

ارزیابی مصرف اریتروپویتین و مقایسه اثربخشی دو فرآورده تجاری اپرکس و اپوسیم (Eprex and Epocim)

دکتر حسین خلیلی (استادیار)*، دکتر سیمین دشتی (استادیار)*، دکتر سپیده سیفی (استادیار)**، دکتر ملوک حاجی بابایی (استادیار)*، سهیلا شفیعی (داروساز)***
* متخصص داروساز بالینی، گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
** فوق تخصص نفرولوژی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
*** محقق

چکیده

زمینه و هدف: آنمی از مشکلات شایع در بیماران با نارسائی مزمن کلیه می‌باشد که در ۲۵٪ بیماران دیده می‌شود. شایعترین علت بروز آنمی در این بیماران، کاهش ترشح اریتروپویتین بوده ولی سایر علل شامل کاهش طول عمر گلبولهای قرمز، از دست دادن خون در ضمن دیالیز و یا خون گیری‌های مکرر، اورمی، کمبود آهن، ویتامین B12 و اسید فولیک می‌باشد. تا قبل از معرفی اریتروپویتین در سال ۱۹۸۲، جهت تصحیح و حفظ هماتوکریت در محدوده نرمال در بیماران دیالیزی، از تزریق خون استفاده می‌شد.

روش بررسی: هدف از انجام این مطالعه ارزیابی مصرف این دارو و مقایسه اثربخشی فرآورده‌های تجاری موجود در بازار داروئی ایران می‌باشد. مطالعه در یک دوره یکساله (ابتدای شهریور ۱۳۸۲ تا شهریور ۱۳۸۳) در بخش نفرولوژی و دیالیز بیمارستان امام خمینی انجام شد.

یافته‌ها: از ۳۰ بیمار مورد مطالعه ۱۳ بیمار Eprex و ۱۷ بیمار Epocim دریافت می‌نمودند متوسط دوز دریافتی اریتروپویتین 2000 IU سه بار در هفته بود. متوسط سطح پلاسمایی هموگلوبین و هماتوکریت قبل از درمان در بیماران به ترتیب 9.38 g/dl و ۲۸٪ بود. افزایش هموگلوبین و هماتوکریت در گروهی که Eprex دریافت می‌نمودند به میزان معنی‌داری از گروه Epocim بالاتر بود (به ترتیب $P = 0.001$ و $P = 0.026$)

نتیجه‌گیری: میزان بروز عوارض شامل افزایش فشارخون، سردرد، درد محل تزریق و علائم شبه آنفولانزا در گروه Epocim به میزان قابل توجهی از گروه Eprex بالاتر بود.

کلید واژه‌ها: آنمی، اپرکس، اپوسیم

زمینه و هدف

آنمی یکی از مشکلات شایع در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه می‌باشد. تا قبل از معرفی اریتروپویتین نو ترکیب انسانی در سال ۱۹۸۲، ۲۵٪ بیماران دیالیزی نیازمند تزریق خون یا استروئیدهای آنابولیک جهت حفظ هماتوکریت و هموگلوبین در سطح قابل قبول بودند (۱). علل متفاوتی باعث بروز آنمی در بیماران با نارسایی پیشرفته کلیوی می‌شود که از آن جمله می‌توان به کاهش ترشح و فعالیت اریتروپویتین، کاهش طول عمر گلبولهای قرمز، خونریزی‌های گوارشی بدنبال اورمی، از دست دادن خون در ضمن دیالیز و خون گیری‌های مکرر، کمبود آهن و اسید فولیک اشاره نمود (۲).

در صورت عدم درمان، هموگلوبین این بیماران تا 6-8g/dl کاهش یافته و علائمی چون خستگی، ضعف، کاهش آستانه تحمل فعالیت و ورزش و دردهای قلبی (آنژین) بروز می‌نماید. تصحیح آنمی در این بیماران باعث بهبود کیفیت زندگی و رفع بسیاری از علائم آنها خواهد شد. در مورد سطح پلاسمایی هماتوکریت و هموگلوبین ایده آل در بیماران دیالیزی اختلاف نظر وجود دارد ولی بیشتر منابع، هماتوکریت ۳۳-۳۶٪ و هموگلوبین ۱۲/۵-۱۱٪ را توصیه نموده اند (۳-۵).

پس از تصحیح اختلالات آب و الکترولیتی، اریتروپویتین نو ترکیب انسانی، مؤثرترین دارو جهت درمان آنمی بیماران دیالیزی می‌باشد. فرآورده‌های تجاری متفاوتی از این دارو در بازار دارویی ما وجود دارد که می‌توان به Eprex ساخت کشور سوئیس و Epocim ساخت کشور کوبا اشاره نمود (۸-۶). از آنجایی که فرآورده‌های اریتروپویتین گران قیمت بوده و به راحتی در دسترس تمام بیماران نیازمند قرار نمی‌گیرد. از طرف دیگر برخی از بیماران بعلت بروز عوارض جانبی و عدم تحمل مجبور به قطع دارو می‌باشند.

هدف از انجام این مطالعه ارزیابی مصرف اریتروپویتین و مقایسه دو فرآورده تجاری Epocim, Eprex در بیماران ایرانی تحت همودیالیز می‌باشد.

روش بررسی

این مطالعه از نوع مقطعی آینده نگر (Prospective Cross-Sectional Study) بوده که بر روی ۳۰ بیمار بستری و مراجعه کننده به بخش نفرولوژی و دیالیز بیمارستان امام خمینی انجام شد. بیماران با نارسایی مزمن کلیه که اندیکاسیون دریافت اریتروپویتین را داشته ($Hct < 30\%$) یا ($Hb < 9/5mg/dl$) شناسایی و وارد مطالعه شدند. شرایط ورود بیمار به مطالعه شامل:

۱. نوع دیالیز و تعداد بار دیالیز یکسان در هفته برای تمام بیماران

۲. عدم دریافت داروهای دیگری که بر روی کم خونی بیمار اثر داشته باشد (همانند ناندرولون و یا سایر استروئیدهای آنابولیک)

بیمارانی که نتوانستند داروی اریتروپویتین را تحمل نمایند و یا قادر به تهیه دارو به علت قیمت بالا و یا کم‌یاب بودن نبودند از مطالعه خارج می‌شدند. از سایر علت‌های خروج بیمار از مطالعه فوت بیمار بود.

برای بیماران مورد مطالعه پرونده جداگانه تشکیل شد و پارامترهای مورد نظر جمع‌آوری و ثبت گردید.

پارامترهای آزمایشگاهی بیماران شامل CBC، هموگلوبین، هماتوکریت، Scf هر ماه و سطح پلاسمایی آهن، میزان اشباع ترانسفرین و میزان فریتین سرمی قبل و بعد از شروع درمان با اریتروپویتین مانیتور می‌گردید. پارامترهای فیزیولوژیک شامل فشار خون و تعداد ضربان قلب قبل و بعد از تزریق هر دوز اریتروپویتین اندازه‌گیری و ثبت شد. همچنین دوز دریافتی، راه تجویز دارو و عوارض جانبی مورد بررسی قرار گرفت.

از آنجایی که در طول مدت مطالعه (شهریور ماه ۱۳۸۲ تا شهریور ماه ۱۳۸۳) فرآورده‌های متفاوتی از اریتروپویتین در بازار دارویی موجود بود و از طرف دیگر یکی از اهداف مطالعه بررسی اثر بخشی فرآورده‌های تجاری مختلف بود، بیماران به دو گروه دریافت کننده Eprex و Epocim تقسیم شدند. از ۴۲ بیمار واجد شرایط جهت ورود به مطالعه، ۷ بیمار فوت نموده و ۵ بیمار نیز قادر به تهیه داروی خود نبودند.

لازم به ذکر است که بقیه بیماران (۱۲ نفر) به دلایلی از قبیل فوت، قادر نبودن به تهیه دارو بعلت قیمت بالا و یا کمیاب بودن از مطالعه خارج شدند.

در جدول ۱ اطلاعات مربوط به کل بیماران آمده است. از این ۳۰ نفر بیمار مورد بررسی ۱۳ نفر مؤنث و ۱۷ نفر مذکر با گسترده سنی ۱۷-۷۸ سال با میانگین (mean \pm SD) $47/23 \pm 16/73$ بودند.

جدول ۱- پارامترهای مربوط به بیماران مورد مطالعه

رنج	انحراف معیار متوسط	پارامتر
- ۱۲/۶ ۶/۱	$9/38 \pm 1/54$	غلظت پلاسمایی هموگلوبین قبل از درمان (g/dl)
۶/۲-۱۴	$9/93 \pm 1/95$	غلظت پلاسمایی هموگلوبین ماه ششم (g/dl)
۲۱/۲-۳۶	$28/00 \pm 3/69$	درصد هماتوکریت قبل از درمان
۱۹/۲-۴۱	$30/57 \pm 5/92$	درصد هماتوکریت ماه ششم
۱۶-۲۳۵	$94/5 \pm 47/74$	غلظت سرمی آهن قبل از درمان
۸۳-۱۸۸	$132/92 \pm 30/43$	غلظت سرمی آهن بعد از درمان $\mu\text{g/dl}$
۹۰-۹۱۵	$456/54 \pm 28/44$	غلظت پلاسمایی فریتین قبل از درمان $\mu\text{g/dl}$
۹۴-۹۷۴	$361/14 \pm 27/70$	غلظت پلاسمایی فریتین ماه ششم ng/ml
۱۷۹-۶۹۰	$307/34 \pm 10/94$	ظرفیت اتصال به آهن (TIBC) قبل درمان ($\mu\text{g/dL}$)
۱۷۶-۶۹۰	$372/05 \pm 16/49$	ظرفیت اتصال به آهن (TIBC) ماه ششم ($\mu\text{g/dL}$)
۹۰-۲۰۰	$120/96 \pm 25/79$	فشارخون سیستولیک قبل درمان (mmHg)
۱۰۰-۲۰۰	$130/20 \pm 20/91$	فشارخون سیستولیک ماه ششم (mmHg)
۵۰-۱۰۰	$74/66 \pm 14/55$	فشار خون دیاستولیک قبل از درمان (mmHg)
۵۰-۱۴۰	$81/66 \pm 19/66$	فشار خون دیاستولیک ماه ششم (mmHg)
۴-۱۷/۴	$9/92 \pm 3/8$	غلظت سرمی کراتی نین قبل از درمان (mg/dl)
۵/۷-۲۱	$10/06 \pm 3/19$	غلظت سرمی کراتی نین بعد از

از ۳۰ بیمار مورد بررسی ۱۳ نفر فرآورده‌های سوئیسی (Eprex) و ۱۷ نفر فرآورده‌های کوبایی Epocim را دریافت نمودند. از آنجایی که هدف از انجام مطالعه ارزیابی مصرف فرآورده‌های تجاری متفاوت بود. نکات زیر مد نظر قرار گرفت:

۱. وجود یا عدم وجود اندیکاسیون تجویز اریتروپویتین (از طریق اندازه گیری Hct, Hb قبل از تزریق دارو)
 ۲. بررسی وضعیت ذخیره‌ای آهن بیمار و در صورت کمبود، تأمین آن قبل از تزریق اریتروپویتین (از طریق اندازه گیری سطح سرمی آهن، میزان فریتین سرمی و یا میزان TIBC و تأمین آهن مورد نیاز از طریق فرآورده‌های تزریقی یا خوراکی آهن)
 ۳. ارزیابی راه مورد استفاده جهت تزریق دارو (عضلانی یا زیر جلدی)
 ۴. ارزیابی دوز مورد استفاده
 ۵. ارزیابی عوارض جانبی مربوط به داروی اریتروپویتین (در هنگام تزریق حضور داشته و قبل و بعد از تزریق فشارخون، تعداد نبض، تنفس اندازه گیری شده و در طول مدت مطالعه از بروز عوارض همانند سردرد، سرگیجه، علائم شبه سرماخوردگی و عوارض دیگر سؤال گردید.
- در نهایت اطلاعات جمع آوری شده توسط نرم افزار آماری SPSS Version 11 آنالیز گردید.

برای بررسی متغیرهای پارامتریک از Independent t-test, Paired t-test, Sample t-test و جهت متغیرهای غیرپارامتریک از آزمون Fisher Exact Test, Chi Squer استفاده شد.

یافته‌ها

از مجموع کل ۴۲ بیمار دارای شرایط ورود به تحقیق بر اساس ملاک‌های مندرج در فصل قبل داده‌های مربوط به ۳۰ بیمار جمع‌آوری، محاسبه و تحلیل شد (n = ۳۰).

درمان (mg/dl)	درمان	۱۲۰/۱۳ ± ۴۸/۹۶	۲۴۱-۳۳
غلظت اوره خون قبل درمان (mg/dl)	درمان	۱۲۳/۵۳ ± ۵۱/۹۸	۲۹۸-۳۹
غلظت اوره خون بعد درمان (mg/dl)	متوسط تعداد ضربان قلب قبل درمان	۶۱ ± ۳	۵۶-۷۴
متوسط تعداد ضربان قلب بعد درمان	متوسط تعداد ضربان قلب بعد درمان	۶۳ ± ۴	۵۶-۷۴

در جدول ۴ و ۵ اطلاعات مربوط به گروه اول یعنی گروهی که نوع سوئسی (Eprex)® را با دوز 3, 2000Iu بار در هفته به صورت SC دریافت می کردند آمده است: از این گروه ۱۳ نفری ۳ نفر مؤنث و ۱۰ نفر مذکر با گسترده سنی ۶۶-۱۷ سال با میانگین (mean ± SD) ۱۴/۰۳ ± ۳۹/۶۱ بودند.

در جداول ۲ و ۵ و ۸ مقایسه پارامترها قبل و بعد از درمان فرض که $P < ۰/۰۵$ معنی دار باشد نتایج لازم گرفته شد.

جدول ۶- مقایسه پارامترهای مورد مطالعه در گروه Epocim قبل و بعد از درمان

Pvalue	پارامتر	P Value	پارامتر
۰/۲۲	غلظت سرمی آهن	۰/۳۳	هموگلوبین
۰/۶۲	فشار خون سیستولی	۰/۴۳۲	هماتوکریت
۰/۰۶۹	فشار خون دیاستولی	۰/۳۴۲	فریتین
۰/۶۴۲	سطح سرمی فسفر	۰/۲۳۰	ظرفیت اتصال آهن
۰/۶۱۳	سطح سرمی پتاسیم	۰/۳۳۱	تعداد پلاکت

جدول ۷- عوارض ناشی از (Epocim)R در بیماران

نوع عوارض	تعداد بیماران که علائم را نداشتند	تعداد بیماران که علائم داشتند
سردرد	۲۲ نفر	۷ نفر
درد در محل تزریق	۱۳ نفر	۱۵ نفر
علائم سرماخوردگی	۲۷ نفر	۳ نفر

بحث

آنمی یکی از مشکلات شایع در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه می باشد. تا قبل از دسترسی به اریتروپویتین نوترکیب انسانی در سال ۱۹۸۲، ۲۵٪ بیماران دیالیزی جهت تصحیح و حفظ هماتوکریت در سطح قابل قبول نیاز به تزریق خون داشتند. امروزه بسیاری از بیماران دیالیزی جهت درمان آنمی تحت درمان با اریتروپویتین هستند. علت اولیه آنمی در بیماران با نارسایی مزمن کلیه، کاهش تولید اریتروپویتین بعلا از دست رفتن بافت فعال کلیوی می باشد. در صورت عدم

جدول ۲- مقایسه پارامترهای مورد مطالعه قبل و بعد از درمان با اریتروپویتین

P Value	پارامتر	P Value	پارامتر
۰/۰۲۹	آهن سرمی	۰/۱۴۲	هموگلوبین
۰/۴۲۲	فشارخون سیستولی	۰/۰۱۹	هماتوکریت
۰/۰۱۸	فشارخون دیاستولی	۰/۲۲۱	فریتین
۰/۰۰۵	تعداد ضربان قلب	۰/۰۵	ظرفیت اتصال آهن

جدول ۳- بررسی عوارض ناشی از اریتروپویتین در کل بیماران

نوع عوارض	تعداد بیماران که علائم داشتند	تعداد بیماران که علائم را نداشتند
سردرد	۸ نفر	۲۲ نفر
درد در محل تزریق	۱۷ نفر	۱۳ نفر
علائم سرماخوردگی	۳ نفر	۲۷ نفر

جدول ۴- مقایسه پارامترهای مورد مطالعه بیماران گروه Eprex قبل و بعد از درمان

Pvalue	پارامتر	Pvalue	پارامتر
۰/۰۰۴	غلظت سرمی آهن	۰/۰۱۶	هماتوکریت
۰/۰۱۶	فشارخون سیستولی	۰/۲۳۵	فریتین
۰/۰۵۷	فشارخون دیاستولی	۰/۱۵۵	ظرفیت اتصال آهن
۰/۲۸۳	تعداد پلاکت	۰/۴۱۲	سطح سرمی فسفر
۰/۶۹۴	سطح سرمی پتاسیم		

جدول ۵- عوارض ناشی از (Eprex)® در بیماران

نوع عوارض	تعداد بیماران که علائم داشتند	تعداد بیماران که علائم نداشتند
سردرد	۱ نفر	۱۲ نفر

نارسایی مزمن کلیوی شامل خونریزی یا از دست دادن خون در ضمن دیالیز، کمبود آهن، اسید فولیک و ویتامین B12، بیماریهای عفونی یا التهابی سیستمیک، سمیت آلومینیوم، بزرگی طحال، اورمی و کاهش طول عمر گلبولهای قرمز و ... می باشند (۹).

درمان هموگلوبین این بیماران به 6-8 g/dl کاهش می یابد و با علائمی همچون خستگی، ضعف، کاهش آستانه تحمل فعالیت و ورزش، و دردهای قلبی (آنژینی) می باشد. تا قبل از مصرف اریتروپویتین هماتوکریت این بیماران معمولاً در حدود ۱۸-۲۵٪ بود. سایر عوامل تشدید کننده آنمی در بیماران با

جدول ۸- مقایسه پارامترهای خونی گروه (Eprex)R و گروه (Epocim)R

P Valu	پارامتر	P Valu	پارامتر
۰/۹۳۶	ظرفیت اتصال آهن Epocim, Eprex قبل از درمان	۰/۹۶۰	هموگلوبین Epocim و Eprex قبل از درمان
۰/۸۰۶	ظرفیت اتصال آهن Epocim, Eprex بعد از درمان	۰/۰۰۱	هموگلوبین Epocim, Eprex بعد از درمان
۰/۸۴۹	آهن Epocim, Eprex قبل از درمان	۰/۴۱۷	هماتوکریت Epocim, Eprex قبل از درمان
۰/۰۳۸	آهن Epocim, Eprex بعد از درمان	۰/۰۲۶	هماتوکریت Epocim, Eprex بعد از درمان
۰/۳۸۲	فشارخون دیاستولیک قبل از درمان	۰/۲۷۵	فریتین Epocim, Eprex قبل از درمان
۰/۴۰۳	فشارخون دیاستولیک بعد از درمان	۰/۶۹۴	فریتین Epocim, Eprex بعد از درمان
۰/۳۴۹	فشارخون سیستولیک بعد از درمان	۰/۳۴۵	فشار خون سیستولیک قبل از درمان

سطح پلاسمایی در عرض ۲۴-۱۲ ساعت بالا رفته، غلظت پیک پایین تری نسبت به IV ایجاد می کند ولی سطح سرمی بسیار آهسته در طول چند روز کاهش می یابد. اگر چه فراهم زیستی دو روش تزریق متفاوت است، منحنی دوز پاسخ در هر دو روش یکسان می باشد. در تزریق زیر جلدی بعلت درد و سوزش محل تزریق، مسئله کاهش همکاری بیمار باید مد نظر قرار گیرد.

مطالعات نشان داده که در روش مصرف زیر جلدی، بیمار نیاز به دوز کمتری از اریتروپویتین جهت حفظ سطح سرمی هموگلوبین و هماتوکریت نسبت به روش IV دارد. و همچنین در روش Sc خطر افزایش فشار خون هم کمتر خواهد بود.

بیماران مورد مطالعه اریتروپویتین را به روش زیر جلدی (SC) دریافت می کردند.

دوز مورد نیاز اریتروپویتین براساس غلظت هموگلوبین و هماتوکریت بیماران مشخص می شود. درمان معمولاً با دوز 40-100 IU /kg سه بار در هفته شروع شده و بر اساس پاسخ درمانی کم یا زیاد می شود. درصد هماتوکریت هدف در

تصحیح آنمی در این بیماران باعث بهبود کیفیت زندگی شامل افزایش انرژی و سرزندگی، بهبود فعالیت های فیزیکی و اجتماعی، بهبود عملکرد ذهنی و افزایش امید به زندگی خواهد شد. در مورد سطح سرمی هماتوکریت و هموگلوبین ایده آل (مناسب) در بیماران دیالیزی اختلاف نظر وجود دارد ولی بیشتر مطالعات هماتوکریت ۳۶-۳۳٪ و هموگلوبین ۱۱ تا ۱۲/۵ را توصیه نموده اند (۱۰).

در طول یکسال مطالعه، ۱۰۰٪ بیماران دیالیزی آنمیک بوده و نیازمند دریافت اریتروپویتین و یا سایر مکمل ها از جمله آهن، اسید فولیک، و ... بودند. متوسط سطح پلاسمایی هموگلوبین بیماران قبل از درمان ۹/۳۸ و هماتوکریت ۲۸٪ بود. بر اساس کرایتریاهای مشخص شده توسط مجامع علمی، ۱۰۰٪ نیازمند دریافت اریتروپویتین بودند که تنها ۷۲٪ بیماران دارو دریافت می نمودند.

خصوصیات فارماکوکینتیک اریتروپویتین در تجویز زیر جلدی و وریدی متفاوت می باشد. متعاقب تجویز وریدی سطح پلاسمایی سریعاً افزایش یافته، به پیک رسیده و در عرض ۹-۶ ساعت کاهش می یابد. بعد از تزریق زیر جلدی

بر اساس مطالعات انجام شده، تست‌های مفید برای ارزیابی بالینی وضعیت آهن بیماران، آهن سرمی، فریتین و TIBC می‌باشد. فریتین یک پروتئین فاز حاد می‌باشد که ممکن است در ضمن عفونت یا التهاب افزایش یابد. سطح سرمی فریتین نشانه ذخایر تام آهن بدن می‌باشد. سطح پائین فریتین نشان دهنده عدم کفایت آهن جهت ساخت گلبولهای قرمز می‌باشد. توصیه می‌شود در بیماران دریافت کننده اریتروپویتین سطح سرمی فریتین حداقل 100ng/ml باشد (۱۲).

اگر چه سطح سرمی فریتین در بیماران تحت مطالعه قبل و بعد از درمان در محدوده طبیعی بوده است ولی از کل بیماران (۳۰ نفر) سطح سرمی فریتین در ۱ نفر (۳٪) پائین‌تر از 100 ng/ml بوده است. از طرف دیگر از آنجایی که فریتین یک پروتئین فاز حاد می‌باشد، بالا بودن آن در این بیماران می‌تواند نشانه‌ای از وجود یک پروسه التهابی باشد.

تمام بیماران دریافت کننده اریتروپویتین در طول درمان با اریتروپویتین باید مکمل آهن دریافت نمایند زیرا آهن کوفاکتور ضروری برای تولید هموگلوبین و ساخت گلبولهای قرمز می‌باشد. تجویز آهن وریدی نسبت به آهن خوراکی در بیماران همودبالیزی به چند دلیل ترجیح داده می‌شود. بیماران با نارسایی مزمن کلیه، در مقایسه با خونی که در طول دیالیز از دست می‌دهند، جذب آهن گوارشی ناچیز و ناکافی دارند. بیماران تحت درمان با دیالیز صفاتی معمولاً به آهن خوراکی پاسخ می‌دهند (۱۳).

آهن خوراکی در بیماران همودیالیزی نیز ممکن است مورد استفاده قرار گیرد. اگر ابتدا آهن خوراکی شروع شده میزان آهن دریافتی روزانه نباید از 200mg آهن الممتال (در دو یا سه دوز منقسم) کمتر باشد.

تمام بیماران مورد مطالعه مکمل آهن دریافت می‌نمودند. ۶٪ بیماران آهن خوراکی با دوز 2mg/kg یا 150mg/day و ۹۴٪ بیماران آهن تزریقی (Venofer) با دوز 100mg q 2- 4w بر اساس سطح سرمی آهن و برحسب هموگلوبین فرد به صورت وریدی دریافت می‌نمودند. متوسط سطح سرمی آهن قبل از درمان در گروه آهن خوراکی 125 µg/dl و در آهن تزریقی 94/60 µg/dl بود.

بیماران دیالیزی ۳۶-۳۳٪ و غلظت هموگلوبین هدف 11-12 g/dl می‌باشد. بدنال شروع درمان با اریتروپویتین، میزان افزایش هماتوکریت، ۲-۱٪ هر ۴-۲ هفته می‌باشد که در صورتی که به این میزان نرسیم، می‌توان دوز دارو را زیاد کرد. افزایش هماتوکریت بیشتر از این میزان نیز خطرناک بوده و ریسک افزایش فشارخون و تشنج را بالا می‌برد. در صورت افزایش هماتوکریت $\geq 8\%$ در ماه دوز دارو به میزان ۲۵٪ کاهش می‌یابد (۱۱). بیماران مورد مطالعه Eprex یا Epcim را به میزان 2000 IU سه بار در هفته بصورت زیر جلدی دریافت می‌نمودند.

میزان افزایش هماتوکریت در سه ماهه اول در بیماران مورد مطالعه ۶/۶٪ و در سه ماهه دوم ۲/۲٪ می‌باشد ولی در انتهای درمان متوسط هماتوکریت بیماران ۳۰/۵۷ بوده که به حداقل هدف درمانی نیز نرسیده است. هماتوکریت تنها در ۲۶٪ بیماران به هدف درمانی رسیده است.

میزان افزایش هماتوکریت بعد از ۶ ماه درمان در گروهی از بیماران که Eprex دریافت نموده‌اند ۱۳/۵٪ بوده است و متوسط هماتوکریت بعد از درمان ۳۳/۲۷ بوده که به هدف درمانی رسیده است.

در گروه Epcim درصد افزایش هماتوکریت در انتهای درمان ۶ ماهه، ۳٪ بوده و متوسط هماتوکریت بعد درمان ۲۸/۵٪ بوده است که از هدف درمانی پائینتر می‌باشد. در این گروه در بیماران علی رغم عدم پاسخ کافی به درمان دوز دارو افزایش نیافته بود. از علل عدم افزایش دوز می‌توان عدم دسترسی بیماران به دارو (کمبود دارویی) و هزینه دارو را نام برد.

در گروه Eprex هماتوکریت تنها در ۵ نفر از ۱۳ بیمار و در گروه Epcim در ۳ نفر از ۱۷ بیمار به سطح هدف رسیده بود.

شایعترین علت عدم پاسخ‌دهی به اریتروپویتین، کمبود آهن می‌باشد. میزان شیوع کمبود آهن در بیماران دریافت کننده اریتروپویتین تا ۵۰٪ گزارش شده است. از آنجایی که آهن جهت سنتز هموگلوبین و گلبولهای قرمز لازم می‌باشد، قبل از شروع اریتروپویتین وضعیت آهن فرد باید مطالعه گردد.

در منابع درد محل تزریق تا ۸۶٪ بیماران نیز گزارش شده است از سایر عوارض گزارش شده در بیماران مورد مطالعه می‌توان به سردرد، (۲۶٪) علائم شبه سرماخوردگی (۱۰٪)، را می‌توان نام برد (۱۵).

در گروهی از بیماران که Eprex دریافت می‌نمودند میزان بروز سردرد ۷٪، درد محل تزریق ۱۵٪ و علائم شبه سرماخوردگی صفر درصد بوده است. در گروه Eprecim، متوسط افزایش فشارخون سیستولی و دیاستولی به ترتیب ۳ و ۸ میلی‌متر جیوه و ۷۴٪ بیماران افزایش فشارخون داشته‌اند. سردرد در ۴۱٪، درد محل تزریق در ۸۸٪ و علائم شبه سرماخوردگی در ۱۷٪ بیماران رخ داده است.

نتایج این مطالعه حاکی از اثربخشی بهتر و عوارض جانبی کمتر داروی Eprex ساخت کشور سوئیس در مقایسه با داروی Eprecim ساخت کشور کوبا می‌باشد. افزایش هماتوکریت و هموگلوبین در گروه Eprex نسبت به گروه Eprecim معنی‌دار (P value) به ترتیب ۰/۰۲۶ و ۰/۰۰۱ بوده است.

اریتروپویتین داروی حیاتی در درمان آنمی بیماران همودیالیزی می‌باشد. از آنجایی که ۱۰۰٪ بیماران مورد مطالعه نیازمند دریافت اریتروپویتین بودند ولی تنها ۷۲٪ بیماران آن را دریافت می‌نموده‌اند و عدم پاسخدهی کافی در رسیدن سطح سرمی هماتوکریت به هدف مورد نظر، نشان‌دهنده عدم دسترسی مناسب بیماران به این دارو می‌باشد. از علل عدم دسترسی می‌توان به قیمت بالا، کمبود آن در برخی از دوره‌های زمانی و پخش انحصاری در برخی از مراکز درمانی می‌باشد.

اگر چه متوسط سطح سرمی آهن در کل بیماران در شروع درمان در محدوده نرمال قرار داشت ولی ۱۲ بیمار (۴۰٪) بیماران سطح سرمی آهن کمتر از میزان طبیعی بودند که از این تعداد ۷ نفر در گروه Eprex و ۵ نفر در گروه Eprecim بودند. شایعترین عارضه اریتروپویتین وریدی در بیماران دیالیز افزایش فشارخون می‌باشد. هیپرتانسیون در ۵۰٪ بیماران رخ داده و به نظر می‌رسد در ارتباط با افزایش سریع هماتوکریت باشد.

افزایش فشارخون در تجویز IV دارو شایعتر از راه SC است. جهت کاهش دادن این عارضه، تنظیم دوز اریتروپویتین جهت افزایش آهسته هماتوکریت و تغییر راه تجویز از وریدی به زیر جلدی توصیه شده است (۱۴).

متوسط افزایش فشارخون سیستولی و دیاستولی در بیماران مورد مطالعه به ترتیب ۱۰ mmHg و 7 mmHg بود. فشارخون سیستولی در ۱۰ نفر (۳۳٪) بیماران و دیاستولی در ۱۷ نفر (۵۶٪) بیماران افزایش یافته بود.

از آنجا که فشار دیاستولی وابستگی بیشتری به مقاومت عروقی و تون عضلات صاف جدار عروق دارد بنظر می‌رسد افزایش بیشتر فشارخون دیاستولی بعلافت افزایش مقاومت عروقی بدنال افزایش ویسکوزیته خون و تون عروقی قابل توجه باشند از طرف دیگر ۸۰٪ بیماران قبل از شروع درمان فشارخون بالا داشته‌اند.

شایع‌ترین عارضه گزارش شده اریتروپویتین زیرجلدی درد و سوزش محل تزریق می‌باشد. ۱۷ بیمار از ۳۰ بیمار مورد مطالعه (۵۶٪ بیماران) از درد محل تزریق شکایت داشته‌اند.

REFERENCES

- Higgins MR, Grace M, Ulan RA et al. Anemia in Hemodialysis patients. Arch Intern Med. 1977; 137 (2): 172-60.
- Jelkman W. Molecular biology of erythropoietin. Intern Med. 2004 Aug; 43 (8): 649-59.
- Stojimirovic B, Kentera VE. Optimizing the erythropoietin use in chronic renal failure patients. Medical and biology. 2000;77 (V): 1-6.
- Canadian Erythropoietin study Group. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving hemodialysis. BMJ. 1990; 300: 573.
- Decaudin B, Lemaitre V, Gautier S, et al. Epoetin in Hemodialysis patients: impact of change from subcutaneous to intravenous routes of administration. J clin pharm ther. 2004 Aug; 29 (4): 325-9.

6. Vanwyck DB, et al. Iron status in patients receiving erythropoietin for dialysis –associated anemia. *Kidney Int.* 1989; 35: 165.
7. Raine A, Roqer SD. Effects of erythropoietin on blood pressure. *Am J kidney Dis.* 1991; 18 (4 suppl 1): 576-83.
8. Gaqnadoux MF, Loirat C, Berthleme JP, et al. treatment of anemia in Hemodialyzed children using recombinant human erythropoietin (Eprex). Results of a French multicenter clinical trial. *Nephrology.* 1998; 15: 207-211.
9. Eschbach J, Egrie J, Downing M, et al. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase 1 and 2 clinical trial-NEJM 1987; 316 (2): 73-8.
10. Anemia Work Group. NKF-DOQ1 Clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1997; 30 (4 suppl 3): S192-240.
11. Vanwyck DB, Stivelman JC, Ruiz J, et al. Iron Status in patients receiving erythropoietin for dialysis associated anemia. *Kidney Int.* 1989; 35: 712-6.
12. Wingard RL, Parker RA, Ismail N, et al. efficacy of oral iron therapy in patients receiving recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 433-9.
14. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin.NEJM. 1993; 339: 584-90
15. Virot JS, Janin G, Guillaumie J, et al. Must erythropoietin be injected by the subcutaneous route for every hemodialyzed patient? *Am J Kidney Dis.* 1996; 28 (3): 400-8.