, неходжкинскими лимфомами или хроническим лимфоцитарным лейкозом с насыщением трансферрина менее 25% можно вводить 100 мг Fe^{3+} в неделю внутривенно. Недоношенным детям пероральная терапия препаратами железа в дозе 2 мг Fe^{2+} в сутки должна назначаться как можно раньше (самое позднее — на 14-й день жизни). Дозу железа корректируют в зависимости от уровня сывороточного ферритина. Если он стойко сохраняется на уровне ниже 100 мкг/мл или есть другие признаки дефицита железа, дозу препаратов железа следует увеличить до 5-10 мг/сутки и проводить терапию до купирования признаков недостаточности железа.

В качестве вспомогательного вещества в каждом флаконе с Рекормоном® содержится до 1,0 мг фенилаланина, в каждом шприц-тюбике — до 0,3 мг (в дозировках 500 МЕ — 6000 МЕ) или до 0,6 мг (10000 МЕ и 20000 МЕ), а в каждом картридже — до 0,5 мг. Это следует принимать во внимание у больных с тяжелыми формами фенилкетонурии.

Раствор Рекормона® в картридже содержит в качестве консерванта бензиловый спирт, способный вызывать у новорожденных неврологические и другие осложнения, которые иногда могут носить фатальный характер.

В период лечения необходимо воздерживаться от вождения транспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности,

требуемыми повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска и упаковка

Флаконы

1000 МЕ, 2000 МЕ, 5000 МЕ 10 шт.

в комплекте с растворителем (ампулы) 10 шт.

Шприц-тюбики

500 МЕ, 1000 МЕ, 2000 МЕ,

3000 МЕ, 4000 МЕ, 5000 МЕ,

6000 МЕ, 10000 МЕ, 20000 МЕ 6 шт.

Картриджи двухсекционные

10 000 МЕ, 20 000 МЕ 1, 3 шт.

Срок годности

Флаконы 3 года

Шприц-тюбики 2 года

Картриджи 2 года

Препарат не следует применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Флаконы — при температуре 2-8°C. Допускается изменение температурного режима хранения (до 25°C) при транспортировании, но не более чем на 5 дней.

Шприц-тюбики — при температуре 2-8°C. Допускается изменение температурного режима хранения (до 25°C) при транспортировании, но не более чем на 5 дней.

Картриджи до и после приготовления раствора следует хранить при температуре 2-8°C. Допускается однократное изменение температурного режима хранения (до 25°C) при транспортировании, но не более чем на 5 дней.

После установки в шприц-ручку Реко-Пен картридж можно вынимать из холодильника только на момент проведения инъекции.

В недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», произведено «Рош Диагностикас ГмБХ», Германия

**ПРОТОКОЛЫ НАЗНАЧЕНИЯ РЕКОРМОНА®,
ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ИНСТИТУТЕ
ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ МЗ РФ**

**ПРОТОКОЛ использования РЕКОРМОНА® у детей
со злокачественными новообразованиями**

Показания к включению в протокол.

- Солидные опухоли
- Острая лимфобластная лейкемия (ОЛЛ)
- Лимфомы

Противопоказания к назначению РЕКОРМОНА®.

- Предшествующие нарушения мозгового и/или коронарного кровообращения
- Неконтролируемая артериальная гипертензия

Лабораторные исследования.

Перед началом введения:

- Общий анализ крови с подсчетом количества эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов, уровня гемоглобина, гематокрита.
- Концентрация сывороточного железа, ферритина, растворимого рецептора трансферрина (при наличии лабораторных возможностей), общая железосвязывающая способность сыворотки, насыщение трансферрина железом
- Эритропоэтин в сыворотке

На фоне лечения:

Общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов, тромбоцитов, гематокрита — 2 раза в неделю

После окончания введения рчЭПО:

- Концентрация сывороточного железа, ферритина, общая железосвязывающая способность сыворотки, насыщение трансферрина.
- Концентрация СРБ

Терапевтический режим.

После взятия анализов крови, всем пациентам назначаются препараты железа в стандартной дозе 5 мг элементарного железа/кг/сутки.

РЕКОРМОН® вводится подкожно по 300 МЕ/кг подкожно 2 раза в неделю.

Коррекция дозы:

Увеличение дозы рчЭПО при недостаточном эффекте (отсутствие повышения или снижение Hct).

Если доза в 500 МЕ/кг не дает эффекта, дальнейшее повышение дозы нецелесообразно.

Индивидуальный подбор поддерживающей дозы при достижении целевых показателей (Hct 36-40 %).

Если уровень Hb повышается чрезмерно быстро (более чем на 20 г/л в неделю) или если его концентрация превышает 130 г/л, следует прекратить введение препарата.

ПРОТОКОЛ использования РЕКОРМОНА® у детей с хронической почечной недостаточностью на гемодиализе

Показания к включению в протокол.

- $Hb < 100$ г/л

Противопоказания к назначению РЕКОРМОНА®.

- Неконтролируемая артериальная гипертензия

Лабораторные исследования.

Перед началом введения РЕКОРМОНА®:

- Общий анализ крови с подсчетом количества эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов, уровня гемоглобина, гематокрита.
- Концентрация сывороточного железа, ферритина, растворимого рецептора трансферрина, общая железосвязывающая способность сыворотки, насыщение трансферрина
- Эритропоэтин в сыворотке (при имеющихся лабораторных возможностях).
- Концентрация общего белка, билирубина, трансаминаз, лактатдегидрогеназы, креатинина, по показаниям — другие биохимические параметры.
- Концентрация С-реактивного белка (СРБ).

На фоне лечения:

Общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов, тромбоцитов, гематокрита — 2 раза в неделю

После окончания введения рчЭПО:

- Концентрация сывороточного железа, ферритина, общая железосвязывающая способность сыворотки, насыщение трансферрина.
- Концентрация общего белка, билирубина, трансаминаз, лактатдегидрогеназы, креатинина.

Терапевтический режим.

Выявление лабораторных признаков дефицита железа у пациента требует обязательной коррекции препаратами железа до начала терапии Рекормоном®.

РЕКОРМОН® вводится подкожно по 25-40 МЕ/кг три раза в неделю.

После взятия анализов крови, всем пациентам назначаются препараты железа в стандартной дозе 5 мг элементарного железа/кг/сутки, фолиевая кислота 2 мг/сутки, витамин В12 500 мкг/сутки.

Коррекция дозы РЕКОРМОНА®:

- Увеличить дозу до 100 МЕ/кг при недостаточном эффекте (нет увеличения Hct на 5-6% или уровня Hb на 15-20 г/л после 8 недель лечения)
- Переход на поддерживающую дозу (подбирается индивидуально) при достижении целевых показателей (Hct 30-36%)
- Если уровень Hb повышается чрезмерно быстро (более чем на 20 г/л в неделю) или его концентрация превышает 130 г/л, следует прекратить введение препарата.

ПРОТОКОЛ использования РЕКОРМОНА® у недоношенных детей

Показания к включению в протокол.

- Масса при рождении менее 1500 г
- Гестационный возраст менее 30 недель

Противопоказаний к назначению РЕКОРМОНА® не имеется.

Лабораторные исследования.

Перед началом введения:

• Общий анализ крови с подсчетом количества эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов, уровня гемоглобина, гематокрита.

На фоне лечения:

• Общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов, тромбоцитов, гематокрита — один раз в 2 недели

После окончания введения рчЭПО:

- Общий анализ крови
- Концентрация сывороточного железа, ферритина, общая железосвязывающая способность сыворотки, насыщение трансферрина.

Терапевтический режим.

После взятия анализов крови, всем пациентам назначаются препараты железа в стандартной дозе 5 мг элементарного железа/кг/сутки и фолиевая кислота 1 мг/сутки, витамин Е 5 мг/сутки.

РЕКОРМОН® вводится подкожно по 200 МЕ /кг через день в течение 4-6 недель в зависимости от клинико-гематологических показателей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АН – анемия недоношенных

АХБ – анемия хронических болезней

АЗН – анемия при злокачественных новообразованиях

ЖДА – железодефицитная анемия

ИЛ-1 – интерлейкин-1

ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки

ФНО – фактор некроза опухоли

ЭДА – эритропоэтиндефицитная анемия

ЭПО – эритропоэтин

рч-ЭПО – рекомбинантный человеческий эритропоэтин

с-ЭПО – сывороточный эритропоэтин

ХПН – хроническая почечная недостаточность

Hb – гемоглобин

Rt – ретикулоциты

Hct – гематокрит

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Показания к применению рекомбинантного человеческого эритропоэтина	4
Оценка эндогенной продукции ЭПО и ЭПО-дефицитных состояний	5
Эритропоэтин и железо	7
Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) у детей: патогенез и лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином.	7
Анемия при хронической почечной недостаточности (нефрогенная анемия): патогенез и лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином	10
Дозировка и мониторинг рч-ЭПО при анемиях с неадекватной продукцией эритропоэтина (кроме ХПН)	17
Анемия недоношенных детей: патогенез и лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином	19
Анемия при хронических болезнях (АХБ) у детей: патогенез и лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином	23
Клиническое применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина в хирургии	25
Заключение	26
РЕКОРМОН® (RECORMON®) ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата	28
ПРИЛОЖЕНИЯ	39
ПРОТОКОЛ использования РЕКОРМОНА® у детей со злокачественными новообразованиями	39
ПРОТОКОЛ использования РЕКОРМОНА® у детей с хронической почечной недостаточностью на гемодиализе	41
ПРОТОКОЛ использования РЕКОРМОНА® у недоношенных детей.	43
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	44

Для заметок

Для заметок

Для заметок
