

# Je pri srdcovom zlyhávaní železo dôležité?

J. Murín, M. Pernický

## Súhrn

Deficit železa je častou komorbiditou u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním a asociuje sa so zhoršenou prognózou. Dotýka sa to kvality života chorých a častejších rehospitalizácií. Metabolizmus železa je zložitý a dnes máme aj novšie informácie, hlavne u chorých so srdcovým zlyhávaním. Tieto článok pripomína. Rozoberá aj absolútny a funkčný deficit železa. Pri srdcovom zlyhávaní ovplyvňuje prognózu chorého práve deficit železa, nie natoľko prítomnosť anémie. Prevalencia anémie pri srdcovom zlyhávaní je asi 30 – 35 %, vyššia je u osôb s častejšími akútnymi dekompenzáciami ochorenia. Liečba deficitu železa je potrebná a priaznivo zlepšuje prognózu. Najviac skúseností z klinických štúdií je s i. v. podávaním železa (štúdie FERRIC HF, FAIR HF, CONFIRM HF), menej informácií máme o perorálnom prijíme železa. Zatiaľ neboli publikovane veľké a dlhotrvajúce štúdie s podávaním železa, ktoré by analyzovali mortalitu ochorenia.

## Kľúčové slová

srdcové zlyhávanie – metabolizmus železa pri srdcovom zlyhávaní – prevalencia deficitu železa – liečebný prístup pri deficite železa

## Summary

**Is iron important in heart failure?** Iron deficiency is a frequent comorbidity in patients with chronic heart failure and it is associated with a poorer prognosis in these patients. This translates into a reduced quality of life and more re-admissions in these patients. Iron metabolism is, however, rather complex. There is also new information, mainly concerning patients with heart failure, as the article points out. It also deals with the absolute and the functional iron deficiency. It is the iron deficit which affects the patient's prognosis, rather than anaemia. The prevalence of anaemia in heart failure is about 30–50%; it is higher in patients suffering more frequent heart failure decompensations. The treatment of iron deficiency is important and it improves the prognosis of these patients. Most experience from clinical studies involves i.v. iron treatment (FERRIC HF, FAIR HF and CONFIRM HF studies), less so the oral treatment. There has been no publication of any large and long-term clinical studies of iron administration that analyse disease mortality.

## Keywords

heart failure – iron metabolism in heart failure – prevalence of iron deficit – treatment of iron deficiency in heart failure

## ÚVOD

Problematika srdcového zlyhávania (SZ) sa dostáva do popredia lekárov, pacientov i zdravotníctva pre stúpajúci výskyt ochorenia, ale i pre vysoký počet opakovaných hospitalizácií chorých a pre ich vysokú morbiditu aj mortalitu. **Jednoročná mortalita po prvej hospitalizácii z dôvodu SZ býva veľmi vysoká a predstavuje asi 25 – 35 % [1].**

Napriek istým úspechom v liečbe SZ v posledných rokoch ostáva veľká skupina chorých stále symptomatická, hlavne v oblasti veľmi obmedzenej záťažovej kapacity. Ale chorí samozrejme majú stále vysoké aj mortalitné riziko [2,3]. A tak stále

potrebujeme i „nové“ liečebné prístupy pre pacientov so SZ.

**Sideropénia, t. j. deficit železa v sére, je častou komorbiditou u pacientov so SZ.** Vysoká prevalencia deficitu železa býva u pacientov so systolickým SZ (niektorí trpia súčasne aj anémiou, iní nie), a zároveň sa asociuje so zvýšením mortality chorých a tiež so zlou kvalitou života postihnutých. Je známe, že u zdravých osôb, ak majú deficit sérového železa, tak jeho korekcia liečbou u nich zlepšuje záťažovú kapacitu a záťažovú vytrvalosť, pričom nezáleží na tom, či tento stav je alebo nie je spojený s anémiou [4–6]. Znamená to, že **deficit železa je pre pacienta funkčne i pro-**

**gnosticky dôležitejší než anémia vyvolaná spomínaným deficitom.**

## ČO TREBA VEDIĤ O METABOLIZME ŽELEZA?

Železo je aktívnym mikronutrientom, ale súčasne i dôležitým biologickým katalyzátorom. Je potrebné pri tvorbe hemoglobínu (Hb) a myoglobínu (Mb), pre transport a uloženie kyslíkových molekúl do zásoby, ale je i kofaktorom viacerých enzymatických reakcií oxidatívneho metabolizmu – a to aj v myokarde [7–11]. Železo je taktiež dôležitým činiteľom obranyschopnosti organizmu [8].

Množstvo železa v organizme je zrejme veľmi presne regulované, na-

koľko nadmerný príjem železa alebo jeho nedostatok majú nepriaznivé dôsledky [11–13]. Nepoznáme aktívnu exkréciu železa z organizmu, s výnimkou jeho strát krvácaním (obvykle do gastrointestinálneho alebo gynekologického traktu) či odlupovaním a následnou stratou duodenálnych enterocytov. **Z tohto dôvodu organizmus prísne reguluje príjem železa, jeho recykláciu a ukladanie v organizme.** Železo sa absorbuje v duodene zo stravy a do enterocytu sa dostáva prostredníctvom organického hému, pre ktorý majú enterocyty vyvinutý na lumenálnom povrchu „špecifický hémový receptor“, tzv. HCP1. Intracelulárne sa v enterocyte potom z hému uvoľňuje voľné železo a biliverdín [11]. **Anorganické (non-hémové) železo sa absorbuje do enterocytu pomocou bivalentného (metalového) transportéra (DMT1) [8,11,14]. Anorganické železo existuje vo forme  $Fe^{3+}$  (tzv. ferická forma) a potrebuje redukciu pomocou „ferických oxidoreduktáz“ (sem patrí aj duodenálny cytochróm B) na formu  $Fe^{2+}$  (tzv. ferózná forma) na apikálnom povrchu enterocytov pred vlastnou absorpciou anorganického železa [8,11]. Keď je železo v enterocyte vo forme „feróznej“, t. j. ako ióny  $Fe^{2+}$ , je buď konjugované s apoferitínom (a tak ostáva intracelulárne ako súčasť feritínu), alebo sa konvertuje naspäť na „ferickú formu“, t. j. ako ióny  $Fe^{3+}$ , a to na bazolaterálnom povrchu enterocytu. Následne sa vylučuje do krvi pomocou prenosníka (shuttle) feroportínu, kde sa viaže na plazmatický apotransferín [11,14].** Transferín ho transportuje do tkanív na utilizáciu alebo na ukladanie do zásoby. **Feroportín je proteín prevádzajúci ión železa zvnútra enterocytu do krvi,** nachádza sa v bunkovej membráne duodenálnych enterocytov, ale aj v membráne makrofágov (tu sa prechodne železo ukladá zo zanikajúcich erytrocytov) a podobne aj v membráne hepatocytov – práve tu sa železo ukladá do zásoby. Tvorba feroportínu je regulovaná hepcidínom [8,14].

**Hepcidín je „hormón“, regulujúci metabolizmus železa v organizme.** Vzniká v pečeni a popudom k jeho tvorbe je fluktuácia hladiny železa v hepatocyte, ale aj zvýšená hladina cytokínu IL-6 (interleukínu-6), indukovaná zápalom či infekciou v organizme [8,15,16]. Úlohou hepcidínu, ale tiež zápalovej reakcie v organizme (vrátane infekčného zápalu), je pravdepodobne „zamedziť“ spúšťačom zápalovej reakcie v organizme dostať sa k železu, ktoré ony potrebujú na to, aby zápal progredoval či akceleroval. Hepcidín patrí teda z hľadiska obranyschopnosti organizmu do kategórie tzv. vrodenej (obrannej) imunity [8]. **Ak je v krvi vysoká hladina železa alebo IL-6, syntéza hepcidínu je stimulovaná, čo vedie k odstráneniu feroportínu z membrán duodenálneho enterocytu, z makrofágu a hepatocytu, čím sa znižuje prestup železa do krvného riečiska [8,17].** Platí to však i naopak: ak je deficit železa a hypoxia, syntéza hepcidínu sa znižuje, t. j. down-reguluje, čo dovoľuje ostať feroportínu v bunkovej membráne enterocytu, makrofágu a hepatocytu, a tak sa železo absorbuje v čreve alebo sa uvoľňuje do krvného riečiska [8,15,17].

### ČO JE TO DEFICIT ŽELEZA?

Deficit železa môže byť absolútny alebo funkčný a u pacientov so SZ sú prítomné oba typy. Anémia vzniká vtedy, keď deficit železa je taký intenzívny, že môže redukovať erythropoézu, a tak znížiť tvorbu hemoglobínu [18].

Diagnostika deficitu železa je nasledovná. Poznáme **absolútny deficit železa**, kde v periférnej krvi býva feritín  $< 100 \mu\text{g/l}$  a saturácia transferínu je tiež znížená (ale neprispieva tým k diagnóze tohto stavu), a potom **funkčný deficit železa**, kde je v periférnej krvi koncentrácia feritínu  $100 - 300 \mu\text{g/l}$  a saturácia transferínu  $< 20 \%$ . Zlatým štandardom diagnostiky je však aspirácia kostnej drene a hodnotenie prítomnosti či neprítomnosti granúl železa v bunkách kostnej drene pomocou farbenia „pruskou modrou“. Znamená to, že absolútny deficit železa konštatujeme aj vtedy, keď je deplécia železa v zásobárni

(t. j. v kostnej dreni), hoci homeostáza železa je ešte stále intaktná [12,19–21].

Poznámka: Feritín je aj „proteínom akútnej fázy zápalu“ a u pacientov s chronickým stabilným zápalovým ochorením býva preto často zvýšená jeho sérová hladina. Tak je to i pri SZ, kde niektorí experti už pri sérovej hladine feritínu  $< 70 - 90 \mu\text{g/l}$  uvažujú o prítomnosti deficitu železa [19,20].

**Funkčný deficit železa je prítomný vždy vtedy, keď zásoby železa v kostnej dreni sú normálne, ale pritom je nedostatočná dostupnosť železa pre metabolické, protizápalové či iné potreby tela.** Saturácia transferínu  $< 20 \%$  je presným vyjadrením tohto stavu, nakoľko hovorí o dostupnom cirkulujúcom železe pre (metabolické a iné) potreby tela. Transferín nie je ovplyvňovaný zápalovou situáciou v organizme, ako je to v prípade feritínu [22].

Istí autori predpokladajú, že koncentrácia solubilných transferínových receptorov (sTfR) v sére je presnejším vyjadrením „stavu železa“ v organizme, nakoľko ju neovplyvňuje zápal [23,24]. Tvorba spomínaných transferínových receptorov je zvýšená v situáciách, keď je nízka hladina železa v bunkách.

**Funkčný deficit železa je častejší vo včasných štádiách SZ a absolútny deficit železa vzniká s progresiou SZ [7].** Zdá sa, že definície nedostatku železa platia rovnako pre obe pohlavia.

### AKÁ JE PREVALENCIA DEFICITU ŽELEZA PRI SZ?

U pacientov so stabilným chronickým SZ je vysoká prevalencia deficitu železa, a to bez ohľadu na prítomnosť anémie. Platí to pre pacientov rôznych etnických skupín nezávisle od ich geografickej lokalizácie. Európske údaje uvádzajú:

- v skupine 127 pacientov so stabilným chronickým SZ a ejakčnou frakciou  $< 45 \%$  mala asi 1/3 chorých deficit železa a 3/4 týchto pacientov nebolo anemických [25],
- v inej väčšej skupine 546 pacientov s chronickým SZ malo 36 % chorých deficit železa, vrátane 32 % neanemických pacientov [26].

Prevalencia deficitu železa je vyššia u pacientov s akútnymi dekompenzáciami chronického SZ (t. j. s akútnym SZ – ASZ) [23,27]. Vo francúzskej klinickej štúdii (823 pacientov s akútnymi dekompenzáciami, 46 centier) bol u 2/3 mužov a 3/4 žien prítomný deficit železa [27].

Isté priemernenie výskytu deficitu železa u pacientov so stabilným chronickým SZ hovorí o prevalencii asi u 55 – 60 % mužov a u 70 – 75 % žien, pričom u mnohých z nich anémia absentuje [28,29].

### NIEČO O PATOFYZIOLÓGII DEFICITU ŽELEZA PRI SZ Systémová homeostáza železa

Neprimerané zvýšenie hepcidínu v organizme (v sére, v tkanivách) je dôležitým mechanizmom vzniku (a pravdepodobne i progresie) anémie pri chronických ochoreniach [30]. Pri „zápalových ochoreniach“ je známa asociácia zvýšenej hladiny hepcidínu v sére so zvýšenými zápalovými sérovými markermi (IL-6) a vyššou intenzitou (zápalového) ochorenia [15,19]. Pri chronickom SZ však platí iný vzťah. **Sérová hladina hepcidínu nepriamo úmerne koreluje s intenzitou SZ**, keďže v štúdii s 321 pacientmi so SZ sa zistila vysoká hladina hepcidínu v sére práve u pacientov s miernymi symptómami ochorenia (t. j. v triede NYHA I. – II.) [10]. **S progresiou intenzity SZ stúpa prevalencia deficitu železa aj anémie**, ale klesá sérová hladina hepcidínu (a to bez ohľadu na to, že je súčasne zvýšená sérová hladina IL-6), a teda sa zdá, že hladina hepcidínu v sére súvisí skôr so stavom „železa v tele“ než so stavom intenzity zápalu (podľa biomarkerov zápalu) pri SZ [31].

Aj kongescia pečene hrá úlohu pri vývoji absolútneho deficitu železa u pacientov so SZ. Z animálnych experimentov (na potkanoch) vieme, že anémia z deficitu železa, spôsobená kongesciou pečene, sa prejavuje spolu s nižšou sérovou hladinou železa a transferínu, ale súčasne s vyššou hladinou hepcidínu

(pri akejkolvek úrovni anémie) [16]. V pečeni sa vtedy zistila vyššia hladina makrofágov preplnených hemosiderínom. Istí experti uvažovali takto: kongescia pečene spôsobuje lokálnu (pečeňovú) inflamáciu, a tá spôsobuje vzostup obsahu železa v hepatocytoch. Preto dochádza k stimulácii vyššej tvorby či uvoľňovaniu hepcidínu do cirkulácie. Následkom je neprimeraná sekvestrácia železa v hepatocyte, jeho znížená absorpcia, a tým aj anémia z nedostatku železa. Či však táto úvaha (anémia z pečeňovej kongescie) platí i pre SZ u človeka, treba ešte preveriť.

### Myokardiálna homeostáza železa

**Kardiomyocyty majú vysokú energetickú spotrebu, a preto sú veľmi citlivé na deficit železa (s anémiou) a na abnormálnu utilizáciu železa** [26]. Deplécia železa z kardiomyocytov je preukázaná u pacientov s tzv. end-stage SZ (idú na transplantáciu srdca) [18,24]. Aj sérová hladina solubilných transferínových receptorov je nižšia pri „end-stage“ – konečnom štádiu – SZ [24]. Expresia spomínaných receptorov býva redukovaná pri nadmernej expozícii neurohormónom, ako sú noradrenalin či aldosterón, ktoré sú v tele pri pokročilom SZ obvykle zvýšené [18].

Deficit železa je prítomný vo zvieracích modeloch s prejavom hypertrofiie ľavej komory, dilatácie ľavej komory, mitochondriálneho opuchu, poškodenia sarkomérov a uvoľňovania reaktívnych kyslíkových radikálov, ktoré vyvolávajú bunkové poškodenie [32].

**Pri SZ (a jeho progresii) prebieha porucha regulácie prítomnosti a obratu železa v tele na niekoľkých úrovniach:**

- opuch črevnej steny sa asocjuje s poklesom absorpcie železa z potravy,
- opuch pečene** a
- chronický zápal** v tele (sprevádzajúci SZ) ovplyvňujú reguláciu hepcidínu v tele, a preto je ovplyvnená, t. j. znížená, nielen absorpcia, ale aj recyklácia a uvoľňovanie železa z ich telesných zásob. Okrem toho neurohormóny vyvolávajú pri SZ redukcii

expresie transferínových receptorov na kardiomyocytoch, a preto aj týmto spôsobom vzniká v nich intracelulárny deficit železa. To spôsobuje pokles funkčnej schopnosti myocytov a zvyšuje riziko ich apoptózy, čo tiež prispieva k progresii SZ.

### AKÉ RIZIKOVÉ FAKTORY POZNÁME PRI DEFICITE ŽELEZA U PACIENTOV SO SZ?

Najvyššie riziko u pacientov so SZ z dôvodu vzniku deficitu železa majú ženy, nebelošská populácia, starší ľudia ( $\geq 65$  rokov), anemické osoby a osoby s pokročilejšou formou SZ [3,7,26]. Čím je pri SZ vyššia trieda NYHA, tým skôr vzniká u chorého deficit železa a neskôr i anémia [3,7]. Aj zvýšená sérová hladina biomarkerov (NT-proBNP a hs CRP) koreluje pri SZ s deficitom železa a s anémiou [3,7,26].

Liečba antiagreganciami a antikoagulantami nekoreluje s deficitom železa u pacientov so SZ, a teda okultné gastrointestinálne krvácanie asi nebude významnou príčinou deficitu železa a anémie pri SZ [3,7]. Podobne to platí i pre liečbu ACE-inhibítormi [3].

### AKÝ JE KLINICKÝ VÝZNAM DEFICITU ŽELEZA PRI SZ? Deficit železa a kvalita života

Pacienti so SZ majú významne porušenú kvalitu života v porovnaní so zdravými rovesníkmi, ale i rovesníkmi s inými chronickými ochoreniami – ide tu hlavne o obmedzenie fyzikálneho zaťaženia chorého [33]. V istej klinickej štúdii (1 278 pacientov s chronickým SZ) mal **deficit železa negatívny vplyv na kvalitu života chorých, bez ohľadu na prítomnosť anémie** (58 % pacientov malo len deficit železa a 35 % pacientov bolo i anemických). Podľa Minnesotského dotazníka bola kvalita života najlepšia pri SZ bez deficitu železa či anémie, horšia bola u chorých, kde bol deficit železa, no najhoršia bola kvalita života u tých, kde bol deficit železa spojený s anémiou [34]. Dôležitejší je tu však deficit železa než prítomnosť anémie [33].

## Deficit železa a záťažová kapacita

**Intolerancia záťaže je hlavným symptómom SZ a asociuje sa tiež so zlou kvalitou života a zvýšenou morbiditou a mortalitou** [31]. Táto záťažová tolerancia je redukovaná aj u pacientov so SZ s deficitom železa (podobne ako je to pri deficite železa pri inom chronickom ochorení než SZ) [7,35]. Istá štúdia (443 pacientov s chronickým SZ a ejekčnou frakciou < 45 %) sledovala kardiopulmonálnu ergometriu u týchto osôb, kde 35 % z nich (155 pacientov) malo aj deficit železa; osoby s deficitom železa mali nižšiu vrcholovú spotrebu (peak) kyslíka než osoby bez deficitu železa (rozdiel štatisticky významný, 15,3 vs. 13,3 ml/min) [35].

## Deficit železa a mortalita

Deficit železa, zdá sa, je i nezávislým prediktorom mortality, bez ohľadu na to, či je alebo nie je súčasne prítomná anémia [3,26]. V analýze skupiny pacientov s chronickým SZ (v počte 1 506) mala podskupina chorých s deficitom železa vyššiu mortalitu (8,7 %) než podskupina chorých bez deficitu železa (3,6 %); sledovanie pacientov trvalo šesť mesiacov (rozdiel bol štatisticky významný) [26]. Pri ďalšom dlhšom sledovaní chorých (v priemere 2,5 roka) až 1/3 pacientov (440 chorých, t. j. 29 %) zomrela. Zohľadnené relatívne riziko (RR) deficitu železa pre ukazovateľ mortality bolo 1,42 [26]. Trojročné prežívanie bolo 59 % v podskupine chorých s deficitom železa vs. 71 % v podskupine chorých bez deficitu železa (štatisticky opäť významný rozdiel) [26].

**Pacienti s deficitom železa (s anémiou) majú štvornásobne zvýšenú mortalitu oproti osobám bez deficitu železa (s anémiou/bez nej) a pacienti s deficitom železa (bez anémie) majú dvojnásobne zvýšenú mortalitu než anemické osoby bez deficitu železa – teda pri SZ je dôležitý hlavne deficit železa** [7].

## LIEČEBNÝ PRÍSTUP K DEFICITU ŽELEZA

Z predošlých údajov je jasné, že liečba deficitu železa u pacientov s chronic-

kým SZ má veľký význam. Mala by zlepšiť mortalitu, morbiditu i kvalitu života a asi aj počet rehospitalizácií týchto pacientov z dôvodu akútneho zhoršenia SZ [36,37].

Jestvujú **klinické štúdie, kde sa podávalo pacientom s chronickým SZ a deficitom železa i. v. železo** (rôzne liekové zloženie), ale efekt tejto liečby sa neporovnával s p. o. podávaním železa.

Predkladáme preto predovšetkým informácie o tejto i. v. liečbe, ako sú zachytené v publikáciách:

- 1) Malá klinická štúdia (16 osôb so SZ) s i. v. podávaním „železa so sukrózou“ preukázala **zlepšenie triedy NYHA u chorých, kvality ich života a tiež vzdialenosti prejdenej za 6 min** [38].
- 2) Prvá randomizovaná klinická štúdia (40 pacientov s chronickým SZ, so stredne ťažkou renálnou insuficienciou, s anémiou pri deficite železa, raz týždenne dostávalo infúziu „železa so sukrózou“ vs. placebo; spolu takáto liečba trvala päť týždňov). V 6. mesiaci sledovania chorých sa preukázalo, že **aktívne železom liečení pacienti mali významné zlepšenie hodnôt hemoglobínu a saturácie transferínu, mali nižšiu koncentráciu biomarkera NT-proBNP v sére, zaznamenali menšiu potrebu diuretika, zlepšenie triedy NYHA, ejekčnej frakcie a tiež glomerulárnej filtrácie** [39].
- 3) Vo **FERRIC-HF** štúdií (i. v. podávanie železa 35 pacientom s deficitom železa, EF < 45 %; sledovala sa hlavne záťažová tolerancia) sa **preukázala zmena vrcholovej spotreby kyslíka pri záťaži (peakVO<sub>2</sub>) v priemere o 2,2 ml/kg/min, ďalej sa potvrdilo zlepšenie symptómov, redukcia triedy NYHA o 0,5 a predĺženie záťažovej tolerancie** [40].
- 4) Štúdia **FAIR-HF** (veľká štúdia počtom chorých, 459 pacientov s chronickým SZ, v triede NYHA II/III, EF < 40 – 45 %, s deficitom železa a hemoglobínom 95 – 135 g/l) [35] s i. v. podávaním železa vo forme „ferric maltose“ (železitej maltózy) vs. i. v. podávanie placebo. Preukázali sa tieto výsledky:

a) **Globálne zhodnotenie zdravia:** zlepšenie o 50 % v liečenej skupine vs. zlepšenie len o 28 % v placebovej skupine chorých s RR 2,51.

b) **Zlepšenie triedy NYHA** (v liečenej skupine bolo SZ v triedach NYHA I/II u 47 % chorých, v placebovej skupine len u 30 % chorých, štatisticky významný rozdiel).

c) **Zlepšila sa 6-minútová vzdialenosť prejdená chôdzou a kvalita života** v aktívne liečenej podskupine chorých (nie v placebovom ramene liečby) [41,42]. Anémia nehrala úlohu pri tomto zhodnotení. Liečba „železom“ tu bola bezpečná [43].

5) V štúdií **CONFIRM-HF** (304 pacientov s chronickým SZ a EF < 45 %, zvýšené nátriuretické peptidy v sére, deficit železa, liečba pomocou i. v. železitej karboxymaltózy vs. liečba placebo) sa preukázali tieto zistenia:

a) Primárnym cieľom štúdie bola **6-minútová vzdialenosť prejdená chôdzou**; v aktívne liečenej podskupine chorých sa zlepšila po šiestich mesiacoch liečby. Išlo o predĺženie vzdialenosti o 18 m vs. jej skrátenie o 16 m v placebovom ramene liečby, štatistický rozdiel bol významný. **Rozdiel vzdialeností, ktorý chorí v priemere za 6 min prešli, bol v prospech železom liečenej podskupiny chorých a predstavoval 34 metrov.**

b) Sekundárnymi cieľmi bolo **zlepšenie triedy NYHA, zlepšenie kvality života a predĺženie doby do rehospitalizácie**, čo sa splnilo [44].

Uvedené štúdie teda preukázali u pacientov s chronickým SZ zlepšenie symptómov, zlepšenie záťažovej kapacity, zlepšenie kvality života pomocou i. v. liečby železom. Nemáme dôkazy o ovplyvnení mortality či iných KV príhod. Na to sú potrebné počtom väčšie klinické štúdie s dlhším trvaním liečby i sledovania chorých. Nemáme údaje o podobnej liečbe chorých so SZ so zachovanou EF.

**Guideliny (ESC 2012 pre SZ) odporúčajú vyšetriť prítomnosť deficitu železa u chorých s chronickým SZ a redukovanou EF. Pri deficite železa odporúčajú tento deficit liečiť** (odporúčanie je v kategórii 1C, teda je to vlastne konsenzus odborníkov).

Téma deficitu železa u pacientov s chronickým SZ je témou nielen vedecky zaujímavou, ale zároveň užitočnou z hľadiska zlepšenia stavu chorých. Iste so získavaním ďalších údajov pri SZ s liečbou železom pokročíme, možno i s liečbou perorálnou. Chceli by sme však ovplyvniť aj mortalitu a morbiditu, čo nie je ľahké preukázať. Na to sú potrebné randomizované, dlhodobé klinické štúdie.

## Podakovanie

Táto práca vznikla v rámci plnenia grantovej úlohy VEGA 1/0939/14 a VEGA 1/0886/14 Ministerstva školstva Slovenskej republiky.

## Literatúra

- Schaufelberger M, Swedberg K, Köster M et al. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J* 2004; 25(4): 300–307.
- Meta-Analysis Global Group In Chronic heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012; 33(14): 1750–1757. doi: 10.1093/eurheartj/ehs254.
- Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* 2013; 165(4): 575–582. doi: 10.1016/j.ahj.2013.01.017.
- Brownlie T 4<sup>th</sup>, Utermohlen V, Hinton PS et al. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(3): 437–443.
- Hinton PS, Giordano C, Brownlie T et al. Iron supplementation improves endurance after training in iron-depleted, nonanemic women. *J Appl Physiol* 2000; 88(3): 1103–1111.
- Murín J, Papinčák J, Pernický M et al. Anémia a srdcové zlyhávajúce – ako pristupovať k liečbe pacienta? *Kardiolog* 2013; 22(5): 405–407.
- Okonko DO, Mandal AK, Missouri CG et al. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(12): 1241–1251. doi: 10.1016/j.jacc.2011.04.040.
- Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102(3): 783–788.
- Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J* 2013; 34(11): 816–829. doi: 10.1093/eurheartj/ehs224.
- Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2013; 34(11): 827–834. doi: 10.1093/eurheartj/ehs377.
- Chua AC, Graham RM, Trinder D et al. The regulation of cellular iron metabolism. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2007; 44(5–6): 413–459.
- Čermák J. Léčba anémie a nedostatku železa z pohľadu hematologa. *Kardiolog* 2014; 23(5): 359–363.
- Borecký P, Michalíková A. K problematike hypsideremických anémií. *Súč Klin Pr* 2011; 2: 57–63.
- Cohen-Solal A, Leclercq C, Deray G et al. Iron deficiency: an emerging therapeutic target in heart failure. *Heart* 2014; 100(18): 1414–1420. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305669.
- Nemeth E, Valore EV, Territo M et al. Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003; 101(7): 2461–2463.
- Suzuki T, Hanawa H, Jiao S et al. Inappropriate expression of hepcidin by liver congestion contributes to anemia and relative iron deficiency. *J Card Fail* 2014; 20(4): 268–277. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.01.008.
- Hsieh YP, Huang CH, Lee CY et al. Silencing of hepcidin enforces the apoptosis in iron-induced human cardiomyocytes. *J Occup Med Toxicol* 2014; 9(1): 11–21. doi: 10.1186/1745-6673-9-11.
- Maeder MT, Khammy O, dos Remedios C et al. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure: implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(5): 474–480. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.059.
- Coenen JL, van Diejen-Visser MP, van Pelt J et al. Measurements of serum ferritin used to predict concentrations of iron in bone marrow in anemia of chronic disease. *Clin Chem* 1991; 37(4): 560–563.
- Cohen-Solal A, Leclercq C, Mebazaa A et al. Diagnosis and treatment of iron deficiency in patients with heart failure: Expert position paper from French cardiologists. *Arch Cardiovasc Dis* 2014; 107(10): 563–571. doi: 10.1016/j.acvd.2014.07.049.
- Čermák J, Gregora E, Lachmanová J et al. Sledování zásob železa u nemocných s chronickým selháním ledvin léčených rekombinantním lidským erythropoetinem. *Vnitř Lék* 1994; 40(3): 174–178.
- Ebner N, von Haehling S. Iron deficiency in heart failure: a practical guide. *Nutrients* 2013; 5(9): 3730–3739. doi: 10.3390/nu5093730.
- Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J* 2014; 35(36): 2468–2476. doi: 10.1093/eurheartj/ehu235.
- Leszek P, Sochanowicz B, Szperl M et al. Myocardial iron homeostasis in advanced chronic heart failure patients. *Int J Cardiol* 2012; 159(1): 47–52. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.08.006.
- Yeo TJ, Yeo PS, Ching-Chiew Wong R et al. Iron deficiency in a multi-ethnic Asian population with and without heart failure: prevalence, clinical correlates, functional significance and prognosis. *Eur J Heart Fail* 2014; 16(10): 1125–1132. doi: 10.1002/ejhf.161.
- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010; 31(15): 1872–1880. doi: 10.1093/eurheartj/ehq158.
- Cohen-Solal A, Damy T, Terbah M et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014; 16(9): 984–991. doi: 10.1002/ejhf.139.
- Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(12): 2485–2489.
- Fitzsimons S, Doughty RN. Iron deficiency in patients with heart failure. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy* 2015; 1: 58–64.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 1011–1023.
- Weber CS, Beck-da-Silva L, Goldraich LA et al. Anemia in heart failure: association of hepcidin levels to iron deficiency in stable outpatients. *Acta Haematol* 2013; 129(1): 55–61. doi: 10.1159/000342110.
- Dong F, Zhang X, Culver B et al. Dietary iron deficiency induces ventricular dilation, mitochondrial ultrastructural aberrations and cytochrome C release: involvement of nitric oxide synthase and protein tyrosine nitration. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109(3): 277–286.
- Comin-Colet J, Enjuanes C, Gonzalez G et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail* 2013; 15(10): 1164–1172. doi: 10.1093/eurjhf/hft083.
- Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol* 2014; 174(2): 268–275. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.169.
- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail* 2011; 17(11): 899–906. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.08.003.
- Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Léčba anémie a nedostatku železa u chronického srdečního selhání. *Kardiolog* 2014; 23(5): 364–369.
- Hradec J. Anémie při chronickém srdečním selhání. *Vnitř Lék* 2010; 56(8): 854–859.
- Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(6): 1225–1227.
- Toblli JE, Lombana A, Duarte P et al. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and

renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(17): 1657–1665.

**40.** Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency. *FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. J Am Coll Cardiol* 2008; 51(2): 103–112. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.036.

**41.** Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361(25): 2436–2448. doi: 10.1056/NEJMoa0908355.

**42.** Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF Study. *Eur Heart J* 2013; 34(1): 30–38. doi: 10.1093/eurheartj/ehf504.

**43.** Filippatos G, Farmakis D, Colet JC et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2013; 15(11): 1267–1276. doi: 10.1093/eurjhf/hft099.

**44.** Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015; 36(11): 657–668. doi: 10.1093/eurheart/ehu385.

**prof. MUDr. Ján Murín, CSc.**  
**MUDr. Miroslav Pernický**

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava  
jan.murin@gmail.com