

# Niedokrwistość nerkopochodna. Wybrane aspekty diagnostyki i terapii

Rafał Donderski, Anna Kardymowicz, Jacek Manitius

Katedra i Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Niedokrwistość nerkopochodna stanowi istotny problem kliniczny u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Występuje we wczesnych stadiach choroby nerek. Nieleczona niedokrwistość prowadzi do wielu powikłań, zwłaszcza uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego. W pracy przedstawiono współczesny stan wiedzy na temat patogenezy, diagnostyki oraz leczenia niedokrwistości towarzyszącej chorobom nerek. W szczególności podkreślono korzyści wynikające z terapii niedokrwistości w aspekcie zapobiegania powikłaniom sercowo-naczyniowym.**

*Choroby Serca i Naczyń 2009, 6 (2), 82–93*

**Słowa kluczowe:** przewlekła choroba nerek, niedokrwistość nerkopochodna, czynniki stymulujące erytropoezę, powikłania sercowo-naczyniowe

## WSTĘP

Jednym z powikłań przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*) jest niedokrwistość wtórna, która dotyczy około 90% chorych. Pojawia się, gdy wartość filtracji kłębuszkowej maleje poniżej 70 ml/min u mężczyzn i poniżej 50 ml/min u kobiet (stadia 2. i 3. CKD). Jest natomiast stałym elementem obrazu klinicznego choroby nerek, gdy wielkość filtracji wynosi 25–30 ml/min. Niedokrwistość powoduje zwiększone ryzyko wystąpienia zwłaszcza przerostu lewej komory i niewydolności serca,

śmiertelności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych, a ponadto wydłuża czas hospitalizacji chorych. Wymaga zdecydowanego leczenia już we wczesnych stadiach CKD przez substytucję czynnikami stymulującymi erytropoezę (ESA, *erythropoiesis-stimulating agent*), pozwalając na złagodzenie objawów wynikających z niedokrwistości, zmniejszenia konieczności przetaczania krwi oraz hamowanie postępu uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego.

## PATOGENEZA NIEDOKRWISTOŚCI I JEJ NASTĘPSTWA KLINICZNE

Podstawową i pierwotną przyczyną niedokrwistości nerkopochodnej jest niedobór erytropoetyny, wynikający z osłabionej odpowiedzi komórek okołocerkowych na niedotlenienie. Mechanizmy patogenetyczne niedokrwistości u chorych z CKD obejmują poza tym czynnościowy i bezwzględny niedobór żelaza, utajoną lub jawną utratę krwi, przewlekły stan zapalny, obecność inhibitorów mocznicowych, skrócenie czasu przeżycia erytrocytów, niedobór kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub> oraz zwiększenie oporności szpiku na erytropoetynę. Jest to najczęściej niedokrwistość normocytarna, normochromiczna.

Niedokrwistość nerkopochodna prowadzi do wielu powikłań. Obok wyraźnego pogorszenia jakości życia chorych i licznych, ale dopiero w okresie zaawansowanej CKD, objawów klinicznych wynikających ze znacznej anemizacji, we wczesnych okresach pacjenci nie odczuwają niedokrwistości. Ponadto często adaptują się do stopniowego zmniejszania się stężenia hemoglobiny. Dlatego niezwykle ważna jest wczesna identyfikacja chorych z niedokrwistością i szybkie rozpoczęcie leczenia z użyciem ESA.

Pacjenci z CKD to populacja bardzo obciążona ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego.

### Adres do korespondencji:

dr med. Rafał Donderski  
Katedra i Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, UMK  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz  
e-mail: nerka@nerka.cpro.pl

Zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe dotyczy tych pacjentów niezależnie od płci już we wczesnych stadiach CKD, a wzrasta wyraźnie w stadiach zaawansowanych [1]. Jeszcze większe zagrożenie dotyczy chorych rozpoczynających leczenie nerkozastępcze. W tej grupie w chwili rozpoczęcia leczenia dializami objawy niewydolności serca obserwowano u 31–41% pacjentów, chorobę wieńcową — u 28–41% pacjentów, a u 8% stwierdzano objawy choroby naczyń obwodowych [2].

Natomiast zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych stanowią ponad 50% zgonów u chorych z CKD. Jungers i wsp. [3] wykazali w badaniu prospektywnym, że śmiertelność z powyższych przyczyn u osób z klirensiem 20–50 ml/min była 2–3 razy większa niż w populacji ogólnej. Warto wspomnieć jeszcze o znacznie większym ryzyku sercowo-naczyniowym u pacjentów z nefropatią cukrzycową z towarzyszącym białkomoczem i nadciśnieniem tętniczym.

To duże zagrożenie chorobami układu sercowo-naczyniowego wynika z częstej obecności w tej grupie chorych zarówno „tradycyjnych” (o znaczeniu dobrze udokumentowanym w populacji ogólnej — starszy wiek, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia, otyłość, mała aktywność fizyczna), jak i „nietradycyjnych” czynników ryzyka (niedokrwistość, niedożywienie, przewlekły stan zapalny, przewodnienie, hiperfostatemia, stres oksydacyjny, hiperhomocysteinemia) związanych z chorobą nerek i leczeniem nerkozastępczym. Pogłębiająca się w miarę trwania choroby nerek niedokrwistość prowadzi do uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego przede wszystkim wskutek zmniejszenia oporu obwodowego i wtórnej aktywacji układu współczulnego oraz układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), do wystąpienia przerostu lewej komory, jak również wystąpienia choroby wieńcowej i późniejszego rozwoju niewydolności serca. Częstość przerostu lewej komory (LVH, *left ventricular hypertrophy*) zwiększa się wraz ze wzrostem ubytku filtracji kłębuszkowej. Według Levin [4] dotyczy ona 75% chorych rozpoczynających leczenie nerkozastępcze. U osób w okresie leczenia zachowawczego w innym badaniu wspomnianej autorki cechy LVH w badaniu echokardiograficznym stwierdzano u 26,7% pacjentów, u których wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) wynosił ponad 50 ml/min, u 30,8% pacjentów z GFR 25–49 ml/min i u 45,2% chorych z GFR poniżej 25 ml/min. Nadciśnienie tętnicze i niedokrwistość były niezależnymi czynnikami ryzyka LVH [5].

Przerost lewej komory serca i, będąca jego następstwem, przewlekła niewydolność serca z pogorszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory prowadzi do hipoperfuzji nerek i dalszego zmniejszenia filtracji kłębuszkowej. Te wzajemne powiązania między niedokrwistością, niewydolnością serca a CKD Silveberg i wsp. [6] nazwali „zespołem niedokrwistości sercowo-nerkowej”. Jest to rodzaj błędnego koła chorobowego, w którym jedna ze składowych nasila kolejną. Z jednej strony, oprócz zmian hemodynamicznych obserwuje się wiele zmian neurohumoralnych, które stanowią wyraz mechanizmów kompensacyjnych, co w efekcie prowadzi do znacznego zaangażowania uszkodzenia nerek w patogenezie przewlekłej niewydolności serca. Z drugiej strony, przewlekła niewydolność serca, niezależnie od etiologii, może prowadzić do wystąpienia CKD. Wskutek LVH i rozwoju kardiomiopatii dochodzi do zaburzeń funkcji skurczowej i rozkurczowej prowadzącej do rozwoju przewlekłej niewydolności serca, zaburzeń rytmu i nagłej śmierci sercowej. Niezwykle istotne wydaje się uwzględnienie, w aspekcie praktycznego postępowania z chorym z CKD leczonym nerkozastępczo, a wykazującym objawy niewydolności serca, oprócz farmakoterapii z zastosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) lub sartanów, także właściwego leczenia dializami z dążeniem od wyeliminowania stanu przewodnienia, pogarszającego rokowanie u tych pacjentów. Korzyści wynikające ze stosowania ESA w aspekcie protekcji układu sercowo-naczyniowego przedstawiono w dalszej części pracy.

Choroby układu sercowo-naczyniowego, będące skutkiem zaburzeń budowy i funkcji mięśnia sercowego oraz zmian miażdżycowych naczyń, objawiają się również częstszymi w tej populacji udarami mózgu i chorobami naczyń obwodowych. Niedokrwistość wpływa niekorzystnie na duże naczynia krwionośne, powodując przerost i przebudowę tętnic w warunkach stale podwyższonego rzutu minutowego serca. W populacji chorych dializowanych obserwuje się zwiększoną sztywność tętnic, przyspieszony rozwój miażdżycy oraz powstawanie zwapnień w błonie wewnętrznej i środkowej naczyń. Warto pamiętać, że zwapnienia naczyń i wzrost aortalnej fali tętna są niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu w populacji osób hemodializowanych.

Reasumując, w konsekwencji zwiększenia ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, wynikającego ze współistniejącej niedokrwistości, zwiększa się także liczba ewentualnych hospitalizacji chorych, a przede

**Tabela 1. Powikłania niedokrwistości nerkopochodnej**

Uszkodzenie układu sercowo-naczyniowego:

- przerost koncentryczny i ekscentryczny lewej komory
- kardiomiopatia
- przewlekła niewydolność serca
- choroba wieńcowa (częste zmiany rozsiane w tętnicach wieńcowych, zwapnienia naczyń)
- miażdżyca tętnic kończyn dolnych
- choroba naczyniowa mózgu
- zaburzenia rytmu i nagłe zgony sercowe

Zaburzenia hormonalne:

- zaburzenia miesiączkowania, pogorszenie funkcji seksualnych

Zaburzenia odpowiedzi immunologicznej

Progresja przewlekłej choroby nerek

Pogorszenie jakości życia chorych

Zwiększenie liczby hospitalizacji

Zwiększenie konieczności przetoczeń krwi i immunizacji chorych

wszystkim śmiertelność sercowo-naczyniowa. Powikłania niedokrwistości ze szczególnym uwzględnieniem uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego podsumowano w tabeli 1.

## DIAGNOSTYKA I OCENA NIEDOKRWISTOŚCI

Rozpoznanie niedokrwistości u pacjentów z CKD należy dokonać, gdy stężenie hemoglobiny wynosi poniżej 11 g/dl (hematokryt < 33%) u kobiet w wieku premeno-

pauzalnym oraz u dzieci lub poniżej 12 g/dl (hematokryt < 37%) u dorosłych mężczyzn i kobiet po menopauzie, po wykluczeniu innych przyczyn niedokrwistości. Przeciętna wartość GFR, przy której występuje niedokrwistość nerkopochodna, to poniżej 30 ml/min u pacjentów bez cukrzycy oraz poniżej 45 ml/min u chorych na cukrzycę. Do rozpoznania niedokrwistości w CKD nie jest niezbędne oznaczenie stężenia erytropoetyny [7, 8].

W celu wykluczenia innych, poza zmniejszonym przesączaniem kłębuszkowym, przyczyn niedokrwistości przed włączeniem leczenia erytropoetyną niezbędna jest dokładna ocena kliniczna oraz wykonanie badań laboratoryjnych wymienionych w tabeli 2.

Standardowym parametrem do oceny zapasów żelaza w organizmie jest stężenie ferrytyny. Jeśli wynosi mniej niż 20 µg/l, rozpoznaje się bezwzględny niedobór żelaza. Należy pamiętać, że ferrytyna to pozytywne białko ostrej fazy, toteż jej stężenie w surowicy może wzrastać nawet 2–4-krotnie podczas stanu zapalnego, w przebiegu chorób rozrostowych oraz chorób wątroby. Jednocześnie u pacjentów z CKD leczonych za pomocą ESA i podawanym dożylnie żelazem ocena jego zapasów w organizmie powinna się odbywać po co najmniej tygodniowej przerwie od przyjęcia przez pacjenta ostatniej dawki dożylnej żelaza. Minimalna docelowa wartość stężenia ferrytyny u tych chorych to ponad 100 µg/l, optymalna — 200–500 µg/l. Najlepszym wykładnikiem dostępności żelaza w procesie erythropoezy jest odsetek krążących hipochromicznych erytrocytów (HRC, *hipochromic red blood cell*), czyli tych, które zawierają poniżej 28 g/dl hemoglobiny. Prawidłową wartością jest mniej niż 2,5%, natomiast na

**Tabela 2. Diagnostyka laboratoryjna niedokrwistości nerkopochodnej****Badania laboratoryjne służące wykluczeniu innych przyczyn niedokrwistości niż obniżony GFR**

Morfologia ze stężeniem hemoglobiny i wskaźnikami czerwono-krwinkowymi (MCV, MCH, MCHC)  
 Bezwzględna liczba retikulocytów  
 Parametry gospodarki żelazowej  
 Stężenie CRP

**Badania laboratoryjne przed włączeniem leczenia ESA**

Stężenia witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego  
 Rozmaz krwi obwodowej  
 Badania w kierunku niedokrwistości hemolitycznej (haptoglobina, LDH, bilirubina, test Coombsa)  
 Proteinogram surowicy i moczu  
 Krew utajona w kale  
 Badanie szpiku kostnego (w wybranych przypadkach)

GFR (*glomerular filtration rate*) — wskaźnik filtracji kłębuszkowej; MCV (*mean cell volume*) — średnia objętość krwinki; MCH (*mean cell hemoglobin*) — średnia zawartość hemoglobiny w krwince; MCHC (*mean corpuscular hemoglobin concentration*) — średnie stężenie hemoglobiny w erytrocytach; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; ESA (*erythropoiesis-stimulating agent*) — czynnik stymulujący erythropoezę; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa

**Tabela 3. Wskaźniki gospodarki żelazowej służące ocenie zapasów żelaza dostępnego do erytropoezy**

Wskaźnik	Wartości minimalne	Wartości optymalne
Ferrytyna	> 100 µg/l	200–500 µg/l
Hipochromiczne krwinki czerwone (%HRC)	< 10%	< 2,5%
TSAT	> 20%	30–40%
CHr	> 29 pg/komórkę	Ok. 35 pg/komórkę

HRC (*hipochromic red blood cell*) — krążące hipochromiczne erytrocyty; TSAT (*transferrin saturated with iron*) — wysycenie transferyny żelazem; CHr (*reticulocyte hemoglobin content*) — zawartość hemoglobiny w retikulocytach

czynnościowy niedobór żelaza wskazuje wartość ponad 10%. Alternatywnie można oznaczać zawartość hemoglobiny w retikulocytach (CHr, *reticulocyte hemoglobin content*) lub wysycenie transferyny żelazem (TSAT, *transferrin saturated with iron*) wyrażone zazwyczaj jako odsetek całkowitej zdolności wiązania żelaza (TIBC, *total iron-binding capacity*). Jednak TSAT wykazuje znaczną zmienność dobową, a także zależy od stężenia albumin, na które wpływa między innymi stan odżywienia oraz obecność zarówno ostrego, jak i przewlekłego stanu zapalnego. Inne metody oceny dostępności żelaza oraz nasilenia procesu erytropoezy — pomiar stężeń protoporfiryny cynkowej (ZPP, *zinc protoporphyrin*) oraz rozpuszczalnych receptorów transferyny (sTfR, *soluble transferrin receptor*) — nie znalazły szerszego zastosowania w praktyce klinicznej i nie są zalecane u chorych z CKD leczonych za pomocą ESA i żelaza [8, 9, 10].

O dostatecznym zaopatrzeniu ustroju w żelazo świadczy stężenie ferrytyny w surowicy wynoszące 200–500 µg/l, saturacja transferyny TSAT — 30–40% oraz %HRC poniżej 2,5%. W ocenie stanu gospodarki żelazowej niezwykle istotne jest odróżnienie niedoboru bezwzględnego żelaza od niedoboru czynnościowego (w warunkach stymulacji farmakologicznej układu czerwonych krwinek przez ESA — bardzo duże zapotrzebowanie na żelazo, a niedostateczne jego uwalnianie z magazynów ustrojowych, niski TSAT% i niski %HRC, prawidłowe lub zwiększone stężenie ferrytyny) oraz tak zwanego bloku zapalnego (niski TSAT%, wysoki %HRC > 10%, podwyższone stężenie ferrytyny). Wskaźniki gospodarki żelazowej, które należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia oraz monitorować w czasie podawania czynników ESA, przedstawiono w tabeli 3. Docelowymi wartościami gospodarki żelazowej są: stężenie ferrytyny powyżej 100 µg/l, HRC poniżej 10% lub TSAT ponad 20% bądź CHr powyżej 29 pg/komórkę. W praktyce, by osiągnąć te minimalne kryteria w całej populacji leczonych niezbędne jest

**Tabela 4. Stężenie hemoglobiny (Hgb), przy którym należy rozpocząć leczenie niedokrwistości nerkopochodnej czynnikami stymulującymi erytropoezę (ESA, *erythropoiesis-stimulating agent*) oraz docelowe wartości stężenia Hgb w różnych grupach chorych w trakcie leczenia za pomocą ESA według *European Best Practice Guidelines (EBPG)***

Rozpoczęcie leczenia za pomocą ESA — Hgb < 11 g/dl\*

Docelowe wartości Hgb u chorych leczonych za pomocą ESA:

- niezależnie od płci, wieku i pochodzenia — Hgb = 11 g/dl
- z ciężką niewydolnością serca — Hgb < 12 g/dl
- z cukrzycą i chorobą naczyń obwodowych — Hgb < 12 g/dl
- z dolegliwościami dławicowymi — zależnie od nasilenia dolegliwości
- z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i hipoksemią mogą być korzystne wyższe stężenia Hgb
- u chorych hemodializowanych niezalecane Hgb > 14 g/dl przed hemodializą

\*Stwierdzone 2-krotnie w odstępie co najmniej 2 tygodni, po wykluczeniu innych przyczyn niedokrwistości. Źródło: *European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in pts with chronic renal failure. Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14 (supl. 5) 1–50

dążenie do osiągnięcia stężenia ferrytyny w granicach 200–500 µg/l, HRC mniej niż 2,5%, TSAT 30–40% lub CHr około 35 pg/komórkę.

Nadal stężenie hemoglobiny, przy którym należy rozpocząć leczenie za pomocą ESA, pozostaje kontrowersyjne. Według *European Best Practice Guidelines (EBPG)* wynosi ono 11 g/dl. Natomiast w wytycznych amerykańskich *K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations* sugeruje się zakres wartości 11–13 g/dl. Z ostatnich badań klinicznych wynika rekomendacja docelowego stężenia hemoglobiny u pacjentów z CKD między 11 a 12 g/dl [8, 9, 11]. Według EBPG (tab. 4) docelową wartością stężenia hemoglobiny u nerek osób z CKD, niezależnie od płci, wieku i pochodzenia, powinno być 11 g/dl. Osiągnięcie docelowych stężeń hemoglobiny powyżej 11 g/dl można rozważać u poszczególnych chorych,

biorąc pod uwagę płeć, wiek, pochodzenie i choroby towarzyszące. U chorych hemodializowanych nie jest pożądane stężenie hemoglobiny przed hemodializą powyżej 14 g/dl z uwagi na ryzyko związane z podializacyjną hemokoncentracją. U osób z ciężką niewydolnością serca, określoną jako III klasa według *New York Heart Association* (NYHA), nie zaleca się osiągnięcia stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl, chyba że inne dolegliwości, na przykład dławicowe, tak nakazują. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku zwiększania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl u chorych na cukrzycę, szczególnie przy współistniejącym schorzeniu naczyń obwodowych. Pacjenci z przewlekłą chorobą płuc z hipoksemią mogą odnieść korzyści z wyższych docelowych wartości hemoglobiny. Wymienione powyżej docelowe wartości stężenia hemoglobiny dotyczą chorych leczonych za pomocą ESA i żelaza i nie odnoszą się do osób, u których stosuje się przetoczenia składników krwi [8].

### DZIAŁANIE ERYTROPOETYNY

Działanie erytropoetyny stymulujące wytwarzanie krwinek czerwonych było znane długo przed jej wyizolowaniem i identyfikacją, a sklonowanie genu *EPO* pozwoliło na produkcję rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny, wykorzystywanej w praktyce klinicznej. Rekombinowaną erytropoetynę wprowadzono do praktyki klinicznej prawie 2 dekady temu. Jednak w badaniach z ostatnich lat udowodniono, że erytropoetyna działa cytoprotekcyjnie także na inne niż czerwone krwinki komórki, stymulując mechanizmy antyoksydacyjne.

Erytropoetyna to hormon glikoproteinowy o masie 30,4 kDa, złożony ze 165 aminokwasów i łańcuchów węglowodanowych połączonych z 3 resztami asparaginy oraz 1 resztą serynową. Jest produkowana przez fibroblastopodobne komórki okołocewkowe w odpowiedzi na niedotlenienie. Działanie erytropoetyny wynika z połączenia jej cząsteczki z homodimerycznym receptorem w błonie komórkowej, co wywołuje pobudzenie kaskady reakcji wewnątrzkomórkowych. Zmiana konformacji receptora erytropoetyny aktywuje kinazę JAK2, co wywołuje fosforylację reszt tyrozynowych w wewnątrzplazmatycznej domenie receptora *EPO*. Powoduje to pobudzenie wtórnych cząsteczek sygnalizacyjnych, takich jak STAT 5 oraz PI3-K/Akt, które pozwalają na aktywację docelowych genów w jądrze komórkowym. Głównym fizjologicznym efektem działania *EPO* jest stymulacja erytropoezy przez zapobieganie apoptozie oraz pobu-

dzanie proliferacji komórek progenitorowych linii erytroidalnej — głównie jednostek tworzących skupisko kolonii erytrocytów (BFU-E, *burst-forming unit erythroid*), jednostek tworzących kolonię erytrocytów (CFU-E, *colony-forming unit erythroid*) oraz normoblastów. W ostatnich badaniach wykazano jednak, że receptory *EPO* znajdują się także na komórkach śródbłonna, neurocytach, kardiomiocytach oraz komórkach nerek. W licznych badaniach *in vivo* na modelach zwierzęcych potwierdzono renoprotekcyjny wpływ erytropoetyny zarówno w przypadku ostrego, jak i przewlekłego uszkodzenia nerek, niezwiązanego się z efektem hematopoetycznym. Poza działaniem antyapoptotycznym *EPO* działa cytoprotekcyjnie również przez zmniejszenie stresu oksydacyjnego. Bezpośrednio, na poziomie komórkowym, wiąże się to ze wzrostem aktywności oksygenazy-1 hemu i innych enzymów antyoksydacyjnych. Hipotezę tę potwierdzono w hodowlach komórek śródbłonna nerek i w hodowlach komórek progenitorowych linii erytroidalnej szpiku ludzkiego. Natomiast pośredni efekt antyoksydacyjny jest wywierany przez zmniejszenie zapasów żelaza w organizmie, co wiąże się ze zmniejszeniem stresu oksydacyjnego zależnego od żelaza, głównego katalizatora reakcji wolnych rodników. Ponadto wzrost liczby młodych erytrocytów powoduje zwiększenie ilości krążących antyoksydantów [12, 13].

Korzyści z terapii za pomocą ESA wykraczają daleko poza korekcję niedokrwistości. Czynniki stymulujące erytropoezę modulują wiele procesów komórkowych związanych z podziałem i różnicowaniem komórek progenitorowych, integralnością komórkową i angiogenezą. Plejotropowe działanie ESA udowodniono po raz pierwszy w komórkach ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo* wykazano zdolność ESA do przenikania bariery krew-mózg i zapewnienia neuroprotekcji przez ograniczenie uszkodzeń OUN w przebiegu urazu, udaru mózgu, cytotoksyczności oraz wywołanego doświadczalnie autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego. Dowiedziono także kardioprotekcyjnego działania ESA u pacjentów ze skurczową niewydolnością serca. Korekcja niedokrwistości u tych chorych za pomocą erytropoetyny skutkowałą poprawą funkcji serca, zmniejszeniem potrzeby hospitalizacji oraz poprawą przeżywalności. Korzystny wpływ erytropoetyny na układ krążenia nie jest jedynie efektem wyrównania niedokrwistości. Zwiększając liczbę krążących komórek progenitorowych dla śródbłonna, erytropoetyna może stymulować procesy angiogenezy i popra-

wiać mikrokrążenie w obrębie wielu narządów [14]. Fakt, że wyrównanie, przynajmniej częściowe, niedokrwistości za pomocą ESA u chorych hemodializowanych zmniejsza śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych osób, zrodził pytanie, czy istnieje podobny związek między niedokrwistością a powikłaniami sercowo-naczyniowymi we wcześniejszych stadiach CKD, leczonych zachowawczo. Wykazano, że niedokrwistość jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju przerostu lewej komory i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z filtracją kłębuszkową w przedziale 10–60 ml/min. Z tego wynika konieczność wczesnego rozpoznawania i terapii niedokrwistości nerkopochodnej. W ośrodku autorów niniejszej pracy badania nad wpływem leczenia niedokrwistości nerkopochodnej ESA na układ sercowo-naczyniowy prowadziła dr med. Wirginia Tomczak-Watras. W 6-miesięcznej obserwacji, której poddano 13 pacjentów z CKD leczonych zachowawczo, którym podawano ESA i uzyskano docelowe stężenie hemoglobiny 12 g/dl, wykazano znamienne statystycznie zmniejszenie rzutu minutowego serca z towarzyszącym wzrostem oporu obwodowego. Tym istotnym zmianom hemodynamicznym nie towarzyszyły zmiany ciśnienia tętniczego ani zmiany w hemodynamice krążenia nerkowego. Może to przemawiać za zachowanymi w zadowalającym stopniu mechanizmami autoregulacyjnymi nerek, mimo znacznych zmian w hemodynamice centralnej u chorych z CKD w okresie predializy.

Ponieważ przewlekłe niedotlenienie śródmiąższu to wspólny końcowy etap rozwoju schyłkowej niewydolności nerek, wyrównanie niedokrwistości za pomocą ESA i poprawa dowozu tlenu powinna, teoretycznie, opóźnić progresję CKD do schyłkowej niewydolności. Hipoksja jest niekonwencjonalnym czynnikiem ryzyka progresji CKD, a wczesne leczenie niedokrwistości — oprócz poprawy jakości życia pacjentów — miałyby opóźnić postęp niewydolności nerek i poprawić przeżywalność. Mimo licznych badań oceniających wpływ leczenia ESA na postęp CKD, metaanaliza dotychczasowych danych nie wykazała wyraźnego wpływu korekcy niedokrwistości na tempo progresji CKD [15, 16]. Nie dowodzi to jednak braku nefroprotekcijnego działania erytropoetyny [17–19]. Zarówno badania doświadczalne, jak i kliniczne wskazują na korzyści oraz zagrożenia wynikające z terapii niedokrwistości i jej wpływu na przebieg CKD, dlatego zagadnienie to powinno być przedmiotem dalszych badań [20].

## WSPÓŁCZESNE LECZENIE NIEDOKRWISTOŚCI NERKOPOCHODNEJ

Podstawą leczenia niedokrwistości towarzyszącej CKD jest stosowanie ESA u wszystkich chorych, u których 2-krotnie, w odstępach 2-tygodniowych, stwierdzono stężenie hemoglobiny poniżej 11,0 g/dl i jednocześnie wykluczono inne przyczyny niedokrwistości. Wprowadzenie do leczenia przed ponad 20 laty erytropoetyny oraz pojawienie się w późniejszym okresie nowych czynników stymulujących erythropoezę stanowi ogromny postęp w leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej. Zastosowanie ESA i korekcja niedokrwistości wiąże się z poprawą przeżycia chorych, zmniejszeniem śmiertelności sercowo-naczyniowej i poprawą jakości życia. Wczesna terapia niedokrwistości nerkopochodnej jest ponadto bardzo ważnym elementem szeroko rozumianego postępowania nefroprotekcijnego, należy je więc rozpocząć przed podjęciem leczenia nerkozastępczego. Prowadząc leczenie ESA, należy się kierować: zasadą częściowej, a nie całkowitej korekcy niedokrwistości, leczenia za pomocą ESA na każdym etapie CKD (predializa, leczenie dializami, leczenie po przeszczepieniu nerki) oraz wyborem najbardziej dogodnej z praktycznego i ekonomicznego punktu widzenia drogi podania leku.

Przed rozpoczęciem leczenia niedokrwistości z zastosowaniem ESA trzeba dokładnie ocenić stan gospodarki żelazowej i wyrównać jego ewentualne niedobory. Zasoby ustrojowe żelaza należy ocenić na podstawie wcześniej wymienionych wskaźników.

Niedobory żelaza można uzupełniać drogą doustną — u chorych w okresie predializy czy też dializowanych otrzewnowo — lub, co jest preferowane u osób hemodializowanych, drogą dożylną. Doustnie należy podawać 100–200 mg elementarnego żelaza, zaś dożylnie optymalną dawką żelaza jest 25–150 mg na tydzień w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia ESA. Należy przy tym pamiętać, że w przypadku doustnego stosowania żelaza trzeba się liczyć z możliwością wystąpienia objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, a także zmniejszenia dostępności żelaza w przypadku jednoczesnego stosowania antagonistów receptora  $H_2$ , inhibitorów pompy protonowej czy też związków wapnia, co znacznie ogranicza skuteczność tej drogi podawania żelaza. Zatem preferuje się drogę dożylną, a spośród dożylnych preparatów żelaza za najbezpieczniejszy uważa się cukrzany żelaza. Kolejnym pod względem profilu bezpieczeństwa zalecanym preparatem jest glukonian żelaza.

Tabela 5. Częstość i droga podawania czynników stymulujących erythropoezę (ESA, erythropoiesis-stimulating agent)

Droga podania	Grupa pacjentów			
	CKD w stadium 1.–5., chorzy niedializowani	Hemodializa	Dializa otrzewnowa	Po przeszczepieniu nerki
	s.c.	s.c. lub i.v.	s.c.	s.c.
Częstość podawania:				
• w fazie korekcji	EA: nie EB: 1–3 ×/tyg. DA: 1 ×/tyg. MI: 1 ×/2 tyg.	EA: 3 ×/tyg. i.v. EB: 3 ×/tyg. i.v./s.c. DA: 1 ×/tyg. i.v./s.c. MI: 1 ×/2 tyg.	EA: nie EB: 3 ×/tyg. DA: 1 ×/tyg. MI: 1 ×/2 tyg.	EA: nie EB: 3 ×/tyg. DA: 1 ×/tyg. MI: 1 ×/2 tyg.
• w fazie podtrzymującej	EA: nie EB: 1–3 ×/tyg.  DA: 1 ×/tyg. do 1 ×/2 tyg.  MI: 1 ×/4 tyg.	EA: 3 ×/tyg. i.v. EB s.c.: 1–3 ×/tyg. EB i.v.: 2–3 ×/tyg.  DA: 1 ×/tyg. do 1 ×/2 tyg. i.v./s.c. MI: 1 ×/4 tyg.	EA: nie EB: 1–3 ×/tyg.  DA: 1 ×/tyg. do 1 ×/2 tyg. MI: 1 ×/4 tyg.	EA: nie EB: 1–3 ×/tyg.  DA: 1 ×/tyg. do 1 ×/2 tyg.  MI: 1 ×/4 tyg.

s.c. (subcutaneous) — podskórnie; i.v. (intravenous) — dożylnie; EA — epoetyna  $\alpha$ ; EB — epoetyna  $\beta$ ; DA — darbopoetyna; MI — glikol metoksy-polietylenowy epoetyny  $\beta$

Należy pamiętać, że w pierwszym okresie leczenia z użyciem ESA w fazie nasycania lekiem wskaźniki gospodarki żelazowej powinny być oceniane co 4–6 tygodni, zaś po osiągnięciu docelowego stężenia hemoglobiny należy je kontrolować co 3 miesiące. Przed planowaną oceną tych wskaźników przynajmniej na tydzień należy odstawić dożylnie preparaty żelaza. Dostarczenie zbyt dużego ładunku żelaza jest niekorzystne dla chorych, ponieważ może nasilać stres oksydacyjny, co z kolei przyczynia się do dalszego uszkodzenia tkanki nerkowej, którego wyrazem może być przejściowy (związany z podaniem żelaza) wzrost białkomoczu oraz wskaźników uszkodzenia cewek nerkowych, między innymi N-acetylo- $\beta$ -D-glukozamidazy (NAG; marker uszkodzenia cewek nerkowych). Nadmierne obciążenie żelazem powoduje ponadto (zwiększając stres oksydacyjny) wzrost chorobowości i śmiertelności z powodu choroby wieńcowej, a także zwiększenie podatności na infekcje bakteryjne [21, 22].

### Przegląd ESA dostępnych na rynku oraz zasady ich stosowania

Uzyskanie dostatecznych zapasów żelaza pozwala na włączenie do terapii jednego z dostępnych na rynku ESA. Zalecana droga podawania ESA u chorych leczonych nerkozastępczo zależy od sposobu leczenia. U osób hemodializowanych, z uwagi na wygodę, rekomenduje się drogę dożylną, zaś u pacjentów leczonych metodą dializy otrzewnowej i chorych po przeszczepieniu nerki — drogę podskórną. U osób leczonych dializą otrzewnową teoretycznie można podać lek dootrzewnowo, ale nie zaleca się tego ze względu na jego słabą absorpcję z jamy

otrzewnej, co wiązałoby się ze stosowaniem bardzo dużych dawek ESA. Pacjenci z CKD w okresie leczenia zachowawczego otrzymują ESA drogą podskórną. Obecnie istnieje możliwość stosowania erythropoetyny  $\alpha$  lub  $\beta$ , a także leczenie preparatami o wydłużonym okresie półtrwania, takimi jak darbopoetyna  $\alpha$  oraz glikol metoksy-polietylenowy epoetyny  $\beta$ .

Częstość podania ESA zależy od rodzaju i dawki leku, drogi podania oraz okresu leczenia (faza korekcyjna, faza podtrzymująca). Szczegółowe informacje dotyczące terapii poszczególnymi preparatami ESA w fazie korekcji niedokrwistości i w okresie leczenia podtrzymującego u chorych dializowanych przedstawiono w tabeli 5.

Zgodnie z wytycznymi europejskimi, według EBPG, obecnie rekomenduje się takie dawkowanie ESA, które pozwala na osiągnięcie u chorych dializowanych stężenia hemoglobiny powyżej 11 g/dl, przy czym docelowe stężenie hemoglobiny jest zindywidualizowane u danego pacjenta i zależy od wieku, płci oraz chorób współistniejących [8]. Zalecane docelowe stężenie hemoglobiny jest niższe niż stężenie hemoglobiny u osób zdrowych. Uzyskanie stężenia hemoglobiny ponad 13,0 g/dl podczas terapii ESA nie jest obecnie rekomendowane. Jak udowodniono w wynikach badań *Cardiovascular Risk Reduction by Early Anaemia Treatment with Epoetin- $\beta$*  (CREATE) oraz *Correction of Hemoglobin and Outcomes In Renal Insufficiency* (CHOIR), poprawia ono wprawdzie jakość życia, ale może równocześnie sprzyjać zwiększonej śmiertelności sercowo-naczyniowej, głównie z powodu udaru mózgu i zawału serca. Normalizacja stężenia hemoglobiny we krwi może wpływać także niekorzystnie na progresję

CKD, dlatego nie jest zalecana zarówno u pacjentów dializowanych, jak u i chorych w okresie predializy [23]. U osób hemodializowanych ryzyko niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych może być jeszcze większe w warunkach poddializacyjnej hemokoncentracji.

Ponadto w czasie leczenia za pomocą ESA należy okresowo monitorować stan gospodarki żelazowej i uzupełniać jego ewentualne niedobory, prowadzić częstą kontrolę ciśnienia tętniczego oraz dążyć do optymalizacji dializy ( $Kt/V > 1,2$  u chorych hemodializowanych oraz  $Kt/V > 1,7$  u osób leczonych metodą dializy otrzewnowej). Ważna jest również ocena dostępu naczyniowego, zwłaszcza w grupie pacjentów hemodializowanych z obecnością protezy naczyniowej, wobec częstszych u tych osób incydentów zakrzepicy przetoki tętniczo-żylniej.

## Epoetyny

Pierwszymi czynnikami stymulującymi erytropoezę, zastosowanymi w praktyce klinicznej w 1989 roku, były epoetyna  $\alpha$  oraz epoetyna  $\beta$ . Są to ludzkie rekombinowane erytropoetyny o identycznej z endogenną erytropoetyną sekwencji aminokwasów, produkowane przez linie komórkowe pochodzące z jajnika chomika chińskiego (CHO, *chinese hamster ovary cell*), zawierające ludzki gen erytropoetyny. Różnią się one stopniem glikozylacji łańcucha polipeptydowego, co nie wpływa na powinowactwo do receptora erytropoetynowego, ale decyduje o konformacji przestrzennej i właściwościach farmakodynamicznych cząsteczki. Ponadto technologia izolacji substancji aktywnej wpływa na jej masę cząsteczkową oraz ładunek elektryczny. Po dożylnym podaniu  $T_{1/2}$  epoetyny wynosi 4–12 godzin, natomiast po podaniu podskórnym — 13–28 godzin, lecz dostępność biologiczna stanowi jedynie 23–42% uzyskiwanej po podaniu dożylnym.

W porównaniu z epoetyną  $\alpha$ , epoetyna  $\beta$  ma większą masę cząsteczkową i wykazuje dłuższy okres półtrwania zarówno po podaniu *i.v.*, jak i *s.c.* u osób zdrowych. Takich różnic w farmakodynamice nie wykazano u pacjentów z CKD hemodializowanych lub dializowanych otrzewnowo.

Epoetyna  $\omega$  jest produkowana przez linie komórkowe pochodzące z nerek młodych świnek morskich (BHK, *baby hamster kidney*) i w porównaniu z epoetyną  $\alpha$  ma inny wzór glikozylacji. W jednym z nielicznych badań, w którym porównywano efekty kliniczne leczenia epoetyną  $\omega$ , wykazano wyższą biodostępność oraz skuteczność epoetyny  $\omega$  w przeliczeniu na jednostkę międzynarodową EPO w porównaniu z epoetyną  $\alpha$ .

Epoetyna  $\delta$  jest od niedawna stosowanym ESA, produkowanym przez ludzką linię komórkową, do której wprowadzono promotor w obrębie sekwencji regulatorowej genu *EPO*. Skutkuje to brakiem różnic w sposobie glikozylacji w procesie obróbki potranslacyjnej w porównaniu z endogenną erytropoetyną. W dotychczasowych badaniach udowodniono porównywalną z innymi epoetynami skuteczność.

## Darbopoetyna $\alpha$

Znaczącym postępowaniem w leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej było wprowadzenie zmodyfikowanej cząsteczki erytropoetyny — darbopoetyny  $\alpha$  — określanej również jako *novel erythropoiesis stimulating protein* (NESP). Darbopoetyna  $\alpha$  jest glikoproteiną powstałą w wyniku unikatowej modyfikacji cząsteczki erytropoetyny. Przez zamianę 5 aminokwasów w jej białkowym łańcuchu oraz wzbogacenie jej cząsteczki o 2 reszty kwasu sialowego uzyskano czynnik stymulujący erytropoezę o 3-krotnie dłuższym okresie półtrwania w porównaniu z klasyczną erytropoetyną. W przypadku dożylnego podania leku  $T_{1/2}$  wynosi 25,3 godziny, natomiast okres półtrwania rHuEPO — 8,5 godziny. Podawanie podskórne wydłuża okres półtrwania do 48,8 godziny. Biologiczne działanie darbopoetyny  $\alpha$  jest podobne jak erytropoetyny — odbywa się przez receptor erytropoetynowy na komórkach progenitorowych linii erytropoetycznej. Natomiast modyfikacja łańcucha białkowego spowodowała możliwość dodatkowego miejsca wiązania leku z jego receptorami komórkowymi, przez co wydłużono jego działanie. Rekomendowana początkowa dawka leku to 0,45–0,75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc. podawana raz w tygodniu podskórnie bądź dożylnie. Jeden mg darbopoetyny  $\alpha$  odpowiada 200  $\mu\text{g}$  erytropoetyny. Pozwala ona utrzymać docelową wartość hemoglobiny u 60–80% chorych leczonych nerkozastępczo. W wielu badaniach klinicznych porównano skuteczność terapii erytropoetyną z darbopoetyną  $\alpha$  pod względem zarówno wielkości zastosowanej dawki leku, jak i częstości jej podawania. U chorych dializowanych leczonych do tej pory erytropoetyną podawaną dożylnie 2 lub 3 razy w tygodniu równie efektywna jest darbopoetyna  $\alpha$  stosowana dożylnie raz w tygodniu. Natomiast podawanie erytropoetyny raz na tydzień z powodzeniem można zastąpić darbopoetyną stosowaną co 2 tygodnie. U chorych w okresie predializy można zalecić jednorazową dawkę darbopoetyny co 2 albo co 4 tygodnie (w leczeniu podtrzymującym). Długi okres półtrwania darbopoetyny  $\alpha$  pozwala na podawanie leku w znacznie wydłużonych



odstępach czasu niż rHuEPO, z uzyskaniem tego samego efektu terapeutycznego. Pozwala to równocześnie znacznie obniżyć koszty leczenia. U chorych w okresie predializacyjnym rekomenduje się stosowanie darbopoetyny raz w miesiącu, co jest bardzo wygodne dla chorego. Lek jest dobrze tolerowany. W nielicznych pracach sugerowano wzrost ciśnienia tętniczego podczas jego stosowania u 7–20% chorych, bolesność w czasie podawania leku czy też pogorszenie funkcji nerek, które wiązało się z poprawą łaknienia i większym spożyciem białka [24–27].

### Ciągły aktywator receptora erytropoetynowego

Ciągły aktywator receptora erytropoetynowego (CERA, *continuous erythropoietin receptor activator*) to nowy ESA charakteryzujący się jeszcze bardziej, w porównaniu z darbopoetyną  $\alpha$ , wydłużonym okresem półtrwania, wynoszącym 134 godziny (w przypadku podania dożylnego) i 139 godzin (w przypadku podaży podskórnej), co pozwala na jego dogodne stosowanie w fazie podtrzymującej — raz na 4 tygodnie. Preparat CERA charakteryzuje najdłuższy okres półtrwania spośród wszystkich dostępnych ESA. W tabeli 6. przedstawiono okresy półtrwania dostępnych na rynku ESA. Glikol metoksy polietylenowy epoetyny  $\beta$  to zmodyfikowana cząsteczka epoetyny  $\beta$  (pegyłacja) z zastosowaniem wiązania amidowego między N-końcową grupą aminową lub  $\alpha$ -aminową grupą lizyny a kwasem metoksy polietylenomasłowym. Z tego powodu masa tej cząsteczki jest 2-krotnie większa od masy (60 kDa) cząsteczki erytropoetyny. Charakteryzuje ją wyjątkowa farmakokinetyka polegająca na zmniejszonym powinowactwie do receptora erytropoetynowego, wolniejszym wiązaniem z receptorem i stałym jego pobudzaniem, dzięki czemu dochodzi do stałej stymulacji erytropoezy. Długi okres półtrwania pozwala na wygodne daw-

kowanie, zwłaszcza u osób leczonych ambulatoryjnie, przy jednoczesnej zdolności do utrzymania stabilnego stężenia hemoglobiny. Terapię należy rozpocząć od dawki 0,6 mg/kg mc. 2 razy w miesiącu, a po uzyskaniu docelowych wartości hemoglobiny, jak wspomniano, należy zmienić dawkowanie na raz w miesiącu. W wielu badaniach klinicznych III fazy potwierdzono skuteczność tego leku w fazie korekcyjnej niedokrwistości (AMICUS, ARCTOS) oraz w leczeniu podtrzymującym (MAXIMA, PROTOS). Lek ten zarejestrowano w Polsce w 2007 roku pod nazwą Mircera [28].

### Nowe możliwości terapeutyczne

#### Syntetyczne białka erytropoetyczne i białka fuzyjne

Syntetyczne białka erytropoetyczne (SEP, *synthetic erythropoiesis protein*) to polipeptydy o zbliżonej do EPO budowie cząsteczki, które dzięki modyfikacjom budowy głównego łańcucha aminokwasowego charakteryzują się wydłużonym, w porównaniu z EPO, okresem półtrwania. Białka fuzyjne (w tym EPO-EPO) są zbudowane z 2 łańcuchów polipeptydowych połączonych krótkim peptydem łączącym, wykazują zbliżony do natywnej EPO profil farmakokinetyczny oraz 3–4-krotnie wyższą aktywność biologiczną. Interesującym białkiem fuzyjnym jest połączenie EPO z fragmentem Fc immunoglobuliny G. Umożliwia ono transport tego białka fuzyjnego przez nabłonek dróg oddechowych, co stwarza w niedalekiej przyszłości możliwość leczenia cząsteczkami EPO-Fc drogą wziewną.

#### Inhibitor hydroksylazy prolinowej

Inhibitor hydroksylazy prolinowej-1 $\alpha$  (HIF, *hypoxia-inducible factor*) jest cytoplazmatycznym czynnikiem transkrypcyjnym, odgrywającym rolę czujnika tlenowego komórki. Hipoksja to najistotniejszy czynnik stymulujący wytwarzanie endogennej EPO. Inhibitor hydroksylazy prolinowej-1 $\alpha$  pośredniczy w regulacji transkrypcji genów zależnych od hipoksji, w tym w aktywacji genu *EPO*. Proces degradacji HIF odbywa się przy udziale hydroksylazy prolinowej HIF. Lek FG-2216 (produkt firmy Fibrogen) jest inhibitorem hydroksylazy prolinowej, powoduje stabilizację HIF $\alpha$  i pobudza syntezę EPO. Lek można stosować doustnie.

#### Inhibitory GATA-2

Czynnik transkrypcyjny GATA-2 hamuje transkrypcję genu erytropoetyny przez wiązanie z sekwencją aminokwasową GATA w regionie promotorowym tego genu.

**Tabela 6. Okres półtrwania w surowicy (w [h]) dostępnych na rynku preparatów czynników stymulujących erytropoezę w przypadku podawania dożylnego i podskórnego**

Rodzaj preparatu	Podanie dożylnie [h]	Podanie podskórne [h]
Erytropoetyna $\alpha$	6,8	19,4
Erytropoetyna $\beta$	8,8	24,2
Erytropoetyna $\delta$	5,12	14,9
Darbopoetyna $\alpha$	25,3	48,8
CERA	133	137

CERA (*continuous erythropoietin receptor activator*) — ciągły aktywator receptora erytropoetynowego

Inhibitory czynnika transkrypcyjnego GATA-2 powodują stymulację genu EPO podobnie jak inhibitory hydroksylazy prolinowej. Trwają próby zastosowania inhibitorów GATA-2 w leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej opornej na terapię erytropoetyną w przypadku współistniejącego stanu zapalnego.

### EPO-mimetyki

EPO-mimetyki to substancje drobnocząsteczkowe naśladujące działanie natywnej EPO. Przykładem jest 20-aminokwasowy peptyd EMP1 (EPO, *mimetic peptide 1*), wykazujący podobne do EPO powinowactwo do receptora dla EPO i podobnie aktywujący wewnątrzkomórkowe sygnały pobudzenia receptorowego [29].

### OPORNOŚĆ NA ESA

Częstym problemem podczas leczenia ESA jest wystąpienie oporności na stosowany czynnik erytropoetyczny. Oporność (*resistance*) lub nieadekwatną odpowiedź (*hyporesponsiveness*) na erytropoetynę definiuje się jako niemożność osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny przy stosowaniu ponad 300 j.m./kg mc./tydz. (ok. 20 000 j.m./tydz.) epoetyny lub 1,5 µg/kg mc./tydz. (ok. 100 µg/tydz.) darbopoetyny  $\alpha$ , lub konieczność stosowania takich dawek podczas leczenia podtrzymującego. Jest ona uwarunkowana wieloma czynnikami, spośród których najistotniejsze znaczenie mają bezwzględny i czynnościowy niedobór żelaza oraz stan zapalny. Przyczyny oporności na ESA przedstawiono w tabeli 7.

W przebiegu CKD dość powszechnie obserwuje się występowanie jawnych bądź utajonych ognisk zapalnych. U chorych dializowanych subkliniczny stan zapalny może być generowany przez bioniezgodne procedury dializacyjne. Nagromadzenie cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 1 (IL-1, *interleukin 1*) czy interleukina 6 (IL-6, *interleukin 6*), sprzyja supresji szpiku oraz powoduje zwiększoną sekwestrację żelaza w układzie siateczkowo-śródbłonkowym, zmniejszając jego dostępność. Odbywa się to za pośrednictwem podwyższonego stężenia hepcydyny, która powoduje zablokowanie uwalniania żelaza, zmniejszając w ten sposób jego dostępność w procesie erytropoezy. Dlatego niezwykle ważne jest zwalczanie stanów zapalnych, czyli eradykacja potencjalnych ognisk zakażenia (usunięcie starej niefunkcjonującej przetoki u chorych poddanych hemodializie, usunięcie nieczynnego graftu u chorych po przeszczepieniu nerki), a także optymalna terapia niewydolności serca (sprzyjającej zapaleniu) czy też stosowanie leków immu-

**Tabela 7. Przyczyny oporności na czynniki stymulujące erytropoezę (ESA, *erythropoiesis-stimulating agent*)**

Czynnościowy lub bezwzględny niedobór żelaza
Stan zapalny lub utajone zakażenie (owrzodzenia cukrzycowe, zakażone torbiele w PKD)
Niedożywienie białkowo-energetyczne (PEM)
Nieadekwatne leczenie nerkozastępcze (HD lub DO)
Choroba podstawowa i choroby współistniejące ( <i>vasculitis</i> , przewlekłe stany zapalne, skurczowa niewydolność serca, szpiczak mnogi, osteomielfibroza)
Utajona utrata krwi
Nowotwory
Nadczynność przytarczyc
Niedoczynność tarczycy
Niedobór witaminy B <sub>12</sub> i kwasu foliowego
Leki: inhibitory ACE, ARB, NLPZ, leki immunosupresyjne
Niedokrwistość hemolityczna
Hemoglobinopatie
Przewlekła nefropatia allograftu (CAN)
Wybiórcza aplazja układu czerwonokrwinkowego (PRCA) z przeciwciałami neutralizującymi erytropoetynę
Brak <i>compliance</i> w przypadku samodzielnego stosowania ESA przez pacjenta

PEM — *protein-energy malnutrition*; HD — hemodializa; DO — dializa otrzewnowa; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny; ARB (*angiotensin II type 1 receptor blocker*) — antagonist receptoru angiotensynowego typu 1; NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne; CAN — *chronic allograft nephropathy*; PRCA — *pure red cell aplasia*

nomodulujących (pentoksyfilina) i antyoksydantów (wit. E) [30].

Warto także wspomnieć, że inhibitory ACE stosowane długotrwale mogą utrudniać odpowiedź na ESA, ponieważ hamują rozkład peptydu N-acetylo-serylo-aspartylolizylo-proliny (AcSDKP) hamującego erytropoezę oraz zmniejszają powstawanie angiotensyny II, która pobudza wytwarzanie erytrocytów.

Reakcja ostrej fazy, stan zapalny i zakażenie wpływają na proces hematopoezy wielopoziomowo. Bezpośredni wpływ stanu zapalnego lub zakażenia polega na zmniejszeniu proliferacji komórek macierzystych linii erytrocytarnej, zahamowaniu erytropoezy, zahamowaniu produkcji erytropoetyny w odpowiedzi na obniżenie stężenia hemoglobiny oraz przyspieszeniu rozpadu erytrocytów. Pośrednio stan zapalny i zakażenie powodują zahamowanie jelitowego wchłaniania żelaza oraz zahamowanie uwalniania żelaza z makrofagów i hepatocytów. W konsekwencji występuje zmniejszona odpowiedź na leczenie ESA i wzrost zapotrzebowania na niego, co jest

niezależnym czynnikiem predykcyjnym całkowitej śmiertelności u pacjentów hemodializowanych.

Wśród licznych markerów stanu zapalnego za najbardziej dokładny czynnik predykcyjny chorobowości i śmiertelności całkowitej uznaje się stężenie białka C-reaktywnego oznaczanego metodą wysokoczułą (hsCRP, *high-sensitivity C-reactive protein*). Wykazano, że stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) przekraczające 5 mg/l (występujące u ok. 40–50% chorych hemodializowanych) wiąże się ze wzrostem ryzyka hospitalizacji, a stężenie powyżej 10 mg/l powoduje zwiększenie niezbędnej dawki erytropoetyny o 34% w porównaniu z pacjentami, u których stężenie CRP wynosi poniżej 10 mg/l. U chorych na cukrzycę typu 2 odnotowano znacząco wyższe stężenia CRP i większe zapotrzebowanie na erytropoetynę w celu osiągnięcia porównywalnych wartości docelowych stężenia hemoglobiny niż u pacjentów bez cukrzycy. W związku z brakiem uzgodnionej definicji prawidłowego stężenia CRP w grupie chorych hemodializowanych trudno przyjąć zalecenia dotyczące comiesięcznego monitorowania stężenia CRP u tych osób jako elementu oceny stanu zapalnego i jego wpływu na leczenie niedokrwistości [31]. W badaniu *European Survey on Anemia Management* (ESAM) stwierdzono, że u pacjentów ze stężeniem CRP powyżej 50 mg/l stężenia hemoglobiny były niższe, mimo stosowania dużych dawek ESA, niż u osób ze stężeniami CRP poniżej tej wartości. Z praktycznego punktu widzenia każdy pacjent z wysokim stężeniem CRP, oprócz oceny możliwych przyczyn stanu zapalnego, powinien otrzymać dużą dawkę erytropoetyny (< 300 j.m./kg mc.), ponieważ większa dawka może przełamać hamujący erythropoetynę wpływ krążących cytokin. Należy też pamiętać, że stan zapalny i zakażenie wiążą się z zahamowaniem uwalniania żelaza z magazynów ustrojowych i pojawieniem się czynnościowego (ale nie bezwzględnego) niedoboru żelaza. Zatem w przypadku udokumentowanej infekcji suplementację żelaza należy wstrzymać, ponieważ może powodować wzrost liczby bakterii oraz nasilać istniejący stres oksydacyjny.

U większości pacjentów z CKD w stadium 4. i 5. stan zapalny współistnieje ze złym stanem odżywienia (*malnutrition inflammation arteriosclerosis* [MIA] *syndrome*). Ocenia się, że 20–50% pacjentów hemodializowanych i dializowanych otrzewnowo ma łagodne do średniego, a około 10% — ciężkie niedożywienie białkowo-energetyczne (PEM, *protein energy malnutrition*). Wiąże się to ze wzrostem chorobowości i śmiertelności oraz gorszą odpowiedzią na leczenie ESA w tej grupie chorych. Samo niedo-

żywienie może także być przyczyną rozwoju niedokrwistości, a właściwe odżywienie pacjentów z CKD może poprawić odpowiedź na ESA [11].

## OBJAWY NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z TERAPIĄ ZA POMOCĄ ESA

Podczas terapii za pomocą ESA należy ściśle kontrolować wartości ciśnienia tętniczego. U około 7–20% chorych, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia, może dochodzić do wzrostu ciśnienia tętniczego spowodowanego wzrostem masy krwinek czerwonych i zwiększeniem lepkości krwi, zwłaszcza w warunkach szybkiego wyrównywania niedokrwistości. Postulowany jest także bezpośredni naczynioskurczowy efekt działania ESA opisywany w przypadku leczenia za pomocą EPO. Wzrost ciśnienia wymaga zwiększenia dawek leków przeciwnadciśnieniowych lub zmniejszenia dawki ESA. Innymi objawami niepożądanymi są: bolesność w czasie podawania leku (wkłucie), zakrzepica (szczególnie przy szybkim wyrównywaniu), wybiórcza aplazja układu czerwonego (PRCA, *pure red cell aplasia*) związana z podskórnym leczeniem erytropoetyną  $\alpha$  (tab. 8). Warto wspomnieć, że do jej rozpoznania upoważnia nie tylko nagłe wystąpienie niedokrwistości, ale także punkcja szpiku z obecnością hipoplazji układu czerwonego oraz obecność przeciwciał przeciwerytropoetynowych.

## KONIECZNOŚĆ LECZENIA SKŁADNIKAMI KRWI

Transfuzje koncentratu krwinek czerwonych należy ograniczyć do pacjentów z CKD, w szczególności do oczekujących na przeszczepienie nerki. Wskazaniem do przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych jest objawowa niedokrwistość (męczliwość, ból w klatce piersiowej, duszność) i współistniejące czynniki ryzyka (cukrzyca, niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, podeszły wiek), nagłe pogłębienie stopnia niedokrwistości w przebiegu utraty krwi (krwotok, zabieg operacyjny) lub hemolizy, a także ciężka oporność na leczenie ESA [7]. W obserwacyjnych badaniach klinicznych potwierdzono zmniejszenie konieczności transfuzji od momentu wprowadzenia do praktyki klinicznej ESA, z jednoczesnym wzrostem częstości przetoczeń w grupie pacjentów hemodializowanych z chorobą niedokrwienną serca, skurczową niewydolnością serca, z cukrzycą i w wieku powyżej 75 lat. Zwiększeniu średniej wartości stężenia hemoglobiny w tej grupie osób w czasie ostatnich kilkunastu lat towarzyszył wzrost średniej wartości stężenia hemoglobiny, przy którym dokonywano przetoczenia składników krwi [32].

**Tabela 8. Objawy niepożądane związane z leczeniem za pomocą czynników stymulujących erytropoezę**

Nadciśnienie tętnicze — wystąpienie lub nasilenie nadciśnienia, przelom nadciśnieniowy — bardzo często

Odczyn w miejscu podania — często

Zwiększona krzepliwość krwi, w tym zakrzepica przetoki tętniczo-żylna — niezbyt często

Drgawki — bardzo rzadko

Reakcje alergiczne: obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd, pokrzywka, duszność — sporadycznie

Zmniejszenie stężenia ferrytyny we krwi

Przemijające objawy grypopodobne: gorączka, dreszcze, bóle głowy i kończyn, złe samopoczucie, bóle kości

Przemijające zwiększenie stężenia potasu i fosforanu we krwi

Pojawienie się przeciwciał przeciwoerytropoetynowych

Wybiórcza aplazja układu czerwonokrwinkowego

Reakcje rzekomoanafilaktyczne

**PIŚMIENNICTWO**

- Levin A. Prevalence of cardiovascular damage in early renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16 (supl. 20): 7–11.
- Parfrey P.S. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15 (supl. 5): 58–68.
- Jungers P., Massy Z.A., Koa T.N. i wsp. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12: 2597–2602.
- Levin A.E. Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease population: a review of current stage of knowledge. *Kidney Int.* 2002; 61 (supl. 80): S35–S38.
- Levin A.E., Singer J., Thompson C.R., Ross H., Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 27: 347–354.
- Silverberg D., Wexler D., Blum M., Wollman Y., Iaina A. The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18 (supl. 8): viii–viii12.
- European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14 (supl. 5): 1–50.
- Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19 (supl. 2): ii1–ii47.
- KDOQI Clinical Practice Guideline And Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of haemoglobin target. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 50: 471–530.
- Hörl W.H., Macdougall I.C., Rossert J., Schaefer R.M. OPTA — therapy with iron and erythropoiesis-stimulating agents and chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (supl. 3): 2–6.
- Hörl W.H., Vanrenterghem Y., Aljama P. i wsp. OPTA: optimal treatment of anemia in patients with chronic kidney disease (CKD). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (supl. 3): 20–26.
- Katavetin P., Tungsanga K., Eiam-Ong S., Nangaku M. Antioxidative effects of erythropoietin. *Kidney Int.* 2007; 72: S10–S15.
- Aydin Z., Duijs J., Bajema I.M., van Zonneveld A.J., Rabelink T.J. Erythropoietin, progenitors and repair. *Kidney Int.* 2007; 72: S16–S20.
- Manitius J., Sulikowska B. Erytropoetyna — czego nowego dowiedzieliśmy się ostatnio? *Nefrologia i Nadciśnienie Tętnicze* 2005; 17: 8–11.
- Kuriyama S., Tomonari H., Yoshida H. i wsp. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in non-diabetics patients. *Nephron* 1997; 77: 176–185
- Cody J., Daly C., Cambell M. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anemia in pre-dialysis patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 3: CD003266.
- Nagaku M., Fliser D. Erythropoiesis-stimulating agents: past and future. *Kidney Int.* 2007; 72: S1–S3.
- Bahlmann F.H., Kielsten J.T., Haller H., Fliser D. Erythropoietin and progression of CKD. *Kidney Int.* 2007; 72: S21–S25.
- Iseki K., Kohagura K. Anemia as a risk factor for chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2007; 72: S4–S9.
- Singh A.K. Does correction of anemia slow the progression of chronic kidney disease? *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2007; 3: 638–639.
- Kletzmayer J., Hörl W. Iron overload and cardiovascular complications in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 25–29.
- Ivor C. Intravenous iron as adjuvant therapy: a two-edged sword? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 24–28.
- Levin A. Understanding recent haemoglobin trials in CKD: methods and lesson learned from CREATE and CHOIR. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 309–312.
- Summers S., Winnett G., Matijevic A. i wsp. An audit comparing subcutaneous epoetin alfa to intravenous darbopoetin alfa in chronic hemodialysis patients. *Dialysis and Transplantation* 2005; 34: 358–362.
- Wanic-Kossowska M., Tykarski A., Kobelski M., Czekalski S. Wpływ stosowania darbopoetyny- $\alpha$  na zmiany ciśnienia, funkcję nerek i jakość życia u chorych z niedokrwistością i przewlekłą chorobą nerek niedializowanych. *Nadciśnienie Tętnicze* 2007; 11: 123–129.
- Carrera F., Burnier M. Use of darbopoetin alfa in the treatment of anaemia of chronic kidney disease: clinical and pharmaco-economic considerations. *NDT Plus* 2009; 2 (supl. 1): i9–i17.
- Bock A., Hirt-Minkowski P., Brunisholz M. i wsp. Darbopoetin alpha in lower-than-equimolar doses maintains haemoglobin levels in stable haemodialysis patients converting from epoetin alpha/beta. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 301–308.
- Janda K., Sulowicz W. Mircera — innowacyjny lek w terapii niedokrwistości u chorych z przewlekłą chorobą nerek. *Nefrologia i Dializoterapia Polska* 2008; 12: 95–101.
- Więcek A., Chudek J., Nieszporek T. Nowe czynniki stymulujące erytropoezę. W: Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Tom VI. Medycyna Praktyczna, Kraków 2007: 131–136.
- De Francisco A.L., Stenvinkel P., Vaulont S. Inflammation and its impact on anaemia in chronic kidney disease: from haemoglobin variability to hyporesponsiveness. *NDT Plus* 2009; 2 (supl. 1): i18–i26.
- Wanner C., Richardson D., Fouque D., Stenvinkel P. OPTA — influence of inflammation/infection on anemia therapy in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (supl. 3): 7–12.
- Ibrahim H.N., Ishani A., Foley R.N. i wsp. Temporal trends in red blood transfusion among US dialysis patients, 1992–2005. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 52: 1115–1121.