

podobně vyplývá, že po určité době dochází k „vyčerpání“ zásobního poolu železa v organismu a dále je již potřeba železo suplementovat. Pozitivní zprávou ale je, že nejen intravenózní, ale i perorální cesta suplementace železem je zde efektivní, a to i u nemocných léčených hemodialýzou (14).

HIF-stabilizátory, na rozdíl od ESA, také příznivě ovlivňují hladinu Hb i za přítomnosti infekce/inflamace v organismu. Některé studie dokonce naznačují jeho příznivý anti-inflamatorní efekt u nemocných s akutními formami ischemie či sepsy. Tento efekt je velmi komplexní, klíčovou roli zde nejspíše hraje interakce HIF-stabilizátorů a nukleárního faktoru κB (20). Některé studie s roxadustatem či vadadustatem ukazují dobrý efekt těchto molekul na cílové hodnoty Hb i přes zvýšení C-reaktivního proteinu v séru, aniž by bylo potřeba navyšovat jejich původně stanovené dávky (14).

Bezpečnost podávání HIF- stabilizátorů

Určité obavy při použití HIF stabilizátorů vyvolává jejich neselektivita a potenciální ko-stimulace celé řady jiných než cílových genů pro erythropoézu (udává se stimulace až 300 různých genů), např. genu pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) a s tím spojenou stimulací procesů angiogeneze či tumorigeneze. V zatím proběhlých klinických studiích se tyto efekty neprokázaly ve zvýšené míře (nutno ale podotknout, že studie byly většinou jen krátkodobé); v menší míře byly zaznamenány i některé další negativní vlivy léčby, jako vzestup tlaku v plicnici, zvýšený růst renálních cyst či progresu vaskulárních kalcifikací. Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby patří nasofaryngitidy, hyperkalemie a vzestup tlaku (nejspíše sekundární při vzestupu Hb), resp. zvýšená potřeba podávání antihypertenzní terapie.

V poslední době se hojně diskutuje KV bezpečnost HIF-stabilizátorů na základě některých varování, která vydala FDA či jí podobná agentura v Japonsku. Tato varování upozorňují na možná bezpečnostní rizika spojená se zvýšeným výskytem KV příhod (zejména akutního infarktu myokardu či trombózy), které byly v některých studiích (především u nemocných s CKD NDD) zaznamenány (14). Nutno však podotknout, že zvýšený výskyt těchto příhod byl zaznamenán hlavně u subpopulace jedinců mimo USA, kteří byli již iniciálně více polymorbidní a hůře či neadekvátně léčeni s ohledem na svůj KV status. Jedna z posledních metaanalýz na toto téma, která zahrnovala 4 studie s roxadustatem (PYRENEES, SIERRAS, HIMALAYAS, ROCKIES) u nemocných podstupujících dialýzu, toto zvýšené riziko nepotvrdila (21). Bezpečnostní data týkající se možného vlivu HIF-stabilizátorů na pokles renální funkce jsou zatím kontroverzní a bude nutné si počkat na další studie.

Další molekuly ovlivňující anémii

Sotatercept je fúzní protein Fc fragmentu IgG1 a receptoru typu IIA pro aktivin (22). Působí jako ligand pro některé proteiny

z TGF- β superrodiny a reguluje pozdní fáze diferenciace a maturace erytrocytů. To vede ke zvýšení erythropoézy, nárůstu erytrocytární řady a k vzestupu Hb. Sotatercept také vede ke zvýšené expresi angiotensinu II, který stimuluje erythropoézu zvýšením produkce EPO jak přímo, tak nepřímými mechanismy. Současně snižuje expresi VEGF (který působí jako inhibitor erythropoézy) a snižuje transkripci hepcidinu v játrech, čímž zlepšuje utilizaci železa u anemických nemocných. Je zajímavé, že má vliv nejen na anémii, ale zejména pak na minerálovou a kostní nemoc při chronickém onemocnění ledvin (CKD-MBD) díky tomu, že váže BMP (bone morphogenic protein) 10 a BMP 11, čímž dochází ke snížení ztráty kostní hmoty a k redukci osteoporózy. Tyto jeho účinky byly potvrzeny i ve studiích REN-001 a REN-002 (23).

Shrnutí

- Terapie ESA by neměla být zahajována u nemocných s CKD ND, kteří mají Hb \geq 100 g/l
- U nemocných s CKD 5D by léčba měla být zahájena, je-li Hb mezi 90–100 g/l tak, aby se zabránilo poklesu Hb $<$ 90 g/l
- Individualizace léčby ESA je opodstatněná, jelikož u některých nemocných je potřeba mít Hb \geq 100 g/l pro zlepšení jejich kvality života
- Nedoporučuje se, aby při podávání ESA v udržovací léčbě byl Hb $>$ 115 g/l
- Hb $>$ 120 g/l není doporučován u nemocných s ICHS (NYHA III a IV) a u diabetiků
- Při léčbě ESA se nedoporučuje úmyslně zvyšovat Hb nad $>$ 130 g/l v jakékoli fázi léčby
- ESA zůstávají klíčovými preparáty v léčbě anémie spojené s CKD
- Není vhodné překračovat doporučené dávky ESA preparátů schválené pro iniciální a udržovací léčbu
- Při nedostatečném efektu léčby ESA je vhodné vždy zvážit jiné příčiny hyporesponzivity na léčbu: Nedostatek železa, krevní ztráty, sekundární hyperparathyreózu, infekci či inflamaci, vliv medikace a další
- HIF-stabilizátory zvyšují koncentraci Hb u nemocných s CKD ND i CKD 5D srovnatelně s ESA preparáty
- Pro své další vlastnosti se léčba HIF-stabilizátory jeví jako vhodná zejména pro:
 - Nemocné s CKD ND a na PD – perorální léčba
 - Nemocné se současnou hyperlipidémií
 - Pro nemocné s infekcí/inflamací a vysokými hodnotami hepcidinu

LITERATURA

1. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:1501-1510.
2. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One.* 2014;9:e84943.
3. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *AJKD* 2006; 47(Suppl 3):S1-S146.
4. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2:283-287.
5. Singh AK, Szczec L, Tang KL et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease (CHOIR). *N Engl J Med.* 2006;355:2085-2098.
6. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J med.* 2006;355:2071-2084. (CREATE study).
7. Pfeffer MA, Burdman EA, Chen ChY et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease (TREAT). *N Engl J Med.* 2009;361:2019-2032.
8. Besarab A, Bolland WK, Browne JK et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med.* 1998;27;339(9):584-590.