

## Liečba

Primárnym terapeutickým prístupom pre AI je liečba zameraná na infekčné alebo zápalové procesy, ktorá okrem zlepšenia základného ochorenia upravuje aj anémiu. Príkladom je využitie anti-IL-6 receptorovej protilátky (tocilizumab) pri Castlemanovej chorobe, inhibítorov TNF (infiximab, adalimumab, certolizumab pegol) v manažmente pacientov so zápalovým ochorením čriev alebo reumatoidnej artritídy, glukokortikoidov u pacientov s obrovskobunkovou artritídou alebo IL-1 $\beta$  inhibítora (kanakinumab), ktorý upravil anémiu súvisiacu s aterosklerotickým ochorením. Iným príkladom je použitie antimikrobiálnych látok, ktoré zásadne vyriešilo tuberkulóznú anémiu (6, 7, 35).

Ak sa AI nevyrieši liečbou základných ochorení alebo liečba nie je dostatočná, je potrebné zvážiť iné terapeutické možnosti. Všetky úvahy o liečbe anémie zápalu však musia brať do úvahy jej evolučný kontext, keď u pacientov s aktívnou infekciou je AI v skutočnosti obrannou stratégiou tela na obmedzenie dostupnosti železa pre patogény nazývané aj „nutričná imunita“. Okrem toho má dostupnosť železa negatívne účinky na imunitnú funkciu moduláciou diferenciácie a proliferácie imunitných buniek a ovplyvňuje aj antimikrobiálne efektorové mechanizmy imunitných buniek (6). Pri liečbe anémie je teda potrebné zvážiť, či takáto liečba môže ovplyvniť aj základnú chorobu, čo vyvoláva zásadné otázky a znepokojenie pri liečbe pacientov s infekciami alebo nádorovým ochorením.

Na liečbu anémie zápalu boli zavedené dve základné terapeutické stratégie, a to suplementácia železa a liečba látkami stimulujúcimi erytropoézu (ESA – erythropoiesis stimulating agent). Krvné transfúzie sa považujú len za núdzovú liečbu (6, 8).

## Náhradná terapia železa

Substitučná liečba železom predstavuje pre pacientov s AI liečbu, ktorá by sa mala zvážiť najmä u pacientov so skutočným alebo funkčným nedostatkom železa. Železo je možné doplniť buď perorálnymi alebo parenterálnymi intravenóznymi prípravkami (3). Preukázalo sa, že perorálne prípravky železa majú u pacientov so zápalovým ochorením čriev (IBD – inflammatory bowel disease), súbežným deficitom železa a nízkou aktivitou ochorenia podobnú účinnosť v porovnaní s intravenóznymi prípravkami s výhodou ľahkej samoaplikácie a nízkych nákladov (36). Biologická dostupnosť perorálnej suplementácie železa je však ovplyvnená viacerými faktormi. Zatiaľ čo vitamín C a nočné hladovanie zvyšujú príjem železa, inhibítory protónovej pumpy alebo mliečne výrobky a čaj znižujú biologickú dostupnosť železa. Vo všeobecnosti by sa perorálne prípravky železa mali užívať raz ráno v minimálnej dávke 50 mg dvojmocného železa (celková dávka zlúčeniny závisí od konkrétnej použitej soli železa alebo glykátu), pretože jeho častejšia aplikácia môže znížiť príjem železa zvýšenou produkciou hepcidínu súvisiaceho so železom (7). Nízka absorpcia perorálneho železa zvyšuje koncentrácie železa v čreve s následnými gastrointestinálnymi vedľajšími účinkami, čo potom ďalej obmedzuje komplianciu pacientov (36). Zápal (dokonca aj nízkého stupňa) zhoršuje absorpciu železa v čreve v dôsledku internalizácie FPN1 súvisiacej s hepcidínom, čo robí perorálnu suplementáciu železa neúčinnou (37). Parenterálne intravenózne podávanie železa je preto možnou alternatívou suplementácie železa u pacientov s chronickými (zápalovými) ochoreniami s výhodou rýchlejšieho doplnenia nedostatku železa. Konkrétne novšie formy sacharidového železa umožňujú

podávanie vyšších dávok až do 1 000 mg v jednej infúzii (36). Na druhej strane je potrebné vziať do úvahy vyššie náklady a veľmi zriedkavé, ale závažné anafylaktické reakcie s potrebou vybavenia na zvládnutie týchto život ohrozujúcich situácií. Hoci parenterálne podávanie železa bolo skôr vyhradené pre pacientov s intoleranciou alebo nedostatočnou odpoveďou na perorálnu suplementáciu železa, ako aj na rýchle dopĺňanie železa (36), v súčasnosti je etablované na liečbu AI so sprievodnou IDA alebo dokonca aj pri ID bez anémie u pacientov s viacerými chronickými ochoreniami, čo potvrdzuje aj metaanalýza pacientov s IBD a IDA. Chýbajú však podstatné koncové údaje o účinku takejto liečby na priebeh malígneho ochorenia, eventuálne nastávajú obavy týkajúce sa akumulácie železa v myokarde a endotéliu. Ďalším klinicky relevantným vedľajším účinkom určitých intravenózných prípravkov je hypofosfatémia (38).

## Látky stimulujúce erytropoézu

Liečba rekombinantnými ľudskými látkami stimulujúcimi erytropoézu je široko používaná liečba AI a špecificky sa používa u pacientov s chronickým ochorením obličiek alebo rakovinou (1, 3). V súčasnosti je dostupných niekoľko biosimilárnych látok Epo s rôznym polčasom rozpadu a afinitou k EpoR (39). Napriek tomu niektoré štúdie a metaanalýzy naznačujú reštriktívnejšie používanie ESA v dôsledku vedľajších účinkov vrátane zvýšenej mortality (znížené celkové prežitie pre zvýšené riziko tromboembolických komplikácií), krvácania a hypertenzie u anemických pacientov s rakovinou, stimuláciu rastu a progresiu nádoru prostredníctvom efrínového receptora a zvýšené riziko úmrtia alebo kardiovaskulárnych príhod u dialyzovaných, ale aj nedialyzovaných pacientov so slabou počiatkovou hematopoetickou odpoveďou. Preto sa v posledných rokoch zvýšil záujem o liečebné stratégie umožňujúce zníženie dávok ESA doplnením železa alebo mobilizáciou železa prostredníctvom antihepcidínových terapeutických stratégií (40).

## Krvné transfúzie

Krvné transfúzie sú zavedenou a rýchlou terapiou u pacientov s ťažkou alebo život ohrozujúcou anémiou, najmä u pacientov so sprievodnými patológiami vrátane krvácania alebo anémie vyvolanej chemoterapiou (1). Avšak kvôli zvýšenému riziku nežiaducich reakcií a nedostatku dôkazov preukazujúcich zlepšenie výsledku, sa takmer pri všetkých situáciách odporúča reštriktívna stratégia transfúzie krvi (3, 41).

## Nové terapeutické princípy

Na základe znalostí o patofyziológii AI sa objavujú dve nové hlavné terapeutické stratégie preskupenia zásob železa v tele, a to: modifikácia funkcie a syntézy hepcidínu a stabilizácia HIF prostredníctvom inhibície PHD (9) – Tab. 2.

Účinky hepcidínu, ako hlavného regulátora železa, možno modifikovať neutralizáciou hepcidínu v obehu, zacielením na expresiu hepcidínu v pečeni alebo antagonizáciou väzby hepcidínu na jeho receptor FPN1. Inou možnosťou je úprava syntézy hepcidínu zacielením na dráhu BMP/SMAD. Na druhej strane inhibícia prolylhydroxylázy je terapeutickou stratégiou, ktorá stabilizuje hypoxiu indukovateľný faktor, čím podporuje produkciu erytropoetínu, zvyšuje črevnú absorpciu železa a mobilizáciu zásob železa (3, 7).