

transkripci genů závislých na komplexu HIF- α + HIF- β , což vede mimo jiné také ke zvýšení koncentrace EPO. V regulaci HIF- α hraje zásadní roli PHD2, zatímco PHD1 a PH3 se zde příliš neuplatňují. Současně se ukazuje, že HIF hrají významnou roli v regulaci homeostázy železa. Kromě zvýšení koncentrace EPO hepatocyty a ledvinami podporuje HIF-2 transkripci genů důležitých pro vstřebávání železa, jako je gen pro duodenální cytochrom b (DCYTB), gen pro divalentní metalický transportér 1 (DMT1) a gen pro ferroportin (FPN1). HIF-1 a HIF-2 také regulují produkci transferinu, transferinového receptoru a ceruloplasminu a snižují koncentraci hepcidinu, čímž usnadňují utilizaci železa (14). Velkou výhodou těchto látek je, že jsou to malé molekuly, které se podávají perorálně.

V různě pokročilé fázi zkoušení jsou čtyři HIF stabilizátory roxadustat, vadadustat, daprodustat a molidustat (Tab. 3). Souhrnně lze na základě výsledků randomizovaných studií konstatovat, že HIF-stabilizátory jsou z hlediska vzestupu Hb non-inferiorní v porovnání s ESA, v řadě studií se ukázal jejich pozitivní vliv na vzestup počtu retikulocytů a saturace tranferinu (TSAT) a současně i pokles koncentrace hepcidinu a ferritinu u léčených pacientů. Některé z těchto látek (daprodustat, molidustat) také pozitivně ovlivňovaly metabolismus tuků, když snižovaly hladinu celkového cholesterolu a triglyceridů (15).

Nejblíže použití v klinické praxi v ČR je aktuálně roxadustat. U pacientů, kteří zahajují léčbu anémie a kteří nebyli dříve léčeni ESA, je doporučená počáteční dávka 70 mg roxadustatu třikrát týdně u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 100 kg a 100 mg třikrát týdně u pacientů s tělesnou hmotností 100 kg a více. U nemocných převá-

děných z ESA na roxadustat je potřeba pro stanovení iniciační dávky použít převodní tabulku, která vychází z dosud podávaných dávek ESA (Tab. 4). Následně se dávkování upravuje podle reakce Hb (viz SPC přípravku Evrenzo).

Terapeutické benefity při léčbě HIF-stabilizátory

Na rozdíl od ESA (zejména pokud se ESA podávají intravenózně) nedochází po podání HIF-stabilizátorů k výraznému zvýšení koncentrací EPO v plazmě, což je považováno za rizikový faktor zvýšené KV a celkové mortality (16). Přesto jejich podávání vede ke stejnému zvýšení Hb, a to nejspíše přímou stimulací erytroidních progenitorových buněk v kostní dřeni, lepší utilizací železa a pravděpodobně i lepším efektem endogenního EPO v porovnání s rekombinantními formami exogenně podávaných ESA. HIF-stabilizátory také pravděpodobně více ovlivňují extrarenální produkci EPO (hepatální), což ukazují některé studie u anefrických jedinců (17).

Efekt podání HIF-stabilizátorů na metabolismus železa je stále diskutovaným tématem. Je jasná evidence o tom, že podání HIF-stabilizátorů vede ke snížení hladiny hepcidinu a tím ke zvýšenému uvolňování železa z RES a zlepšení jeho vstřebávání ve střevě (18). Zdálo se tedy, že potřeba suplementace železem během léčby HIF-stabilizátory je menší, či dokonce žádná (v některých krátkodobých studiích nemocní nebyli železem vůbec léčeni). S narůstajícím počtem studií a prodloužením jejich trvání se ale ukazuje, že i při léčbě HIF-stabilizátory dochází po 7–12 týdnech léčby k jakémusi plató v hladině Hb a ten se dále nezvyšuje, pokud nemocným současně nepodáme i železo (19). Z toho pravdě-

Tab. 3. Přehled HIF stabilizátorů a některých jejich studií u nemocných s CKD (převzato a upraveno podle: Haase VH. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2021;11:8-25)

Název preparátu	Alternativní označení molekuly	Studie u nemocných s anémií a CKD nedialyzovaných	Studie u nemocných s anémií a CKD dialyzovaných
Daprodustat	GSK1278863	Ano (Kimura et al, 2019)	Ano (Tsubakihara et al., 2019; Akizawa et al, 2019)
Desidustat	ZYANI	—	—
Enarodustat	JTZ-951	Ano (Akizawa et al., 2019)	Ano (Akizawa et al., 2019)
Molidustat	BAY 85-3934	MIYABI ND-C, MIYABI ND-M	MIYABI HD-M
Roxadustat	FG-4592; ASP1517; AZD9941	ALPS, ANDES, OLYMPUS, DOLOMITES	HIMALAYAS, PYRENEES, ROCKIES, SIERRAS
Vadadustat	AKB-6548; MT-6548	PRO2TECT (ESA naivní) PRO2TECT (ESA léčení)	INNO2VATE (zahajující dialýzu, HD i PD) INNO2VATE (dlouhodobá dialyzační léčba, HD i PD)

HD – hemodialýza

PD – peritoneální dialýza

Tab. 4. Počáteční dávky roxadustatu užívané třikrát týdně u pacientů přecházejících z ESA

Darbepoetin alfa, intravenózní nebo subkutánní dávka (μ g /týden)	Epoetin, intravenózní nebo subkutánní dávka (IU/týden)	Methoxy-polyethylenglykol-epoetin beta, intravenózní nebo subkutánní dávka (μ g /měsíčně)	Roxadustat, dávka (mg třikrát týdně)
Méně než 25	Méně než 5 000	Méně než 80	70
25 až méně než 40	5 000 až 8 000	80 až 120 včetně	100
40 až 80 včetně	Více než 8 000 až 16 000 včetně	Více než 120 až 200 včetně	150
Více než 80	Více než 16 000	Více než 200	200

ESA – Erythropoiesis Stimulating Agents