Kardio-renalni anemija sindrom: etiopatogeneza, klinički značaj i lečenje

Cardio-renal anemia syndrome: etiopathogenesis, clinical significance and treatment

Saša Jačović¹, Dejan Petrović², Aleksandra Nikolić³,
Vladimir Miloradović⁴, Mileta Poskurica²

1. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd
2. Centar za urologiju i nefrologiju, Klinika za urologiju i nefrologiju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac
3. Klinika za internu medicinu, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac
4. Klinika za kardiologiju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

PRIMLJEN 02.11.2012.
PRIHVACEN 23.05.2013.

APSTRAKT

Kardio-renalni anemija sindrom čine anemija, zastojna srčana slabost i hronična bolest bubrega. Rad je imao za cilj da analizira faktore rizika, patogenetske mehanizme razvoja kardio-renalnog anemija sindroma i da ukaže na klinički značaj njegovog ranog otkrivanja i pravovremenog lečenja. Analizirani su stručni radovi i kliničke studije koje se bave etiopatogenezom, dijagnostikom i lečenjem kardio-renalnog anemija sindroma. Anemija se definiše kao nivo hemoglobina manji od 130 g/L kod muškaraca i manji od 120 g/L kod žena. Epidemiološki podaci pokazuju da 30-40% bolesnika ima zastojnu srčanu slabost, anemiju i hroničnu bolest bubrega. Glavni uzroci za nastanak anemije kod bolesnika koji boluju od hronične srčane slabosti su nedostatak gvožđa, smanjeno stvaranje eritropoetina i rezistencija na dejstvo eritropoetina. Anemija je značajan faktor rizika za razvoj srčane slabosti i progresiju hronične bolesti bubrega. Kod bolesnika kod kojih postoji nedostatak gvožđa (TSAT < 20%, feritin < 100 ng/mL) primenjuje se gvožđe i.v. u dozi od 200 mg nedeljno, u toku pet nedelja, sa ciljem da se postigne optimalni status gvožđa (TSAT = 20-50%, feritin = 100-500 ng/mL). Kada se postigne optimalni status gvožđa primenjuje se eritropoetin. Ciljni nivo hemoglobina kod bolesnika koji boluju od kardio-renalnog anemija sindroma treba da bude od 100-120 g/L. Rano otkrivanje anemije i pravovremena primena odgovarajućeg lečenja usporavaju napredovanje srčane i bubrežne slabosti, smanjuju stopu morbiditeta i mortaliteta i popravljaju kvalitet života bolesnika sa kardio-renalnim anemija sindromom.

Ključne reči: anemija, zbog deficita gvoždja; srčana slabost; bubrežna slabost, hronična.

Sasa Jacovic¹, Dejan Petrovic², Aleksandra Nikolic³,
Vladimir Miloradovic⁴, Mileta Poskurica²

1. Medicines and Medical Device Agency of Serbia, Belgrade, Serbia
2. Center for Urology and Nephrology, Clinic for Urology and Nephrology, Clinical Centre „Kragujevac“, Kragujevac, Serbia
3. Clinic for Internal Medicine, Clinical Centre „Kragujevac“, Kragujevac, Serbia
4. Clinic for Cardiology, Clinical Centre „Kragujevac“, Kragujevac, Serbia

RECEIVED 02.11.2012.
ACCEPTED 23.05.2013.

ABSTRACT

Cardiorenal anemia syndrome consists of anemia, heart disease and chronic kidney weakness. The goal of this work is to analyze the risk factors, pathogenesis mechanisms of the development of the cardiorenal anemia syndrome and to stress the clinical importance of its early detection and timely treatment. Works written by experts have been analyzed, as well as clinical studies conducted on the subjects of etiopathogenesis, diagnostics and treatment of the cardiorenal anemia syndrome. Results. Anemia is defined as a level of hemoglobin lower than 130 g/L with males and lower than 120 g/L with females. Epidemiological data suggest that 30-40% of the patients have heart disease anemia and the chronic kidney disease. The main causes for the development of anemia with patients suffering from chronic heart (cardiovascular) disease are the insufficiency of iron, reduced erythropoietin production and a resistance to the erythropoietin effects. Anemia is important risk factors for the development of heart weakness and the development of the chronic kidney disease. With patients with iron insufficiency (TSAT < 20%, ferritin < 100 ng/mL), iron is applied in doses of 200 mg per week for a duration of five weeks, with the goal being to achieve the optimal status of iron (TSAT = 20-50%, ferritin = 100-500 ng/mL). After the optimal status had been reached, erythropoietin is applied. The target hemoglobin level with cardiorenal anemia syndrome patients is between 100 and 120 g/L. Early detection of anemia and timely application of adequate treatments slow down the progress of heart and kidney weakness, reduce the morbidity and mortality rates and improve the quality of life of patiental anemia syndrome.

Key words: anemia, iron-deficiency; heart failure; kidney failure, chronic.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr Saša Jačović, Čegarska 1/14, 34000 Kragujevac, Tel. 034368689, E-mail: sjacovic@sbb.rs
Sasa Jacovic, MD, Čegarska 1/14, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone +38134368689, E-mail: sjacovic@sbb.rs

UVOD

Kardio-renalni anemija sindrom je klinički sindrom, koji se sastoji iz tri klinička stanja (anemija, zastojna srčana slabost, hronična bolest bubrega), gde svako kliničko stanje može da dovede do razvoja i napredovanja preostala druga dva.^{1,2} Anemija je nezavisan faktor rizika za napredovanje srčane slabosti i hronične bolesti bubrega, a rezultati meta-analize kliničkih studija pokazuju da je anemija i nezavisan faktor rizika za nepovoljan ishod bolesnika koji boluju od srčane slabosti.³ Rano otkrivanje anemije i pravovremena primena odgovarajućeg lečenja usporavaju napredovanje srčane i bubrežne slabosti, smanjuju stopu morbiditeta i mortaliteta i popravljaju kvalitet života bolesnika sa kardio-renalnim sindromom.¹⁻³

Definicija i etiopatogeneza anemije u kardio-renalnom sindromu

Kod bolesnika koji boluju od hronične slabosti srca anemija se definiše kao nivo hemoglobina manji od 130 g/L kod muškaraca i manji od 120 g/L kod žena (kriterijumi svetske zdravstvene organizacije-WHO).^{3,4} Prevalencija anemije u hroničnoj srčanoj slabosti iznosi 30%, oko 50% bolesnika ima i hroničnu bolest bubrega (JGF < 60 ml/min/1,73m²), 30% ima težak poremećaj funkcije bubrega (JGF < 30 ml/min/1,73m²), a 30-40% bolesnika ima anemiju, srčanu slabost i hroničnu bolest bubrega.⁵ Rezultati kliničkih ispitivanja pokazuju da je poremećaj funkcije bubrega snažniji predviđač nepovoljnog ishoda bolesnika koji boluju od srčane slabosti, u odnosu na ejakcionu frakciju ili NYHA funkcionalnu klasu.⁵

Uzroci nastanka anemije kod bolesnika koji boluju od hronične srčane slabosti se mogu podeliti u tri grupe: nedostatak gvožđa, smanjeno stvaranje eritropoetina, rezistencija na dejstvo eritropoetina.³⁻⁶ Nedostatak gvožđa je prisutan u 20% bolesnika koji boluju od srčane slabosti, a glavni uzroci za njegov nastanak su: smanjena reapsorpcija gvožđa zbog otoka sluznice gastrointestinalnog trakta, povećan gubitak gvožđa zbog okultnog gastrointestinalnog krvarenja (posledica uzimanja antiagregacione i antikoagulantne terapije), smanjeno oslobađanje gvožđa iz depoa u organizmu zbog mikroinflamacije (medijatori zapaljenja) i povećanog stvaranja hepcidina u jetri. Hepcidin smanjuje feroportin u enterocitima creva (smanjena reapsorpcija gvožđa) i oslobađanje gvožđa iz depoa gvožđa u organizmu (ćelije jetre, makrofagi).³⁻⁶ Stvaranje endogenog eritropoetina (glikoprotein molekulske mase 34 kDa) je smanjeno zbog hronične bolesti bubrega (JGF < 60 ml/min/1,73m²), ali i zbog dejstva medijatora za-

paljenja (interleukin-6 i tumor nekrotizirajući faktor alfa).³⁻⁶ Smanjeno dejstvo eritropoetina na eritrocitnu lozu u kostnoj srži (proliferacija i diferencijacija ćelija prekursora eritrocitne loze), u hroničnoj slabosti srca, nastaje zbog statusa mikroinflamacije (dejstvo medijatora zapaljenja) i upotrebe pojedinih lekova (blokatori konvertaze angiotenzina I, blokatori receptora za angiotenzin II).³⁻⁶ U dodatne faktore za razvoj anemije u hroničnoj slabosti srca spadaju: hemodilucija zbog viška tečnosti, smanjena apsorpcija folne kiseline i vitamina B12.³⁻⁶

Uticaj anemije na razvoj i progresiju srčane slabosti

Anemija je značajan uzrok hipertrofije leve komore.⁷ Ishemija i zbog nje neadekvatna oksigenacija tkiva aktiviraju hemodinamske i nehemodinamske adaptacione mehanizme. Ne-hemodinamska adaptacija uključuje povećano endogeno stvaranje eritropoetina i povećanje koncentracije 2,3-difosfoglicerata u eritrocitima. Hemodinamski mehanizmi adaptacije se uključuju kada je koncentracija hemoglobina manja od 100 g/L, a posledica njihove aktivacije je opterećenje leve komore volumenom.⁷ Opterećenje leve komore volumenom (povećan dijasoltni stres zida leve komore) dovodi do postavljanja novih sarkomera u nizu i povećanja unutrašnjeg dijametra leve komore. Proces dilatacije leve komore povećava sistolni stres zida leve komore, a on podstiče paralelno postavljanje novih sarkomera, pri čemu zid leve komore zadebljava i razvija se ekscentrična hipertrofija leve komore.^{7,8} Zbog hipertrofije leve komore povećava se put koji kiseonik-O₂ treba da pređe od krvnog suda do miocita, što pogoduje razvoju ishemije miokarda i srčane slabosti.^{7,8}

Uticaj anemije na progresiju hronične bolesti bubrega

Anemija je faktor rizika za progresiju hronične bolesti bubrega.^{9, 10} Preko hipoksije i oksidativnog stresa ona dovodi do ožiljavanja tubulointersticijskog matriksa.^{9, 10} Hipoksija i oksidativni stres stimulišu fibroblaste intersticijskog matriksa da pojačano stvaraju proteine vanćelijskog matriksa, a hipoksija smanjuje stvaranje metaloproteinaza (enzimi koji razgrađuju proteine vanćelijskog matriksa) i povećava ispoljavanje blokatora metaloproteinaza, TIMP-1. Povećano stvaranje i nakupljanje proteina vanćelijskog matriksa u intersticijumu bubrega i smanjeno stvaranje metaloproteinaza, imaju za posledicu ožiljavanje tubulointersticijskog matriksa. Ožiljavanje tubulointersticijskog matriksa, progresivni gubitak intersticijskih kapilara, umetanje vanćelijskog matriksa između peritubulskih kapilara i

tubula, dovodi do dodatne ishemije, razaranja tubula (oštećenje ćelija tubula), smanjenja broja nefrona i progresivnog opadanja jačine glomerulske filtracije.^{9, 10}

Parametri za procenu anemije u hroničnoj slabosti srca

Osnovno ispitivanje anemije treba da obuhvati određivanje: koncentracije hemoglobina, indeksa eritrocita (MCV, MCH), apsolutnog broja retikulocita, merenje koncentracije feritina u serumu, određivanje zasićenja transferina gvožđem (TSAT) i određivanjem C-reaktivnog proteina u serumu. Potpunije ispitivanje treba da uključi i tetsove za utvrđivanje hemolize (haptoglobin, LDH, bilirubin, Coombs-ov test), elektroforezu hemoglobina, utvrđivanje okultnog gastrointestinalnog krvarenja, a u određenim slučajevima i pregled kostne srži.^{11, 12}

Lečenje kardio-renalnog anemija sindroma

Primena gvožđa

Metabolizam gvožđa

Ukupna količina gvožđa u organizmu iznosi 3000-5000 mg, dnevno se iz gastrointestinalnog trakta apsorbira 1-2 mg gvožđa, a ista tolika količina i dnevno izluči iz organizma. Najveći deo gvožđa je u hemoglobinu eritrocita (1800-2000 mg), mioglobina mišića sadrži približno 300 mg, a oko 600 mg je deponovano u retikuloendotelnom sistemu (jetra, makrofagi). Dnevno se 20-25 mg gvožđa transportuje do koštane srži i koristi za stvaranje novih eritrocita, a ista količina gvožđa se vraća makrofagima zbog razgradnje i fagocitoze starih eritrocita.¹³ Najaktivniji deo gvožđa nalazi se u plazmi, vezan je za transferin u količini od 3 mg i povezuje sve druge odeljke gvožđa u organizmu.¹³ Homeostaza gvožđa je najvećim delom regulisana apsorpcijom gvožđa u duodenumu i proksimalnom jejunumu. Postoje dva različita puta apsorpcije gvožđa: gvožđe vezano za hem i put apsorpcije gvožđa koje nije vezano za hem (nonhaem put).¹⁴ Gvožđe koje nije vezano za hem je u fero obliku (Fe³⁺), pod dejstvo ferrireductase, enzima u apikalnoj sluznici enetrocita, redukuje se u feri oblik (Fe²⁺).¹⁴ Redukovani, feri oblik gvožđa se apsorbira i unutar enterocita prenosi pomoću transportera za dvovalentne metale - DMT1 do ferroportina (transportni protein) na bazalnoj membrani enterocita i dospeva u cirkulaciju.¹⁴ Gvožđe koje se u ferioobliku apsorbira i dospeva u cirkulaciju, pod dejstvom hefestina na bazalnoj

membrani enterocita ili ceruloplazmina u plazmi/krv, pretvara se u fero oblik Fe(III) i u tom obliku vezuje za transferin, koji omogućava transport gvožđa do ostalih odeljka gvožđa u organizmu.¹⁴ U hroničnoj slabosti srca i bubrega, u miljeu citokina zbog mikroinflamacije, smanjuje se kapacitet transferina da veže gvožđe sa prosečnih 330 µg/dl na 220 µg/dl, usled čega se količina gvožđa vezanog za transferin sa 3 mg smanjuje na 2 mg.¹³ Transport gvožđa iz gastrointestinalnog trakta do plazme i njegov dalje kretanje regulisano je hepcidinom, endogenim peptidom koji se stvara u jetri.¹³ Citokini (interleukin-6) povećavaju stvaranje hepcidina u jetri, a on povećava aktivnost transportera DMT1 u makrofagima, blokira aktivnost ferroportina u ćelijama mukoze gastrointestinalnog trakta (enterocitima) i makrofagima, usled čega se olakšava skladištenje i smanjuje oslobađanje gvožđa u depoa (retikuloendotelnog sistema: jetra, makrofagi). Osovina hepcidin-ferroportin ima značajnu ulogu u regulaciji homeostaze vanćelijskog gvožđa.^{13, 14}

Procena statusa gvožđa

Bolesnicima kod kojih se dijagnostikuje nedostatak gvožđa, treba primeniti i.v. gvožđe u obliku iron sucrose (Venofer®) ili ferric carboxymaltose (Ferinject®), 200 mg nedeljno, u toku pet nedelja, sa ciljem da zasićenje transferina gvožđem bude >20% (20-50%), a koncentracija feritina u serumu > 100 µg/L (100-500 µg/L).¹¹⁻¹⁵ Intravenska primena gvožđa u ovoj dozi ne dovodi do neželjenog dejstva na funkciju bubrega. Nedostatak gvožđa može da dovede do reaktivne trombocitoze i povećanog rizika od tromboembolijskih događaja.¹⁴ Kada se postignu ciljane vrednosti, u fazi održavanja gvožđe se primenjuje i.v. u dozi od 200 mg mesečno u toku šest meseci, uz praćenje parametara za procenu statusa gvožđa na svake četiri nedelje.^{14, 15} Lečenje treba prekinuti ukoliko je koncentracija feritina > 800 µg/L ili ako je koncentracija feritina u serumu od 500-800 µg/L, a zasićenje transferina gvožđem veće od 50%.^{14, 15} Rezultati kliničkih studija: FERRIC-HF (European Effect Intravenous Heart Failure Trial) i FAIR-HF (Ferinject® Assessment in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure) pokazuju da lečenje intravenskim gvožđem popravlja kapacitet fizičke aktivnosti, NYHA funkcionalnu klasu srčane slabosti i kvalitet života bolesnika koji boluju od srčane slabosti.¹³⁻¹⁵

Neželjena dejstva gvožđa

Dva najvažnija neželjena dejstva primene gvožđa su reakcije preosetljivosti i višak gvožđa u organizmu. Iron sucrose i ferric carboxymaltose su preparati gvožđa novi-

je generacije, dobro se podnose, a reakcije preosteljivosti se veoma retko javljaju, gotovo da ih i nema.¹⁴ Nekontrolisana primena gvožđa može da dovede do sekundarnog viška gvožđa (hemosiderosis) u organizmu.^{16,17} Višak gvožđa dovodi do pojačanog nakupljanja gvožđa u različitim tkivima, uključujući miokard i tkivo endokrinog sistema. Usled nakupljanja gvožđa u kardiomiocitima razvija se kardiomiopatija (kardiomiopatija izazvana viškom gvožđa-IOC (iron overload cardiomyopathy)).^{16,17} Kardiomiopatija usled viška gvožđa se klinički ispoljava poremećajem dijasolne funkcije, srčanim aritmijama, a u kasnijem stadijumu i razvojem dilatativne kardiomiopatije i poremećajem sistolne funkcije. U diferencijalnoj dijagnozi poremećaja srčanog ritma kod bolesnika sa bubrežnom slabošću koji se leče gvoždjem neophodno je, pored drugih, posebno uzeti u obzir uzroke koji su česti u ovoj subpopulaciji bilo zbog osnovnog oboljenja¹⁸ bilo zbog pridruženih komorbiditeta i njihovih komplikacija.¹⁹ Višak gvožđa je potencijalno reverzibilan uzrok srčane slabosti, a lečenje se sastoji u primeni flebotomije, helatora gvožđa (deferaxamine, deferiprone, deferasirox), antioksidanasa i blokatora kalcijumskih kanala.^{16,17}

Primena eritropoetina

Eritropoetin je glikoprotein molekulske mase 34 kD, koji ima značajnu ulogu u pretvaranju ćelija BFU-E (burst-forming uniterythroid cells) u ćelije CFU-E (colony-forming units-erythroid), koje se diferenciraju u proeritroblaste.¹³ Eritropoetin treba primeniti kod bolesnika koji boluju od kardio-renalnog anemija sindroma (EF < 40%, JGF < 60 ml/min/1,73m²), kod kojih je nivo hemoglobina < 110 g/L, postignut optimalan status gvožđa u organizmu i isključeni drugi uzroci anemije.³⁻⁶ Primenuju se različite vrste eritropoetina, a željeni ciljni nivo hemoglobina treba da iznosi 100-120 g/L, tabela 1.³⁻⁶

Tabela 1. Vrste eritropoetina: doza i učestalost primene

Vrsta eritropoetina	Inicijalna doza	Učestalost doze održavanja
Epoetin- α	50 IU/kg, 3 x nedeljno	1-3 x nedeljno
Epoetin- β	20 IU, 3 x nedeljno	1-3 x nedeljno
Epoetin- δ	50 IU/kg, 2 x nedeljno	1-3 x nedeljno
Darbepoetin- α	0,45 μ g/kg, 1 x nedeljno 0,75 μ g/kg, 1 x 2 nedelje	1 x 2 nedelje/1 x mesečno
CERA*	0,6 μ g/kg, 1 x 2 nedelje	1 x mesečno

CERA - Continuous Erythropoietin Receptor Activator

* anemija u hroničnoj bolesti bubrega

Posle primene eritropoetina kontrolu hemoglobina treba uraditi svake druge nedelje, a na adekvatan odgovor na primenjenu terapiju ukazuje povećanje koncena-

tracije hemoglobina od 1,0 g/dl mesečno.^{11,12} U hroničnoj bolesti bubrega, rezultati dobro kontrolisanih kliničkih studija: CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insuficiency), NHCT (Normal Hematocrit Cardiac Trial), CREATE (Early Anemia Treatment with Epoetin Beta), TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp® Treatment) pokazuju da je ciljni nivo Hb veći od 130 g/L povezan sa većim rizikom od tromboembolijskih događaja (moždani udar) i smrti u odnosu na ciljni nivo manji od 120 g/L.^{13, 20-22} Stopa opšteg mortaliteta je za 20% veća u grupi bolesnika sa ciljnim nivoom hemoglobina većim od 13 g/dl.^{20, 21} Rezultati kliničke studije RED-HF (Reduction of Events With Darbepoetin Alfa in Heart Failure) treba da daju odgovor na pitanje rizika i korisnosti od ostvarivanja ciljnog nivoa hemoglobina od 13 g/dl, kod bolesnika koji boluju od hronične srčane slabosti.^{13, 20}

Klinička ispitivanja pokazuju da eritropoetin podiže nivo hemoglobina, povećava iskorišćavanje kiseonika od strane miokarda, popravlja ejekcionu frakciju leve komore, funkcionalnu klasu NYHA srčane slabosti i klirens endogenog kreatinina.⁴

Rezultati eksperimentalnih ispitivanja pokazuju da eritropoetin blokira apoptozu ćelija (programirana smrt ćelija) i stimuliše proces neoangiogeneze (stvaranje novih krvnih sudova).⁴ Eritropoetin povećava broj i popravlja pokretljivost progenitorskih endotelih ćelija u cirkulaciji (EPC - endothelial progenitor cells) i stimuliše ispoljavanje VEGF (vascular endothelial growth factor) u ishemijskom tkivu miokarda. VEGF je snažan stimulus za diferencijaciju EPC ćelija i njihovu ugradnju u sloj endotela zida krvnog suda.⁴ Eritropoetin ima značajnu ulogu u zaštiti miocita od oštećenja podstaknutog ishemijom i/ili reperfuzijom. Vezivanjem eritropoetina za receptor započinje kaskada brojnih unutarćelijskih signala, koji blokiraju apoptozu kardiomiocita (aktivira se JAK kinaza i ispoljavaju Bcl-2 i Bcl-X proteini, koji blokiraju apoptozu). Eritropoetin aktivira kinazu fosfoinozitida 3 i kinazu proteina B i blokira oslobađanje proteina koji podstiču apoptozu (citohroma C i kaspaza 3 iz membrane mitohondrija kardiomiocita). Smanjenje koncentracije ovih proteina (proteini „smrti ćelija“) u citoplazmi ćelija blokira njihovu apoptozu.⁴ Blokiranjem apoptoze kardiomiocita smanjuje se stvaranje ožiljnog tkiva u mikardu i usporava se napredovanje srčane slabosti.⁴ Podaci iz eksperimentalnih ispitivanja pokazuju da eritropoetin blokira oksidativni stres i apoptozu epitelnih ćelija proksimalnih tubula i sprečava oštećenje i ožiljavanje tubulointersticijuma.^{23, 24} Vezivanjem eritropoetina za receptor na površini epitelnih ćelija proksimalnih tubula, aktiviraju se Bcl-2 i Bcl-x proteini i blokira oslobađanje proteina caspase 9, a sve to za posledicu ima blokiranje apoptoze epitelnih ćelija

proksimalnih tubula, sprečavanje ožiljavanja tubulointersticijuma i opadanja funkcije bubrega.^{23, 24}

U kliničkoj praksi ciljni nivo hemoglobina koji treba ostvariti lečenjem anemije sa ESA terapijom, kod bolesnika koji boluju od srčane slabosti, treba da iznosi 10-12 g/dl (11-12 g/dl), a dobro kontrolisane randomizirane kliničke studije treba preciznije da definišu odnos korist/rizik od ostvarivanja ciljnog nivoa hemoglobina od 13-15 g/dl u ovoj populaciji bolesnika.⁴ Rezultati meta-analize kliničkih studija, koje su ispitivale korist i rizik primene ESA u lečenju anemije kod bolesnika koji boluju od srčane slabosti i imaju klirens endogenog kreatinina > 60 ml/min/1,73m², pokazuju da upotreba ESA značajno smanjuje broj hospitalizacija zbog hronične slabosti srca, popravlja podnošljivost fizičkog opterećenja, popravlja ejakcionu frakciju leve komore, smanjuje koncentraciju BNP-a u serumu, popravlja NYHA funkcionalnu klasu srčane slabosti, popravlja kvalitet života ovih bolesnika (izmeren MLHFQ skorom) i značajno ne povećava rizik od ozbiljnih neželjenih događaja (infarkt srca, tranzitorni ishemijski atak, infarkt mozga, tromboza vena).⁶ Rezultati dobro kontrolisanih kliničkih studija sa većim brojem bolesnika treba preciznije da definišu ciljnu vrednost hemoglobina, korist i rizik od primene ESA agenasa (ishod), kod bolesnika koji imaju srčanu slabost i anemiju.^{5, 6} Rezultati kliničke studije RED-HF (Reduction of Events With Darbepoetin Alfa in Heart Failure), koja je uključila bolesnike sa hemoglobinom od 9-12 g/dl, ejakcionom frakcijom ≤ 40% i NYHA klasom 2-4, treba da daju odgovor na pitanje koristi i rizika (da li lečenje anemije sa darbepoetinom kod bolesnika sa poremećajem sistolne funkcije leve komore smanjuje rizik od opšteg mortaliteta ili prijem na bolničko lečenje zbog pogoršanja srčane slabosti) od ostvarivanja ciljnog nivoa hemoglobina ≥ 13 g/dl (13-14,5 g/dl).¹³ Prvi rezultati kliničke studije RED-HF ukazuju da ne postoji veća učestalost neželjenih događaja u grupi bolesnika sa ciljnim nivoom od 13 g/dl (hipertenzija, venska tromboza, embolija pluća, infarkt miokarda, infarkt mozga).¹³

Neadekvatan odgovor na eritropoetin

Neodgovarajući odgovor na eritropoetin se definiše kao povećanje hemoglobina manje od 1,0 g/dl mesečno, ili kao nemogućnost da se postigne ciljni nivo hemoglobina od 110-120 g/L (hematokrit 33-36%), primenom eritropoetina s.c. u dozi od ≥ 300 IU/nedeljno, u toku 4-6 nedelja.²⁵ Nedostatak gvožđa u organizmu je najčešći uzrok neodgovarajućeg odgovora na eritropoetin. U ostale uzroke neadekvatnog odgovora na eritropoetin spadaju: nedostatak vitamina B12, folne kiseline, vitamina C i kar-

nitina, upotreba ACE inhibitora, sekundarni hiperparatireoidizam i prisustvo anti-EPO antitela.^{25, 26}

Neželjena dejstva eritropoetina

Dve najznačajnije komplikacije lečenja anemije eritropoetinom su hipertenzija i povećan rizik od tromboze i tromboembolijskih komplikacija.⁴ Najteža komplikacija primene eritropoetina je PRCA (pure red-cell aplasia). Karakteriše se prisustvom anti-EPO antitela i potpunim odsustvom prekursora crvenih krvnih ćelija u kostnoj srži, a klinički se ispoljava kao teška i progresivna anemija sa naglim početkom.^{26, 27} Odsustvo stvaranja crvenih krvnih ćelija odražava se veoma niskim brojem retikulocita (× 10.000/mm³), stepen opadanja koncentracije hemoglobina iznosi približno 0,1 g/dl dnevno (~ 1,0 g/dl/nedeljno), a za korigovanje veoma teške anemije potrebna je transfuzija crvenih krvnih ćelija, približno jedna jedinica krvi nedeljno.^{26, 27}

ZAKLJUČAK

Poznavanje mehanizama uticaja anemije na progresiju hronične bolesti bubrega i razvoj srčane slabosti, rano otkrivanje anemije i pravovremena primena odgovarajućeg lečenja imaju za cilj da spreče opadanje jačine glomerulске filtracije, dovedu do remisije i regresije bubrežne bolesti, spreče razvoj srčane slabosti i popravke kvalitet života bolesnika koji boluju od kardio-renalnog anemija sindroma. Dobro kontrolisane, prospektivne kliničke studije treba preciznije da utvrde ciljni nivo hemoglobina u populaciji bolesnika koji boluju od hronične srčane slabosti.

ZAHVALNOST

Autori zahvaljuju Ministarstvu za prosvetu i nauku Republike Srbije za projekat br. 175014 čija su sredstva korišćena kao jedan od izvora za finansijsku podršku istraživanja.

LITERATURA

1. Palazzuoli A, Antonelli G, Nuti R. Anemia in cardio-renal syndrome: clinical impact and pathophysiologic mechanism. *Heart Fail Rev* 2011; 16 : 603-7.
2. Petrović D, Jagić N, Miloradović V, Nikolić A, Stojimirović B. Cardiorenal syndrome - definition, classification and basic principles of therapy. *Ser J Exp Clin Res* 2010; 11: 67-71.
3. Van Veldhuisen DJ, Anker SD, Ponikowski P, Macdougall IC. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 485-93.
4. Timmer SAJ, De Boer K, Knaapen P, Götte MJW, van Rossum AC. The potential role of erythropoietin in chronic heart failure: from the correction of anemia to improved perfusion and reduced apoptosis? *J Cardiac Fail* 2009; 15: 353-61.
5. Kazory A, Ross EA. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 639-47.
6. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Correcting anemia in heart failure: the efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating agents. *J Cardiac Fail* 2010; 16: 649-58.
7. Levin A. Anaemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: a review of the current state of knowledge. *Kidney Int* 2002; 61(80): 35-8.
8. Stojimirović B, Petrović D, Obrenović R. Hipertrofija leve komore kod bolesnika na hemodijalizi: značaj anemije. *Med Pregl* 2007; 60 (2): 155-9.
9. Rossert JA, McClellan WM, Roger SD, et al. Contribution of anaemia to progression of renal disease: a debate. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(1): 60-6.
10. Stojimirović B, Petrović D. Klinički značaj kontrole faktora rizika u sprečavanju progresije hronične slabosti bubrega. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63(6): 585-91.
11. European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(5): 2-32.
12. National Kidney Foundation K/DOQI. Clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(1): 182-238.
13. Besarab A, Hörl WH, Silverberg DS. Iron metabolism, iron deficiency, thrombocytosis, and the cardiorenal anemia syndrome. *Oncologist* 2009; 14(1): 22-33.
14. Gonzales-Costello J, Comin-Colet J. Iron deficiency and anemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial. *Eur J Heart* 2010; 12: 1159-62.
15. Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G et al., for the FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436-48.
16. Gujja P, Rosing DR, Tripodi DJ, Shiyukuda Y. Iron overload cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1001-12.
17. Murphy CJ, Oudit GY. Iron-overload cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Card Fail* 2010; 16: 888-900.
18. Petrović D, Milovanović D, Nikolić A, Poskurica M, Miloradović V, Stojimirović B. Poremećaj srčanog ritma kod bolesnika na hemodijalizi - klinički značaj i lečenje. *PONS Med Čas* 2010; 7: 109-16.
19. Ninković V, Ninković S. Poremećaji QT intervala kod pacijenata sa autonomnom dijabetesnom neuropatijom. *Med Čas* 2012; 46: 24-9.
20. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010; 153: 23-33.
21. Lipšić E, van der Meer P, van Veldhuisen DJ. Erythropoiesis-Stimulating Agents and Heart Failure. *Cardiovasc Ther* 2011; 29: 52-9.
22. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY et al., for the TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019-32.
23. Rossert J, McClellan WM, Roger SD, Verbeelen DL. Epoetin treatment: what are the arguments to expect a beneficial effect on renal disease progression?. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 359-62.
24. Rossert J, Fouqueray B, Boffa JJ. Anemia management and the delay of chronic renal failure progression. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(2): 173-7.
25. Drüeke T. Hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(7): 25-8.
26. Eckardt KU, Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 865-9.
27. Locatelli F, Del Vecchio L. Pure red cell aplasia secondary to treatment with erythropoietin. *J Nephrol* 2003; 16: 461-6.