

ERYTHROPOIETIN TREATMENT OF RENAL ANAEMIA

SPUSTOVA V, KOVAC A

LIEČBA RENÁLNEJ ANÉMIE ERYTROPOETÍNOM

Abstract

Spustova V, Kovac A:
Erythropoietin treatment of renal anaemia
Bratisl Lek Listy 1999; 100 (8): 432–438

During the last decade, a considerable amount of new information has accumulated regarding therapy optimization of renal anaemia with recombinant human erythropoietin (EPO). Key question involved is EPO hyporesponsiveness caused by absolute or functional iron deficiency. Most controversial issue in the treatment of renal anaemia in patients with chronic renal insufficiency is the definition of optimal target haemoglobin. Many questions about optimizing EPO therapy were considered at the 2nd European Epoetin Symposium which was held in April 1998 on Crete. Discussion was devoted also to revision of a draft version of the European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. The presented review is on summary of new insights presented at the symposium. (Ref. 85.)

Key words: erythropoietin, anaemia, CRF, diabetes mellitus, ischaemic heart disease, iron.

Richard Bright (1789—1858) sa všeobecne považuje za prvého, kto opísal renálnu anémiu roku 1836 v Guy's Hospital Reports. Odvtedy mnoho lekárov—vedcov prispievalo svojimi nálezmi k objasneniu príčiny anémie u pacientov v chronickej renálnej insuficiencii (CHRI). Klasické experimenty Carnota a De-Flandreho (1906) potvrdili, že v sére anemických králikov sa nachádza látka, ktorá je schopná zvýšiť počet červených krviniek, ak sa sérum aplikuje iným králikom. Túto substanciu nazvali *hematopoetin*. V neskorších sledovaniach sa zistilo, že hematopoetin ovplyvňuje len erytroidné tkanivo a z všeobecnejšieho pomenovania sa prešlo k presnejšiemu názvu *erythropoetin*. Jacobson a Goldwasser prví identifikovali obličky ako zdroj tohto hormónu roku 1957. Eschbach a Scribner poukázali na potrebu podávania hormónu pacientom s renálnou anémiou roku 1967. Goldwasser a spol. izolovali erythropoetin z moču roku 1976. To viedlo

Abstrakt

Spustová V., Kováč A.:
Liečba renálnej anémie erythropoetínom
Bratisl. lek. Listy, 100, 1999, č. 8, s. 432–438

V poslednom desaťročí sa nahromadilo množstvo nových informácií o optimalizácii terapie renálnej anémie rekombinantným humánnym erythropoetínom (EPO). Kľúčovou otázkou je nedostatočná účinnosť EPO, ktorá je najčastejšie spôsobená absolútnym, alebo relatívnym deficitom železa. Najkontroverzným problémom zostáva definovanie optimálneho cieľového hemoglobínu pri liečbe anémie u pacientov v chronickej renálnej insuficiencii. Mnohé otázky optimalizácie terapie EPO sa hodnotili na 2. európskom epoetinovom sympóziu v apríli 1998 na ostrove Kréta. Diskutovalo sa aj o revízii návrhu európskych návodov na liečbu anémie u pacientov v chronickej renálnej insuficiencii. Prehľad prináša súhrn najnovších poznatkov prezentovaných na sympóziu. (Lit. 85.)

Kľúčové slová: erythropoetin, anémia, CHRI, diabetes mellitus, ischemická choroba srdca, železo.

k jeho purifikácii a klonovaniu roku 1983. Eschbach prvý raz podal rekombinantný humánnu erythropoetin (EPO) pacientovi v októbri 1985 v Seattli a opísal jeho purifikáciu, klonovanie a prvé klinické použitie (Eschbach, 1998). Nasledovali prvé klinické sledovania. Výsledky klinických sledovaní fázy I a II u hemodialyzovaných pacientov s hematokritom (Hkt) < 0,25 ukázali, že podávanie EPO viedlo k vzostupu Hkt v závislosti od dávky podávaného EPO (Eschbach a spol., 1987). Nasledovala fáza III, multicentrické, klinické použitie EPO na zistenie jeho účinnosti a bezpečnosti v širšej skupine pacientov v CHRI. Liečba EPO sa ukázala vysokoúčinná prakticky u všetkých anemických pacientov (Hkt < 0,30) liečených hemodialýzou (Cotter a spol., 1998).

Na rozdiel od vynikajúcich výsledkov dosiahnutých v liečbe anémie v klinických sledovaniach sa zistilo, že pri širokom využití terapie EPO (fáza IV) sa u pacientov nedosahuje úplné využitie

Department of Pharmacotherapy, Institute of Preventive and Clinical Medicine, Bratislava, and 1st Department of Internal Medicine, Slovak Postgraduate Academy of Medicine, Bratislava

Address for correspondence: V. Spustova, MD, DSc, Dpt of Pharmacotherapy, Institute of Preventive and Clinical Medicine, Limbová 14, SK-833 01 Bratislava, Slovakia.

Phone/Fax: +421.7.59369170, Internet: spustova@upkm.sk

Klinika farmakoterapie Ústavu preventívnej a klinickej medicíny v Bratislave a 1. interná klinika Slovenskej postgraduálnej akadémie medicíny v Bratislave

Adresa: Doc. MUDr. V. Spustová, DrSc., Klinika farmakoterapie ÚPKM, Limbová 14, 833 01 Bratislava.

jeho terapeutického potenciálu (Cotter a spol., 1998). Pri vyhodnotení liečby EPO u 64 957 pacientov v rokoch 1990—1996 v USA sa ukázali niektoré významné skutočnosti: a) Na začiatku sledovaného obdobia bola priemerná dávka EPO 100 U/kg/týždeň, ktorá vyvolala priemerný vzostup Hkt na 0,31, čo je nižšie, ako sa dosahovalo v klinických sledovaniach. Len 58 % všetkých pacientov malo Hkt>0,30. b) V sledovanom 7-ročnom období sa priemerná dávka EPO zvýšila viac ako 100 %. Toto zvýšenie dávky vyvolalo vzostup Hkt o 0,02—0,03. Teda výrazne zvýšená spotreba EPO sa prejavila len miernym vzostupom Hkt. Možnými príčinami tohto nálezu sú rezistencia proti EPO a nedostatočná suplementácia železa, ako aj spôsob uhrádzania tejto terapie v USA.

Táto analýza efektívnosti terapie EPO v USA len potvrdzuje potrebu kontinuálneho hodnotenia terapie EPO a odhalovania faktorov, ktoré vedú k optimalizácii tejto terapie. Európske skúsenosti s liečbou EPO sa hodnotili v Seville (1994) na 1. európskom sympóziu o optimalizácii liečby anémie v CHRI (Cameron a Valderrábano, 1995; Kováč a spol., 1996). Roku 1998 sa konalo 2. európske sympóziu na ostrove Kréta (Macdougall a Ritz, 1999). Za účasti vynikajúcich odborníkov sa riešili viaceré problémové oblasti.

Krátkodobé a dlhodobé účinky anémie u pacientov v CHRI

Existuje jasný vzťah medzi anémiou a kardiovaskulárnym rizikom u pacientov v CHRI. Hypertrofia ľavej komory sa vyskytuje u 75 % pacientov pred vstupom do dialyzačného programu a je závažným prediktorom mortality bez ohľadu na vek, prítomnosť diabetu, hypertenziu a fajčenie, aj keď je asymptomatická (Foley a spol., 1995). Kardiovaskulárne ochorenie je hlavnou príčinou smrti u dialyzovaných pacientov (London a spol., 1991). Takmer 50 % úmrtí vyvoláva kardiovaskulárna príhoda, najmä zlyhanie srdca, infarkt myokardu a náhla kardiálna smrť (Fassbinder a spol., 1991). Včasná korekcia anémie je jeden z faktorov, ktoré sa zúčastňujú na znížení kardiovaskulárnej morbidita a mortality (Silberberg a spol., 1989).

Anémia zapríčiňuje v organizme závažné funkčné a štruktúrne zmeny, ktoré možno charakterizovať nasledovne: a) zníženie cievnej rezistencie, a tým predzadáže srdca vazodilatáciou a formáciou nových ciev a kolaterál; zapríčiňuje to zvýšený krvný prúd z tachykardie. Zníženie cievnej rezistencie zapríčiňuje aj znížená viskozita krvi (London a spol., 1991); b) zvýšenie minútového objemu srdca pre zníženú predzáťaž a zvýšenú aktivitu sympatika.

Pri dlhodobom pôsobení vedú tieto zmeny k hypertrofii ľavej komory, ktorá je rizikovým faktorom pre vývoj srdcovej insuficiencie, ischemickej choroby srdca a zvýšenej kardiovaskulárnej mortality. Viaceré štúdie ukázali, že parciálna korekcia anémie zlepšuje funkcie kardiovaskulárneho systému a vyvoláva parciálnu regresiu hypertrofie ľavej komory (London a spol., 1989; Cannella a spol., 1991; Pascual a spol., 1991; Fellner a spol., 1993; Wizemann a spol., 1993). Maddore a spol. (1997) zistili, že pacienti s koncentráciou Hb<8 g/dl mali dvojnásobné riziko smrti v porovnaní s pacientmi s koncentráciou hemoglobínu 10—11 g/dl. Collins a spol. (1997) analyzovali údaje 74 598 hemodialyzovaných pacientov, pričom zistili, že riziko smrti bolo 1,51 u pacientov s Hkt<27 %, 1,20 u pacientov s Hkt 27—30 % a 0,90 u pacientov s Hkt 33—36 %. Všetky údaje boli významné v po-

rovnani s referenčným Hkt 30—33 %. Okrem toho parciálna korekcia anémie znižovala hospitalizáciu pacientov v CHRI.

Liečba anémie v rôznych skupinách pacientov v CHRI

Diabetes mellitus a CHRI

V Európe je približne 16 % nových pacientov s diabetes mellitus v dialyzačnej liečbe. Medzi rokmi 1985 a 1995 narástol tento podiel pacientov nad 65 rokov 10—20-krát (Ritz a spol., 1994; Raine, 1996). Kardiovaskulárna mortalita u týchto pacientov je vyššia. Liečba EPO má priaznivé účinky na hypertrofiu ľavej komory a makroangiopatické zmeny predovšetkým srdca a veľkých ciev a na periférne cievy dolných končatín. Naproti tomu náhly nárast Hkt a hemoglobínu (Hb) môže viesť k zhoršeniu mikroangiopatických zmien hlavne na začiatku liečby, alebo pri náraste Hkt>36 %.

Diabetici sú zvýšene citliví na expanziu masy erytrocytov, a tým spôsobenú hypervolémiu, zvýšenú viskozitu krvi a zvýšenú periférnu cievnu rezistenciu, ktoré vedú k zhoršeniu hypertenzie, zrážaniu v cievnom prístupe a dokonca kŕčom. Metabolická kontrola diabetikov je dôležitá, pretože tiež ovplyvňuje osmolalitu krvi (zmeny v koncentrácii glukózy) a koncentráciu Hb (zmeny v metabolizme EPO v tkanivách) (Falcone a spol., 1995; Friedlander a Hricik, 1997; Ismail, 1997). Preto je potrebná zvýšená opatrnosť pri vedení liečby. Hematokrit sa má na začiatku liečby určovať aspoň raz týždenne a nárast Hkt viac ako o 4 % (Hb>1,3 g/dl) za 2 týždne vyžaduje zníženie dávky. Iniciálna dávka EPO má byť 2000 IU 3-krát týždenne a stupňovať sa má po 2000 IU v mesačných intervaloch. Zároveň sa má upraviť heparinizácia (Falcone a spol., 1995; Friedlander a Hricik, 1997; Ismail, 1997). Pri dodržaní všetkých kritérií sa cieľový Hb diabetikov neodlišuje od cieľového Hb nediatetických pacientov a je 11—12 g/dl (Van Ypersele de Strihou, 1999).

Ischemická choroba srdca (ICHS) a CHRI

Na začiatku dialyzačnej liečby má 21 % pacientov symptomatickú ICHS a 31 % pacientov má kardiálnu insuficienciu. Anémia je nezávislým rizikovým faktorom vývoja ICHS a mortality (Foley a spol., 1996).

Liečba EPO zlepšuje výkonnosť a kvalitu života, znižuje hypertrofiu ľavej komory a zvyšuje minútový objem (Dzurík a Spustová, 1992; Spustová, 1992). Zvýšenie viskozity krvi však spôsobuje zvýšené riziko trombózy predovšetkým pri polytetrafluoretylénových protézach. Stále zostáva nezodpovedaná otázka, aká je optimálna koncentrácia Hb, resp. Hkt v tejto skupine pacientov. Výsledky štúdií, ktoré boli zamerané na túto otázku, sa prezentujú v odseku „Je potrebná normalizácia hemoglobínu?“.

Deti a CHRI

U detí sa dosahujú podobné výsledky ako u dospelých (Warady a spol., 1991; Van Damme-Lombaerts a spol., 1994). Liečba anémie u detí výrazne znižuje potrebu transfúzií, zlepšuje fyzickú výkonnosť a vyvoláva regresiu hypertrofie ľavej komory (Jabs a Harmon, 1996).

Klinické skúsenosti s deťskými pacientmi ukazujú, že pri adekvátnej suplementácii železa je subkutánne (s.c.) a intravenózne (i.v.) podávanie EPO rovnako efektívne. Dnes sa EPO aplikuje raz týždenne s.c. deťom na peritoneálnej dialýze a 3-krát týždenne i.v. deťom na hemodialýze. Deti potrebujú absolútne dávky EPO podobné ako dos-

pelí (Van Damme-Lombaerts a spol., 1994; Scigalla, 1991). Preto vo vzťahu k telesnej hmotnosti sú dávky u detí vyššie ako u dospelých.

Väčšina detských pacientov udáva subjektívne zlepšenie chuti do jedla (Scigalla a spol., 1989; Sinai a spol., 1989; Navarro a spol., 1991; Warady a spol., 1991; Campos a Garin, 1992; Stefanidis a spol., 1992; Morris a spol., 1993), hoci sa nedosahuje zlepšenie nutričného stavu. Väčšina štúdií včítane dvoch veľkých multicentrických sledovaní (Scigalla a spol., 1989; Schaefer a spol., 1991) nezistila zlepšenie rastu detí.

Optimálny Hb pre deti a dospelých je rovnaký (11–12 g/dl). Deti však potrebujú rovnaké absolútne množstvo EPO ako dospelí (Van Ypersele de Strihou, 1999).

Vyšší vek a CHRI

Zvláštnosti liečby EPO vo vyššom veku vyplývajú hlavne zo zvýšenej komorbidity starších pacientov.

Nedostatok železa sa vyskytuje častejšie hlavne zo zvýšených strát po operáciách na žalúdku, pri atrofickej gastritíde a intestinálnej malabsorpcii (Freedman, 1996).

U starších pacientov sa má vyšetriť koncentrácia vitamínu B₁₂, hlavne pri nedostatku kyseliny soľnej a pankreatických enzýmov (Freedman, 1996).

Nedostatok kyseliny listovej je v staršom veku výsledkom malnutricie, veľkej využitia kyseliny listovej, zvýšenej straty, alebo malabsorpcie v organizme, alebo podávaním liekov ovplyvňujúcich metabolizmus kyseliny listovej. Koncentrácia kyseliny listovej v erythrocytoch sa má hodnotiť opatrne, lebo môže byť nízka pri nedostatku vitamínu B₁₂ a vysoká u pacientov s retikuloocytózou, alebo po transfúzií.

Starší pacienti v CHRI s nekomplikovanou anémiou rovnako profitujú z liečby anémie z hľadiska vzostupu Hb (Ali a spol., 1996) a zlepšenia kvality života (Moreno a spol., 1996) ako mladší pacienti v CHRI. Nie je žiadny dôvod na to, aby sa odlišoval ich cieľový Hb od mladších pacientov a odporúča sa v rozmedzí 11–12 g/dl (Van Ypersele de Strihou, 1999).

Kosáčiková anémia a CHRI

Pri kosáčikovej anémii v stabilizovanom stave sú hodnoty Hb 6–9 g/dl a väčšina pacientov je na anémiu dobre adaptovaná. Vyššie koncentrácie Hb sú rizikovým faktorom pre manifestáciu bolestivých kríz nekrózy bedrového kĺbu, proliferatívnej retinopatie a akútnych bolestí na hrudníku. Bolestivé krízy sa prejavujú hlavne po splenektómii a renálnej transplantácii. Anémiu môžu korigovať transfúzie krvi alebo podávanie EPO. Dávku EPO je potrebné titrovať pri súčasnej renálnej insuficiencii veľmi opatrne.

Na základe súčasne dostupných dokladov cieľový Hb má byť v rozmedzí 6–9 g/dl, aby sa zabránilo bolestivým krízam (Van Ypersele de Strihou, 1999).

Adjuvantná terapia pri liečbe anémie v CHRI

Adjuvantná terapia je významná, lebo pomáha odstraňovať nedostatočný efekt podávania EPO a umožňuje jeho efektívnejšie využívanie.

Železo

Účinnosť EPO primárne závisí od dostupnosti železa (Spustová a spol., 1992; Macdougall, 1995). Za normálnych podmienok je

hlavným zdrojom železa pre erythropoézu železo uvoľňujúce sa pri rozpade starých erythrocytov. Ďalšie potrebné železo sa resorbuje z gastrointestinálneho traktu (GIT). Okrem strát krvi (za normálnych podmienok minimálne) neexistuje žiadny mechanizmus na vylúčenie nadbytku železa, a preto sa nadbytok železa ukladá v retikuloendotelovom systéme ako depotné železo. U anemických pacientov je však množstvo cirkulujúceho železa dostupného pre novú erythropoézu znížené, čo si vyžaduje uvoľnenie železa zo zásob. Na vzostup koncentrácie Hb o 1 g/dl je potrebné množstvo železa zodpovedajúce 20 µg/l feritínu. U pacientov v CHRI je dodávka železa znížená v dôsledku jeho zníženej resorpcie v GIT a zvýšeným stratám krvi. Moore a spol. (1992) zistili, že do roka môže pacient stratiť až 3 litre krvi (500 ml pre laboratórne testy, 2500 ml počas dialyzačných procedúr). Ďalšie straty môžu byť v dôsledku nediagnostikovaného krvácania z GIT. U pacientov v CHRI je preto nevyhnutná suplementácia železa, aby terapia EPO bola úspešná a v súčasnosti sa ako najvýhodnejšia suplementácia odporúča i.v. podávanie železa (Macdougall a spol., 1989; Fishbane a spol., 1995; Sunder-Plasman a Hörl, 1995). Spôsob korekcie deficitu železa sa riadi podľa fázy, v ktorej sa pacient nachádza.

Fáza pred začatím terapie: Treba vylúčiť absolútny deficit železa. Koncentrácia feritínu musí byť pred začatím liečby EPO >100 µg/l, saturácia transferínu >0,20. Pri nižšej koncentrácii feritínu a saturácii transferínu je potrebná i.v. suplementácia železa. Pri koncentrácii feritínu >200 µg/l nie je potrebná okamžitá suplementácia železa, hoci niektorí nefrológovia pokračujú v terapii až do koncentrácie feritínu 500 µg/l.

Fáza korekcie: Keď sa začne liečba EPO, môže dôjsť k funkčnému deficitu železa. Funkčný deficit znamená, že požiadavka prevyšuje schopnosť retikuloendotelového systému uvoľniť potrebné množstvo železa pre erythropoézu. Funkčný deficit železa sa vyskytuje vtedy, keď bežné testy na deficit železa neindikujú absolútny deficit, t.j. keď je koncentrácia feritínu >100 µg/l, resp. saturácia transferínu >0,20, ale pacient odpovedá na ďalšiu suplementáciu železa vzostupom Hkt pri stabilnej dávke EPO, alebo zostáva rovnaký Hkt pri nižšej dávke EPO.

Požiadavka železa pre novú syntézu Hb je približne 30 mg/deň u zdravých ľudí a erythropoetická aktivita sa zdvojnásobuje pri terapii EPO. Deficit železa je približne 50 mg/deň. Množstvo potrebného železa podaného i.v. sa má kalkulovať na tomto podklade, nemá však vo fáze korekcie prekročiť 3 g.

Fáza udržiavacia: Je dokázané, že i.v. podávanie železa vedie k ďalšej stimulácii erythropoézy a zvyšovaniu Hb aj u pacientov saturovaných železom so stabilnou dávkou EPO (Fishbane a spol., 1995; Sunder-Plasman a Hörl, 1995; Macdougall a spol., 1996). Aby sa zabránilo predávkovaniu železa, odporúča sa ukončiť terapiu pri poklese percenta hypochrómnych erythrocytov <10 %, pri vzostupe saturácie transferínu >0,40 a vzostupe koncentrácie feritínu >600 µg/l.

Vitamín C

Hemodialyzačná liečba môže vyvolať subklinický deficit vitamínu C a všeobecne sa odporúča suplementácia vitamínu C u pacientov v dialyzačnom programe bez ohľadu na terapiu EPO (Descombes a spol., 1993).

Na základe dostupných údajov sa odporúča pri zistení subklinického deficitu vitamínu C u pacientov v konzervatívnom režime podávať orálne 1–1,5 g kyseliny askorbovej/týždeň; u pacien-

tot v dialyzačnom programe podávať 300 mg kyseliny askorbovej i.v. 3-krát týždenne na konci dialýzy. Dlhodobé podávanie vysokých dávok kyseliny askorbovej môže viesť k hromadeniu oxalátu (Rolton a spol., 1991).

Vitamin D

Sekundárna hyperparatyreóza (HPT) môže zhoršovať anémiu u dialyzovaných pacientov. Ďalej sa ukázalo, že dávka EPO potrebná na adekvátny vzostup Hb závisí od stupňa sekundárnej HPT a od veľkosti fibrózy kostnej drene (Rao a spol., 1993) a že paratyreoidektómia môže viesť k vzostupu Hb u anemických pacientov (Barbour, 1979).

Podávanie metabolitov vitamínu D (kalcitriol, alfacalcidol) zlepšuje anémiu priamo korekciou HPT, ale aj priamym účinkom na proliferáciu a maturáciu progenitorových erytroidných buniek *in vitro* (Carozzi a spol., 1990). Ukázalo sa, že u časti pacientov liečených kalcitriolom sa zlepšila anémia, aj keď dávka kalcitriolu neznížila hladiny parathormónu (Argilés a spol., 1994; Albitar a spol., 1997; Goicoechea a spol., 1998).

S podávaním kalcitriolu ako adjuvantnej terapie pacientom bez sekundárnej HPT nie sú dostatočné skúsenosti.

Vitamin B₆, vitamín B₁₂, a kyselina listová

Deficit vitamínu B₁₂ a kyseliny listovej je u konzervatívne liečených pacientov zriedkavý (Hutchison a Jones, 1997). U pacientov liečených peritoneálnou dialýzou a hemodialýzou sa môže vitamín B₆, B₁₂, a kyselina listová strácať do dialyzátu, najmä počas „high-flux“ dialýzy (Kasama a spol., 1996). Preto je suplementácia týchto vitamínov u pacientov v dialyzačnom programe bežná.

Vitamín B₆ sa zúčastňuje na syntéze hemu a inkorporácii železa do hemu a je významným kofaktorom erytropoézy. U pacientov v CHRI vzniká deficit v dôsledku nedostatočného prívodu v dieťe, poruchy tvorby jeho aktívneho metabolitu pyridoxal-5-pyridofosfátu, strát do moču (podávanie furosemidu) a dialyzátu. Odporúča sa suplementácia vitamínu B₆ v dávke 100–150 mg/týždeň (Mydlík a spol., 1997).

Deficit vitamínu B₁₂ je zriedkavý, pretože organizmus má v pečeni zásobu vitamínu na 3–5 rokov. Preto nie je potrebná suplementácia hneď na začiatku dialyzačnej terapie, neskôr sa považuje dávka 0,25 mg/mesiac za dostatočnú (Hörl, 1999).

Substitúcia kyseliny listovej sa odporučila na základe publikácie staršej ako 30 rokov (Hampers a spol., 1967). Pretože diéta nie je v súčasnosti taká prísna a straty do dialyzátu nie sú výrazné, odporúča sa podávať nízke dávky kyseliny listovej 2–3 mg/týždeň (Hörl, 1999). Vysokým dávkam kyseliny listovej (15 mg/deň) sa treba vyhýbať pre zvýšené riziko tromboembolických príhod (Hunter a spol., 1970).

L-karnitín

Hoci niektoré štúdie poukazujú na pozitívny vplyv suplementácie L-karnitínu na zlepšenie anémie u pacientov v CHRI v súčasnosti sa neodporúča rutinné podávanie L-karnitínu dialyzovaným pacientom (Consensus Group Statement, 1994).

Liečba anémie u pacientov v progresívnej renálnej insuficiencii

V predialyzačnom období sú pacienti so širokým rozpätím klírensů kreatinínu. V tejto súvislosti sa navrhuje používať termín

„progresívna renálna insuficiencia“, ktorá sa definuje ako pokles glomerulárnej filtrácie <50 % normy s histologickým dokladom renálneho ochorenia. Takýto pacient má viac ako 80 % pravdepodobnosť prechodu do renálnej insuficiencie (Maschio a spol., 1991).

Anémia u týchto pacientov sa má hodnotiť ako pokles Hb pod fyziologické rozpätie (Hb 12–16 g/dl). Nie je však presne definovaný optimálny Hb pre týchto pacientov, podobne ako pre dialyzovaných pacientov. Pri hodnotení sa zvažuje benefit a riziká korekcie anémie u pacientov s progresívnym zlyhaním obličiek.

Štúdie ukázali, že liečba EPO bezpečne a efektívne zvýšila hladiny Hb u anemických pacientov v konzervatívnom režime (Teehan a spol., 1991; Austrian Multicenter Study Group, 1992; Koene a Frenken, 1992). Anémia u pacientov s progresívnou renálnou insuficienciou je kľúčovým faktorom rozvoja ľavoventriculárnej hypertrofiie (Levin a spol., 1996; Silverberg a spol., 1998). Liečba anémie je preto výhodná bez ohľadu na to, či je pacient dialyzovaný, alebo nie. Navyše priaznivý vplyv na kardiovaskulárny systém ovplyvňuje aj ďalšie funkcie, ako napr. kognitívne, sexuálne a činnosť imunitného systému. Dosať žiadne štúdie nepotvrdili, že liečba EPO u pacientov v konzervatívnom režime ovplyvňuje progresiu renálneho zlyhania (Clyne a Jogenstrand, 1989; Teehan a spol., 1989; Abraham a spol., 1990; Lim a spol., 1990; Frenken a spol., 1992; Roth a spol., 1994). Štúdie sa robili v relatívne malom počte pacientov, preto sú potrebné ďalšie sledovania.

Pri liečbe anémie u pacientov s progresívnym zlyhaním obličiek má dôležitú úlohu adjuvantná terapia, predovšetkým suplementácia železa. V tejto skupine pacientov sa na rozdiel od dialyzovaných pacientov vie málo o efektívnosti a spôsobe aplikácie železa. Analýzy kostnej drene ukázali, že viac ako 94 % pacientov má znížený zásobý železa (Gotloib a spol., 1983). Dôvodom môže byť znížený prívod železa v dôsledku anorexie, alebo nízkobielkovinovej diéty, znížená resorpcia železa z GIT, alebo krvácanie z GIT. Silverberg a spol. (1996, 1999) doložili, že i.v. podávanie železa a EPO pacientom s progresívnym zlyhaním obličiek malo aditívny vplyv na korekciu anémie. Jednoznačne však potvrdili, že aj sama suplementácia železa u niektorých pacientov môže byť dostačujúca. Z toho vyplýva, že u týchto pacientov je potrebné pravidelne monitorovať krvný obraz a včas zahájiť substitúciu železom.

Je potrebná normalizácia hemoglobínu?

Viacero štúdií dokázalo, že parciálna korekcia anémie je spojená nielen s ústupom symptomatológie spojennej s anémiou, ale aj regresiou hypertrofiie ľavej komory a zlepšením kvality života.

Stále však nie je zodpovedaná otázka, či úplná korekcia anémie bude mať ďalší priaznivý vplyv pre pacienta. Napriek tomu, že sa EPO používa v liečbe renálnej anémie viac ako 10 rokov, stále nie je definovaný optimálny Hb. V súčasnosti všeobecne odporúčaný cieľový Hb je 11–12 g/dl (NFK-DOQI™ Work Group, 1997), vychádzajúc z literatúry o zvýšenej morbidite a mortalite pacientov s Hb <10 g/dl. Nie je však dokázané, či zvýšenie Hb do normálneho rozmedzia nebude spojené s neznámymi rizikami.

Škandinávská multicentrická štúdia sa ukončila vo februári 1998. Zahŕňovala 416 hemodialyzovaných, peritoneálne dialyzovaných a konzervatívne liečených pacientov. Predbežná analýza dala nezistila rozdiely v bezpečnosti liečby medzi pacientmi so

subnormálnym Hb (9—12 g/dl) a pacientmi, u ktorých sa normalizoval Hb (13,5—16 g/dl) (Jacobs, 1999).

Kanadská multicentrická štúdia bola zameraná na zodpovedanie otázky, či normalizácia anémie zlepši parametre ľavej komory. Zaradených bolo 195 hemodialyzovaných pacientov s asymptomatickou dysfunkciou ľavej komory. U pacientov s normálnym objemom ľavej komory pri začatí štúdie bola po 48 týždňoch liečby zmena v objeme ľavej komory väčšia v kontrolnej skupine (Hb 9,5—10,5 g/dl) ako v liečenej skupine (Hb 13—14 g/dl) (Jacobs, 1999).

US multicentrická štúdia (Normal hematocrit trial) (Besarab a spol., 1998) zahrňovala 1233 hemodialyzovaných pacientov s klinicky manifestnou ICHS a zlyhaním srdca, lebo u týchto pacientov sa očakával najväčší prínos z normalizácie Hkt. Štúdia bola roku 1996 zastavená, lebo priebežná analýza ukázala vyššiu mortalitu v skupine s cieľovým Hkt 42 % (183 úmrtí a 19 nových nefatálnych IM) oproti skupine s cieľovým Hkt 30 % (150 úmrtí a 14 nových nefatálnych IM). Hoci rozdiel nedosiahol štatistickú významnosť, štúdia bola z bezpečnostných dôvodov zastavená. Zvýšená mortalita nebola však spôsobená vlastným zvýšením Hkt. Príčiny úmrtí v oboch skupinách boli podobné. Ďalšou analýzou sa ukázalo, že v skupine normálneho Hkt došlo v priebehu štúdie k poklesu adekvátnosti dialýzy (nižšie K_t/V) oproti skupine so subnormálnym Hkt. Navyše prvá skupina dostávala viac i.v. železa. Zostáva otázkou, či i.v. suplementácia železa môže viesť k zvýšenému riziku komplikácií (Adamson a Eschbach, 1998). Štúdiu neskôr podrobili kritickému zhodnoteniu Macdougall a Ritz (1998), jednoznačne však potvrdzujú, že sa neodporúča nestabilným pacientom s kardiovaskulárnymi komplikáciami prekračovať odporúčaný Hkt 33—36 %. Tieto výsledky však nemožno automaticky prebrať na všetkých dialyzovaných pacientov.

Španielska štúdia kvality života zistila u 134 hemodialyzovaných pacientov významné zlepšenie kvality života u pacientov, ktorí dosiahli Hb 12,5 g/dl.

Súhrnom možno uvedené štúdie hodnotiť tak, že pacienti bez výraznej komorbidity môžu profitovať z dosiahnutia koncentrácie Hb blízkej norme. Je však potrebné vykonať ďalšie štúdie, ktoré by priniesli jasnú a jednoznačnú odpoveď na túto otázku. Je potrebné zistiť vplyv včasnej normalizácie Hb na prevenciu dlhodobých komplikácií renálnej anémie.

Záver

Práca prináša časť najnovších poznatkov liečby renálnej anémie, ako boli prezentované na 2. európskom sympóziu „Optimizing Anaemia Therapy in CRF“ roku 1998. Závěry z tohto sympózia sa zapracujú do návrhu európskych návodov „The European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure“. Európske národné nefrologické spoločnosti budú mať príležitosť pripomenkovať tento dokument pred jeho publikovaním. Všeobecne sa dúfa, že európske návody sa prostredníctvom národných nefrologických spoločností podarí implementovať do praxe, alebo poslúžia ako návod na vypracovanie lokálnych pravidiel.

Literatúra

Abraham P.A., Opsahl J.A., Rachael K.M., Asinger R., Halstenson C.E.: Renal function during erythropoietin therapy for anemia in predia-

lysis chronic renal failure patients. *Amer. J. Nephrol.*, 10, 1990, s. 128—136.

Adamson J.W., Eschbach J.W.: Erythropoietin for end-stage renal disease (editorial comment). *New Engl. J. Med.*, 339, 1998, s. 625—627.

Albitar S., Genin R., Fen-Chong M., Serveaux M.O., Schohn D., Chuet C.: High-dose alfacalcidol improves anaemia in patients on haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 12, 1997, s. 514—518.

Ali A.A., Juhoor N., Farmer B., Davenport A.: Do elderly hemodialysis patients (>70 years) respond to erythropoietin (EPO) treatment? *J. Amer. Soc. Nephrol.*, 7, 1996, s. 1436.

Argilés A., Mourad G., Lorho R. a spol.: Medical treatment of severe hyperparathyroidism and its influence on anaemia in end-stage renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 9, 1994, s. 1809—1812.

Austrian Multicenter Study Group of r-HuEPO in Predialysis Patients. Effectiveness and safety of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Nephron*, 61, 1992, s. 399—403.

Barbour G.L.: Effect of parathyroidectomy on anemia in chronic renal function. *Arch. Intern. Med.*, 139, 1979, s. 889—891.

Bright R.: Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guy's Hosp. Rep.*, 1, 1836, s. 338—379.

Besarab A., Bolton W.K., Browne J.K., Egrie J.C., Nissenson A.R., Okamoto D.M., Schwab S.J., Goodkin D.A.: The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *New Engl. J. Med.*, 339, 1998, s. 584—590.

Cannella G., La Canna G., Sandrini M. a spol.: Reversal of left ventricular hypertrophy following recombinant human erythropoietin treatment of anaemic uraemic patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 6, 1991, s. 31—37.

Cameron J.S., Valderrábano F.: Moving into the second decade of clinical experience in CRF. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 10, 1995, Suppl. 2, s. 1—109.

Campos A., Garin E.H.: Therapy of renal anemia in children and adolescent with recombinant human erythropoietin (rHuEPO). *Clin. Pediat.*, 31, 1992, s. 94—99.

Carnot P., DeFlandre C.I.: Sur l'activité hémopoïétique de sérum au cours de la régénération du sang. *C. R. Acad. Sci. (III) Paris*, 143, 1906, s. 384—386.

Carozzi S., Ramello A., Nasini M.G. a spol.: Ca^{2+} and $1,25(OH)_2D_3$ regulate *in vitro* and *in vivo* the response to human recombinant erythropoietin in CAPD patients. *Adv. Peritoneal Dial.*, 6, 1990, s. 312—315.

Clyne N., Jogenstrand T.: Effect of erythropoietin treatment on physical exercise capacity and on renal function in predialytic uremic patients. *Nephron*, 60, 1992, s. 390—396.

Collins A., Ma J., Ebben J.: Hospital length of stay is associated with hematocrit level. *J. Amer. Soc. Nephrol.*, 8, 1997, s. 190A.

Consensus Group Statement. Role of L-carnitine in treating renal dialysis patients. *Dial. Transplant.*, 23, 1994, s. 177—181.

Cotter D.J., Thamer M., Kimmel P.L., Sadler J.H.: Secular trends in recombinant erythropoietin therapy among the U.S. hemodialysis population: 1990—1996. *Kidney Int.*, 54, 1998, s. 2129—2139.

Descombes E., Hanck A.B., Fellay G.: Water soluble vitamins in chronic hemodialysis patients and need for supplementation. *Kidney Int.*, 43, 1993, s. 1319—1328.

- Dzúrik R., Spustová V.:** Sprostredkované účinky terapie erythropoetínom u dialyzovaných pacientov. *Lek. Obzor*, 41, 1992, č. 1, s. 17—22.
- Eschbach J.W., Egrie J.C., Downing M.R., Browne J.K., Adamson J.W.:** Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: Results of a combined phase I and II clinical trial. *New Engl. J. Med.*, 316, 1987, s. 73—78.
- Eschbach J.W.:** The history of renal anaemia (anaemia and erythropoietin). *Nephrology*, 4, 1998, s. 279—287.
- Falcone R.A., Leichtman A.B., Marcovitz P.A., Armstrong W.F.:** Case report: reversal of left ventricular systolic dysfunction after renal transplantation in a patient with a diabetic nephropathy. *Transplantation*, 59, 1995, s. 1215—1217.
- Fassbinder W., Brunner F., Brynger H. a spol.:** Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, 1989. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 6, 1991, Suppl. 1, s. 5—35.
- Fellner S.K., Lang R.M., Neumann A., Korcarz C., Borow K.M.:** Cardiovascular consequences of correction of the anemia of renal failure with erythropoietin. *Kidney Int.*, 44, 1993, s. 1309—1315.
- Fishbane S., Frei G.L., Maesaka J.:** Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Amer. J. Kidney Dis.*, 26, 1995, s. 41—46.
- Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D., Kent G.M., Murray D.C., Barre P.E.:** The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J. Amer. Soc. Nephrol.*, 5, 1995, s. 2024—2031.
- Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D., Kent G.M., Murray D.C., Barre P.E.:** The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Amer. J. Kidney Dis.*, 28, 1996, s. 53—61.
- Freedman M.L.:** Normal aging and patterns of hematologic disease. *Compr. Ther.*, 22, 1996, s. 304—310.
- Frenken L.A.M., Wetzels J.F.M., Sluiter H.E., Koene R.A.P.:** Evidence for renal vasodilation in pre-dialysis patients during correction of anemia by erythropoietin. *Kidney Int.*, 41, 1992, s. 384—387.
- Friedlander M.A., Hricik D.E.:** Optimizing end-stage renal disease therapy for the patient with diabetes mellitus. *Semin. Nephrol.*, 17, 1997, s. 331—345.
- Goicoechea M., Vazquez M.I., Ruiz M.A., Gomez-Campdera F., Perez-Garcia R., Valderrábano F.:** Intravenous calcitriol improves anemia and reduces the need for erythropoietin in hemodialysis patients. *Nephron*, 78, 1998, s. 23—27.
- Gotloib L., Ludicer H., Mines M., Ackerman J.:** Iron storage in chronic uremic undialyzed patients. *Dial. Transplant.*, 12, 1983, s. 442B—442E.
- Hampers C.L., Streif R., Nathan D.G., Snyder D., Merrill J.P.:** Megaloblastic hematopoiesis in uremia and in patients on long-term hemodialysis. *N. Engl. J. Med.*, 276, 1967, s. 551—554. **Hörl W.H.:** Is there a role for adjuvant therapy in patients being treated with epoetin? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 14, 1999, Suppl. 2, s. 50—60.
- Hunter R., Barnes J., Oakeley H.F., Matthews D.M.:** Toxicity of folic acid given in pharmacological doses to healthy volunteers. *Lancet*, i, 1970, s. 61—63.
- Hutchison F.N., Jones W.J.:** A cost-effectiveness analysis of anemia screening before erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *Amer. J. Kidney Dis.*, 29, 1997, s. 651—657.
- Ismail N.:** Use of erythropoietin, active vitamin D₃ metabolites, and alkali agents in predialysis patients. *Semin. Nephrol.*, 17, 1997, s. 270—284.
- Jabs K., Harmon W.E.:** Recombinant human erythropoietin therapy in children on dialysis. *Adv. Renal Replace Ther.*, 3, 1996, s. 24—36.
- Jacobs C.:** Normalization of haemoglobin: why not? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 14, 1999, Suppl. 2, s. 75—79.
- Jacobson L.O., Goldwasser R., Fried W. a spol.:** The role of kidney in erythropoiesis. *Nature*, 179, 1957, s. 633—634.
- Kasama R., Koch T., Canals-Navas C., Pitone J.M.:** Vitamin B₆ and hemodialysis: the impact of high-flux/high-efficiency dialysis and review of the literature. *Amer. J. Kidney Dis.*, 27, 1996, s. 680—686.
- Koene R.A.P., Frenken L.A.M.:** Role of rHuEPO in treatment of uremic anemia prior to end-stage renal disease. *Kidney Int.*, 45, 1992, Suppl. 38, s. S142—S147.
- Kováč A., Vahančík A., Demeš M., Goncalvesová E., Podoba J.:** Súčasný stav a perspektívy liečby erythropoetínom. *Recipe*, 4, 1996, č. 4, s. 135—139.
- Levin A., Singer J., Thompson C.R., Ross H., Lewis M.:** Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Amer. J. Kidney Dis.*, 27, 1996, s. 347—354.
- Lim V.S., Fangman J., Flanigan M.J., DeGowin R.L., Abels R.T.:** Effect of recombinant human erythropoietin on renal function in humans. *Kidney Int.*, 37, 1990, s. 131—136.
- London G.M., Zins B., Pannier B. a spol.:** Vascular changes in hemodialysis patients in response to recombinant human erythropoietin. *Kidney Int.*, 36, 1989, s. 878—882.
- London G.M., Marchais S.J., Guerin A.P., Fabiani F., Metivier F.:** Cardiovascular function in hemodialysis patients. In: Grunfeld J.P., Bach J.F., Funck-Brentano J.L., Maxwell M.H. (Eds.): *Advances in Nephrology*. St. Louis, Mosby Year Book 20, 1991.
- Macdougall I.C., Hutton R.D., Cavill I., Coles G.A., Williams J.D.:** Poor response to treatment of renal anaemia with erythropoietin corrected by iron given intravenously. *Brit. Med. J.*, 299, 1989, s. 157—158.
- Macdougall I.C.:** Poor response to erythropoietin: practical guidelines on investigation and management. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 10, 1995, s. 607—614.
- Macdougall I.C., Tucker B., Thompson J., Tomson C.R.V., Baker L.R.I., Raine A.E.G.:** A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int.*, 50, 1996, s. 1694—1699.
- Macdougall I.C., Ritz E.:** The Normal Haematocrit Trial in dialysis patients with cardiac disease: are we any the less confused about target haemoglobin? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 13, 1998, s. 3030—3033.
- Macdougall I.C., Ritz E.:** 2nd European Epoetin Symposium “Optimizing Anaemia Therapy in CRF”, Crete, 1998. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 14, 1999, Suppl. 2, s. 1—92.
- Madore F., Lowrie E., Brugnara C. a spol.:** Anemia in hemodialysis patients: variables affecting this outcome predictor. *J. Amer. Soc. Nephrol.*, 8, 1997, s. 1921—1929.
- Maschio G., Oldrizzi L., Rugiv C.:** Is there a “point of no return” chronic renal disease. *New Engl. J. Med.*, 330, 1994, s. 877—884.

- Moore L.W., Acchiardo S., Sargent J.A., Burk L.:** Incidence, causes, and treatment of iron deficiency anaemia in haemodialysis patients. *J. Renal Nutr.*, 3, 1992, s. 105—112.
- Moreno F., Aracil F.J., Perez R., Valderrábano F.:** Controlled study on the improvement of quality of life in elderly hemodialysis patients after correcting end-stage renal disease-related anemia with erythropoietin. *Amer. J. Kidney Dis.*, 27, 1996, s. 548—556.
- Morris K.P., Sharp J., Watson S., Coulthard M.G.:** Non-cardiac benefits of human recombinant erythropoietin in end stage renal failure and anaemia. *Arch. Dis. Child*, 69, 1993, s. 580—586.
- Mydlík M., Derzsiová K., Zemberová E.:** Metabolism of vitamin B₆ and its requirement in chronic renal failure. *Kidney Int.*, 51, 1997, Suppl., s. S56—S59.
- Navarro M., Alonso A., Avilla J.M., Espinosa L.:** Anemia of chronic renal failure: treatment with erythropoietin. *Child Nephrol. Urol.*, 11, 1991, s. 146—151.
- NFK-DOQI™ Work Group.** NFK-DOQI™ clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. *Amer. J. Kidney Dis.*, 30, 1997, Suppl. 3, s. S192—S240.
- Pascual J., Teruel J.L., Moya J.L., Liano F., Jimenez-Mena M., Ortuño J.:** Regression of left ventricular hypertrophy after partial correction of anemia with erythropoietin in patients on hemodialysis: a prospective study. *Clin. Nephrol.*, 35, 1991, s. 280—287.
- Raine A.:** Evolution worldwide of the treatment of patients with advanced diabetic nephropathy by renal replacement therapy. In: Mogensen C.E. (Ed.): *The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1996.
- Rao D.S., Shih M.S., Mohini R.:** Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *New Engl. J. Med.*, 328, 1993, s. 171—175.
- Ritz E., Fliser D., Siebels M.:** Diabetic nephropathy. In: Massry S.G., Glasscock R.J. (Eds.): *Textbook of Clinical Nephrology*. Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1994.
- Rolton H.A., McConnell K.M., Modi K.S., Macdougall A.I.:** The effect of vitamin C intake on plasma oxalate in patients on regular haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 6, 1991, s. 440—443.
- Roth D., Smith R.D., Schulman G. a spol.:** Effects of recombinant human erythropoietin on renal function in chronic renal failure predialysis patients. *Amer. J. Kidney Dis.*, 24, 1994, s. 777—784. **Schaefer F., Andre J.L., Krug C. a spol.:** Growth and skeletal maturation in dialysed children treated with Rh-erythropoietin (r-HuEPO) — a multicenter study. *Pediat. Nephrol.*, 5, 1991, s. C61.
- Scigalla P., Bonzel K.E., Bulla M. a spol.:** Therapy of renal anemia with recombinant human erythropoietin in children with end-stage renal disease. *Contrib. Nephrol.*, 76, 1989, s. 227—240.
- Scigalla P.:** Effect of recombinant human erythropoietin treatment on renal anemia and body growth of children with end-stage renal disease. S. 201—211. In: Garland H.J., Moran J., Samtleben W., Scigalla P., Wiczorek L. (Eds.): *Erythropoietin in Renal and Nonrenal Anemia*. Basel, Karger, 1991.
- Silverberg J.S., Rahal D.P., Patton R., Sinderman A.D.:** Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Amer. J. Cardiol.*, 64, 1989, s. 222—224.
- Silverberg D.S., Iaina A., Peer G. a spol.:** Intravenous iron supplementation for the treatment of the anemia of moderate to severe chronic renal failure patients not receiving dialysis. *Amer. J. Kidney Dis.*, 27, 1996, s. 234—238.
- Silverberg D.S., Blum M., Peer G., Iaina A.:** Anemia during the predialysis period: a key to cardiac damage in renal failure. *Nephron*, 80, 1998, s. 1—5.
- Silverberg D.S., Blum M., Agbaria Z. a spol.:** Intravenous iron for the treatment of predialysis anemia. *Kidney Int.*, 1999 (in press).
- Sinai T.L., Salusky I.B., Fine R.N.:** Use of subcutaneous recombinant human erythropoietin in children undergoing continuous cycling peritoneal dialysis. *J. Pediat.*, 114, 1989, s. 550—554.
- Spustová V.:** Biomedicínske aspekty erythropoetínu. *Biochem. Clin. Bohemoslov.*, 21, 1992, č. 1, s. 14—20.
- Spustová V., Sulková S., Hassan M., Pocciová M., Válek A., Dzúrik R.:** Rekombinantný humánný erythropoetín v liečbe nefrogénnej anémie. *Biochem. Clin. Bohemoslov.*, 21, 1992, č. 1, s. 40—51.
- Stefanidis C.J., Koulieri A., Siapera D., Kapogiannis A., Mitsioni A., Michelis K.:** Effect of the correction of anemia with recombinant human erythropoietin on growth of children treated with CAPD. *Adv. Peritoneal Dial.*, 8, 1992, s. 460—463.
- Sunder-Plassmann G., Hörl W.H.:** Importance of iron supply for erythropoietin therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 10, 1995, s. 2070—2076.
- Teehan B.P., Sigler M.H., Brown J.M. a spol.:** Hematologic and physiologic studies during correction of anemia with recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Transplant. Proc.*, 21, 1989, Suppl. 2, s. 63—66.
- Teehan B.P., Krantz S., Stone W.A. a spol.:** Double-blind, placebo-controlled study of the therapeutic use of recombinant human erythropoietin for anemia associated with chronic renal failure. *Amer. J. Kidney Dis.*, 18, 1991, s. 50—59.
- Van Damme-Lombaerts R., Broyer M., Businger J., Baldauf C., Stocker H.:** A study of recombinant human erythropoietin in the treatment of anaemia of chronic renal failure in children on haemodialysis. *Pediat. Nephrol.*, 8, 1994, s. 338—342.
- Van Ypersele de Strihou C.:** Should anaemia in subtypes of CRF patients be managed differently? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 14, 1999, Suppl. 2, s. 37—45.
- Warady B.A., Sabath R.J., Smith C.A., Alon U., Hellerstein S.:** Recombinant human erythropoietin therapy in pediatric patients receiving long-term peritoneal dialysis. *Pediat. Nephrol.*, 5, 1991, 718—723.
- Wizemann V., Schafer R., Kramer W.:** Follow-up of cardiac changes induced by anemia compensation in normotensive hemodialysis patients with left-ventricular hypertrophy. *Nephron*, 64, 1993, s. 202—206.

Received May 12, 1999.

Accepted July 9, 1999.