

Эффективность и безопасность применения препарата эпоэтин бета для лечения анемии у недоношенных детей

Т.Ю.Анохина¹, В.Е.Митрохин¹, Е.Г.Кожевникова¹, Т.А.Красова¹,
А.В.Акимов², И.В.Осе², А.Н.Постнов², Н.Л.Лубенец²

¹Новосибирская областная клиническая больница;

²ООО «ФАРМАПАРК», Москва

Человеческий рекомбинантный эритропоэтин используется для лечения анемии недоношенных. В наблюдательном исследовании изучена эффективность и безопасность применения препарата эпоэтин бета (Эпостим®, «Фармапарк», Россия) у 46 недоношенных новорожденных (гестационный возраст – $31,2 \pm 2,7$ нед, масса тела – 1722 ± 431 г), получавших терапию препаратом эпоэтин бета в дозе 200 МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно в течение от 1 до 4 нед. Установлено, что на фоне терапии эпоэтином бета наблюдается статистически значимое увеличение уровня гемоглобина, эритроцитов и гематокрита и уменьшение потребности в гемотрансфузиях, что свидетельствует о выраженном гемопоэтическом действии препарата. Аллергических и других нежелательных реакций при применении препарата зарегистрировано не было. Эпоэтин бета может быть рекомендован для коррекции анемии у недоношенных детей. Рекомендуется раннее назначение препарата, предпочтительно с 3-го дня жизни, в дозе 200–250 МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю с учетом коррекции дозы при увеличении массы тела новорожденного.

Ключевые слова: анемия, недоношенные новорожденные, лечение, эритропоэтин, Эпостим®

The efficacy and safety of using epoetin beta for treatment of anemia in the preterm neonate

T.Yu.Anokhina¹, V.E.Mitrokhin¹, E.G.Kozhevnikova¹, T.A.Krasova¹,
A.V.Akimov², I.V.Ose², A.N.Postnov², N.L.Lubenets²

¹Novosibirsk Regional Clinical Hospital;

²LLC «FARMAPARK», Moscow

Human recombinant erythropoietin is used for treatment of anemia of prematurity. An observational study dealt with the efficacy and safety of using the preparation epoetin beta (Epostim®, Farmapark, Russia) in 46 preterm neonate (gestational age – 31.2 ± 2.7 wks, body weight – 1722 ± 431 g), who received therapy with epoetin beta in the dose 200 IU/kg 3 times a week subcutaneously for 1 to 4 wks. As was found, on the background of epoetin beta therapy a significant increase of the levels of hemoglobin, erythrocytes and hematokrit was observed, and a lesser need for blood transfusions, which is indicative of a marked hemopoietic effect of the drug. No allergic or other adverse reactions to administration of the drug were recorded. Epoetin beta might be recommended for correction of anemia in the preterm infants. Early administration of the drug is recommended, preferably from the 3rd day of life, in the dose 200–250 IU/kg of body weight 3 times a week, taking into account correction of the dose with an increase of a neonate's body weight.

Key words: anemia, preterm neonate, treatment, erythropoietin, Epostim®

Анемия недоношенных, которая развивается у 75–100% преждевременно родившихся детей в первые месяцы жизни, является серьезной проблемой современной неонатологии. Проведение повторных гемотрансфузий остается частью традиционной терапии этого контингента новорожденных [1–3].

Для корреспонденции:

Анохина Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по педиатрии Новосибирской областной клинической больницы, главный детский эндокринолог Новосибирской области
Адрес: 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130
Телефон: (383) 315-9939

Статья поступила 25.08.2010 г., принята к печати 25.11.2010 г.

Как нозологическая единица анемия недоношенных новорожденных была впервые описана I.Shulman в 1959 г. [4]. Одной из причин этой анемии является высокая в сравнении с уровнем эритропоэза скорость роста недоношенных новорожденных и, соответственно, увеличение объема циркулирующей крови. Кроме того, разрушение эритроцитов протекает быстрее в связи с более короткой продолжительностью жизни фетальных эритроцитов. Однако даже при критическом снижении их числа продукция эритропоэтина у недоношенных новорожденных не является оптимальной по сравнению с доношенными детьми [5–8].

Получение рекомбинантного человеческого эритропоэтина и его применение в клинической практике при ане-

мии разной этиологии открыли новый этап в разработке эффективных способов лечения, альтернативных гемотрансфузионной терапии. Опубликованные результаты первого клинического испытания эритропоэтина, выполненного D.S.Halperin et al. в 1990 г., послужили толчком к проведению более широких исследований в этом направлении [9]. Результаты исследований, проведенных в 12 неонатальных центрах 6 стран Европы, показали, что рекомбинантный эритропоэтин является хорошо переносимым препаратом и приводит к повышению уровней ретикулоцитов и гемоглобина у недоношенных новорожденных [3, 7, 8, 10–12].

Несмотря на то, что существуют различные подходы и режимы применения эритропоэтина в терапии при анемиях недоношенных новорожденных, наиболее признанным является введение эритропоэтина в дозе 200–250 МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно. Длительность терапии зависит от динамики клинических и лабораторных показателей. Эффективность терапии эритропоэтином связана с адекватным восполнением депо железа в организме, поэтому является оправданным одновременное назначение препаратов железа [1, 5, 7, 8, 10, 11, 13–15].

В настоящем исследовании применялся препарат эпоэтин бета (Эпостим®, ООО «ФАРМАПАРК», Россия). Препарат является высокоочищенным рекомбинантным эритропоэтином, аминокислотная последовательность, структура и биологические свойства которого идентичны таковым эндогенному эритропоэтину человека. По структуре представляет собой гликопротеин, состоящий из 165 аминокислот, полученный по технологии рекомбинантных ДНК с использованием генетически модифицированной эукариотической клеточной линии (СНО).

Целью исследования была оценка эффективности и безопасности применения препарата Эпостим® для лечения анемии у недоношенных новорожденных.

Под наблюдением находилось 46 детей (22 мальчика и 24 девочки), которые лечились в педиатрическом отделении раннего возраста Новосибирской областной клинической больницы в период с 1 июня по 3 декабря 2009 г. Гестационный возраст пациентов составил от 25 до 38 нед ($31,2 \pm 2,7$ нед), в том числе гестационный возраст ≤ 28 нед

зарегистрирован у 9 пациентов (20%), 29–31 нед – у 14 (30%), 32–34 нед – у 16 (35%), 35–36 нед – у 6 (13%), возраст одного пациента составил 38 нед (2%). Масса тела детей в исследовании была от 1000 до 2700 г (1722 ± 431 г), оценка по шкале Апгар $5,6 \pm 2,1/6,6 \pm 1,2$ баллов (мода – 7/7 баллов). Врожденные пороки развития диагностированы у 5 детей (10%), врожденная инфекция – у 35 (76%), перинатальная патология центральной нервной системы – у 26 (56%). На момент назначения препарата у пациентов регистрировалась анемия разной степени выраженности с уровнем гемоглобина $93,04 \pm 13,39$ г/л.

С целью коррекции анемии всем пациентам был назначен препарат Эпостим® в начальной дозе 200 МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю подкожно. Препарат назначался на 2–15-й нед жизни ($36,1 \pm 21,7$ сут). В течение терапии разовая доза корректировалась в соответствии с динамикой веса пациентов, всего потребовалось от одной до 19 инъекций Эпостима ($7,3 \pm 4,3$ инъекции). Все пациенты получали препараты железа в дозе 5 мг/кг, что является необходимым условием успешной терапии эритропоэтинами. Всем детям проводилась патогенетическая терапия имеющейся патологии в соответствии с утвержденными стандартами лечения.

Пациенты наблюдались в отделении от 1 до 6 нед ($16,5 \pm 9,8$ сут). При положительной динамике веса, достижении уровня гемоглобина 100 г/л и более или при поддержании его стабильных значений Эпостим® отменялся, и пациенты выписывались под наблюдение врача по месту жительства.

Нами оценены результаты рутинного применения препарата Эпостим® в условиях стационара для лечения анемии недоношенных. Критериями эффективности назначения препарата считали положительную динамику гематологических показателей (гемоглобин, гематокрит, число эритроцитов), массы тела пациентов, данных клинического осмотра, снижение или отсутствие потребности в гемотрансфузиях. Критериями безопасности были наличие/отсутствие побочных реакций при применении препарата Эпостим®.

Для описания численных данных использовалось представление «среднее \pm стандартное отклонение» ($m \pm \sigma$), для сравнения 2 групп использовали критерий Стьюдента, для

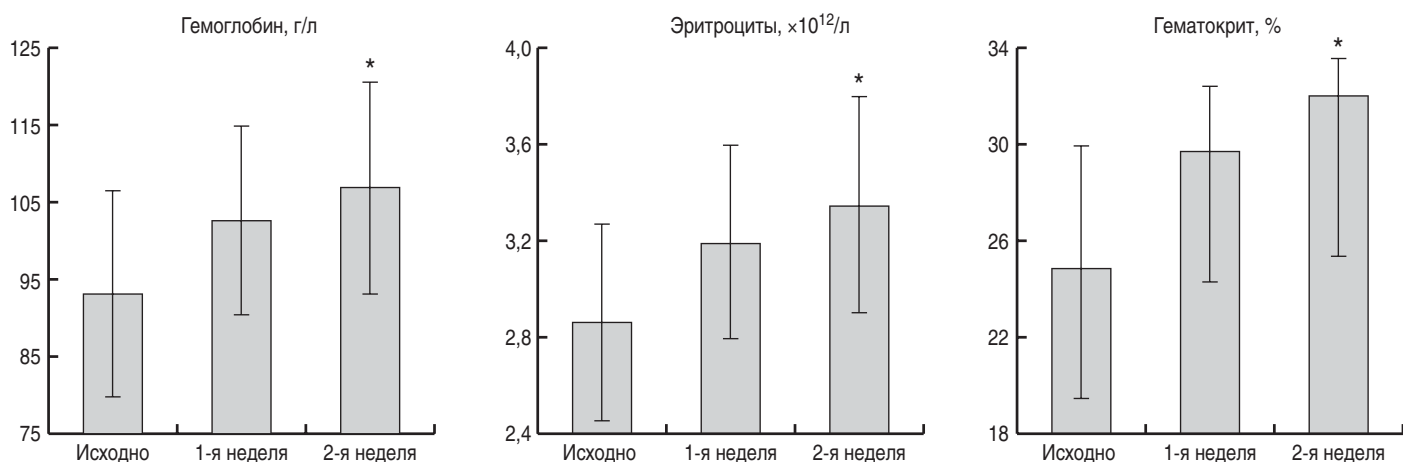


Рис. 1. Динамика уровней гемоглобина, эритроцитов и гематокрита в течение первых недель исследования.

* $p < 0,001$ на 2-й неделе по сравнению с исходным значением.

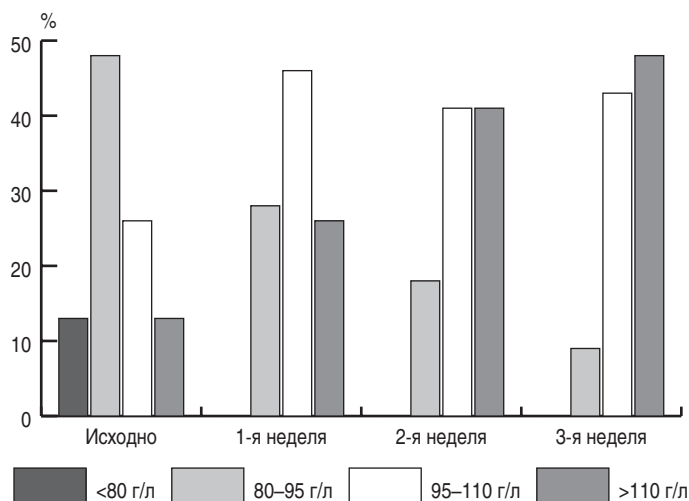


Рис. 2. Динамика гемоглобина при лечении препаратом Эпостим®.

оценки динамики изменений использовался критерий Стьюдента для связанных выборок, все критерии были двусторонними (two-tailed). Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

У всех пациентов на фоне назначения Эпостима уменьшились клинические признаки анемии. Одним из существенных клинических показателей благоприятного развития ребенка в первые месяцы жизни является прирост массы тела. В среднем за период наблюдения прибавка массы тела составляла 236 ± 112 г/нед.

Динамика гематологических показателей (уровень гемоглобина, число эритроцитов, гематокрит) свидетельствует, что уже в 1-ю неделю применения препарата Эпостим® отмечается их быстрый и существенный рост (рис. 1). В общей группе отмечена достоверная ($p < 0,001$) положительная динамика уровня гемоглобина через одну неделю применения Эпостима в дозе $200,48 \pm 32,44$ МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно.

До начала терапии Эпостимом уровень гемоглобина менее 80 г/л регистрировался у 6 (13%) пациентов. Через одну неделю терапии уровень гемоглобина менее 80 г/л не

был зарегистрирован ни у одного пациента, а через 3 недели лечения Эпостимом уровень гемоглобина менее 95 г/л регистрировался только у 4 (8%) пациентов. Всего после начала применения препарата Эпостим® у 42 (98%) пациентов в срок от 1 до 4 недель отмечено повышение уровня гемоглобина выше 100 г/л, причем у 22 (47%) пациентов – выше 110 г/л (рис. 2).

У пациентов с гестационным возрастом ≤ 34 нед и массой тела при рождении < 1350 г (11 пациентов) зарегистрирован статистически достоверно ($p = 0,01$) более низкий уровень гемоглобина, чем у пациентов с массой тела при рождении более 1500 г (35 детей). При сравнении динамики гемоглобина у пациентов этих подгрупп отмечено, что в обеих группах отмечается статистически значимое повышение уровня гемоглобина ($p = 0,001$ и $p = 0,003$ соответственно). Причем, уже после 2 нед приема Эпостима статистически значимых различий уровня гемоглобина между группами не наблюдалось ($p = 0,85$). Интересным является факт, что восстановление гемоглобина у пациентов, рожденных с очень низкой массой тела (менее 1350 г), происходит даже быстрее по сравнению с детьми, имевшими при рождении массу тела более 1500 г (рис. 3).

Пациенты с различным исходным уровнем гемоглобина показывают примерно одинаковую скорость прироста гемоглобина. Соответственно, достижение уровня гемоглобина свыше 110 г/л у больных с меньшими отклонениями от нормальных значений гемоглобина происходит ранее, чем у пациентов с более выраженной анемией. Пациентам, у которых на момент назначения Эпостима регистрировался уровень гемоглобина ниже 95 г/л (28 пациентов – 60,9%), для достижения уровня гемоглобина $106,5 \pm 8,8$ г/л потребовалось в среднем $8,1 \pm 4,7$ инъекции препарата, в то время как у детей с исходным уровнем гемоглобина выше 95 г/л (18 пациентов – 39,1%) после введения $6,1 \pm 3,1$ инъекций регистрировался уровень гемоглобина $113,1 \pm 10,4$ г/л.

До начала терапии Эпостимом переливание крови потребовалось 20 (43,5%) пациентам, тогда как после начала терапии Эпостимом однократные гемотрансфузии были проведены 5 (10,9%) больным, в том числе тем, кто ранее получал гемотрансфузии. Таким образом, отмечено 4-крат-

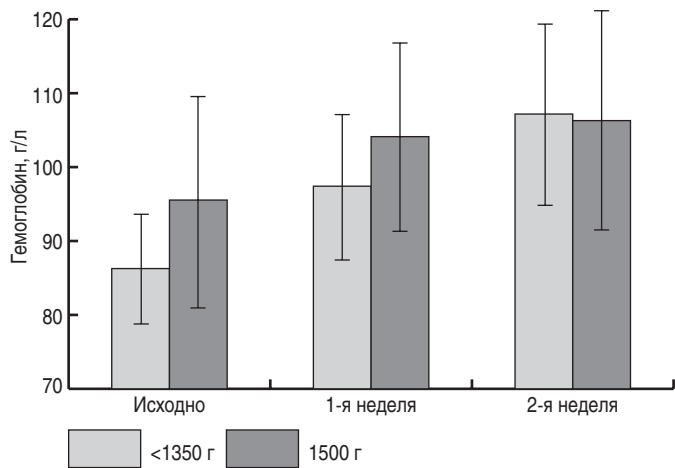


Рис. 3. Динамика гемоглобина на фоне терапии Эпостимом у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела ($n = 11$) и низкой массой тела при рождении ($n = 35$).

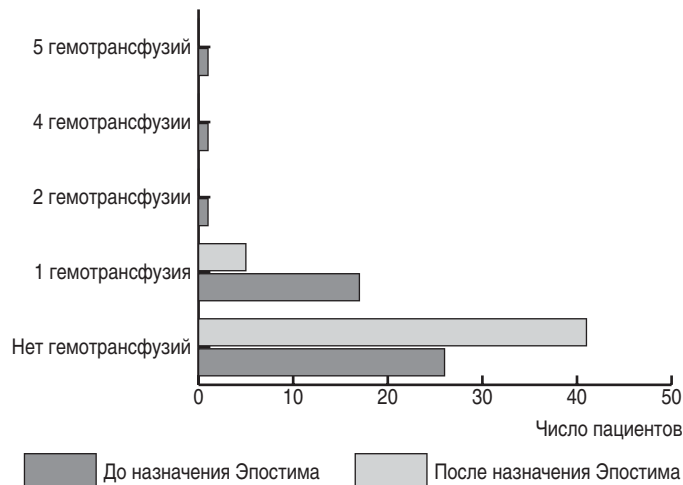


Рис. 4. Потребность в гемотрансфузиях детей в исследовании до назначения препарата Эпостим® и после начала терапии (абс.).

ное снижение количества пациентов (с 20 до 5), нуждающихся в гемотрансфузиях, и почти 6-кратное (с 28 до 5) снижение числа гемотрансфузий (рис. 4).

Каких-либо побочных реакций (в том числе аллергических и местных) на введение Эпостима у пациентов не отмечалось. Подтверждена хорошая переносимость препарата. Применение Эпостима с целью поддержания стабильных значений гемоглобина у недоношенных детей является безопасным.

Таким образом, можно сделать вывод, что при применении препарата Эпостим® наблюдается статистически значимое увеличение уровня гемоглобина, эритроцитов и гематокрита, что свидетельствует о выраженном гемопоэтическом действии препарата. Назначение Эпостима способствует уменьшению потребности в гемотрансфузиях.

Эпостим® рекомендуется для применения в клинической практике для коррекции анемии у недоношенных детей. Эпостим® рекомендуется назначать как можно ранее, в дозе 200–250 МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю с учетом коррекции дозы при увеличении массы тела новорожденного.

Литература

1. Ohls R.K. Erythropoietin to prevent and treat the anemia of prematurity. *Curr Opin Pediatr.* 1999; 2: 108–14.
2. Алакаева И.Б., Непокучицкая Н.В. Гематологические изменения у новорожденных и детей первых месяцев жизни с врожденными инфекциями. *Педиатрия* 2009; 87(1): 38–42.
3. Пясецкая Н.М. Рекомбинантный эритропоэтин (эпоэтин-бета) и ранняя анемия недоношенных. *Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика.* Київ, 2003; 629–36.
4. Shulman I. The anemia of premature. *J Pediatr* 1959; 54: 663–72.
5. Franz A.R., Pohlandt F. Red blood cell transfusions in very and extremely low birthweight infants under restrictive transfusion guidelines: is exogenous erythropoietin necessary? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001; 2: 96–100.
6. Hammerman C., Kaplan M. «Bloodless» may not be «harmless»... *J Perinatol.* 2000; 3: 206.
7. Vamvakas E.G., Strauss R.G. Meta-analysis of controlled clinical trials studying the efficacy of rHuEPO in reducing blood transfusions in the anemia of prematurity. *Transfusion* 2001; 41: 406–15.
8. Yeo C.L., Choo S., Ho L.Y. Effect of recombinant human erythropoietin on transfusion needs in preterm infants. *J Paediatr Child Health* 2001; 37: 352–8.
9. Halperin D.S., Wasker P., Lacourt G., et al. Effects of r-h-EPO in infants with the anemia of prematurity: A pilot study. *J Pediatr.* 1990; 116: 779–86.
10. Chang L, Liu W., Liao C, Zhao X. Preventive effect of different dosage of recombinant human erythropoietin on anemia of premature infants. *J Tongji Med Univ.* 1998; 4: 239–42.
11. Donate H., Vain N., Rendo P., et al. Effect of early versus late administration of human recombinant erythropoietin on transfusion requirements in premature infants: results of a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pediatrics* 2000; 105: 1066–72.
12. Krallis N., Cholevas V., Mavridis A., et al. Effect of recombinant human erythropoietin in preterm infants. *Eur J Haematol.* 1999; 63: 71–6.
13. Maier R.F., Obladen M., Scigalla P. The effect of epoetin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infant. *N Engl J Med.* 1994; 330: 1173–8.

14. Sanjay M. Aher 1, Arne Ohlsson. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4, 2009 DOI: 10.1002/14651858.CD004865.
15. Shannon K.M. Recombinant human erythropoietin in neonatal anemia. *Clin Perinat.* 1995; 22: 220–3.

Информация о соавторах:

Митрохин Владислав Евгеньевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделом клинической фармакологии Новосибирской областной клинической больницы, главный специалист по клинической фармакологии Новосибирской области
Адрес: 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130
Телефон: (383) 315-9771

Кожевникова Елена Георгиевна, заведующая педиатрическим отделением раннего возраста Новосибирской областной клинической больницы
Адрес: 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130
Телефон: (383) 315-9979

Красова Татьяна Алексеевна, врач педиатрического отделения раннего возраста Новосибирской областной клинической больницы
Адрес: 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130
Телефон: (383) 315-9896

Акимов Александр Валерьевич, старший специалист по клиническим исследованиям ООО «ФАРМАПАРК»
Адрес: 117246, Москва, Научный проезд, 8, стр. 1
Телефон: (495) 411-8594

Осе Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, медицинский директор ООО «ФАРМАПАРК»
Адрес: 117246, Москва, Научный проезд, 8, стр. 1
Телефон: (495) 411-8594

Постнов Александр Николаевич, начальник отдела клинических исследований ООО «ФАРМАПАРК»
Адрес: 117246, Москва, Научный проезд, 8, стр. 1
Телефон: (495) 411-8594

Лубенец Надежда Леонидовна, ведущий специалист по клиническим исследованиям ООО «ФАРМАПАРК»
Адрес: 117246, Москва, Научный проезд, 8, стр. 1
Телефон: (495) 411-8594

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Исследована частота повышения уровня трансаминаз печени у детей с ожирением, ассоциация его с показателями обмена глюкозы и метаболическим синдромом, а также влияние снижения веса на уровень трансаминаз. В клинике по лечению ожирения в Бристоле наблюдались 216 детей (90 мальчиков) в возрасте 2,9–17,6 лет (средний возраст 12,4 лет), средний SDS для индекса массы тела составлял 3,36 (1,92–6,22). Определялись толерантность к глюкозе, липидный профиль и показатели функции печени. Антропометрические показатели включали измерение роста, массы тела, длины окружности талии и процента жировой массы. Фиксировалась наследственная отягощенность по диабету 2-го типа. Для диагностики метаболического синдрома были использованы критерии Международной Федерации Диабета (2007). У 90 пациентов проводилась программа по изменению образа жизни для снижения веса с повторным обследованием через 12 мес. У 34 из 216 детей (16%) отмечалось повышение уровня АЛТ выше 40 ЕД/л, чаще у мальчиков (23% по сравнению с 10%, $p = 0,01$) и у детей с отягощенным семейным анамнезом по диабету 2-го типа (30% по сравнению с 13,2%, $p = 0,019$). У детей с повышенным уровнем ферментов печени чаще выявлялись критерии метаболического синдрома ($p < 0,001$) и нарушения метаболизма глюкозы по результатам глюкозотолерантного теста с повышением уровня глюкозы на 90-й минуте ($p = 0,041$), 120-й минуте ($p = 0,014$) и увеличением площади под гликемической кривой ($p = 0,014$). Улучшение показателя SDS для индекса массы тела при контрольном обследовании через год коррелировало с улучшением уровня АЛТ ($\tau = -0,29$, $p < 0,001$).

Abnormal liver function in children with metabolic syndrome from a UK-based obesity clinic.

Wei C., Ford A., Hunt L., Crowne E.C., Shield J.P.

Department of Paediatric Endocrinology and Diabetes, Bristol Royal Hospital for Children, Bristol, UK.

Arch Dis Child. 2010 Nov 19. [Epub ahead of print]

Представлена характеристика изменения уровня гликемии у детей, страдающих врожденными пороками сердца, во время проведенной кардиохирургической операции. Повышение уровня глюкозы крови связано как с выбросом эндогенных гормонов стресса и медиаторов воспаления, так и с экзогенными факторами, такими, как калорийность рациона и прием глюкокортикоидов. В исследование были включены 49 детей, которым проводилась операция на сердце. Исследован уровень глюкозы, гормональный статус и воспалительный ответ до операции и при ее завершении, а также через 12 и 24 часа после операции. Максимальный уровень гликемии был зафиксирован в конце оперативного вмешательства. Гипергликемия выше 8,3 ммоль/л при завершении операции отмечалась у 52% детей. Через 24 часа после операции у 94% пациентов уровень гликемии нормализовался самостоятельно, без инсулинотерапии. У 65% детей во время операции назначались глюкокортикоиды, и это явилось главным фактором, ассоциированным с гипергликемией на момент окончания операции (при использовании унивариантного анализа). Однако положительное действие глюкокортикоидов на состояние детей после операции оказывается более важным, чем их побочный эффект, проявляющийся в виде ятрогенной гипергликемии.

Disturbance of Glucose Homeostasis after Pediatric Cardiac Surgery.

Verhoeven J.J., Hokken-Koelega A.C., den Brinker M., Hop W.C., van Thiel R.J., Bogers A.J., Helbing W.A., Joosten K.F.

Intensive Care, Erasmus MC-Sophia Children's Hospital, P.O. Box 2060, 3000 CB, Rotterdam, the Netherlands

Pediatr Cardiol. 2010 Nov 17. [Epub ahead of print]