

METODICKÝ LIST RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

17.

MANAŽMENT RENÁLNEJ ANÉMIE

1. ÚVOD

Liečba renálnej anémie podstatným spôsobom ovplyvňuje zdravotný stav pacienta s chronickou obličkovou nedostatočnosťou. Príčina anémie môže byť multifaktoriálna, väčšinou je normochrómna normocytová a jej príčinou je predovšetkým deficit erytropoetínu.

Anémia má závažné dôsledky:

- znížený prísun kyslíka do tkanív,
- zvýšený srdcový výdaj, hypertrofiu ľavej srdcovej komory a niekedy zlyhanie srdca,
- zmenšenie fyzickej aktivity,
- zníženie kognitívnych schopností pacienta,
- porušenie endokrinných funkcií,
- porušenie sexuálnej funkcie,
- zníženie imunitnej odpovede.

Tieto abnormality znižujú kvalitu života a skracujú dobu prežitia pacientov s chronickou renálnou insuficienciou (CHRI).

Transfúzie krvi vedú k alloimunizácii pacienta, čo zhoršuje výhliadky na úspešnú transplantáciu. Transfúziami sa môže preniesť infekcia známymi, aj dosiaľ neznámymi vírusmi. Efekt transfúzií je krátkodobý a časté podávanie krvi spôsobuje hemosiderózu.

Vysoká cena liečby zvyšuje naliehavosť obligátnej požiadavky, aby sa liečba erytropoetínom riadila najnovšími poznatkami a finančné prostriedky na túto liečbu boli vynaložené efektívne.

Tento metodický list je v súlade a vychádza zo zásad vypracovaných pracovnou skupinou vedenou J. S. Cameronom, Európskou renálnou asociáciou a národnými nefrologickými spoločnosťami Európskej Únie: European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure.

Celková stratégia manažmentu a ciele liečby sú spoločné pre všetkých pacientov s CHRI:

- pre pacientov s progredujúcou CHRI,
- pre dialyzovaných pacientov,
- pre pacientov so zlyhávajúcim štepom po transplantácii obličiek.

2. PREVENCIA NÁSLEDKOV ANÉMIE

Cieľom liečby anémie erytropoetínom u pacientov s CHRI je:

- minimalizovať sekundárne vplyvy anémie na kardiovaskulárny, endokrinný, imunitný systém a mentálne funkcie,
- odstrániť symptómy spôsobené anémiou,
- zlepšiť kvalitu života,
- minimalizovať transfúzie krvi alebo erytrocytov,
- minimalizovať nežiaduce účinky aplikácie preparátov železa,
- znížiť morbiditu a počet hospitalizácií,
- pozitívne ovplyvniť prežívanie pacientov,
- znížiť spotrebu liekov pre liečbu iných chorôb.

Veľká časť pacientov s progredujúcou CHRI s klírensom kreatinínu pod 0.5 ml/s (u diabetikov pod 0.75 ml/s) potrebuje liečbu erytropoetínom ešte pred zaradením do dialyzačného programu. Včasná korekcia anémie môže zabrániť rozvoju kardiovaskulárnej morbidity a mortality. Rozhodujúcim faktorom je však prítomnosť anémie a jej sekundárnych vplyvov a nie stupeň zníženia funkcie obličiek. Príznaky anémie sa zvyčajne objavujú pri poklese koncentrácie hemoglobínu (Hb) pod 110 g/l. Manažment anémie nemožno posudzovať izolovane od podielu iných príčin anémie, od výživy pacientov, kvantity a kvality poskytovanej dialyzačnej liečby a miery potrebnej úpravy anémie (vývoj detí, zamestnanie pacientov a i.).

3. DIAGNÓZA RENÁLNEJ ANÉMIE

Anémia je najpravdepodobnejšie výsledkom deficitu erytropoetínu, ak

- nebola zistená iná príčina ako CHRI,
- je prítomná porucha funkcie obličiek s klírensom kreatinínu nižším ako 0.5 ml/s a u diabetikov nižším ako 0.75 ml/s.

Vyšetrenia na hodnotenie anémie u pacientov s CHRI je treba začať, ak je koncentrácia Hb nižšia ako

- 110 g/l u premenopauzálnych žien,
- 120 g/l u postmenopauzálnych žien a u mužov.

Hodnotenie anémie sa začína všeobecným klinickým vyšetrením zameraným na posúdenie bežných možných príčin anémie (strata krvi gastrointestinálnym traktom, menštruačné straty krvi, nutričné deficiencie a.i.) a klinickej závažnosti anémie. Ďalšie vyšetrenia sú nevyhnutné v prípade klinického podozrenia na primárnu hematologickú poruchu (hemolýza, dysplázia kostnej drene, hemoglobínopatie, makrocytóza), otravu hliníkom, malignitu (myelóm), infekciu / zápal, hyperparatyreoizmus, hypothyreoidizmus a iné.

Laboratórne vyšetrenie anémie pred rozhodnutím o liečbe erythropoetínom nevyhnutne pozostáva z vyšetrenia nasledujúcich parametrov:

- koncentrácia Hb (upúšťa sa od hodnotenia hematokritu),
- indexy erytrocytov (stredný objem erytrocytu a stredný obsah Hb v erytrocyte),
- absolútny počet retikulocytov,
- hladina železa v sére,
- hladina feritínu v sére (hodnotenie zásob železa),
- percento hypochrómnych erytrocytov alebo opakované vyšetrenie saturácie transferínu (hodnotenie množstva železa využiteľného pre erythropoézu),
- CRP.

U pacientov s CHRI neliečených erythropoetínom a s nižšími, ale stabilizovanými hladinami Hb, za predpokladu, že percento hypochrómnych erytrocytov je < 10% (saturácia transferínu \geq 20%) a feritín v sére je minimálne 100 μ g/l, je postačujúce vyšetrovať zásoby železa raz za 3 - 6 mesiacov. Prehľbujúce sa znižovanie koncentrácie Hb a zníženie stredného objemu erytrocytu sú indikáciami na vyšetrenie hladiny feritínu v sére a podľa výsledku na liečbu železom (zvyčajne 200 mg elementárneho železa per os denne).

Sérová hodnota kreatinínu nie je pre liečbu rozhodujúca, napríklad u diabetikov je potrebné začať liečbu erythropoetínom pri nižšej hladine kreatinínu, u pacientov s polycystickou chorobou obličiek stačí niekedy začať podávať erythropoetín až po určitej dobe dialyzačnej liečby. Podstatné je, aby sa u pacientov s CHRI pred začatím liečby erythropoetínom vylúčili iné príčiny anémie než CHRI.

4. LIEČBA RENÁLNEJ ANÉMIE

4. 1. Začatie liečby erythropoetínom

Ak nebola zistená žiadna z vyššie uvedených príčin anémie u pacienta s CHRI, ak má pacient hladinu Hb opakovane v rozpätí niekoľko týždňov (trikrát po sebe) \leq 100 g/l, je potrebné uvažovať o liečbe erythropoetínom. Rozhodnutie o začatí liečby musí byť u každého dialyzovaného i nedialyzovaného pacienta individualizované podľa klinickej závažnosti anémie a jej následkov (prítomnosť kardiovaskulárneho ochorenia a.i.). Pri polycystickej degenerácii obličiek sa liečba erythropoetínom začína neskôr.

Pred začatím liečby erythropoetínom musí mať pacient dostatočnú zásobu železa (feritín v sére minimálne 100 μ g/l).

4. 2. Dávkovanie erythropoetínu

Liečba sa spravidla začne aplikáciou 3 x týždenne 1000 - 2000 IU (odporúčená dávka 3000 - 6000 IU / týždeň), účinok sa pri dostatočných zásobách železa prejaví už po prvom mesiaci liečby. V prípade nedostatočného účinku pri súčasnej eliminácii faktorov znižujúcich efektívnosť aplikácie sa jednotlivá dávka postupne zvyšuje o 1000 IU. Pri nedostatočných zásobách železa je nevyhnutné vyčkat' účinok upraveného prívodu a zásob železa a až potom zvyšovať dávku erythropoetínu (rhEPO, EPO). U pacientov s CHRI (na rozdiel od hematologických pacientov a pacientov s malignitami) je potrebné vzhľadom k častej akcelerácii hypertenzie zvážiť riziko zvýšenia týždennej dávky nad 12 000 IU. Udržovacia dávka je individuálna až po týždenné minimum 500 IU, pre titrovanie dávky je významné sledovanie tendencie (pokles event. stabilizovanie) zmien Hb.

V praxi sa viac ako dávkovanie na kg hmotnosti osvedčuje jednotlivé dávkovanie po 1000 alebo 500 IU (500, 1000, 1500 atď.)

Pri plazmocytóme sú potrebné vyššie dávky erythropoetínu.

Erythropoetín sa aplikuje subkutánne (účinnejšie ako intravenózne podávanie), od nožnej intravenózne aplikácie sa upustilo.

4. 3. Monitorovanie liečby erythropoetínom

Vyšetrenia pacientov sú od začiatku liečby erythropoetínom rovnaké, pri normálnom priebehu liečby sa základné vyšetrenia majú realizovať najmenej raz mesačne a vyšetrenia zamerané na zásoby železa raz za 3 - 6 mesiacov. Výberovo sa vyšetrenia ordinujú podľa potreby.

4. 3. 1. Hemoglobín

Cieľová hodnota Hb je 110 - 120 g/l (u pacientov vyžadujúcich optimálne podmienky - fyzicky pracujúci, matky s deťmi a pod., je prípustná hodnota 130 g/l). Očakávaný nárast koncentrácie Hb je 10-20 g/l mesačne. Hemoglobín sa vyšetruje pri každej zmene dávky raz za dva týždne, po dosiahnutí stabilnej cieľovej koncentrácie u hemodialyzovaných a peritoneálne dialyzovaných pacientov raz za mesiac, u nedialyzovaných pacientov raz za 6-8 týždňov, pri interkurentnom ochorení a pri zmene klinického stavu častejšie. Pri vzostupe Hb nad 120 g/l je potrebné týždennú dávku EPO znížiť o 25 - 50%, pri dosiahnutí 130 g/l je potrebné podávanie EPO prerušiť. Pri diabetes mellitus a kardiovaskulárnych chorobách sa treba vystríhať príliš vysokých hodnôt hemoglobínu.

4. 3. 2. Hypochrómne erytrocyty

Normálna hodnota je menej ako 10%.

4. 3. 3. S-Fe, VK Fe, TSAT

Požadovaná hodnota TSAT má byť 0.20 - 0.50, optimálna 0.30 - 0.40.

Uvedené parametre sa vyšetrujú najmenej raz za tri mesiace. Ak sa i. v. železo podáva vo vyššej jednotlivej dávke ako 100 mg, má sa minimálne týždeň pred vyšetrením (optimálne dva týždne) vysadiť.

4. 3. 4. Feritín

Požadovaná hodnota feritínu je nad 100 μ g/l, optimálna 200-500 μ g/l.

Vyšetriť sa má raz za tri mesiace. Ak je hladina feritínu > 800 µg/l, event. TSAT > 0.50, je potrebné liečbu i. v. železom prerušiť a po poklese hodnôt feritínu znížiť pôvodnú dávku i. v. železa na polovicu až tretinu.

4. 3. 5. Erytropoetín

Zapisuje sa dávka EPO v medzinárodných jednotkách IU za týždeň, aplikovaná v čase vyšetrenia hemoglobínu.

4. 3. 6. Železo

Vnútrožilová dávka železa je väčšinou 25-100 mg / týždeň.

4. 3. 7. Transfúzie

Transfúzie prichádzajú do úvahy u ťažko anemického pacienta so symptómami, napr. u pacienta s akútnou stratou krvi spojenou s hemodynamickou nestabilitou, u pacienta s ťažkou formou angina pectoris, u pacienta rezistentného na EPO, u ktorého koncentrácia hemoglobínu klesla na kritickú úroveň. Paralelné podávanie transfúzie s EPO smie byť len výnimočné.

Uvádza sa množstvo erytrocytovej masy v ml/mesiac.

4. 3. 8. Kt/V

Vyšetruje sa v mesačných intervaloch.

4. 3. 9. CRP

CRP sa má vyšetriť, ak je TSAT > 0.20 a feritín v sére > 100 µg/l a napriek tomu je koncentrácia Hb < 110 g/l, resp. ak je dávka EPO vyššia ako 10 000 IU/týždeň.

4. 3. 10. PTH

Vyšetruje sa pri rezistencii na erytropoetín (predovšetkým, ak je dávka EPO vyššia ako 10 000 IU/týždeň), avšak u každého pacienta minimálne raz za rok.

4. 3. 11. Hladina EPO

Vyšetrenie hladiny erytropoetínu v sére je vhodné pri rezistencii na erytropoetín, v praxi je pre hodnotenie anémie pri chronickej obličkovej nedostatočnosti nepodstatné.

Monitorovanie liečby erytropoetínom vyžaduje vedenie **štandardného protokolu (prílohy 1 a 2)**.

4. 4. Liečba preparátmi železa a kyselinou listovou pri liečbe erytropoetínom

Štandardnou súčasťou liečby je podávanie preparátu železa a kyseliny listovej.

Pri potrebe doplnenia zásob železa sa u hemodialyzovaných pacientov uprednostňuje vnútrožilová aplikácia železa 1 - 3 × týždenne. Perorálna aplikácia je vhodná, ak laboratórne vyšetrenia, vrátane možného vyšetrenia resorpcie železa, ukazujú jej dostatočnú efektívnosť. Kombinovaná liečba je účinná len po dosiahnutí normálnej hladiny feritínu, potom sa vstrebávanie železa podstatne zníži.

U pacientov, ktorí ešte nie sú dialyzovaní a u peritoneálne dialyzovaných pacientov je pri dostatočnej efektívnosti vhodnejšie podávať železo perorálne. Ak je u nich potrebné aplikovať železo intravenózne, tak sa odporúčajú menej časté, ale vyššie dávky v infúzii, napr.

iron sucrose 200-500 mg v 100-500 ml fyziologického roztoku počas 1-4 hodín.

Odporúčaná perorálna dávka kyseliny listovej je 1 mg/24 hod.

4. 5. Liečba pacientov po transplantácii obličiek

Pokračovanie liečby erytropoetínom je závislé od stupňa anémie pri a po transplantácii, od rýchlosti rozvoja funkcie štepu a očakávanej dĺžky obdobia úpravy krvného obrazu, od komplikácií po transplantácii, pretrvávania zníženej funkcie štepu a chronického zhoršenia funkcie štepu.

4. 6. Vedľajšie účinky liečby erytropoetínom

4. 6. 1. Sekundárna hypertenzia

Vysoký krvný tlak alebo zvýraznenie už prítomnej hypertenzie ako dôsledok vzostupu hematokritu alebo účinku erytropoetínu na cievny endotel sa lieči štandardným postupom - antihypertenzívami alebo dialýzou u dialyzovaných pacientov. Nezávládne alebo akcelerovaná hypertenzia vyžaduje zníženie dávky erytropoetínu, pri nedostatočnom účinku jeho dočasné, zriedka trvalé vynechanie.

4. 6. 2. Trombóza arteriovenóznej fistuly/štepu

Optimálna stratégia neexistuje, voľbou je zníženie cieľovej hladiny hemoglobínu. Antiagregačná liečba závisí od individuálneho hodnotenia stavu cievneho systému pacienta.

5. REZISTENCIA NA ERYTROPOETÍN

U niektorých pacientov sa môžeme stretnúť s neadekvátnou odpoveďou na liečbu erytropoetínom (tzv. „rezistencia“ na erytropoetín). Je definovaná ako

- neschopnosť dosiahnuť cieľovú koncentráciu Hb 110 - 120 g/l pri subkutánnom podávaní EPO viac ako 20000 IU / týždeň, alebo
- pretrvávajúca potreba podávania takejto dávky na udržanie dosiahnutej cieľovej koncentrácie Hb.

Najčastejšou príčinou nedostatočnej odpovede na liečbu erytropoetínom nie je skutočná rezistencia, ale absolútny alebo funkčný deficit železa.

Ďalej je potrebné uvážiť prítomnosť nasledujúcich stavov a v prípade reverzibilnosti ich liečiť: chronické straty krvi, infekcia / zápal, hyperparatyroidizmus, malnutriícia, neadekvátna dialýza, toxický účinok hliníka, deficit kyseliny listovej alebo vitamínu B12, mnohopočetný myelóm, myelofibróza, iné malignity, hemolýza, hemoglobínopatie, liečba ACEI alebo antagonistami AT1 receptora. Pri ich neprítomnosti je indikované vyšetrenie kostnej drene.

Pri vysokej hladine CRP môže byť liečba erytropoetínom menej účinná, je potrebné vylúčiť chronický zápal (fokusy).

Ak nedôjde k odpovedi na podávanie erytropoetínu a nezistila sa žiadna príčina, možno pacientov liečiť tak, ako sa liečili dialyzovaní pacienti predtým, než bol dostupný erytropoetín (optimálna dialýza a výživa, podávanie transfúzií v nevyhnutnom množstve pri progresii anémie ku kritickým hodnotám). Podávanie androgénov sa neodporúča pre ich neúčinnosť a toxickosť.

LITERATÚRA

1. Brown, C. D., Friedman, E. A.: *Stable Renal Function and Benign Course in Azotemic Diabetes Treated with Erythropoetin*. *Contrib Nephrol*, 1991, (88): 182-189.
2. Drueke, T. B., Barány, P., Cazzola, M., Grutzmacher, P., Kaltwasser, J. P., Macdougall, I. C., Pippard, M. J., Shaldon, S., vanWyck, D.: *Management of Iron Deficiency in Renal Anemia: Guidelines for the Optimal Therapeutic Approach in Erythropoetin-Treated Patients*. *Clin Nephrol*, 1997, 48 (1): 1-8.
3. *European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure*. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, 14 (Suppl. 5): 1-50.
4. *European Survey on Anaemia Management*. *Nephrol Dial Transpl*, 2000, 15 (Suppl. 4): 1-56.
5. *Future Challenges in Optimizing the Use of r-HuEPO in CRF*. XIVth International Congress of Nephrology, 1997, Sydney.
6. Koch, K. M., Koene, R. A. P., Messinger, D., Quarder, O., Scigalla, P.: *The Use of Epoetin Beta in Anemic Predialysis Patients with Chronic Renal Failure*. *Clin Nephrol*, 1995, 44 (3): 201-208.
7. Macdougall, I. C.: *New European Guidelines on Iron Management*. 2nd National Intravenous Iron Study Day, 18th January 2000, Birmingham.
8. Macdougall, I. C., Roberts, D. E., Neubert, P., Dharmasena, A. D., Cole, G. A., Williams, J. D.: *Pharmacokinetics of Recombinant Human Erythropoetin in Patients on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis*. *Lancet*, 1 (1989 a): 425.
9. Macdougall, I. C.: *Intravenous Administration of Iron in Epoetin-Treated Haemodialysis Patients - Which Drugs, Which Regimen?* *Nephrol Dial Transpl*, 2000, 15 (11), 1743-1745.
10. Ming-Cheng, W., Jeng-Jong, H., Li-Hsiang, L., Mirng-Kuhn, R., Junne-Ming, S., Rong-Ru, L.: *Effect of High-Dose Folic Acid on Hemodialysis Patients with Poor Erythropoetin Response*. *Dial Transpl*, 2000, 29 (11): 710-717.
11. Muirhead, N., Churchill, D. N., Goldstein, M.: *Comparison of Subcutaneous and Intravenous Recombinant Human Erythropoietin for Anemia in Hemodialysis Patients with Significant Comorbid Disease*. *Am Journal Nephrol*, 1992, 12: 303-310.
12. Werner, F., Scherhag, R.: *Tolerability and Efficacy of Multidose Formulations of Epoetin Beta*. *Clin Drug Invest*, 1997, 13 (4): 199-206.
13. Wick, M., Pinggera, W., Lehmann, P.: *Ferritin in Iron Metabolism*. Sec. Edition. Springer-Verlag, Wien-New York, 1995.

Autori : MUDr. Tibor Pasminka, Dialyzačné stredisko NsP Bojnice
MUDr. Robert Roland, Dialyzačné stredisko FNŠP, Tr. SNP 1, Košice

Recenzenti: Prof. MUDr. Rastislav Dzúrik, DrSc, UPKM, Bratislava
Prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc, FNŠP, Martin
Prof. MUDr. Milan Pavlovič, CSc., SPAM, Bratislava
PharmDr. Lívia Magulová, PhD., NsP Nitra

Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR

Redakčná rada ML: Rastislav Dzúrik, Jozef Haľko, Jozef Holomáň - **vedúci redaktor**, Ján Gajdošík, Jozef Glasa, Milan Kriška - **predseda**, Milan Pavlovič, Martina Magátová - **tajomník**, Lívia Magulová, Rudolf Štefanovič, Ján Šipeky **SPAM**, Limbová 12, 833 03 Bratislava, **Tel.: 07/5936 9557, 5936 9505, Fax: 07/5477 3739**
e-mail: magatova@upkm.sk
Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA s.r.o., Tel./Fax: 07/5477 6683

ZÁZNAM PACIENTA LIEČENÉHO rhEPO

Vstupné údaje

Meno pacienta Bydlisko

R. č. Zdravotná poisťovňa.

Základná diagnóza

Iné diagnózy

HD: PD: nedialyzovaný:

Hemoglobín (posledné 3 vyšetrenia) dátum..... dátum..... dátum.....

Hb..... Hb..... Hb..... g/l

Fe..... $\mu\text{mol/l}$ VK Fe..... $\mu\text{mol/l}$ TSAT..... Feritín..... $\mu\text{g/l}$

MCV..... fl MCH..... pg Abs. ret.....

Kreat. S..... $\mu\text{mol/l}$ CRP..... ml/l TK..... mmHg hmotnosť..... kg

Klinická závažnosť anémie (príznaky)

Doterajšia liečba anémie.....

Navrhnutá liečba rhEPO: počet dávok / týždeň..... celková dávka / týždeň..... IU

spôsob aplikácie.....

Fe p. o. i. v.

Kyselina listová

Pozn.:

- Fe (hladina železa v sére)
- VK Fe (celková väzobná kapacita železa, TIBC)
- TSAT (saturácia transferínu, Fe / TIBC)
- Feritín (feritín v sére)
- MCV (stredný objem erytrocytu)
- MCH (stredný obsah hemoglobínu v erythrocyte)
- Abs. ret. (absolútny počet retikulocytov)

Dátum.....

Podpis a pečiatka oš. lekára.....

