

## Erytropoetyna — alternatywne leczenie niedokrwistości u niemowląt

### Erythropoietin — the alternative treatment of anemia in infants

Sydonia Gołębiowska-Staroszczyk, Michał Matysiak, Anna Adamowicz-Salach, Katarzyna Albrecht-Stanisławska, Agata Sobocińska-Mirska

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

#### Streszczenie

*Niedokrwistość to jeden z najczęstszych problemów hematologicznych u niemowląt. Okresem szczególnej podatności na tę chorobę są pierwsze 3 miesiące życia, w których może się ona rozwijać na podłożu tak zwanej fizjologicznej niedokrwistości. Grupą niemowląt o zwiększonym ryzyku niedokrwistości są wcześniaki oraz niemowlęta urodzone o czasie, które są obciążone dodatkowymi czynnikami pogarszającymi parametry czerwonokrwinkowe, takimi jak konflikt serologiczny, przebyte zakażenia czy utrata krwi w okresie okołoporodowym. Wśród czynników determinujących wystąpienie niedokrwistości w pierwszych miesiącach życia kluczową rolę odgrywa niedobór erytropoetyny (Epo). Do niedawna jedynym dostępnym sposobem leczenia opisanych pacjentów były uzupełniające transfuzje koncentratu krwinek czerwonych (kkcz). Od lat 90. XX wieku leczeniem, które w wielu przypadkach może stanowić alternatywę dla kkcz, stała się ludzka rekombinowana erytropoetyna (rHuEpo). Powstałe w ciągu 20 lat bogate piśmiennictwo, dokumentujące liczne wielośrodkowe badania, potwierdza wysoką skuteczność i bezpieczeństwo rHuEpo w terapii niemowląt z niedokrwistością.*

**Słowa kluczowe:** rekombinowana ludzka erytropoetyna, niedokrwistość pierwszego kwartału życia, niedokrwistość wcześniaków, leczenie

*Hematologia* 2011; 2, 1: 71–82

#### Abstract

*Anemia is one of the most common hematological problems in infants. The first 3 months of life are the period of special susceptibility to anemia development, because it may occur on the basis of a physiological decrease in morphological parameters of blood. The risk group of anemia are premature infants and term infants with additional complaints which have a negative influence on hematological parameters, for instance presence of serological incompatibility, infection or bleeding at birth or just after birth. Reduced production of erythropoietin has a key role in determining the occurrence of anemia the decrease in blood morphology in the first 3 months of life. Up to the recent years the only available treatment for this type of anemia was supplementary transfusion of packed red blood cells. Since the 1990s recombinant human erythropoietin (rHuEpo) has, in many cases, become an alternative treatment in such cases. The rich literature, created on the basis of researches carried out in many centres all over the*

*world, confirms high effectiveness and safety of rHuEpo in the treatment of anemia in the first 3 months of life.*

**Key words:** recombinant human erythropoietin, anemia in the first three months of life, anemia of prematurity, treatment

*Hematologia 2011; 2, 1: 71–82*

## Wprowadzenie

Niedokrwistość to jeden z najczęstszych problemów hematologicznych okresu niemowlęcego. Szczególnie pierwszy kwartał życia człowieka, kiedy parametry czerwone krwi obniżają się fizjologicznie („fizjologiczna niedokrwistość”), jest czasem zwiększonej podatności na jej rozwój. Grupą niemowląt obciążonych wysokim ryzykiem rozwoju niedokrwistości są przedwcześnie urodzone dzieci. Dotyka ona również pewnego odsetka dzieci donoszonych, szczególnie tych obciążonych dodatkowymi czynnikami wpływającymi negatywnie na parametry hematologiczne, takimi jak konflikt serologiczny czy przebiecie zakażenia w okresie okołoporodowym. Wśród czynników determinujących wystąpienie niedokrwistości w pierwszych miesiącach życia kluczową rolę odgrywa niedobór erytropoetyny (Epo). Toteż jej synteza w latach 80. XX wieku otworzyła nowe możliwości dla terapii niedokrwistości, również tej rozwijającej się w pierwszych tygodniach życia. Obok stosowanych dotychczas uzupełniających transfuzji koncentratu krwinek czerwonych (kcz), pojawił się lek, który mógł — jak się wydawało — stanowić skuteczną alternatywę.

Koniec ubiegłego stulecia i pierwsze lata obecnego to czas licznych wielośrodkowych badań, w których oceniano przydatność ludzkiej rekombinowanej Epo (rHuEpo, *recombinant human erythropoietin*) w terapii niedokrwistości u urodzonych przedwcześnie dzieci z niską, bardzo niską lub ekstremalnie niską masą urodzeniową. W powstałym na ich podstawie piśmiennictwie udowodniono bezpieczeństwo stosowania rHuEpo w leczeniu niemowląt. Tym samym pojawiła się nowa broń w walce z niedokrwistością wcześniaczą i nie tylko wcześniaczą.

## Epo — cytokina i hormon

Erytropoetyna należy do cytokin. To czynnik wzrostowy dla układu erytroblastycznego. Miejsce jej działania, podobnie jak innych czynników wzrostowych układu krwiotwórczego, jest szpik kostny [1, 2]. Erytropoetyna wykazuje też jednak

cechy hormonu — jest wytwarzana w nerce, poza szpikiem kostnym (miejsce jej działania), skąd drogą krwi dociera do komórki docelowej. Zatem Epo łączy w sobie cechy cytokiny, ze względu na mechanizm działania i budowę, oraz hormonu, ze względu na miejsce wytwarzania i rolę, jaką pełni w organizmie.

## Historia badań nad Epo

Historia badań nad erytropoezą i procesem jej regulacji liczy już blisko 150 lat. Pierwsze dowody na związek między utlenowaniem tkanek i obrazem krwi pochodzą z końca XIX wieku. Wtedy Paul Bert, a po nim Viault, skojarzyli wzrost wartości hematokrytu u zwierząt i ludzi z przebywaniem na dużych wysokościach [3, 4]. Przełom nastąpił jednak dopiero pół wieku później. W 1948 roku fińskie badaczki Eva Bonsdorff i Eeva Jalavisto (uważane za twórczynię nazwy „erytropoetyna”) ogłosiły wyniki swoich badań nad humoralnym mechanizmem regulacji erytropoezy. Erytropoetyną nazwały substancję działającą pobudzająco na szpik i stymulującą produkcję krwinek czerwonych [5, 6].

Od połowy lat 50. ubiegłego stulecia prace naukowców zaczęły się koncentrować na ustaleniu miejsca wytwarzania Epo. Poprzez usuwanie poszczególnych organów zwierzęcych dążono do wywołania niedokrwistości. Przełomowym okazał się rok 1957, w którym Jacobson i wsp. [7] udowodnili, że produkcja Epo odbywa się w izolowanej, perfundowanej nerce. Duży wkład w ustalenie miejsca produkcji Epo wniosły również prace Alana Ersleva [8]. W tym miejscu szczególnie trzeba też podkreślić osiągnięcia polskich uczonych — Zofii Kuratowskiej, która w roku 1961, wraz z Lewartowskim i Michałak, opublikowała wyniki badań nad miejscem i regulacją produkcji Epo [9]. Uwieńczeniem prac nad Epo było sklonowanie jej genu w 1985 roku, niezależnie, przez dwie grupy badaczy — Jacobsa i wsp. [10] oraz Lina i wsp. [11]. Odkrycie to otworzyło drogę do produkcji rHuEpo.

Po raz pierwszy rHuEpo u człowieka zastosował Joseph Eschbach w 1985 roku [12]. W 1986 roku Winreals i wsp. [13] opublikowali pierwsze wyniki

badań klinicznych nad zastosowaniem rHuEpo w terapii niedokrwistości u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. Od 1987 roku rozpoczęły się wielokierunkowe badania nad zastosowaniem rHuEpo w różnych stanach klinicznych [14]. Pierwszym, zarejestrowanym w Polsce w 1989 roku, preparatem była epoetyna alfa (rHuEpo  $\alpha$ ). Od 1992 roku na krajowym rynku dostępna jest również epoetyna beta (rHuEpo  $\beta$ ). Wszystkie typy rHuEpo są otrzymywane drogą inżynierii genetycznej.

### Budowa chemiczna Epo

Ludzka Epo jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej 34 kDa, zbudowaną ze 165 aminokwasów. Jako glikoproteina zawiera ona około 40% węglowodanów, wśród których 11% stanowią reszty kwasu sialowego (kwasu N-acetylneuraminowego). Są one ważne dla utrzymania prawidłowej aktywności i stabilności Epo *in vivo* [15]. W skład struktury I-rzędowej cząsteczki Epo wchodzi 4 cysteiny.

Strukturę II-rzędową białka stabilizują wiązania dwusiarczkowe (między cysteinami), które mają kluczowe znaczenie dla biologicznej aktywności hormonu [15, 16]. Strukturę III-rzędową Epo stanowią 4 równoległe alfa-helisy połączone dwiema długimi i jedną krótką pętlą [15]. Endogenna i egzogenna Epo mają ten sam skład aminokwasowy. Różnice w ich budowie dotyczą struktury II-rzędowej oraz zawartości węglowodanów i warunkują wyższą aktywność biologiczną rHuEpo [17, 18].

### Miejsce produkcji i regulacja syntezy Epo

W życiu płodowym głównym narządem odpowiedzialnym za syntezę ponad 90% Epo jest wątroba. Począwszy od 30. tygodnia ciąży, ilość mRNA dla Epo w nerce zwiększa się, co ma bezpośredni związek z dojrzewaniem nerek płodu [19]. Nerka jest dominującym źródłem Epo w życiu pozapłodowym. Odpowiada ona za syntezę 80–90% całkowitej Epo ustroju.

Głównymi komórkami wytwarzającymi Epo są fibroblasty okołocewkowe tkanki śródmiąższowej wewnętrznej kory nerki. Z całkowitej ilości Epo 10–20% jest wytwarzane w wątrobie przez hepatocyty i komórki Kupffera. Niewielkie ilości mRNA dla Epo są również wykrywane poza nerką i wątrobą — w płucach, mózgu, jądrach, łożysku i siatkówce [18].

Hipoksja jest głównym czynnikiem regulującym szybkość syntezy Epo [15]. Prowadzi ona do znacznego wzrostu stężenia mRNA dla Epo, czyli do wzmożonej ekspresji genu dla Epo. Gen ten zlokalizowano na długim ramieniu chromosomu 7 (7q11-q22) [18]. W 1991 roku zidentyfikowano se-

kwencję wzmacniającą, odgrywającą kluczową rolę w pobudzaniu transkrypcji genu dla Epo w odpowiedzi na hipoksję. Jest ona zlokalizowana około 120 par zasad od końca 3' i ściśle współdziała z białkowymi czynnikami transkrypcyjnymi — czynnikiem aktywowanym hipoksją 1 (HIF-1, *hypoxia inducible factor 1*) oraz hepatocytowym czynnikiem jądrowym 4 (HNF-4, *hepatocyte nuclear factor 4*) [20]. Kolejnym, zależnym od ciśnienia parcjalnego tlenu białkiem wchodzącym w skład kompleksu transkrypcyjnego genu dla Epo jest CPB/p300. Białko to ulega enzymatycznej dezaktywacji w warunkach normoksji [21].

Erytropoetyna jest syntetyzowana jako białko złożone ze 193 aminokwasów. Dwadzieścia siedem z nich — tak zwana sekwencja sygnałowa, umożliwiająca transport przez błony — ulega odcięciu w retikulum endoplazmatycznym. W efekcie na obszarze cytozolu powstaje proEpo złożona ze 166 aminokwasów, zawierająca argininę na C-końcu. Białko to zostaje poddane działaniu karboksypeptydazy, która hydrolizuje resztę argininową i prowadzi do powstania dojrzałej, aktywnej Epo, która jest natychmiast uwalniana do krwi [15, 22–24].

### Receptor dla Epo

Receptory dla Epo (Epo-R) pojawiają się już na wczesnych komórkach progenitorowych szeregu erytropoetycznego (BFU-E, *burst forming unit-erythroid*), na których znaleziono około 100 receptorów/komórkę. Ich gęstość wzrasta do ponad 1000 receptorów/komórkę w stadium CFU-E (*colony-forming unit-erythroid*), a następnie, na kolejnych etapach erytropoezy, maleje, tak że retikulocyt jest już niewrażliwy na działanie Epo [15].

Gen dla Epo-R znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu 19. Receptor ten jest białkiem składającym się z 508 aminokwasów, przy czym 24 z nich stanowi sekwencja sygnałowa. Receptor dla Epo składa się z trzech domen: N-końcowej zewnątrzkomórkowej — zbudowanej z około 200 aminokwasów i odpowiedzialnej za związanie cząsteczki Epo, hydrofobowej domeny transbłonowej oraz wewnątrzkomórkowej C-końcowej domeny cytoplazmatycznej [25].

### Mechanizm działania i funkcje Epo w organizmie

Połączenie cząsteczki Epo z N-końcem zewnątrzkomórkowym Epo-R powoduje jego homodimeryzację i w efekcie aktywację kinaz tyrozynowych JAK-2 (*Janus like kinase*). W dalszej drodze wewnątrzko-

mórkowego przekazywania sygnału biorą udział kinazy MAP (*mitogen activated protein*). Kaskada aktywacji tych kinaz jest odpowiedzialna za różnicowanie i proliferację prekursorów erytrocytów. Końcowym efektem działania ufosforylowanej kinazy MAP jest uaktywnienie (fosforylacja) czynników transkrypcyjnych w jądrze komórkowym.

Erytropoetyna połączona z jej receptorem reguluje więc przeżywalność komórek poprzez system transdukcyjny z udziałem czynników transkrypcyjnych STAT5 (*signal transducer and activator of transcription*). Ponadto kompleks Epo z Epo-R, poprzez aktywację kinazy fosfatydyloinozytolu, indukuje biosyntezę białek rodziny BCL-2, hamując apoptozę komórek szeregu erytrocytarnego [24, 26]. Zatem niedobór endogennej Epo pociąga za sobą zaprogramowaną śmierć większości prekursorów krwinek czerwonych, w konsekwencji czego liczba powstających krwinek czerwonych jest niewystarczająca i dochodzi do rozwoju niedokrwistości [15, 27].

Erytropoetyna, poza wpływem na erytropoezę, pełni wiele innych ważnych funkcji biologicznych. Badania na zwierzętach potwierdzają jej działanie neuroprotektoryjne, działanie stymulujące produkcję tlenu azotu, przeciwzapalne, antyoksydacyjne oraz pobudzające angiogenezę, w tym fizjologiczną w macicy i patologiczną w nowotworach [28, 29]. Coraz częściej mówi się o znaczeniu miejscowego działania Epo zawartej w mleku kobiecym, na przewód pokarmowy noworodka — ma ona nasilać podziały komórkowe i wydłużać czas przeżycia enterocytów [30].

### Farmakokinetyka endogennej i egzogennej Epo

Średnie stężenie endogennej Epo u zdrowego człowieka waha się w szerokich granicach 5–30 mJ./ml. Jej stężenie może wzrastać nawet kilkaset razy powyżej wartości obserwowanych w warunkach fizjologicznych w przypadku niedotlenienia i/lub niedokrwistości [31]. Okres półtrwania endogennej Epo wynosi 4,5–11 godzin. Erytropoetyna produkowana w nerce ulega eliminacji z osocza poprzez związanie z receptorem w szpiku kostnym i biodegradacji, głównie drogą wątroby oraz w mniejszym stopniu przez nerki [31].

Ludzka rekombinowana erytropoetyna nie różni się składem aminokwasowym od endogennej Epo. Różnice w budowie dotyczą struktury II-rzędowej, w tym zawartości węglowodanów, głównie reszt kwasu sialowego. Ich konsekwencją jest 3-krotnie wyższa aktywność biologiczna rHuEpo niż Epo endogennej. Okres półtrwania rHuEpo po podaniu dożylnym wynosi 4–5 godzin, a po podaniu

podskórnym — 19–22 godzin [32]. Po dożylnym podaniu rHuEpo jej stężenie natychmiast wzrasta około 100-krotnie w porównaniu ze stężeniem wyjściowym. Po podaniu tej samej dawki podskórnie stężenie Epo w surowicy zwiększa się powoli i osiąga maksimum między 12. a 18. godziną po iniekcji. To maksymalne stężenie jest 10–20 razy niższe niż osiągnięte po podaniu dożylnym, ale utrzymuje się zdecydowanie dłużej. Po 48 godzinach od iniekcji dożylnej Epo jej stężenie w surowicy obniża się do wartości wyjściowych, natomiast po podaniu podskórnym jest ono 3–10 razy większe. Droga podskórna zapewnia więc bliższe fizjologicznemu utrzymywanie się stężenia Epo w surowicy [33].

### Preparaty stymulujące erytropoezę oraz ich zastosowanie terapeutyczne

Dostępne w Polsce dwie postaci ludzkiej rHuEpo, w tym rHuEpo  $\alpha$  oraz rHuEpo  $\beta$ , różniące się nieznacznie budową chemiczną w zakresie struktury II-rzędowej, wykazują taką samą aktywność biologiczną. Różnica ta wpływa jedynie na nieco większą stabilność cząsteczki rHuEpo  $\beta$  [15].

W praktyce klinicznej zaleca się stosowanie rHuEpo 3 razy w tygodniu, aczkolwiek pojawiają się pojedyncze doniesienia o porównywalnej efektywności leku w przypadku jego zastosowaniu raz w tygodniu u pacjentów z nowotworami [34, 35]. Rozpiętość zalecanej dawki rHuEpo jest bardzo duża. Zależnie od wskazań klinicznych waha się ona od 100 j.m./kg mc./tydzień u pacjentów z niewydolnością nerek do 1000 j.m./kg mc./tydzień u chorych z zespołem mielodysplastycznym [36, 37].

Od 2005 roku do polskiego lecznictwa wprowadzono również długodziałający analog Epo (NESP, *novel erythropoiesis stimulating protein*), czyli darbepoetynę alfa. Różni się ona od rHuEpo znacząco wyższą zawartością węglowodanów (60% reszt kwasu sialowego) oraz obecnością zmodyfikowanego łańcucha polipeptydowego (podstawienie 5 reszt aminokwasów). Jej okres półtrwania jest 3-krotnie dłuższy niż rHuEpo i wynosi 26 godzin. Jest ona zalecana — zależnie od przyczyny niedokrwistości oraz etapu jej leczenia — do podawania raz w tygodniu, raz na 2 lub nawet raz na 3–4 tygodnie [36]. Prowadzone są również próby kliniczne nad kolejnym długodziałającym „stymulatorem” erytropoezy (CERA, *continuous erythropoietin receptor activator*). Związek ten charakteryzuje się długim okresem półtrwania, dzięki czemu zalecana częstość podawania to jedna iniekcja na 2 tygodnie [38].

Kliniczne zastosowanie Epo rozpoczęło się w 1986 roku od terapii niedokrwistości u pacjentów

z przewlekłą niewydolnością nerek [17]. Od tego czasu wskazania do zastosowania rHuEpo znacząco się rozszerzyły. Dobrze udokumentowana jest terapia za pomocą rHuEpo w tych stanach klinicznych, w których stężenie Epo w surowicy jest nieadekwatnie niskie w stosunku do stopnia niedokrwistości, co świadczy o zaburzeniu syntezy rHuEpo i regulujących ją mechanizmów [39]. Klasycznym wskazaniem do leczenia rHuEpo nadal pozostaje terapia niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek. Oczekowaną odpowiedź na leczenie uzyskuje się u 95% chorych [36, 40].

Kolejnym wskazaniem klinicznym jest niedokrwistość w przebiegu chorób nowotworowych. Badania wielośrodkowe wskazują na celowość zastosowania terapii rHuEpo w grupie pacjentów z nowotworami niezależnie od typu choroby rozrostowej [41, 42]. Liczba koniecznych u tych chorych transfuzji zmniejsza się dzięki stosowaniu rHuEpo o około 1/3. Spośród pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą chorobie nowotworowej 60–70% prawidłowo odpowiada na leczenie rHuEpo, co w znaczący sposób wpływa na poprawę jakości życia tych chorych, zwłaszcza gdy stężenie hemoglobiny (Hb) w surowicy zwiększy się do 12–13 g/dl [43].

Należy jednak zaznaczyć, że w świetle odkrycia Epo-R na niektórych liniach komórek nowotworowych oraz biorąc pod uwagę jej wpływ na angiogenezę, część badaczy z rezerwą odnosi się do podawania rHuEpo pacjentom z chorobą nowotworową [44]. Rozważając za i przeciw, od 2002 roku ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) oraz ASH (*American Society of Hematology*), a od 2004 roku — EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) zalecają podawanie rHuEpo jedynie osobom z objawową niedokrwistością towarzyszącą chorobie nowotworowej, nie zalecają natomiast stosowania jej profilaktycznie w tej grupie pacjentów [45–47]. Obiecująco przedstawiają się również wyniki prac Barona i wsp. [48] nad zastosowaniem rHuEpo w celu zmniejszenia liczby uzupełniających transfuzji u pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Erytropoetyna może być również użyteczna w leczeniu niedokrwistości związanej z niektórymi zakażeniami. Udokumentowano pozytywne działanie rHuEpo w niedokrwistości związanej z zakażeniem ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) [49]. Randomizowane badania przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby wskazują także na efektywność rHuEpo w terapii niedokrwistości u chorych zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*), poddanych leczeniu przeciwwi-

rusowemu [50]. Trwają badania nad oceną skuteczności rHuEpo w zapobieganiu i leczeniu niedokrwistości towarzyszącej chorobom przewlekłym, takim jak reumatoidalne zapalenie stawów [51].

Prawidłowe stężenie Epo w surowicy nie wyklucza możliwości jej skutecznego zastosowania jako czynnika stymulującego erytropoezę. Działanie to — niestety niekiedy nadużywane w sporcie w celach dopingowych [52] — bywa bardzo użyteczne w chirurgii, w procedurach przygotowywania preparatów krwi do autologicznych transfuzji uzupełniających po planowych zabiegach ortopedycznych czy kardiochirurgicznych [53].

Ludzka rekombinowana Epo znalazła również ważne miejsce w pediatrii, a szczególnie w neonatologii. Od lat 90. XX wieku terapia rHuEpo jest z sukcesem stosowana na noworodkowych oddziałach intensywnej opieki medycznej. Wykorzystuje się ją u wcześniaków w ramach profilaktyki i leczenia niedokrwistości pierwszego kwartału życia, w celu ograniczenia transfuzji kkc [54].

### Niepożądane objawy leczenia rHuEpo

Stosowanie rHuEpo w praktyce klinicznej, podobnie jak w przypadku innych metod leczenia, wiąże się z niebezpieczeństwem wystąpienia niepożądanych objawów. Choć obserwowano je głównie w pierwszych latach klinicznego stosowania rHuEpo, to jednak mogą również wystąpić i dziś. Pojawianie się niepożądanych objawów leczenia rHuEpo, obserwowane u dorosłych pacjentów, związane z dożylnym podawaniem znacznie większych niż obecnie dawek leku. Do objawów tych zaliczają głównie nadciśnienie tętnicze, a w przypadku wybrania podskórnej drogi podania rHuEpo — również miejscową bolesność iniekcji. Bolesność tę wiązano z nieużywaną już obecnie postacią rHuEpo  $\beta$ , do stabilizacji której wykorzystywano bufor fosforanowy. Udoskonalenie technologii produkcji leku, w tym zmiana buforu na octanowy, zdecydowanie poprawiło tolerancję iniekcji [55].

Kolejnym opisywanym objawem niepożądanym jest nadciśnienie tętnicze. Dotyczy ono grupy pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (ok. 20%) oraz, w zdecydowanie mniejszym stopniu, osób leczonych rHuEpo z powodu niedokrwistości związanej z chorobą nowotworową [18]. Nie zaobserwowano zmian wysokości ciśnienia tętniczego w przypadku stosowania rHuEpo z innych wskazań.

Leczenie rHuEpo może nieznacznie podwyższać liczbę płytek krwi, zwiększać ich reaktywność i poprawiać funkcję [56]. Wzrost ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych obserwowano przede

**Tabela 1.** Normy parametrów hematologicznych w pierwszych 3 miesiącach życia (wg: [64])**Table 1.** Reference values for hematological parameters during the first 3 months of life (acc. to: [64])

Wiek (tyg.)	Hb [g/dl] ± SD	Krwinki czerwone ( $\times 10^{12}/l$ ) ± SD	Ht [l/l] ± SD	Retikulocyty [l/l] ± SD
1.–2.	17,3 ± 2,3	4,8 ± 0,8	0,54 ± 0,083	0,005 ± 0,003
2.–3.	15,6 ± 2,6	4,2 ± 0,6	0,46 ± 0,073	0,008 ± 0,006
3.–4.	14,2 ± 2,1	4,00 ± 0,6	0,43 ± 0,057	0,006 ± 0,003
4.–5.	12,7 ± 1,6	3,6 ± 0,4	0,36 ± 0,048	0,009 ± 0,008
5.–6.	11,9 ± 1,5	3,55 ± 0,2	0,36 ± 0,062	0,01 ± 0,007
6.–7.	12,0 ± 1,5	3,4 ± 0,4	0,36 ± 0,048	0,012 ± 0,007
7.–8.	11,1 ± 1,1	3,4 ± 0,4	0,33 ± 0,037	0,015 ± 0,07
8.–9.	10,7 ± 0,9	3,4 ± 0,5	0,31 ± 0,025	0,018 ± 0,001
9.–10.	11,2 ± 0,9	3,6 ± 0,3	0,32 ± 0,027	0,012 ± 0,006
10.–11.	11,4 ± 0,9	3,7 ± 0,4	0,34 ± 0,021	0,012 ± 0,007
11.–12.	11,3 ± 0,9	3,7 ± 0,3	0,33 ± 0,033	0,007 ± 0,003

Hb — hemoglobina; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; Ht — hematokryt

wszystkim u pacjentów z chorobami nerek, zwłaszcza z towarzyszącą trombofilią [57].

W 2001 roku pojawiły się pojedyncze doniesienia o nabytej wybiórczej aplazji układu czerwono-krwinkowego (PRCA, *pure red cells aplasia*) po długotrwałym stosowaniu rHuEpo u pacjentów z niewydolnością nerek. Powikłanie to ma podłoże immunologiczne i pojawia się średnio w 11. miesiącu terapii rHuEpo [58, 59]. Warto podkreślić, że do tychczas nie zanotowano ani jednego przypadku PRCA w Polsce ani w żadnym z krajów Europy Środkowo-Wschodniej [60].

Przedstawione wyżej przypadki wystąpienia niepożądanych objawów związanych z terapią za pomocą rHuEpo obserwowano u pacjentów dorosłych, z niewydolnością nerek w wywiadzie. Grupę dzieci opisali w 3 przeglądowych pracach Aher i Ohlsson [61–63]. Autorzy ci po przeanalizowaniu kilkudziesięciu badań nad zastosowaniem rHuEpo u noworodków z niedokrwistością, od lat 80. XX wieku do 2006 roku, jasno stwierdzili brak istotnych działań niepożądanych leczenia w tej grupie wiekowej. Na podstawie piśmiennictwa wydaje się więc, że przy dzisiejszej technologii otrzymywania i sposobie podawania terapia rHuEpo u dzieci jest zupełnie bezpieczna.

### Niedokrwistość pierwszego kwartału życia

Na przestrzeni całego życia największe wahania w zakresie wartości poszczególnych składników krwi są obserwowane w okresie noworodkowym i wczesnoniemowlęcym. Między 2. a 3. miesiącem życia u wszystkich niemowląt stwierdza się obni-

żenie stężenia Hb, liczby krwinek czerwonych i retikulocytów. Zjawisko to dotyczy wszystkich niemowląt, a więc również tych urodzonych w dobrym stanie ogólnym, eutroficznych, u których nie obserwowano powikłań w okresie okołoporodowym.

W tabeli 1 zaprezentowano zmiany parametrów hematologicznych w pierwszych 3 miesiącach życia [64]. Dopóki stężenie Hb utrzymuje się w granicach normy odpowiedniej dla danego wieku, tj. ogólnie nie maleje poniżej 10 g/dl, stan ten jest w pełni fizjologiczny i nie wymaga leczenia, dlatego jest określany jako „niedokrwistość fizjologiczna”, która jednak czyni okres wczesnoniemowlęcy czasem szczególnej podatności na rozwój niedokrwistości rzeczywistej (niedokrwistość pierwszego kwartału życia), która już bezwzględnie leczenia wymaga. Niedokrwistość ta ma charakter niedokrwistości normocytowej, normochromicznej, z niską liczbą retikulocytów [65, 66].

Na obserwowane w okresie wczesnoniemowlęcym obniżenie wartości hematologicznych składa się wiele czynników. Na pierwszym miejscu należy wymienić zmniejszenie aktywności krwiotwórczej szpiku kostnego i liczby prekursorów układu erytoblastycznego, co ma miejsce, począwszy od 2. tygodnia życia i jest bezpośrednio związane z produkcją Epo [65]. Erytropoetyna nie przechodzi przez łożysko, tak więc erytropoeza płodowa i matczyna są od siebie niezależne [67].

Jak już wyżej wspomniano, mechanizmy regulujące produkcję Epo w życiu płodowym i pozapłodowym dość znacznie się od siebie różnią. Wynika to z innego miejsca biosyntezy Epo. Wątroba, główny narząd odpowiedzialny za produkcję Epo w okresie wewnątrzmacicznym, jest znacznie mniej wrażliwa na hipoksję niż nerka, co chroni przed policytemią orga-

nizm płodu, wzrastający w warunkach permanentnego niedotlenienia. Ilość Epo wyprodukowana w odpowiedzi na hipoksję przez hepatocyt jest około 10-krotnie niższa niż jej ilość wyprodukowana w odpowiedzi na ten sam bodziec przez nerkę. Poza tym produkcja Epo w wątrobie wymaga dłuższego czasu stymulacji przez niedotlenienie niż w nerce [19].

Po porodzie stężenie Epo w surowicy obniża się. O ile we krwi pępowinowej jest ono stosunkowo wysokie i u zdrowych donoszonych noworodków wynosi średnio 35,6 mJ./ml (17–56 mJ./ml), o tyle już od 2. doby życia sukcesywnie się zmniejsza, osiągając najniższe wartości w 2. miesiącu życia — średnio 10 mJm./ml (ale może się obniżyć nawet poniżej poziomu wykrywalności). W kolejnych tygodniach życia stężenie Epo ponownie wzrasta tak, że w początkach 3. miesiąca życia osiąga wartość typową dla osób dorosłych — średnio 15 mJm./ml [68]. Obserwowany spadek stężenia Epo w surowicy krwi może być odpowiedzią na brak bodźca w postaci wewnątrzłonowego niedotlenienia [69]. U dzieci urodzonych przedwcześnie stężenia Epo są znacząco niższe. Ograniczona zdolność wcześniaków do produkcji Epo, nawet w odpowiedzi na głębokie niedotlenienie, może wynikać z zaburzeń transkrypcji genu dla Epo. Przyczyną tego zjawiska może być niedobór wspomnianego już wcześniej czynnika transkrypcyjnego HIF-1. U podłoża niższych stężeń Epo u niemowląt może również leżeć jej inna farmakokinetyka, a szczególnie 2–5 razy szybszy katabolizm niż w późniejszym okresie życia. Pod uwagę bierze się również możliwość działania w wątrobie inhibitora dla Epo [70].

Kolejnym czynnikiem przyczyniającym się do obniżenia parametrów hematologicznych w pierwszych 3. miesiącach życia jest krótszy czas przeżycia krwinek czerwonych z Hb typu płodowego (HbF, *hemoglobin fetal*). Erytrocyty zawierające HbF u donoszonych noworodków żyją 45–80 dni, zaś u wcześniaków — 10–20 dni krócej. Rozwojowi niedokrwistości w pierwszym kwartale życia może ponadto sprzyjać szybki przyrost masy ciała noworodka. Proces ten wiąże się z koniecznością zwiększenia objętości krwi krążącej, co odbywa się na drodze zwiększenia objętości osocza, powodując zjawisko zwane „rozcieńczeniem” Hb. O ile u donoszonego noworodka objętość krwi krążącej średnio wynosi 85 ml/kg mc., o tyle u wcześniaka jest większa (wskutek większej objętości osocza) i waha się w granicach 85–105 ml/kg mc. [71]. Omawiając przyczyny obniżenia parametrów hematologicznych w pierwszym kwartale życia, należy także uwzględnić działania jatrogenne. Dotyczą one głównie wcześniaków oraz chorych noworodków i wiążą się bez-

pośrednio ze stratą krwi pobieranej do badań diagnostycznych. Dla przykładu, pobranie od ważącego 800 g wcześniaka 10 ml krwi odpowiada utracie około 300 ml (!) krwi przez osobę dorosłą [72].

Jak widać, dzieci urodzone przedwcześnie są zdecydowanie bardziej podatne na rozwój niedokrwistości w pierwszych 12 tygodniach życia. Głębokość wcześniactwa i skorelowana z nim masa ciała dziecka są jednym z ważniejszych czynników wpływających na obniżanie się parametrów czerwono-krwinkowych. U dzieci z masą urodzeniową 1200–1400 g w pierwszym kwartale życia stężenie Hb może się obniżyć do 8–10 g/dl, a u dzieci z masą urodzeniową poniżej 1200 g — aż do poziomu 6–9 g/dl. W tej grupie pacjentów, obok deficytu Epo, ważną rolę odgrywają niedobory żelaza. Z uwagi na fakt, że jest ono magazynowane w organizmie płodu głównie w ostatnim trymestrze ciąży, głębokość wcześniactwa w dużym stopniu determinuje podatność dziecka na sideropenię. Tym samym u wcześniaków w pierwszym kwartale życia niedokrwistość rozwija się znacznie wcześniej, już około 7. doby życia, i trwa dłużej niż u noworodków dojrzalszych. Jej największe nasilenie obserwuje się około 7. tygodnia życia [65, 66].

### **Leczenie niedokrwistości pierwszego kwartału życia**

Do lat 90. XX wieku jedynym dostępnym, skutecznym sposobem leczenia niemowląt z niedokrwistością były transfuzje uzupełniające kkc. Wdrożenie leczenia rHuEpo zmieniło podejście do terapii noworodków i przedwcześnie urodzonych niemowląt. Przetoczenie kkc jest obecnie zarezerwowane dla wcześniaków z głęboką niedokrwistością, powodującą wystąpienie klinicznych objawów niedotlenienia. O ile transfuzja uzupełniająca niweluje objawy niedokrwistości, o tyle — paradoksalnie — może przedłużać okres jej trwania, ponieważ podanie kkc hamuje, i tak już upośledzoną w pierwszym kwartale życia, produkcję endogennej Epo.

Decydując o przetoczeniu kkc, należy również pamiętać o możliwych zagrożeniach, jakie niesie ze sobą transfuzja. Przetoczenie krwi wiąże się z potencjalnym ryzykiem obejmującym: możliwość przeniesienia zakażenia wirusowego, wystąpienie powikłań metabolicznych związanych ze środkami konserwującymi i okresem przechowywania kkc (hiperglikemia, hiperkaliemia, kwasica metaboliczna), powikłań kardiologicznych (przeciążenie objętościowe serca, zaburzenia rytmu), zakrzepicy, przeładowania żelazem, hipotermii czy też reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi.

Ponadto stosowanie u wcześniaków transfuzji uzupełniających kkc, pobranych od osób dorosłych, może powodować zmiany w krzywej dysocjacji Hb. Oznacza ono bowiem przetoczenie dziecku, którego 90–95% Hb stanowi HbF, krwinek czerwonych zawierających niemal w 100% HbA wraz z 2,3-difosfoglicerynianem (2,3-DPG), wykazującym powinowactwo tylko do łańcuchów beta. Efektem transfuzji, zwłaszcza dużych objętości kkc, może być więc przesunięcie krzywej dysocjacji Hb w prawo, co — z jednej strony — prowadzi do lepszego utlenowania tkanek, ale — z drugiej — może być drogą do hiperoksji, a tym samym — nasilenia chorób zależnych od wolnych rodników tlenowych, takich jak retinopatia [73]. Trzeba również pamiętać o — co prawda zdecydowanie rzadszych niż u dorosłych, ale możliwych — reakcjach alergicznych na preparaty krwiopochodne [66].

W latach 90. ubiegłego wieku rozpoczęły się badania kliniczne nad możliwością zastosowania rHuEpo w leczeniu niedokrwistości pierwszego

kwartału życia. Erytropoetynę stosowano w terapii niedokrwistości dzieci urodzonych przedwcześnie z niską, bardzo niską lub z ekstremalnie niską masą urodzeniową. Uwaga badaczy koncentrowała się na możliwości ograniczenia liczby transfuzji uzupełniających kkc u tych ciężko chorych pacjentów. Lek podawano zarówno dożylnie, jak i podskórnie w dawkach 100–2100 j.m./kg mc., 2–7 razy w tygodniu [61–63]. Mimo że początkowe wyniki badań, w których rHuEpo podawano w dawkach analogicznych do stosowanych u osób dorosłych, nie były zadowalające, w kolejnych pracach wykazano przydatność tej metody leczenia [18]. Stwierdzono bowiem konieczność podawania u dzieci większych dawek rHuEpo, z uwagi na fakt występowania w tej grupie wiekowej wyższej objętości dystrybucji i szybszy metabolizm rHuEpo [66]. Leczenie rHuEpo każdorazowo uzupełniano, podając preparaty żelaza, zwykle w dawce 1–10 mg/kg mc./dobę żelaza elementarnego. W tabeli 2 przedstawiono przegląd wybranych badań klinicznych nad zastosowaniem

**Tabela 2.** Przegląd badań klinicznych nad zastosowaniem rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny (rHuEpo) w terapii niedokrwistości wcześniaków

**Table 2.** Review of the clinical trials on recombinant human erythropoietin (rHuEpo) in premature infants with anemia

Rok publikacji	Autorzy	Pacjenci leczeni rHuEpo (grupa E)	Pacjenci nieleczeni rHuEpo (grupa K)	Dawka rHuEpo (j.m./kg mc./tydz./schemat iniekcji/tydz./droga podania)	Liczba pacjentów z kkc/liczba transfuzji/pacjenta w grupie E	Liczba pacjentów z kkc/liczba transfuzji/pacjenta w grupie K	Żelazo (mg/kg mc./d. doustnie)	Początek leczenia rHuEpo (od doby życia)/średnio
1991	Obladen i wsp. [75]	43	50	70/2 × s.c. <sup>1</sup>	23	21	(–)	4
1992	Shannon i wsp. [76]	10	10	200/2 × s.c.	5	8	3	21
1994	Meyer i wsp. [77]	40	40	600/3 × s.c.	7	21	3	27
1994	Maier i wsp. [78]	120	121	750/3 × s.c.	67	87	2	3
1995	Soubasi i wsp. [79]	33	36	300/2 × 750/3 × s.c.	7 4	16		7
1995	Chen i wsp. [80]	26	25/19 <sup>2</sup>	300/2 × i.v. <sup>3</sup>	/0,66	/1,44	3	22
1998	Maier i wsp. [81]	92	(–)	750/3 × 1500/3 × s.c.	63 (12,9 ml/ pacjenta) 62 (10,5 ml/ pacjenta)			
2000	Donato i wsp. [82]	57	(–)	1250/5 × i.v. przez 2 tyg., następnie jak niżej/6 tyg.	/1,8 ± 2,3		6	2
		57		750/3 × s.c. przez 6 tyg.	/1,8 ± 2,5 <sup>4</sup>			14
2002	Maier i wsp. [83] <sup>5</sup>	74	71	750/3 × s.c. lub i.v.	64 66	68	3–9	3–5 28

<sup>1</sup>Podskórnie; <sup>2</sup>pacjenci, którym nie podawano erytropoetyny ani nie przetaczano koncentratu krwinek czerwonych; <sup>3</sup>dożylnie; <sup>4</sup>mimo że nie stwierdzono istotnych różnic w liczbie transfuzji/pacjenta w wydzielonych grupach „wczesnego” (od 3. dnia życia) i „późnego” (od 4. tygodnia życia) podawania erytropoetyny, znacząco mniej transfuzji u danego pacjenta odnotowano w grupie dzieci otrzymujących erytropoetyne wg schematu „wczesnego”, z mc. < 800 g, u których straty krwi pobieranej do badań laboratoryjnych przekraczały 30 ml/kg mc.; <sup>5</sup>badanie obejmowało dzieci z mc. < 1000 g (ekstremalnie niska urodzeniowa masa ciała). Sukces zdefiniowano jako: 1) brak transfuzji; 2) utrzymywanie się hematokrytu na poziomie nie niższym niż 30% — taki rezultat stwierdzono u 13% dzieci ze schematu leczenia „wczesnego”, 11% dzieci ze schematu leczenia „późnego” i 4% dzieci z grupy kontrolnej; kkc — koncentrat krwinek czerwonych; s.c. (*subcutaneous*) — podskórnie; i.v. (*intravenous*) — dożylnie



rHuEpo w leczeniu niedokrwistości wcześniaków. Ich podsumowaniem może być zdanie Donato i Ferro, że: „rHuEpo podawana w dawce 500 j.m./kg mc./tydzień, poczynając od 15. doby życia, zmniejsza liczbę transfuzji uzupełniających koncentratu krwinek czerwonych u niemowląt z bardzo niską masą urodzeniową” [74].

W praktyce klinicznej funkcjonują dwa schematy stosowania rHuEpo u urodzonych przedwcześnie noworodków. W pierwszym z nich zakłada się profilaktyczne podawanie leku pacjentom szczególnie narażonym na rozwój niedokrwistości ( wcześniaki z bardzo niską lub ekstremalnie niską masą ciała) przed ukończeniem 8. doby życia (zwykle od 1.–3. doby życia). W drugim przypadku rHuEpo stosuje się w tej samej grupie pacjentów od 2.–4. tygodnia życia (tj. po 8. dobie życia), w sytuacji gdy parametry hematologiczne ulegają obniżeniu.

Dwa duże, randomizowane, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badania przeprowadzono w celu porównania efektów „wczesnego” i „późnego” schematu leczenia niedokrwistości wcześniaków z bardzo niską i ekstremalnie niską urodzeniową masą ciała. Pierwsze z nich [82] przeprowadzono w Argentynie, drugie [83] obejmowało 14 ośrodków z 4 europejskich państw, w tym Belgii, Francji, Niemiec i Szwajcarii. Łącznie analizie poddano 268 niemowląt. Donato i wsp. [82] nie stwierdzili wymiernych korzyści z zastosowania „wczesnego”, w porównaniu z „późnym”, schematu leczenia za pomocą rHuEpo wcześniaków z masą ciała poniżej 1250 g, z wyjątkiem dzieci z ekstremalnie niską masą ciała (< 800 g), u których wdrożenie leczenia rHuEpo, profilaktycznie, od 3. doby życia może przynieść zmniejszenie liczby transfuzji uzupełniających. Maier i wsp. [83] natomiast określili wczesne podanie rHuEpo jako efektywne (w porównaniu z grupą kontrolą), brakuje natomiast istotnych różnic między „wczesnym” i „późnym” schematem leczenia, w odniesieniu do liczby mililitrów przetoczonych pacjentowi krwi czy liczby transfuzji kkc, którym był poddany.

Wykonana przez Ohlssona i Ahera [61] analiza 23 badań z 18 krajów (łącznie 2074 pacjentów) nad „wczesnym” zastosowanie rHuEpo u wcześniaków dowodzi istotnej statystycznie redukcji liczby transfuzji i objętości przetoczonych krwi u dzieci leczonych rHuEpo według tego schematu. Jednak wobec niewyjaśnionej jak dotąd kwestii możliwości wpływu rHuEpo, stosowanej w pierwszym tygodniu życia, na zwiększenie odsetka retinopatii u leczonych pacjentów, autorzy ci nie rekomendują „wczesnego” (przed 8. dobą życia)

schematu podawania rHuEpo tej grupie pacjentów [84].

Aher i Ohlsson są również autorami przeglądowej pracy, obejmującej 28 badań z 21 krajów (łącznie 1302 pacjentów), dotyczącej „późnego” schematu leczenia niedokrwistości wcześniaków za pomocą rHuEpo [62]. Jednoznacznie konkluzją płynącą z ich analizy jest stwierdzenie faktu statystycznie istotnego zmniejszenia objętości przetoczonych krwi oraz liczby transfuzji u dzieci leczonych za pomocą rHuEpo. Nie obserwowano żadnych istotnych działań niepożądanych w leczonej grupie, w tym nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a grupą kontrolną w odsetkach śmiertelności, częstości retinopatii, infekcji, częstości krwawień dokomorowych, leukomalacji okołokomorowej, martwiczego zapalenia jelit, dysplazji oskrzelowo-płucnej, neutropenii, nadciśnienia tętniczego czy w długości hospitalizacji.

Rozważając możliwość zastosowania rHuEpo w leczeniu niedokrwistości pierwszego kwartału życia, należy obok dzieci urodzonych przedwcześnie pamiętać również o grupie dojrzałych noworodków obciążonych czynnikami ryzyka niedokrwistości, takimi jak konflikt serologiczny, infekcja wewnątrzmaciczna, urazowy poród czy ciąża mnoga [65]. Nierzadko zdarza się, że u tych pacjentów parametry hematologiczne obniżają się poniżej odpowiedniej dla ich wieku normy, ale ani ten spadek, ani objawy kliniczne nie kwalifikują ich do podania kkc. Dzieci te są rutynowo leczone witaminami stymulującymi krwiotworzenie i preparatami żelaza. Mimo tej terapii w części przypadków nie udaje się uniknąć transfuzji uzupełniającej. Pozostali pacjenci „przechodzą” przez czas niedoboru Epo z niższymi od należnych parametrami hematologicznymi, co nie pozostaje bez związku z ich dalszym rozwojem.

Od lat 80. XX wieku pojawiają się liczne doniesienia i wyniki badań prospektywnych, w których oceniano wpływ niedokrwistości stwierdzanej w okresie niemowlęcym na późniejszy rozwój psychomotoryczny dzieci [85]. Z racji największego rozpowszechnienia, szeroko badano niedokrwistość z niedoboru żelaza. Lozoff i wsp. [86] oraz Walter i wsp. [87] stwierdzili znacząco niższy wskaźnik rozwoju psychomotorycznego i umysłowego niemowląt z niedokrwistością ( $Hb < 10$  g/dl) niż dzieci bez niedokrwistości, w tym z prawidłowymi stężeniami Hb i żelaza lub z prawidłowym stężeniem Hb mimo obniżonego stężenia żelaza.

Przedłużająca się niedokrwistość może również wpływać na układ sercowo-naczyniowy. Z obserwacji osób dorosłych z przewlekłą niewydolnością nerek wiadomo, że głównym czynnikiem przerostu

lewej komory u tych pacjentów jest niedokrwistość. Normalizacja parametrów hematologicznych u tych chorych poprawia geometrię i zmniejsza wskaźnik masy lewej komory [88]. Konieczne są prospektywne badania nad wpływem obniżenia stężenia Hb w okresie niemowlęcym na późniejszy rozwój chorób układu krążenia, w tym nadciśnienia tętniczego [89].

W naszych badaniach potwierdziliśmy, że rHuEpo może być bezpiecznie i skutecznie stosowana zarówno u dzieci urodzonych przedwcześnie, jak i w grupie niemowląt urodzonych o czasie. Badaniu poddaliśmy 149 dzieci, w tym 71 wcześniaków i 78 urodzonych o czasie, w wieku od 3. do 10. tygodnia życia. Erytropoetynę podawaliśmy podskórnie, w dawce 500 j.m./kg mc./tydzień, podzielonej na 3 iniekcje w tygodniu, uzupełniając tę terapię witaminami stymulującymi krwiotworzenie i żelazem w dawce leczniczej. Stwierdziliśmy, że zastosowane leczenie istotnie skracało okres utrzymywania się obniżonych parametrów hematologicznych w badanej grupie pacjentów, tym samym skracając tak niekorzystny dla dalszego rozwoju dziecka okres niedotlenienia i/lub niedokrwistości [90–92].

Sugerujemy na podstawie uzyskanych wyników, że w ustaleniu wskazań do leczenia za pomocą rHuEpo należy brać pod uwagę nie tylko wartości Hb pacjenta, ale także jego wiek w chwili rozpoczęcia terapii. Kolejnym wnioskiem z naszej pracy jest konieczność uwzględnienia w szacowaniu długości leczenia takich czynników, jak konflikt serologiczny czy przebycie zakażenia w okresie okołoporodowym, które mogą wpłynąć na wydłużenie czasu leczenia za pomocą rHuEpo. Ważna jest również reakcja parametrów hematologicznych pacjenta na rHuEpo po pierwszym tygodniu jej podawania, zwłaszcza reakcja na pierwsze 3 dawki leku.

## Podsumowanie

Podsumowując omówienie możliwości zastosowania rHuEpo w terapii niemowląt z niedokrwistością, jeszcze raz należy podkreślić fakt, że w żadnym z badań klinicznych nie stwierdzono znaczących działań niepożądanych tej terapii. Opisowana w pojedynczych przypadkach neutropenia ustępowała samoistnie i nie powodowała zwiększonej częstości infekcji. Podobnie podwyższenie liczby płytek krwi powyżej 500 G/l miało charakter przejściowy i nie było związane z zakrzepicą czy jakimikolwiek innymi objawami klinicznymi [61–63, 92, 93].

Wątpliwości może wzbudzić ekonomiczny aspekt leczenia niedokrwistości za pomocą rHuEpo. Czy terapia niemowlęcia z niedokrwistością za po-

mocą rHuEpo jest droga? Cena jednej ampułkostrzykawkę zawierającej 500 j.m. rHuEpo  $\beta$  to około 30 zł. Porównując z ceną 100 ml kkc (ok. 400 zł), wydaje się, że koszt terapii jest wysoki. Jednak w bilansie zysków i strat trzeba uwzględnić koszty leczenia możliwych, bezpośrednich i odległych powikłań transfuzji uzupełniających, jak również koszty leczenia następstw przedłużającej się niedokrwistości i/lub niedotlenienia, wpływających negatywnie na psychomotoryczny rozwój niemowlęcia [91].

## Piśmiennictwo

1. Kuratowska Z. Zastosowanie erytropoetyny jako czynnika wspomagającego w hematologii. *Acta Haematol. Pol.* 1997; 28 (supl. 2): 73–82.
2. Podolak-Dawidziak M. Niedokrwistość w chorobach nowotworowych. *Acta Haematol. Pol.* 1996; 27: 379–388.
3. Bert P. Sur la richesse en hemoglobine du sang des animaux vivant sur les hauts lieux. *C. R. Acad. Sci. Paris* 1882; 94: 805–807.
4. Viault F. Sur l'augmentation considerable du nombre des globules rouges dans le sang chez les habitants des hauts plateaux de — Amerique du Sud. *C.R. Acad. Sci. Paris* 1890; 111: 918–919.
5. Bonsdorf F.E., Jalavisto E. A humoral mechanism in anoxic erythrocytosis. *Acta Physiol. Scand.* 1948; 16: 618–627.
6. Ribati D. Erythropoietin, the first century. *Leuk. Res.* 2008; 32: 1169–1172.
7. Jacobson L.O., Glodwasser E., Fried W. Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature* 1957; 39: 31–38.
8. Erslev A.J. Erythropoietin function in uremic rabbits II: effect of nephrectomy on red cell production and iron metabolism. *Acta Haematol. (Scand.)* 1960; 3: 226–236.
9. Kuratowska Z., Lewartowski B., Michalak E. Studies on the production of erythropoietin by isolated perfused organs. *Blood* 1961; 18: 527–534.
10. Jacobs K., Shoemaker C., Rudersdorff R., Neill S.D., Kaufman R.J., Mufson A. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985; 313: 806–810.
11. Lin F.K., Suggs S., Lin C.H., Brown J.K., Smalling R., Egrie J.C. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1985; 85: 7580–7584.
12. Eschbach J.W., Egrie J.C., Downing M.R. Correcting of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: results of the phase I and II clinical trials. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 73–78.
13. Winreals C.G., Oliver D.O., Pippard M.J. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 1986; 2: 1175–1178.
14. Cameron J.S. Towards the millenium a history of renal anaemia and the optimal use of epoetin. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14 (supl. 2): 10.
15. Gaciong Z., Koziak K., Rell K. Erytropoetyna: budowa, zastosowanie, działanie. *Medycyna* 2000 1993; 39/40: 8–11.
16. Krantz S.B. Erythropoietin. *Blood* 1991; 77: 419–434.
17. Skibeli V., Nissen-Lie G., Trojesen P. Sugar profiling proves that human serum erythropoietin differs from recombinant human erythropoietin. *Blood* 2001; 98: 3626–3634.

18. Rutkowski B. i wsp. (red.). Erytropoetyna — od odkrycia do zastosowań klinicznych. MAKmed, Gdańsk 2001.
19. Zanjani E.D., Poster J., Burlington H. Liver as primary site of erythropoietin formation in fetus. *J. Lab. Clin. Med.* 1977; 89: 640–644.
20. Ebert B.L., Bunn H.F. Regulation of the erythropoietin gene. *Blood* 1999; 94: 1864–1877.
21. Arany Z., Huang L.E., Eckner R. An essential role of p300/CBP in the cellular response to hypoxia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 12969–12973.
22. Lacombe C., Mayeux P. Biology of erythropoietin. *Hematologica* 1998; 83: 724–732.
23. Sasaki R., Masuda S., Nagao M. Erythropoietin; multiple physiological functions and regulation of biosynthesis. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2000; 64: 1775–1793.
24. Elliot S., Pham E., Macdougall I.C. Erythropoietins: a common mechanism of action. *Ex. Hematol.* 2008; 36: 1573–1584.
25. Constantinescu N.S., Ghaffari S., Lodish H.F. The erythropoietin receptor: structure, activation and intracellular signal transduction. *Trends Endocrinol. Metab.* 1999; 10: 18–23.
26. Richmond T.D., Chohan M., Barber D.L. Turning cells red: signal transduction mediated by erythropoietin. *Trends Cell Biol.* 2005; 15: 146–155.
27. Robak T. Erytropoetyna w leczeniu niedokrwistości u chorych z nowotworami układu krwiotwórczego. *Acta Haematol. Pol.* 1996; 27: 213–220.
28. Brines M., Cerami A. Emerging biological roles for erythropoietin in the nervous system. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005; 6: 484–494.
29. Strunk T., Hartel C., Schultz C. Does erythropoietin protect the preterm brain? *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89: 364–366.
30. McGuire W., Anthony M.Y. Donor human milk versus formula for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants: systematic review. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88: F11–F14.
31. Jelkmann W. Erythropoietin: structure, control of production and function. *Physiol. Rev.* 1992; 72: 349–489.
32. Cazzola M., Mercuriali F., Brugara C. Use of recombinant human erythropoietin outside the setting of uremia. *Blood* 1997; 89: 4248–4267.
33. Langer J., Obladen M., Dame C. Urinary loss of erythropoietin after intravenous versus subcutaneous epoetin-beta in preterm infants. *J. Pediatr.* 2008; 152: 728–730.
34. Paganini E.P., Eschbach J.W., Lazarus J.M. Intravenous versus subcutaneous dosing of epoetin alfa in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1995; 26: 331–340.
35. Cazzola M., Beguin Y., Kloczko J. Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anaemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin production. *Br. J. Haematol.* 2003; 122: 386–393.
36. Locatelli F., Aljama P., Barany P.; European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19 (supl. 2): ii1–ii47.
37. Hellstrom-Linberg E. Approach to anaemia associated with myelodysplastic syndromes. *Curr. Hematol. Rep.* 2003; 2: 122–129.
38. Canaud B., Braun J., Locatelli F., Villa G., Van Vlem B., Guajardo D.S. Intravenous (IV) C. E. R. A. (Continuous erythropoietin receptor activator) administered once every 2 weeks maintains stable haemoglobin (Hb) levels in patients with chronic kidney disease (CKD) on dialysis. *Erythropoietin. Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21 (supl. 4): iv157.
39. Cazzola M. How and when to use erythropoietin? *Curr. Opin. Hematol.* 1998; 5: 103–108.
40. Jones M., Ibels L., Schenkel D. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical end points in patients with chronic renal failure: a meta-analysis. *Kidney Int.* 2004; 65: 757–767.
41. Demetri G.D., Kris M., Wade J. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: result from a prospective community oncology study. *Procrit. Study Group. J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3412–3425.
42. Podolak-Dawidziak M., Wojtukiewicz M., Krzemieniecki K. i wsp. Aktualne wytyczne dotyczące stosowania cząsteczek pobudzających erytropoezę i hematopoetycznych czynników wzrostu w przebiegu chemioterapii dorosłych chorych na złośliwe nowotwory. *Onkol. Prakt. Klin.* 2005; 1: 157–164.
43. Henry D.H. Epoetin alfa for the treatment of cancer-and chemotherapy-related anaemia: product review and update. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2005; 6: 295–310.
44. Batra S., Perelman N., Luck L.R. Pediatric tumor cells express erythropoietin and a functional erythropoietin receptor that promotes angiogenesis and tumor cell survival. *Lab. Invest.* 2003; 83: 1477–1487.
45. Rizzo J.D., Lichtin A.E., Woolf S.H. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *Blood* 2002; 100: 2303–2320.
46. Bokemeyer C., Aapro M.S., Courdi A. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur. J. Cancer* 2004; 40: 2201–2216.
47. Djulbegovic B. Erythropoietin use in oncology: a summary of the evidence and practice guidelines comparing efforts of the Cochrane Review group and Blue Cross/Blue Shield to set up the ASCO/ASH guidelines. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2005; 18: 455–466.
48. Baron F., Frere P., Fillet G. Recombinant human erythropoietin therapy is very effective after an autologous peripheral blood stem cell transplant when started soon after engraftment. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9: 5566–5572.
49. Brokering K.L., Qaqish R.B. Management of anaemia of chronic disease in patients with the human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1475–1485.
50. Pockros P.J., Shiffman M.L., Schiff E.R. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 2004; 40: 1450–1463.
51. Wilson A., Yu H.T., Goodnough L.T. Prevalence and outcomes of anaemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of literature. *Am. J. Med.* 2004; 116: 50–57.
52. Gaudard A., Varlet-Marie E., Bressolle F. Drugs for increasing oxygen and their potential use in doping: review. *Sports Med.* 2003; 33: 187–212.
53. Laupacis A., Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. *The International Study of Perioperative Transfusion (ISPO) Investigators. Transfus. Med.* 1998; 20: 1159–1165.
54. Donato H. Erythropoietin: an update of the therapeutic use in newborn infants and children. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2005; 6: 723–734.
55. Veys N., Dhondt A., Lameire N. Pain at injection site of subcutaneous administered erythropoietin: phosphate-buffered epoetin

- alpha compared to citrate-buffered epoetin alpha and epoetin beta. *Clin. Nephrol.* 1998; 49: 41–44.
56. Stohlawetz P.J., Dzirlo L., Hergovich N. Effect of erythropoietin on platelet reactivity and thrombopoiesis in humans. *Blood* 2000; 95: 2983–2989.
  57. Salvati F., Liani M. Erythropoietin and thrombotic events. *Lancet* 1998; 352: 1471–1474.
  58. Benett C.L., Luminari S., Nissenson A.R. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N. Eng. J. Med.* 2004; 351: 1403–1408.
  59. Verhelst D., Rossert J., Casadevall N. Treatment of erythropoietin-induced pure red cell aplasia: a retrospective study. *Lancet* 2004; 363: 1768–1771.
  60. Rutkowski B., Czakalski S. Wybiórcza aplazja układu czerwonokrwinkowego u pacjentów leczonych erytropoetyną — obecny stan wiedzy. *Nefrol. Dializoter. Pol.* 2004; 8: 1–4.
  61. Ohlsson A., Aher S.M. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *The Cochrane Library* 2007, volume 1.
  62. Aher S.M., Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *The Cochrane Library* 2007, volume 1.
  63. Aher S.M., Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *The Cochrane Library* 2007, volume 1.
  64. Ochocka M. *Hematologia kliniczna wieku rozwojowego*. PZWL, Warszawa 1982.
  65. Ochocka M., Matysiak M. *Niedokrwistości wieku dziecięcego*. PZWL, Warszawa 2000.
  66. Brown M.S. Physiologic anemia of infancy: normal red-cell values and physiology of neonatal erythropoiesis. *Developmental and Neonatal Hematology*. Raven Press, New York 1988.
  67. Zanjani E., Pixley J., Slotnicki N. Erythropoietin does not cross the placenta into the fetus. *Pathobiology* 1993; 61: 211–215.
  68. Brown M.S., Phibbs R.H., Garcia J.F., Dallman P.R. Postnatal changes in erythropoietin levels in untransfused premature infants. *J. Pediatr.* 1983; 103: 612–617.
  69. Brown M.S., Garcia J.F., Phibbs R.H., Dallman P.R. Decreased response of plasma immunoreactive erythropoietin to “available oxygen” in anaemia of prematurity. *J. Pediatr.* 1984; 105: 793–798.
  70. Kling P.J., Schmidt R.L., Roberts R.A., Widness J.A. Serum erythropoietin levels during infancy: associations with erythropoiesis. 1996; 128: 791–796.
  71. Bain A., Blackburn S. Issues in transfusing preterm infants in the NICU. *J. Perinat. Neonat. Nurs.* 2004; 18: 170–181.
  72. Obladen M., Sachsenweger M., Stahnke M. Blood sampling in very low birth weight infants receiving different levels of intensive care. *Eur. J. Pediatr.* 1988; 147: 399–404.
  73. Dani C., Reali M.F., Bertini G., Martelli E., Pezzati M., Rubaltelli F.F. The role of blood transfusion and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Hum. Dev.* 2001; 62: 57–63.
  74. Donato H., Ferro H. Human recombinant erythropoietin therapy. *Medicina* 2006; 66: 51–69.
  75. Obladen M., Maier R., Segerer H. i wsp. Efficacy and safety of recombinant human erythropoietin to prevent the anemia of prematurity. *European Randomized Multicenter Trial. Contrib. Nephrol.* 1991; 88: 314–326.
  76. Shannon K.M., Mentzer W.C., Abels R.I. i wsp. Enhancement of erythropoiesis by recombinant human erythropoietin in low birth weight infants: a pilot study. *J. Pediatr.* 1992; 120: 586–592.
  77. Meyer M.P., Meyer J.H., Commerford A. i wsp. Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anemia of prematurity: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics* 1994; 93: 918–923.
  78. Maier R.F., Obladen M., Scigalla P. i wsp. The effect of epoetin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1173–1178.
  79. Soubasi V., Kremenopoulos G., Diamandi E., Tsantali C., Tsakiris D. Follow-up of very low birth weight infants after erythropoietin treatment to prevent anemia of prematurity. *J. Pediatr.* 1995; 127: 291–297.
  80. Chen J.Y., Wu T.S., Chanlai S.P. Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia of prematurity. *Am. J. Perinat.* 1995; 12: 314–318.
  81. Maier R.F., Obladen M., Kattner E. High-versus low-dose erythropoietin in extremely low weight infants. *J. Pediatr.* 1998; 132: 866–870.
  82. Donato H., Vain N., Rendo P., Vivas N. Prudent L., Largueta M. Effect of early versus late administration of human recombinant erythropoietin on transfusion requirements in premature infants: results of a randomized, placebo-controlled, multicenter trials. *Pediatrics* 2000; 105: 1066–1072.
  83. Maier R.F., Obladen M., Muler-Hansen I., Kattner E., Merz U., Arlettaz R. Early treatment with erythropoietin (beta) ameliorates anemia and reduces transfusion requirements in infants with birth weight below 1000 g. *J. Pediatr.* 2002; 141: 8–15.
  84. Brown M.S., Baron A.E., France E.K., Hamman R.F. Association between higher cumulative dose of recombinant erythropoietin and risk for retinopathy of prematurity. *J. AAPOS* 2006; 10: 143–149.
  85. Walter T. Infancy: mental and motor development. *Am. J. Clin. Nutr.* 1989; 50: 655–666.
  86. Lozoff B., Jimenez E., Hagen J., Mollen E., Wolf A. W. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000; 105: 51–62.
  87. Walter T., De Andraça I., Chadud P., Perales C. Iron deficiency anemia: adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics* 1989; 84: 7–17.
  88. Burak W., Grzeszczak W., Żukowska-Szczechowska E. Wpływ terapii erytropoetyną na masę lewej komory serca u chorych na cukrzycę leczonych nerkozastępczo. *Diabetol. Dośw. Klin.* 2004; 4: 445–449.
  89. Alkalay A.L., Galvis S., Ferry D.A., Simmons C.F., Krueger R.C. Hemodynamic changes in anemic premature infants: are we allowing the hematocrits to fall too low? *Pediatrics* 2003; 112: 838–845.
  90. Gołębiowska-Staroszczyk S. Zastosowanie erytropoetyny w leczeniu niedokrwistości pierwszego kwartału życia u niemowląt urodzonych przedwcześnie i o czasie. *Rozprawa doktorska*. WUM, Warszawa 2008.
  91. Gołębiowska-Staroszczyk S., Matysiak M., Adamowicz-Salach A., Sobocińska-Mirska A., Szmydki-Baran A., Romiszewski M. Leczenie erytropoetyną niemowląt z niedokrwistością pierwszego kwartału życia. *Med. Wiek. Rozw.* 2009; 13: 270–276.
  92. Matysiak M., Gołębiowska-Staroszczyk S., Adamowicz-Salach A. Zastosowanie ludzkiej rekombinowanej Epo w leczeniu głębokich niedokrwistości fizjologicznych pierwszego kwartału u niemowląt donoszonych — doniesienie wstępne. *Stand. Med.* 2004; 6: 688–691.
  93. Ohls R.K. Erythropoietin treatment in extremely low birth weight infants: blood in versus blood out. *J. Pediatr.* 2002; 141: 3–6.