

Leczenie niedokrwistości chorób przewlekłych

Treatment of anemia of chronic disease (ACD)

dr n. med. Grzegorz Liczner, lek. Danuta Błońska, lek. Grażyna Semeńczuk

Oddział Hematologii, Klinika Chorób Wewnętrznych,
10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Bydgoszczy
Grzegorz Liczner ORCID: 0000-0003-3505-3295

Nr art. GP.202304.01 © P

■ **Słowa kluczowe:** gospodarka żelazowa, niedokrwistość, suplementacja żelaza, kwasu foliowego i witaminy B₁₂, stres oksydacyjny, żywienie, parametry hematologiczne.

■ **Streszczenie:** Niedokrwistość chorób przewlekłych to stan towarzyszący określonej chorobie podstawowej, w którym dochodzi do zmniejszenia stężenia hemoglobiny, obniżenia hematokrytu i liczby erytrocytów wskutek złożonego procesu, inicjowanego przeważnie przez mechanizmy odporności komórkowej i cytokiny prozapalne oraz hepcydynę. Jest to druga co do częstości występowania anemia po niedokrwistości z niedoboru żelaza na świecie. Jej nasilenie na ogół koreluje z zaawansowaniem choroby podstawowej. Schorzenie to współistnieje najczęściej z przewlekłym stanem zapalnym, chorobami z autoagresji, nowotworami oraz niewydolnością nerek. Zanim podejmie się leczenie tego typu niedokrwistości, należy podjąć wnikliwą diagnostykę, polegającą nie tylko na ocenie morfologii krwi i parametrów biochemicznych, ale i zaawansowania choroby podstawowej. Diagnostyka różnicowa niedokrwistości chorób przewlekłych polega przede wszystkim na wykluczeniu innych typów anemii, w tym z niedoboru żelaza. Do głównych cech niedokrwistości chorób przewlekłych należą: łagodne lub średnio ciężkie obniżenie stężenia hemoglobiny, niski odsetek retykulocytów, małe stężenie żelaza i transferryny, ale zwiększone stężenia ferrytyny. Z uwagi na coraz lepszą znajomość patomechanizmu chorób przewlekłych i biologii nowotworów diagnostyka tejże niedokrwistości ulega stalemu poszerzaniu o kolejne parametry laboratoryjne. Nadzieje budzą nowe metody leczenia zarówno choroby podstawowej, jak i samej niedokrwistości. Związane są one nie tylko z uzupełnianiem niedoborów, ale i podawaniem leków ukierunkowanych molekularnie na określone białka bądź receptory uczestniczące w rozwoju niedokrwistości chorób przewlekłych.

■ **Keywords:** iron homeostasis, anemia, supplementation of iron, folic acid and vitamin B12, oxidative stress, nutrition, hematological parameters.

■ **Abstract:** Anemia of chronic diseases is a condition that accompanies a specific underlying disease, in which there is a decrease in hemoglobin, hematocrit and erythrocyte counts due to a complex process, usually initiated by cellular immunity mechanisms and pro-inflammatory cytokines and hepcidin. This is the second most common type of anemia after iron deficiency anemia in the world. Its severity generally correlates with the severity of the underlying disease. This disease most often coexists with chronic inflammation, autoimmune diseases, cancer, and kidney failure. Before starting treatment, one should undertake in-depth diagnostics, which includes not only assessment of complete blood count and biochemical parameters, but also severity of the underlying disease. The differential diagnosis of anemia of chronic diseases is primarily based on the exclusion of other types of anemia, in particular iron deficiency. The main features of anemia of chronic diseases include mild to moderate lowering of hemoglobin level, decreased percentage of reticulocyte count, low iron and transferrin concentration, but increased ferritin. Due to the increasingly better knowledge of the pathomechanism of chronic diseases and cancer biology, the diagnosis of this anemia is constantly expanding with new biochemical indicators. New methods of treating both the underlying disease and anemia are raising hopes. The novel methods are associated not only with supplementing deficiencies, but also with the administration of drugs molecularly targeted to specific proteins or receptors involved in the development of anemia of chronic diseases.

■ Wprowadzenie

Gospodarka żelazowa – uwagi ogólne

Żelazo jest jednym z najważniejszych mikroelementów ustroju niezbędnym do syntezy hemoglobiny. Poza swoją zasadniczą funkcją bułocową pełni również rolę regulatorową. Jako składnik enzymów hemowych i cytochromów umożliwia oddychanie wewnątrzkomórkowe poprzez transport elektronów w łańcuchu oddechowym, wspiera procesy antyoksydacyjne oraz syntezę DNA (reduktaza RNA jest zależnym od żelaza enzymem potrzebnym do replikacji DNA).

Zawartość żelaza w organizmie człowieka oscyluje w granicach 3–4 g, z czego ok. 2,5 g (ok. 65%) znajduje się w hemoglobinie, ok. 400 mg (10%) w mioglobinie, katalazie i cytochromach, od 3 do 7 mg (0,1%) jest wiązana przez transferynę, natomiast reszta stanowi formę zapasową (25%). Zmagazynowane żelazo można podzielić na pulę aktywną (ferrytyna) i nieaktywną (hemosyderyna). Codzienna dieta dostarcza przeciętnie 10–15 mg żelaza, z czego jedynie 5–10% (tj. 1 mg) ulega wchłonięciu do organizmu. Ludzki organizm zużywa do syntezy hemoglobiny dobowo od 20 do 25 mg żelaza. Większość tego pierwiastka pochodzi z naturalnej degradacji erytrocytów wskutek ich uszkodzenia lub starzenia się. Istnieją jednak sytuacje, w których dochodzi do nadmiernej kumulacji żelaza w organizmie. Może ona wynikać z nadmiernego wchłaniania z przewodu pokarmowego (hemochromatoza), zbyt dużej podaży z pokarmem lub z niewłaściwego metabolizmu żelaza (zbyt małe wykorzystanie do erythropoezy lub nadmierne uwalnianie z wątroby i krwinek czerwonych).

Obecnie mówi się o zdolności wolnego żelaza do inicjowania stresu oksydacyjnego, polegającego głównie na produkcji wolnych rodników, w tym reaktywnych form tlenu, które uszkadzają kwasy nukleinowe, lipidy i białka, przyczyniając się do karcynogenezy [1,2].

■ Patogeneza niedokrwistości chorób przewlekłych

Niedokrwistość chorób przewlekłych, zwana również niedokrwistością wtórną (*anemia of chronic disease, secondary anemia*) jest najczęstszym zaburzeniem hematologicznym linii erytropoetycznej po anemii z niedoboru żelaza na świecie [3]. Dostrzega się stały wzrost zachorowalności na ten typ niedokrwistości i wiąże się go ze starzeniem społeczeństwa oraz tendencją do zapadania na choroby przewlekłe, głównie na nowotwory złośliwe i przewlekłą chorobę nerek. Częstość jej występowania oscyluje w granicach 40% u chorych na nowotwory lite i osiąga niemal 100% wśród pacjentów z białaczkami czy chłoniakami [4]. Udowodniono, że niedokrwistość znacznie pogarsza jakość życia pacjentów z chorobami przewlekłymi, a w niektórych typach nowotworów (rak płuca, miejscowo zaawansowane raki płaskonabłonkowe głowy i szyi, rak szyjki macicy) jest niezależnym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym [5,6,7].

Obecnie zakłada się, że istnieje kilka mechanizmów prowadzących do wystąpienia jawnej niedokrwistości chorób przewlekłych. Są one ze sobą wzajemnie powiązane. Pierwszy odnosi się do zmniejszonego rezerwuaru żelaza niezbędnego do syntezy hemu. Niedobór ten wynika z nadmiernej produkcji hepcydyny – białka regulatorowego produkowanego przez wątrobę pod wpływem stymulacji cytokinowej, które zahamowuje wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego i jednocześnie zmniejsza jego uwalnianie do krwi [8]. Cytokiny prozapalne, tj. IL-1, IL-6, IL-10 oraz IFN- γ i TNF- α to główne czynniki przyczyniające się do wzrostu ekspresji genu dla hepcydyny [9,10].

Drugim mechanizmem uczestniczącym w patogenezie niedokrwistości chorób przewlekłych jest osłabiona produkcja erytropoetyny. Wynika ona albo z zaawansowania przewlekłej choroby nerek będącej konsekwencją współistnienia innych chorób (np. cukrzycy),

których naturalny przebieg wiąże się z postępującą nefropatią albo z bezpośredniego działania wyżej wymienionych cytokin prozapalnych, które hamują ekspresję erytropoetyny i w konsekwencji upośledzają krwiotworzenie w odpowiedzi na hipoksję [11,12]. Ponadto to obecność cytokin prozapalnych obniża wrażliwość proerytoblastów na działanie erytropoetyny i istotnie skraca przeżycie dojrzałych erytrocytów we krwi obwodowej [3]. Obecnie intensywnie bada się związek między zaawansowaniem choroby nowotworowej a stężeniem endogennej erytropoetyny i stopniem towarzyszącej jej niedokrwistości. Udowodniono, że receptory dla erytropoetyny znaj-

dują się nie tylko na powierzchni prekursorów erytrocytów, ale również na komórkach określonych typów nowotworów (rak piersi, rak gruczołu krokowego, raki płaskonabłonkowe głowy i szyi, szpiczak mnogi) oraz komórkach ściany naczyń włosowatych wybranych guzów nowotworowych [13,14,15]. Rekombinowane analogi i pochodne ludzkiej erytropoetyny stosowane w leczeniu niedokrwistości chorób przewlekłych mogą zatem promować wzrost i nieśmiertelność guza (m.in. poprzez działanie proangiogenne i antyapoptotyczne). Do rozważenia pozostaje więc skuteczna blokada EPO-R, która w przyszłości może okazać się jedną z metod leczenia przeciwnowotworowego.

Tabela 1. Porównanie niedokrwistości z niedoboru żelaza z niedokrwistością chorób przewlekłych

Cecha	Niedokrwistość z niedoboru żelaza	Niedokrwistość chorób przewlekłych
Obecność innych chorób przewlekłych	rzadko	często
Przeciętna wyjściowa wartość hemoglobiny	≥ 9 g/dl	≤ 9 g/dl
Żelazo w surowicy krwi	obniżone	znacznie obniżone
MCV/MCH	obniżone	w normie
Stężenie ferrytyny w surowicy krwi	niskie	podwyższone
Stężenie hepcydyny w surowicy krwi	niskie	wysokie
Odsetek retykulocytów w surowicy krwi	wysoki	niski
Stężenie kwasu foliowego w surowicy krwi	w normie	obniżone
Stężenie witaminy B ₁₂ w surowicy krwi	w normie	obniżone
Stężenie kreatyniny w surowicy krwi	w normie	podwyższone
Stężenie erytropoetyny w surowicy krwi	podwyższone	obniżone

■ Diagnostyka niedokrwistości chorób przewlekłych

Diagnostyka niedokrwistości chorób przewlekłych wiąże się z wykluczeniem innych typów anemii, w tym niedokrwistości z niedoboru żelaza. Choć oba typy zaburzeń łączy niedobór tego pierwiastka, to istnieje kilka istotnych cech pozwalających je zróżnicować. Badając przyczyny niedokrwistości chorób przewlekłych, należy pamiętać o zaburzonej produkcji hemoglobiny, komponentie hemolitycznej i niedoborowej tego schorzenia oraz skomplikowanej regulacji humoralnej i komórkowej procesu krwiotworzenia.

Pojawianie się coraz nowszych wskaźników biochemicznych i molekularnych niedokrwistości wtórnej wiąże się z lepszym poznaniem biologii nowotworów i chorób, którym ona towarzyszy. Niedokrwistość chorób przewlekłych opisuje się wśród osób z chorobami zakaźnymi o etiologii wirusowej (HIV), grzybiczej, pasożytniczej oraz bakteryjnej (gruźlica) [16,17,18]. Osoby poddane terapii immunosupresyjnej po przeszczepieniu narządów lub celem leczenia chorób autoimmunologicznych (reumatoidalne zapalenia stawów, toczeń rumieniowaty układowy itd.) również w znacznym odsetku są dotknięte niedokrwistością wtórną [19,20]. W tab. 1 przedstawiono parametry różniące niedokrwistość z niedoboru żelaza z niedokrwistością chorób przewlekłych.

■ Leczenie niedokrwistości chorób przewlekłych

Wraz z postawieniem rozpoznania niedokrwistości wtórnej należy określić zaawansowanie i dotychczasowy sposób leczenia choroby podstawowej oraz ocenić wielkość niedoborów podstawowych czynników krwiotwórczych. Przyjęto dwa kierunki działań zmierzających do skutecznego leczenia tego typu niedokrwistości: wyciszenie choroby podstawowej oraz uzupełnianie niedoborów [21,22].

Powyższe działania mogą być podejmowane równolegle lub każde z osobna, w zależności od

stopnia ciężkości niedokrwistości i samopoczucia chorego. Niekiedy konieczne jest przetoczenie choremu preparatów krwiopochodnych (KKCz), co ma najczęściej miejsce w zaawansowanej chorobie nowotworowej. Daje to jednak efekt krótkotrwały i wymaga hospitalizacji. Proces nowotworowy wiąże się z wysokim zapotrzebowaniem szybko dzielących się komórek na czynniki krwiotwórcze, które stają się niezbędne nie tylko do syntezy kwasów nukleinowych czy białek, ale i samego zaopatrzenia guza w krew. Mechanizm błędnego koła pojawia się wtedy, gdy komórki nowotworowe zaczynają produkować cytokiny prozapalne i inne substancje uszkodzające szpik bądź dojrzałe erytrocyty. Wraz z wzrostem guza i wystąpieniem przerzutów odległych pojawienie się niedokrwistości jest wysoce prawdopodobne. Dlatego koncentracja na leczeniu przyczynowym jest podstawową formą leczenia niedokrwistości chorób przewlekłych. Poza tym zawsze należy rozważyć suplementację żelaza (doustną lub dożylną), witaminy C, kwasu foliowego i witaminy B₁₂, a w zaawansowanej przewlekłej chorobie nerek lub w chorobie nowotworowej w trakcie chemioterapii – podawanie preparatów erytropoetyny [23,24].

W praktyce klinicznej wdrożenie takiego leczenia znacznie opóźnia bądź zapobiega wystąpieniu niedokrwistości chorób przewlekłych. Podawanie chlorku żelazawego zamiast siarczianu czy glukonianu żelazawego pozwala ominąć działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, spotykane często u osób starszych [25]. Udowodniono, że witamina C ułatwia jego wchłanianie w przewodzie pokarmowym, dzięki czemu często spotyka się ją jako dodatkowy składnik preparatów złożonych zawierających żelazo. Poza tym witamina C wykazuje działanie antyoksydacyjne [26]. Jeżeli leczenie doustne jest niewystarczające, należy rozważyć podaż dożylną w formie kompleksu wodorotlenku żelazowego z sacharozą lub poliizomaltozą. Suplementacja witaminy B₁₂ i kwasu foliowego jest szczególnie zasadna w trakcie leczenia immuno-

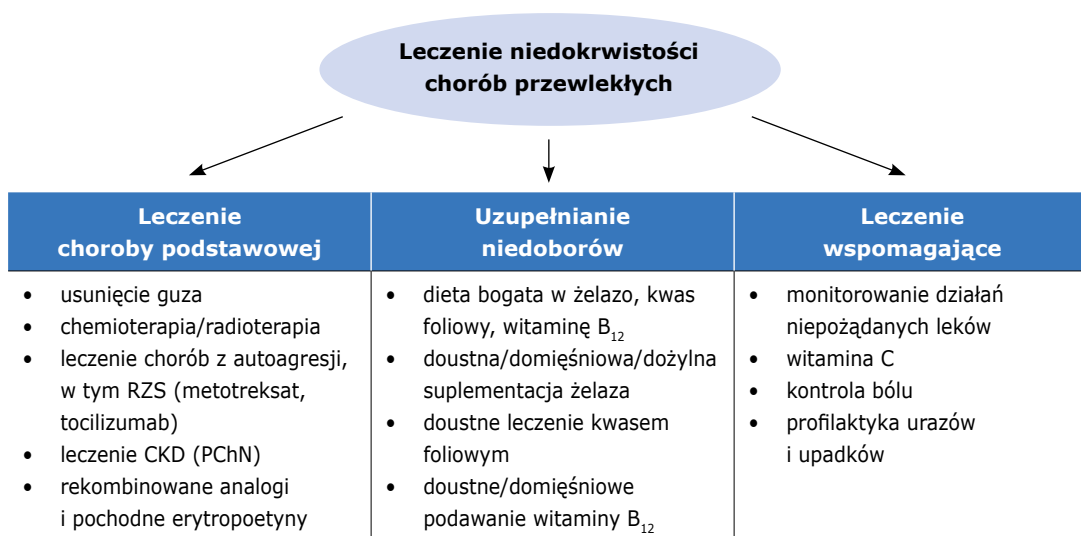
supresyjnego, w tym metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Być może intensywny rozwój immunoterapii w chorobach nowotworowych i z autoagresji pozwoli na leczenie ściślej ukierunkowane na patomechanizm niedokrwistości chorób przewlekłych. Obecnie trwają prace nad zastosowaniem przeciwciała skierowanego przeciwko receptorowi dla IL-6 (tocilizumabu) w niedokrwistości towarzyszącej reumatoidalnemu zapaleniu stawów, potwierdzające jego pozytywny wpływ na wzrost stężenia hemoglobiny [27,28]. Istnieją również doniesienia na temat możliwości blokowania działania i produkcji hepcydyny, której obecność w niedokrwistości chorób przewlekłych upośledza wchłanianie i uwalnianie żelaza do krwi. Takie postępowanie z dobrym efektem zastosowano u myszy, podając im przeciwciało antyhepcydynowe [29]. U człowieka obecnie jedyną możliwą drogą pozbycia się hepcydyny z surowicy krwi pozostaje hemodializa – działanie, które w tej sytuacji przynosi dla chorego więcej powikłań niż korzyści [30].

Najlepiej poznanym sposobem leczenia niedokrwistości towarzyszącej nowotworom poza wyżej opisaną suplementacją czynników krwio-

twórczych i przetaczaniem choremu preparatów krwiopochodnych jest stosowanie rekombinowanych analogów i pochodnych erytropoetyny. Obecnie na rynku dostępne są trzy preparaty ludzkiej rekombinowanej erytropoetyny: rhEPO α i rhEPO β będące dziełem inżynierii genetycznej oraz zmodyfikowana pochodna ludzkiej erytropoetyny – darbepoetyna, która charakteryzuje się znacznie dłuższym okresem półtrwania i wymaga w związku z tym rzadszego podawania niż dwie pozostałe formy [31,32]. Liczne badania kliniczne udowodniły pozytywny wpływ tych leków na wzrost stężenia hemoglobiny i poprawę samopoczucia wśród chorych otrzymujących chemio- i radioterapię. Wskazaniem do ich stosowania nie może być jednak profilaktyka niedokrwistości czy poprawa jakości życia. Z uwagi na obecność receptorów dla erytropoetyny na komórkach określonych typów nowotworów złośliwych (rak płuca, rak piersi, raki płaskonabłonkowe okolicy głowy i szyi) leczenie preparatami EPO u tych chorych może mimo przejściowej poprawy samopoczucia spowodować progresję choroby lub przedwczesny zgon [13,14].

Najnowsze wytyczne ograniczają stosowanie preparatów rhEPO do leczenia niedokrwistości



Przetaczanie preparatów krwiopochodnych (KKCz)

Ryc. 1. Sposoby leczenia niedokrwistości chorób przewlekłych

towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek u osób bez nowotworu złośliwego w wywiadzie oraz do leczenia niedokrwistości towarzyszącej chemioterapii guzów litych, ale tylko wśród chorych z hemoglobina w przedziale 9–11 g/dl i tylko do momentu osiągnięcia stężenia 12 g/dl. Podawanie pochodnych erytropoetyny wymaga regularnego monitorowania morfologii krwi, w tym układu czerwonekrwinkowego oraz obserwacji w kierunku możliwych odległych działań niepożądanych tych leków (zakrzepicy żył głębokich, udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego). Na ryc. 1 poniżej przedstawiono sposób leczenia niedokrwistości chorób przewlekłych.

■ Rola żywienia i suplementacji czynników krwiotwórczych w leczeniu niedokrwistości chorób przewlekłych

Prawidłowy wzorzec odżywiania się dorosłego człowieka powinien uwzględniać rzeczywiste zapotrzebowanie ustroju na poszczególne mikroelementy, biopierwiastki i witaminy. Dzięki dobrze zbilansowanej i urozmaiconej diecie utrzymanie stabilności parametrów czerwonekrwinkowych staje się znacznie łatwiejsze, nawet jeśli dochodzi do okresowej utraty krwi, upośledzenia jej produkcji czy nadmiernego niszczenia, co ma miejsce w niedokrwistości chorób przewlekłych. Choć izolowane niedobory czynników krwiotwórczych w większości sytuacji przesądzają o charakterze anemii, to w przypadku niedokrwistości chorób przewlekłych są jedynie częścią złożonego patomechanizmu tego schorzenia. Wśród przyczyn niedokrwistości chorób przewlekłych dostrzega się dużo częściej deficyt kilku czynników krwiotwórczych niż izolowany niedobór każdego z osobna. Uzasadnia to szeroką suplementację żelaza, kwasu foliowego i witaminy B₁₂ zarówno drogą doustną, jak i pozajelitową.

Żelazo doustne

Największy wybór co do drogi podania pozostawia żelazo, które jest dostępne w postaci doustnej, domięśniowej i dożylniej. Żelazo jest

najczęściej uzupełniane drogą doustną w formie tabletek, drażetek lub kapsułek, mimo że jego suplementacja obciążona jest stosunkowo wysokim ryzykiem działań niepożądanych (według niektórych doniesień nawet u ok. 40% chorych). Należą do nich głównie zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, zaparcia lub biegunka), których nasilenie zależy na ogół od rodzaju stosowanego preparatu. Rzadziej występującymi dolegliwościami są skórne reakcje alergiczne pod postacią świądu, wysypki czy rumienia. W przypadku doustnego podawania żelaza pojawia się czarne zabarwienie stolca, co związane jest z obecnością siarczków żelaza. Brak takiego zabarwienia świadczy o nieregularnym zażywaniu leku.

Wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego u większości osób z niedokrwistością chorób przewlekłych jest upośledzone, co wiąże się m.in. z produkcją hepcydyny. Biorąc pod uwagę pozostałe czynniki wpływające na jego wchłanianie (roślinne bądź zwierzęce pochodzenie żelaza, zażywanie leków wchodzących w interakcje z preparatami żelaza), można spodziewać się trudności w uzyskaniu skutecznej suplementacji, która zgodnie z oczekiwaniami nie musiałaby wymagać innej drogi uzupełniania niedoboru. Mimo że żelazo podawane doustnie bywa uciążliwe dla chorego, to prezentowane działania niepożądane z pewnością nie zagrażają jego życiu. Daje to przewagę tej formy suplementacji nad pozostałymi, o ile nie zaistnieją wskazania do podania domięśniowego lub dożylnego. Żelazo doustne jest bezpieczniejsze, gdyż nie prowadzi do powstania tzw. żelaza niezwiązanego z transferyną (NTBI – *non transferrin bound iron*).

Obecność żelaza we krwi predysponuje do wystąpienia zakażeń, zaostrza objawy sepsy oraz nasila reakcje zapalne i stres oksydacyjny, uszkadzając w ten sposób śródbłonek, co przyspiesza proces aterosklerozy. Macio i Madeddu ocenili suplementy diety zażywane przez osoby starsze, które miałyby stymulować erytropoezę i działać antyoksydacyjnie. Do substancji

o takim działaniu należy salidrozyd uzyskiwany z ekstraktu różeńca górskiego (*Rhodiola rosea*), który pobudza syntezę erytrocytów. Duże nadzieje wiąże się również z spiruliną należącą do cyjanobakterii. Podawanie jej ludziom zwiększa średnią zawartość hemoglobiny we krwi czerwonej [33].

Proteinianobursztynian żelaza – żelazo w płynnej formie do leczenia niedoboru żelaza oraz niedokrwistości z niedoboru żelaza

Przez wiele lat doustne preparaty żelaza dostępne były na rynku tylko w formie tabletek lub drażetek. Niepowodzenia w leczeniu doustnym wymagały wówczas parenteralnego podawania żelaza. Sytuacja zmieniła się wraz z pojawieniem się proteinianobursztynianu żelaza jako roztworu do picia, gotowego do bezpośredniego przyjęcia z fiolki (fiolka o objętości 15 ml zawiera 40 mg jonów Fe^{3+} w postaci 800 mg proteinianobursztynianu żelaza). Jego przewaga nad pozostałymi preparatami doustnymi wynika z dobrej tolerancji (najmniej działań niepożądanych z przewodu pokarmowego) i wysokiej stabilności leku w kwaśnym pH żołądka, dzięki czemu może być przyjmowany bezpośrednio po posiłku.

Aktualnie dysponujemy dużą liczbą badań potwierdzających skuteczność proteinianobursztynianu żelaza w leczeniu niedokrwistości z niedoboru żelaza u dorosłych, kobiet w ciąży, w okresie laktacji, jak również u dzieci powyżej 1. r.ż. W metaanalizie 54 badań klinicznych, w których wzięło udział łącznie 8454 pacjentów, udowodniono, że proteinianobursztynian żelaza jest trzykrotnie lepiej tolerowany niż pozostałe formy żelaza, a przy tym wykazuje wyższą skuteczność w zakresie stężenia hemoglobiny i ferrytyny w porównaniu do kompleksów żelazawych i żelazowych przy 15,5% krótszym czasie suplementacji. Opisane wyżej właściwości płynnego żelaza wynikają z obecności kwasu bursztynowego w kompleksie białkowym,

odpowiedzialnego za lepsze wchłanianie tego pierwiastka z przewodu pokarmowego i oporność na działanie soku żołądkowego [34,35].

Wpływ diety i leków na leczenie niedoboru żelaza

Żelazo spożywane przez człowieka występuje w przyrodzie w dwóch postaciach – hemowej i niehemowej. Żelazo hemowe jest bardzo dobrze wchłanianie przez ludzki organizm i występuje w największych ilościach w czerwonym mięsie i podrobach, takich jak wątroba, nerki, serce. Żelazo niehemowe jest natomiast słabo wchłaniane i znajduje się głównie w produktach pochodzenia roślinnego. Jego przyswajalność znacznie wzrasta, gdy roślina zawiera jednocześnie witaminę C. Udowodniono, że podawanie kwasu askorbinowego w dawce do 250 mg znacząco poprawia wchłanianie z przewodu pokarmowego żelaza podanego doustnie. Poza tym witamina C ułatwia jego wychwyt w szpiku, przyspieszając w ten sposób erytropoezę [26]. Do produktów pochodzenia roślinnego o dużej zawartości żelaza należą m.in. suche nasiona roślin strączkowych, nać pietruszki, kakao, orzechy i szpinak.

Wchłanianie żelaza jest hamowane przez takie leki jak: węglan wapnia i magnezu, wyciągi z trzustki, cholestyraminę, neomycynę, tetracykliny oraz inhibitory pompy protonowej. Leki tworzą z żelazem trudno wchłaniane związki lub kompleksy. Dlatego ważne jest zachowanie co najmniej 2-godzinnej przerwy między ich zażyciem a przyjmowaniem preparatów żelaza. Taką samą zasadę należy przyjąć podczas spożywania mleka i jego przetworów, określonych warzyw oraz picia kawy czy herbaty, w których znajdują się doskonale kompleksujące żelazo fityniany, fosforany i szczawiany. Przyjmowanie doustnych preparatów żelaza w formie kompleksu wodorotlenku żelaza III z polimaltozą razem z pokarmem lub lekami (tetracykliny, leki zobojętniające sok żołądkowy) jest dopuszczalne i nie naraża chorego na ryzyko interakcji.

Samo żelazo może z kolei zmniejszać wchłanianie podawanych równocześnie: soli cynku, tetracyklin, bisfosfonianów, entakaponu, metylodopy, karbidopy, lewodopy, fluorochinolonów, penicylin, penicylaminy i tyroksyny, co również wymaga zachowania 2-godzinnej przerwy między ich podaniem a zażyciem preparatu żelaza. Niekorzystną interakcją jest przyjmowanie żelaza łącznie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Wzrasta wówczas ryzyko podrażnienia błony śluzowej przewodu pokarmowego, co może sprzyjać rozwojowi choroby wrzodowej i wtórnej anemizacji. Obecność choroby wrzodowej żołądka lub innych chorób przewodu pokarmowego z towarzyszącym stanem zapalnym (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego) dyskwalifikują chorego z doustnej suplementacji żelaza, gdyż zwiększa to ryzyko krwawienia [36].

Żelazo podawane parenteralnie

Jeżeli niedokrwistość jest na tyle istotna, że wymaga szybkiego wyrównania niedoboru żelaza, konieczna staje się jego suplementacja drogą domięśniową lub dożylną. W świetle rekomendacji podawanie żelaza drogą parenteralną jest dopuszczalne tylko w określonych sytuacjach (w przypadku nietolerancji preparatów doustnych, ich zaburzonego wchłaniania z przewodu pokarmowego lub aktualnie występującego dużego zapotrzebowania na ten pierwiastek, szczególnie u chorych z utratą krwi lub leczonych preparatami stymulującymi erytropozę) [37].

Niekwestionowaną zaletą pozajelitowego uzupełniania niedoboru żelaza jest prosty schemat podawania i dawkowania. Podczas gdy leczenie doustne musi być regularne i długotrwałe, to leczenie domięśniowe i dożylnie ma na ogół charakter interwencyjny, polegający na jednorazowym lub kilkukrotnym podaniu większych dawek żelaza. W randomizowanym badaniu klinicznym Quinibi i wsp. wykazali przewagę karboksymaltozy Fe stosowanej dożylnie nad preparata-

mi doustnymi, uzyskując w ten sposób wyższe stężenia hemoglobiny i ferrytyny przy redukcji uciążliwych dla pacjenta objawów niepożądanych [38]. Podobne wnioski wyciągnięto z przeglądu Macdougalla, gdzie udowodniono lepszą tolerancję nowych dożylnych preparatów żelaza, takich jak karboksymaltoza czy ferumksytol. Wynika to prawdopodobnie z faktu że, preparaty te nie wywołują odczynów anafilaktycznych i nie wymagają podawania dawki testowej [39]. W rzeczywistości parenteralna podaż żelaza obarczona jest poważniejszymi działaniami niepożądanymi (może dojść do gwałtownego wzrostu lub spadku ciśnienia tętniczego krwi). Ponadto pozajelitowe podawanie żelaza zmniejsza jego przyswajanie z przewodu pokarmowego, w związku z czym doustną suplementację należy rozważyć nie wcześniej niż po 5 dniach od ostatniej iniekcji.

Podsumowując, suplementację domięśniową i dożylną żelaza prowadzi się wyłącznie w szpitalu, gdzie istnieje możliwość obserwacji chorego i szybkiego reagowania w momencie wystąpienia nietolerancji. Żelazo podawane domięśniowo może wywoływać przemijające zaburzenia smaku (metaliczny posmak w ustach). Rzadziej obserwuje się objawy ogólne pod postacią bólów i zawrotów głowy, duszności, kołatania serca czy dolegliwości z przewodu pokarmowego (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka). W miejscu podania może wystąpić z kolei ból, krwawienie, ropień, martwica lub miejscowy zanik tkanki. Choć dożylnie podawanie żelaza daje zadowalające efekty wyrażające się przede wszystkim wzrostem parametrów hematologicznych i dobrą tolerancją, to nadal brakuje badań, a tym samym dowodów na bezpieczne ich stosowanie w długotrwałej perspektywie. Doustne uzupełnianie niedoborów żelaza pozostaje zatem nadal metodą z wyboru w leczeniu niedokrwistości chorób przewlekłych, bez względu na jej nasilenie.

Kwas foliowy

Duże zapotrzebowanie na żelazo potrzebne do syntezy hemoglobiny wymaga także odpowied-

niej podaży kwasu foliowego i witaminy B₁₂. Kwas foliowy uczestniczy w syntezie zasad purynowych i pirymidynowych tworzących kwas deoksyrybonukleinowy oraz w przemianach aminokwasów i mrówczanów. Jest więc niezbędny do właściwego podziału komórki, przez co odgrywa istotną rolę w tkankach intensywnie dzielących się, do których należy choćby szpik kostny. Jest także niezbędny w procesie wytwarzania osłonki mielinowej włókien nerwowych. Dzielne zapotrzebowanie na kwas foliowy u dorosłego człowieka wynosi ok. 400 µg.

Niedobór kwasu foliowego objawia się najczęściej niedokrwistością makrocytarną z towarzyszącą leukopenią i małopłytkowością. Suplementowany przez kobiety w okresie prekoncepcyjnym i w trakcie ciąży zmniejsza ryzyko wystąpienia wad wrodzonych związanych z nieprawidłowym zamykaniem cewy nerwowej. Źródłem kwasu foliowego są: wątroba, nerki, drożdże, zielone warzywa i orzechy. Uzupełnianie niedoboru kwasu foliowego polega głównie na doustnej suplementacji i spożywaniu wyżej wymienionych produktów. Podany doustnie dobrze wchłania się z jelita cienkiego, wiąże się z białkami osocza i trafia do wątroby, gdzie jest magazynowany i metabolizowany. Należy pamiętać, że wysoka podaż kwasu foliowego często maskuje niedobór witaminy B₁₂, co może się przyczynić do pogorszenia funkcji poznawczych, szczególnie u osób starszych [40,41].

Witamina B₁₂

Witamina B₁₂ (cyjanokobalamina) to witamina rozpuszczalna w wodzie, regulująca procesy krwiotwórcze i funkcjonowanie układu nerwowego (m.in. poprzez syntezę mieliny). Podobnie jak kwas foliowy uczestniczy w syntezie kwasów nukleinowych. Średnie dobowe zapotrzebowanie na cyjanokobalaminę wynosi 1–2 µg.

Niedobór tej witaminy prowadzi do powstania niedokrwistości megaloblastycznej, zmian w nerwach obwodowych, a następnie zmian degeneracyjnych rdzenia kręgowego w zakre-

sie sznurów tylnych i dróg korowo-rdzeniowych. Niedobór utrzymujący się dłużej niż 3 miesiące może spowodować utrwalenie zmian w układzie nerwowym.

Źródłem witaminy B₁₂ są głównie pokarmy pochodzenia zwierzęcego. Dlatego jej suplementacja jest zalecana u osób stosujących dietę wegetariańską.

Uwolniona z pokarmu pod wpływem soku żołądkowego witamina B₁₂ ulega połączeniu czynnikiem wewnętrznym (*intrinsic factor* – IF), który jest glikoproteina produkowaną przez komórki okładzinowe żołądka. Utworzony kompleks dociera do jelita cienkiego, gdzie następuje odłączenie cyjanokobalaminy i jej absorpcja w obecności jonów wapnia do krążenia wrotnego. Transport witaminy B₁₂ w osoczu odbywa się dzięki białkom wiążącym (transkobalamina I i II) i podobnie jak w przypadku kwasu foliowego kończy się w wątrobie – narządzie odpowiedzialnym za magazynowanie witaminy B₁₂. Cyjanokobalamina bardzo słabo wchłania się z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym (ok. 1%), dlatego w momencie jej głębokiego niedoboru zaleca się inne formy suplementacji – najczęściej domięśniową.

Niedobory żelaza lub kwasu foliowego mogą zmniejszać lub całkowicie hamować reakcję na leczenie cyjanokobalamina. W związku z tym należy jednocześnie monitorować stężenie wszystkich trzech czynników krwiotwórczych i jeżeli zajdzie taka konieczność – wdrożyć ich suplementację [42]. Wady i zalety suplementacji poszczególnych czynników krwiotwórczych z uwzględnieniem dróg ich podania przedstawiono w tab. 2.

■ Podsumowanie

1. Niedokrwistość chorób przewlekłych nadal pozostaje trudnym do leczenia typem anemii, co wynika ze złożonego patomechanizmu tej choroby oraz zdolności innych schorzeń do wielokierunkowego, patologicznego oddziaływania na erytropozę.

2. Niewłaściwe postępowanie terapeutyczne często wynika z błędów diagnostycznych, niewystarczającego leczenia choroby podstawowej, jak również z niedoceniaenia korzyści płynących z suplementacji czynników krwiotwórczych.
3. Podawanie rekombinowanych analogów erytropoetyny chorym na nowotwory złośliwe

Tabela 2. Zestawienie wad i zalet suplementacji czynników krwiotwórczych w zależności od drogi podania

Rodzaj czynnika krwiotwórczego	Droga podania	Zalety	Wady
Żelazo	doustna	wysokie bezpieczeństwo stosowania, nieobecność żelaza niezwiązanego z transferyną we krwi (NTBI – <i>non transferrin bound iron</i>)	trudności w wyrównaniu niedoboru, słabe wchłanianie, interakcje z innymi lekami, nudności, wymioty, zaparcia, biegunka, świąd, wysypka, rumień
	domięśniowa	szybkie wyrównanie niedoboru, rzadsze dawkowanie, dłuższy efekt działania, rzadsze dolegliwości z przewodu pokarmowego, alternatywa przy zaburzeniach połykania	konieczność wyrównywania niedoboru w szpitalu, zaburzenia smaku, bóle i zawroty głowy, kołatanie serca, duszność, krwawienie, ropień, martwica skóry w miejscu podania
	dożylna	szybkie wyrównanie niedoboru, rzadsze dawkowanie, dłuższy efekt działania, rzadsze dolegliwości z przewodu pokarmowego, alternatywa przy zaburzeniach połykania	konieczność wyrównywania niedoboru w szpitalu, możliwa reakcja anafilaktyczna, możliwość rozwoju zakażenia lub zaostrzenia sepsy, ryzyko przeładowania żelazem, gwałtowny wzrost lub spadek ciśnienia tętniczego
Witamina B ₁₂	doustna	dobra tolerancja, małe ryzyko przedawkowania, raczej jako leczenie podtrzymujące	słabo wchłania się z przewodu pokarmowego (1% dawki), trudności w wyrównaniu niedoboru
	domięśniowa	metoda z wyboru w uzupełnianiu dużego niedoboru, dłuższy efekt działania, rzadsze dawkowanie	ból po podaniu <i>i.m.</i> , rzadko wstrząs anafilaktyczny i zgon oraz reakcje nadwrażliwości, świąd, wysypka, przemijająca biegunka, hipokaliemia
Kwas foliowy	doustna	droga podania z wyboru, dobra tolerancja, dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, małe ryzyko przedawkowania	alergiczne odczyny skórne, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nudności, wymioty, zaburzenia snu, depresja lub pobudzenie

w trakcie chemioterapii pozwala ograniczyć konieczność przetaczania preparatów krwiopochodnych, choć wskazania do ich stosowania są ograniczone.

4. Suplementacja czynników krwiotwórczych powinna być wdrożona równocześnie z rozpoznaniem choroby podstawowej i trwać do chwili jej wyleczenia lub dłużej, z wyjątkiem rekombinowanych analogów i pochodnych erytropoetyny.
5. Prawidłowe żywienie oraz profilaktyka niedoborów pokarmowych pozostają nadrzędną formą zapobiegania niedokrwistości każdego typu, w tym niedokrwistości chorób przewlekłych.

Nadesłano: 03-08-2023

Adres do korespondencji: redakcja@gabinetprywatny.pl

Piśmiennictwo:

1. Kubiak T. Rola transferyny w przeciwdziałaniu stresowi oksydacyjnemu indukowanemu wolnym żelazem w organizmie i jej potencjalne związki z rozwojem nowotworów. *Kosmos Problemy Nauk Biologicznych* 2013;62(4):501-503.
2. Yun-Jung B, Jee-Young Y, Chung-Ja S, Hyun-Sook K, Mi-Kyung S. Dietary intake and serum levels of iron in relation to oxidative stress in breast cancer patient. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2009;45:355-360.
3. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352(10):1011-1023.
4. Tas F, Eralp Y, Basaran M, Sakar B, et al. Anemia in oncology practice: relation to diseases and their therapies. *Am. J. Clin. Oncol.* 2002;25:371-379.
5. Grogan M, Thomas GM, Melamed I, et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999;86:1528-1536.
6. Caro JJ, Salas M, Ward A, et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001;91:2214-2221.
7. Lee WR, Berkey B, Marcial V, et al. Anemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: a secondary analysis of RTOG 85-27. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998;42:1069-1075.
8. Bergamaschi G, Vilani L. Serum hepcidin: a novel diagnostic tool in disorders of iron metabolism. *Haematologica* 2009;94(12):1631-1633.
9. Sheikh N, Dudas J, Ramadori G. Changes of gene expression of iron regulatory proteins during turpentine oil-induced acute-phase response in the rat. *Lab. Invest* 2007;87(7):713-725.
10. Filipczyk L, Król P, Wystrychowski A. Hepcidin – a hepatic hormone that controls iron homeostasis. *Forum Nefrologiczne* 2010;3(4):233-242.
11. Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res* 1998;18(8):555-559.
12. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood* 2010;116(23):4754-4761.
13. Lai SY, Grandis JR. Understanding the presence and function of erythropoietin receptors on cancer cells. *J. Clin. Oncol* 2006;24:4675-4676.
14. Acs G, Acs P, Beckwith SM, et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer. *Cancer Res.* 2001;61:3561-3565.
15. Yasuda Y, Fujita Y, Masuda S, et al. Erythropoietin is involved in growth and angiogenesis in malignant tumours of female reproductive organs. *Carcinogenesis* 2002;23:1797-1805.
16. Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, et al. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV) – infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood* 1998;91(1):301-308.
17. van Eijk LT, Kroot JJ, Tromp M, et al. Inflammation – induced hepcidin-25 is associated with the development of anemia in septic patients: an observational study. *Crit Care* 2011;15(1):R9.
18. de Mast Q, Syafruddin D, Keijmel S, et al. Increased serum hepcidin and alterations in blood iron parameters associated with asymptomatic *P. falciparum* and *P. vivax* malaria. *Haematologica* 2010;95(7):1068-1074.
19. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systemic review of the literature. *J Med* 2004;116 (suppl. 7A):445-495.
20. Muller HM, Horina JH, Kniepeiss D, et al. Characteristics and clinical relevance of chronic anemia in adult heart transplant recipients. *Clin Transplant* 2001;15(5):343-348.
21. Cullis JO, Haemato Br J. Diagnosis and management of anemia of chronic disease: current status. 2011;154(3):289-300.
22. Davis SL, Littlewood TJ. The investigation and treatment of secondary anaemia. *Blood Rev* 2012;26(2):65-71.
23. Winczura P, Jassem J. Rekombinowana ludzka erytropoetyna w leczeniu niedokrwistości u chorych na nowotwory: nadzieje i zagrożenia. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2007;3(4):198-204.
24. Utilization Patterns of IV Iron and Erythropoiesis Stimulating Agents in Anemic Chronic Kidney Disease Patients: a multihospital study. *Anaemia* 2012: Article ID: 248430.
25. Styszyński A. Niedokrwistość stanu zapalnego u osób starszych. Część II. Udział chorób uwarunkowanych wiekiem, możliwości diagnostyczne i terapeutyczne. *Geriatrics* 2013;7:1-8.
26. Skolmowska D, Głabka D. Effectiveness of Dietary Intervention with Iron and Vitamin C Administered Separately in Improving Iron Status in Young Women. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(19):11877.
27. Hashizume M, Uchiyama Y, Horai N, et al. Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, improved anemia in monkey arthritis by suppressing IL-6-induced hepcidin production. *RheumatolInt* 2010;30(7):917-923.
28. Hashimoto M, Fujii T, Hamaguchi M. Increase of hemoglobin levels by anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) in rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2014;9(5):e98202.
29. Sasu BJ, Cooke KS, Arvedson TL, et al. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anaemia. *Blood* 2010;115(17):3616-3624.
30. Zaritsky J, Young B, Gales B, et al. Reduction of serum hepcidin by hemodialysis in pediatric and adult patients. *Clin J Am SocNephrol* 2010;5(6):1010-1014.
31. Egrie JC, Strickland TW, Lane J, et al. Characterization and biological effects of recombinant human erythropoietin. *Immunobiology* 1986;172:213-224.
32. Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of darbepoetin alfa. *Oncology* 2002;16:13-22.
33. Maccio A, Madeddu C, et al. Management of anemia of inflammation in the elderly. *Anemia* 2012;2012:563251.
34. Plata-Nazar K, Leszkowicz J. Niedobór żelaza u dziecka a jego rozwój. *Forum PediatrII Praktycznej.* 2023;50(2):24-28.
35. Martinez Frances A, Martinez-Bujanda L. Efficacy and tolerability of oral iron protein succinylate: a systematic review of three decades of research. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(4):613-623. doi: 10.1080/03007995.2020.1716702.
36. Norman RC, Campbell BB. Hasinoff. Iron supplements: a common cause of drug interactions. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1991;31:251-255.
37. Charytan C., Quinibi WY, Bailie GR. Comparison of intravenous iron sucrose to oral iron in the treatment of anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephron. Clin. Pract.* 2005;100(3):55-62.
38. Quinibi WY, Martinez C, Smith M, et al. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011;26(5):1599-1607.
39. Macdougall IC. Iron supplementation in nephrology and oncology: what do we have in common? *Oncologist.* 2011;16 (supl. 3):25-34.
40. Kapka-Skrzypczak L, Niedźwiecka J, Skrzypczak M, Wojtyła A. Folic acid – effects of deficiency and justification for supplementation. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu* 2012;(18)1:65-69.
41. Smith D. Folic acid fortification: the good, the bad, and the puzzle of vitamin B12. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(1):3-5.
42. Kośmider A, Czaczek K. Witamina B12 – budowa, biosynteza, funkcje i metody oznaczania. *Zywność. Nauka. Technologia. Jakość* 2010;5(72):17-32.