

Léčba anemií (I. část)

doc. MUDr. Radana Neuwirtová, CSc.

Článek podává základní informace o dvou u nás nejčastějších skupinách anemií, a to jednak o anemiích z nedostatku železa, jednak z nedostatku vitamínu B12 a kyseliny listové.

Stručně jsou uvedeny příčiny deficitu železa, vitamínu B12 a kyseliny listové a způsob jejich terapie.

Klíčová slova: nedostatek Fe, nedostatek B12, nedostatek kyseliny listové, sideropenická anemie, perniciosní anemie.

ÚVOD

Anemii (chudokrevnost) definujeme jako snížené množství cirkulujícího hemoglobinu. Nepoužíváme definice sníženého počtu erytrocytů, protože např. u anemie z nedostatku železa může být počet erytrocytů ještě normální, ale krvinky jsou malé a chudé barvivem, takže hemoglobin je snížený. Pro jednoduché zapamatování dolní hranice normy: množství **hemoglobinu** je u dětí do šesti let 110 g Hb/l, u dětí do čtrnácti let 120 g Hb/l, u žen považujeme 120 g Hb/l a u mužů 130 g Hb/l za dolní hranici normy. Cenným parametrem červeného krevního obrazu je **střední objem erytrocytů** (MCV = mean cell volume), který dovoluje první diferenciální diagnózu mezi mikrocytární, normocytární a makrocytární anemií. Počet **retikulocytů** pak umožní pomýšlet na hemolytickou nebo naopak na aregenerační anemii. Anemie zásadně může vzniknout ze ztrát červených krvinek nebo z nedostatečné tvorby erytrocytů (tabulka 1). Podle příčiny může anemie patřit do čistě hematologických syndromů nebo anemie provází poruchy jiných orgánů. Tyto sekundární anemie jsou vlastně nejčastější a vesměs je nazýváme anemiemi chronických chorob (ACD = anemie of chronic diseases).

PŘEHLED LÉKŮ A TERAPEUTICKÝCH POSTUPŮ POUŽÍVANÝCH V LÉČBĚ ANEMIÍ

Transfúze je indikována jednak u akutně vzniklých těžkých poklesů cirkulující červené

masy, jednak u anemií, pro které nemáme účinné léky. Nejčastěji používané léky k terapii anemií jsou preparáty **železa, vitamínu B12 a kyseliny listové**. Ze skupiny vitamínů B je u tzv. sideroblastické anemie v malém procentu účinný **pyridoxin**. **Kortikosteroidy** samotné nebo jako imunosupresiva v kombinaci s cytostatiky a vlastními imunosupresivy (cyklosporin a jiné, vzácně antithymocytární globulin) jsou indikovány u anemií autoimunního původu při hemolýze nebo při útlumových poruchách krvetvorby. U některých z těchto typů anemií někdy přistupujeme ke **splenektomii**, v současnosti výjimečně doporučujeme anabolika. U život ohrožující aplastické anemie se provádí **transplantace kmenových buněk** nejlépe od kompatibilního sourozence nebo nepříbuzného dárce. Transplantace kmenových buněk je také indikována u určité skupiny anemií při myelodysplastickém syndromu. Do terapie tohoto syndromu, ale nejčastěji u anemií typu ACD, zavádíme humánní rekombinantní **erythropoetin**. Některé nedávno vyvinuté nové léky a léčebné postupy, např. tak zvaná cílená terapie, jsou vesměs teprve ve třetí fázi zkoušení léků. Pokud už jsou v distribuci, může je aplikovat jen několik velkých hematologických center.

ANEMIE Z NEDOSTATKU ŽELEZA

Pro lékaře je zjištění, že jde o anemii z nedostatku železa (sideropenická nebo feriprvní anemie), imperativem vyšetřit příčinu nedostatku a teprve pak podle potřeby substituovat

železo. Kdy může dojít ke vzniku anemie z nedostatku železa?

- 1) Dieta s nízkým obsahem železa** u nás výjimečně, a to zejména u přísných vegetariánů a veganů.
- 2) Nedostatečně pokrytá fyziologická potřeba zvýšeného přísunu železa:** u předčasně narozených dětí, u dětí dlouhodobě pouze kojených nebo při častých infekcích. Dále u mladistvých při rychlém růstu, a to jak u chlapců tak i u děvčat, u kterých přistupují ještě navíc menstruační ztráty (v 19. století častá tzv. blednička – chloróza). Konečně v těhotenství, kdy je potřeba minimálně 750 mg Fe pro plod a matku.
- 3) Ztráty krve:** k anemii ze ztrát dochází při krvácení: z genitálního traktu u žen, z gastrointestinálního traktu při různých organických onemocněních nebo při okultních ztrátách krve po užívání kyseliny acetylosalicylové a nesteroidních antireumatik. Ostatní příčiny sideropenické anemie z krvácení jsou méně časté a vedou k anemii při dlouhodobých ztrátách.
- 4) Malabsorpce železa** přichází po resekci žaludku, při celiakii (tzv. domácí spruce), při chorobách tenkého střeva (např. Crohnova choroba).

Z laboratorních známek nedostatku železa je nejdůležitější hladina feritinu (méně než 15 µg/l prezentuje vyčerpání zásobního železa). Řada dalších vyšetření pak deficit železa pouze upřesňuje, ale tato vyšetření jsou důležitá ve výjimečných případech, kdy může být hladina feritinu jako reaktantu akutní fáze zvýšená.

Diferenciální diagnóza anemie z nedostatku železa přichází nejčastěji anemie chronických chorob a jiné mikrocytární anemie, v našich zeměpisných šířkách vzácné, jako je středomořská anemie (u nás thalassemia minor) nebo vrozená sideroblastická anemie. U obou těchto vrozených anemií je v organizmu naopak vyšší obsah železa.

Terapie preparáty železa

Sideropenickou anemii můžeme léčit perorálními nebo injekčními přípravky železa. **Injekční přípravky** jsou však indikovány pouze při malabsorpci železa, nesnášenlivosti perorálních přípravků nebo tehdy, kdy tablety železa zhoršují potíže nemocného, jako je tomu u Crohnovy choroby nebo ulcerosní kolitidy.

Tabulka 1. Základní dělení anemií

Anemie ze ztrát	krvácení
	hemolýza
Anemie z nedostatečné tvorby erytrocytů	porucha kmenové hemopoetické buňky
	nedostatek stavebních kamenů

Tabulka 2. Některá základní fyziologická data vitamínu B12 a kyseliny listové

	Vitamin B12	Foláty
Výskyt v potravě	živočišná strava	rostlinná i živočišná strava
Denní přísun z potravy	7–30 µg	200–250 µg
Resorpce	v ileu	v duodenu a jejunu
Podmínky resorpce	spojení s Castlovým vnitřním faktorem	konverze na methyltetrahydrofolát
Transportní forma	vazba na transkobalamin II	slabá vazba na albumin
Přirozená forma v buňkách	methylkobalamin, deoxyadenosylkobalamin	tetrahydrofolát (polyglutamat)
Funkce – syntéza thymidinu pro DNA	přenos methylové skupiny	přenos jednoválcových skupin (formyl-, methyl- apod.)

V převážné většině případů tedy vystačíme s **perorálními přípravky železa**. U každého preparátu je třeba znát vlastní obsah železa. Stačí podávat 100 mg dvojmocného železa denně, u pokročilých sideropenií dočasně max. 200 mg. Zvyšování dávky železa už nezvýší množství vstřebaného železa, ale zvýší nepříznivé vedlejší účinky. Největší utilizace železa z tablet je tehdy, jestli je pacient užívá na lačno. Naštěstí je léků s Fe k dispozici celá řada, takže při velmi časté intoleranci železa můžeme vyzkoušet jiné typy přípravků. V perorálních přípravcích jde o dvojmocné železo vázané buď na sulfát, fumarát, chlorát, glukonát nebo sukcinát. Zajímavé je, že se farmaceutický průmysl vrací k nejstarší, ale technicky nejjednodušší formě – ferosulfátu. Kdysi se doporučovalo podávat s tabletami železa i kyselinu solnou, která však pro resorpci dvojmocného železa není nutná. Úspěch léčby monitorujeme opakovaným vyšetřováním zásobního železa tedy feritinu a krevního obrazu. Platí zásada, že po dosažení normálního krevního obrazu je třeba pokračovat v podávání železa tak dlouho, pokud není doplněno dostatečné množství zásobního železa. Nejčastěji se setkáváme se sideropenickou anémií u žen, které mají zvýšené menstruační ztráty krve, a tam pak musíme podávat železo vlastně až do klimakteria. Nemocní užívající železo mívají gastrointestinální potíže (zácpu nebo průjem), tlak v žaludku a železitou chuť v ústech. Doporučíme v tom případě brát železo po jídle nebo vyzkoušet jiný preparát. Náš Ferronat retard je spolehlivý, ale s dosti častou intolerancí. Nejlépe se snáší např. Aktiferin, dobrou toleranci má Sorbifer durules, Pardyferon a Maltofer. Nepomůže-li výměna preparátu, nezbyvá než přejít na injekční formu železa.

V dietě nemocnému se sideropenií radíme jíst dostatek masa a zeleniny; dobře vstřebatelné železo je obsaženo v játrech, naopak špatně se resorbuje železo z některých druhů

zeleniny s vysokým obsahem fytové kyseliny, jako je např. špenát. Resorpci železa snižují fosfáty ve žlutku nebo tanin v čaji, dále některé léky jako tetracyklin, ofloxacin, uhličitán vápenatý a hydroxyd hliníkový.

ANEMIE Z NEDOSTATKU VITAMINU B12

A KYSELINY LISTOVÉ

Obě látky jsou řazeny do skupiny vitaminů B. Vitamin B12 a kyselina listová jsou nutné k tvorbě thymidinu – báze, která je součástí desoxyribonukleové kyseliny. Oba metabolity jsou potřebné k výstavbě jaderné hmoty všech buněk. Na vitaminu B12 jsou nejvíce závislé erytrocyty, buňky nervové tkáně. Kyselina listová může zastoupit vitamin B12 v tvorbě červených krvinek, ale nikoli v jeho účasti v metabolismu nervové tkáně. Některá základní data, týkající se vitamínu B12 a kyseliny listové, jsou uvedena v tabulce 2.

Nedostatek vitamínu B12 a kyseliny listové je prokazován snížením jejich hladiny v séru a megaloblastovou přestavbou hemopoézy v aspirátu kostní dřeně.

K nedostatku vitamínu B12 dochází

- 1) při **malnutrici** u veganů,
- 2) při **malabsorpci v oblasti žaludku** a to nejčastěji u perniciozní (zhoubné) anémie, parciálně u autoimunní tyreoiditidy, po resekci žaludku, vzácně u infekce *Helicobacterem pylori*. Perniciózní anémie je vlastně autoimunní choroba s tvorbou protilátek proti buňkám výstelky žaludeční sliznice, vzácně přímo proti Castlovu vnitřnímu činiteli. Buňky žaludeční sliznice a buňky štítné žlázy mají příbuznou antigenní skladbu, proto u hypothyreosy autoimunního původu může vzniknout

i malabsorpce vitamínu B12. Zcela vzácně je popisován u dětí vrozený defekt vnitřního Castlova faktoru,

- 3) méně častá je **malabsorpce v oblasti tenkého střeva**, nicméně v diferenciální diagnóze je nutno na ni pomyslet. Je to u Crohnovy choroby, celiakální sprue, resekce tenkého střeva, při dlouhotrvajících průjemech při chronické pankreatitidě a divertikulitidě,
- 4) některé vzácné příčiny: tzv. **konsumpční nedostatek vitamínu B12** při enormně aktivované červené krvetvorbě při těžkých hemolytických anemiích; dále vzácně při účinku N_2O .

Příčiny a stavy spojené s nedostatkem listové kyseliny

- 1) **malnutrice** při hladovění, speciálních dietách, u dětí krmených kozím mlékem a ve vysokém věku,
- 2) **malabsorpce** při chronických průjemech různého původu (např. při celiakální a tropické sprue, při chronické pankreatitidě, při chorobách tenkého střeva,
- 3) **konsumpční deficit** nedostatečně kompenzovaný, může se objevit v některých životních fázích (u nedonošenců, v pubertě a v těhotenství) nebo u některých chorob, jako je zvýšený rozpad a produkce erytrocytů (hemolytická anémie, extramedulární hemopoéza), při zhoubném bujení, při některých infekcích (TBC, malárie), při zvýšeném metabolismu kostí u morbus Paget, u hyperfunkce štítné žlázy, při chronických hemodialýzách,
- 4) **porucha jaterní fixace** (jaterní choroby) a **poruchy metabolismu** kyseliny listové (urémie, alkoholismus),
- 5) **vliv léků**: hydantoináty, barbituráty, methotrexát, pyrimetamin, trimetoprim, trianteren, sulfasalazin, některá antibiotika, ataraktika, kontraceptiva.

Terapie vitamínem B12

Terapie vitamínem B12 patří k velkým vítězstvím v medicíně, neboť dříve anémie z nedostatku vitamínu B12 byla zvaná zhoubná, protože do několika měsíců až dvou let bez výjimky končila smrtí. Dnes pacienti s diagnózou perniciozní anémie léčení vitamínem B12 se naopak podle statistik dožívají vyššího věku. Léková forma **vitamínu B12 je cyanocobalamin** k intramuskulárnímu podávání. Vystačíme



s podáváním B12 v množství 300 µg a to z počátku denně, po dvou až třech týdnech se frekvence injekcí snižuje. Po normalizaci krevního obrazu je podávání vitamínu B12 individuální, a to jednou za dva až čtyři týdny jednu ampulku i. m., a to u perniciozní anémie nebo resekce žaludku do konce života. Výjimečně někteří hematologové doporučují užívat obsah ampule s vitamínem B12 per os za předpokladu, že malé množství vitamínu se přece jen vstřebá. Domnívám se však, že spolehlivější je injekční aplikace v uvedených intervalech.

V terapii anemií z nedostatku vitamínu B12 se už neužívají injekce s jaterním extraktem, ale ani preparáty vnitřního činitele, protože docházelo k intoleranci cizorodé bílkoviny (nejčastěji extrakt ze žaludeční sliznice prasat). Dále byla tato terapie málo účinná, jestliže byly u pacienta přítomny autoprotilátky proti vnitřnímu činiteli. V žádném případě nestačí místo injekcí B12 užívat vitaminové komplexy v tabletách.

Přestože perniciozní anémie je autoimunní choroba, imunosupresivní terapie nemá smysl, neboť zásoba vitamínu B12 v játrech stačí na dva až tři roky a v této době stačily autoprotilátky zničit parietální buňky žaludeční sliznice, takže s imunosupresivní terapií už bychom přišli pozdě.

Terapie kyselinou listovou: účinná forma přirozená i léková perorální či parenterální má v zásadě podobu tetrahydrofolátu. V terapii používáme **tablety Acidum folicum** po 10 mg. Pohodlnost a relativní bezpečnost terapie kyselinou listovou svádí k časté indikaci této léčby a ke zbytečně vysokým dávkám. Určitá opatrnost v podávání kyseliny listové i vitamínu B12 je na místě u anemií provázejících maligní choroby.

Příčiny a míra nedostatku kyseliny listové mohou být různé. Je proto výhodné monitorovat její hladinu v seru a dle toho určovat dávkování. **Injekční forma kyseliny listové** zvané calcium folinát, citrovorum faktor, nejčastěji leukovorin, což je generický i firemní název. Používá se buď v těžkých stavech spojených s nedostatkem kyseliny listové (těžká malabsorpce) nebo při nemožnosti podávat vitamin per os. Nejčastější indikací leukovorinu je dnes terapie vysokodávkovaných cytostatikem me-

thotrecát (např. „*rescue therapy*“ při osteosarkomu). Methotrexát je antimetabolit kyseliny listové, který blokuje enzym dihydrofolátreduktázu. Ze stejné indikace se podává leukovorin při chemoterapii kolorektálních karcinomů, léčených antimetabitem fluorouracilem.

Pacientům léčeným foláty radíme pestrou smíšenou dietu, neboť tyto látky se vyskytují v mnoha složkách jak živočišné tak rostlinné stravy.

V druhé části článku o léčbě anemií budou probrány tři skupiny dalších anemií, a to hemolytické anémie, při útlumu krvetvorby a při myelodysplastickém syndromu.

doc. MUDr. Radana Neuwirtová, CSc.
Všeobecná fakultní nemocnice – 1. interní klinika
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
e-mail: neuwirtova.radana@vf.n.cz

Literatura

1. Friedmann B. Hematologie v praxi, nakl. Galén, 1994, str. 17–47.
2. Hoffbrand AV, Lewis SM, Tuddenham EGD. Postgraduate Haematology. 4th Edition, Reed Educational and Professional Publishing Ltd., 1999, str. 23–47.
3. Marek J. a kolektiv. Farmakoterapie vnitřních nemocí. 3. zcela přepracované a doplněné vydání. Grada Publishing a.s., 2005, str. 237–247.