

Wpływ stosowania darbepoetyny α na zmiany ciśnienia tętniczego, funkcję nerek i jakość życia u chorych z niedokrwistością i przewlekłą chorobą nerek niedializowanych

Effect of once-weekly subcutaneous darbepoetin administration on blood pressure, kidney function and quality of live in anemic predialysis patients with chronic kidney disease

Summary

Background In this study we presented the results of anemia treatment with darbepoetin alfa in 18 patients with chronic kidney disease (3–5 stage of CKD) in predialysis period and its influence on blood pressure, quality of live and the rate of progression of chronic kidney disease.

Results After 10 weeks of darbepoetin alfa administration at the dose of 10 $\mu\text{g}/\text{week}$, hemoglobin serum level had increased over 11 g/dl in 15 patients. In the 3 patients serum hemoglobin level during the darbepoetin α treatment did not increased, in 4 out of 15 patients after 10 weeks of darbepoetin α treatment at the dose of 10 $\mu\text{g}/\text{week}$ and in 7 after 15 weeks of the treatment at the dose of 7.5 $\mu\text{g}/\text{weeks}$ hemoglobin serum level had increased over 13 g/dl. After 2 months without darbepoetin alfa treatment hemoglobin serum level had decreased but still maintain the target level of 11 g/dl. Darbepoetin alfa was well tolerated.

Conclusions Darbepoietin treatment did not change the blood pressure, significantly improved the quality of live but did not slow the progression of chronic kidney disease.

key words: anemia, darbepoetin α , chronic kidney disease, hypertension, quality of life

Arterial Hypertension 2007, vol. 11, no 2, pages 123–129.

Wstęp

Niedostateczne wydzielanie erytropoetyny przez nerki stanowi najistotniejszy czynnik odpowiedzialny za wystąpienie niedokrwistości u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Niedokrwistość u chorych z przewlekłą chorobą nerek rozwija się wówczas, gdy wartość przesączania kłębuszkowego zmniejsza się poniżej 30 ml/min, co — zgodnie z klasyfikacją *The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality* (NKF-DOQI) — stanowi 3., 4. lub 5. stadium przewlekłej choroby nerek [1].

Wprowadzenie w latach 80. XX wieku preparatów ludzkiej rekombinowanej erytropoetyny (rHuEPO) było przełomem w leczeniu niedokrwistości u chorych z przewlekłą chorobą nerek. W porównaniu z rHuEPO, cząsteczka darbepoetyny posiada 2 dodatkowe łańcuchy węglowodanowe, które umożliwiają dołączenie 5 dodatkowych reszt kwasu sjałowego. Powyższa zmiana struktury zapewnia wydłużenie czasu półtrwania leku i powoduje, iż darbepoetynę można podawać w dłuższych odstępach czasu niż rHuEPO, uzyskując ten sam efekt terapeutyczny. W brytyjskich, wielośrodkowych badaniach klinicznych, kierowanych przez McDougalla, potwierdzono skuteczność stosowania darbepoetyny w leczeniu niedokrwistości u chorych z przewlekłą chorobą nerek [2]. Uznano, iż początkowa dawka darbepoetyny 0,45–0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$, podawana raz w tygo-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Tykarski
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel.: (061) 854–91–82, faks: (061) 854–90–86
e-mail: tykarski@o2.pl

 Copyright © 2007 Via Medica, ISSN 1428–5851

dniu podskórnie bądź dożylnie, zapewnia utrzymanie docelowej wartości hemoglobiny u 60–80% chorych leczonych nerkozastępczo [2]. Locatelli i wsp. [3], porównując stosowanie rHuEPO i darbepoetyny α u dializowanych chorych, wykazali, że ze względu na długi okres półtrwania darbepoetyny po podaniu podskórnym pojedynczą dawkę można podawać w dłuższych odstępach czasu, osiągając analogiczny efekt terapeutyczny, dzięki czemu koszty leczenia ulegają istotnej redukcji. Skuteczność stosowanej darbepoetyny w leczeniu niedokrwistości u chorych niedializowanych stwierdzili Ling i wsp. [4] i inni [5–7]. Autorzy ci podkreślają, iż darbepoetyna jest bezpiecznym, efektywnym lekiem w leczeniu niedokrwistości u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Co więcej, stosowanie darbepoetyny raz w miesiącu jest bezpieczniejsze i bardziej komfortowe dla chorego, zapewnia bowiem ten sam efekt terapeutyczny, jak podawanie leku raz w tygodniu lub raz w ciągu dwóch tygodni, zmniejszając dodatkowo koszty leczenia. W Polsce brak dotychczas większego doświadczenia w stosowaniu darbepoetyny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Stosowanie darbepoetyny wiąże się jednak z występowaniem niekorzystnych działań niepożądanych, do których należy wzrost ciśnienia tętniczego oraz pogorszenie funkcji nerek [2]. Istnieje jednak wiele doniesień, które dowodzą, iż przy starannym monitorowaniu i skutecznym leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz powolnym osiąganiu docelowego stężenia hemoglobiny, leczenie darbepoetyną nie przyspiesza naturalnego postępu choroby [8, 9].

Celem przedstawianej pracy była ocena skuteczności ambulatoryjnego stosowania darbepoetyny α w formie podskórnej u niedializowanych chorych w 3.–5. stadium przewlekłej choroby nerek. Dodatkowo próbowano odpowiedzieć, czy wyrównanie niedokrwistości wywiera wpływ na zmiany ciśnienia tętniczego, funkcję nerek i jakość życia chorych.

Material i metody

Do leczenia niedokrwistości darbepoetyną α zakwalifikowano 18 chorych w 3.–5. stadium przewlekłej choroby nerek (12 kobiet i 6 mężczyzn). U 7 chorych przyczyną przewlekłej choroby nerek było przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek, u 5 — nefropatia cukrzycowa, u 3 — przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek, u 2 — nefropatia nadciśnieniowa, u 1 chorego — zwyrodnienie wielotorbielawate nerek. Charakterystykę chorych — kobiet i mężczyzn przedstawiono w tabeli I. Przed rozpoczęciem leczenia oznaczano standardowymi metodami laboratoryjnymi stężenie w surowicy kreatyniny, ob-

Tabela I. Dane kliniczne chorych (mężczyzn i kobiet) z przewlekłą chorobą nerek i z niedokrwistością leczonych darbepoetyną

Table I. Characteristics of chronic kidney disease males and females in anemia treatment with darbepoetin

n = 18	Kobiety (n = 12)	Mężczyźni (n = 6)
Wiek (lata) \pm SD	65,3 \pm 17,3	54,7 \pm 26,6
Stężenie kreatyniny [mg/dl] \pm SD	3,1 \pm 1,3	3,4 \pm 1,5
Klirens kreatyniny [ml/min] \pm SD	26,3 \pm 9,1	23,7 \pm 6,5
Stężenie żelaza [μ g/ml] \pm SD	63,9 \pm 36,3	57,5 \pm 37,9
Stężenie ferrytyny [ng/ml] \pm SD	271,3 \pm 185,4	156,3 \pm 89,5
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg] \pm SD	132,13 \pm 23,4	134,5 \pm 18,6
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg] \pm SD	81,2 \pm 12,1	82,4 \pm 9,4
Samopoczucie \pm SD	1,5 \pm 0,2	1,8 \pm 0,4
Stężenie hemoglobiny [g/dl] \pm SD	9,3 \pm 1,2	10,3 \pm 0,6
Hematokryt (%) \pm SD	29,1 \pm 2,9	29,7 \pm 2,5
Liczba erytrocytów (T/l) \pm SD	3,2 \pm 0,3	3,4 \pm 0,6

liczano klirens kreatyniny metodą Cockcrofta-Gaulta [10], a także oceniano: stężenie w surowicy żelaza i ferrytyny oraz hemoglobiny, liczbę erytrocytów, wartość hematokrytu. Raz w miesiącu w trakcie leczenia oraz bezpośrednio po jego zakończeniu oceniano ponownie stężenie hemoglobiny, wartość hematokrytu, liczbę erytrocytów. Stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny ustalano po zakończeniu leczenia, czyli po 15 tygodniach. Ciśnienie tętnicze mierzono przed rozpoczęciem leczenia darbepoetyną, po 5, 10 i 15 tygodniach. Ponadto każdemu choremu zakładano dzienniczek, w którym notował wartości ciśnienia tętniczego, mierzonego rano i wieczorem przez cały okres obserwacji. W przygotowanej przez autorów niniejszego artykułu ankiecie chorzy subiektywnie oceniali swoje samopoczucie w skali 1 (złe) – 5 (bardzo dobre) przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu.

Kryterium rozpoczęcia leczenia darbepoetyną α stanowiło stężenie hemoglobiny niższe od 11g/dl u kobiet w okresie przedmenopauzalnym i niższe od 12 g/dl u mężczyzn i u kobiet w okresie menopauzy, przy zalecanym wyrównaniu gospodarki żelazowej. Do leczenia nie kwalifikowano chorych z hemolityczną i megaloblastyczną postacią niedokrwistości, nadciśnieniem tętniczym ($>$ 140/90 mm Hg) opornym na leczenie, zaawansowaną nadczynnością przytarczyc i oczekujących na przeszczep nerki.

Darbepoetynę podawano podskórnie ampułkostrzykawką początkowo w dawce 10 μg raz na tydzień przez 10 tygodni, a następnie dawkę zmniejszono do 7,5 μg /tydzień, podając 15 μg raz na dwa tygodnie przez okres kolejnych 5 tygodni.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej. Dla sprawdzenia normalności rozkładu zmiennych zastosowano test Shapiro-Wilka. Wartości średnie i odchylenie standardowe obliczano testem *t*-Studenta. Dla porównania danych zastosowano test *t* dla prób zależnych. Dla wszystkich testów przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.

Wyniki

Docelowe stężenie hemoglobiny powyżej 11g/dl u kobiet i powyżej 12 g/dl u mężczyzn uzyskano po 15 miesiącach stosowania darbepoetyny u 15 spośród 18 chorych (83% ogółu leczonych). Jak przedstawiono w tabeli II, u 9 kobiet, które odpowiedziały na leczenie darbepoetyną, średnie stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu i liczba erytrocytów zwiększyły się nieznacznie po 5 tygodniach od rozpoczęcia terapii, natomiast po 10 i 15 tygodniach odnotowano istotny wzrost wartości, uzyskując docelowe wyrównanie niedokrwistości ze średnim stężeniem hemoglobiny $12,2 \pm 2,0$ g/dl i wartością hematokrytu $36,0 \pm 5,7\%$. Zmiany ocenianych parametrów u 6 mężczyzn leczonych darbepoetyną przedstawiono w tabeli III.

Stężenie hemoglobiny powyżej 13 g/dl uzyskano u 4 chorych (2 kobiet i 2 mężczyzn) po 10 tygodniach leczenia darbepoetyną, a u 7 chorych (4 kobiet,

3 mężczyzn) — po 15 tygodniach leczenia. Niepowodzenie terapii zaobserwowano jedynie u 3 kobiet (tab. IV). Po zakończeniu 15-tygodniowego leczenia darbepoetyną u 4 chorych (3 kobiet i 1 mężczyzny) narastające objawy toksemii mocznicowej stanowiły wskazanie do rozpoczęcia dializoterapii w okresie następnych 2 miesięcy. U pozostałych 14 chorych (9 kobiet, 5 mężczyzn) osiągnięte wyrównanie niedokrwistości umożliwiło przerwanie podawania darbepoetyny, dla oceny czasu utrzymywania się efektu leczenia w okresie 2 miesięcy. Wyniki przedstawiono w tabeli V.

Mimo istotnego obniżenia średnich wartości hemoglobiny, hematokrytu i liczby erytrocytów, zaledwie u 4 chorych (2 kobiet i 2 mężczyzn) stężenie hemoglobiny zmniejszyło się poniżej 11 g/dl, podczas gdy średnie stężenie hemoglobiny w całej podgrupie wynosiło $11,8 \pm 1,3$ g/dl. W trakcie obserwacji u żadnego spośród 18 chorych leczonych darbepoetyną nie wystąpiły działania niepożądane. Ciśnienie tętnicze, podane jako średnia z pomiarów dokonanych przez chorego i podczas wizyt kontrolnych przed, po 5, 10 i 15 tygodniach leczenia, przy niezmiennym leczeniu hipotensyjnym, nie zmieniło się istotnie w trakcie obserwacji. Natomiast średnie stężenie kreatyniny w surowicy nieistotnie statystycznie wzrosło z wartości 3,1 mg% do 3,4 mg%, a średnie wartości klirensu kreatyniny nieistotnie statystycznie zmniejszyły się po zakończeniu leczenia w porównaniu z okresem wyjściowym i wynosiły odpowiednio 23,7 ml/min i 26,2 ml/min. W ocenie subiektywnej nastąpiła istotna poprawa jakości życia. Chorzy podawali, iż czują się lepiej, są zdolni do wykonania większych wysiłków fizycznych, mają

Tabela II. Wyniki parametrów hematologicznych i wybranych danych klinicznych u 9 kobiet z przewlekłą chorobą nerek przed, w czasie i po zakończeniu leczenia darbepoetyną

Table II. Hematological results and some clinical data in 9 chronic kidney disease females before, during and after darbepoetin treatment

n = 9	Przed leczeniem	Po 5 tyg. leczenia	Po 10 tyg. leczenia	Po 15 tyg. leczenia
Stężenie hemoglobiny [g/dl] \pm SD	9,6 \pm 1,1	10,0 \pm 2,2	11,7 \pm 1,5*	12,2 \pm 2,0*
Hematokryt (%) \pm SD	29,3 \pm 2,7	31,7 \pm 4,4	35,5 \pm 4,8*	36,0 \pm 5,7*
Liczba erytrocytów (T/l) \pm SD	3,3 \pm 0,4	3,4 \pm 0,5	3,9 \pm 0,7*	4,0 \pm 0,6*
Stężenie kreatyniny [mg/dl] \pm SD	2,5 \pm 0,5	2,8 \pm 1,0	2,9 \pm 1,1	2,9 \pm 0,9
Klirens kreatyniny [ml/min] \pm SD	26,5 \pm 7,8	—	—	26,2 \pm 13,5
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg] \pm SD	132,13 \pm 23,4	133,2 \pm 20,5	134,2 \pm 24,2	133,2 \pm 25,6
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg] \pm SD	83,4 \pm 15,6	83,6 \pm 11,2	82,8 \pm 10,9	84,2 \pm 12,7
Samopoczucie \pm SD	1,5 \pm 0,1	—	—	4,7 \pm 0,8*

* $p < 0,05$

Tabela III. Wyniki parametrów hematologicznych i wybranych danych klinicznych u 6 mężczyzn z przewlekłą chorobą nerek przed, w czasie i po zakończeniu leczenia darbepoetyną**Table III.** Hematological results and some clinical data in 6 chronic kidney disease males before, during and after darbepoetin treatment

n = 9	Przed leczeniem	Po 5 tyg. leczenia	Po 10 tyg. leczenia	Po 15 tyg. leczenia
Stężenie hemoglobiny [g/dl] ± SD	10,3 ± 0,6	11,0 ± 1,0	12,6 ± 1,5*	12,7 ± 1,5*
Hematokryt (%) ± SD	29,7 ± 2,5	33,5 ± 4,2	38,3 ± 5,3*	38,2 ± 4,8*
Liczba erytrocytów (T/l) ± SD	3,4 ± 0,6	3,4 ± 0,8	4,3 ± 1,0*	4,2 ± 0,76*
Stężenie kreatyniny [mg/dl] ± SD	3,3 ± 1,5	2,4 ± 0,7	2,4 ± 0,6	2,7 ± 0,8
Klirens kreatyniny [ml/min] ± SD	23,7 ± 6,5	—	—	21,6 ± 6,4
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg] ± SD	134,5 ± 18,6	133,7 ± 20,3	134,6 ± 19,6	133,5 ± 23,4
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg] ± SD	82,4 ± 9,4	83,5 ± 10,5	83,9 ± 11,2	84,1 ± 10,6
Samopoczucie ± SD	1,8 ± 1,3	—	—	4,6 ± 0,8*

*p < 0,003

Tabela IV. Parametry hematologiczne i wybrane dane kliniczne u 3 chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których nie osiągnięto docelowego stężenia hemoglobiny (< 10 g/dl)**Table IV.** Hematologic results and some clinical data in 3 chronic kidney disease patient in which target hemoglobin level was not achieved (Hb < 10 g/dl)

n = 9	Przed leczeniem	Po 5 tyg. leczenia	Po 10 tyg. leczenia	Po 15 tyg. leczenia
Stężenie hemoglobiny [g/dl] ± SD	8,9 ± 0,8	8,8 ± 1,1	9,9 ± 1,1	8,9 ± 0,9
Hematokryt (%) ± SD	27,0 ± 3,7	26,9 ± 3,9	29,4 ± 3,5	27,0 ± 3,1
Liczba erytrocytów (T/l) ± SD	3,1 ± 0,6	3,1 ± 0,6	3,4 ± 0,3	3,1 ± 0,4
Stężenie kreatyniny [mg/dl] ± SD	3,1 ± 1,4	3,9 ± 1,9	5,1 ± 3,6	5,3 ± 3,7
Klirens kreatyniny [ml/min] ± SD	20,1 ± 10,5	—	—	16,9 ± 10,1
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg] ± SD	134,6 ± 18,9	135,3 ± 21,3	135,4 ± 20,3	136,8 ± 24,5
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg] ± SD	84,3 ± 12,3	84,8 ± 13,2	85,1 ± 11,4	83,6 ± SD
Samopoczucie ± SD	1,5 ± 1,1	—	—	4,5 ± 0,6*

*p < 0,05

lepsze łaknienie, lepiej śpią. Wszyscy chorzy deklaruwali znaczną subiektywną poprawę poczucia, wyrażającą się w 5-punktowej skali zwiększeniem od 1,4 punktu przed leczeniem do 4,7 punktu po 15 tygodniach leczenia (tab. II).

Dyskusja

Uzyskane wyniki wykazały, iż po 15 tygodniach leczenia niedokrwistości darbepoetyną α u 15 chorych (83%) wystąpił istotny wzrost stężenia hemoglobiny oraz wzrost wartości hematokrytu i liczby erytrocytów, w części przypadków nawet przekracza-

jący zalecane wartości docelowe. Efekt terapeutyczny zastosowanej dawki darbepoetyny po 5 tygodniach leczenia był średnio mniejszy niż zalecany, który zakłada wzrost stężenia hemoglobiny o 1–2 g/dl w ciągu miesiąca [11, 12].

Na podkreślenie zasługuje fakt, że u 4 chorych po 10 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny osiągnęło wartość 13 g/dl, która utrzymywała się mimo zmniejszenia dawki i wydłużenia odstępu podawania leku w kolejnych 5 tygodniach. U 7 chorych podobny efekt terapeutyczny obserwowano po 15 tygodniach leczenia. Dane te sugerują, aby w stadium 3.–5. przewlekłej choroby nerek zachować ostrożność terapeutyczną i nie zwiększać dawki darbepoetyny

Tabela V. Parametry hematologiczne i wybrane dane kliniczne u 14 chorych z przewlekłą chorobą nerek 2 miesiące po zakończeniu leczenia darbepoetyną**Table V.** Hematologic results and some clinical data in 14 chronic kidney disease patients after 2 months of the end of darbepoetin treatment

n = 9	Po 15 tyg. leczenia	Po 2 miesiącach od zakończenia leczenia
Stężenie hemoglobiny [g/dl] \pm SD	13,0 \pm 1,2	11,8 \pm 1,3*
Hematokryt (%) \pm SD	38,2 \pm 4,2	35,4 \pm 3,7*
Liczba erytrocytów (T/l) \pm SD	4,2 \pm 0,5	3,8 \pm 0,5*
Stężenie kreatyniny [ml/min] \pm SD	3,2 \pm 1,4	3,3 \pm 1,6
Klirens kreatyniny [ml/min] \pm SD	25,3 \pm 6,0	23,5 \pm 6,5
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg] \pm SD	133,3 \pm 25,1	134,7 \pm 20,3
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg] \pm SD	83,8 \pm 13,1	84,2 \pm 10,2
Samopoczucie \pm SD	4,7 \pm 1,4	4,0 \pm 1,6

*p < 0,04

w pierwszym miesiącu, mimo że zalecany wzrost stężenia hemoglobiny nie został osiągnięty. Jedynie u 3 kobiet nie obserwowano poprawy parametrów hematologicznych. W 2 przypadkach przyczyny należało dopatrywać w nasileniu niedoboru żelaza po rozpoczęciu stosowania darbepoetyny. U 1 chorej brak odpowiedzi na leczenie darbepoetyną uwarunkowany był prawdopodobnie nasiloną toksemią mocznicową. Spostrzeżenie to potwierdza sugestie tych autorów, którzy zalecają, aby wyrównanie i leczenie niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek rozpoczynać w możliwie wczesnych stadiach choroby [11, 12].

Do najistotniejszych działań niepożądanych, występujących w przebiegu leczenia środkami stymulującymi erytropoezę, należy nadciśnienie tętnicze [13]. Jak podają dane z piśmiennictwa nadciśnienie tętnicze może ujawniać się u 7–20% chorych leczonych darbepoetyną [13, 14]. Występowanie nadciśnienia tętniczego jako powikłania leczenia darbepoetyną opisywano u chorych hemodializowanych, u których stosowano dwu- i trzykrotnie większe dawki leku w porównaniu z dawkami stosowanymi u chorych w okresie przeddializacyjnym. Uważa się, że pojawienie się nadciśnienia tętniczego lub pogorszenie przebiegu już istniejącego w następstwie terapii czynnikami stymulującymi erytropoezę wynika ze wzrostu reaktywności naczyń spotęgowanego zmianami hemodynamicznymi, wywołanymi wzrostem masy krwinek czerwonych i wzrostem lepkości krwi. Miy-

ashita i wsp. [15] wykazali, że jednorazowe podanie erytropoetyny powoduje wzrost ciśnienia tętniczego wskutek wzrostu stężenia endoteliny-1. Obserwowany efekt naczynioskurczowy bardziej nasilał się jednak u chorych hemodializowanych, u których ciśnienie tętnicze wzrosło o ponad 10 mm Hg w 25% przypadków, podczas gdy u chorych w okresie przeddializacyjnym tylko w 5,5% przypadków. Autorzy podkreślają trudności zróżnicowania nadciśnienia wywołanego leczeniem erytropoetyną od nadciśnienia związanego z progresją choroby nerek. Wykazana dodatnia korelacja między stężeniem endoteliny-1 a ciśnieniem tętniczym u chorych hemodializowanych potwierdza, zdaniem autorów, bezpośredni efekt naczynioskurczowy erytropoetyny. Istnieją też doniesienia wskazujące na efekt dawki erytropoetyny w rozwoju nadciśnienia tętniczego, czym można tłumaczyć brak wzrostu ciśnienia tętniczego u chorych niedializowanych. Barret i wsp. [16] wysuwają hipotezę, która zakłada, że erytropoetyna wywołuje bezpośredni efekt naczynioskurczowy poprzez pobudzenie receptorów w mięśniach gładkich naczyń, powodując wewnątrzkomórkową akumulację wapnia odpowiedzialną za obkurczenie mięśniówki. We wcześniejszych badaniach Kuriyama i wsp. [13] demonstrowali związek polimorfizmu genu angiotensynogenu w kodonie T235 z rozwojem nadciśnienia tętniczego w trakcie powtarzanej terapii erytropoetyną.

Korzystne działanie darbepoetyny w leczeniu niedokrwistości u badanych przez autorów niniejszego artykułu chorych z przewlekłą chorobą nerek potwierdza wcześniejsze obserwacje innych autorów [3–6]. Należy jednak podkreślić, że stosowane przez autorów niniejszego artykułu dawki leku, w porównaniu z wynikami innych badaczy, były mniejsze, a mimo to pozwoliły osiągnąć podobny efekt terapeutyczny. Suranyi i wsp. [6] stosowali średnią dawkę 60 μ g darbepoetyny raz na dwa tygodnie u 76 chorych z przewlekłą chorobą nerek (zakres dawki wynosił 30–130 μ g) przez 24 tygodnie. Badanie zakończyło w planowanym terminie tylko 61 chorych. Spośród 15 chorych, którzy nie ukończyli badania, najczęstszym powikłaniem było nasilenie progresji choroby nerek i wdrożenie u 7 chorych (47%) leczenia nerkozastępczego. Autorzy osiągnęli oczekiwane stężenie hemoglobiny 11 g/dl po 5 tygodniach, podczas gdy u większości chorych leczonych przez autorów niniejszego artykułu efekt ten uzyskano już po 10 tygodniach leczenia, stosując dawkę trzykrotnie mniejszą. W 15. tygodniu leczenia, podczas stosowania zmniejszonej dawki 15 μ g raz na dwa tygodnie (co odpowiada tygodniowo 7,5 μ g), średnie stężenie hemoglobiny przekroczyło 12 g/dl u 15 spośród 18 chorych. U 7 chorych stężenie hemoglobiny osiągnęło nawet

13 g/dl, podczas gdy przytoczeni autorzy uzyskali podobne wyniki, utrzymując nadal większą dawkę leku. W badaniu Suranayi i wsp. [6] podczas 24-tygodniowej obserwacji najczęstszym objawem niepożądanym było naciśnienie tętnicze, które wystąpiło u 14 chorych (19%). Pogorszenie funkcji nerek, wymagające wdrożenia leczenia nerkozastępczego, obserwowano u 9 chorych (12%). Ling i wsp. [4] stosowali darbepoetynę w leczeniu niedokrwistości u 97 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Średnia dawka leku była większa w porównaniu z dawkami stosowanymi u chorych leczonych przez autorów niniejszego artykułu i wynosiła średnio 40 μg /tydzień. Tylko 86 chorych (89%) ukończyło badanie. Główną przyczynę eliminacji z badania stanowiło nasilenie progresji choroby nerek u 4 chorych (4%), wymagającej wdrożenia leczenia nerkozastępczego. W trakcie 29-tygodniowej obserwacji ciśnienie tętnicze nie ulegało zmianom, chorzy nie wymagali dodatkowego leczenia hipotensyjnego. Autorzy wykazali, iż stosowanie darbepoetyny raz w miesiącu, zamiast raz na dwa tygodnie, w tej samej dawce skutecznie utrzymuje stężenie hemoglobiny w granicach 10–12 g/dl. Wspomniani autorzy zalecają podawanie darbepoetyny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym raz w miesiącu, co ich zadaniem ułatwia leczenie niedokrwistości, jest wygodniejsze dla chorego i znacznie obniża koszty leczenia.

Wyniki badań przeprowadzonych przez autorów niniejszego artykułu potwierdziły brak wpływu leczenia darbepoetyną na zachowanie się ciśnienia tętniczego nawet u tych chorych, u których przekroczone zalecane stężenie hemoglobiny. Obserwację tę można częściowo tłumaczyć stosowaną bardzo małą dawką leku i/lub małą liczebnie grupą chorych i krótkim czasem obserwacji. U wszystkich chorych, nawet tych, u których nie osiągnięto zalecanych stężeń hemoglobiny, wykazano poprawę jakości życia podczas leczenia, wyrażającą się wyraźną poprawą poczucia i lepszą tolerancją wysiłku fizycznego.

Wyniki badań przeprowadzonych przez autorów niniejszego artykułu nie potwierdziły natomiast obserwacji innych autorów [8, 9, 17, 18], wskazujących na zahamowanie progresji przewlekłej choroby nerek u chorych, u których rozpoznano niedokrwistość. W przypadku badań przeprowadzonych przez autorów niniejszego artykułu można uznać, że czas leczenia darbepoetyną był zbyt krótki, a liczba chorych zbyt mała, by uzasadnić tworzenie grupy kontrolnej chorych z niedokrwistością nieotrzymujących leków stymulujących erytropoezę. Stwierdzany wzrost stężenia kreatyniny w surowicy i zmniejszenie klirensu kreatyniny wskazuje, iż leczenie erytropoetyną może wpływać na pogorsze-

nie funkcji nerek [8, 9, 17, 18]. Obserwowane zmiany badanych parametrów można wiązać, szczególnie u młodszych chorych, z opisywaną poprawą łaknienia i większym spożyciem białka. Obserwowane pogorszenie funkcji nerek nie powodowało jednak konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego u żadnego z chorych.

Wyniki przedstawione przez autorów niniejszego artykułu sugerują, że po wstępnym wyrównaniu niedokrwistości dawki podtrzymujące darbepoetyny mogą być stosowane w dłuższych niż dwa tygodnie odstępach czasu. Postępowanie to zapewnia możliwość osiągnięcia zalecanego stężenia hemoglobiny, nie powoduje wzrostu ciśnienia tętniczego, poprawia jakość życia chorych nie hamuje jednak progresji choroby nerek.

Wnioski

1. Zastosowanie darbepoetyny α w dawce 10 μg /tydzień przez okres 10 tygodni i następnie w dawce 7,5 μg /tydzień przez okres 5 tygodni pozwala osiągnąć docelowe stężenie hemoglobiny w surowicy średnio po 10 tygodniach leczenia.

2. Wyrównanie niedokrwistości pod wpływem stosowania darbepoetyny α u niedializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poprawia jakość życia chorych, nie wpływa natomiast na wartości ciśnienia tętniczego i nie hamuje postępu choroby nerek.

Streszczenie

Wstęp W pracy przedstawiono wyniki leczenia niedokrwistości za pomocą czynnika stymulującego erytropoezę — darbepoetyny α u 18 chorych w stadium 3.–5. przewlekłej choroby nerek (w okresie przeddializacyjnym) oraz wpływ tego leczenia na rozwój naciśnienia tętniczego, postęp choroby nerek i jakość życia chorych.

Wyniki Po 10 tygodniach leczenia darbepoetyną w dawce 10 μg /tydzień stężenie hemoglobiny przekroczyło zalecane wartości 11 g/dl u 15 chorych. U 3 chorych leczenie darbepoetyną nie przyniosło oczekiwanej poprawy. Wśród 15 chorych z uzyskanym celem leczenia, u 4 chorych po 10 tygodniach leczenia dawką 10 μg /tydzień i u 7 chorych po 15 tygodniach leczenia dawką 7,5 μg /tydzień, stężenie hemoglobiny przekroczyło wartość 13 g/dl. Po 2-miesięcznej przerwie w leczeniu tych chorych stężenie hemoglobiny istotnie się obniżyło, ale utrzymywało się w granicach docelowych, zalecanych wartości 11 g/dl.

Wnioski Podczas leczenia niedokrwistości obserwowano stabilne ciśnienie tętnicze, nieistotne pogorszenie funkcji nerek oraz istotną subiektywnie poprawę jakości życia chorych.

słowa kluczowe: niedokrwistość, darbepoetyna α , przewlekła choroba nerek, nadciśnienie, jakość życia
Nadciśnienie Tętnicze 2007, tom 11, nr 2, strony 123–129.

Piśmiennictwo

1. Czekalski S., Rutkowski B., Więcek A. Nowe Europejskie Zalecenia Leczenia Niedokrwistości Nerkopochodnej (EBPG-2) — komentarz. *Nefrol. Dial. Pol.* 2004; 8: 93–95.
2. MacDougall I.C. Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) for the treatment of renal anemia. *J. Am. Soc. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 9: 258A–259A.
3. Locatelli F., Canaud B., Giacardy F., Malo M.A. i wsp. Treatment of anemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEPO). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 362–369.
4. Ling B., Walczyk M., Agarwal A., Carroll W., Liu W., Brenner R. Darbepoetin alfa administered once monthly maintains hemoglobin concentrations in patients with chronic kidney disease. *Clin. Nephrol.* 2005; 63: 327–334.
5. Nissenson A.R. Novel erythropoiesis stimulating protein for managing the anemia of chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38: 1390–1397.
6. Suranyi M.G., Lindberg J.S., Navarro J., Elias O., Brenner R.M., Walker R. Treatment of anemia with darbepoetin alfa administered de novo once every other week in chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 2003; 23: 106–111.
7. Locatelli F., Olivares J., Walker R. Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* 2001; 60: 741–747.
8. Gouva C., Nikolopoulos P., Iooannidis J.P.A., Siamopoulos K.C. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2004; 66: 753–760.
9. Jungers P., Choukroun G., Qualim Z., Robino C. i wsp. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16: 307–312.
10. Cockcroft D.W., Gault M.B.: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 31–41.
11. Jacob C., Frei D., Perkins A.C. Results of the European Management 2003 (ESAM 2003): current status of anemia management in dialysis patients, factors affecting epoetin dosage and changes in anemia management over the last 5 years. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2005; 20: (supl. 3) 3–10.
12. NKFDOQI Clinical practice Guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundation, 1997; 1.
13. Kuriyama S., Tomonari T., Tokudome G. i wsp. Association of angiotensinogen gene polymorphism with erythropoietin-induced hypertension: a preliminary report. *Hypertens. Res.* 2001; 24: 501–505.
14. Brunkhorst R., Bommer J., Braun J., Haag-Weber M. i wsp. Darbepoetin alfa effectively maintains hemoglobin concentration at extended dose intervals relative to intravenous or subcutaneous recombinant human erythropoietin in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 1–7.
15. Miyashita K., Tojo A., Kimura K., Goto A., Omata M. i wsp. Blood pressure response to erythropoietin injection in hemodialysis and predialysis patients. *Hypertens. Res.* 2004; 27: 79–84.
16. Barret J.D., Zhang Z., Zhu J.H. i wsp. Erythropoietin upregulates angiotensin receptors in cultured rat vascular smooth muscle cells. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1749–1757.
17. MacDougall I.C. Darbepoetin alfa: a new therapeutic agent for renal anemia. *Kidney Int.* 2002; 61 (supl. 80): s55–s61.
18. Becker B.N., Becker Y., Levenson G.E., Heisey D.M. Erythropoietin therapy may retard progression in chronic renal transplant dysfunction. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 1667–1673.