

Je železo dôležité u srdcového zlyhávania?

Ján Murín, Miroslav Pernický

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Slovenská republika, prednostka doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSC.

Súhrn

Deficit železa je častou komorbiditou u pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním a asocjuje so zhoršenou prognózou chorého. Dotýka sa to kvality života chorých a častejších rehospitalizácií. Metabolizmus železa je zložitý a máme dnes aj novšie informácie, hlavne u chorých so srdcovým zlyháváním. Tieto článok pripomína. Rozoberá aj absolútny a funkčný deficit železa. U srdcového zlyhávania práve deficit železa ovplyvňuje prognózu chorého, a nie tak prítomnosť anémie. Prevalencia anémie u srdcového zlyhávania 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), a menej informácií máme o perorálnom príjme železa. Zatiaľ neboli publikovane veľké a dlhotrvajúce štúdie s podávaním železa, ktoré by analyzovali mortalitu ochorenia.

Kľúčové slová: liečebný prístup u deficitu železa – metabolizmus železa u srdcového zlyhávania – prevalencia deficitu železa – srdcové zlyhávanie

Is iron important in heart failure?

Summary

Iron deficiency is a frequent comorbidity in a patient with chronic heart failure, and it associates with a worse prognosis of that patient. Mainly worse quality of life and more rehospitalizations are in these iron deficient patients. Iron metabolism is rather complex and there is some new information concerning this complexity in heart failure. We distinguish an absolute and a functional iron deficiency in heart failure. It is this deficit which is important and not as much is anemia important here. Prevalence of anaemia in heart failure is about 30–50 %, higher it is in patients suffering more frequently heart failure decompensations. Treatment of iron deficiency is important and it improves prognosis of these patients. Most experiences there are with i.v. iron treatment (FERRIC HF, FAIR HF and CONFIRM HF studies), less so with per oral treatment. There are no clinical trials which analysed mortality influences.

Key words: heart failure – iron metabolism in heart failure – prevalence of iron deficit – treatment of iron deficiency in heart failure

Úvod

Srdcové zlyhávanie (SZ) je dnes „bežným ochorením“, ktorého výskyt naďalej stúpa a bude stúpať, hlavne v dôsledku predlžovania veku a v dôsledku lepšej liečby kardiovaskulárnych (KV) ochorení, osobitne liečby ischemickej choroby srdca (ICHS). SZ je dnes tiež významnou príčinou KV mortality. Veď jednoročná mortalita po prvej hospitalizácii pre SZ býva 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 i mortalitné riziko [2,3]. A tak stále potrebujeme i „nové“ liečebné prístupy aj pre pacientov so SZ.

Deficit železa je častou komorbiditou u pacientov so SZ. Vysoká prevalencia deficitu železa býva u pacientov so systolickým SZ (niektorí pacienti trpia súčasne

aj anémiou, ale iní nie) a asocjuje sa súčasne so zvýšením mortality chorých a tiež so zlou kvalitou života postihnutých. Je známe, že u osôb, ktoré majú deficit sérového železa, jeho korekcia liečbou u nich zlepšuje záťažovú kapacitu a záťažovú vytrvalosť, pričom nezáleží či tento stav je spojený alebo nie je spojený s anémiou [4–6]. Teda deficit železa je pre pacienta funkčne i prognosticky dôležitejší ako je anémia spomínaným deficitom vyvolaná.

Metabolizmus železa

Železo je jednak aktívnym mikronutrientom, ale je súčasne i dôležitým biologickým katalyzátorom. Je potrebné pri tvorbe hemoglobínu (Hb) a myoglobínu (Mb), teda je potrebné pre transport a uloženie kyslíkových molekúl do zásoby, ale železo je i kofaktorom viacerých enzymatických reakcií oxidatívneho metabolizmu, a to aj

v myokarde [7–10]. Železo je i dôležitým činiteľom obranyschopnosti organizmu [8].

Množstvo železa v organizme je zrejme veľmi presne regulované, nakoľko nadmerný príjem železa alebo jeho nedostatok majú nepriaznivé dôsledky [11,12]. Nepoznáme aktívnu exkréciu železa z organizmu, s výnimkou jeho strát krvácaním (obvykle do gastrointestinálneho alebo gynekologického traktu) či odlupovaním a následnou stratou duodenálnych enterocytov. Preto organizmus prísne reguluje príjem železa, jeho recykláciu v organizme a jeho uskladňovanie v organizme. Železo je absorbované v duodene zo stravy a do enterocytu sa dostáva prostredníctvom organického hemu, pre ktorý majú enterocyty vyvinutý na lumenálnom povrchu „špecifický hemový receptor“, tzv. heme carrier protein (HCP1). Intracelulárne sa v enterocyte potom z hemu uvoľňuje voľné železo a biliverdin [11]. Anorganické (non-hemové) železo sa absorbuje do enterocytu pomocou bivalentného (metalového) transportéru (divalent metal transporter 1 – DMT1) [8,11,13]. Anorganické železo existuje vo forme Fe^{3+} (tzv. ferická forma) a potrebuje redukciu pomocou ferických oxido-reduktáz (sem patrí aj duodenálny cytochróm B) na formu Fe^{2+} (tzv. ferózna forma) na apikálnom povrchu enterocytov pred vlastnou absorpciou anorganického železa [8,11]. Keď je železo v enterocyte vo forme feróznej, t. j. ako Fe^{2+} ióny, tak je buď konjugované s apoferitínom (a tak ostáva intracelulárne ako súčasť feritínu), alebo sa konvertuje naspäť na ferickú formu, t. j. ako Fe^{3+} ióny, a to na bazolaterálnom povrchu enterocytu, a je potom následne vylučované do krvi pomocou prenosníka (shuttle) feroportínu a v krvi sa viaže na plazmatický apo-transferín [11,13]. A transferín ho transportuje do tkanív k využitiu alebo k ukladeniu do zásoby. Feroportín je proteín prevádzajúci ión železa z vnútra 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, a práve tu sa železo ukladá do zásoby. Produkcia feroportínu je regulovaná hepcidínom [8,13].

Hepcidín je „hormón“, regulujúci metabolizmus železa v organizme. Produkuje sa v pečeni a popudom k jeho tvorbe je fluktuácia hladiny železa v hepatocyte, ale je to i zvýšená hladina cytokínu IL6 (interleukínu 6), indukovaná zápalom či infekciou v organizme [8,14,15]. Úlohou hepcidínu, ale tiež zápalovej reakcie v organizme (včítane infekčného zápalu) je pravdepodobne zamedziť spúšťacím zápalovej reakcie v organizme dostať sa k železu, ktoré oni potrebujú k tomu, 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 IL6, tak syntéza hepcidínu je stimulovaná, a to vedie k odstráneniu feroportínu z membrán duodenálneho enterocytu, z makrofágu a z hepatocytu, čím sa znižuje prestup železa do krvného riečiska [8,16]. Ale platí to i naopak, ak je deficit

železa a hypoxia, tak syntéza hepcidínu sa znižuje, t. j. down-reguluje, čo dovoľuje ostať feroportínu v bunkovej membráne enterocytu, makrofágu a hepatocytu – a tak železo býva absorbované v čreve alebo je uvoľňované do krvného riečiska [8,14,16].

Definícia deficitu železa

Deficit železa môže byť absolútny alebo funkčný a oba typy deficitu sú prítomné u pacientov so SZ. Anémia vzniká vtedy, keď deficit železa je tak intenzívny, že môže redukovať erytropoézu, a tak znížiť produkciu hemoglobínu [17].

Diagnostika deficitu železa je nasledovná. Poznáme **absolútny deficit železa**, pri ktorom 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 aj **funkčný deficit železa**, u ktorého je v periférnej krvi koncentrácia feritínu $100\text{--}300 \mu\text{g/l}$ a saturácia transferínu je $< 20 \%$. Zlatým štandardom diagnostiky je však aspirácia kostnej drene a hodnotenie prítomnosti či neprítomnosti granúl železa v bunkách kostnej drene pomocou farbenia tzv. pruskou modrou. Teda absolútny deficit železa je aj vtedy, keď je deplécia železa v zásobárni (t. j. v kostnej dreni), hoci homeostáza železa je ešte stále intaktná [12,18–20].

Poznámka: Feritín je aj „proteinom akútnej fázy zápalu“ a u pacientov s chronickým stabilným zápalovým ochorením bývajú preto často zvýšené jeho sérové hladiny. A tak je tomu i u srdcového zlyhávania, u ktorého niektorí experti už pri sérovej hladine feritínu $< 70\text{--}90 \mu\text{g/l}$ uvažujú o prítomnosti deficitu železa [18,19].

Funkčný deficit železa je prítomný vždy vtedy, keď sú normálne zásoby železa v kostnej dreni, 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 tomu v prípade feritínu [21].

Istí autori predpokladajú, že koncentrácia solubilných transferínových receptorov (sTfR) v sére je presnejším vyjadrením stavu železa v organizme, nakoľko ju neovplyvňuje zápal [22,23]. Produkcia spomínaných transferínových receptorov je zvýšená v situáciách, v ktorých 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.

Prevalencia deficitu železa u 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 a nezávisle od geografickej lokalizácie týchto chorých. Európske údaje sú nasledovné:

- v skupine 127 pacientov so stabilným chronickým SZ a s ejekčnou frakciou < 45 % mala asi 1/3 chorých deficit železa, a 3/4 týchto pacientov nebolo anemických [24]
- v inej väčšej skupine 546 pacientov s chronickým SZ malo 36 % chorých deficit železa, včítane 32 % neanemických pacientov [25]

Prevalencia deficitu železa je vyššia u pacientov s akútnymi dekompenzáciami chronického SZ (t. j. s ASZ, akútnym SZ) [22,26]. Vo francúzskej klinickej štúdii (823 pacientov s akútnymi dekompenzáciami, 46 centier) malo 2/3 mužov a 3/4 žien prítomný deficit železa [26].

A isté spriemernenie výskytu deficitu železa u pacientov so stabilným chronickým SZ hovorí o prevalencii asi u 55–60 % mužov a u 70–75 % žien, pričom mnohí z nich sú bez prítomnosti anémie [27,28].

Patofyziológia deficitu železa u srdcového zlyhávania

Systémová homeostáza železa

Neprimerané zvýšenie hepcidínu v organizme (v sére, v tkanivách) je dôležitým mechanizmom vzniku (a pravdepodobne i progresie) anémie u chronických ochorení [29]. U zápalových ochorení je známa asociácia zvýšených hladín hepcidínu v sére so zvýšenými zápalovými sérovými markermi (IL6) a s vyššou intenzitou (zápalového) ochorenia [14,18]. Ale u chronického SZ platí iný vzťah. Sérové hladiny hepcidínu nepriamo úmerne korelujú s intenzitou SZ, keďže v štúdiu s 321 pacientmi so SZ sa zistili vysoké hladiny hepcidínu v sére práve u pacientov s miernymi symptómami ochorenia (t. j. u NYHA triedy 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 sú súčasne zvýšené sérové hladiny IL6), a teda sa zdá, že hladiny hepcidínu v sére súvisia skôr so stavom železa v tele, než so stavom intenzity zápalu (podľa biomarkerov zápalu) u SZ [30].

Aj kongescia pečene hrá úlohu pri vývoji absolútneho deficitu železa u pacientov so SZ. Z animálnych experimentov vieme (u potkanov), že anémia z deficitu železa, spôsobená kongesciou pečene, ide s nižšími sérovými hladinami železa a transferínu, ale súčasne s vyššími hladinami hepcidínu (pri akejkoľvek úrovni anémie) [15]. A v pečeni sa vtedy našli vyššie hladiny makrofágov preplnených hemosiderínom. Istí experti uvažovali nasledovne – kongescia pečene spôsobuje lokálnu (pečeňovú) inflamáciu, a tá spôsobuje vzostup obsahu železa v hepatocytoch. Preto dochádza k stimulácii vyššej produkcie či uvoľňovaniu hepcidínu do cirkulácie. Následkom je neprimeraná sekvestrácia železa v hepatocyte, jeho znížená absorpcia, a tým aj anémia z nedostatku železa. Či však toto (anémia z pečenej kongescie) platí i pre SZ u človeka treba ešte overiť.

Myokardiálna homeostáza železa

Kardiomyocyty majú vysokú energetickú spotrebu, a preto sú veľmi citlivé na deficit železa (s anémiou) a na

abnormálnu utilizáciu železa [25]. Deplécia železa z kardiomyocytov je preukázaná u pacientov s tzv. „end-stage“ SZ (už indikovaná transplantácia srdca) [17,23]. Aj sérová hladina solubilných transferínových receptorov je nižšia u „end-stage“ SZ [23]. A expresia spomínaných receptorov býva redukovaná pri nadmernej expozícii neurohormónom, ako sú noradrenalin či aldosterón, ktoré sú obvykle zvýšené v tele u pokročilého SZ [17].

Deficit železa je prítomný u zvieracích modelov hypertrofie ľavej komory, dilatácie ľavej komory, mitochondriálneho opuchu, poškodenia sarkomérov, a uvoľňovania reaktívnych kyslíkových radikálov, ktoré vyvolávajú bunkové poškodenie [31].

U SZ (a u jeho progresie) býva porucha regulácie prítomnosti a obratu železa v tele na niekoľkých úrovniach:

- opuch črevnej steny asocuje s poklesom absorpcie železa z potravy
- opuch pečene
- chronický zápal v tele (sprevádzajúci SZ) ovplyvňuje 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 u SZ redukcii expresie transferínových receptorov na kardiomyocytoch, a preto aj týmto spôsobom vzniká v nich intracelulárny deficit železa. To spôsobuje pokles pracovnej schopnosti myocytov a zvyšuje riziko ich apoptózy, čo tiež prispieva k progresii SZ.

Rizikové faktory deficitu železa u pacientov so SZ

Najvyššie riziko u pacientov so SZ pre vznik deficitu železa majú ženy, non-kaukazská populácia, staršie osoby (≥ 65 rokov), anemické osoby a osoby s pokročilejšou formou SZ [3,7,25]. Čím je u SZ vyššia NYHA trieda, tým skôr vzniká u chorého i deficit železa a neskôr i anémia [3,7]. Aj zvýšené sérové hladiny biomarkerov (NT-proBNP a hsCRP) korelujú u SZ s deficitom železa a s anémiou [3,7,25].

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

Klinický význam deficitu železa u 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 [32]. 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). A podľa Minnesotského dotazníka bola kvalita života najlepšia u SZ bez deficitu železa či anémie, horšia bola u chorých, kde bol deficit železa, no a naj-

horšia bola kvalita života u chorých, u ktorých bol deficit železa spojený s anémiou [33]. Ale dôležitejší je tu vždy deficit železa, než je prítomnosť anémie [32].

Deficit železa a záťažová kapacita

Intolerancia záťaže je hlavným symptómom SZ a asociojuje tiež so zlou kvalitou života a so zvýšenou morbiditou a mortalitou [34]. Táto záťažová intolerancia je tiež redukovaná u pacientov so SZ s deficitom železa (podobne ako je tomu u deficitu železa pri inom chronickom ochorení než je SZ) [6,34]. 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 a osoby s deficitom železa mali nižší peak spotreby kyslíka než osoby bez deficitu železa (rozdiel štatisticky významný, 15,3 vs 13,3 ml/min) [34].

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 [3,25]. 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 %), a sledovanie pacientov trvalo 6 mesiacov (rozdiel bol štatisticky významný) [25]. A s ďalším dlhším sledovaním chorých (v priemere 2,5 rokov) až 1/3 pacientov (440 chorých, t. j. 29 %) zomrela. Zohľadnené relatívne riziko (RR) deficitu železa pre mortalitu bolo 1,42 [25]. A 3-ročné prežívanie bolo 59 % v podskupine chorých s deficitom železa vs 71 % v podskupine chorých bez deficitu železa (štatisticky opäť významný rozdiel) [25].

Pacienti s deficitom železa (s anémiou) majú 4-násobne zvýšenú mortalitu oproti osobám bez deficitu železa (s/bez anémie), a pacienti s deficitom železa (bez anémie) majú 2-násobne zvýšenú mortalitu než anemické osoby bez deficitu železa – teda hlavne je to deficit železa, ktorý je dôležitý u SZ [7].

Liečebný prístup k deficitu železa

Z predošlých údajov je jasné, že liečba deficitu železa u pacientov s chronickým SZ je dôležitá. Mala by zlepšiť mortalitu, morbiditu, i kvalitu života, asi i rehospitalizácie týchto pacientov pre akútne zhoršenia SZ [35,36].

Jestvujú klinické štúdie, v ktorých sa podávalo pacientom s chronickým SZ a deficitom železa i.v. železo (rôzne formulácie železa), ale efekt tejto liečby nebol porovnávaný s p.o. podávaním železa.

Predkladáme preto hlavne 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 NYHA triedy chorých, kvality ich života, a tiež vzdialenosti prejdenej za 6 min [37].
2. Prvá randomizovaná klinická štúdia (40 pacientov s chronickým SZ, so stredne ťažkou renálnou insuficienciou, s anémiou pri deficite železa, raz týždenne

pacienti obdržali buď infúziu „železa so sukrózou“ vs placebo, spolu takáto liečba trvala 5 týždňov) preukázala v 6. mesiaci sledovania chorých, že aktívne železom liečení pacienti mali významné zlepšenie hemoglobínu a saturácie transferínu, mali redukcii koncentrácie biomarkeru NT-proBNP v sére, znamenali pokles dávky potreby diuretika, zlepšenie NYHA triedy, ejekčnej frakcie a tiež glomerulárnej filtrácie [38].

3. FERRIC HF štúdia (s i.v. podávaním železa 35 pacientom s deficitom železa, ich EF < 45 %, sledovala sa tu hlavne záťažová tolerancia chorých) preukázala zmenu „peak VO₂“ (vrcholovej spotreby kyslíka pri záťaži) v priemere o 2,2 ml/kg/min, ďalej preukázala zlepšenie symptómov, redukcii NYHA triedy o 0,5 a predĺženie záťažovej tolerancie [39].
4. Štúdia FAIR-HF (veľká štúdia počtom chorých, 459 pacientov s chronickým SZ, v NYHA triede II/III, s EF < 40–45 %, s deficitom železa a hemoglobínom 95–135 g/l) [40] s i.v. podávaním železa vo forme „feric maltózy“ vs s i.v. podávaním placebo; preukázala 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 NYHA triedy (v liečenej skupine bol výskyt pacientov so 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 chôdzou a kvalita života v aktívne liečenej podskupine chorých (nie v placebovom ramene liečby) [40,41], anémia nehrala úlohu pri tomto zhodnotení, liečba „železom“ tu bola bezpečná [42].
5. CONFIRM-HF štúdia (304 pacientov s chronickým SZ a EF < 45 %, zvýšené nátriuretické peptidy v sére, deficit železa, liečba pomocou i.v. feric karboxymaltózy vs liečby placebo) preukázala tieto zistenia:
 - a) primárnym cieľom štúdie bola 6-minútová vzdialenosť chôdzou, a táto sa v aktívne liečenej podskupine chorých zlepšila po 6 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, ktoré v priemere chorí za 6 min prešli, bol v prospech železom liečenej podskupiny chorých, a tento rozdiel činil 34 metrov
 - b) sekundárnymi cieľmi bolo zlepšenie NYHA triedy, zlepšenie kvality života, a predĺženie doby do rehospitalizácie, čo sa naplnilo [38]

Teda – tieto štúdie preukázali zlepšenie symptómov, zlepšenie záťažovej kapacity, zlepšenie kvality života pomocou i.v. liečby železom u pacientov s chronickým SZ. Nemáme dôkazy o ovplyvnení mortality či iných KV príhod. Na to treba počtom väčšie klinické štúdie a s dlhším trvaním liečby i sledovania chorých. Nemáme údaje o podobnej liečbe u chorých so SZ so zachovalou EF.

Guidelines (ESC 2012 pre SZ) odporúčajú vyšetriť prítomnosť deficitu železa u chorých s chronickým SZ a redukovanou EF. A pri deficite železa u týchto pacientov odporúčajú tento deficit aj 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 je súčasne i témou užitočnou z hľadiska zlepšenia stavu chorých so SZ. Iste nahromadením ďalších údajov snáď u SZ s liečbou železom pokročíme. Možno i s liečbou perorálnou. Chceli by sme však ovplyvniť aj mortalitu a morbiditu. To nie je ľahké preukázať. A na to treba randomizované, dlhodobé klinické štúdie.

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

Literatúra

- Schaufelberger M, Swedberg K, Koster 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 (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012; 33(14): 1750–1757.
- 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.
- Brownlie TT, 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 zlyhávania – ako pristupovať k liečbe pacienta? *Cardiol Lett* 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.
- Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102(3): 783–788.
- Jankowska EA, von Haehling S, Anker SK et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J* 2013; 34(11): 816–829.
- Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2013; 34(11): 827–834.
- 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 pohledu hematologa. *Kardiolog Rev Int Med* 2014; 16(5): 359–363.
- Cohen-Solal A, Leclercq C, Deray G et al. Iron deficiency: an emerging therapeutic target in heart failure. *Heart* 2014; 100(18): 1414–1420.
- Nemeth E, Valore EV, Territo M et al. Hepcidin, 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.
- 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. Dostupné z DOI: <http://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.
- Coenen JL, van Dieijen-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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacotherapy* 2015; 1(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.
- 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 (Scand)* 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.
- 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.
- 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.
- Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Léčba anémie a nedostatku železa u chronického srdečního selhání. *Kardiolog Rev Int Med* 2014; 16(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, Lombrana 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.

39. 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.

40. 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

41. 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.

42. 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.

43. 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.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

✉ jan.murin@gmail.com

I. interná klinika LF UK a UN, Bratislava, Slovenská republika

www.unb.sk

Doručeno do redakcie 23. 6. 2015

Prijato po recenzi 30. 9. 2015