مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد
دوره سیزدهم، شماره اول، بهار ۱۳۸٤ ، صفحات ۱۵-۱۲

اثرات اریتروپوئیتین در درمان آنمی بیماران همودیالیزی مبتلا به نارسایی مزمن کلیه

دکتر محمد رحیمیان*[۱]، دکتر عباس حسن زاده[۲]، دکتر رامین سامی[۳]

چکیده

مقدمه: کم خونی از مشکلات عمده بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه است. علت اصلی کم خونی در این بیماران کمبود ترشح هورمون Erythropoietin است. با میسر شدن ساخت این هورمون به روش نوترکیب (Recombinante) قدم مهمی در درمان بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه برداشته شده است. هدف از انجام این مطالعه بررسی اثرات و عوارض rhEPO (Recombinante Human Erythropoietin) در درمان آنمی بیماران همودیالیزی مبتلا به نارسایی مزمن کلیه می باشد.

روش بررسی: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی به روش قبل و بعد از مداخله است که به صورت خود شاهد انجام گرفت. جامعه مورد بررسی بیماران همودیالیزی مبتلا به نارسایی مزمن کلیه بوده که به بخش دیالیز بیمارستان شهید رهنمون یزد مراجعه نموده‌اند. بیماران مورد مطالعه تحت درمان با rhEPO به مدت دو ماه قرار گرفتند و میانگین هموگلوبین بیماران قبل از مطالعه، یک هفته، یک ماه و دو ماه بعد از شروع درمان اندازه گیری شد.

نتایج : میانگین افزایش هموگلوبین بیماران ۱/۴۸ g/dl بود (p=0.0001). این افزایش رابطه معنی‌داری با سن و جنس بیماران نداشت اما در بیماران دیابتی کمتر از غیر دیابتی‌ها بود (۱/۱۸ g/dl در برابر ۲/۱۸ g/dl). چهار عارضه قابل توجه rhEPO در این مطالعه عبارت بودند از: افزایش فشار خون (۱۲٪)، ترومبوز فیستول شریانی وریدی (۶/۷٪)، تشنج (۱/۷٪) و آلرژی (۳/۳٪).

نتیجه گیری: rhEPO سبب افزایش میزان هموگلوبین در بیماران می‌گردد که با سن و جنس ارتباطی ندارد و این افزایش در بیماران دیابتی بیشتر از غیر دیابتی می‌باشد.

واژه‌های کلیدی : rhEPO ، هموگلوبین، آنمی، نارسایی مزمن کلیه

مقدمه

نارسایی مزمن کلیه از بیماری‌های ناتوان کننده و همراه با عوارض سیستمیک فراوان است. یکی از عوارض مهم ناشی از نارسایی مزمن کلیه کم خونی است.

علت اصلی کم خونی این بیماران، کاهش توانایی کلیه در ترشح اریتروپویتین (EPO) است [(۱)]. EPO هورمونی است گلیکوپروتئینی که در بالغین عمدتاً از کلیه و به میزان کمی از کبد ترشح شده و با تحریک مغز استخوان سبب تولید گلبول قرمز می‌شود. تا قبل از توانایی ساخت EPO به روش نوترکیب، جهت درمان کم خونی در این بیماران از ترانسفوزیون خون استفاده می‌شد. با در دسترس قرار گرفتن rhEPO این روش جایگزین ترانسفوزیون خون شده است. در رابطه با دوز و روش تجویز دارو مطالعات مختلفی انجام شده است. در روش وریدی نیاز به دوزهای بالاتر دارو می‌باشد و در روش داخل پریتونئال اثر

۱*- نویسنده مسئول: استادیار گروه بیماریهای داخلی، فوق تخصص بیماریهای کلیه - یزد- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد
تلفن همراه ۰۹۱۳۱۵۱۱۱۸۰ - تلفن: ۰۳۵۱-۵۲۲٤۰۰۸
E-mail Rahimian MD@ yahoo.com
۲- متخصص بیماریهای داخلی
۳- دستیار بیماریهای داخلی
۲و۳ - دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد
تاریخ دریافت ۱۶ شهریور ۱۳۸۲ تاریخ پذیرش ۶ اسفند ۱۳۸۳

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

دارو بسیار کم است به طوری که برخی منابع از این روش به عنوان به هدر دادن دارو نام برده اند [۱].

روشی که بیشتر توصیه می‌شود استفاده از دارو به صورت زیر جلدی است. دوز معمول ۱۵۰-۵۰ iu-kg سه بار در هفته به صورت زیر جلدی می‌باشد [۲].

به دنبال استفاده از rhEPO و افزایش هموگلوبین بیماران، کیفیت زندگی بیماران بهبود قابل توجهی می‌یابد [۳]. با شروع همودیالیز به علت از دست دادن خون در هنگام دیالیز علایم آنمی بیشتر بروز خواهند کرد و بنابراین نیاز به اریتروپوئتز بیشتر می‌شود. معمولاً بعد از شروع همودیالیز درمان آنمی با اریتروپوییتین و گاهی آهن لازم می‌شود. ما علیرغم جستجویی که انجام دادیم مطالعه‌ای برای اثر بخشی rhEPO در بیماران کشور خودمان نیافتیم و با توجه به اینکه دوزهای درمانی ذکر شده در کتب برای کشورهای اروپایی می‌باشد انجام این مطالعه را ضروری دانستیم.

روش بررسی

این تحقیق از نوع کارآزمایی بالینی و به روش قبل و بعد از مداخله به صورت خود شاهد صورت گرفته است. روش نمونه گیری آسان و شامل ۶۰ نفر از بیماران همودیالیزی مبتلا به نارسایی مزمن کلیه بوده که به بخش دیالیز بیمارستان شهید رهنمون یزد مراجعه نموده‌اند.

میانگین سنی بیماران ۵۶/۷ سال بود (S.D = ۸/۱۰) با حداقل سن ۴۰ سال و حداکثر سن ۷۲ سال . ۴۳ نفر از بیماران (۷۱/۶٪) مرد و ۱۷ نفر (۲۸/۴٪) زن بودند . ۴۲ نفر از بیماران (۷۰٪) دیابتی و ۱۸ نفر (۳۰٪) غیر دیابتی بودند. در این نمونه‌گیری بیمارانی که دو بار اریتروپوییتین را دریافت نکرده بودند از مطالعه حذف شدند.

قبل از شروع rhEPO ،سطح فریتین سرم بیماران اندازه‌گیری شد و بیمارانی که سطح فریتین سرمی کمتر از ۱۰۰ ng/ml و درصد اشباع ترانسفرین کمتر از ۲۰٪ داشتند وارد مطالعه نشدند. قبل از شروع rhEPO (Eprex 2000 از کارخانه Cilag) با دوز 50U/kg زیر جلدی سه بار در هفته به مدت دو ماه دریافت کردند. به علت هزینه بالای دارو کمترین دوز پیشنهادی در کتب مرجع ا نتخاب شد.

در ضمن بروز چهار عارضه عمده rhEPO در بیماران ثبت شد (فشار خون ، حوادث ترومبوتیک ، تشنج و آلرژی) نتایج به دست آمده با آزمونهای آماری paired-t test و آنالیز واریانس مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت .

نتایج

در این تحقیق ۶۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند . میانگین هموگلوبین بیماران قبل از شروع rhEPO ، ۷/۶ g/dl بود . میانگین میزان هموگلوبین یک هفته پس از شروع rhEPO، ۷/۸ g/dl، یک ماه بعد ۸/۴۶g/dl و دو ماه بعد ۹/۰۸ g/dl بود (جدول ۱). که با آزمون paired t-test مقدار P=0.0001 به دست آمد و بنابراین نتایج کاملاً معنی‌دار است .

جدول ۱: میانگین تغییرات هموگلوبین در اثر مصرف rhEPO در جمعیت مورد مطالعه

زمان	تعداد	میانگین Hb	S.D
قبل از مصرف اریتروپویتین	۶۰	۷/۶۰	۰/۴۰۳
یک هفته پس از مصرف اریتروپویتین	۶۰	۷/۸۲	۰/۴۰۲
یک ماه پس از مصرف اریتروپویتین	۶۰	۸/۴۶	۰/۵۰۰
دو ماه پس از مصرف اریتروپویتین	۶۰	۹/۰۸	۰/۶۹۰

در گروه سنی ۵۹-۴۰ سال میانگین افزایش هموگلوبین ۲ ماه پس از rhEPO ،۱/۴۴ g/dl و در گروه سنی ۷۲-۶۰ سال ۱/۵۴g/dl بود که این تفاوت معنی‌دار نبود (جدول ۲) .

جدول ۲ : میانگین تغییرات هموگلوبین در اثرمصرف rhEPO بر حسب سن

سن	تعداد	میانگین میزان افزایش Hb پس از دو ماه مصرف rhEPO	S.D
۵۹-۴۰	۳۷	۱/۴۴	۰/۵۳۱
۷۲-۶۰	۲۳	۱/۵۴	۰/۵۱۴
جمع	۶۰	۱/۴۸	۰/۵۲۲

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

جدول ۳ : میانگین تغییرات هموگلوبین در اثرمصرف rhEPO بر حسب جنس

جنس	تعداد	میانگین میزان افزایش Hb پس از دو ماه مصرف rhEPO	S.D
مرد	۴۳	۱/۴۴	۰/۵۳۱
زن	۱۷	۱/۶۱	۰/۴۹۴
جمع	۶۰	۱/۴۸	۰/۵۲۳

pvalue = 0.264

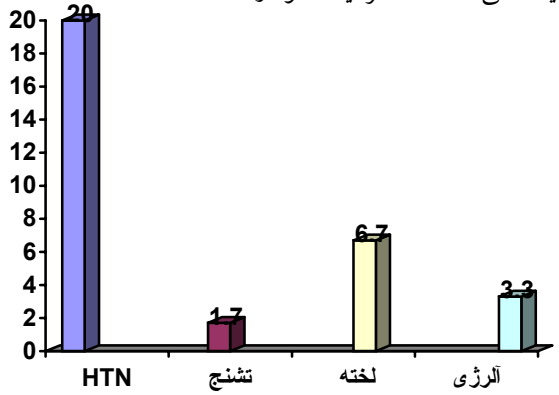
از طرفی تغییرات میزان هموگلوبین در بین دو گروه بیمار دیابتی و غیر دیابتی مقایسه شد. در بیماران غیر دیابتی میانگین افزایش هموگلوبین پس از دو ماه مصرف rhEPO، ۲/۱۸ g/dl و در دیابتی‌ها این میزان ۱/۸ g/dl بود که با توجه به جدول (۴) این تفاوت معنی‌دار می‌باشد (P = 0.0001).

جدول ٤ : میانگین تغییرات Hb در اثر مصرف rhEPO در بیماران دیابتی و غیردیابتی

دیابت	تعداد	میانگین میزان افزایش Hb پس از دو ماه مصرف rhEPO	S.D
۴۰-۵۹	۱۸	۲/۱۸	۰/۲۶۷
۶۰-۷۲	۴۲	۱/۱۸	۰/۲۲۹
جمع	۶۰	۱/۴۸	۰/۵۲۲

pvalue = 0.0001

در این مطالعه شایع‌ترین عارضه ناشی از مصرف rhEPO افزایش فشار خون بود که به صورت افزایش فشار خون دیاستولی به میزان ۱۰ mmHg یا بیشتر در طی مطالعه تعریف شد. این عارضه در ۱۲ بیمار (۲۰٪) مشاهده شد. در یک بیمار تشنج (۱/۷٪)، در ۴ بیمار لخته شدن فیستول (۶/۷٪) و در ۲ بیمار (۳/۳٪) آلرژی به صورت اریتم و خارش محل تزریق مشاهده شد. موردی از آنافیلاکسی مشاهده نگردید (نمودار ۱).



نمودار (۱):عوارض اریتروپویتین در بیماران مورد بررسی

بحث

rhEPO سبب افزایش هموگلوبین بیماران همودیالیزی مبتلا به نارسایی مزمن کلیه می‌گردد در مطالعات مختلف این اثر ثابت شده است اما در کشور ما چنین بررسی انجام نشده است.

در یک مطالعه بر روی ۸۳ بیمار rhEPO با دوز iu/kg ۱۵۰-۵۰ ، ۳ بار در هفته به مدت ۳ ماه سبب بهبودی آنمی در ۴۳ بیمار (۸۰٪) گردید [۴].

در مطالعه دیگری [۵،۶] استفاده از rhEPO با دوز iu/kg ۱۵۰- ۵۰، ۳ بار در هفته به صورت زیر جلدی سبب رسیدن هموگلوبین به حدود gr/dl ۱۱-۱۰ در مدت ۶-۴ هفته شد . نتیجه‌ای که از بیشتر مطالعات حاصل شده است حاکی از این است که rhEPO با دوز lu/kg ۱۵۰-۵۰ زیر جلدی ۳ بار در هفته سبب افزایش هموگلوبین به میزان gr/dl ۳-۲ در مدت ۸ هفته می‌گردد. در مطالعه‌ای که ما انجام دادیم میانگین هموگلوبین قبل از شروع درمان ۷/۶gr/dl بود بعد از یک هفته به gr/dl ۷/۸۲ ، بعد از یک‌ماه gr/dl ۸/۴۶ و بعد از دو ماه به gr/dl ۹/۰۸ رسید.

مطالعه Bunke نشان داد که پاسخ به درمان rhEPO در سن بالاتر کمتراست[۶] و بر عکس در مطالعه دیگری در آمریکا بیماران مسن نیاز کمتری به دارو داشتند[۷] ولی در مطالعه ما رابطه‌ای بین سن و پاسخ به دارو مشاهده نشد.

در مطالعه حاضر بیماران دیابتی پاسخ کمتری به دارو داشتند اما در برخی مطالعات دیگر پاسخ بیماران دیابتی به rhEPO بهتر از سایر بیماران گزارش شده است[۷].

مطالعه‌ای که در استرالیا بر روی ۶۰ بیمار انجام شده است ، پاسخ آنمی به اریتروپویتین در بیماران دچار نارسایی مزمن کلیه در افراد غیر دیابتی بیشتر از دیابتی‌ها بوده است (Hb ۱۱/۵±۱/۲ در دیابتی‌ها در برابر Hb ۱۲/۱±۱/۲ در غیر دیابتی‌ها) که البته تفاوت معنی‌داری نبوده است و علت آن را به بالاتر بودن CRP و احتمال عفونتهای بیشتر در دیابتی‌ها مربوط دانسته‌اند[۸].

مطالعه‌ای که در ژاپن انجام شده است نیم ساعت بعد از تزریق یک دوز اریتروپویتین زیر جلدی در بیماران دیالیزی میانگین فشار خون از mmHg ۱۰۳±۵ به mmHg ۱۰۵±۶ رسیده است[۹].

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

در یک مطالعه ۱۵٪ بیمارانی که rhEPO می گرفتند دچار افزایش فشار خون شدند [۱۰] این عارضه در ۲۰٪ بیماران ما مشاهده شد. در یک مطالعه گسترده در آمریکا بر روی ۲۰۲۳ بیمار تحت درمان با rhEPO در ۵۹ نفر (۳٪) تشنج مشاهده شد[۱۱] و بیشتر موارد تشنج در ۳ ماه اول درمان دیده شد. در مطالعه ما این عارضه در ۱/۷٪ بیماران مشاهده گردید. در مطالعه Bunke حوادث ترومبوتیک در ۷٪ بیماران گزارش شده است [۶] ولی در مطالعه ما أین عارضه به صورت بروز ترومبوز فیستول شریانی وریدی در ۶/۷٪ بیماران دیده شد. در برخی
مطالعات ۵٪ بیماران به دنبال مصرف دارو دچار عوارض آلرژیک شدند [۴] که این عارضه به صورت اریتم و خارش محل تزریق در ۳/۳٪ بیماران ما مشاهده و در هیچ مورد از بیماران اگزما دیده نشد.

نتیجه گیری

در این مطالعه rhEPO سبب افزایش میزان هموگلوبین بیماران گردید. این افزایش با سن و جنس رابطه معنی‌داری نداشت ولی در بیماران دیابتی به شکل معنی‌داری کمتر از غیر دیابتی‌ها بود. چهار عارضه عمده مشاهده شده در بیماران عبارت بودند از: فشار خون، ترومبوز در محل فیستول شریانی وریدی، تشنج و آلرژی .

References

1- krantz SB: ***Erythropoietin. Blood,*** 1991; 7: 419-434.

2- Erslev AJ: ***Erythropoietin. N Engl*** J Med, 1999; 324: 1339-1344.

3- Revicki DA, Drown RE, Feeny DH, et al: ***Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients.*** Am J kindly Dis, 1995; 25: 584-554. .

4- Muirhead N, Bargamn J,Burgess E, et al : ***Evidence-based recommendation for the clinical use of recombinant human erythropoietin.*** Am J Kidney Dis, 1995; 26: 561-569.

5- Kaufman Js: ***Subcutanous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodylisis.*** N Engl J Med, 1998; 339: 578.

6- Bunke M: ***Infrequent dosing of subcutaneous erythropoietin for treatment of anemia in patients on CAPD.***Adv peril Dial, 1993; 9: 331-5.

7- Reddan DN, et al: ***Regional Variability in anemia Management and hemoglobin in the U.S.***Nephrol Dial transplant, 2003;Jan, 18(1): 147-52.

8- Biesenbach G, Schmekal B, Eichbauer - Sturm G , Jank O. ***Erythropoietin requirement in patient with type II diabetes mellitus on maintenanco hemodialiysis therapy*** wien klin wochen schr ,2004 Dec 30 ; 116(24):844-8

9- Miyashita K, Toyo A, Kimura K , Goto A, Omata M, Nishiyama K, Fujita. ***Blood pressure response to erythropoietin inyection in hemodialysis and predialysis patient*** Hypertension Res. 2004 Feb ; 27 (2) :79-84

10- Raine: ***Effects of erythropoietin on blood pressure.*** Am J Kidney Dis, 1991:18(supp 1): 76.

11- Johnson WJ, Mc Carthy jt: ***Effects of recombinant human erythropoietin on cerebral blood flow.*** Kdney int 1990;38:919.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]