



УКРАЇНА

(19) UA (11) 35765 (13) A

(51) 6 A61K38/01

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РАННЬОЇ АНЕМІЇ У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ

(21) 98063043

(22) 12.06.1998

(24) 16.04.2001

(33) UA

(46) 16.04.2001, Бюл. № 3, 2001 р.

(72) Пясецька Наталія Михайлівна

(73) Пясецька Наталія Михайлівна

(57) Спосіб лікування ранньої анемії у недоношених дітей, який включає призначення вітамінів А, Е, С, групи В, фолієвої кислоти, мікроелементів, препаратів заліза, який **відрізняється** тим, що додатково призначають рекомбінантний людський еритропоетин, переважно, препарат Епрекс (Eprex, alfa-epoetin) у дозі 100-200 од/кг/доб, підшкірно, 3-5 разів на тиждень протягом 3-5 тижнів.

Винахід належить до галузі медицини, а саме, до неонатології та педіатрії.

Відомим є спосіб лікування ранньої анемії у недоношених дітей з використанням еритроцитарної маси (Берман Р.Е., Воган В.К. Анемии: Педиатрия. - Пер. с англ. - Т. 8. - М.: Медицина, 1989. - С. 18-28).

Він здійснюється шляхом переливання однокрупної еритроцитарної маси в кількості 10-15 мл/кг маси тіла дитини одноразово чи 2-3 рази залежно від вираженості анемії та тяжкості стану.

Недоліком цього способу є:

- короточасний ефект у зв'язку з наступним гемолізом еритроцитів, які інфузуються, що призводить до рецидиву анемії;

- застосування, як правило, 2-3 невеликих за об'ємом трансфузій від різних донорів підвищує ризик переносу інфекцій (ВІЛ, гепатит, цитомегалія тощо) чи сенсibiлізації організму;

- імунодепресивний вплив;

- пригнічення власного еритропоезу;

- можлива перегрузка залізом;

- порушення водно-електролітного балансу.

Відомий спосіб лікування ранньої анемії у недоношених дітей з використанням вітамінів А, Е, С, В6, В12, фолієвої кислоти, мікроелементів (цинк, мідь тощо), препаратів заліза (Хазанов А.И. Недоношенные дети. - Л.: Медицина, 1987).

Однак цей спосіб лікування не попереджує розвиток анемії у недоношених дітей, особливо з масою тіла при народженні 1500 г і менше, що призводить до частого використання трансфузій еритроцитарної маси.

Задачею поставленого винаходу є підвищення ефективності лікування ранньої анемії шляхом впливу на еритропоез недоношеної дитини, що дозволить відмовитися від планових трансфузій крові та її компонентів (еритроцитарної маси).

Задача досягається шляхом призначення рекомбінантного людського еритропоетину - очищеного глікопротеїнового гормону, препарату Епрекс (Eprex, epoetin  $\alpha$  - 2000 од/мл) у дозі 100-200 од/кг/доб п'ять разів на тиждень (тобто, 500-1000 од/кг/тиж протягом 3-5 тижнів).

Рекомбінантний еритропоетин (р-ЕП) одержано за допомогою методів генної інженерії. Препарат має структуру і функції аналогічні ендogenous гормону, який контролює і регулює диференціювання клітин еритроїдного ряду.

Спосіб застосували таким чином: недоношеним дітям гестаційного віку 27-32 тиж., масою тіла 800-1600 г уводився р-ЕП (Епрекс) підшкірно, у віці 20-25 днів життя (під час зниження концентрації гемоглобіну (Hb) нижче 120 г/л; кількості еритроцитів (RBC) нижче  $3,0 \times 10^{12}$ /л; ретикулоцитів менше 10%). Конкретна доза і тривалість введення залежали від тяжкості супроводжуючої патології (інфекція, некротичний ентероколіт, крововилив, внутрішньоутробна і постнатальна гіпотрофія), зниження гематологічних показників, ретикулоцитарної реакції. Еритропоетинотерапія потребує призначення фолієвої кислоти (1 мг/кг/доб), вітаміну Е (10-15 мг/кг/доб) і препаратів заліза (3-5 мг/кг/доб). Це пояснюється тим, що дефіцит фолієвої кислоти, характерний для недоношених дітей, може провокувати резистентність до застосування р-ЕП, а призначення препаратів заліза попереджує розвиток залізодефіцитного стану при підсиленому еритропоезі.

Найбільш високі дози р-ЕП (200 од/кг/доб - 3-5 разів на тиждень) призначали дітям із тяжкою внутрішньоутробною чи постнатальною інфекцією, а також дітям з низькою (поганою) ретикулоцитарною реакцією на низькі дози препарату.

Ілюстрацією конкретного застосування способу може служити таке спостереження:

1. Історія хвороби № 82/218 хлопчика Подолянець, який народився 26.03.96 р в терміні 29-30 тиж. гестації з вагою 1200 г, ріст 38 см.

Анамнез матері: вагітність 1, пологи 1 (нефропатія, прееклампсія кесарський розтин). Стан дитини після народження важкий, штучна вентиляція легень протягом 16 діб. У віці 39 днів дитина поступила у відділення інтенсивного виходжування недоношених дітей УКСДЛ "ОХМАТДИТ". Клінічний діагноз: Постгіпоксична енцефалопатія синдром пригнічення, ранній відновлювальний період. Реконвалесцент вродженої пневмонії. Постнатальна гіпотрофія. Анемія 1-го ступеню змішаного генезу. Недоношеність III-ступеню. Об'єктивно: стан дитини середньої важкості, зберігається загальна в'ялість. Смокче слабко, вигодовується через зонд, погано додає у вазі (за 1-й місяць добавка 40,0 г). Шкірні покрови і видимі слизові бліді. З боку серця - тони приглушені, пульс прискорений до 150-154 уд за хв., м'який систолічний шум. Аналіз крові: Нв=100 г/л; RBC  $2,9 \times 10^{12}$ /л; Ht=27%; ретикулоцити - 8%. Терапія: р-ЕП (Епрекс) вводився п'ять разів на тиждень у дозі 100 од/кг/доб (4 тижні, тобто 20 доз) із 07.05. по 01.06.96 р (з 41 по 65-й день життя) плюс препарат заліза (Numed - полівітаміни з залізом) - 3 мг/кг/доб плюс фолієва кислота - 1 мг/кг/доб.

На фоні терапії, яка проводилася, відмічалася стабілізація, а потім поступове збільшення концентрації Нв, Ht, кількості RBC, відмічався виражений ретикулоцитоз (до 40%). У віці 2 місяців: вага дитини 2110 г (прибавка за 2-й місяць - 870,0 г), стан задовільний, дитина добре смоче, активна. Аналізи крові: Нв=108 г/л; RBC  $3,2 \times 10^{12}$ /л; Ht=31%; ретикулоцити - 25%. У віці 3 місяців: вага - 3100 г (прибавка 990,0 г), Нв=108 г/л; RBC= $3,7 \times 10^{12}$ /л; Ht=34%.

2. Історія хвороби № 221 дитини Олексієнко (д), яка народилася 28.08.97 р. в термін 27 тижнів

з масою тіла 700,0 г, зростом 35 см. Анамнез матері: 35 років, вагітність 4-а, пологи 2-і (2 мед. аборти, на обліку не стояла). Дитина поступила у відділення інтенсивного виходжування недоношених дітей № 1 УКСДЛ "ОХМАТДИТ" у віці 11 діб життя з вагою 620,0 г. Клінічний діагноз: Двосторонній внутрішньошлунковий крововилив III-го ступеню, постеморагічна вентрикулоділяція I-го ступеню, синдром пригнічення. СДР, ателектатична пневмонія, ДН-I ступеня; відкритий артеріальний протік, Но; недоношеність IV ступеню. У віці 28 днів аналіз крові: Нв=120 г/л; RBC= $3,4 \times 10^{12}$ /л; Ht=32%; ретикулоцити - 7%.

Терапія: Епрекс (р-ЕП) - 200 од/кг/доб п'ять разів на тиждень (з 26.09. по 22.10.97р) плюс фолієва кислота (1 мг/кг/доб) плюс препарати заліза (Актиферрин - 3 мг/кг/доб) плюс вітамінотерапія (А, Е, С). На фоні терапії, яка проводилася, відмічалася стабільність гематологічних показників (Нв=104-98 г/л; RBC= $3,2-3,5 \times 10^{12}$ /л; Ht=31-33%; ретикулоцити - 38-20%) до 4-х місяців спостереження. Показань для замісної терапії еритроцитарною масою не було. Динаміка зміни кількості еритроцитів і ретикулоцитів засвідчувала про стимуляцію еритропоезу під дією р-ЕП.

Експериментально-клінічна апробація способу проводилася на кафедрі неонатології КМАПО (клінічна база - неонатологічний центр УДСЛ "ОХМАТДИТ"). Препарат Епрекс (р-ЕП) отримали 85 недоношених дітей, з яких 50 дітей отримували препарат із профілактичною метою для попередження розвитку анемії та 35 дітей - з лікувальною метою. Контрольну групу склали 36 недоношених дітей гестаційного віку 27-32 тижнів, масою тіла під час народження менше 1500 г, які отримували загальноприйнятту терапію (вітаміни А, Е, С, В6, фолієву кислоту) для профілактики й лікування ранньої анемії недоношених. Порівняльна характеристика обстежених дітей подана в таблиці.

Таблиця

Характеристика обстежених дітей

Параметри	Стандартна терапія		Р-ЕП - терапія	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Нв (г/л)	124,9±28,7	86,7±17,7	100,4±18,5	100,2±12,8
RBC( $\times 10^{12}$ /л)	3,4±0,3	2,5±0,93	3,1±0,9	3,4±0,87
Ht (%)	34,8±5,2	23,9±7,1	26,5±3,8	30,0±4,7
Ретикулоцити (%)	5,2±0	9,5±2,78	6,6±3,2	29,0±12,3
Потреба в гемо трансфузії: одноразово повторно		83,3% 25,0%		14,3%

Таким чином, запропонований спосіб лікування анемії у недоношених дітей, впливаючи на систему еритрона, сприяє стабілізації показників червоної крові, що пом'якшує протікання анемії та дозволяє значною мірою відмовитися від трансфузії еритроцитарної маси.

Висновки:

1. Призначена доза р-ЕП залежить від гестаційного віку, супроводжувачої патології, відповідної реакції організму.

2. Еритропоетин необхідно призначати в комбінації з фолієвою кислотою, препаратами заліза і вітамінами.

3. Під час проведення досліджень не відмічено побічних ефектів і ускладнень.

4. Особливе клінічне значення має профілактична спрямованість курсу еритропоетинотерапії.

---

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

---

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2001 р. Формат 60х84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

---

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22

---