



Etiopatogeneza, učestalost i razvoj anemije u srčanoj insuficijenciji

Etiopathogenesis, Frequency, and Importance of Anemia in Heart Failure

Snežana Ćirić Zdravković^{1,2}, Dragana Stanojević¹

¹Klinika za kardiologiju UKC Niš

²Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

¹Clinic of Cardiology, University Hospital of Niš

²Faculty of Medicine, University of Niš

Apstrakt

Anemija je čest komorbiditet srčane insuficijencije i povezan je sa lošim ishodom. Smatra se da se anemija kod srčane insuficijencije razvija zbog složene interakcije nedostataka gvožđa, bolesti bubrega i proizvodnje citokina, iako insuficijencija mikronutrijenata i gubitak krvi mogu doprineti razvoju anemijskog sindroma.

Nedostatak gvožđa je nedavno identifikovan kao važan patogeni faktor koji utiče na težinu u progresiji srčane insuficijencije. Nedostatak gvožđa kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom – HSI može nastati zbog različitih razloga. Prvo, hronična krvarenja, uglavnom na bazi okultnog gastrointestinalnog gubitka krvi, rezultiraju nedostatkom gvožđa. Ova vrsta anemije je, uglavnom, mikrocitna i hipohromna, uporedo sa niskom serumskom koncentracijom gvožđa i proteina za skladištenje gvožđa, feritina. Pravi nedostatak gvožđa je, najčešće, posledica epitelnih ili ulcerativnih lezija u gornjem delu gastrointestinalnog trakta, a koje delom nastaju usled nepoželjnih efekata lekova koje uzimaju pacijenti sa HSI, kao što su nesteroidni antiinflamatorni lekovi, a dodatno se pogoršavaju tretmanom antikogulansima. Međutim, krvarenje iz donjeg gastrointestinalnog trakta, kao i poremećena apsorpcija gvožđa u ishrani, posledica je insuficijencije srca ili infekcije *Helicobacter pylori*, a pritom treba uzeti u obzir i uznapredovalu HSI, praćenu povećanim nivoima proinflamatornih citokina u cirkulaciji, kao što su faktor nekroze tumora- α (TNF- α) ili interleukon-6 (IL-6). Ovi citokini, kao i IL-6-inducibilni, glavni su regulator homeostaze gvožđa. Hecidin indukuje preusmeravanje prometa gvožđa što rezultira zadržavanjem gvožđa unutar makrofaga i inkorporacijom metala u feritin, što narušava dostupnost esencijalnog gvožđa za eritropoetin sintezu. Ovaj tzv. inflamatorni ili funkcionalni nedostatak gvožđa može dovesti do razvoja normohromne i normocitne anemije (ACD) ili hronične inflamatorne anemije, koja se karakteriše nižim nivoima serumskog gvožđa, paralelno sa normalnim ili povećanim koncentracijama cirkulišućeg feritina. Važno je da većina anemičnih pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom pati od ACD, zatim IDA, i od kombinacije oba. Dakle, kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom trebalo bi da bude obavezno pažljivo ispitivanje patologije koja leži u osnovi deficita. Značaj nedostatka gvožđa za HSI je impresivno naznačen velikim, dobroosmišljenim i različitim kliničkim ispitivanjima koja pokazuju da tretman pacijenata sa HSI i.v. gvožđem rezultira značajnim poboljšanjem stanja H srčanih performansi, što se vidi, na primer, povećanjem pređene udaljenosti na testu hodanja od 6 minuta (6 MVT). Važno je da su dalje podanalize otkrile

Abstract

Anemia is a common comorbidity of heart failure and is associated with poor outcomes. Anemia in heart failure is thought to develop due to a complex interaction of iron deficiency, kidney disease, and cytokine production, although micronutrient insufficiency and blood loss may contribute to the development of the anemic syndrome.

Iron deficiency has recently been identified as an important pathogenic factor influencing severity in the progression of heart failure. Iron deficiency in patients with chronic heart failure - HSI can occur for various reasons. First, chronic bleeding, mainly based on occult gastrointestinal blood loss, results in iron deficiency. This type of anemia is mostly microcytic and hypochromic, along with a low serum concentration of iron and iron storage protein, ferritin. True iron deficiency is mainly due to epithelial or ulcerative lesions in the upper part of the gastrointestinal tract, which are partly caused by the adverse effects of drugs taken by patients with HSI, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs, and further aggravated by anticoagulant treatment. However, bleeding from the lower gastrointestinal tract as well as impaired dietary iron absorption, which is a consequence of heart failure or *Helicobacter pylori* infection, should also be considered in advanced HSI accompanied by increased levels of circulating proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor- α (TNF- α) or interleukin-6 (IL-6). These cytokines, as well as the IL-6-inducible master regulator of iron homeostasis, hepcidin, induce a redirection of iron turnover that results in iron retention within macrophages and metal incorporation into ferritin, which impairs the availability of essential iron for erythropoietin synthesis. This so-called inflammatory or functional iron deficiency can lead to the development of normochromic and normocytic anemia (ACD) or chronic inflammatory anemia, which is characterized by lower levels of serum iron in parallel with normal or increased concentrations of circulating ferritin. It is significant that most anemic patients with chronic heart failure suffer from ACD, then IDA, and a combination of both. Therefore, in patients with chronic heart failure, careful examination of the pathology underlying the deficit should be mandatory. The importance of iron deficiency in HSI is impressively indicated by large, well-designed, diverse clinical trials showing that treatment of patients with HSI by i. v. with iron results in a significant improvement of state H cardiac performance, which is reflected, for example, in an increase in the distance covered in the 6-minute walk test (6 MVT). Importantly, further sub-analyses revealed that not

da ne samo anemični, već i neanemični pacijenti imaju gvožđa. Međutim, mehanizam, koji je u osnovi korisnih efekata gvožđa u ovom poslednjem okruženju, ostao je nejasan.

Dok terapija gvožđem može da nadoknadi njegov nedostatak, može i poboljšati mitohondrijalno disanje i oksidativnu fosforilizaciju. Trenutno, tretman anemije kod srčane insuficijencije nema jasne ciljeve i specifična terapija nije definisana. Pokazalo se da intravenska upotreba gvožđa ima koristi za pacijente koji su anemični, kao i za neanemične pacijente sa srčanom insuficijencijom. Razmatran je tretman agensima koji stimulišu sam eritropoetin ili u kombinaciji sa gvožđem, ali čvrsti dokazi koji bi diktirali jasne smernice trenutno nisu dostupni, te novi agensi u lečenju anemije srčane insuficijencije moraću biti testirani u randomizovanim, kontrolisanim studijama. Darbepoetin-alfa nije uspeo da smanji smrt od svih uzroka ili hospitalizaciju kod hronične srčane insuficijencije i povećao je rizik od tromboembolijskih događaja u jednom velikom randomizovanom ispitivanju kod pacijenata sa HfrEF i blagom do umerenom anemijom. Kao rezultat toga, agensi koji stimuliše eritropoetin nisu indikovani za lečenje anemije kod hronične srčane insuficijencije. Preporučuje se da se svi pacijenti sa hroničnom srčanom insuficijencijom redovno pogledaju na anemiju i nedostatak gvožđa, uz punu krvnu sliku, koncentraciju feritina u serumu i TSAT. Otkrivanje anemije i/ili nedostatka gvožđa trebalo bi da podstakne istragu da bi se definisao njihov uzrok. Od velikog kliničkog značaja je dijagnostikovati sve kardijalne i ekstrakardijalne komorbiditete u srčanoj insuficijenciji, u ovom slučaju anemiju, sagledavati ih po učestalosti i težini, adekvatno lečiti, jer značajno utiču na trajanje i komplikovani tok hospitalnog i ambulantnog lečenja i značajni su prediktori lošeg ishoda lečenja srčane insuficijencije.

only anemic but also non-anemic patients had iron. However, the mechanism underlying the beneficial effects of iron in the latter setting remains unclear.

While iron therapy can compensate for iron deficiency, it can also improve mitochondrial respiration and oxidative phosphorylation. Currently, the treatment of anemia of heart failure has no clear goals and a specific therapy has not been defined. Intravenous iron has been shown to benefit patients who are anemic as well as non-anemic patients with heart failure. Treatment with erythropoietin-stimulating agents alone or in combination with iron has been considered, but strong evidence to dictate clear guidelines is currently not available. Available and new agents in the treatment of anemia of heart failure will need to be tested in randomized, controlled trials. Darbepoetin-alfa failed to reduce all-cause death or hospitalization in chronic heart failure and increased the risk of thromboembolic events in one large randomized trial in patients with HfrEF and mild to moderate anemia. As a result, erythropoietin-stimulating agents are not indicated for the treatment of anemia in chronic heart failure. It is recommended that all patients with chronic heart failure be regularly screened for anemia and iron deficiency with a complete blood count, serum ferritin concentration and TSAT. The discovery of anemia and/or iron deficiency should prompt investigation to define their cause. It is of great clinical importance to diagnose all cardiac and extracardiac comorbidities in heart failure, in this case anemia, to assess them by frequency and severity, to adequately treat them, because they significantly affect the duration and complicated course of hospital and outpatient treatment and are significant predictors of a poor outcome of heart failure treatment.