

k neoangiogenezi nádoru stimulací endotelových progenitorových buněk) a zvýšenou mortalitou. Jednoznačně se nedoporučuje, aby ESA byly podávány nemocným s CKD, kteří současně podstupují radioterapii anebo kteří jsou léčeni chemoterapií s kurativním záměrem. Zvažovat podání ESA lze u nemocných s těžkou anémií, kde jejich malignita je v dlouhodobé remisi a u pacientů s nemyeloidními malignitami léčenými chemoterapií s paliativním záměrem. Cílové hodnoty Hb u těchto jedinců jdou doporučovány kolem 100 g/l a léčba by se nejprve měla zahájit podáním preparátů železa a teprve po dosažení jeho adekvátních zásob zvážit podání ESA.

Léčbu ESA není vhodné vysazovat v době akutních stavů, jako je trauma, operace (akutní i plánované), hospitalizace či nekomplikované infekce. Nevysazujeme ji ani v době jakýchkoli krvácivých komplikací, kde je potřeba nemocného přechodně transfundovat.

Molekuly stimulující erythropoézu mimo ESA

Hlavními léky stimulujícími erythropoézu používanými v léčbě anémie stále zůstávají ESA, které všechny stimulují EPO receptor (EPO-R). V současné době máme k dispozici preparáty s krátkým poločasem účinku, které je potřeba aplikovat 2–3× týdně (epoetin alfa, beta, zeta a theta), či preparáty s delším biologickým poločasem, který je zajištěn buď zvýšenou glykosylací EPO molekuly (darbepoetin alfa) či jeho pegylací (metoxy-polyetylen glykol-epoetinu beta). Podávání těchto preparátů v doporučených dávkách je bezpečné (Tab. 2). Dosažení cílových hodnot Hb vysokými dávkami ESA může být doprovázeno jejich nežádoucí toxicitou. Ta je způsobena přílišným vzestupem Hb a objemu krve (hypertenze, křeče, trombózy cévního přístupu, cévní mozkové příhody), ale často jde i o projev stimulace dějů nezávislých na aktivaci EPO-R (aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron, stimulace produkce tromboxanu A, endotelinu 1 a asymetrického dimethylargininu, zvýšení koncentrace vonWillebrandova faktoru, stimulace angioneogeneze a proliferace nádorových buněk) (9, 10).

Erythropoetin-mimetic peptidy (EMPs) je skupina látek, jejichž podstatou účinku na erythropoézu je rovněž stimulace EPO-R. Nejnadějnějším zástupcem této skupiny se dlouho jevil peginesatid. Působí jako agonista EPO-R cestou intracelulární aktivace signálních cest JAK-2/STAT-5. V roce 2013 byly publikovány dvě rozsáhlé studie (EMERALD, PEARL) zaměřené na posouzení účinku peginesatidu na ovlivnění anémie a srovnání jeho efektu s jinými ESA (11, 12). Zatímco z hlediska stimulace erythropoézy byla účinnost léčby peginesatidem hodnocena jako

srovnatelná v porovnání s epoetiny, v rámci studie PEARL (nemocní s CKD ND) byl prokázán významný vzestup KV rizika (celková mortalita, výskyt nestabilní anginy pectoris, arytmie) v porovnání s epoetiny. Regulační autority s odůvodněním na výskyt závažných nežádoucích účinků (zvýšené riziko alergických reakcí až anafylaktického šoku po léčbě peginesatidem) a zvýšenou KV mortalitu další léčebné užití peginesatidu proto pozastavily.

Hypoxémie u nemocných s anémií vede ke zvýšené produkci EPO, která je regulována zejména prostřednictvím HIF- α (hypoxia inducible factor) (13). Ty hrají klíčovou roli v kyslíkové homeostáze a v adaptaci organismu na hypoxii. Doposud byly identifikovány 3 isoformy HIF- α (HIF-1 α , HIF-2 α a HIF-3 α). Klíčovou roli ve stimulaci erythropoézy pravděpodobně hraje HIF-2 α , který je exprimován hlavně na povrchu endoteliálních buněk cév a na hepatocytech. V ledvinách ho lze detekovat v endoteliálních buňkách, v glomerulech, ale zejména v peritubulárních fibroblastech, kterým je přisuzována produkce EPO (zatímco HIF-1 α se zde neexprimuje). Ovlivnění HIF-2 α se tedy logicky stává žádoucím terapeutickým cílem v léčbě anémie. Zvýšit jeho koncentraci lze pomocí zablokování procesů, které vedou k jeho přirozené degradaci během normoxémie. Protože pro degradaci všech isoform HIF- α v proteazomu je nejprve nutné, aby došlo k jejich hydroxylaci, může zablokování této hydroxylace pomocí inhibitorů prolyl hydroxylázy (PHI; někdy také označené jako PHD – prolyl-hydroxylase domain-containing protein) vést ke stabilizaci HIF- α . Inhibitory PHI, které označujeme jako HIF stabilizátory, zvyšují

Tab. 2. Doporučené iniciální dávky pro podávání erythropoézu stimulujících léků (ESA)

Typ ESA	Dávky ESA dle SPC pro korekční (iniciační) fázi léčby	OTTD pro udržovací léčbu (průměrná dávka pro 70 kg člověka)
Epoetin alfa, zeta	50 IU/kg 3× týdně	7000 IU
Epoetin beta, theta	40 IU/kg 2× týdně	7000 IU
Darbepoetin alfa	0,45 μ g/kg 1× týdně 0,75 μ g/kg 1× za 2 týdny 1,5 μ g/kg 1× za měsíc	31,5 μ g
C.E.R.A.	0,6 μ g/kg 1× za 2 týdny 1,2 μ g/kg 1× za měsíc	28,0 μ g

ESA – Erythropoiesis Stimulating Agents

SPC – souhrn údajů o léku

OTTD – obvyklé týdenní terapeutické dávky (= průměrné dávky aplikované průměrnému nemocnému za týden v udržovací fázi léčby)

C.E.R.A. – Continuous Erythropoietin Receptor Activator

Tab. 1. Doporučení pro cílové hodnoty hemoglobinu při léčbě erythropoézu stimulujícími léky u nemocných s chronickým onemocněním ledvin (upraveno podle KDIGO guidelineů z roku 2012 a ERBP position statement z roku 2013)

Parametr	KDIGO		ERBP	
	Predialýza	Dialýza	Predialýza	Dialýza
Podávání ESA a doporučené cílové hodnoty Hb při terapii ESA	U Hb \geq 100 g/l terapii ESA nezahajovat; U Hb < 100 g/l zahájit léčbu v závislosti na individuálních potřebách nemocného	Zahájit léčbu ESA při Hb mezi 90–100 g/l tak, aby Hb neklesl < 90 g/l; cílové hodnoty Hb 90–115 g/l	Hb by neměl klesnout < 100 g/l; cílové hodnoty Hb 100–120 g/l	Hb by neměl klesnout < 100 g/l; cílové hodnoty Hb 100–120 g/l
Při léčbě ESA nepřekročit Hb	130 g/l	130 g/l	130 g/l	130 g/l

ESA – erythropoézu stimulující léky

Hb – hemoglobin