Лечение на анемия в ранния постоперативен период при пациенти с бъбречна трансплантация с дарбепоетин алфа

Е. Паскалев

Клиника по нефрология и трансплантация, МБАЛ "Александровска" – София

Treatment of anemia in the immediate postoperative period in renal transplant recipients with darbepoietin alfa

E. Paskalev

Department of Nephrology and Kidney Transplantation, University Hospital "Alexandrovska" – Sofia

Резюме:

Бъбречнотрансплантираните пациенти имат висок риск за развитие на анемия в ранния постоперативен период след трансплантацията. Целта на проучването е да представи ефекта от приложението на дарбепоетин алфа в периода непосредствено преди трансплантацията за лечение на анемията в ранния постоперативен период. Проведено е изследване на 14 бъбречнотрансплантирани пациенти от нашия трансплантационен център с предоперативно ниво на хемоглобина 109 ± 8 g/l. Пациентите получиха лечение с дарбепоетин алфа 60 mcg подкожно пет дни преди интервенцията. Четирима пациенти получиха втора такава доза след трансплантацията. При един пациент имаше необходимост от хемотрансфузия поради масивна периоперативна кръвозагуба, а при двама имаше незначителна кръвозагуба. Средното хемоглобиново ниво падна до 97 g/l, след което се повиши до 119 g/l на 30-ия ден след трансплантацията. Тези резултати показват, че лечението с дарбепоетин непосредствено преди трансплантацията е ефективно и сигурно за поддържане на високи хемоглобинови нива в ранния постоперативен период.

Ключови думи: бъбречна трансплантация, бъбречна анемия, дарбепоетин алфа

Адрес за кореспонденция: *Доц. д-р Е. Паскалев, д.м.н., Клиника по нефрология и трансплантация, УМБАЛ „Александровска", бул. „Св. Георги Софийски" № 1, 1431 София, тел. 02 9230 333, e-mail: emilpaskalev@abv.bg*

Summary:

Renal transplant recipients have a high risk of anemia in the immediate post-transplantation period. The goal of the study is to show the effect of darbpoietin alfa for treatment of anemia in the immediate post-transplantation period in renal transplants. We performed a single-center study, including 14 renal transplant recipients with pre-transplantation mean hemoglobin level of 109 ± 8 g/l. They received a treatment with 60 mcg darbepoietin s. c. five days before operative intervention. Four patients received a second identical dose darbepoietin after transplantation. One patient needed a blood transfusion because of massive perioperative bleeding and two patients had no significant blood loss. Mean hemoglobin level decreased to 97 g/l, there after increased to 119 g/l at the 30th day. These results show that the treatment for anemia with recombinant darbepoietin prior to transplantation is effective and safe to support a high hemoglobin level in the early postoperative period.

Key words: renal transplantation, renal anemia, darbepoietin alfa

Address for correspondence: *Assoc. Prof. Emil Paskalev, M. D., Department of Nephrology and Kidney Transplantation, University Hospital "Alexandrovska", 1, Sv. G. Sofiiski Str., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 2 9230 333, e-mail: emilpaskalev@abv.bg*

ВЪВЕДЕНИЕ

Намаленият капацитет на бъбреците за продукция на еритропоетин (EPO) е основният патогенетичен механизъм на вторичната бъбречна анемия. В тези случаи приложението на човешки рекомбинантен еритропоетин (rhEPO) е основна терапевтична мярка. В исторически аспект това лечение е приложено за първи път при пациенти на хемодиализа, последвани от такива на перитонеална диализа. При бъбречнотрансплантираните пациенти приложението на rhEPO е също подходящо и се е превърнало в рутинна терапевтична мярка. Една малка група пациенти на заместващо бъбречно лечение, при които сравнително малко се прилага rhEPO, са бъбречнотрансплантираните пациенти в ранния постоперативен период до нормализиране на бъбречната функция.

Кръвопреливанията преди бъбречна трансплантация (БТ) променят реактивността на имунната система срещу трансплантата и имат негативно влияние върху резултата след трансплантацията. Приложението на rhEPO води до избягване на кръвопреливанията и по този начин могат да се предотвратят техните странични ефекти. Така кръвопреливанията преди БТ загубват значението си на кондициониращ режим с влияние върху ефекта на трансплантацията [11]. Много важен е фактът, че фебрилните трески по време на хемотрансфузиите могат да доведат до сериозни промени в титъра на лимфоцитотоксичните антитела. Това на практика се представя с повишен риск от загуба на функцията на трансплантирания бъбрек, определено на първата година след трансплантацията [11]. От имунологична гледна точка лечението с rhEPO има за резултат понижение на процента на циркулиращи панелреактивни антитела. В изследвания на някои автори [5] е установено понижение от 80 ± 24% преди започване на лечението с rhEPO на 56 ± 41% ($p < 0,05$) след провеждане на лечението с rhEPO. Други автори установяват понижение от 60% на 35% ($p < 0,05$) [5].

Нормално функциониращият трансплантиран бъбрек възвръща нормална продукция на ендогенен EPO. Този процес има двуфазно развитие. Веднага след трансплантацията продукцията на EPO се характеризира с по-високи серумни нива от нормата. Това е свързано с освобождаване на EPO от бъбрека, който е затормозен при експлантацията и отчасти при имплантацията. Това се последва от нормални или повисоки от нормалните нива през следващите 3-4 седмици [10]. Високото ниво на EPO е необходимо, за да се активира нормална еритропоеза [9]. EPO отговорът може да бъде по-нататък нечувствителен при отложена функция на графта [10] и в случаите с железен дефицит [9]. През първите 3-4 седмици след БТ във втората фаза, когато EPO нивата растат над норма, хематокритът се нормализира. Ако EPO нивата остават релативно ниски, подобряването на хематокрита може да бъде постигнато с допълнително приложение на rhEPO при тези пациенти.

Възрастта на донора, полът, първична диагноза бъбречна поликистоза, претрансплантационното ниво на хемоглобина и феритина, както и изчислената гломерулна филтрация на 3-ия месец след БТ са фактори, които представляват независими детерминанти за нивото на хемоглобина на 3-ия месец след БТ [12].

Приложението на rhEPO за лечение на анемията през ранния постоперативен период след БТ има голямо практическо значение. Има доста по-малко данни за ефикасността от приложението на rhEPO по време на първите седмици след БТ в сравнение с другите групи пациенти с бъбречна анемия – на хемодиализа, на перитонеална диализа, с ХБН преди диализа. Има рандомизирани отворени проспективни проучвания, сравняващи трансплантирани пациенти, лекувани с rhEPO, с такива без това лечение. RhEPO лечение стартира, когато хематокритът след БТ се понижи под 30%. Проучванията показват сигнификантно по-високо и по-бързо покачване на нивото на хематокрита при rhEPO лекуваните пациенти. Авторите стигат до известни изводи и препоръки. В проучванията лечението с rhEPO е започвало само при падане на хематокрита под 30%, но логично – лечението с rhEPO може да започне почти веднага след БТ, тъй като падането на хематокрита след БТ е неизбежно. Дозата на rhEPO е била повишавана постепенно само като функция на хематокрита. Логично е да се приеме, че по-агресивен подход в определяне на дозата може да има по-силно влияние върху хематокрита. В проучванията са използвани само перорални железни препарати, т. е. прилагането на парентерални форми би могло да има по-бърз ефект и съответно по-добри резултати [3, 4, 6, 7, 8, 13, 14, 15, 16].

Ранният постоперативен период при тези пациенти се характеризира с очаквани понижения на хемоглобина в резултат на неизбежни кръвозагуби, свързани с оперативната интервенция и масивното имуносупресивно лечение, водещо до силно потискане на костномозъчната продукция. Наше проучване върху 27 бъбречнотрансплантирани пациенти на интензифицирано лечение с епоетин алфа или епоетин бета всеки ден или през ден веднага след оперативната интервенция показва много добри резултати при преодоляването на анемията веднага

след БТ. Средната дневна доза на еритропоетин в групата е била 1715 ± 250 UI и средната продължителност на лечението – 7 ± 2 дни при стартов хемоглобин 88 ± 9 g/l [1]. Възниква логичният въпрос дали това лечение е възможно да стартира по-рано с оглед на по-голяма сигурност, т. е. да се изпревари действието на причината – оперативни кръвозагуби и масивна имуносупресия.

Целта на проучването е да представи ефекта от приложението на дарбепоетин алфа в периода непосредствено преди трансплантацията за лечение на анемията в ранния постоперативен период при бъбречнотрансплантирани пациенти.

Материал и методи

Проучването обхваща 14 бъбречнотрансплантирани пациенти, при които е прилагано лечение с дарбепоетин алфа в ранния постоперативен период след бъбречната трансплантация. Данните за пациентите са представени на табл. 1.

Таблица 1. Основни данни на проучените пациенти

Брой (n)	*Възраст (год.)*	*Мъже:жени*	*Трупен:жив донор*	*Продължителност на диализното лечение (мес.)*	*Среден хемоглобин (g/l)*
14	31 ± 7	1:1,3	1:1,3	28 ± 8	109 ± 8

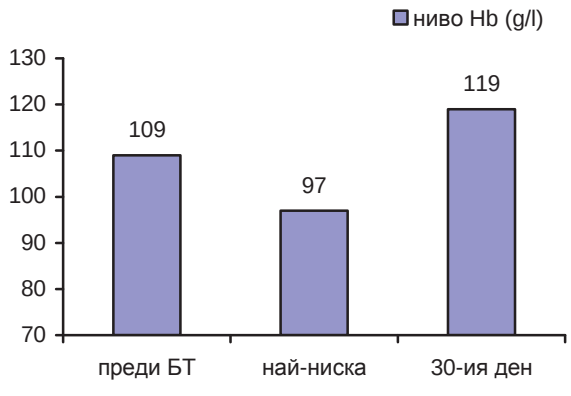
Изследвани са осем жени и шестима мъже с бъбречна трансплантация, от които шест са от трупен и осем от жив донор. Те са наблюдавани в ранния постоперативен период – един месец след проведената БТ. За лечението на анемичния синдром е използван дарбепоетин алфа (поради неговото предимство за по-продължително действие), прилаган подкожно в доза 60 mcg еднократно пет дни преди оперативната интервенция. Това е прието с оглед превенция на очакваните понижения на хемоглобина, свързани с оперативни кръвозагуби и масивната имуносупресия. Той е комбиниран с приложението на интравенозен железен препарат – Venofer amp., съдържащ 100 mg желязо. EPO лечението е прилагано на фона на предшестващо еритропоетиново лечение на пациентите (епоетин алфа, епоетин бета), което е довело до успешно коригиране на анемията т. е. хемоглобин над 100 g/l. Средната стойност на хемоглобина в проучваната група е 109 ± 8 g/l (от 101 до 130). Това прави подбраната група със стабилни и достатъчни нива на хемоглобина преди оперативна интервенция. Целта на прилаганото лечение е да се преодолее очакваното намаление на хемоглобина след оперативната интервенция и недопускане на кръвопреливане.

На пациентите е осъществяван редовен лабораторен контрол на показателите за бъбречната функция, имунологичен контрол и лекарствен мониторинг, както и на показателите за анемия – хемоглобин, хематокрит, еритроцити, тромбоцити, железен статус.

При всички пациенти е провеждана стандартна тройна или четворна имуносупресия, съобразно стандартните имуносупресивни протоколи. Основна характеристика на имуносупресията са високите дози в ранния период след интервенцията. На пациентите е провеждан строг контрол на артериалното налягане, наличието на инфекции, кръвозагуби. Периодът на наблюдение включва първия месец след трансплантацията. Отчитани са стойностите на хемоглобина: изходните, т. е. преди трансплантацията, най-ниските достигнати стойности след БТ (най-често около 7-10-ия ден) и в края на периода (30-ия ден).

Резултати и обсъждане

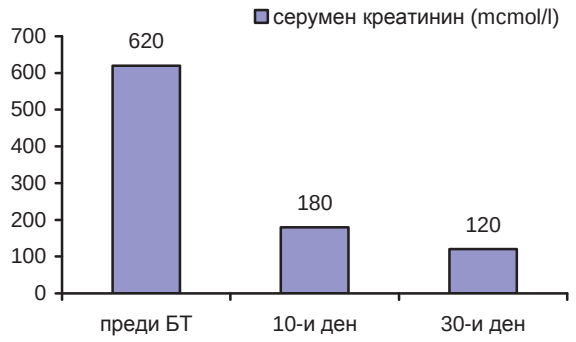
В проучената група само при един пациент е наблюдавано тежко периоперативно кървене, изискващо прилагане на кръвопреливане, поради което неговите данни не са обобщени за цялата група. При други двама пациенти са били налични лекостепенни кръвозагуби, които не са налагали кръвопреливане. При останалите 11 пациенти хемоглобиновите нива са повлиявани само от неизбежна оперативна кръвозагуба и инициалната масивна имуносупресия. Промените в нивото на хемоглобина, изразени по средните стойности за групата на начални нива, най-ниски нива и нива в края на периода са представени на фиг. 1.



Фиг. 1. Промени в нивата на хемоглобина

При четирима пациенти от проучваната група е имало необходимост от втора апликация от дарбепоетин алфа 60 mcg, съответно на 3-ия до 6-ия ден от оперативната интервенция, или на 8-ия до 11-ия ден от първата апликация.

Възстановяването на бъбречната функция, отразено по промяна на нивото на серумния креатинин като средна стойност за групата, е представено на фиг. 2.



Фиг. 2. Възстановяване на бъбречната функция по нивото на серумния креатинин

Възстановяването на функцията на бъбречния трансплантат се успоредява от нормализиране производството на ендогенен EPO. Това е основната причина за постигането на високи стойности на хемоглобина в края на проучването.

По време на наблюдението при пациентите от проучваната група не са установени тежки инфекции, които да окажат влияние върху хемоглобиновите нива, както не е установена тежка неовладяваща се хипертония.

Направи се сравнение на резултатите от това проучване с друго наше проучване [1] върху 27 бъбречнотрансплантирани пациенти на интензифицирано лечение с епоетин алфа или епоетин бета всеки ден или през ден веднага след БТ при средна дневна доза на еритропоетин 1715 ± 250 UI, средна продължителност на лечението 7 ± 2 дни, стартов хемоглобин 88 ± 9 g/l, хемоглобин при преустановяване на лечението с EPO – 114 ± 5 g/l и кръвопреливания при шест от пациентите (22,2%). В настоящото проучване се допускат по-малко случаи на хемотрансфузии – само един, прилагат се съпоставимо по-ниски дози еритропоетин и се постигат по-високи хемоглобинови нива в края на проучването. Вероятно тези резултати се дължат както на приложението на дарбепоетин и неговото продължително действие, така и на по-високото ниво на хемоглобина преди интервенцията.

В резултат на възприетата тенденция пациентите за бъбречна трансплантация да бъдат подложени на интервенцията с постигнато оптимално ниво на хемоглобин, т. е. оптимална корекция на анемичния синдром, е възможно да не се допускат много ниски стойности на хемоглобина непосредствено след БТ. Прилагането на дарбепоетин алфа непосредствено преди интервенцията в срок, достатъчен, за да се достигне неговото оптимално действие, осигурява още по-добро преодоляване на възможното снижение на хемоглобина след интервенцията. Така комбинираният подход има достатъчен потенциал да не допуска сериозни понижения на хемоглобина, изискващи прилагането на хемотрансфузии. Поддържането на по-високи стойности на хемоглобина дава възможност за по-бързо възстановяване функцията на трансплантата и ендогенното производство на EPO.

Заключение

Лечението с rhEPO при пациенти с бъбречна трансплантация се използва успешно както при всички останали болни с ХБН. Това лечение може да доведе до редукция на титъра на циркулиращите антитела (лимфоцитотоксични) и по този начин може да окаже благоприятен ефект върху резултата от бъбречната трансплантация, специално при сенсибилизираните пациенти. Въпреки че циркулиращите нива на EPO се нормализират за кратко време след БТ, това е недостатъчно, за да се нормализира броят на еритроцитите, предполагайки EPO резистентност. Приложението на еритропоетиново лечение в ранния постоперативен период има неоспорими резултати. Данните от това проучване в сравнение с приложението на епоетин алфа или бета ежедневно след БТ потвърждават оптималния ефект от приложението на по-ниски дози дарбепоетин алфа. От резултатите на проведеното проучване могат да се направят следните **изводи**:

1. Пациентите, подготвени за бъбречна трансплантация трябва да имат оптимално коригиран анемичен синдром.

2. Приложението на дарбепоетин непосредствено преди оперативната интервенция постига минимално понижение на хемоглобиновото ниво и по този начин се избягват хемотрансфузиите и по-бързо се възстановява функцията на трансплантата.

3. Комбинираният подход дава възможност за постигане на оптимални резултати.

Библиография

1. П а с к а л е в , Е. Лечение с еритропоетин при бъбречно-трансплантирани пациенти в ранния постоперативен период. – Мед. преглед, 40, 2004, № 2, 55-60.
2. B r o c k m o l l e r , J. et al. The pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. – Br. J. Clin. Pharmacol., 34, 1992, № 2, 499-508.
3. C l y n e , N., L. E. Lins et N. Egberg. Long-term effects of erythropoietin treatment on the coagulation system during standardized hemodialysis. – Clin. Nephrol., 43, 1995, № 1, 260-265.
4. E t t e n g e r , R. B., J. Marik et P. Grimm. The impact of recombinant human erythropoietin on renal transplantation. – Am. J. Kidney Dis., 18, 1991, № 1, 57-61.
5. G r i m m , P. S. et al. Effects of recombinant human erythropoietin on HLA sensitization and cell mediated immunity. – Kidney Int., 38, 1990, № 1, 12-18.
6. K e s s l e r , M. et al. Treatment of chronic renal failure anemia by recombinant erythropoietin and polycythemia following kidney transplantation. – Nephron, 62, 1992, № 2, 370-371.
7. K o s k i m i e s , S. et al. Erythropoietin therapy and the antibody levels of higly sensitized patients awaiting kidney transplantation. – Transplantation, 50, 1990, № 2, 707-709.
8. L i n d e , T. et al. Outcome of renal transplantation in patients treated with erythropoietin. – Clin. Nephrol., 37, 1992, № 2, 260-263.
9. M o o r e , L. W. et al. Factors affecting erythropoietin production and correction of anemia in kidney transplant patients. – Clin. Transplant., 8, 1994, № 2, 358-364.
10. M o u l i n , B. et al. Serum erythropoietin and reticulocyte maturity index after renal transplantation: a prospective longitudinal study. – Nephron, 69, 1995, № 2, 259-266.
11. O p e l z , G. et al. Lymphocytotoxic antibody responses to transfusions in potential kidney transplant recipients. – Transplantation, 32, 1981, № 1, 177-183.
12. R o e s e n , R. et al. Prevalence and determinants of anemia in the immediate postkidney transplant period.
13. S h a h , N. et al. Postransplantation anemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. – Transplantation, 81, 2006, 1112-1118.
14. V a n B i e s e n, W. et al. Efficacy of erythropoietin administration in the treatment of anemia immediately after renal transplantation. – Transplantation, 79, 2005, 367-372.
15. V a n L o o, A. et al. Recombinant human erythropoietin corrects anaemia during the first weeks after renal transplantation: a randomized prospective study. – Nephrol. Dialysis Transplant., 11, 1996, 1815-1821.
16. W i n k e l m a y e r , W. C. et A. Chandraker. Postransplantation anemia: management and rationale. – Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 2008, № 3, Suppl. 2, S49-54.

Постъпила за печат на 6 декември 2011 г.

ОФЕРТИ ЗА РЕКЛАМНО УЧАСТИЕ В ИЗДАНИЯТА НА ЦМБ:

1. Отпечатване на многоцветна рекламна страница:
- на корица – 720 лв.;
- в книжното тяло – 600 лв.

2. Отпечатване на черно-бяла реклама и/или текст за 1 страница – 150 лв.

3. Разпространение на готова вложка със списание – 1.00 лв./брой.

При отпечатване на повече от една реклама се правят отстъпки по договаряне.

По желание на рекламодателя многоцветните реклами могат да бъдат придружени от безплатно отпечатване на 1 страница текст след съгласуване на съдържанието му с редколегията.

Всеки рекламодател получава книжки от списанието.