

Niedokrwistość i przewlekła choroba nerek: jaki jest związek?

Jonathan J. Taliercio, DO

Department of Nephrology and Hypertension, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA

Anemia and chronic kidney disease: What's the connection?

Journal of Family Practice

2010;1(59):14-18

Tłum. dr n. med. Ewa Koźmińska

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek jednym z objawów może być niedokrwistość. Poniżej opisano, na co zwrócić uwagę i jakie kroki podjąć.

65-letnia kobieta z przewlekłą chorobą nerek w 3. stopniu zaawansowania zgłosiła się na wizytę kontrolną. W ciągu ostatnich 6 miesięcy zauważyła, że ma mniej energii. Wyniki rutynowych badań krwi wykazały powolne zmniejszanie się stężenia hemoglobiny w ostatnim roku. Obecnie wynosi ono 9 g/dl, a oszacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR – estimated glomerular filtration rate) 40 ml/min.

Jak należy ocenić niedokrwistość występującą u pacjentki i czy można podejrzewać jej związek z przewlekłą chorobą nerek?

Większość lekarzy jest świadoma, że przewlekła choroba nerek, która w USA występuje u niemal 10% populacji,¹ niekorzystnie wpływa na układ krążenia, wielu jednak nie zdaje sobie sprawy z jej oddziaływania na układ krwiotwórczy. Leczenie niedokrwistości występującej w przebiegu przewlekłej choroby nerek wymaga precyzyjnie dobranej diagnostyki i strategii postępowania. Niniejszy artykuł ma ułatwić osiągnięcie tego celu.

Niedokrwistość w przebiegu przewlekłej choroby nerek: powszechny problem

Niedokrwistość rozwijająca się w przebiegu przewlekłej choroby nerek jest jednym z pierwszych objawów zaburzenia czynności tego narządu, często jednak pozostaje nierozpoznana, rozpoczyna się bowiem podstępnie. Niedokrwistość stopniowo się pogłębia w miarę pogarszania się czynności nerek, kiedy GFR u mężczyzn osiąga wartość 70 ml/min, a u kobiet 50 ml/min.² Według danych epidemiologicznych niedokrwistość występuje również u 2/3 pacjentów we wczesnych stadiach niewydolności nerek. Stężenie hemoglobiny zmniejsza się u nich <11 g/dl, ale tylko 1/3 z nich kiedykolwiek otrzymała leki stymulujące erytropozę (ESA – erythropoiesis-stimulating agents) w celu

korekty niedokrwistości.¹ W wytycznych National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) zaleca się rozpoczęcie systematycznej oceny niedokrwistości u chorych na przewlekłą chorobę nerek, u których stężenie kreatyniny w surowicy wynosi ≥ 2 mg/dl, a stężenie hemoglobiny <12 g/dl w przypadku dorosłych mężczyzn i kobiet po menopauzie lub <11 g/dl w przypadku kobiet przed menopauzą.³

W jaki sposób niewydolność nerek prowadzi do niedokrwistości

U chorych takich jak opisywana pacjentka niedokrwistość w przebiegu przewlekłej choroby nerek rozwija się z powodu zaburzeń w wytwarzaniu przez nerki erytropoetyny (EPO) w ilościach wymaganych do produkcji erytrocytów. Erytropoetyna jest endogennym hormonem powstającym w okołocewkowych fibroblastach kory nerek.⁴ Większość tego hormonu (90%) jest wytwarzana w nerkach, a pozostała część w wątrobie.

Erytropozę pobudzają czynniki takie jak utrata krwi, zmniejszenie ciśnienia parcjalnego tlenu w narządach i zwiększenie zapotrzebowania na tlen. Stany te przyczyniają się do zwiększenia

Tabela. Stopnie zaawansowania przewlekłej choroby nerek

Stopień zaawansowania	Opis	GFR (ml/min/1,73m ²)
1	Uszkodzenie nerek z prawidłowym lub zwiększonym GFR	≥90
2	Uszkodzenie nerek z nieznacznym zmniejszeniem GFR	60-89
3	Umiarkowane zmniejszenie GFR	30-59
4	Znaczne zmniejszenie GFR	15-29
5	Niewydolność nerek	<15 lub dializowanie

GFR (*glomerular filtration rate*) – wskaźnik przesączania kłębuszkowego

Źródło: KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. Am J Kidney Dis 2007.³

wytwarzania erytropoetyny, wpływając na proces regulacji ekspresji genu EPO. U osób zdrowych niedotlenienie wykryte przez mechanizmy nerkowe może spowodować 1000-krotne zwiększenie wytwarzania erytropoetyny.⁵ 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. Do rozwoju niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek mogą też prowadzić niedobory żywieniowe, skrócenie czasu przeżycia erytrocytów z powodu działania toksyn występujących w mocznicy, stres oksydacyjny, stan zapalny i stosowanie inhibitorów ACE (*angiotensin-converting enzyme*).

Przewlekła niedokrwistość, przewlekła choroba nerek i choroby układu krążenia: śmiertelna triada

Główną przyczyną zgonów u osób z przewlekłą chorobą nerek są choroby układu krążenia. W przebiegu zespołu niedokrwistości sercowo-nerkowej (*cardiorenal anemia syndrome*) dochodzi do rozwoju samonapędzającej się triady zwiększającej ryzyko zgonu, jeśli występują wszystkie trzy patologie. Ryzyko względne zgonu zwiększa się dwukrotnie wśród chorych z niedokrwistością i przewlekłą chorobą nerek, trzykrotnie zaś wśród tych, u których dodatkowo stwierdza się chorobę układu krążenia.⁶

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na związek między niedokrwistością a przerostem lewej komory serca (LVH – *left ventricular hypertrophy*), umieralnością i wynikami leczenia chorób układu krążenia. W jednym z badań oceniono 2423 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w 3. lub 4. stopniu zaawansowania i niedokrwistością, którą rozpoznawano, gdy stężenie hemoglobiny wynosiło <13 g/dl u mężczyzn i <12 g/dl u kobiet. Stwierdzono zwiększenie częstości występowania powikłań składających się na złożony punkt oceny końcowej, takich jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub zgon.⁷ W prospektywnym badaniu obejmującym 246 chorych na przewlekłą chorobę nerek w 2., 3. lub 4. stopniu zaawansowania niedokrwistość okazała się niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju przerostu lewej komory serca.⁸ Stopnie zaawansowania przewlekłej choroby nerek przedstawiono w tabeli.

Na prawdopodobny mechanizm progresji chorób układu krążenia z powodu przewlekłej niedokrwistości składa się: niedotlenienie

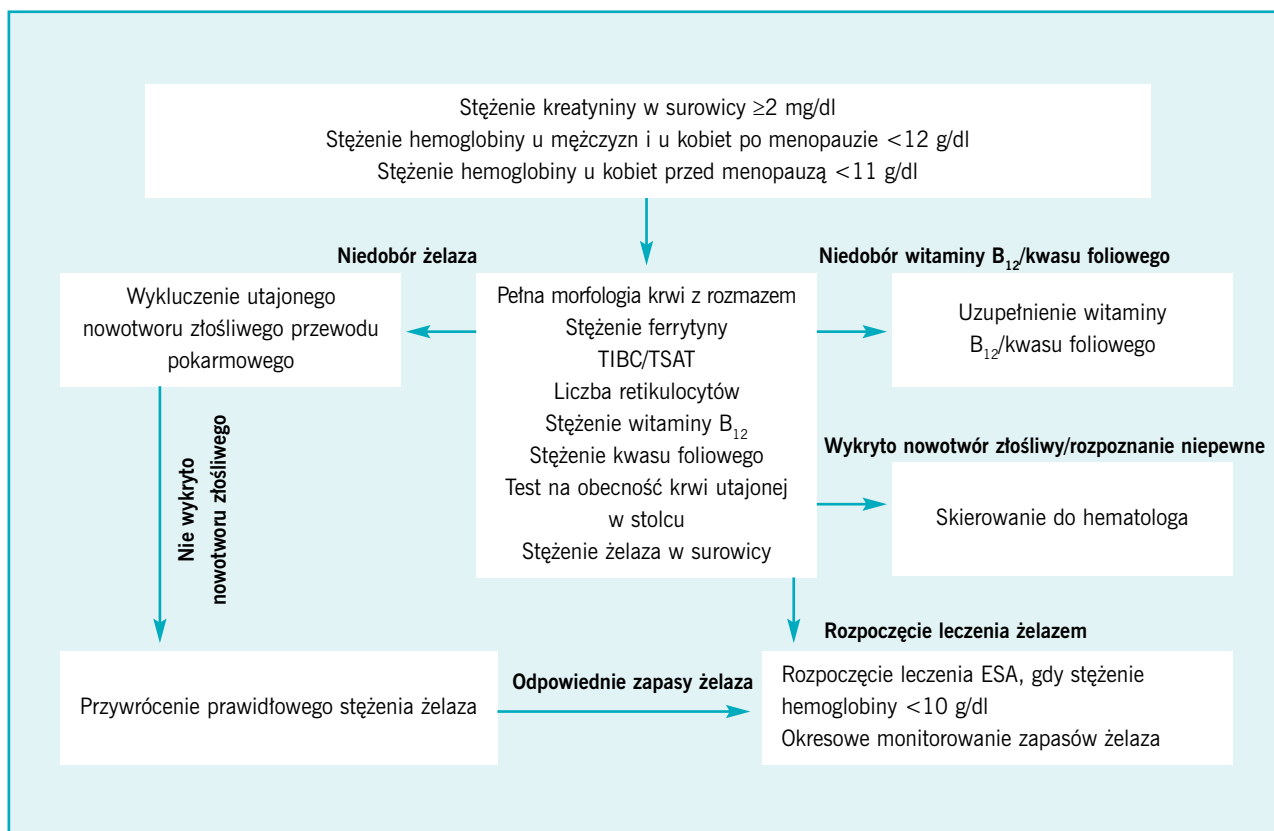
tkanek, powstawanie wolnych rodników, zaburzenia czynności śródbłonna i uszkodzenia naczyń. Nerwowo-humoralne mechanizmy wyrównawcze wywołują aktywację układu współczulnego i układu renina-angiotensyna-aldosteron.⁹

Niedokrwistość w przebiegu przewlekłej choroby nerek: rozpoznanie przez wykluczenie innych przyczyn

Niedokrwistość może się rozwinąć z wielu przyczyn, dlatego przed ustaleniem, że wystąpiła ona w przebiegu przewlekłej choroby nerek należy wykluczyć inne możliwości. Rodzaj wykonywanych badań zależy od sytuacji klinicznej, przy czym należy wziąć pod uwagę starannie zebrany wywiad i dokładne badanie przedmiotowe. Kolejne kroki w diagnostyce przedstawiono na rycinie. Podstawowe badania to: pełna morfologia krwi, oznaczenie zasobów żelaza w organizmie (stężenie ferrytyny, stężenie żelaza w surowicy i całkowita zdolność wiązania żelaza [TIBC – *total iron binding capacity*], liczba retikulocytów oraz test gwajakolowy [badanie stolca w kierunku obecności krwi utajonej]). Inne badania krwi, takie jak oznaczenie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH), witaminy B₁₂ i kwasu foliowego, a także ocena panelu hemolizy (aktywności dehydrogenazy mleczanowej, stężenia haptoglobiny), powinno się wykonać, jeśli dane z wywiadu sugerują, że ich wyniki mogą być nieprawidłowe. Rozmaz krwi obwodowej, który ujawnia występowanie normocytowych normochromicznych erytrocytów, także wskazuje na rozpoznanie niedokrwistości wywołanej przewlekłą chorobą nerek.

Ocena gospodarki żelazem

U wielu pacjentów z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek występuje niedobór żelaza, który sprawia, że nie mogą oni wytworzyć odpowiedniej liczby erytrocytów. Może on być spowodowany: zbyt małą podażą żelaza w diecie, przewlekłym krwawieniem, zaburzeniami wchłaniania i utajonym nowotworem złośliwym przewodu pokarmowego. Po rozpoznaniu niedokrwistości z niedoboru żelaza należy wykonać kolonoskopię w celu wykluczenia utajonego nowotworu złośliwego. Ferrytyna, białko wykrywane głównie w makrofagach i hepatocytach, gromadzi żelazo i służy jako marker całkowitej ilości zgromadzonego w organizmie żelaza. Do wykorzystania zgromadzonego żelaza wymagane jest pośrednictwo transferyny, białka transportowego



□ Rycina. Schemat blokowy

Kolejne czynności mające na celu rozpoznanie i leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek

ESA (erythropoiesis-stimulating agents) – leki stymulujące erythropoezę, TIBC/TSAT (total iron binding capacity/transferrin saturation)

– całkowita zdolność wiązania żelaza/wysycenie transferyny

przenoszącego żelazo z układu siateczkowo-śródbłonkowego i jelit do szpiku kostnego. Przewlekła choroba nerek jest również stanem sprzyjającym rozwojowi zapalenia ograniczającego zdolność do korzystania z zapasów żelaza, dlatego pacjenci wymagają utrzymywania dużych stężeń tego makroelementu.

Bezwzględny niedobór żelaza

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek niedobór żelaza uważa się za bezwzględny, gdy stężenie ferrytyny w surowicy wynosi <100 ng/ml, a wysycenie transferyny (TSAT – *transferrin saturation*) $<20\%$. Wysycenie transferyny odzwierciedla odsetek całkowitej ilości żelaza związanej z transferyną i jest dobrym wskaźnikiem czynnościowym możliwości wykorzystywania zgromadzonych zasobów żelaza przez organizm.

Względny niedobór żelaza i zahamowanie wykorzystania żelaza („blok zapalny”)

O czynnościowym lub względnym niedoborze żelaza mówi się, gdy pacjenci nie reagują na leczenie ESA, mimo że mają odpowiednie zasoby tego makroelementu. Natomiast zahamowanie wykorzystania żelaza („blok zapalny”) to sytuacja, w której do niedokrwistości dochodzi w przebiegu przewlekłego procesu zapalnego, np. zakażenia, zaburzeń autoimmunologicznych lub

nowotworu złośliwego. Ustępuje po opanowaniu procesu zapalnego. Oba te stany cechują się zbliżonymi profilami niedokrwistości, tj. stężeniem ferrytyny >100 ng/ml i wysyceniem transferyny $<20\%$. Rozróżnienie ich wymaga przeprowadzenia testów dynamicznych z seryjnymi oznaczeniami stężeń żelaza oraz obserwacją reakcji na leczenie ESA i suplementacji żelaza.

Możliwości wyrównania niedoboru żelaza

Po zebraniu starannego wywiadu i przeprowadzeniu dokładnego badania przedmiotowego oraz odpowiednich badań przesiewowych u opisywanej pacjentki stwierdzono niedobór żelaza, który należało wyrównać, by móc ją skutecznie leczyć z powodu niedokrwistości. Wyrównywanie niedoboru żelaza rozpoczyna się zwykle od podawania go doustnie w dawce zawierającej 200 mg elementarnego żelaza na dobę w trzech dawkach podzielonych.

Jeśli leczenie doustne nie powoduje powrotu stężenia żelaza do normy w ciągu 3 miesięcy lub pacjent nie toleruje zapań będących częstym działaniem niepożądanym takiego postępowania, należy rozważyć podawanie żelaza dożylnie. W związku z tym, że u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek nie dochodzi do ciągłej utraty żelaza, którą obserwuje się u chorych w schyłkowym okresie niewydolności nerek (ESRD – *end-stage renal disease*), zwykle wystarczy podanie pojedynczej dawki żelaza dożylnie, a następnie

Zalecenia praktyczne

W przebiegu przewlekłej choroby nerek należy systematycznie oceniać niedokrwistość, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy wynosi ≥ 2 mg/dl, a hemoglobiny < 12 g/dl (u dorosłych mężczyzn i kobiet po menopauzie) lub < 11 g/dl (u kobiet przed menopauzą). A

Przed rozpoczęciem leczenia z powodu niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek należy wyróżnić wszelkie niedobory żelaza. A

Zgodnie z wytycznymi National Kidney Foundation terapię niedokrwistości lekami stymulującymi erytropoezę należy rozpocząć, gdy stężenie hemoglobiny wynosi ≤ 10 g/dl, po czym utrzymywać jej docelowe stężenie w granicach 11-12 g/dl. A

Siła zalecenia (SOR – *strength of recommendation*)

- A Zalecenia bezpośrednio oparte na danych z badań z randomizacją
- B Zalecenia oparte na badaniach z grupą kontrolną bez randomizacji lub przeniesieniu danych z badań z randomizacją
- C Zalecenia oparte na wspólnym stanowisku ekspertów, doświadczeniu klinicznym, opiniach, opisach przypadków

powtarzanie badań kontrolnych. Celem terapii jest uzyskanie stężenia ferrytyny > 100 ng/dl i wysycenia transferyny $> 20\%$. Na rynku jest dostępnych wiele preparatów do doustnej suplementacji żelaza, najczęściej wykorzystuje się kompleks wodorotlenku żelaza III i polilizomaltozy/dekstranu, glukonian żelaza oraz kompleks wodorotlenku żelaza III i sacharozy.

Po uzupełnieniu zasobów żelaza czas na leczenie niedokrwistości

Gdy stężenie ferrytyny i wysycenie transferyny świadczą o wyrównaniu niedoboru żelaza, należy rozpocząć leczenie z powodu niedokrwistości za pomocą ESA. W USA stosuje się dwie odmiany rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny (rHuEPO – *recombinant human erythropoietin*) – epoetynę alfa i darbepoetynę alfa [w Polsce także epoetynę beta i PEG-epoetynę beta – przyp. red.]. Oba leki są skuteczne i można je podawać doustnie lub podskórnie. Stosowana podskórnie darbepoetyna alfa ma dłuższy okres półtrwania niż epoetyna alfa (70 v. 24 godziny), zatem można podawać ją rzadziej.^{10,11} Leczenia ESA nie należy rozpoczynać u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, dopóki nie zostanie ono opanowane, ani u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową, chyba że pod bezpośrednim nadzorem onkologa.

Kontrowersje wokół celowości całkowitego wyrównania niedokrwistości

Leczenie preparatami ESA z powodu niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek jest powszechnie praktykowane, kontrowersje budzi jednak to, czy konieczne jest całkowite wyrównanie niedokrwistości. Badania CREATE (Cardiovascular Risk

Reduction by Early Anemia Treatment) i CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency), których wyniki opublikowano w 2006 r., nie rozstrzygnęły tych wątpliwości.^{12,13}

W badaniu CREATE u pacjentów, u których celem leczenia było przywrócenie prawidłowych stężeń hemoglobiny, zdarzenia ze strony układu krążenia nie występowały rzadziej niż u osób, u których starano się osiągnąć mniejsze stężenia. Badanie CHOIR zakończono przedwcześnie, ponieważ w grupie pacjentów, u których celem leczenia było przywrócenie prawidłowych stężeń hemoglobiny, zaobserwowano większą skłonność do występowania zastooinowej niewydolności serca będącej przyczyną zgonu lub konieczności hospitalizacji.

Niedawno opublikowano wyniki badania TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy), do którego włączono chorych na cukrzycę typu 2 i przewlekłą chorobę nerek. W porównaniu z grupą placebo w grupie, w której celem leczenia darbepoetyną alfa było uzyskanie stężenia hemoglobiny ok. 13 g/dl, nie stwierdzono zmniejszenia umieralności z jakiegokolwiek przyczyny, umieralności z powodu chorób układu krążenia ani ESRD.¹⁴ Wykazano jednak, że u pacjentów przyjmujących darbepoetynę alfa ryzyko wystąpienia udaru mózgu było około dwukrotnie większe niż w grupie placebo (101 v. 53). Należało więc rozważyć, czy odnoszone korzyści, jeśli w ogóle istnieją, są warte takiego ryzyka.

Poprawione charakterystyki produktów leczniczych

Pod koniec ubiegłego roku amerykańska Food and Drug Administration zaakceptowała zmiany wprowadzone w charakterystykach produktów leczniczych dołączonych do epoetyny alfa i darbepoetyny alfa. Ostrzega się w nich, że pacjenci z niewydolnością nerek „są zagrożeni zwiększonym ryzykiem zgonu i wystąpienia poważnych powikłań ze strony układu krążenia, jeśli celem leczenia ESA jest przywrócenie prawidłowych stężeń hemoglobiny w porównaniu z chorymi, u których osiągane stężenia są mniejsze”, i zaleca lekarzom, by „ustalali dawkowanie w zależności od sytuacji klinicznej, tak by uzyskać i utrzymać stężenie hemoglobiny w zakresie 10-12 g/dl”.^{10,11} W wytycznych NKF KDOQI z 2007 r. sugeruje się utrzymanie stężenia hemoglobiny w granicach 11-12 g/dl i nie uwzględniono w nich wyników badania TREAT.

U niektórych pacjentów leczenie ESA jest nieskuteczne

Niewystarczająca reakcja na leczenie ESA najczęściej jest spowodowana podawaniem zbyt małych dawek lub niedostatecznymi zapasami żelaza. W wytycznych NKF KDOQI zaleca się oznaczenie wysycenia transferyny i stężenia ferrytyny przed rozpoczęciem leczenia i monitorowanie ich stężeń co 3 miesiące.³ Do rzeczywistego braku reakcji na terapię dochodzi u pacjentów, u których zapasy żelaza są wystarczające, ale nie można u nich osiągnąć pożądanego stężenia hemoglobiny w ciągu 4-6 miesięcy leczenia epoetyną podawaną podskórnie w dawce 300 j.m./kg m.c./tydzień. Nieskuteczność leczenia ESA może być spowodowana: utrzymującym się utajonym krwawieniem, zakażeniem, stanem zapalnym, niedoborami żywieniowymi, hemolizą, hemoglobinemiami, zatruciem glinem, powstaniem przeciwciał przeciw EPO, nadczynnością przytarczyc, szpiczakiem mnogim i zaburzeniami

czynności szpiku kostnego.^{10,11} Zgodnie z wytycznymi NKF KDOQI pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie ESA, należy kierować do nefrologa lub hematologa.³

Co stało się z opisywaną pacjentką

Pacjentka, której przypadek jest omawiany, dobrze tolerowała dostępną suplementację żelazem. Po wyrównaniu niedoboru żelaza mogła rozpocząć leczenie z powodu niedokrwistości. Ustalono właściwą dla niej dawkę ESA, dostosowując ją odpowiednio na zasadzie miareczkowania i po 4 miesiącach terapii uzyskano stężenie hemo-

globiny w granicach 11-12 g/dl, które udało się utrzymać. Podczas wizyty kontrolnej pacjentka zgłosiła, że nie obserwowała działań niepożądanych leczenia, powróciła jej natomiast energia.

Oświadczenie

Autor nie zgłasza żadnych potencjalnych konfliktów interesów mających związek z tym artykułem.

Adres do korespondencji: Jonathan Talierto, DO, Cleveland Clinic, Department of Nephrology and Hypertension, 9500 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44195, USA. E-mail: talierj@ccf.org

© Copyright 2010 THE JOURNAL OF FAMILY PRACTICE. All rights reserved. piśmiennictwo na str. 81



Komentarz:

prof. dr hab. med.
Bolesław Rutkowski
Katedra i Klinika Nefrologii,
Transplantologii i Chorób
Wewnętrznych Gdańskiego
Uniwersytetu Medycznego

1. Jakie są Pana doświadczenia związane z tematem poruszonym w artykule?

Tematyką poruszaną w artykule interesuję się niemal od początku mojej kariery zawodowej, czyli od ponad 40 lat, wtedy bowiem zdecydowałem się poświęcić nefrologii. Jednym z podstawowych zagadnień tej dziedziny medycyny są problemy pacjentów z niewydolnością nerek. Wiadomo też, że jednym z głównych powikłań klinicznych przewlekłej choroby nerek jest niedokrwistość nerkopochodna związana ze względnym niedoborem endogennej erytropoetyny. W końcu lat 80. uczestniczyłem w jednym z pierwszych europejskich otwartych badań klinicznych dotyczących nowo wprowadzonego wówczas do lecznictwa leku – rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny alfa.^{1,2} Od tego czasu kierowany przeze mnie ośrodek brał udział w badaniach klinicznych oceniających różne aspekty działań epoetyny alfa i kolejnych preparatów o działaniu pobudzającym erytropoezę (epoetyna beta, epoetyna omega, darbepoetyna czy glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta [PEG-epoetyna beta]). Jako krajowy konsultant medyczny w dziedzinie nefrologii wprowadzałem też do powszechnego użytku klinicznego kolejne zarejestrowane leki stymulujące erytropoezę (ESA – *erythropoiesis-stimulating agents*). W końcu lat 90. jako jedyny reprezentant Europy Środkowej i Wschodniej uczestniczyłem w pracach Europejskiej Grupy Roboczej, która opracowywała zalecenia dotyczące rozpoznawania, leczenia i monitorowania terapii niedokrwistości nerkopochodnej.³ Jestem też redaktorem podręcznika „Erytropoetyna – od odkrycia do zastosowań klinicznych”.⁴

W dalszym ciągu z mojej inicjatywy powstają kolejne zalecenia i stanowiska ekspertów związane z tym zagadnieniem.^{5,6}

2. Czy któreś z omówionych w artykule metod postępowania są odmienne w naszym kraju (np. zarejestrowane leki)?

W Polsce są zarejestrowane i stosowane w praktyce omówione w artykule leki, tj. epoetyna alfa i darbepoetyna. Stosuje się też epoetynę beta i glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta, a ponadto zaczynają być wprowadzane biopochodne preparaty epoetyny alfa. Jeśli chodzi o postępowanie z pacjentami z niedokrwistością nerkopochodną w przebiegu przewlekłej choroby nerek – zarówno poddanych terapii zachowawczej, jak i leczeniu nerkozastępczemu – stosowane w naszym kraju metody nie różnią się w znacznym stopniu od tych, które przedstawiono w artykule. Opracowane w Polsce zalecenia i stanowiska dotyczące omawianych zagadnień oparte są na tych samych założeniach i doświadczeniach klinicznych co odpowiednie wzorce europejskie czy międzynarodowe.⁵⁻⁷ W Polsce zarówno u pacjentów poddawanych dializoterapii, jak też tych, u których niedokrwistość występuje w okresie przeddializacyjnym, rozpoznanie i leczenie niedokrwistości rozpoczyna się przy zmniejszonym stężeniu hemoglobiny < 11g/dl.⁵

3. W którym momencie postępowania opisanego przez autora najczęściej dochodzi do błędów i jak ich unikać?

W przebiegu diagnostyki i następnego leczenia niedokrwistości nerkopochodnej istnieją co najmniej trzy momenty, w których może dojść do błędów. Pierwszy, na który zwraca też uwagę autor artykułu, wynika z niedoceny innych poza niedoborem erytropoetyny przyczyn prowadzących do rozwoju niedokrwistości. Jedną z nich może być niedobór żelaza i bywa, że jego wyrównanie wystarcza do kontroli niedokrwistości. Włączenie do leczenia ESA bez korekcji niedoboru żelaza stanowi więc jeden z podstawowych błędów. Kolejny to zbyt szybkie wyrównanie stężenia hemoglobiny uzyskane w początkowym okresie terapii ESA, które może prowadzić do rozwoju powikłań, np. pojawienia się nadciśnienia tętniczego lub

jego nasilenia. Trzecim błędem, co potwierdziły wyniki ostatnich badań, jest dążenie do osiągania i utrzymywania zbyt wysokich stężeń hemoglobiny w trakcie terapii, przekraczających 12-13 g/dl. Jak dowodzą bowiem przywoływane w artykule badania (CREATE, CHOIR i TREAT), przekroczenie granicy stężenia hemoglobiny >12 g/dl może grozić zwiększeniem częstości występowania powikłań ze strony układu krążenia.⁸⁻¹³ Aby uniknąć powyższych błędów, należy przede wszystkim dokładnie określić przyczyny niedokrwistości nerkopochodnej i wyrównać niedobory ważnych dla erytropoezy czynników, takich jak żelazo. Decydując się na włączenie ESA, trzeba rozpocząć od małych dawek – stosuje się wręcz miareczkowanie dawki, powoli zwiększając stężenie hemoglobiny. Z kolei w ustabilizowanym okresie terapii, kiedy stężenie hemoglobiny oscyluje trwale około 11 g/dl, nie należy go przekraczać powyżej 12 g/dl, utrzymując je w zakresie 10-12 g/dl.

4. Czy może Pan przybliżyć wyniki niedawno zakończonych badań, o których mógł jeszcze nie wiedzieć autor komentowanego artykułu, a które rzucają nowe światło na przedstawione tezy?

Jonathan Talierno w swoich rozważaniach oparł się na najważniejszych, wymienionych powyżej badaniach klinicznych, które przeprowadzono w ostatnim czasie: CREATE, CHOIR i TREAT.⁸⁻¹⁴ Należy dodać, że prezentowany przez niego sposób postępowania jest bardzo nowoczesny i zgodny z trendami wynikającymi z tych właśnie badań. Warto zaznaczyć, że zwłaszcza wyniki badania TREAT doprowadziły do postawienia przez reprezentantów środowiska nefrologicznego wręcz dramatycznych pytań o sens stosowania ESA u pacjentów z prze-

Piśmiennictwo:

1. Dębska-Ślizień A, Kabata J, Rutkowski B i wsp. Ocena odnowy układu czerwonego pod wpływem rekombinowanej erytropoetyny (R-EPO) u pacjentów dializowanych. *Pol Arch Med Wewnętrz* 1991;85:341.
2. Dębska-Ślizień A, Rutkowski B, Niemierko J i wsp. Stosowanie podskórnej rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny (R-EPO) w terapii niedokrwistości u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych zachowawczo. *Pol Arch Med Wewnętrz* 1987;316:73.
3. European Best Practice Guidelines for the Management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14, Suppl. 5, 1-50.
4. Rutkowski B. Erytropoetyna – od odkrycia do zastosowań klinicznych. *Wyd. Med. MAKmed, Gdańsk*, 2001.
5. Dębska-Ślizień A, Rutkowski B, Biedunkiewicz B. Rozpoznanie i leczenie niedokrwistości nerkopochodnej. W: Rutkowski B, Czekalski S. *Rozpoznanie i leczenie chorób nerek – wytyczne, zalecenia i standardy postępowania*. *Wyd. Med. Termedia, Poznań*, 2008.
6. Nowicki M, Rutkowski B i wsp. Krótko- i długodziałające czynniki pobudzające erytropoezę – kiedy, komu, dlaczego? *Forum Nefrologiczne* 2010;3:132-137.
7. Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, et al. ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:348-354.
8. Singh AK, Szczec LA, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney. *N Engl J Med* 2006;335:2085-2098.
9. Druke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;335:2071-2084.
10. Klinger M, Arias M, Vargemisz V, et al. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2007;50:989-1000.
11. Macdougall JC, Walker R, Provenzano R, et al. C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2008;3:337-347.

wlekłą chorobą nerek.^{15,16} Późniejsze, wyważone i oparte na głębszych analizach, stanowiska międzynarodowych ekspertów potwierdziły jednak celowość terapii niedokrwistości nerkopochodnej za pomocą tej grupy związków pod warunkiem indywidualizacji terapii i zachowania odpowiednich środków bezpieczeństwa.¹⁷⁻²³ Talierno nie wspomina o tych komentarzach, ponieważ ukazały się już po opublikowaniu jego artykułu. Poza tym pochodzą one głównie z Europy i dlatego rzadko są cytowane i cytowane przez amerykańskich nefrologów.

5. Co z artykułu na pewno powinien zapamiętać Czytelnik?

Czytelnik powinien zapamiętać, że:

- Niedokrwistość nerkopochodna jest jednym z wczesnych objawów towarzyszących upośledzeniu czynności nerek w przebiegu przewlekłej choroby nerek.
- Szczegółową diagnostykę przyczyn niedokrwistości nerkopochodnej należy rozpocząć, kiedy stężenie hemoglobiny spada <10 g/dl.
- Przed ewentualnym rozpoczęciem leczenia ESA należy usunąć inne przyczyny rozwoju niedokrwistości, a przede wszystkim wyrównać niedobory żelaza.
- Po rozpoczęciu terapii ESA nie należy dążyć do szybkiego osiągnięcia docelowych stężeń hemoglobiny z uwagi na ryzyko powikłań.
- Optymalizacja leczenia niedokrwistości nerkopochodnej polega na utrzymywaniu stężenia hemoglobiny w zakresie 10-12 g/dl, przy jednoczesnym dążeniu do indywidualizacji leczenia w zależności od wielu czynników i chorób współistniejących.

12. Szczec LA, Barnhart HX, Inrir JK, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008;74:791-798.
13. Pfeffer MA, Burmhart EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019-2032.
14. Locatelli F, Del Vecchio L, Casartelli D. Darbepoetin alfa and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;74:1237-1240.
15. Więcek A. To TREAT or not to TREAT – that is the question. *Nature Reviews Nephrology* 2010;6: 254-255.
16. Goldsmith D. 2009: A Requiem for rHuEPOs-But Sholud We Nail Down the Coffin in 2010. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:929-935.
17. Szczec LA, Barnhart HX, Inrir JK, et al. A secondary analysis of the CHOIR trial shows that comorbid conditions differentially affect out-comes during anemia treatment. *Kidney Int* 2010;77: 239-246.
18. Locatelli F, Del Vecchio L, Debate Con. Should hemoglobin targets for anemic patient with chronic kidney disease be changed? *Am J Nephrol* 2010;31:557-560.
19. Goldsmith D, Covic A. Time to Reconsider Evidence for Anaemia Treatment (TREAT)=Essential Safety Arguments (ESA). *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1734-1737.
20. Prisant A. TREAT versus treatment: a patient's view of a scientific interpretation. *Am J Kidney Dis* 2010;55:A31-A32.
21. Folkert VW, Meyer TW, Hostetter TH. Anemia Therapy in ESRD: Time to Move On. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1163-1164.
22. Agarwal R. Individualizing Decision-Making-Resurrecting the Doctor-Patient Relationship in the Anemia Debate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1340-1346.
23. Locatelli F, Aljama P, Canaud B, et al. Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP (following publication of The trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp®Therapy (TREAT) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2010, June 29, doi 10.1093/ndt/gfq336.