

Význam léčby anémie u pacienta se srdečním selháním

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC¹, prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.², prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC¹

¹1. interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny v Brně

²Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU, FN Brno

Anémie z nedostatku železa (Iron Deficiency – ID) je důležitou komorbiditou u nemocných se srdečním selháním a hlavním faktorem v patogenezi anémie se závažnými klinickými následky (např. snížená zátěžová kapacita) a zhoršenou prognózou nemocných se srdečním selháním. Klinické studie demonstrují příznivý vliv nitrožilně (i.v.) podávaného Fe na funkční stav, kvalitu života a zátěžovou kapacitu u nemocných se srdečním selháním. Nitrožilní podávání Fe se stává novou léčbou u srdečního selhání při nedostatku železa.

Klíčová slova: anémie, nedostatek železa, srdeční selhání, léčba anémie.

The significance of treatment of anemia in patients with heart failure

Anemia with iron deficiency is an important co-morbidity in patients with heart failure. A major factor in the pathogenesis of anaemia, it is also a separate condition with serious clinical consequences (e.g. impaired exercise capacity) and poor prognosis in heart failure patients. Clinical studies have demonstrated favourable effects of intravenous iron on the functional status, quality of life, and exercise capacity in heart failure patients. Intravenous iron supplementation becomes a novel therapy in heart failure patients with iron deficiency.

Key words: anaemia, iron deficiency, heart failure, therapy of anaemia.

Med. praxi 2015; 12(4): 162–165

Anémie je podle Světové zdravotnické organizace definována snížením plazmatické koncentrace hemoglobinu (Hb) u mužů < 130 g/l a u žen < 120 g/l. U srdečního selhání se vyskytuje podle různých zdrojů u 4–61 % nemocných s chronickým srdečním selháním (CHSS) v návaznosti na jeho tíži (1, 2). V současnosti je zřejmé, že anémie je významná komorbidita při srdečním selhání (SS), která je zodpovědná za špatnou kvalitu života a může být ukazatel nepříznivé prognózy (2, 3). Anémie a nízká koncentrace hemoglobinu má za následek hemodiluci a retenci tekutin s následným objemovým přetížením levé srdeční komory, které způsobuje zvýšenou spotřebu kyslíku v myokardu, dilataci a hypertrofii levé komory. To vše při CHSS dále negativně ovlivňuje srdeční funkci a působí progresi srdečního selhání. Mnohé post-hoc analýzy randomizovaných a kontrolovaných klinických studií konzistentně ukázaly, že anémie je při CHSS silným a nezávislým prediktorem horší prognózy (2, 3, 4). Hlavními faktory, které se podílejí na vzniku anémie, jsou neadekvátní produkce erytropoetinu, útlum funkce kostní dřeně, retence tekutin a hlavně nedostatek železa (Iron Deficiency ID) (5, 6) (obrázek 1).

Fyziologická úloha železa

Fe má zásadní úlohu při transportu kyslíku (komponenta hemoglobinu), při metabolismu srdečního a kosterního svalstva (komponenta oxidačních enzymů a proteinů dýchacího řetěz-

ce), při syntéze a odbourávání bílkovin, lipidů, ribonukleových kyselin (komponenta enzymatická) a při funkci mitochondrií. Nedostatek železa vede k rezistenci na hematopoetické růstové faktory (např. erytropoetin) a narušuje diferenciaci a zrání všech typů hematopoetických buněk (7).

Hlavní dráhy obratu železa

Průměrný příjem železa je 10–20 mg/den, ovšem pouze 10–20 % železa se ze stravy za normálních okolností vstřebává prostřednictvím specifických transportních systémů, především duodenálními enterocyty. V organismu se nitro-buněčné železo vyskytuje ve dvojmočné formě (Fe²⁺) a mimobuněčné cirkulující železo v trojmočné formě (Fe³⁺). **Utilizované železo** představuje cirkulující a nitro-buněčné železo. Cirkulující železo v trojmočné formě je vázáno na transferrin. Naprostá většina nitro-buněčného železa se nachází v hemoglobinu v erytrocytech a v cirkulujících retikulocytech. **Uložené železo**

se nachází v játrech, v kostní dřeni a v buňkách sleziny v netoxické formě ferritinové, které je vylučováno do mimobuněčného prostoru. Systémový metabolismus železa je řízen mechanismy, na nichž se podílí hepcidin a jeho receptor (ferroportin), zatímco nitro-buněčný metabolismus železa je řízen komplexem proteinů regulujících železo (8).

Diagnóza a klasifikace nedostatku železa

Je třeba rozlišovat dva typy ID: absolutní a funkční nedostatek. **Absolutní** odráží depleci zásob železa, často při nedotčených mechanismech homeostázy železa a erytropoézy. Mezi nejčastější příčiny patří: nízké množství železa ve stravě, narušená absorpce ze zažívacího ústrojí (GI) a ztráty krve z GI, menoragie. **Funkční** nedostatek odráží inadequate přísun železa pro naplnění jeho požadavku přes normální či hojně zásoby železa v organismu, protože železo je

Tabulka 1. Biochemické hodnoty odrážející metabolismus železa u srdečního selhání

Hodnota	Norma	Funkční Fe deficit	Skutečný Fe deficit
Fe μmol/l	ženy: 6,6–26 muži: 10,6–28,3	snížené	snížené
Transferin μmol/l	44–80	normální či snížený	zvýšený
Saturace transferinu	ženy: 0,15–0,50 muži: 0,20–0,55	snížená	snížená
Feritin μmol/l	ženy: 5–204 muži: 22–275	normální	snížený

Tabulka 2. Kumulativní dávka carboxymaltózy železa dle hmotnosti pacienta a hladiny hemoglobinu

Hb (g/dl)	35–70 kg	70 a více
< 10	1 500 mg	2 000 mg
≥ 10	1 000 mg	1 500 mg
Jednorázová dávka 1 000 mg / 20 ml / denně, ne častěji než 1x týdně		

zadržováno uvnitř buněk retikuloendoteliálního systému a není dostupné pro buněčný metabolismus. Snížený přísun železa do erytroblastů a retikulocytů omezuje erytropoézu, a právě ID je nejčastější příčinou anémie.

Biochemické hodnoty odrážející metabolismus železa u srdečního selhání jsou uvedeny v tabulce 1.

Absolutní a funkční deficece železa při srdečním selhání

Předpokládá se, že na rozvoji absolutní ID při SS se podílejí tyto mechanismy:

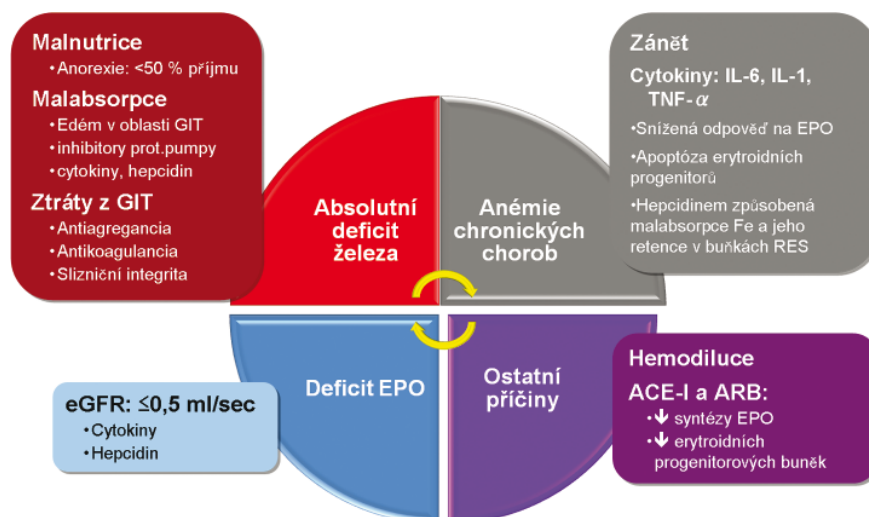
- nedostatečný přísun železa v potravě – suboptimální přísun železa v potravě byl v některých studiích prokázán zejména u pacientů s pokročilým srdečním selháním (9).
- špatná GI absorpce, narušený duodenální transport železa, lékové interakce (např. omeprazol) nebo potraviny snižující absorpci
- GI krevní ztráty.

Deficit železa a prognóza při srdečním selhání

Prognostický dopad nedostatku železa (ID) u pacientů s CHSS byl zkoumán pouze v rámci dvou observačních, prospektivních studií. Autoři Varma et al. zkoumali soubor 120 pacientů se systolickou dysfunkcí (ejekční frakce levé komory LVEF ≤ 45 %), kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci, s mediánem následného sledování 30 měsíců. Tito autoři prokázali, že anémie doprovázená ID silně predikuje mortalitu související se srdcem (33 vs. 1 % u subjektů bez anémie). U pacientů se systolickým SS bylo zjištěno, že ID je silným nezávislým prediktorem úmrtí a transplantace srdce během tříletého následného sledování. Přítomnost ID zvyšovala riziko špatného výsledku o 60 % během tříletého následného sledování (10).

Suplementace železa u pacientů se srdečním selháním

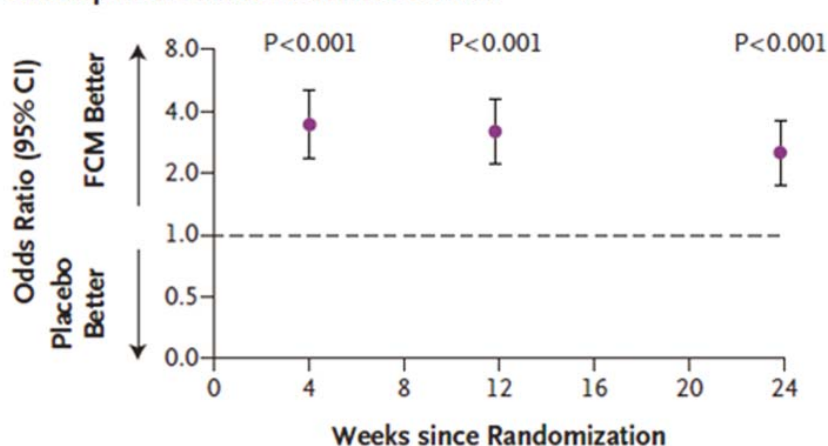
Účinky suplementace železa u pacientů se SS byly hlášeny na základě několika studií, z nichž pouze dvě byly randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované. Toblli a spol. v kontrolované studii potvrdili, že i.v. léčba

Obrázek 1. Příčiny anémie u srdečního selhání

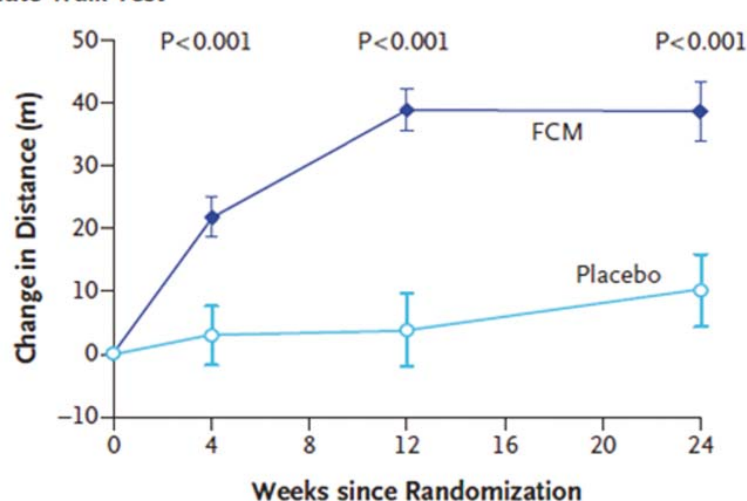
Kosiborod M, et al. Arch Intern Med. 2005; 165: 2237–2244

Graf 1. FAIR_HF primární cíl

Self-Reported Patient Global Assessment

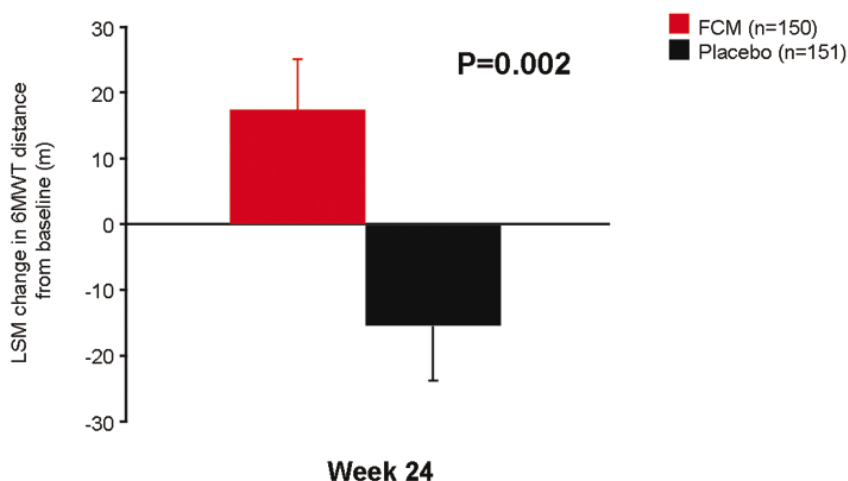
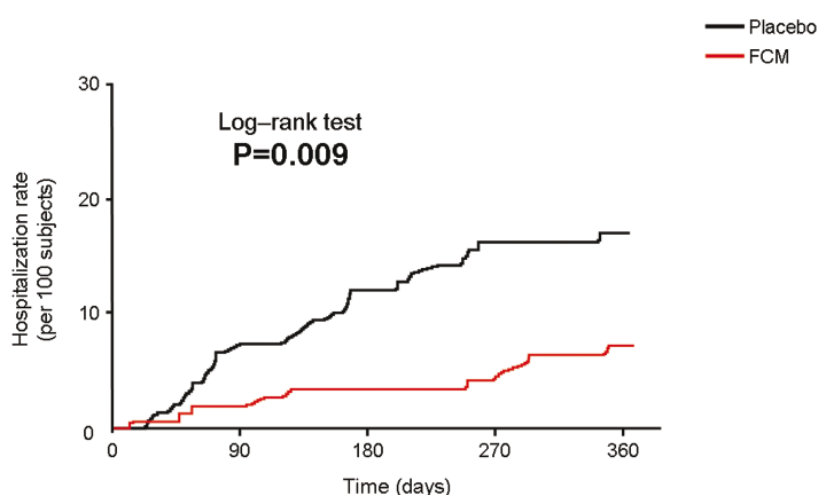
**Graf 3.** FAIR_HF sekundární cíl

6-Minute-Walk Test



železem u anemických pacientů s CHSS a s narušenými renálními funkcemi zlepšuje funkční

stav, biochemické ukazatele, včetně NT-pro BNP, kapacitu zátěže a kvalitu života (11).

Graf 5. CONFIRM-HF Primární cíl: 6minutový test chůze po 24 týdnech sledování**Graf 6.** CONFIRM-HF Sekundární cíl: Hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání

V rámci studie FERRIC-HF (FERRIC Iron Sucrose in Heart Failure) byla i.v. léčba železem v délce 16 týdnů dobře snášena a zlepšovala toleranci zátěže i příznaky. Je zajímavé, že přínosy byly pozorovány i u pacientů s nedostatkem železa bez anémie, i když v nižší míře, a nárůst vrcholové spotřeby kyslíku nebyl spojen se změnami hemoglobinu (Hb) (12).

Významná studie FAIR-HF (Ferinject Assessment in patients with Iron deficiency and chronic Heart Failure) byla randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická, do níž bylo zařazeno 459 pacientů s chronickým systolickým srdečním selháním a nedostatkem železa (anemických i bez anémie), kteří následně absolvovali 24týdenní léčbu i.v. železem (200mg carboxymaltosum ferricum) nebo placebem (2:1). Vstupním kritériem bylo SS s LVEF pod 40% u funkční třídy NYHA II nebo LVEF pod 45% u nemocných NYHA III. Ferritin musel být buď pod 100 µg/l, nebo 100–299 µg/l při saturaci transferinu pod 20%. Hodnoty hemoglobinu 95–135 g/l.

Primární cíl studie byly změny subjektivních pocitů dle Patient Global Assessment a změny funkční třídy NYHA po 4, 12 a 24 týdnech. Sekundární cíle byly změny v 6minutovém testu chůze (walk test) a změna kvality života (hodnocená Health-related Quality of Life). Nemocní dostali carboxymaltosum ferricum 200mg i.v. a poté 200mg po 4 týdnech do hladiny ferritinu 800 ng/ml nebo 500 ng/ml, byla-li saturace 50% či Hb 160 gr/l.

Prospěšné účinky léčby železem na změnu globálního hodnocení pacientem a funkční třídy NYHA byly pozorovány napříč celým klinickým spektrem CHSS (graf 1) (bez ohledu na vstupní třídu NYHA, hemoglobin, LVEF, etiologii CHSS, přítomnost komorbidit). U léčené skupiny v porovnání s neléčenou rovněž nedošlo k žádnému nárůstu rizika vedlejších účinků, nicméně pozorování bylo omezeno na 6 měsíců. Také u sekundárních cílů došlo k příznivému zlepšení v 6minutovém testu chůze i kvalitě života (graf 2).

Autoři studie udávají trend sníženého výskytu z hlediska první hospitalizace z kardiovasku-

lárních příčin u léčené skupiny. Bezpochyby je nutno realizovat další a dlouhodobější, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické hodnocení, které by potvrdilo závěry studie FAIR-HF, včetně snížené mortality a morbidit (5, 13).

Na loňském kongresu ESC byla prezentována a následně publikována (14) studie CONFIRM-HF, která měla za cíl prokázat dlouhodobý prospěch a bezpečnost léčby i.v. podávaným železem (Fe) u nemocných se srdečním selháním. Do studie bylo zařazeno 304 nemocných se symptomatickým srdečním selháním s EF ≤ 45 %, BNP > 100 pg/ml nebo NT-proBNP > 400 pg/ml, hemoglobinem pod 150 g/l a deficitem Fe (ferritin < 100 ng/ml nebo 100–300 ng/ml při saturaci transferinu < 20 %). Randomizace byla 1:1 na léčbu i.v. Fe (ferric carboxymaltose sol. – Ferinject Vifor Pharma ve formě i.v. bolus 2 x 10 či 20ml (což je ekvivalent 1000 či 2000mg Fe) podaných po dobu 15 minut a poté opakováno 6., 12., 24., 36. a 52. týden nebo adekvátní množství roztoku NaCl. Injekce byly pro zaslepení pokryty černým obalem. Primární cíl byla změna vzdálenosti při 6minutovém testu chůze za 24 týdnů (graf 3) a sekundární cíle hospitalizace pro zhoršené srdeční selhání (graf č. 4), změny NYHA, změna kvality života. Ve všech sledovaných parametrech došlo k významnému zlepšení. Autoři uzavírají, léčba symptomatického srdečního selhání u nemocných s nedostatkem železa po dobu 1 roku významně zlepšila funkční kapacitu, symptomy, kvalitu života a snížila riziko rehospitalizace pro srdeční selhání (14).

Podávání carboxymaltosum ferricum se jeví jako nejvýhodnější stran nežádoucích účinků i stran zlepšení kvality života nemocných s CHSS a diagnostikovaným ID. Léčba je indikovaná při plazmatické koncentraci ferritinu < 200 µg/l a % saturace transferinu < 20% – Carboxymaltosum ferricum (Ferinject) až 2 amp. 10 ml/ 500 mg Fe v infúzi po dobu 15 minut.

Kumulativní dávka carboxymaltózy železa, která se nesmí překročit, se určuje na základě hmotnosti pacienta a hladiny Hb – viz tabulka 2.

Závěr

Nedostatek železa je závažnou komorbiditou u pacientů se srdečním selháním, které se dostává rostoucího zájmu, a to nejen jako etiologického faktoru vedoucího k anémii a/nebo zhoršujícího anémii při CHSS, nýbrž také coby samostatného stavu s nepříznivými klinickými a prognostickými důsledky. Teprve nedávno bylo na základě klinických studií prokázáno, že u pacientů s CHSS a nedostatkem železa bylo

nitrožilní podání železa dobře snášeno a vedlo ke zlepšení funkčního stavu, kvality života i kapacity zátěže. Existují předpoklady, že pacienti s CHSS mohou profitovat jak z úpravy anémie, tak ze substituce pouhého nedostatku železa. Příznivé výsledky studií FAIR-HF a CONFIRM-HF ve zlepšení fyzické výkonnosti, kvality života, funkční klasifikace a snížení rehospitalizace pro zhoršení srdečního selhání naznačují, že suplementace železa u nemocných s poruchou srdeční funkce a s anémií vede i ke zlepšení celkové prognózy.

Literatura

1. Krč I. Diagnostika nejběžnějších typů anémie. *Interní medicína pro praxi* 2001; 2: 84–88.
2. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation* 2006; 113: 2454–2461.
3. Hradec J. Anémie při chronickém srdečním selhání. *Vnitř Lék* 2010; 56(8): 854–855.
4. Kosiborod M, Curtis J.P., Wang Y. et al. Anemia and Outcomes in Patients With Heart Failure. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 2237–2244.
5. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J* 2013; 34: 816–826.
6. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2485–2489.
7. Westenbrink BD, de Boer RA, Voors AA, et al. Anemia in chronic heart failure: etiology and treatment options. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23: 141–147.
8. Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J* 2011; 434: 365–381.
9. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. on behalf of the Brit Soc Gastroenterol. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011; 60: 1309–1316.
10. Jankowska EA, Rozentritt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010; 31: 1872–1880.
11. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1657–1665.
12. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and non-anemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 103–112.
13. Anker SD Comin-Colet J, Filippatos G, et al. FAIRHF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436–2448.
14. Ponikvski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J. et al. for the CONFIRM-HF Investigators. 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: 657–668.

Článek přijat redakcí: 7. 4. 2015

Článek přijat k publikaci: 27. 8. 2015

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC
I. interní kardiologická klinika LF MU,
FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
jiri.vitovec@fnusa.cz
