

EFICIENȚA TERAPIEI CU REPRETINĂ® LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ RENALĂ CRONICĂ TERMINALĂ, TRATAȚI PRIN HEMODIALIZĂ PROGRAMATĂ

TREATMENT EFFICIENCY OF REPRETINE® IN PATIENTS WITH TERMINAL CHRONIC KIDNEY FAILURE ON HEMODIALYSIS

A. TĂNASE, P. CEPOIDA, S. GAIBU, Lilia POSTOLACHE, Larisa EVDOKHIMOV, Natalia CORNEA, Vera SALI

USMF „Nicolae Testemițanu”, Centrul Dializă și Transplant Renal, IMSP Spitalul Clinic Republican

Rezumat

A fost analizată eficiența tratamentului cu Repretină® în decurs de 12 săptămâni la pacienții cu insuficiență renală cronică terminală, tratați prin hemodializă cronică. Design-ul planificat al trialului a presupus un studiu deschis prospectiv. Lotul de studiu a cuprins 20 de pacienți, tratați cu Repretină® în doză de 6000 UI pe săptămână, în decurs de 3 luni. Lotul de control, compus din 10 pacienți, a fost omogen cu cel de studiu, dar fără administrarea de eritropoietină pe parcursul trialului. Administrarea Repretinei® a fost eficientă la majoritatea pacienților tratați, cu o înregistrare redusă a efectelor adverse. Cu toate că s-a observat o ameliorare statistic veridică a sindromului anemic, valorile-țintă au fost atinse numai la 10 (50%) pacienți la finalizarea studiului. Carențele asociate cu alți factori ai hematopoezei, procesele inflamatorii concomitente, precum și doza insuficientă de eritropoietină pot fi considerate responsabile pentru eficiența redusă a tratamentului administrat.

Summary

We have studied the efficiency of 12 weeks Repretine® therapy in patients with end-stage renal disease treated by chronic haemodialysis. The trial was intended as a prospective open-labeled study. The studied group included 20 patients treated with 6000 IU of Repretine® per week during 12 weeks. The control group (10 patients) was homogenous versus the treated group, but did not receive any erythropoietin medication during the same period. Repretine® administration was efficient in the large majority of treated patients, in the same time provoking few adverse events. Although a statistically significant improvement in both erythrocyte count and hemoglobin concentration was achieved, the intended values of hemoglobin and erythropoietin were determined only in 10 (50%) patients by the end of the treatment. Deficiencies associated with other hematopoietic factors, associated inflammatory processes as well as insufficient dose of epoietin might have hindered the efficiency of the treatment.

Actualitatea

Anemia reprezintă o complicație majoră a insuficienței renale terminale, care afectează semnificativ calitatea vieții și este asociată cu o incidență sporită a complicațiilor cardiovasculare. Primele eritropoietine au fost comercializate începând cu anul 1986, iar concomitent cu implementarea în practica medicală a terapiei antianemice, s-a modificat semnificativ managementul pacienților dializați [1]. Pe parcursul ultimilor ani, după expirarea patentelor respective, pe piață este comercializat un număr impunător de preparate biosimilare [6]. Dificultățile reale în determinarea bioechivalenței lor, în comparația cu medicamentele generice clasice determină specificul de abordare clinică și de cercetare la etapa de înregistrare și post-marketing. Efectuarea studiilor clinice de durată, care ar confirma eficiența medicamentelor biosimilare este considerată preferabilă în comparație cu alte metode de determinare a bioechivalenței în aceste grupuri de preparate medicamentoase [5,7].

Obiective

Cercetarea eficienței terapiei cu preparatul Repretină® timp de 3 luni la pacienții cu insuficiență renală cronică terminală, tratați prin hemodializă cronică programată.

Material și metode

A fost efectuat un studiu prospectiv deschis al eficienței tratamentului cu Repretina® în doză de 6000 UI pe săptămână, timp de 3 luni la pacienții tratați prin hemodializa cronică. Studiul a cuprins 20 de pacienți din Centrul de Dializă și Transplant Renal al IMSP Spitalul Clinic Republican: 11 (55%) bărbați și 9 (45%) femei. Vârsta medie a pacienților - 46,35±2,7 (M±m) ani, durata medie a tratamentului prin dializă programată - 5,40±0,66 (M±m) ani. La 14 din 20 de pacienți incluși în studiu au fost depistați anticorpii anti-HCV. Lotul de control, compus din 10 pacienți, a fost omogen cu cel supus tratamentului din punct de vedere al componenței gender (6 bărbați și 4 femei) ($p > 0,05$ în testul χ^2), prezenței anti HCV (7 din 10) ($p > 0,05$ în testul χ^2), vârstei medii (51,8±2,94 ani în testul ANOVA), duratei aflării la dializă (4,3±0,67 ani) ($p > 0,05$ în testul ANOVA), însă fără administrarea eritropoietinei pe parcursul trialului. De asemenea, aceste loturi au fost omogene din punct de vedere al concentrației de hemoglobină (88,95±2,03 vs. 86,3±1,48 g/l) ($p > 0,05$ în testul ANOVA), numărului de eritrocite (3,04±0,1 vs. 2,86±0,09 x 10¹²/l) ($p > 0,05$ în testul ANOVA) și hematocritul (29,35±0,66 vs. 29,97±0,52 %) ($p > 0,05$ în testul ANOVA).

În revista literaturii de specialitate ne-am bazat pe ghidurile actuale în domeniu. Suplimentar, am studiat problema utilizării eritropoietinelor biosimilare în practica medicală modernă. Suportul informațional a fost furnizat prin căutarea bazei de date Medline, efectuată prin intermediul motorului de căutare PubMed. Utilizând formula de căutare “erythropoietine” AND (“generics” OR “biosimilars”) (cu toate sinonimele cuvintelor indicate) am depistat 22 de abstracte. De asemenea, am examinat documentele relevante ale Uniunii Europene și EMEA.

Studiul statistic a fost completat cu suportul programului specializat Statistica 7.0, rezultatele fiind prezentate sub formă de $M \pm m$, unde m – eroarea standard. Valorile $p < 0,05$ au fost considerate statistic veridice.

Rezultate

Elementele importante ale succesului unui preparat medicamentos în practica medicală zilnică includ eficiența terapeutică, comoditatea administrării și numărul redus de efecte adverse. Dacă sunt prezente caracteristicile anterior menționate, atunci putem vorbi de un medicament de excelență. De asemenea, în caz de eficiență incompletă a tratamentului administrat este important de analizat factorii, care ar fi putut împiedica realizarea efectului maxim al preparatului administrat.

Eficiența tratamentului cu eritropoietine se apreciază atât prin dinamica nivelului hematocritului și concentrației de hemoglobină în funcție de timp, cât și prin valorile absolute realizate în rezultatul tratamentului. Valorile-țintă pentru hemoglobină la pacienții dializați sunt peste 110 g/l. Astfel de valori au fost realizate la 10 din 20 (50%) pacienți supuși tratamentului cu eritropoietină și nici la un pacient fără astfel de tratament ($p < 0,01$). Majorarea valorilor de hemoglobină la distanță de 3 luni a fost determinată la 13 din 20 pacienți (65%) vs. 1 din 10 în lotul de control (10%) ($p < 0,01$), nivelul constant sau redus – la 7 din 20 pacienți (35%) vs. 9 din 10 (90%) ($p < 0,01$) în grupul pacienților tratați cu eritropoietina și nesupuși tratamentului corespunzător (Figura 1B).

Administrarea preparatului Repretin[®] a fost asociată cu o creștere statistic veridică a nivelului de hemoglobină, în comparație cu lotul de control, începând cu prima lună de tratament (Figura 1A): $98,05 \pm 2,03$ vs. $83,6 \pm 1,99$ g/l ($p < 0,01$), iar această diferență continuă să se mărească: $100,8 \pm 2,67$ vs. $84,3 \pm 1,49$ g/l ($p < 0,001$) și $98,95 \pm 2,52$ vs. $79,8 \pm 1,46$ g/l ($p < 0,0001$). În

aspect evolutiv este necesar de menționat că nivelul mediu de hemoglobină, realizat la distanță de o lună după inițierea tratamentului cu eritropoietină ($88,95 \pm 2,03$ vs. $98,05 \pm 2,03$ g/l) ($p < 0,05$) nu s-a modificat statistic veridic în continuare la 2 luni ($100,8 \pm 2,67$ vs. $84,3 \pm 1,49$ g/l) ($p > 0,05$) și 3 luni ($98,95 \pm 2,52$ vs. $100,8 \pm 2,67$ g/l) ($p > 0,05$). Ca un rezultat pozitiv, merită de menționat stabilizarea nivelului de hemoglobină la valorile medii circa 100 g/l, la distanță de 2 și 3 luni după inițierea tratamentului ($98,05 \pm 2,03$ g/l vs. $100,8 \pm 2,67$ vs. $98,95 \pm 2,52$ g/l) ($p > 0,05$). În schimb la pacienții fără tratament cu eritropoietină a fost înregistrată o reducere a nivelului de hemoglobină în dinamică, care a devenit statistic veridic la distanță de 3 luni: $86,3 \pm 1,48$ vs. $79,8 \pm 1,46$ g/l ($p < 0,05$).

Modificări similare cu majorarea concentrației de hemoglobină au fost înregistrate și pentru numărul de eritrocite: numărul lor absolut a crescut în mediu cu $0,65 \pm 0,11 \times 10^{12}/l$ la pacienți tratați cu eritropoietină și s-a diminuat cu $0,17 \pm 0,06 \times 10^{12}/l$ la bolnavii din lotul de control ($p < 0,001$) (Figura 2B). Referitor la valorile relative, diferența a fost și mai semnificativă: creșterea numărului de eritrocite a fost depistată la 19 din 20 (95%) pacienți tratați cu eritropoietină și numai la 2 din 10 (20%) pacienți din lotul de control ($p < 0,001$).

Tratamentul cu Repretin[®] a permis majorarea statistic veridică a numărului de eritrocite, în comparație cu grupul de control, începând cu prima lună de tratament (Figura 2A): $3,22 \pm 0,09$ vs. $2,87 \pm 0,11 \times 10^{12}/l$ ($p < 0,05$), cu majorarea consecutivă a acestei diferențe: $3,74 \pm 0,12$ vs. $2,79 \pm 0,12$ g/l ($p < 0,01$) și $3,69 \pm 0,09$ vs. $2,67 \pm 0,1 \times 10^{12}/l$ ($p < 0,01$). Nivelul maxim al numărului de eritrocite a fost realizat la sfârșitul celei de a doua luni de tratament cu eritropoietina, iar diferența a fost statistic veridică, în comparație cu rezultatele de după prima lună de tratament ($3,74 \pm 0,12$ vs. $3,22 \pm 0,09 \times 10^{12}/l$) ($p < 0,05$). La distanță de 3 luni după inițierea tratamentului cu eritropoietină s-a observat stabilizarea numărului de hematii ($3,74 \pm 0,12$ vs. $3,69 \pm 0,09 \times 10^{12}/l$) ($p > 0,05$). La pacienții fără tratament cu eritropoietină a fost determinată o reducere continuă a numărului de eritrocite de la $2,86 \pm 0,09 \times 10^{12}/l$ până la $2,67 \pm 0,1 \times 10^{12}/l$ ($p < 0,05$) pe parcursul întregii perioade de studiu. Din rezultatele prezentate, observăm că majorarea numărului de eritrocite a fost mai semnificativă și s-a înregistrat la un număr sporit de pacienți sub tratament cu eritropoietină, în comparație cu nivelul hemoglobinei. Modificările depistate au devenit maxime și au persistat începând cu cea de a doua lună de tratament.

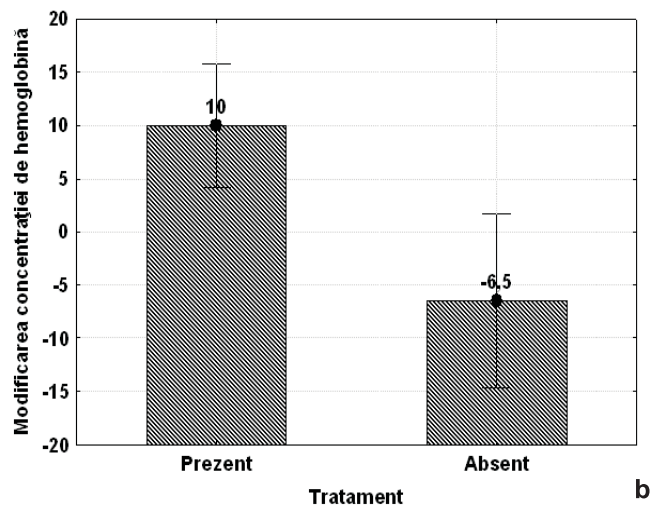
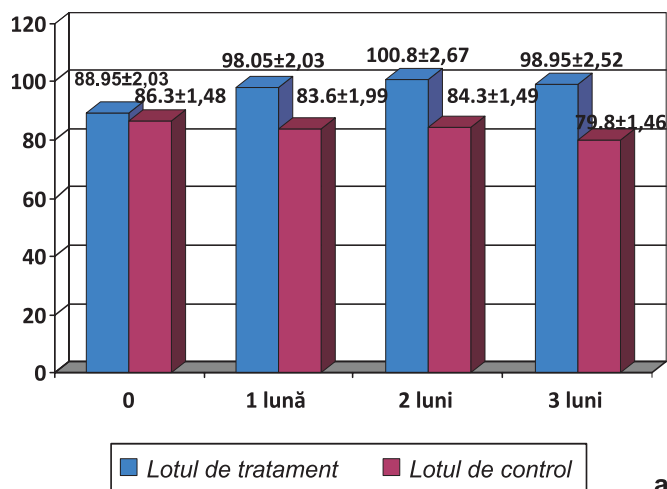


Figura 1. Dinamica nivelului de hemoglobină în loturile examinate

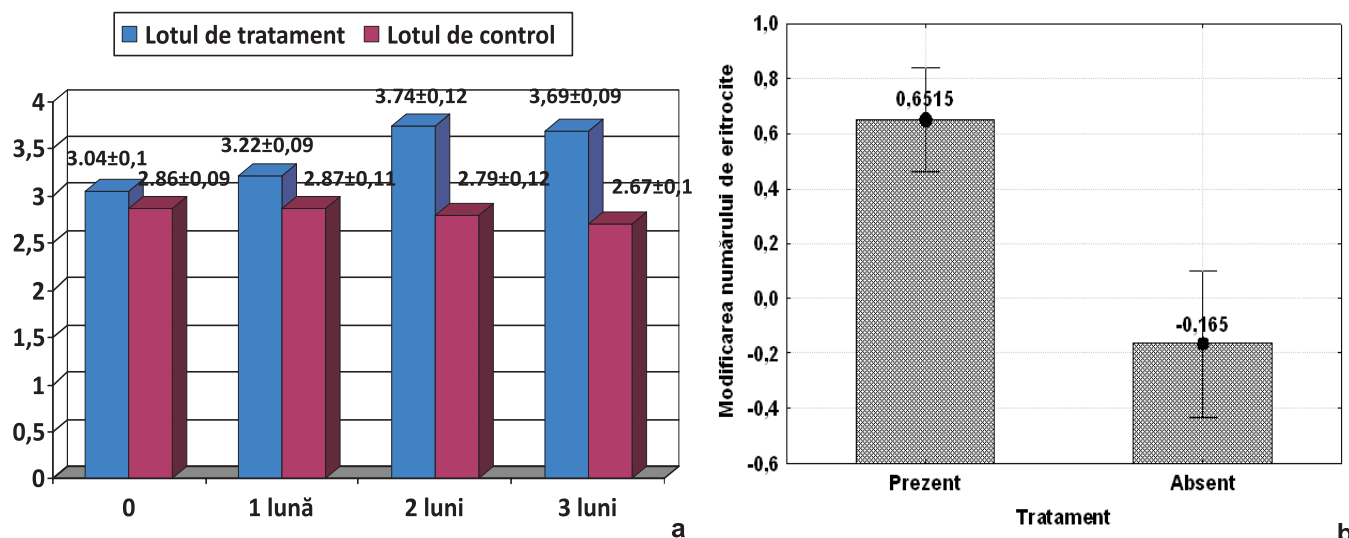


Figura 2. Dinamica numărului de eritrocite în loturile examinate

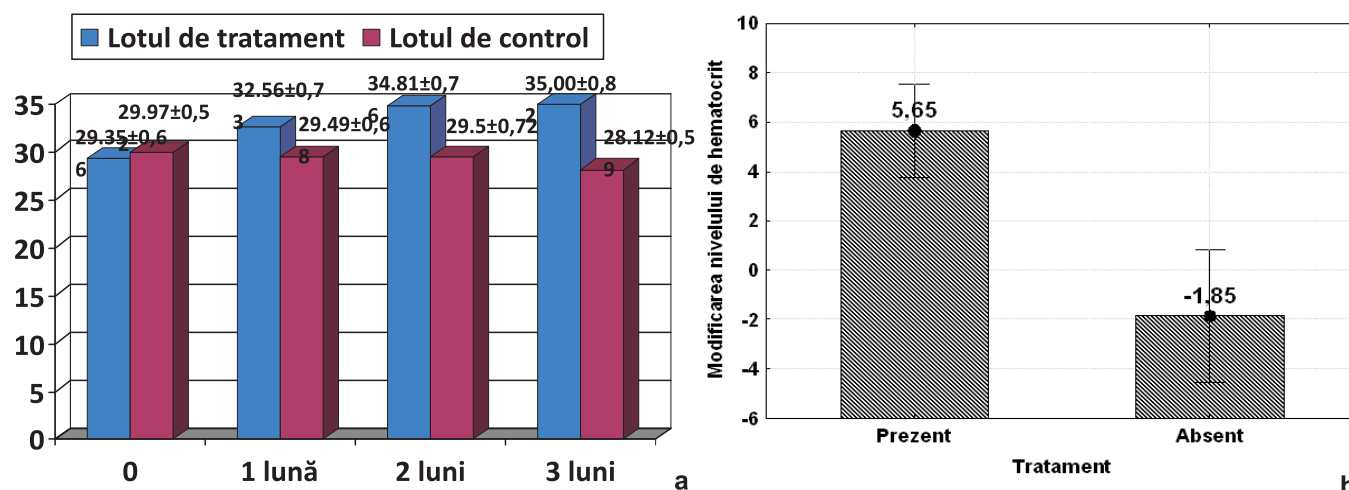


Figura 3. Dinamica hematocritului în loturile examinate

Hematocritul a repetat, practic, evoluția numărului de eritrocite, crescând în mediu cu 5,65±1,1% la pacienții tratați cu eritropoietină și micșorându-se cu 1,85±0,44% la bolnavii din lotul de control ($p < 0,001$) (Figura 3B). Ponderele pacienților cu dinamică pozitivă a fost extrem de înaltă la pacienții din lotul de tratament, 18 din 20 (90%), versus numai o persoană din 10 (10%) la pacienții din lotul de control ($p < 0,001$).

În lotul de tratament a fost observată o majorare statistic semnificativă a hematocritului, începând cu luna a doua de tratament (Figura 3A): 34,81±0,76 vs. 29,49±0,68% ($p < 0,05$), cu majorarea acestei diferențe în dinamică: 35,00±0,82 vs. 28,12±0,59% ($p < 0,01$) (după 3 luni de tratament) ($p < 0,01$). Nivelul maxim al numărului de eritrocite a fost atins la sfârșitul celei de a 3-a luni de tratament cu eritropoietină, cu toate că această diferență nu a fost statistic veridică, în comparație cu rezultatele de după prima lună de tratament (35,00±0,82 vs. 32,56±0,73 %) ($p > 0,05$). La pacienții fără tratament cu eritropoietină a fost determinată o reducere statistic nesemnificativă a hematocritului de la 29,35±0,66% inițial, până la 28,12±0,59% ($p > 0,05$) la sfârșitul perioadei de observare. Similar cu modificările numărului de eritrocite, dinamica hematocritului a fost mai semnificativă și a fost depistată la un număr sporit de pacienți sub tratament

cu eritropoietină, în comparație cu nivelul hemoglobinei. Modificările depistate au devenit maxime la finalizarea tratamentului administrat.

Inflamația este unul dintre factorii cu efect negativ cunoscut asupra eritropoezei. În studiul actual, prezența inflamației generalizate a fost apreciată prin intermediul testării nivelului de proteină C-reactivă. Valori crescute ale acestui marker inflamator au fost depistate la 9 din 11 pacienți din lotul de tratament. Studiul statistic ulterior a demonstrat efectul negativ evident al sindromului asociat cu inflamație sistemică asupra eficienței tratamentului cu eritropoietină. Testul U Mann-Whitney, confirmat prin ANOVA a depistat o diferență statistic veridică între 2 subgrupe de pacienți din lotul de tratament, cu și fără sindromul inflamator sistemic: concentrația hemoglobinei la 3 luni după inițierea tratamentului - 103,82±3,34 vs. 93,00±2,92 g/l ($p < 0,05$), creșterea hemoglobinei la distanță de 3 luni în raport cu valorile inițiale - 16,91±4,68 vs. 1,56±3,01 g/l ($p < 0,01$), nivelul hematocritului la distanță de 3 luni după inițierea tratamentului - 36,62±1,06% vs. 33,01±0,98% vs. 7,88±1,54% vs. 2,92±1,05% ($p < 0,05$) și creșterea concentrației hematocritului timp de 3 luni în raport cu valorile inițiale ($p < 0,05$). Numai 2 din 9 (22,2%) pacienți cu sindromul inflamator sistemic din lotul de tratament au realizat valorile-țintă

a hemoglobinei, versus 8 din 11 (72,72%) pacienți fără semne de inflamație sistemică ($p < 0,01$).

Efectele adverse înregistrate în timpul tratamentului au inclus sindromul citolitic (3 cazuri de majorare a activității de alaninaminotransferază), apariția sau agravarea deficitului de fier și apariția hipertensiunii arteriale (2 cazuri). Nici unul dintre pacienți nu a suspendat tratamentul administrat (Repretina[®], 6000 UI/ săptămână), astfel calificând aceste efecte adverse ca ușoare sau moderate. În privința sindromului citolitic, înregistrat la 3 (15%) pacienți pe parcursul tratamentului cu eritropoietină, acesta a fost depistat la pacienții care l-au avut deja la momentul inițierii studiului. Încă la 2 pacienți, incluși în studiu, sindromul citolitic a fost determinat la începutul studiului și a dispărut pe parcursul lui. Nici la un pacient sindromul citolitic nu a apărut *de novo*. La toți 5 pacienți cu sindromul citolitic înregistrat la începutul studiului (la 3 din ei sindromul citolitic a persistat pe parcursul studiului) au fost determinați anticorpi antiHCV. fiind Dată fiind lipsa cazurilor *de novo* a sindromului citolitic, considerăm că acele cazuri de sindrom citolitic înregistrate au constituit o complicație a infecției virale cronice hepatice C. Suplimentar, în lotul de control s-a înregistrat sindromul citolitic la 2 din 10 persoane (20%), ambii fiind antiHCV pozitivi. Incidența similară a sindromului citolitic în lotul de tratament și cel de control, dezvoltarea lui exclusivă la pacienții cu infecție cronică hepatică C (pacienții anti-HCV pozitivi), practic exclude rolul cauzal al preparatului administrat în dezvoltarea lui.

Creșterea valorilor tensiunii arteriale (TA) a fost depistată la 2 pacienți (10%), TA sistolică s-a majorat în mediu cu 20 mm Hg, în raport cu valorile inițiale, cea diastolică – cu 10 mm Hg în mediu. În ambele cazuri valorile tensionale au putut fi normalizate prin ajustarea tratamentului antihipertensiv. În lotul de control, valorile TA s-au ridicat la 1 pacient și la fel au fost normalizate după o optimizare dietetică și de regim, precum și majorarea medicației antihipertensive.

Apariția și/sau agravarea deficitului de fier a fost legată de consumul sporit de fier în cadrul unei hematopoeze activate sub tratament cu eritropoietină. La acești pacienți preparatele perorale de fier nu au putut compensa consumul lui sporit, din cauza unei absorbții reduse la nivelul tractului gastro-intestinal. Nici la unul dintre pacienții înrolați în studiu nu au fost administrate preparate parenterale de fier, care ar putea asigura aportul suficient al acestui element esențial pentru hematopoeză. Persistența sau apariția *de novo* a anizocitozei la 10 din 20 din pacienți și hipocromiei – la 6 din 20 de pacienți supuși tratamentului cu eritropoietină, poate fi explicată inclusiv și prin carența acidului folic și a cianocobalaminei – aceste vitamine nefiind evaluate și administrate pe parcursul studiului.

Discuții

Produsele generice sunt bine cunoscute și acceptate de societatea medicală timp de mai multe decenii. Avantajul lor principal este costul redus pe fondalul unei eficiențe egale sau cel puțin comparabile cu preparatele medicamentoase originale [2,3]. Cu toate că metoda de producere diferă, studii speciale de echivalență oferă posibilitatea de comparație cu preparatele originale, excluzând de pe piață medicamentele generice ineficiente. Pentru preparatele biofarmaceutice situația diferă. Problema determinării bioechivalenței lor este mult mai complicată, în comparație cu cele generice, care reprezintă substanțe

chimice relativ simple: biofarmaceuticele pot fi de mii de ori mai mari ca masă moleculară, generând astfel existența diferențelor minore în structura finală a moleculei, care, eventual, pot fi asociate cu modificările activității și imunogenității preparatului medicamentos [8]. Specialiștii în domeniu determină următoarele probleme în confirmarea biosimilarității produselor biofarmaceutice: diferențe minore în formula chimică, diferențe în orientare spațială (izomerii optici), diferențe în structura terțiară, diferențe în substanțe adjuvante, în impurități [3,4]. Acești factori sunt responsabili pentru imunogenitatea și eficiența diferită a preparatelor, iar uneori pot contribui la modificarea parametrilor farmacocinetici. Deoarece efectul acestor diferențe, atât negativ, cât și pozitiv, este imposibil de prezis în baza metodei de producere, componentelor chimice utilizate și formulei chimice a medicamentului, se recomandă testarea produselor eventual biosimilare în fiecare populație specifică [4,5].

Astfel, în Uniunea Europeană este acceptată următoarea abordare a evaluării produselor medicamentoase biosimilare (Dir.2004/27 Dir. 2004/27 art. 10(4)) art. 10(4)), care guvernează activitatea EMEA în acest domeniu: luând în considerație faptul că medicamentul/ produsul biologic testat nu poate îndeplini cerințele caracteristice pentru medicamentul generic, din motive evidente (diferență de materia primă, metoda de producere, structură terțiară), decizia de biosimilaritate este determinată în baza rezultatelor studiilor preclinice și clinice [3].

Repretina[®] reprezintă α -epoietina umană recombinantă, livrată sub formă injectabilă de 1 ml, care poate conține 2000 sau 4000 UI de substanță activă. Substanțele adjuvante conțin soluție de albumină (limitează administrarea preparatului la persoane cu alergii la albumina), citrat de sodiu, clorură de sodiu, acid citric și apă pentru injecții. Repretina[®] este produsă de compania Rotapharm, cu oficiul central în Marea Britanie. Această companie se specializează în producerea preparatelor generice și biosimilare. Conform informației producătorului, Repretina[®] reprezintă un preparat antianemic, fiind un produs genoinjeneric, glicoproteina din 165 de aminoacizi, care stimulează eritropoeza, prin accelerarea proliferării și diferențierii celulelor eritroide, inclusiv prevenirea apoptozei lor la etapele inițiale de hematopoeză. Administrarea Repretinei[®] condiționează majorarea nivelului de hemoglobină, hematocritului, precum și numărului de eritrocite. Conform informației producătorului, Repretina[®] este identică cu eritropoietina umană nativă atât din punct de vedere biologic, cât și imunologic. Preparatul medicamentos nu se cumulează la administrare repetată, $T_{1/2}$ în caz de administrare intravenoasă constituie 5-6 ore (tipic pentru α -eritropoietine, $T_{1/2}$ pentru β -eritropoietine este puțin mai lungă, circa 7-8 ore). După o administrare subcutană, concentrațiile maxime se realizează la distanță de 12-18 ore. În studiul actual am utilizat intervalul și modul de administrare, caracteristic pentru α -eritropoietina originală (Eprex[®]), conform recomandărilor firmei-producătorului.

Anemia renoprivă reprezintă una din indicațiile de bază pentru administrarea acestui preparat, independent de metoda de substituție a funcției renale (hemodializă). De asemenea, poate fi administrat pacienților cu insuficiență renală cronică predialitică. Reacțiile alergice la preparat și substanțele adjuvante servesc drept contraindicație absolută. Contraindicațiile relative cuprind: hipertensiunea arterială malignă, rezistență la tratament antihipertensiv administrat și anemiile mieloge-

nice. Efectele adverse cuprind majorarea tensiunii arteriale (solicită, fie ajustarea tratamentului antihipertensiv, fie diminuarea dozei de eritropoietină), dezvoltarea hiperfosfatemiei, hiperkaliemiei (corijabile prin modificările dietetice), creșterea viscozității sanguine, sindromul asemănător cu gripa, majorarea nivelului creatininei și ureei în sânge (pot fi corectate prin sporirea intensității dializei). Analiza efectuată a demonstrat că incidența efectelor adverse în lotul de tratament nu a fost mai mare, în comparație cu lotul de control. Cele înregistrate au fost de un grad ușor sau mediu și nu au dus la suspendarea preparatului testat, fiind necesară numai ajustarea regimului dietetic și medicamentos. De asemenea, este important de menționat că unele efecte adverse înregistrate ar fi putut fi condiționate de maladiile asociate (hipertensiunea arterială nefrogenă, infecția hepatică virală cronică C) Recomandările *Rotapharm pharmaceuticals* citează că dozele obișnuite la pacienții dializați constituie circa 200 UI/kg corp pe săptămână, sunt divizate în trei administrări și indicate după ședința de hemodializă. Administrarea subcutanată este mai eficientă, comparativ cu cea intravenoasă. Doza inițială la pacienții cu insuficiență renală cronică predialitică (anemia renoprivă este relativ frecventă la pacienți cu filtrație glomerulară sub 30 ml/min) este de 30-75 UI/kg x 3 ori pe săptămână. Aceași doză poate fi administrată pacienților tratați prin dializă peritoneală sau celor aflați la hemodializă, care suferă de o anemie ușoară (hemoglobina 90-110 g/l). Perioada de corecție durează până la atingerea valorilor normale a hemoglobinei (110-120 g/l) și hematocritului (30-35%). Doza administrată nu se schimbă în cazul majorării hematocritului cu 0,5-2% timp de 2 săptămâni. În cazul majorării hematocritului cu mai puțin de 0,5% timp de 2 săptămâni, doza administrată este majorată cu 25 UI/kg, doza maximă recomandată fiind de 300 UI/kg. Dacă hematocritul crește cu peste 2% timp de 2 săptămâni, atunci doza administrată se micșorează de 1,5 ori. În caz de ineficiență a dozelor maxime (300 UI/kg/săptămână) trebuie să fie analizate cauzele rezistenței la eritropoietină (ex. deficitul de fier, de acid folic sau de ciancobalamină, prezența proceselor infecțioase și inflamatorii asociate, etc.). Doza de susținere de obicei este cu 25-30% mai redusă, în comparație cu cea din perioada de tratament intensiv, fiind la nivel de 50-60 UI/kg corp de 3 ori pe

săptămână. În perioada de menținere se preferă administrarea subcutanată a preparatului. În studiul actual, am utilizat practic dozele de susținere (100 mg/kg/săptămână), care au demonstrat o eficiență limitată, ceea ce se poate presupune în baza datelor studiilor precedente privind eficiența eritropoietinelor. Dar, luând în considerație atingerea valorilor ținta la 50% din pacienți, considerăm că eficiența a corespuns dozei administrate. Eficiența preparatului investigat ar putea fi limitată și de carența altor factori de eritropoeză și, în special, de sinteză a hemoglobinei (fierul, acidul folic, ciancobalamină), ceea ce se confirmă prin prevalarea creșterii hematocritului (cu 17%) și numărului de eritrocite (cu 25%), versus majorarea limitată a concentrației de hemoglobină (numai cu 11%).

Conform informației prezentate de către producător la momentul actual nu au fost înregistrate cazuri de supradozare. Repretina[®] nu poate fi amestecată cu soluțiile altor preparate, administrate parenteral. Este contraindicată administrarea preparatului prin perfuzie intravenoasă. Pentru realizarea valorilor-țintă, ca și în caz de alte eritropoietine, este necesar de lichidat carența de fier, vitamina B12 și acidul folic.

Concluzii

În baza studiului efectuat, putem conchide că tratamentul cu α -epoetina biosimilară, Repretina[®], a demonstrat eficiența antianemică la majoritatea pacienților tratați. În același timp, a fost înregistrat un număr redus de efecte adverse. Valorile-țintă recomandate în ghidurile actuale din domeniu, au fost atinse numai la 10 (50%) pacienți tratați după finalizarea studiului. Cauzele principale ale reușitei incomplete a tratamentului în opinia noastră sunt: lipsa suplimentării adecvate cu fier (administrarea numai a preparatelor perorale de fier), care a fost confirmată și prin tabloul biochimic respectiv, precum și alte carențe de factori hematopoietici, doză, probabil, insuficiență de eritropoietină (în studiu a fost utilizată doza de susținere a preparatului testat), prezența proceselor inflamatorii intercurrente la pacienții studiați.

Mulțumiri

Acest studiu clinic a fost realizat grație grantului oferit de firma Rotapharm Pharmaceutical company.

Bibliografie

- ELLIOTT S., FOOTE M-A., MOLINEUX G., Erythropoietins, Erythropoietic Factors, and Erythropoiesis Molecular, Cellular, Preclinical, and Clinical Biology, 2nd Revised and Extended Edition // Birkhäuser Verlag, 2009, Berlin, pp. 105-114.
- FLISER D., GALLE J., Das rekombinante humane Erythropoetin als Beispiel eines Biotechnologieprodukts aus I. Krämer W. Jelkmann „Rekombinante Arzneimittel – medizinischer Fortschritt durch Biotechnologie“ // Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2008, ss. 38-43.
- LOCATELLI F., BECKER H., Update on Anemia Management in Nephrology, Including Current Guidelines on the Use of Erythropoiesis-Stimulating Agents and Implications of the Introduction of “Biosimilars” // The Oncologist 2009; 14 (suppl. 1):16-21.
- RONCO C., Is the advent of biosimilars affecting the practice of nephrology and the safety of patients? // Contrib. Nephrol., 2008; 161:261-70.
- ROGER S.D., GOLDSMITH D., Biosimilars: it's not as simple as cost alone // J. Clin. Pharm. Ther. 2008 Oct; 33(5):459-64.
- SHELLEKENS H., Recombinant human erythropoietins, biosimilars and immunogenicity // J. Nephrol. 2008 Jul-Aug; 21(4):497-502.
- SHELLEKENS H., Follow-on biologics: challenges of the „next generation“ // Nephrol. Dial. Transplant (2005) 20 [Suppl 4]: iv31-iv36.
- SCHMID H., SCHIFFL H., Erythropoiesis stimulating agents and anemia of end-stage renal disease // Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. 2010 Jul; 8(3):164-72.