

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej  
Studium Kształcenia Podyplomowego

mgr farm. Krystyna Zawada

**Preparaty stosowane w leczeniu niedokrwistości  
u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek**

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji szpitalnej

Kierownik specjalizacji: dr n. farm. Kinga Burda-Malarz

- 1) Wprowadzenie
- 2) Definicja i kryteria rozpoznania przewlekłej choroby nerek PChN
- 3) Przyczyny niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek PChN
- 4) Diagnostyka
- 5) Następstwa niedokrwistości nerkopochodnej
- 6) Leczenie
  - a) Preparaty żelaza
  - b) Środki stymulujące erytropoezę
- 7) Podsumowanie
- 8) Literatura

## Wprowadzenie

Niedokrwistość jest jednym z najczęstszych następstw przewlekłej choroby nerek PChN, szczególnie w jej zaawansowanych stadiach. Jeszcze w latach siedemdziesiątych jedynym sposobem leczenia były przetoczenia krwi. Przełomem okazało się zastosowanie w 1985 roku równoległe przez zespoły Josepha Eschbacha w Stanach Zjednoczonych i Christophera Winearlsa w Wielkiej Brytanii pierwszej rekombinowanej erytropoetyny [1]. W Polsce zastosowano ją w 1988 roku w czterech ośrodkach: w Gdańsku, Katowicach i Warszawie u dorosłych oraz w Centrum Zdrowia Dziecka u dzieci. Powszechne zastosowanie ludzkiej rekombinowanej erytropoetyny (rHuEpo, *recombinant human erythropoietin*) oraz preparatów stymulujących erytropoezę (ESA, *erythropoietin stimulating agents*) uchroniło wielu pacjentów dializowanych przed wysokim ryzykiem wystąpienia chorób przenoszonych drogą krwi oraz poprawiło ich jakość życia [17]. Szacuje się, że u ok 4,2 mln Polaków (13% dorosłych) występuje przewlekła choroba nerek, niedokrwistość występuje u 15,4% tej populacji (ok 647 tysięcy osób) [4], natomiast tylko 5% (200 tysięcy) znajduje się pod opieką Poradni Nefrologicznych, a około 0,5% z nich jest leczonych dializami (około 21 tysięcy).

## Definicja przewlekłej choroby nerek PChN

Przewlekła choroba nerek (PChN) to wg definicji KDIGO 2012 utrzymujące się powyżej 3 miesięcy nieprawidłowości budowy lub czynności nerek mające znaczenie dla zdrowia [8]. Zaawansowanie PChN określa się na podstawie wielkości GFR oraz albuminurii. Wielkość GFR szacuje się (eGFR *estimated glomerular filtration rate*) na podstawie stężenia kreatyniny lub cystatyny C w surowicy. Nasilenie albuminurii określa się w oparciu o wskaźnik albumina/kreatynina w dowolnej próbce moczu lub dobową utratę albuminy z moczem. Pełne rozpoznanie PChN zawiera nazwę choroby nerek (jeśli jest znana) wraz z przyporządkowaną odpowiednią kategorią G i A.

				Kategoria albuminurii		
				A1	A2	A3
				Poziom normalny lub lekka albuminuria	Umiarkowana albuminuria	Ciężka albuminuria
				< 30 mg/g	30–300 mg/g	> 300 mg/g
Kategoria eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	G1	Normalna lub wysoka	≥ 90			
	G2	Lekko zmniejszona	60–89			
	G3a	Lekko do umiarkowanie zmniejszona	45–59			
	G3b	Umiarkowanie do poważnie zmniejszona	30–44			
	G4	Poważnie zmniejszona	15–29			
	G5	Niewydolność nerek	< 15			

Kolor zielony – niskie ryzyko, kolor żółty – umiarkowane ryzyko, kolor pomarańczowy – wysokie ryzyko, kolor czerwony – bardzo wysokie ryzyko.

Rycina 1. Rozpoznanie PChN na podstawie GFR i albuminurii – ryzyko chorobowości i śmiertelności. KDIGO 2012

Na podstawie: KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013; 3 (suppl.)

Pojęcie „szyłkowa niewydolność nerek” (SNN) odnosi się do stadium G5 PChN.

Kryteria rozpoznania przewlekłej choroby nerek (PChN) wg KDIGO 2012	
Kryterium	Komentarz
czas trwania >3 mies.	kryterium konieczne do rozpoznania PChN
GFR <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (kategorie/stadia G3a–G5)	oszacowanie (eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]) na podstawie wzorów opartych na stężeniu kreatyniny ( $S_{kreat}$ )
albuminuria	– utrata z moczem $\geq 30$ mg/d lub wskaźnik albumina/kreatynina $\geq 30$ mg/g – kategorie/stadia albuminurii
nieprawidłowości osadu moczu	– izolowany krwinkomocz z obecnością dysmorficznych erytrocytów – wałeczki erytrocytowe, leukocytowe, tłuszczowe, ziarniste lub komórki nabłonka
zaburzenia czynności cewek nerkowych	nerkowe kwasice cewkowe, moczówka prosta nerkowa, nerkowa utrata potasu lub magnezu, zespół Fanconiego, cystynuria, białkomocz inny niż albuminuria
nieprawidłowości strukturalne wykrywane badaniami obrazowymi	wielotorbielowatość nerek, dysplazja nerek, wodonercze w następstwie przeszkody w odpływie moczu, bliznowacenie kory nerek w następstwie zawałów, odmiedniczkowego zapalenia nerek lub odpływu pęcherzowo-moczowodowego, guzy nerek lub choroby naciekowe, zwężenie tętnicy nerkowej, nerki małe o zwiększonej echogeniczności (powszechny obraz USG zaawansowanej PChN w przebiegu wielu chorób mięszszowych)
nieprawidłowości histopatologiczne znane (biopsja nerki) lub uzasadnione podejrzenie	– glomerulopatie (KZN, cukrzyca, choroby autoimmunologiczne, amyloidoza, zakażenie układowe, leki, nowotwory) – choroby naczyniowe (miażdżycy, nadciśnienie, niedokrwienie, zapalenie naczyń, mikroangiopatia zakrzepowa, zatorowość cholesterolowa) – choroby cewkowo-śródmiaższowe (ZUM, kamica, niedrożność dróg moczowych, sarkoidoza, toksyczność leków, toksyny środowiskowe) – choroby z obecnością torbieli i wrodzone (zespół Alporta, choroba Fabry’ego)
stan po transplantacji nerki	w większości przypadków biopsja nerki przeszczepionej ujawnia nieprawidłowości, nawet jeśli GFR >60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> i nie ma albuminurii
Torbiele proste nerek nie są podstawą do rozpoznania PChN.	
GFR – przesączanie kłębuszkowe, KZN – kłębuszkowe zapalenie nerek, PChN – przewlekła choroba nerek, ZUM – zakażenie układu moczowego	

Objawy podmiotowe i przedmiotowe niedokrwistości, niezależnie od jej przyczyny i rodzaju: osłabienie i łatwa męczliwość, upośledzenie koncentracji i uwagi, ból i zawroty głowy, tachykardia i duszność (w ciężkiej postaci), bladość skóry i błon śluzowych (zażółcenie w niedokrwistości hemolitycznej)[6].

### **Przyczyny niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek PChN [7]:**

- 1) główna – względny niedobór erytropoetyny (synteza jest niedostateczna w stosunku do stopnia niedokrwistości, względna oporność szpiku na erytropoetynę wynikająca z przewlekłego stanu zapalnego). Niedokrwistość spowodowaną niedoborem erytropoetyny rozpoznaje się, gdy istnieje znaczne upośledzenie funkcji nerek, szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR)  $< 30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  oraz gdy nie wykryto innej przyczyny niedokrwistości niż przewlekła choroba nerek (PChN)[17]. Jest to najczęściej niedokrwistość normocytarna, normochromiczna.
- 2) inne
  - a. niedobór żelaza (czynnościowy lub bezwzględny)

Bezwzględny niedobór żelaza u chorego ze schyłkową niewydolnością nerek występuje wówczas, gdy wysycenie transferyny żelazem (TSAT -obliczane ze wzoru: stężenie żelaza w surowicy podzielone przez całkowitą zdolność wiązania żelaza wyrażone w procentach) zmniejsza się poniżej 20%, a stężenie ferrytyny w surowicy jest niższe od 100 ng/ml u chorego niedializowanego i poniżej 200ng/ml u chorego leczonego powtarzanymi hemodializami [4]. Rozróżniamy też czynnościowy niedobór żelaza, czyli tzw. "blok zapalny" uniemożliwiający wykorzystanie zgromadzonych zapasów żelaza, głównie w układzie siateczkowo-śródbłonkowym (niedokrwistość w chorobach przewlekłych spowodowaną przewlekłym stanem zapalnym). U tych chorych nie dochodzi do poprawy niedokrwistości po zastosowaniu preparatów żelaza.
  - b. utrata krwi (przez dializy, utajoną utratę krwi z przewodu pokarmowego, częste pobieranie krwi do badań),
  - c. hamowanie czynności szpiku przez toksyny mocznicowe lub czynniki zapalne,
  - d. skrócony okres przeżycia erytrocytów,
  - e. niedobór kwasu foliowego i witaminy B12,
  - f. zakażenia wirusowe (parwovirus B19, CMV, HHV-6),
  - g. wtórna nadczynność przytarczyc,

- h. leki stosowane w chorobach współistniejących (m.in. immunosupresyjne, przeciwnowotworowe, gancyklowir, kotrimoksazol, lamiwudyna, interferony, rybawiryna, ACEI i ARB).

Podział niedokrwistości ze względu na nasilenie [6]:

- 1) łagodna – Hb 10–12,0 g/dl u kobiet, 10–13 g/dl u mężczyzn
- 2) umiarkowana – Hb 8–9,9 g/dl
- 3) ciężka – Hb 6,5–7,9 g/dl
- 4) zagrażająca życiu – Hb <6,5 g/dl.

**Badania diagnostyczne zalecane w celu wyjaśnienia przyczyny niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek (PChN) [2,4,9]**

U chorych z PChN i niedokrwistością należy wykonać następujące badania w ramach tzw. diagnostyki wstępnej:

- 1) morfologia krwi (stężenie hemoglobiny, wartość hematokrytu, liczba krwinek czerwonych, liczba krwinek białych z rozmazem wykonanym metodą automatyczną oraz liczba płytek krwi)
- 2) wskaźniki krwinek czerwonych: średnia objętość krwinki czerwonej (MCV) i średnia zawartość hemoglobiny w krwince (MCH)
- 3) bezwzględna liczba retikulocytów
- 4) stężenie ferrytyny w surowicy
- 5) stężenie żelaza w surowicy i TIBC w celu obliczenia stopnia wysycenia transferryiny żelazem (TSAT)
- 6) stężenie witaminy B12 w surowicy
- 7) stężenie kwasu foliowego w surowicy.

Jeżeli stopień niedokrwistości jest nieadekwatnie duży w stosunku do wielkości upośledzenia czynności nerek, należy wykonać rozszerzone badania diagnostyczne (kał na krew utajoną, parathormon, leukocytoza z oceną płytek krwi, wskaźniki hemolizy krwi, elektroforeza białek osocza, badania endoskopowe przewodu pokarmowego). W przypadku podejrzenia stanu zapalnego wskazane jest oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy.

U pacjentów hemodializowanych w ocenie stopnia niedokrwistości należy również wziąć pod uwagę stopień wydializowania pacjenta.

## **Następstwa niedokrwistości nerkopochodnej [4,9]**

- 1) Uszkodzenie układu sercowo-naczyniowego:
  - a) przerost koncentryczny i ekscentryczny lewej komory [3]
  - b) kardiomiopatia
  - c) przewlekła niewydolność serca
  - d) choroba wieńcowa (częste zmiany rozlane w tętnicach wieńcowych, zwapnienia naczyń)
  - e) miażdżyca tętnic kończyn dolnych
  - f) choroba naczyniowa mózgu
  - g) zaburzenia rytmu i nagłe zgony sercowe
- 2) Zaburzenia hormonalne:
  - a) zaburzenia miesiączkowania, pogorszenie funkcji seksualnych
- 3) Zaburzenia odpowiedzi immunologicznej
- 4) Progresja przewlekłej choroby nerek
- 5) Pogorszenie jakości życia chorych
- 6) Zwiększenie liczby hospitalizacji
- 7) Zwiększenie konieczności przetoczeń krwi

## **Leczenie**

Celem leczenia jest osiągnięcie stężenia Hb w przedziale 10–11,5 g/dl (hematokryt [Ht] 30–36%). Ze względu na wzrost ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych nie należy przekraczać stężenia Hb >13 g/dl.[7]

Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej:

1. preparaty żelaza
  - a. doustne
  - b. domięśniowe i dożylnie
2. leki pobudzające erytropoezę
  - a. erytropoetyna  $\alpha$
  - b. erytropoetyna  $\beta$
  - c. darbopoetyna
  - d. glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta

3. inhibitory hydroksylazy proliowej (prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI)
  - a. roksadustat
  - b. wadadustat
  - c. daprodustat
  - d. molidustat
  - e. desidustat
4. koncentrat krwinek czerwonych w przypadku objawowej niedokrwistości opornej na leczenie
5. inne
  - a. witamina b<sub>12</sub>
  - b. kwas foliowy

### **1. Preparaty żelaza:**

Stosowanie preparatów żelaza jest ważnym elementem w leczeniu niedokrwistości w PChN, gdyż u chorych tych często występuje bezwzględny jak i czynnościowy niedobór tego pierwiastka w organizmie. U chorych z PChN leczonych zachowawczo oraz dializowanych otrzewnowo często wystarczającym sposobem uzupełnienia zapasów żelaza jest doustne podawanie preparatów tego pierwiastka. U chorych hemodializowanych żelazo najczęściej podawane jest drogą dożylną. Po doustnym podaniu żelaza wzrasta stężenie hepcydyny, a że jest ona inhibitorem wchłaniania żelaza, to kolejne dawki wchłaniają się w mniejszym stopniu. Nie określono optymalnego doustnego preparatu żelaza. Nie ma znaczenia stopień utlenienia żelaza, może ono być zarówno na 2, jak i na 3 stopniu utlenienia. Nie zaleca się stosowania preparatów żelaza o wydłużonym uwalnianiu, ponieważ nie zmniejszają częstości działań niepożądanych ani nie zwiększają wchłaniania żelaza [18]. Nie stwierdza się również istotnych różnic między grupami stosującymi preparaty żelaza z witaminą C i bez witaminy C. Przy wchłanianiu żelaza przy przejściu przez transporter błonowy niezbędny jest jon wodorowy. Dlatego każdy preparat żelaza lepiej wchłania się w kwaśnym środowisku – bez towarzyszącego posiłku, niepopijany mlekiem czy innymi napojami alkalinizującymi, w dużym odstępie czasowym od przyjęcia inhibitora pompy protonowej lub blokera H<sub>2</sub>, (optymalnie ok. 3–4 godz., minimalnie ok. 2 godz.). Pod względem efektywności leczenia i tolerancji korzystnie wypada proteinianobursztynian żelaza III, którego skuteczność potwierdzono wieloma badaniami prospektywnymi z randomizacją, kontrolowanymi placebo, a pozytywnie zweryfikowano w przeglądzie systematycznym obejmującym 38 badań z



randomizacją. Udowodniono, że stosowanie proteinianobursztynianu żelaza III powodowało istotne zwiększenie stężenia ferrytyny i hemoglobiny. Co najważniejsze, skuteczność była porównywalna z innymi preparatami lub lepsza przy zdecydowanie mniejszej liczbie działań niepożądanych. Preparaty innych kompleksów żelazawych i żelazowych powodowały ponad 3-krotnie więcej działań niepożądanych, a poprawę parametrów skuteczności osiągnięto w czasie o 18,4% dłuższym niż w przypadku proteinianobursztynianu żelaza [18]. Nie zmienił się natomiast konieczny do uzupełnienia niedoborów czas leczenia żelazem. Wynosi on kilka, a nawet kilkanaście miesięcy

### 1.a Doustne leki zawierające żelazo dostępne w Polsce.

Nazwa chemiczna	Postać	Zawartość żelaza elementarnego	Inne składniki
siarczan żelaza(II)	tabl. o przedl. uwalnianiu (Tardyferon)	80 mg/1 tabl.	-
	tabl. powlekane o zmodyfikowanym uwalnianiu (Tardyferon-Fol)	80 mg/1 tabl.	kwask foliowy
	tabl. o przedl. uwalnianiu (Sorbifer Durules)	100 mg/1 tabl.	kwask askorbinowy
kompleks pięciowodnego siarczanu żelaza(II) i glicyny (Obsidan)	kaps. dojelitowe	100 mg/1 kaps.	-
glukonian żelaza(II) <sup>b</sup> (Ascofer)	tabl. powlekane	23,2 mg/1 tabl.	-
poliizomaltoza żelaza(III) [kompleks wodorotlenku żelaza(III) i poliizomaltozy] (Ferrum Lek)	syrop	50 mg/5 ml	-
	tabl. do rozgryzania i żucia	100 mg/1 tabl.	-
proteinianobursztynian żelaza(III) <sup>b</sup> (Feroplex)	roztwór doustny	40 mg/fiolkę	-

### Zasady stosowania doustnych preparatów żelaza [4]

- Zalecana dawka elementarnego żelaza wynosi co najmniej 200 mg dziennie, preparaty zawierające żelazo trójwartościowe są lepiej tolerowane przy podawaniu doustnym niż preparaty żelaza dwuwartościowego i mogą być także stosowane u chorych z przewlekłą chorobą nerek oraz chorych dializowanych otrzewnowo.
- Preparaty żelaza należy przyjmować rano na czczo lub pomiędzy posiłkami, ewentualnie przed snem;
- Należy unikać przyjmowania preparatów żelaza razem z lekami zobojętniającymi, fluorochinolonami, tetracyklinami gdyż zmniejszają one wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego;

- Nie należy stosować preparatów żelaza razem z posiłkiem zwłaszcza produktami pokarmowymi bogatymi w błonnik, nabiałem, jajami oraz z herbatą i kawą, gdyż powoduje to istotne zmniejszenie wchłaniania żelaza;

Objawy uboczne spowodowane podawaniem doustnych preparatów żelaza dotyczące głównie przewodu pokarmowego takie jak nudności, wymioty, uczucie pełności w jamie brzusznej, uporczywe zaparcia można zmniejszyć np. rozpoczynając leczenie od 1 tabletki dziennie stopniowo zwiększając liczbę tabletek lub zmieniając preparat żelaza.

#### 1.b Leczenie dożylnymi preparatami żelaza

Preparaty dożylne powinny być przeznaczone dla pacjentów nietolerujących nawet niewielkich dawek żelaza jak też dla tych chorych, u których utrata krwi jest większa niż możliwości absorpcji żelaza z przewodu pokarmowego. Wg KDIGO jeżeli w ciągu 1-3 miesięcy nie uda się uzupełnić niedoborów żelaza przy stosowaniu preparatów doustnych, to należy rozważyć podanie dożylnych preparatów żelaza.

Przyczyny braku odpowiedzi erytropoetycznej w trakcie leczenia doustnymi preparatami żelaza:

- nieprawidłowe rozpoznania (np. zespół mielodysplastyczny),
- współistniejące choroby (niedokrwistość w przebiegu innych chorób przewlekłych),
- brak współpracy chorego z lekarzem (pacjent nie przyjmuje leków),
- znaczne upośledzenie wchłaniania żelaza z przewodu pokarmowego (jednoczesne stosowanie leków zobojętniających kwaśną treść soku żołądkowego, tabletki powlekane uwalniające się w jelicie, zespół złego wchłaniania, przewodnienie),
- utrata żelaza (np. w wyniku krwotoku) przekraczająca możliwości absorpcji (np. krwawienie z przewodu pokarmowego, pacjent hemodializowany).

Zgodnie z zaleceniami KDIGO stosując preparaty żelaza u chorych hemodializowanych należy uwzględnić korzyści polegające na znacznym ograniczeniu konieczności przetaczania krwi oraz większą skuteczność leczenia ESA, ale też ryzyko działań niepożądanych związanych z podawaniem żelaza takich jak reakcje anafilaktyczne oraz niekorzystne efekty odległe (np. zwiększenie ryzyka rozwoju infekcji). Wg KDIGO leczenie dożylnymi preparatami żelaza można rozważyć wówczas, gdy stężenie ferrytyny w surowicy nie przekracza 500 ng/ml, a wysycenie transferyny żelazem nie przekracza 30% [8]. Dalsze dawkowanie preparatów żelaza zależne jest zarówno od zmian stężenia hemoglobiny, TSAT, stężenia ferrytyny w surowicy oraz odpowiedzi na ESA jak również od współistniejącej utraty

krwi oraz stanu klinicznego chorego. W trakcie stosowania preparatów żelaza należy stale monitorować stężenie tego pierwiastka w surowicy, TSAT oraz stężenie ferrytyny w surowicy. Jeżeli TSAT przekroczy 50% lub stężenie ferrytyny w surowicy 800 ng/ml, należy odstawić preparaty żelaza. Ocenę parametrów gospodarki żelazem należy prowadzić co 3 miesiące podczas leczenia ESA. Parametry te powinny być oceniane częściej przy rozpoczynaniu leczenia ESA lub przy zmianie dawki ESA, oraz w stanach zmniejszenia zasobów żelaza w organizmie, np. w wyniku krwawienia.

W chwili obecnej w Europie zarejestrowane są następujące preparaty żelaza przeznaczone do podawania dożylnego [4]:

- derizomaltoza żelaza – Diafer zawierający 50mg elementarnego żelaza w 1 ml
- cukrzan żelaza – Venofer zawierający 20 mg elementarnego żelaza w 1 ml
- preparat dekstranu żelaza – CosmoFer zawierający 50 mg żelaza w 1 ml
- karboksymaltoza żelazowa – Ferinject zawierający 50 mg żelaza w 1 ml
- izomaltozyd żelaza – Monover zawierający 100mg żelaza w 1 ml
- Ferumoxytol – Rienso zawierający 30 mg żelaza w 1 ml

Istnieją dwie strategie dotyczące dożylnego podawania preparatów żelaza u chorych z przewlekłą chorobą nerek i leczonych powtarzanymi hemodializami. Pierwsza polega na okresowym podawaniu żelaza dopiero przy stężeniu ferrytyny w surowicy poniżej 100 ng/ml i/lub wysycenia transferyny żelazem poniżej 20%. Druga strategia polega na regularnym podawaniu małych dawek żelaza dożylnie po wcześniejszym osiągnięciu adekwatnych zapasów żelaza, aby zapobiec niedoborowi tego pierwiastka w organizmie.

Gdy zostanie stwierdzony absolutny niedobór żelaza podajemy łączną dawkę 1000 mg elementarnego żelaza w czasie 8-10 sesji dializacyjnych, a następnie 25 mg do 100 mg żelaza. Kontynuując leczenie podtrzymujące dożylnymi preparatami żelaza należy dążyć do uzyskania wysycenia transferyny żelazem pomiędzy 20 a 50% oraz stężenia ferrytyny w surowicy pomiędzy 100 a 800 ng/ml. Jeżeli pomimo podawania preparatów żelaza i wyników badań laboratoryjnych wskazujących na właściwe zapasy tego pierwiastka w organizmie (TSAT pomiędzy 20 a 50%, zaś stężenie ferrytyny w surowicy pomiędzy 100 a 800ng/ml), nie udaje się uzyskać docelowego stężenia hemoglobiny, należy zwiększyć dawkę ESA. Jeżeli TSAT przekroczy 50% lub stężenie ferrytyny w surowicy 800 ng/ml, należy odstawić preparaty żelaza, a jeżeli ponownie TSAT będzie poniżej 50% i stężenie ferrytyny w surowicy poniżej 800ng/ml, można włączyć preparaty żelaza w mniejszej dawce ( $\frac{1}{3}$  do  $\frac{1}{2}$

dawki żelaza poprzednio stosowanej) [4]. Zgodnie z zaleceniami KDIGO podczas przyjmowania pierwszej dawki dekstranu żelaza oraz 60 minut po podaniu leku chory powinien być monitorowany oraz znajdować się w miejscu, w którym zapewniona jest pełna dostępność sprzętu reanimacyjnego i wyszkolonego personelu [8]. Sugeruje się również, aby podobne postępowanie zastosować przy podawaniu pierwszej dawki preparatów żelaza nie zawierających dekstranu. Podawanie w wywiadach występowania reakcji alergicznych (w odniesieniu do jednego lub wielu leków) może ułatwić przewidzenie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu dożylnym preparatów żelaza. W ostatnich latach częstość poważnych objawów ubocznych (zagrożających życiu) po podaniu dożylnych preparatów żelaza zmniejszyła się znacznie i wynosi 0,6 na milion podanych dawek cukrzanu żelaza, 0,9 na milion dawek glukonianu żelaza, 3,3 na milion dawek niskocząsteczkowego dekstranu żelaza i 11,3 na milion podanych dawek wysokocząsteczkowego dekstranu żelaza. Dożylne preparaty żelaza są bezpieczne i często stosowane u chorych hemodializowanych w celu uzupełnienia zasobów żelaza podczas stosowania ESA. Leczenie żelazem może zaburzać czynność fagocytarną krwinek białych co wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zakażeń. W czasie podawania dożylnego żelaza dochodzi do oksydacyjnego uszkodzenia białek takich jak albumina czy fibrynogen [5]. Stres oksydacyjny może wpływać na przyspieszenie zmian miażdżycowych w naczyniach. W jednej z opublikowanych ostatnio metaanaliz wykazano, że preparaty żelaza podawane dożylnie pozwalają na bardziej skuteczne leczenie niedokrwistości niż preparaty żelaza podawane doustnie.

## **2. Leki pobudzające erytropoezę (ESA)**

Erytropoetyna jest endogennym hormonem glikoproteinowym, składającym się ze 165 aminokwasów o masie cząsteczki około 34 kDa. wytwarzanym w okołocewkowych fibroblastach kory nerek w odpowiedzi na niedotlenienie. Jest kluczowym regulatorem wytwarzania czerwonych krwinek gdyż bierze udział we wszystkich fazach erytropoezy działając na poziomie prekursorów erytroidowych. Po połączeniu się ze specyficznym receptorem erytropoetynowym (EpoR) erytropoetyna aktywuje szlaki transdukcji sygnałów, które zaburzają apoptozę [10] i stymuluje proliferację komórek erytroidalnych. Erytropoezę pobudzają czynniki takie jak utrata krwi, zmniejszenie ciśnienia parcjalnego tlenu w narządach, zmniejszenie zawartości tlenu we krwi perfundującej korę nerek i/lub wątrobę i zwiększenie zapotrzebowania na tlen. Stany te przyczyniają się do zwiększenia wytwarzania erytropoetyny, wpływając na proces regulacji ekspresji genu EPO. U osób zdrowych

niedotlenienie wykryte przez mechanizmy nerkowe może spowodować 1000-krotne zwiększenie wytwarzania erytropoetyny. Reakcja obserwowana u chorych na przewlekłą chorobę nerek nie jest tak wyraźna, a stężenie erytropoetyny pozostaje u nich na stałym poziomie lub jest poniżej normy nawet w warunkach niedoboru tlenu. Erytropoetyna odgrywa również rolę jako czynnik eutroficzny, neurogeniczny i neuroprotekcyny w uszkodzeniach mózgu spowodowanych hipoksją, niedokrwieniem lub krwotokiem podpajęczynówkowym. Wykazuje także działanie przeciwzapalne, antyoksydacyjne, angiogeniczne, zmniejsza obszar niedokrwienia podczas zawału serca. Przeprowadzono badania, w których udowodniono, że EPO oddziałuje też bezpośrednio na mózg znacznie poprawiając jego funkcjonowanie. Szybkość wydzielania EPO zależy wyłącznie od szybkości jej syntezy, ponieważ nie stwierdzono wewnątrzkomórkowych zapasów tego związku. Leczenie środkami stymulującymi erythropoezę (erythropoiesis-stimulating agents ESA) zmniejsza potrzebę transfuzji krwi, śmiertelność, liczbę powikłań sercowo-naczyniowych i hospitalizacji, a także poprawia jakość życia chorych. Włączenie terapii ESA poprzedzone powinno być wnikliwą diagnostyką przyczyn niedokrwistości.

Grupy ryzyka - u tych chorych stosowanie ESA ze szczególną ostrożnością:

- udar mózgu w wywiadach,
- choroba nowotworowa (aktywna lub w wywiadach),
- choroby układu sercowo-naczyniowego,
- cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi,
- problemy z dostępem naczyniowym,
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.
- padaczka, drgawki w wywiadzie lub stany chorobowe związane z predyspozycją do występowania drgawek, takie jak zakażenia ośrodkowego układu nerwowego lub przerzuty do mózgu.
- przewlekłą niewydolnością wątroby, nie określono bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Cel terapii ESA u chorych dializowanych z PChN:

- unikanie obniżenia stężenia Hb we krwi  $< 9$  g/dl, poprzez rozpoczęcie terapii ESA przy Hb 9-10g/dl [4],
- poprawa jakości życia,

- rozpoczęcie terapii gdy stężenie Hb we krwi mieści się w granicach 9-10g/dl w celu jej utrzymania 10-12g/dl w czasie terapii podtrzymującej.

#### Działania niepożądane ESA [4]

1. nadciśnienie tętnicze (u 20–30% leczonych) [5]
2. nadkrzepliwość z zakrzepicą dostępu naczyniowego (u 5–10%), zakrzepica żylna i tętnicza oraz zatorowość (w tym przypadki śmiertelne), zakrzepica żył głębokich, zatory płucne, zakrzepica naczyń siatkówki i zawał mięśnia sercowego, zdarzenia naczyniowo-mózgowe (w tym zawał mózgu, krwotok mózgowy i przemijające napady niedokrwienne) [5]
3. drgawki (rzadko, najczęściej towarzyszące encefalopatii nadciśnieniowej) [5]
4. nagłe, kłujące bóle głowy o typie migreny
5. wybiórcza aplazja czerwonych krwinek spowodowana obecnością przeciwciał przeciwko erytropoetynie (rozwijają się sporadycznie po podawaniu s.c.). Wykazano, że zachodzi krzyżowa reakcja przeciwciał ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erythropoezy.

#### Przeciwwskazania do stosowania ESA:

1. ciężkie nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie,
2. wybiórcza aplazja czerwonych krwinek,
3. nadwrażliwość na lek,
4. niedawno przebyty udar mózgu,
5. czynna choroba nowotworowa potencjalnie uleczalna.
6. u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, w tym również u pacjentów z bezobjawową chorobą serca, leczenie ESA powinno być rozpoczęte przy stężeniu Hb we krwi 9-10 g/dl.

Oporność lub upośledzoną (obniżoną) odpowiedź na leczenie czynnikami stymulującym erythropoezę (ESA) rozpoznajemy wówczas, gdy mimo stosowania wyższych niż przeciętnie zalecane dawek ESA nie udaje się uzyskać u pacjenta pożądanego stężenia hemoglobiny we krwi. Do najczęstszych przyczyn oporności na ESA należą niedobór żelaza (bezwzględny lub czynnościowy – zależny od stosowania ESA lub niedokrwistości chorób przewlekłych) [5] oraz stan przewlekłego zapalenia, związany między innymi z obecnością cewników,

nieczynnym przeszczepem nerki, a także zakażeniami wirusowymi (CMV, HIV, parvovirus B-19). Przyczynę oporności również stanowią niedobory kwasu foliowego i witaminy B12, a także leczenie lekami z grupy inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę I i sartanami [4]. Pozostałe potencjalne przyczyny to zaawansowana nadczynność przytarczyc, procesy nowotworowe, w tym szczególnie szpiczak plazmocytowy, zespół mielodysplastyczny, a także rzadko obecnie występująca akumulacja glinu w organizmie.

## 2 .a ludzka rekombinowana erytropoetyna $\alpha$ (epoetyna $\alpha$ ) Binocrit [22.6]

Rekombinowana ludzka erytropoetyna (epoetyna  $\alpha$ ) posiada sekwencję 165 aminokwasów, co jest identyczne z ludzką erytropoetyną; obu substancji nie można odróżnić na podstawie badań czynnościowych. Wykazano, że epoetyna  $\alpha$  stymuluje erythropoezę u pacjentów z niedokrwistością i przewlekłą niewydolnością nerek, w tym u pacjentów poddawanych dializie i przed dializą. Pierwszym dowodem odpowiedzi na epoetynę  $\alpha$  jest wzrost liczby retikulocytów w ciągu 10 dni, a następnie wzrost liczby krwinek czerwonych, wzrost stężenia hemoglobiny i wzrost hematokrytu, zazwyczaj w ciągu 2 do 6 tygodni. Odpowiedź związana ze stężeniem hemoglobiny różni się u poszczególnych pacjentów i może zależeć od zapasów żelaza i obecności współistniejących problemów medycznych. Binocrit podaje się w celu zwiększenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12g/dl, należy również unikać wzrostu stężenia hemoglobiny o więcej niż 2g/dl na cztery tygodnie. Jeśli to nastąpi należy zmniejszyć dawkę Binocritu o 25%. Jeżeli stężenie hemoglobiny przekracza 13g/dl należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12g/dl i ponownie rozpocząć leczenie Binocritem w dawce o 25% mniejszej od poprzednio stosowanej.

Leczenie dzieli się na dwa etapy: fazę wyrównania i fazę podtrzymującą. W fazie wyrównania dawka początkowa wynosi 50 j.m/kg 3 razy w tygodniu, w razie potrzeby dawkę można zmniejszyć lub zwiększyć o 25 j.m/kg aż do uzyskania pożądanego stężenia hemoglobiny 10-12 g/dl, należy to przeprowadzać w odstępach co najmniej czterotygodniowych. W fazie podtrzymującej zalecana całkowita dawka tygodniowa wynosi od 75 j.m./kg do 300 j.m./kg. Należy dostosować dawkowanie w celu utrzymania stężeń hemoglobiny w wymaganym zakresie pomiędzy 10 g/dl i 12 g/dl (od 6,2 do 7,5 mmol/l). Pacjenci z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6 g/dl lub < 3,75 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z mniej zaawansowaną wyjściową niedokrwistością (> 8 g/dl lub > 5 mmol/l). Odpowiednio u dzieci i młodzieży zalecany zakres stężenia hemoglobiny wynosi pomiędzy 9,5 g/dl i 11 g/dl (od 5,9 do 6,8

mmol/l). Binocrit należy podawać w celu zwiększenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 11 g/dl (6,8 mmol/l). Zwykle dzieci o masie ciała poniżej 30 kg wymagają większych dawek podtrzymujących niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg i dorośli.

## 2.b erytropoetyna $\beta$ (epoetyna $\beta$ ) NeoRecormon obecnie niedostępna na rynku polskim [22.7]

Epoetyna beta jest identyczna pod względem składu aminokwasowego i węglowodanowego z erytropoetyną izolowaną z moczu chorych na niedokrwistość. Leczenie dzieli się na dwie fazy: korygowania i podtrzymania wartości hematokrytu. W fazie korygowania wartości hematokrytu dawka początkowa podawana podskórnie wynosi 20 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Dawkę można zwiększać, co 4 tygodnie o 20 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu, jeśli wzrost stężenia hemoglobiny jest niewystarczający (<0,25 g/dl na tydzień). Dawkę tygodniową można podzielić na dawki podawane codziennie. Przy podawaniu dożylnym dawka początkowa wynosi 40 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Po 4 tygodniach dawkę można zwiększyć do 80 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu, następnie w razie potrzeby dawkę można zwiększyć o 20 j.m./kg, trzy razy w tygodniu, w odstępach miesięcznych. Nie wolno podawać dawki większej niż 720 j.m./kg masy ciała na tydzień, zarówno dożylnie jak i podskórnie. W fazie podtrzymywania wartości hematokrytu początkowo dawkę redukuje się do połowy dawki stosowanej wcześniej. Następnie co 1 lub 2 tygodnie ustala się dawkę indywidualnie dla każdego pacjenta (dawka podtrzymująca). W przypadku podawania podskórnego dawka tygodniowa może być podana w jednym wstrzyknięciu raz w tygodniu lub podzielona na trzy do siedmiu podań w tygodniu. U pacjentów, u których uzyskano stabilną wartość hematokrytu podczas podawania produktu NeoRecormon jeden raz w tygodniu, możliwe jest podawanie w jednym wstrzyknięciu co dwa tygodnie. W takim przypadku może być konieczne zwiększenie dawki.

## 2.c darbepoetyną $\alpha$ (Aranesp) [10, 22.8]

Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormon endogeny i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach in vivo. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec



receptora dla erytropoetyny. Leczenie za pomocą preparatu Aranesp składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. W okresie uzyskania poprawy dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała, którą podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnym. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie. W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio. Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach. W okresie leczenia podtrzymującego u pacjentów dializowanych Aranesp może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Aranesp z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny. Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%. Po wprowadzeniu zmian dawek, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie. Zmieniając drogę podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie. Praktyka kliniczna wskazuje, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą preparatu Aranesp podawanego raz w tygodniu, a dawkowanie r-HuEPO raz w tygodniu – dawkowaniem preparatu Aranesp raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę leku Aranesp (µg/tydzień) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO (j.m./tydzień) przez 200. Z uwagi na dużą zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO Aranespem należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych

## 2.d glikol metoksypolietylenowy epoetyny $\beta$ (Mircera)[10, 22.9]

Jest to połączenie 30 kDa glikolu polietylenowego z epoetyną  $\beta$ . Dodanie do cząsteczki epoetyny glikolu metoksypolietylenowego (PEG -30 kDa) spowodowało istotne wydłużenie okresu półtrwania epoetyny  $\beta$ . Lek ten ma bardzo długi okres półtrwania wynoszący około 130 godzin. Celem leczenia jest zwiększenie stężenia hemoglobiny do stężenia nieprzekraczającego 12 g/dl (7,45 mmol/l). Należy unikać wzrostu stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,24 mmol/l) w okresie czterech tygodni. Jeśli w ciągu miesiąca wzrost stężenia hemoglobiny jest większy niż 2 g/dl (1,24 mmol/l) lub jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta i osiąga wartość 12 g/dl (7,45 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Po przerwaniu leczenia można oczekiwać obniżania stężenia hemoglobiny z szybkością 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) na tydzień. Korygowanie dawki powinno się odbywać nie częściej niż raz w miesiącu. Pacjenci leczeni w odstępach dwutygodniowych ze stężeniem hemoglobiny większym niż 10 g/dl (6,21 mmol/l), mogą otrzymywać produkt leczniczy MIRCERA podawany raz w miesiącu w dawce równej dwóm dawkom podawanym wcześniej w odstępach dwutygodniowych. Biologiczne efekty działania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny  $\beta$  są takie jak darbepoetyny  $\alpha$  czy epoetyn. Na skutek pegylacji lek ma jednak mniejsze powinowactwo do receptora niż epoetyna  $\beta$ , wolniej łączy się z receptorem i szybciej dysocjuje od receptora. Aspekt kliniczny tych właściwości powoduje wydłużenie czasu stymulacji erytropoezy, umożliwia rzadsze podawanie leku, mniejszą częstość zmian dawkowania i mniejszą zmienność stężeń hemoglobiny we krwi.

## 3. Inhibitory hydroksylazy proliowej (prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI)

Aktywność enzymów HIF-PH kontroluje wewnątrzkomórkowe stężenia HIF (hypoxia-inducible factor), czynnika transkrypcyjnego, który reguluje ekspresję genów uczestniczących w erytropoezie. Aktywacja szlaku HIF jest istotna w odpowiedzi adaptacyjnej na hipoksję mającej na celu zwiększenie produkcji krwinek czerwonych. Obecnie najlepiej zbadanymi są cząsteczki HIF-1 i HIF-2, pod względem budowy będące heterodimerami. W budowie HIF wyróżnia się dwie podjednostki: HIF-a i HIF-b, które są produkowane w komórkach ustroju w sposób stały. Znane są 3 typy podjednostek HIF-a, spośród których za regulację erytropoezy odpowiada w głównej mierze HIF-2a. Okres półtrwania podjednostek HIF w warunkach prawidłowego dostępu tlenu jest zróżnicowany, stężenie HIF-b pozostaje na stałym poziomie, podczas gdy dla labilnej podjednostki HIF-a okres półtrwania w warunkach normoksji wynosi poniżej 5 minut [19]. W warunkach tych podjednostka HIF-a ulega szybkiej

degradacji, jej reszty prolinowe podlegają hydroksylacji przez 3 specyficzne enzymy- hydroksylazy prolinowe (PH, prolylhydroxylases) HIF (HIF-PH), a następnie cała hydroksylowana podjednostka HIF-a jest rozpoznawana przez białka von Hippel-Lindau, ubikwitynowana i niszczona w proteasomach. Jednym z substratów koniecznych do reakcji hydroksylacji przeprowadzanej przez HIF-PH jest tlen, drugim  $\alpha$ -ketoglutaran, a kofaktorami dla tej reakcji są żelazo i askorbinian. W warunkach niedotlenienia dochodzi do zahamowania hydroksylacji HIF-a, podjednostka HIF-a ulega akumulacji, a następnie trafia do jądra komórkowego, gdzie jako heterodimer z podjednostką HIF-b wywiera wpływ na ekspresję licznych genów, w tym m.in. genu dla erytropoetyny [20]. Aktywacja ekspresji genów jest wywołana połączeniem HIF z sekwencją DNA nazywaną fragmentem reaktywnym dla niedotlenienia (HRE, hypoxiareactive element) i stanowi skomplikowany proces wymagający kofaktorów. Mechanizm działania HIF-PHI polega na blokowaniu hydroksylacji reszt prolinowych podjednostki  $\alpha$  HIF, co prowadzi do akumulacji heterodimerów HIF w jądrze komórki, wywołując reakcję analogiczną do odpowiedzi komórki na niedotlenienie, m.in. zwiększone wydzielanie EPO, przyspieszenie dojrzewania i zwiększenie wytwarzania erytrocytów, obniżenie stężenia hepcydyny i korzystny wpływ na gospodarkę żelazową [12]. Roxadustat blokuje wszystkie 3 izoformy enzymu hydroksylazy prolinowej PHD1, PHD2, PHD3, daprodustat izoformy PHD2 i PHD3, a molidustat jedynie izoformę PHD2. Przewagą HIF-PHI nad dotychczasowymi sposobami terapii jest możliwość stosowania doustnego, a także bardziej fizjologiczny profil wydzielania EPO po ich zastosowaniu.

### 3.a roxadustat (Eprex) [11, 22.10]

Najlepiej zbadany lek z tej grupy. W grudniu 2018 roku został zarejestrowany w Chinach do stosowania we wskazaniu „niedokrwistość u chorych dializowanych”. Wykazano, że roxadustat powoduje efekt nie gorszy niż epoetyna  $\alpha$ , zarówno u pacjentów przewlekle dializowanych, jak i u chorych u których rozpoczynano dializy de novo i to zarówno u chorych dializowanych otrzewnowo, jak i hemodializowanych. Wykazano brak istotnych interakcji leku z pożywieniem, jak również brak jego interakcji ze stosowanymi lekami przeciwwkrzepliwymi, w tym warfaryną. Na farmakokinetykę leku niewielki wpływ wywierało pogorszenie czynności wątroby. Dzięki odwracalnej inhibicji HIF-PH roxadustat stymuluje skoordynowaną odpowiedź erytropoetyczną, która obejmuje zwiększenie stężenia endogennej erytropoetyny (ang. endogenous erythropoietin, EPO) w osoczu, regulację białek transportujących żelazo oraz zmniejszenie stężenia hepcydyny (białka regulującego żelazo,

którego stężenie rośnie w przebiegu stanu zapalnego w PChN). W efekcie uzyskuje się lepszą dostępność biologiczną żelaza, zwiększoną produkcję Hb oraz zwiększenie masy krwinek czerwonych. Celem leczenia jest osiągnąć i utrzymać docelowe stężenie Hb w zakresie od 10 do 12 g/dl. Odpowiednią dawkę roksadustatu należy przyjąć doustnie trzy razy w tygodniu, w nienastępujące po sobie dni. Jeżeli nie osiągnięto istotnego klinicznie wzrostu stężenia Hb nie należy kontynuować leczenia roksadustatem dłużej niż 24 tygodnie od rozpoczęcia terapii. W przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie, nie leczonych wcześniej ESA, zalecana dawka początkowa roksadustatu wynosi 70 mg trzy razy na tydzień u osób o masie ciała mniejszej niż 100 kg oraz 100 mg trzy razy na tydzień przy masie ciała 100 kg i więcej. Zmianę leczenia u stabilnych pacjentów dializowanych otrzymujących ESA na roksadustat należy rozważać jedynie, gdy występuje ważny powód kliniczny. Evrenzo należy przyjmować doustnie z posiłkiem lub bez. Tabletek nie należy żuć, łamać, ani kruszyć należy je połykać w całości ze względu na brak danych klinicznych dotyczących takiego sposobu przyjmowania tabletek oraz w celu ochrony wrażliwego na światło rdzenia tabletki przed fotodegradacją. Tabletki należy przyjmować co najmniej 1 godzinę po podaniu środków wiążących fosforany lub innych produktów leczniczych zawierających kationy wielowartościowe takie jak wapń, żelazo, magnez lub glin. Śmiertelność i ryzyko bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego w przypadku leczenia roksadustatem oszacowano jako porównywalne z ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz śmiertelnością w przypadku terapii ESA. Inne działania niepożądane to hiperkaliemia, obrzęk obwodowy, nudności, biegunka.

### 3.b wadadustat (Vafseo)[22.11]

Wadadustat jest związkiem ołowiu. Lek ten stabilizuje stężenie HIF2a w większym stopniu niż HIF1a i powoduje zależny od dawki wzrost stężenia EPO w osoczu. Utrzymuje stężenie Hb u chorych z przewlekłą chorobą nerek, zwiększa TIBC i obniża stężenia ferrytyny i hepcydyny w osoczu. Zalecana dawka początkowa wynosi 300 mg raz na dobę. Dawki nie należy zwiększać częściej niż raz na 4 tygodnie. Obniżanie dawki może odbywać się częściej. Podczas rozpoczynania lub modyfikowania leczenia należy monitorować stężenie Hb co dwa tygodnie do momentu jego stabilizacji, a następnie oceniać je co najmniej raz w miesiącu. W przypadku zmiany leczenia z ESA na produkt leczniczy Vafseo zalecana dawka początkowa również wynosi 300 mg raz na dobę. U pacjentów zmieniających leczenie, którzy przyjmowali dużą początkową dawkę ESA, może wystąpić początkowy spadek stężenia Hb

przed stopniowym powrotem do początkowego stężenia Hb w ciągu 16 do 20 tygodni. W zależności od zastosowanego ESA przerwę w leczeniu produktem Vafseo należy wydłużyć:

- do 2 dni po ostatniej dawce epoetyny
- do 7 dni po ostatniej dawce darbepoetyny  $\alpha$
- do 14 dni po ostatniej dawce glikolu metoksy polietylenowego epoetyny $\beta$ .

Nie należy kontynuować leczenia dłużej niż przez 24 tygodnie, jeśli nie osiągnięto klinicznie znaczącego wzrostu stężenia Hb

### 3.c daprodustat (Jesduvroq ) [13,14]

Dopuszczony do obrotu w 2023 roku w Stanach Zjednoczonych do stosowania u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek, którzy byli dializowani przez co najmniej cztery miesiące. Jesduvroq nie jest dopuszczony do stosowania u pacjentów, którzy nie są dializowani, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa jego stosowania w tej populacji. Najczęstsze działania niepożądane leku Jesduvroq obejmują wysokie ciśnienie krwi, zakrzepowe zdarzenia naczyniowe, ból brzucha, zawroty głowy i reakcje alergiczne. Lek został wycofany ze sprzedaży w listopadzie 2024 przez GSK ze względów biznesowych nie ze względu na problemy z bezpieczeństwem lub skutecznością.

### 3.d molidustat (Varenzin-CAI ) [15]

Molidustat różni się strukturalnie od innych HIF-PHI tym, że nie zawiera bocznego łańcucha karbonyloglicyny. Oprócz wpływu na erytropoezę molidustat wykazuje działanie przeciwnadciśnieniowe i kardioprotekcyjne. Molidustat jest warunkowo zatwierdzony do stosowania wyłącznie u zwierząt w leczeniu anemii u kotów z przewlekłą chorobą nerek .

### 3.e desidustat (Oxemia ) [16]

Dopuszczony w Indiach w marcu 2022 roku do stosowania również u pacjentów niedializowanych. Dawkowanie 100mg 3 razy w tygodniu w odstępie 2 dni u pacjentów niedializowanych i dializowanych nie przyjmujących ESA oraz 100mg lub 125mg lub 150mg 3 razy w tygodniu w odstępie 2 dni u pacjentów dializowanych leczonych wcześniej ESA. Należy przerwać podawanie na 14 dni jeśli Hb wzrośnie powyżej 11,5 g/dl.

#### 4. Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych.

Zgodnie z zaleceniami KDIGO przetoczeń należy unikać tam, gdzie to tylko możliwe, aby zmniejszyć zagrożenia związane z tą formą terapii [8]. Dotyczy to w sposób szczególny pacjentów będących kandydatami do przeszczepienia nerki ze względu na uczulający wpływ tej formy leczenia, mogący wpływać w przyszłości na szanse dobrego doboru immunologicznego narządu do przeszczepienia [18]. Jednak w szczególnych sytuacjach klinicznych korzyści wynikające z przetoczenia krwi mogą przewyższać ryzyko z nim związane np.: gdy leczenie ESA jest nieskuteczne (np. w hemoglobinopatiach, uszkodzeniu szpiku kostnego, w oporności na ESA) lub gdy ryzyko stosowania ESA przekracza spodziewane korzyści (np. u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową lub z przebyłym udarem mózgu). Decyzja o przetoczeniu w sytuacji, gdy niedokrwistość nie ma charakteru nagłego, nie powinna być podejmowana na podstawie arbitralnie ustalonego stężenia hemoglobiny, lecz na podstawie objawów wywołanych niedokrwistością[4].

#### 5.a. Witamina B<sub>12</sub> (cyjanokobalamina)

Witamina B<sub>12</sub> jest niezbędna do prawidłowego przebiegu procesu powstawania krwinek czerwonych w szpiku kostnym oraz do prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego. Bierze ona udział w przekaźnictwie nerwowym oraz budowie otoczki mielinowej. Dodatkowo witamina ta bierze udział w przemianach lipidów i węglowodanów. Niedobór witaminy B<sub>12</sub> występuje często ze zwiększonym stężeniem homocysteiny- istotnego czynnika ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Poziom witaminy B<sub>12</sub> w zakresie od 400 do 911 pg/ml uznaje się za prawidłowy. Dorosłym zaleca się spożywanie kobalaminy w ilości 2,4 μg/dzień. W przypadku niedoboru witaminy B<sub>12</sub> można suplementować ją doustnie oraz w zastrzykach. U osób z ciężkimi objawami podaje się witaminę B<sub>12</sub> w zastrzykach domięśniowych codziennie przez 7–14 dni, a następnie raz na tydzień (przez 4–8 tyg.). Alternatywnie oraz u chorych z łagodnymi objawami lekarz może zalecić stosowanie witaminy B<sub>12</sub> doustnie w dużych dawkach (1000–2000 μg/dobę). Jeśli leczenie doustne jest nieskuteczne zmienia się je na zastrzyki.

#### 5.b Kwas foliowy

Wraz z witaminą B<sub>12</sub> pełni istotną rolę w procesach wzrostu, rozwoju i rozmnażania komórek. Bierze udział w syntezie kwasów nukleinowych, które są podstawowym

składnikiem DNA człowieka. Uczestniczy też w tworzeniu i dojrzewaniu krwinek czerwonych oraz w przekształcaniu homocysteiny do metioniny. Norma dla kwasu foliowego w surowicy krwi wynosi 6-20 ng/ml i tyle powinna wynosić przy prawidłowej diecie zawierającej foliany. Stężenie w surowicy krwi 3-5 ng/ml będzie wskazywało na niewystarczające spożycie folianów, a poniżej 3 ng/ml na niedobór kliniczny. Zbyt niskie stężenie we krwi prowadzi do rozwoju niedokrwistości spowodowanej zaburzeniami dojrzewania czerwonych krwinek. Wyniki morfologii wskazują wtedy poza niskim poziomem hemoglobiny również zwiększoną średnią objętość erytrocytu (podwyższone MCV) oraz umiarkowaną małopłytkowość. Leczenie niedoboru kwasu foliowego obejmuje przede wszystkim stosowanie prawidłowej diety (zalecane są np. wątróbka, szpinak, kapusta, produkty pełnoziarniste) oraz uzupełnianie kwasu foliowego w formie doustnych preparatów.

## **Podsumowanie**

Na koniec 2023 roku dializowano w Polsce łącznie 20536 pacjentów, z czego 19770 metodą hemodializy, a 766 metodą dializy otrzewnowej. Zaobserwowano niewielki wzrost ogólnej liczby chorych (wzrost o 1,7% w stosunku do 2022 roku), głównie w zakresie hemodializy – 19770 pacjentów (w 2022 r. 19389 pacjentów). Wzrost ten dotyczył wyłącznie liczby pacjentów hemodializowanych. Łączna liczba leczonych nerkozastępczo (HD, DO, KTx) na koniec 2023 roku była zdecydowanie wyższa niż w dwóch ostatnich latach [21]. Tym istotniejsze wydaje się znalezienie nowych sposobów terapii niedokrwistości nerkopochodnej. Pacjent, który nie wytwarza erytropoetyny, musi otrzymywać przetoczenia krwi albo, co jest od wielu lat standardem, rekombinowany hormon w postaci pozajelitowej, czyli stworzoną sztucznie erytropoetynę w zastrzyku podawaną jako leczenie substytucyjne, podobnie jak insulinę w cukrzycy. Od niedawna mamy nowe leki stymulujące produkcję endogennej, czyli własnej erytropoetyny i w ten sposób możliwa jest prawidłowa produkcja hemoglobiny oraz krwinek czerwonych. Poza tym leki te mają szereg innych działań, między innymi wpływają na gospodarkę żelazową poprawiając upośledzony w PChN metabolizm żelaza. Nowe leki o zupełnie innym mechanizmie działania, zaczynają trafiać do praktyki klinicznej, jako alternatywa erytropoetyny, dla tych pacjentów, którzy źle tolerują leczenie epoetynami lub nie odpowiadają na lek. Opublikowane wyniki badań z zastosowaniem PHI są bardzo zachęcające i wskazują na wysoką skuteczność tych cząsteczek w leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej (uzyskane wyniki nie są gorsze, a niekiedy nawet lepsze w porównaniu do dotychczas stosowanych ESA). Stosowanie inhibitorów hydroksylazy prolilowej (daprodustat,

roksadustat, wadadustat, molidustat, desidustat) prawdopodobnie stanie się niedługo ważną metodą w leczeniu niedokrwistości u chorych z przewlekłą chorobą nerek.

## Literatura

1. Eschbach J.W., Egrie J.C., Downing M.R. i wsp. Correction of anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 73.
2. Interna Szczeklika 2021 autorzy: Andrzej Szczeklik, Piotr Gajewski wydawca: Medycyna Praktyczna rok wydania 2021, 1622-1623, 1706-1708
3. Kardionefrologia pod redakcją Tomasza Pasierskiego, Michała Myśliwca, Jacka Imieli wydawnictwo Medical Tribune 2007 wyd 2 , 119-124
4. Leczenie niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek. Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, 2021 A. Więcek i wsp. *Nefrologia i Dializoterapia Polska* • 2021 • 25 • Numer 2 35
5. Podręcznik dializoterapii John T. Daugirdas, Peter G. Blake, Todd S. Ing wyd 2 polskie wydawnictwo Czelej Lublin 2008 337-343
6. Podolak-Dawidziak M. Niedokrwistości. W: Interna Szczeklika 2018. Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, 1719—1745.
7. Michał Myśliwiec, Robert Drabczyk Niedokrwistość w przewlekłej chorobie nerek MP 15 lipca 2024
8. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia In Chronic Kidney Disease. Use of ESAs and other agents to treat anemia in CKD. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2; 299 – 309
9. Wielka Interna Nefrologia, red. M. Myśliwiec, wyd. 2, Warszawa, Medical Tribune Polska, 2017.
10. Nowicki M., Rutkowski B. i wsp. Krótko- i długodziałające czynniki pobudzające erytropoezę *Forum Nefrol.* 2010; 3:132–137.
11. Provenzano R., Besarab A., Sun C.H. i wsp. Oral hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG4592) for the treatment of anemia in patients with CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11: 982–991.
12. Shalwitz R., Hartman C., Flinn C., Shalwitz I., Logan D.K. AKB6548, a novel hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor reduces hepcidin and ferritin while it



- increases reticulocyte production and total iron binding capacity In healthy adults. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 45A
13. Ariazi J.L., Duffy K.J., Adams D.F. i wsp. Discovery and preclinical characterization of GSK1278863 (Daprodustat), a small molecule hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor for anemia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2017;363: 336–347
  14. Akizawa T., Tsubakihara Y., Nangaku M. i wsp. Effects of daprodustat, a novel hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor on anemia management in Japanese hemodialysis subjects. *Am. J. Nephrol.* 2017; 45: 127–135
  15. Macdougall I., Akizawa T. Effects of molidustat in the treatment of anemia in CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019;14: 28–39.
  16. Parmar D.V., Kansagra K.A. Outcomes of desidustat treatment in people with anemia and chronic kidney disease: A phase 2 study. *Am. J. Nephrol.* 2019; 49: 470–478
  17. Anemia nerkopochodna — co należy wiedzieć o oszczędzaniu krwi u pacjentów hemodializowanych? *Forum Nefrol* 2016, vol 9, no 1
  18. Dr n.med Anna Pietrzak Skuteczne leczenie żelazem- zasady postępowania w niedoborze izolowanym i przebiegającym z niedokrwistością *Lekarz POZ* 1/2024 62-63
  19. Wang G.L., Jiang B.H., Rue E.A., Semenza G.L. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS hetero dimer regulated by cellular O<sub>2</sub> tension. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92: 5510–5514
  20. Stachurska A., Florczyk U. Jozkowicz A., Dulak J., Loboda A. Nowe oblicza czynników indukowanych przez hipoksję — HIF-1 i HIF-2 a stres oksydacyjny. *Postepy Biochem.* 2010; 56: 156–164
  21. Aktualny stan leczenia nerko zastępczego w Polsce – 2023 (*Nefrologia i dializoterapia polska* 2024; 28: 3-18)
  22. Charakterystyka produktu leczniczego
    - 22.1. Feroplex, 40 mg/15 ml, roztwór doustny
    - 22.2. Diafer, 50 mg Fe<sup>3+</sup>/ml, roztwór do wstrzykiwań
    - 22.3. Venofer, 20 mg jonów żelaza(III)/ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji
    - 22.4. Ferinject 50 mg żelaza/ml dyspersja do wstrzykiwań/infuzji.
    - 22.5. Monover 100 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji
    - 22.6. Binocrit 1000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
    - 22.7. NeoRecormon 2 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
    - 22.8. Aranesp 10 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

- 22.9. Mircera 50 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
  - 22.10. Evrenzo 70 mg tabletki powlekane
  - 22.11. Vafseo 150 mg tabletki powlekane
  - 22.12. Vitaminum B12 WZF, 500 mikrogramów/ml, roztwór do wstrzykiwań
  - 22.13. Acidum Folicum HASCO 15 mg tabletki
23. [http://oxemia.com/about\\_oxemia.html](http://oxemia.com/about_oxemia.html)