

Желязодефицитна анемия – съпътстващ рисков фактор при сърдечна недостатъчност

Анемията и дефицитът на желязо са важни и чести съпътстващи заболявания на сърдечната недостатъчност (СН). И двете състояния (заедно или независимо едно от друго) са свързани с влошено общо състояние (по-тежка симптоматика) и неблагоприятен краен изход (повишена честота на хоспитализации и смъртност) – Фигура 1.

При пациентите със СН е нарушено в различна степен снабдяването на органите с кислород и хранителни вещества. Освен възпаление и неврохормонална активация, около половината от тази популация болни имат желязен дефицит и над една трета са с анемия, съгласно дефиницията на Световната здравна организация за анемия в общата популация (хемоглобин <130 g/l при мъже и <120 g/l при жени).

Не е ясно доколко анемията и дефицитът на желязо са само маркери на тежестта на СН или могат да медиат прогресията и крайния изход от заболяването.

Опитът за лечение на анемията при СН със стимулиращи еритропоезата средства (ESA) бе неуспешен, тъй като те са свързани с риск за неблагоприятни събития (повишена честота на тромбемболични събития и на исхемичен инсулт в проучването RED-HF) и не подобряват крайния изход въпреки постиганото с тях повишаване на нивото на хемоглобин (Hb) (1, 2).

Поради това, Европейското кардиологично дружество (ESC) не препоръчва употребата на ESA за лечение на анемия при СН (по-надолу в ста-

тията са разгледани настоящите указания на ESC за специално внимание към желязния дефицит).

Дефицитът на желязо при СН може да е абсолютен, когато тоталното количество желязо е намалено или функционален, когато общото количество желязо е нормално или повишено, но не е достатъчно за да покрие нуждите на организма, поради секвестрация в депата.

Докато прилагането на препарати на желязото при желязодефицитна анемия (ЖДА) с абсолютен недостиг на желязо е оправдано, не е ясно дали абсолютният или относителният дефицит трябва да се коригира при болни със СН и анемия.

Хемоглобинът и хематокритът са зависими от концентрацията на кръвта и при пациентите със СН, които имат повишен плазмен обем, може да наблюдава рекурентна „псевдо-



анемия“, която се дължи на задържа на течности и хемодилуция при хронична застойна СН.

Поради това, при тази група пациенти, за да се избере адекватна терапия, е важно първо да се уточни дали ниското ниво на Hb се дължи на тежестта на СН или на подлежаща друга причина (като бъбречна недостатъчност, желязен дефицит).

Честота

Честотата на ЖДА при СН (дефинирана като стойности на Hb <130 g/l при мъже и <120 g/l при жени) е около 30% при стабилни пациенти и около 50% при хоспитализирани болни, независимо дали са с намалена (HFrEF) или със съхранена (HFpEF) фракция на изтласкване на лявата камера (ЛК), в сравнение с <10% в общата популация (с изключение на честотата при хора >85 години, коя-

то е 20%) (3).

В сравнение с болните със СН, които нямат ЖДА, анемичните пациенти са по-често по-възрастни, предимно жени и с хронични съпътстващи заболявания: захарен диабет, хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), възпалително чревно заболяване, тежка СН с нисък функционален клас, по-лошо качество на живот, по-ниско АН, по-значима активация на неврохормоналните и проинфламаторните маркери.

Етиология

В общата популация, при възрастните, ЖДА е резултат от намален прием на желязо, хронично възпаление, ХБЗ или анемия с неясна причина (около 30%). По-малък е процентът на първични хематологични заболявания. Наличието на абсолютен дефицит на желязо налага търсене на причина, особено на кръвене от стомашночревния тракт поради доброкачествени и злокачествени тумори.

Водещите етиологични фактори за развитието на анемия са неадекватна продукция на еритропоетин поради бъбречна недостатъчност, костномозъчна супресия (включително медикаментозно потисната хемопоеза) и хранителен дефицит на желязо.

Патогенезата на ЖДА при СН е многофакторна, но основна роля имат възпалителните компоненти. TNF- α , IL-6, CRP и някои други про-инфламаторни цитокини са повишени при СН и са в обратна зависимост от стойностите на Hb.

IL-6 и TNF- α инхибират продукцията на еритропоетин в бъбреците. Тези медиатори потискат и пролиферацията на еритроидните прогениторни клетки в костния мозък. Трябва да се има предвид, че при някои пациенти със СН, нивата на еритропоетин са силно повишени, което е свързано с по-лош краен изход.

Системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS) има важна роля в патофизиологията на еритропоеза. Ангиотензин II намалява парциалното налягане на кислорода (PO₂) чрез намаление на бъбречния кръвоток и

увеличение на кислородните нужди, което води до увеличена продукция на еритропоетин.

Също така, ангиотензин II директно стимулира костния мозък за продукция на прогениторни клетки. Приложението на RAAS блокери (ACE инхибитори или ангиотензин рецепторни блокери) предизвиква леко намаление на хемоглобина (данни от проучването SOLVD) чрез намаляване на продукцията на еритропоетин и прогениторни клетки (понижена хемопоетична активност). Carvedilol също може да понижава нивата на Hb, блокирайки бета2-адренергичните рецептори.

Патофизиология

При пациенти с тежка анемия (Hb 40-60 g/l) и нормална ЛК функция, намаленият кислородопренасящ капацитет предизвиква хемодинамични и не-хемодинамични компенсаторни механизми.

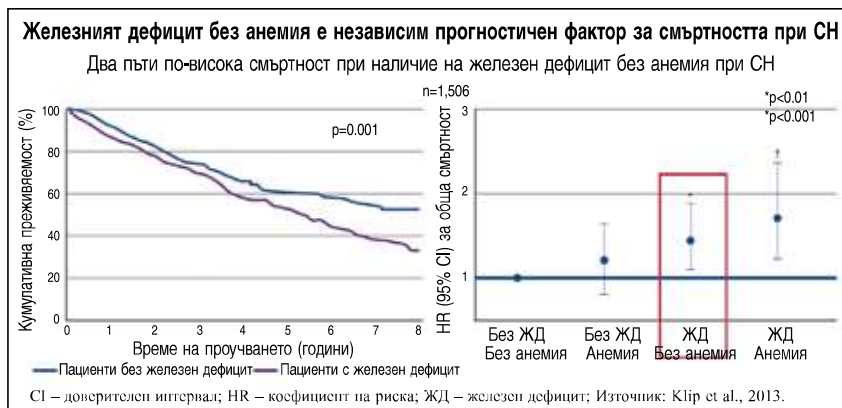
Увеличава се концентрацията на 2,3-дифосфоглицерат в еритроцитите, което измества дисоциационната крива на хемоглобин-кислород на дясно и увеличава кислородната доставка до тъканите.

Намаленият брой еритроцити понижава системното съдово съпротивление чрез намаление на кръвния вискозитет, а ниският хемоглобин увеличава медираната от азотния оксид (NO) вазодилатация. Намалението на АН предизвиква медирана от барорецепторите неврохормонална активация, подобна на тази при нискодебитна СН.

Повишеният симпатиков тонус и активността на RAAS намаляват бъбречния кръвоток и степента на гломерулна филтрация, което води до задръжка на вода с увеличение на екстрацелуларния и плазмен обем.

Желязодефицитната анемия (ЖДА) е независим рисков фактор за повишена смъртност и необходимост от хоспитализация при пациенти с HFrEF или HFpEF. Връзката между стойностите на хемоглобина и смъртността не е линейна, като повечето случаи на повишен риск са при ниски стойности на хемоглобина.

Фигура 1



Докато анемията удвоява риска за фатален изход при СН, рискът за фатален изход допълнително се повишава с още 50% при наличието на ХБЗ.

В патофизиологичната връзка между ЖДА и СН участват редица фактори. Намалението на кислородната доставка предизвиква хемодинамични, неврохормонални и бъбречни промени, които повишават работата на миокарда с левокамерно моделиране и левокамерна хипертрофия.

Повечето пациенти със СН имат тежки придружаващи заболявания, включително ХБЗ, нисък албумин и малнутриция. Активирането на неврохормоналните и проинфламаторните цитокини при СН също има неблагоприятни ефекти.

Нормален метаболизъм на желязото

Желязото е най-важният есенциален микроелемент в тялото. Освен ролята му да поддържа нормална кислородопренасяща функция на кръвта чрез еритропоезата, той е важен компонент на хемоглобина, миоглобина и различни ензими, участващи в клетъчното дишане, оксидативната фосфорилация, продукцията на NO и кислородни радикали. Метаболитно активните клетки, като миоцитите и скелетните мускулни клетки, са зависими за своята функция и структура от наличието на желязо.

Общото количество желязо в организма е 35-45 mg/kg, като 1.5-2 g от тях са в еритроидните депа и около 400 mg са в миоглобина, различни ензими и тъкани. Около 1.6 g са

складирани в черния дроб (1 g) и под формата на феритин или хемосидерин в ретикулоендотелната система - RES (0.6 g).

Нормалният баланс на желязо се поддържа от чревна абсорбция (1-2 mg дневно), с еквиваленти загуби от червата, кожата, урината и менструално кървене. Разрушаването на еритроцитите в RES рециклира около 25 mg желязо дневно, което е достатъчно за продукцията на нови еритроцити.

Диференциална диагноза

Диференциалната диагноза на дефицита на желязо (с или без анемия) е широка, тъй като повечето симптоми са неспецифични и присъстват и при други състояния. Те включват: отпадналост и задух, водещи до намален функционален капацитет и влошено качество на живот, които могат да се срещат при различни хронични заболявания; синдром на хроничната умора; депресия; хипотиреоидизъм. Диференциалната диагноза трябва да включва нарушения в храненето, малнутриция, неврологични заболявания и бременност (4, 5).

Прогноза и усложнения

Дефицитът на желязо се коригира лесно и има отлична прогноза при неусложнени случаи и когато няма съпътстващи заболявания. При липса на адекватна терапия, той е свързан със значителна заболеваемост и смъртност, особено при възрастни пациенти с хронични заболявания (например ХСН или ХБЗ).

Най-честите усложнения при ЖДА

са: повишен риск за инфекции; утежняване на сърдечни заболявания; забавено развитие при деца; усложнения на бременността; депресия.

Дефицит на желязо при СН

Дефицитът на желязо е много често съпътстващо състояние при СН, независимо от пола, расата, наличие на анемия или левокамерна функция.

Между 10% и 30% от пациентите със СН имат анемия и желязен дефицит (ЖД, iron deficiency - ID) – Фигура 2.

ЖД може да е абсолютен - при общо намаление в организма, или функционален – при нормални стойности, които обаче не са адекватни на повишените нужди на тъканите.

● **Абсолютният ЖД** при СН може да е резултат от намален прием, нарушена абсорбция или нарушен транспорт. Други причини са: кървене от стомашночревния тракт, в резултат на прием на антиагреганти или антикоагуланти; наличие на съпътстващи злокачествени заболявания на храносмилателния тракт или генитоуринарната система.

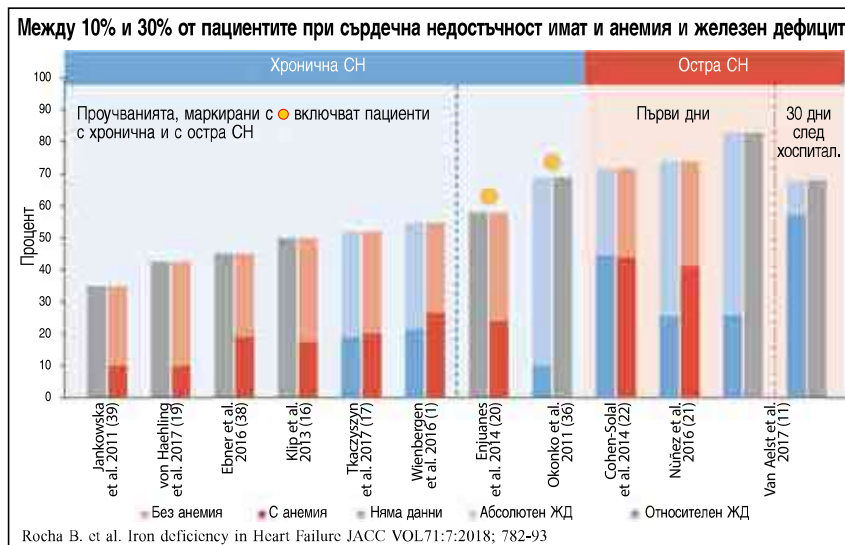
● **Функционалният ЖД** при СН се дължи на механизми, подобни на тези при анемия в резултат на хронични заболявания или възпаление. СН е свързана с повишени нива на инфламаторни цитокини, включително IL-1, IL-6, IL-18 и TNF-alfa. В резултат се нарушава абсорбцията на желязо от ентероцитите в кръвотока и натрупването му в депата (черен дроб и RES) – Фигура 3.

Инфламаторните цитокини потискат продукцията на еритропоетин и отговорът на еритробластите към него. Пролиферацията на еритробластите се инхибира директно от повишените нива на хепцидин, което допълнително нарушава синтеза на хемоглобин.

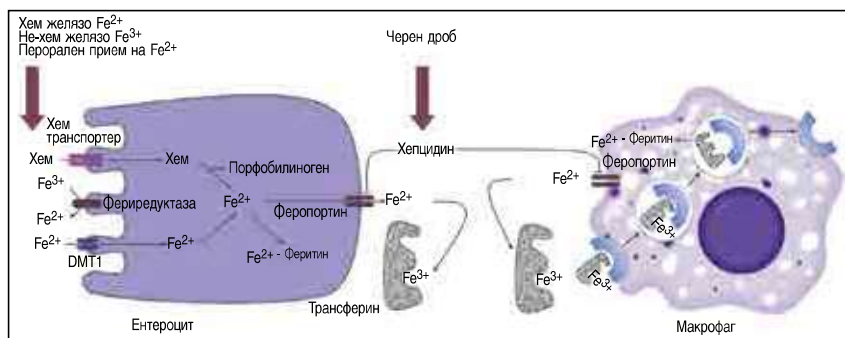
Диагноза

При липса на възпаление или хронично заболяване, серумният феритин корелира в значима степен с депата на желязо в организма: 30 mcg/l серумен феритин съответства на около 1 g тъканно желязо. При здрави хора, стойности на ферити-

Фигура 2



Фигура 3. Абсорбция на желязото в дуоденума и освобождаване на желязо от клетките на ретикулоендотелната система от феропортина, който е тясно регулиран от експресията на острофазовия протеин хепцидин



на около 30 mcg/l и сатурация на трансферин (TSAT) <16% са показателни за дефицит на желязо.

При състояния на възпаление и СН, стойностите на феритин са неспецифично повишени, тъй като той реагира в острата фаза на възпаление, което затруднява определянето на абсолютен или на относителен дефицит на желязо. При болни със СН, стойности на феритина <100 mcg/l или <300 mcg/l ако TSAT е <20%, определят наличието на абсолютен и функционален желязен дефицит.

Патофизиологични последствия на дефицита на желязо при СН

Предизвиканите от дефицита на желязо (с или без наличие на анемия) нарушения в оксидативния метаболизъм, енергийните депа на клетките, ензимните системи и имунните меха-

низми, водят до структурни и функционални промени в миокарда, намаление на съдържанието на кислород в миоглобина, редукция на тъканния оксидативен капацитет, което е свързано с митохондриална и левокамерна дисфункция.

Миокардните депа на желязо намаляват при СН, но не корелират пропорционално на циркулаторните маркери за депата за желязо (4, 5).

Миокардният дефицит на желязо при СН допринася за миокардната дисфункция и неблагоприятното remodelиране. Тежният миокарден дефицит на желязо предизвиква митохондриална дисфункция, което може да се профилира с добавянето на желязни препарати (интравенозно или перорално).

Резултатите от няколко проучвания показваха, че дефицитът на желязо при СН е свързан с намален физи-

чески капацитет, нарушено качество на живот и влошена прогноза, независимо от наличието на анемия или ЛК функция. Той също така е сигнификантно свързан с повишена смъртност, независимо от други прогностични фактори.

Всичко това подчертава значението на дефицита на желязо пред наличието на анемия като предиктор за крайния изход при СН, включително като независим предиктор за повишена обща смъртност.

Заместителна терапия на дефицит на желязо при СН

1. Интравенозната заместителна терапия има предимствата на бързина на възстановяване на депата дори при възпалителни процеси, има по-малко неблагоприятни стомашно-чревни странични ефекти, прилага се по-рядко и не зависи от комплайънса на пациентите.

Недостатък е, че подобна терапия е по-скъпа, може да доведе до реакция на свръхчувствителност или да се стигне до предозиране при липса на адекватно мониториране (6, 7).

Тоталният дефицит на желязо (в mg) и необходимите дози, се определят по формулата на Ganzoni (8):

$$\text{Телесно тегло (kg)} \times (\text{таргетния Hb} - \text{актуалния Hb}) \times 2.4 + \text{депата на желязо (500 mg за възрастни и деца >35 kg и 15 mg/kg при телесно тегло <35 kg)}$$

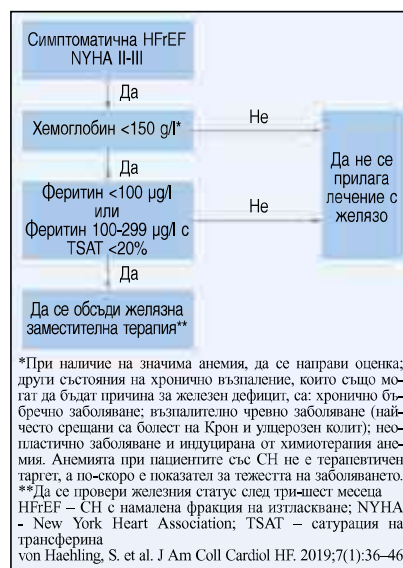
2. Пероралната заместителна терапия има предимството на удобство на приложение и ниска цена. Пациентите с неусложнен дефицит на желязо и без тежки съпътстващи заболявания трябва да приемат перо-

рално терапия, която е евтина, ефективна, безопасна и може да се прилага в амбулаторни условия. Лекарствени форми обикновено съдържат желязен сулфат (феросулфат), желязен fumarat или желязен глюконат (9).

Ефикасността на заместителната терапия с желязо се оценява посредством повишаване на ретикулоцитите или на хемоглобина след една или три седмици, съответно. Запълване на жлезните депа настъпва за около два-шест месеца.

Стандартите на Европейското кардиологично дружество (ESC) препоръчват всички пациенти със СН да се изследват за дефицит на желязо чрез серумен феритин и сатурация на трансферина (Фигура 4), като при откриване на случаи със значима анемия да се прави допълнителна диагностична оценка (10).

Фигура 4. Диагностичен алгоритъм за лечение на желязния дефицит при пациенти със СН според експертните консенсусни препоръки на ESC



При СН с функционален клас NYHA II-III и фракция на изтласкване на ЛК $\leq 45\%$ приложението на съдържащи желязо препарати при случаите с желязен дефицит (феритин $<400 \text{ mcg/L}$ и $\text{Hb} < 120 \text{ g/L}$) е довело до подобрене на функционалния капацитет, оценен чрез 6-минутен тест с ходене (6MWD) и пикова кислородна консумация (V_{maxO_2}) и на симптомите. Според два мета-анализа на проучвания, това е свързано и с намаление на необходимостта за хоспитализация поради влошаване на СН и на сърдечносъдовата смъртност. (ИТ)

Използвани източници:

1. Anand L, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure. Current concepts and emerging therapies. Circulation 2018; 138 (1): 80-98 www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099
2. von Haehling S, Ebner N, Evertz R. et al. Iron deficiency in heart failure. JACC 2019 www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2018/12/31/20/40/iron-deficiency-in-heart-failure
3. Beverborg N, van Veldhuisen D, van der Meer P. Anemia in heart failure: Still relevant? JACC Heart Failure 2018; 6 (3) www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213177917306212?via%3Dihub
4. Kocyyigit D, Gurse K. Iron deficiency and its treatment in heart failure: indications and effect on prognosis. ESC E-journal of cardiology practice 2016; 14: 30 - 21 www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-14/Iron-deficiency-and-its-treatment-in-heart-failure-indications-and-effect-on-prognosis
5. Managing iron deficiency in heart failure patients www.escardio.org/Education/Webinars/Managing-Iron-Deficiency-in-Heart-Failure-patients
6. Hanif N, Anwer F. Chronic iron deficiency. StatPearls 2020 www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560876/
7. Warber M, Kamran M. Iron deficiency anemia www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448065/
8. Ganzoni equation for iron deficiency anemia www.mdcalc.com/ganzoni-equation-iron-deficiency-anemia
9. Hayward C, Patel H, Allen C. et al. Improving the management of iron deficiency in ambulatory heart failure patients. BMJ Quality Improvements Programme 2016; 5 www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213177917306212?via%3Dihub
10. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Developed with the contribution of the Heart Failure Association of the ESC <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/27/2129/1748921>

Изводи за клиничната практика:

- Дефицитът на желязо е предотвратимо състояние
- Около 30-50% от пациентите със СН имат ЖД
- Риските фактори за ЖД включват: женски пол; напреднала СН; високи нива на NT-proBNP и CRP
- Дефиницията на ЖД при хронична СН се различава от тази при други състояния на хронично възпаление и включва: феритин $<100 \text{ mcg/L}$ или феритин $<100-299 \text{ mcg/L}$ със сатурация на трансферина (TSAT) $<20\%$
- ЖД е свързан с: намален функционален капацитет; влошено качество на живот; повишена честота на хоспитализации; по-лош краен изход, включително повишена обща смъртност
- Терапиите, водещи до повишаване на нивата на хемоглобина, нямат благоприятен ефект при пациентите със СН, докато лечението на ЖД води до значими клинични ползи и при случаите, които са без анемия.



Поддържа баланса!

Феросулат, 320 mg таблетки с удължено освобождаване



Решение за профилактика и лечение на желязо-дефицитна анемия

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Дата на последно одобрена КХП на продукта – 29.10.2018 г.
Моля, преди да предпишете Сорбифер Дурулес®, прочетете кратката характеристика на продукта. ИАЛ 8324/20.02.2019

За пълна информация: ТП ЕГИС ФАРМАСЮТИКЪЛС
София 1113, ул. Александър Женгов №6, ет. 6, тел: 02/ 987 60 40, www.egis.bg

