

НАПРЯМКИ ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ ТА ДЕФІЦИТУ ЗАЛІЗА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро, Україна)

s.lyuda@i.ua

Рекомендації ведучих асоціацій кардіологів включають корекцію дефіциту заліза та анемії у контексті лікування пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН), що створює актуальне питання – вивчення існуючих та розробка нових напрямків лікування анемії та дефіциту заліза у пацієнтів із ХСН. Метою дослідження було провести огляд літератури, що ілюструє сучасні дані про напрямки лікування анемії та дефіциту заліза у пацієнтів із ХСН. На сьогоднішній день основним напрямком лікування дефіциту заліза та анемії у пацієнтів з ХСН залишається внутрішньовенна терапія залізом карбоксимальтозатом. Лікування важкої анемії у гострій фазі включає гемотрансфузію. Застосування еритропоетин стимулюючих препаратів не рекомендується. Пероральна терапія препаратами заліза, яка часто використовується як перша лінія терапії дефіциту заліза у пацієнтів із ХСН, не має достатніх клінічних даних, що підтверджували її ефективність. Перспективні напрямки – застосування цукросомального заліза, що є інноваційним пероральним препаратом та препаратів таргетної дії на гепсидин. Таким чином, розвиток нових напрямків у лікуванні анемії та дефіциту заліза стає важливим у контексті лікування пацієнтів із ХСН, адже корекція цих патологічних станів дозволяє покращити якість життя, збільшити толерантність до фізичних навантажень та знизити частоту госпіталізацій у даної категорії хворих.

Ключові слова: анемія, дефіцит заліза, хронічна серцева недостатність, напрямки лікування.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота є фрагментом НДР кафедри «Клініко-функціональні та морфологічні зміни серцево-судинної системи у хворих на гостру та хронічну ішемічну хворобу серця, артеріальну гіпертензію та серцеву недостатність у поєднанні із супутньою патологією», державний реєстраційний номер 0120U102731.

Вступ. Дефіцит заліза та анемія мають значну розповсюдженість серед пацієнтів із ХСН, до того ж ці стани часто стають причиною погіршення перебігу основного захворювання та прогнозу у цієї категорії пацієнтів, тому не дивно, що розробка різноманітних напрямків у лікуванні цих станів для обраної когорти хворих становить значний інтерес на сьогоднішній день.

Мета дослідження. Провести огляд літератури, що ілюструє сучасні дані про напрямки лікування анемії та дефіциту заліза у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю.

Лікування анемії потребує визначення її етіології і корекції відповідно до причини, але досить розповсюджена проблема встановлення етіології зумовлює складності наступного лікування [1].

Один із можливих методів лікування анемії є гемотрансфузія, але його застосування обмежено випадками тяжкої анемії і пов'язане із декількома ризиками (пригнічення імунної системи, перевантаження залізом, збільшення чутливості до інфекцій і сенсibiliзація до антигенів лейкоцитів) [2]. Тому потрібно уникати використанні трансфузії як довгострокового методу і повинно використовуватись тільки у гострій фазі тяжкої анемії.

Препарати, стимулюючі еритропоетин не рекомендовані для пацієнтів із СН та анемією. У дослідженні доведено, що дарбепоетин альфа не покращував клінічні результати у пацієнтів з ХСН та зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) і анемією легкого та середнього ступеня, але призводив до зростання тромбоемболічних подій і тому не рекомендується для застосування [3].

Наступні методи лікування впливають на дефіцит заліза, як можливу причину анемії. Існуючі актуальні рекомендації світових асоціацій кардіологів щодо лікування дефіциту заліза у пацієнтів із ХСН сформовані на основі двох рандомізованих досліджень [4, 5] та мета-аналізу рандомізованих клінічних досліджень [6]. Інформація про які представлена в **таблиці 1**.

В дослідженні FAIR-HF [5] продемонстровано, що порівняно із застосуванням плацебо, заліза карбоксимальтозат значно покращує якість життя пацієнтів (визначено за допомогою анкети для самооцінки) та зменшує симптоми серцевої недостатності (оцінено за допомогою функціонального класу (ФК) за New York Heart Association Functional Classification (NYHA)) протягом 6-ти місячного періоду. Незалежно від наявності анемії, значно підвищились результати тесту 6-ти хвилинної ходьби у групі лікування пацієнтів, що отримували препарати заліза. У хворих із початковою анемією продемонстроване збільшення рівня гемоглобіну на 0,9 г/дл на 24 тижні спостереження, однак симптоматичний клінічний ефект був однаковим як у групі пацієнтів як із анемією так і без неї.

Дослідження CONFIRM-HF [4] продемонструвало, що терапія заліза карбоксимальтозатом асоційована зі значним підвищенням толерантності до фізичного навантаження (визначено за допомогою тесту з 6-хвилинною ходюю) та зниженням ризику госпіталізацій у пацієнтів із ХСН порівняно із плацебо.

Використання заліза карбоксимальтозату в дослідженні EFFECT-HF [11] покращило перенесення фізичного навантаження (визначено на підставі змін у піковому насиченні киснем), на 24 тижні пік насичення киснем знизився на $1,19 \pm 0,38$ мл/кг/хвилину у групі стандартного лікування (без застосування препаратів заліза).

Дослідження AFFIRM-AHF [12] підтверджує доцільність початку усунення дефіциту заліза безпо-

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Таблиця 1 – Клінічні дослідження ефективності терапії препаратами заліза у пацієнтів із серцевою недостатністю [7, 8, 9]

Дослідження	Дизайн дослідження та тривалість	Кількість учасників	Ключові критерії для включення в дослідження	Режим дозування та спосіб введення препаратів заліза	Основні висновки
IRONOUT-HF [10]	З подвійним засліпленням, плацебо контрольоване рандомізоване 16 тижнів	225 учасників Пероральне залізо полісахарид (n=111) vs. плацебо (n=114)	Пацієнти із ХСН та зниженою ФВ ЛШ (<40%) та дефіцитом заліза (феритин =15-100 нг/мл або феритин 101-299 нг/мл з сатурацією трансферрину <20%)	Перорально по 150 мг 2 рази на добу протягом 16 тижнів	Ніяких відмінностей у піковому споживанні кисню Ніяких відмінностей результатів тесту 6-хвилинною ходьбою
EFFECT-HF [11]	Відкрите, контрольоване стандартним лікуванням, рандомізоване 24 тижні	172 Стандартне лікування (без застосування заліза) (n=86) vs. заліза карбоксимальтозатом (n=86)	ФК II/III за NYHA (ФВ ЛШ <45%), гемоглобін <15 г/дл, феритин <100 мкг/л або феритин 100-300 мкг/л з сатурацією трансферрину <20%), пікове споживання кисню =10-20 мл/кг/хв	500-2000 мг в/в болюсно або шляхом інфузії у терапевтичну фазу (на початку дослідження та на 6 тижні); 500 мг як підтримуючу дозу на 12 тижні дослідження якщо зберігався дефіцит заліза	У групі із в/в введенням заліза збільшилось пікове споживання кисню, покращилось загальне самопочуття та зменшився ФК за NYHA
CONFIRM-HF [4]	З подвійним засліпленням, плацебо контрольоване, рандомізоване; 52 тижні	301 Заліза карбоксимальтозат (n=150) vs. плацебо (n=151)	ФК II/III за NYHA (ФВЛШ <45%), гемоглобін <15 г/дл, феритин <100 мкг/л або феритин 100-300 мкг/л з сатурацією трансферрину <20%)	500-2000 мг в/в болюсно у терапевтичну фазу (на початку дослідження та на 6 тижні); 500 мг як підтримуючу дозу на 12, 24, 36 тижнях дослідження якщо зберігався дефіцит заліза	Покращились результати тесту з 6-хвилинною ходьбою, загальне самопочуття якості життя асоційована із здоров'ям, зменшився ФК за NYHA
FAIR-HF [5]	З подвійним засліпленням, плацебо контрольоване, рандомізоване; 24 тижні	459 Заліза карбоксимальтозат (n=304) vs. плацебо (n=155)	ФК II за NYHA (ФВ ЛШ <40%) АБО ФК III за NYHA (ФВ<45%), гемоглобін = 9.5-13.5 г/дл, феритин <100 мкг/л або феритин 100-300 мкг/л з сатурацією трансферрину <20%	200 мг заліза в/в болюсно 1 раз на тиждень до корекції дефіциту заліза та потім кожні 4 тижні, як підтримуюча фаза	Покращились результати тесту з 6-хвилинною ходою, загальне самопочуття, якість життя асоційована із здоров'ям, зменшився ФК за NYHA
AFFIRM-AHF [12]	З подвійним засліпленням, плацебо контрольоване, рандомізоване; 52 тижні	1132 Заліза карбоксимальтозат (n=567) vs. плацебо (n=565)	Госпіталізація із гострою серцевою недостатністю на момент рандомізації. ФВ ЛШ <50%, феритин <100 нг/мл або феритин 100-299 нг/мл з сатурацією трансферрину <20%	В/в введення заліза карбоксимальтозат. Загальна доза, що була отримана кожним пацієнтом у групі, що приймала залізо протягом 24 тижнів – 1352 мг. Залізо пацієнти отримували при першому зверненні, на 6 тижні. На 12 та 24 тижнях залізо отримали також пацієнти у яких зберігався дефіцит заліза та у яких рівень гемоглобіну був 80-150 г/л	Загальна кількість госпіталізацій та серцево-судинних летальних наслідків у групі лікування залізом була значно нижче ніж у плацебо групі

Примітка: ФК – функціональний клас, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, в/в – внутрішньовенно, NYHA – New York Heart Association Functional Classification.

середньо після епізоду декомпенсації ХСН із метою зниження ризику наступних госпіталізацій.

Менш фундаментальне, невелике, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження із залученням 60 учасників із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, анемією та дефіцитом заліза продемонструвало, що після застосування 1 граму сахарози заліза для внутрішньовенного застосування (розділене на 5 доз із введенням 1 дози 1 раз на тиждень) покращилась ехокардіографічна картина геометрії ЛШ та зменшилась систолічна та діастолічна дисфункція через 6 місяців [13]. У дослідженні FERRIC-HF [14] рандомізовано 35 пацієнтів із СН, ФВ ЛШ <45%, ФК II/III за NYHA та де-

фіцитом заліза для лікування сахарозою заліза або без проведення терапії залізом у співвідношенні 2:1. На 18 тижні лікування внутрішньовенним введенням препаратів заліза привело до покращення пікового насичення киснем та зниженням ФК за класом NYHA. Однак, ці зміни були продемонстровані лише у підгрупі пацієнтів із анемією (гемоглобін <12,5 г/дл).

Мета-аналіз, що включає дослідження FAIR-HF, CONFIRM-HF та ще 3 невеликих дослідження [12-16] продемонстрував, що терапія із внутрішньовенним введенням заліза може знизити кількість госпіталізацій пацієнтів із СН і анемією. Другий мета-аналіз, який включав FAIR-HF, CONFIRM-HF, PER-CARS-01 (30

Таблиця 2 – Дослідження присвячені лікуванню дефіциту заліза у пацієнтів із серцевою недостатністю, що тривають на сьогоднішній день [18]

	FAIR-HFrEF [19]	HEART-FID [20]	FAIR-HF2 [21]	IRONMAN [22]
Кількість учасників	200	3014	1200	1300
Критерії включення	СН зі збереженою ФВ ЛШ ($\geq 45\%$), ФК II/III за NYHA, Hb > 9 г/дл та ≤ 14 г/дл, ДЗ з феритином < 100 нг/мл або $100-299$ з СТ $< 20\%$	СН зі зниженою ФВ ЛШ ($< 40\%$), ФК II-IV за NYHA, Hb > 9 г/дл та < 13.5 г/дл (жінки) та < 15 г/дл (чоловіки), ДЗ з феритином < 100 нг/мл або $100-300$ з СТ $< 20\%$	ХСН, підтверджений ДЗ, Hb = $9.5-14$ г/дл	СН зі зниженою ФВ ЛШ ($< 40\%$), ФК II-IV за NYHA, СТ $< 20\%$ та/або феритин < 100 мкг/л
Препарат заліза	Заліза карбоксимальтозат	Заліза карбоксимальтозат	Заліза карбоксимальтозат	Заліза ізомальтозат
Первинні кінцеві точки	Зміни результатів тесту із 6-хвилинною ходьбою, якості життя, ФК за NYHA, смертності та частоти госпіталізації з приводу погіршення перебігу СН	Серцево-судинна смертність та госпіталізації з приводу погіршення перебігу СН, зміни результатів тесту із 6-хвилинною ходьбою	Серцево-судинна смертність та госпіталізації з приводу погіршення перебігу СН	Серцево-судинна смертність та госпіталізації з приводу погіршення перебігу СН

Примітка: СН – серцева недостатність, ХСН – хронічна серцева недостатність, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночку, ФК – функціональний клас, NYHA – New York Heart Association Functional Classification, Hb – гемоглобін, ДЗ – дефіцит заліза, СТ – сатурація трансферину.

пацієнтів отримували заліза карбоксимальтозат та 15 плацебо) та EFFICACY-HF (20 пацієнтів отримували заліза карбоксимальтозат та 14 плацебо) [17], також підтверджував зниження частоти госпіталізацій пацієнтів із СН та дефіцитом заліза, але демонструє, що лікування залізодефіциту препаратом заліза карбоксимальтозатом пацієнтів із СН та ФВ ЛШ $< 40\%$ не змінюють прогноз смертності від серцево-судинних ускладнень.

На сьогоднішній день тривають декілька великих рандомізованих досліджень внутрішньовенної терапії препаратами заліза у пацієнтів із ХСН та дефіцитом заліза [18-22] (таблиця 2).

Дослідження IRONMAN на 1300 учасниках із ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Воно буде тривалішим ніж усі дослідження, які проводились до цього, заплановане проведення протягом більше двох років і воно продемонструє більше інформації про безпечність такої терапії у пацієнтів із ХСН [22]. Це питання є важливим, так як існують дані нещодавнього дослідження, що продемонструвало зв'язок між застосуванням внутрішньовенного заліза та підвищенням рівня біологічно активної форми фактору росту фібробластів-23 (ФРФ-23). Цей гормон в основному синтезується остеоцитами і бере участь у гомеостазі фосфатів. Аномально підвищений рівень ФРФ-23 знижує абсорбцію фосфатів у нирках і призводить до гіпофосфатемії, резорбції кісток та остеомалачії [23-27]. У популяції з хронічною хворобою нирок підвищений рівень ФРФ-23 був асоційований з гіпертрофією лівого шлуночку, фіброзом міокарду та неблагоприятними серцево-судинними подіями, незалежно від традиційних факторів ризику серцево-судинних захворювань [28-30], що викликає занепокоєння у контексті пацієнтів із вже існуючою патологією серцево-судинної системи. Важливо, що заліза карбоксимальтозат, що є єдиним рекомендованим кардіологічними асоціаціями препаратом для внутрішньовенного лікування має унікальну здатність підвищувати рівень ФРФ-23 порівняно із іншими формами внутрішньовенних препаратів заліза. У подвійному рандомізованому клінічному дослідженні порівнювали 2 форми внутрішньовенного введення заліза при лікуванні дорослих із залізоде-

фіцитною анемією (заліза карбоксимальтозат 750 мг проти 510 мг ферумокситола). Частота важкої гіпофосфатемії на 2 тижні була значно вища у групі із заліза карбоксимальтозатом (50,8% проти 0,9%; $p < 0,001$). Такі результати корелювали з подвоєнням рівнів ФРФ-23 після кожної інфузії заліза карбоксимальтозату, тоді як рівні ФРФ-23 залишалися без змін у іншій групі. На 5 тижні близько 30% пацієнтів у групі із заліза карбоксимальтозатом продовжували мати важку гіпофосфатемію [31]. Такі результати відповідно викликають занепокоєння щодо довгострокової безпечності застосування заліза карбоксимальтозату для пацієнтів із СН. Також можливі такі відстрочені несприятливі ефекти як кардіоміопатія внаслідок переважанню залізом [32, 33], підвищений ризик бактеріємії, стимулюючий вплив заліза на утворення вільних радикалів, яке може викликати пошкодження тканин та дисфункцію ендотелію [33].

Дослідження FAIR-HFrEF має на меті протестувати ефект внутрішньовенної терапії залізом у пацієнтів із ХСН та збереженою ФВ ЛШ та залізодефіцитною анемією [19]. Результати цього дослідження також надважливі для клінічної медицини, так як на сьогоднішній день немає рекомендацій, щодо терапії залізом у пацієнтів із ХСН та збереженою ФВ ЛШ хоча і було доведено, що негативний вплив дефіциту заліза на прогноз у пацієнтів із СН спостерігався незалежно від ФВ ЛШ [34].

Стосовно пероральної терапії препаратами заліза, яка часто використовується як перша лінія терапії дефіциту заліза у пацієнтів із ХСН – немає достатніх клінічних даних, щоб підтверджували її ефективність. У таблиці 1 продемонстроване клінічне дослідження IRONOUT-HF [10], в якому порівнювали ефект від перорального лікування препаратами заліза порівняно із плацебо у пацієнтів із ХСН. Результати цього дослідження демонструють, що пероральні препарати мінімально відновлюють запаси заліза, не покращують перенесення фізичного навантаження та не зменшують симптоми серцевої недостатності.

Можливо клінічні дослідження, у яких би порівнювали пероральну та внутрішньовенну форми введення препаратів заліза у пацієнтів із ХСН більш об'єктивно продемонстрували б переваги та недо-

ліки кожної із форм, але на сьогоднішній день такого дослідження не проводилось [8], так як єдине на сьогодні подібне дослідження було передчасно завершено з причини наявності конкуруючих досліджень та недостатнього фінансування [16]. У цьому дослідженні (IRON-HF) 23 пацієнта із анемією та серцевою недостатністю (ФВ ЛШ <40%, сатурація трансферину <20% та феритин <500 нг/мл) були рандомізовані на 3 групи, що отримували внутрішньовенне введення заліза (сахароза заліза), пероральне залізо (заліза сульфат) або плацебо. Через 3 місяці спостережень у групі із внутрішньовенним застосуванням заліза пікове насичення киснем збільшилось на 3,5 мл/кг/хвилину без значного збільшення у групі із застосуванням перорального заліза. Однак спостерігалось значне підвищення рівнів феритину та сатурації трансферину як у групі з внутрішньовенним так і пероральним введенням. Використання перорального заліза у іншому ретроспективному дослідженні також пов'язане із значним збільшенням показників заліза сироватки крові, феритину, насичення трансферину та гемоглобіну [35]. Ці два дослідження [16, 36] демонструють тільки покращення показників заліза, але не відповідають на питання про покращення клінічного статусу пацієнтів із СН на фоні прийому препаратів перорального заліза.

У пероральній формі лікування дефіциту заліза є два додаткових недоліки – це те, що пацієнти з ХСН погано переносять дану форму лікування, небажані ефекти, пов'язані із шлунково-кишковим трактом спостерігаються у близько 60% пацієнтів та те, що низька швидкість всмоктування заліза обумовлює більш низьку ефективність препаратів, а отже і зумовлює необхідність тривалої терапії залізом (у деяких випадках лікування перевищує 6 місяців) [8].

Натомість є дані про один із найбільш інноваційних препаратів перорального заліза – цукросомальне залізо, яке є препаратом пірофосфату трьохвалентного заліза, що вкритий фосфоліпідами та сахарозною матрицею. Попередньо доведено, що абсорбція цього препарату вірогідно не залежить від гепсидину і він може покращити рівні гемоглобіну аналогічно препаратам для внутрішньовенного

введення, а також має вищу ніж звичайні пероральні препарати шлунково-кишкову толерантність [36-38].

Також нові дані щодо використання орального заліза можуть значно змінити положення цієї лікарської форми у контексті лікування дефіциту заліза та залізодефіцитної анемії. Нові докази припускають, що звичайний режим прийому пероральних препаратів заліза (1-2 рази на добу) може призводити до швидкої та тимчасової відповіді на продукцію гепсидину, але до обмеженого всмоктування наступної дози перорального заліза [39]. Результати рандомізованого контрольованого дослідження демонструють, що прийом пероральних препаратів заліза через день у разовій дозі може оптимізувати всмоктування заліза та стати оптимальним режимом дозування [40].

Ще одне перспективне направлення лікування дефіциту заліза присвячене таргетній дії на гепсидин. Гепсидин є головним регулятором абсорбції заліза та його розповсюдження у організмі, його рівень підвищується при хронічних захворюваннях, в тому числі і при СН. Підвищений рівень гепсидину є причиною зниження абсорбції заліза у дванадцятипалій кишці та одночасно зниження вивільнення заліза із ретикулоендотеліальних клітин та гепатоцитів, що є причиною функціонального дефіциту заліза. Таким чином блокування гепсидину може бути ефективною терапевтичною стратегією, особливо у випадках функціонального дефіциту заліза. У попередніх дослідженнях, що проводились на людях декілька антигепсидинових агентів збільшували біодоступність заліза. Перспективні стратегії включають пряме блокування експресії гепсидину анти-гепсидин І-олігорибонуклеотидом (лексаптепид) або функції гепсидину людським анти-гепсидин антитілом або блокування передачі сигналів гепсидину низькомолекулярним інгібітором (LDN-193189) [41, 42]. Спіронолактон, що часто застосовується для лікування пацієнтів із СН, у експерименті на мишах продемонстрував зниження експресії гепсидину, що також підвищує вірогідність того, що цей препарат може отримати додаткове показання у контексті лікування СН [43].

Таблиця 3 – Рекомендації щодо лікування залізом для пацієнтів з серцевою недостатністю [7]

Асоціація	Рекомендації	Клас рекомендації	Рівень доказовості
Американський коледж кардіології/Американська кардіологічна асоціація/Американська асоціація серцевої недостатності 2017 [44]	У пацієнтів із СН II та III ФК за класифікацією NYHA та дефіцитом заліза (феритин <100 мкг/л або = 100-300 мкг/л якщо сатурація трансферину <20%, внутрішньовенне замісне лікування залізом може бути обґрунтоване з метою покращити функціональний стан та якість життя	IIb	B
Європейська асоціація кардіологів 2016 [45]	Внутрішньовенне введення заліза карбоксимальтозату може бути розглянуте у пацієнтів із симптоматичною СН зі зниженою ФВ ЛШ та дефіцитом заліза (феритин <100 мкг/л або якщо феритин = 100-299 мкг/л та сатурація трансферину <20%) для зменшення симптомів СН та покращення перенесення фізичних навантажень та якості життя	IIa	A
Канадська асоціація кардіологів 2017 [46]	Рекомендується розглянути можливість внутрішньовенної терапії залізом пацієнтам із СН зі зниженою фракцією викиду та дефіцитом заліза з метою покращення толерантності до фізичного навантаження, якості життя та зменшення частоти госпіталізацій	Сильна рекомендація	Середня якість

Примітка: СН – серцева недостатність, ФК – функціональний клас, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночку, NYHA – New York Heart Association Functional Classification.

Існуючі актуальні рекомендації світових асоціацій кардіологів щодо лікування дефіциту заліза у пацієнтів із ХСН представлені в **таблиці 3**.

Згідно з рекомендаціями світових асоціацій кардіологів, внутрішньовенна терапія препаратами заліза показана пацієнтам із ХСН зі зниженою ФВ лівого шлуночку (<40%) та дефіцитом заліза (феритин <100 мкг/л або феритин = 100-299 мкг/л, якщо сатурація трансферину <20%).

Висновки.

У пацієнтів із ХСН лікування важкої анемії у гострій фазі включає гемотрансфузію;

Застосування еритропоетин стимулюючих препаратів не рекомендується у хворих на ХСН із анемією та/або з дефіцитом заліза;

Пероральна терапія препаратами заліза, яка часто використовується як перша лінія терапії дефі-

циту заліза у пацієнтів із ХСН, немає достатніх клінічних даних, щоб підтверджували її ефективність;

Основним напрямком лікування дефіциту заліза та анемії у пацієнтів з ХСН на сьогоднішній день залишається внутрішньовенна терапія залізом карбоксимальтозатом;

Перспективні напрямки, що можуть стати рекомендованими після усіх необхідних клінічних досліджень – застосування цукросомального заліза, що є інноваційним пероральним препаратом, препарати таргетної дії на гепсидин.

Перспективи подальших досліджень Враховуючи наявність перспективних напрямків розвитку препаратів для корекції дефіциту заліза та анемії та триваючі нові дослідження, що стосуються застосування існуючої терапії у пацієнтів із ХСН, є необхідність подальших спостережень та досліджень у цій сфері.

Література

- Gonzalez-Costello J, Cainzos-Achirica M, Lupón J, Farré N, Moliner-Borja P, Enjuanes C, et al. Use of intravenous iron in patients with iron deficiency and chronic heart failure: Real-world evidence. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2020;80(March):91-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.031>.
- Kotecha D, Ngo K, Walters JAE, Manzano L, Palazzuoli A, Flather MD. Erythropoietin as a treatment of anemia in heart failure: Systematic review of randomized trials. *Am Heart J* [Internet]. 2011;161(5):822-831. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2011.02.013>.
- Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. Treatment of Anemia with Darbepoetin Alfa in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2013;368(13):1210-9.
- Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, 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):657-68.
- Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2436-48.
- Jankowska EA, Suchocki T, Tkaczyszyn M, Von Haehling S, Doehner W, Banasiak W, et al. Effects of Intravenous Iron Therapy in Iron Deficient Patients With Systolic Heart Failure: Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):A854.
- Walther CP, Triozzi JL, Deswal A. Iron deficiency and iron therapy in heart failure and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020;29(5):508-14.
- McDonagh T, Damy T, Doehner W, Lam CSP, Sindone A, van der Meer P, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1664-72.
- Punj S, Ghafourian K, Ardehali H. Iron deficiency and supplementation in heart failure and chronic kidney disease. *Mol Aspects Med* [Internet]. 2020;75(July):100873. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2020.100873>.
- Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial, The Journal of the American medical association. 2017 May 16;317(19):1958-1966. DOI: 10.1001/jama.2017.5427
- Van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Van Der Meer P, Metra M, Böhm M, Doetsky A, et al. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation*. 2017;136(15):1374-83.
- Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10266):1895-904.
- Toblli JE, Di Gennaro F, Rivas C. Changes in echocardiographic parameters in iron deficiency patients with heart failure and chronic kidney disease treated with intravenous iron. *Heart Lung Circ* [Internet]. 2015;24(7):686-95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2014.12.161>.
- Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AKJ, Slater RM, Roughton M, 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):103-12.
- Jankowska EA, Wojtas K, Kasztura M, Mazur G, Butrym A, Kalicinska E, et al. Bone marrow iron depletion is common in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* [Internet]. 2015;182(C):517-22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.006>.
- Beck-Da-Silva L, Piardi D, Soder S, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, De Albuquerque D, et al. IRON-HF study: A randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013;168(4):3439-42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.04.181>.
- Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):125-33.
- Pope M, Kalra PR. Iron Deficiency in Heart Failure: to Treat or Not to Treat? *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20(8):65.
- National Institutes of Health US. National Library of Medicine. Effect of IV iron in patients with heart failure with preserved ejection fraction [Internet]. USA: National Institutes of Health US. National Library of Medicine; 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03074591?cond=Effect+of+IV+iron+in+patients+with+heart+failure+with+preserved+ejection+fraction.&draw=2&rank=1>.
- National Institutes of Health US. National Library of Medicine. Randomized placebo-controlled trial of FCM as treatment for heart failure with iron deficiency [Internet]. USA: National Institutes of Health US. National Library of Medicine; 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03037931?cond=Randomized+placebo-controlled+trial+of+FCM+as+treatment+for+heart+failure+with+iron+deficiency.&draw=2&rank=1>.
- National Institutes of Health US. National Library of Medicine. Intravenous iron in patients with systolic heart failure and iron deficiency to improve morbidity & mortality. [Internet]. USA: National Institutes of Health US. National Library of Medicine; 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036462?cond=Intravenous+iron+in+patients+with+systolic+heart+failure+and+iron+deficiency+to+improve+morbidity+%26+mortality&draw=2&rank=1>.
- National Institutes of Health US. National Library of Medicine. Intravenous iron treatment in patients with heart failure and iron deficiency: IRONMAN. [Internet]. USA: National Institutes of Health US. National Library of Medicine; 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02642562?cond=Intravenous+iron+treatment+in+patients+with+heart+failure+and+iron+deficiency%3A+IRONMAN&draw=2&rank=1>.

23. Zoller H, Schaefer B, Glodny B. Iron-induced hypophosphatemia: An emerging complication. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017;26(4):266-75.
24. Schaefer B, Würtinger P, Finkenstedt A, Braithwaite V, Viveiros A, Effenberger M, et al. Choice of high-dose intravenous iron preparation determines hypophosphatemia risk. *PLoS One.* 2016;11(12):1-11.
25. Hardy S, Vandemergel X. Intravenous iron administration and hypophosphatemia in clinical practice. *Int J Rheumatol.* 2015;2015:ID468675.
26. Yamamoto S, Okada Y, Mori H, Fukumoto S, Tanaka Y. Fibroblast growth factor 23-related osteomalacia caused by the prolonged administration of saccharated ferric oxide. *Intern Med.* 2012;51(17):2375-8.
27. Sato K, Shiraki M. Saccharated ferric oxide-induced osteomalacia in Japan: Iron-induced osteopathy due to nephropathy. *Endocr J.* 1998;45(4):431-9.
28. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Hyre Anderson A, Scialla J, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Risks of Mortality and End-Stage Renal Disease in Patients with Chronic Kidney Disease On Behalf of the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. *Jama [Internet].* 2011;305(23):2432-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3124770/pdf/nihms304949.pdf>.
29. Faul C, Amaral AP, Oskoueï B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011;121(11):4393-408.
30. Grabner A, Amaral AP, Schramm K, Singh S, Sloan A, Yanucil C, et al. Activation of Cardiac Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Causes Left Ventricular Hypertrophy. *Cell Metab.* 2015;22(6):1020-32.
31. Wolf M, Chertow GM, Macdougall IC, Kaper R, Krop J, Strauss W. Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia. *JCI insight.* 2018;3(23):1-12.
32. Díez-López C, Comín-Colet J, González-Costello J. Iron overload cardiomyopathy: From diagnosis to management. *Curr Opin Cardiol.* 2018;33(3):334-40.
33. González-Costello J, Comín-Colet J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: Understanding the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(11):1159-62.
34. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *Am Heart J [Internet].* 2013;165(4):575-582. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2013.01.017>.
35. Niehaus ED, Malhotra R, Cocco-Spofford D, Semigran M, Lewis GD. Repletion of Iron Stores with the Use of Oral Iron Supplementation in Patients with Systolic Heart Failure. *J Card Fail [Internet].* 2015;21(8):694-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.05.006>.
36. Fabiano A, Brilli E, Fogli S, Beconcini D, Carpi S, Tarantino G, et al. Sucrosomial® iron absorption studied by in vitro and ex-vivo models. *Eur J Pharm Sci [Internet].* 2018;111:425-31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2017.10.021>.
37. Girelli D, Ugolini S, Busti F, Marchi G, Castagna A. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *Int J Hematol [Internet].* 2018;107(1):16-30. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12185-017-2373-3>.
38. Mafodda A, Giuffrida D, Prestifilippo A, Azzarello D, Giannicola R, Mare M, et al. Oral sucrosomial iron versus intravenous iron in anemic cancer patients without iron deficiency receiving darbepoetin alfa: a pilot study. *Support Care Cancer.* 2017;25(9):2779-86.
39. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood.* 2015;126(17):1981-9.
40. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol [Internet].* 2017;4(11):e524-33. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30182-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30182-5).
41. Díez-López C, Lupón J, de Antonio M, Zamora E, Domingo M, Santesmases J, et al. Hemoglobin Kinetics and Long-term Prognosis in Heart Failure. *Rev Española Cardiol.* 2016;69(9):820-6.
42. Grote Beverborg N, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Anemia in Heart Failure: Still Relevant? *JACC Hear Fail.* 2018;6(3):201-8.
43. Mleczko-Sanecka K, Da Silva AR, Call D, Neves J, Schmeer N, Damm G, et al. Imatinib and spironolactone suppress hepcidin expression. *Haematologica.* 2017;102(7):1173-84.
44. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of Amer. *Circulation.* 2017;136:137-161.
45. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200.
46. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol [Internet].* 2017;33(11):1342-433. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2017.08.022>.

НАПРЯМКИ ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ ТА ДЕФІЦИТУ ЗАЛІЗА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Ханюков О. О., Пісоцька Л. А., Сапожниченко Л. В., Пампуха О. О., Вальчук Д. С.

Резюме. *Вступ.* Анемія та дефіцит заліза – часті коморбідні стани у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН). Однак залишається актуальним питання вивчення існуючих та розробка нових напрямків лікування анемії та дефіциту заліза у даній категорії хворих.

Мета дослідження. Провести огляд літератури, що ілюструє сучасні дані про напрямки лікування анемії та дефіциту заліза у пацієнтів із ХСН.

Результати. Лікування анемії потребує визначення її етіології і корекції відповідно до причини, але досить розповсюджена проблема встановлення етіології зумовлює складності наступного лікування. На сьогоднішній день найбільш обґрунтованим підходом до терапії дефіциту заліза та анемії у пацієнтів із ХСН, з урахуванням сучасної доказової інформації (результати рандомізованих клінічних досліджень) слід вважати внутрішньовенне використання заліза карбоксимальтозата. У пацієнтів із ХСН лікування важкої анемії у гострій фазі включає гемотрансфузію. Застосування еритропоетин стимулюючих препаратів не рекомендується у хворих на ХСН із анемією та/або з дефіцитом заліза. Пероральна терапія препаратами заліза, яка часто використовується як перша лінія терапії дефіциту заліза у пацієнтів із ХСН, не має достатніх клінічних даних, щоб підтверджувати її ефективність. Перспективні напрямки, що можуть стати рекомендованими після усіх необхідних клінічних досліджень – застосування цукросомального заліза, що є інноваційним пероральним препаратом, препарати таргетної дії на гепсидин.

Висновки. Дефіцит заліза та анемія у хворих на ХСН негативно впливає на функціональну здатність, а також супроводжується збільшенням частоти госпіталізацій та смертності. Розвиток нових напрямків у лікуванні анемії та дефіциту заліза стає важливим у контексті лікування пацієнтів із ХСН, адже корекція цих патологічних станів дозволяє зменшити клінічні прояви ХСН та покращити прогноз у даній категорії хворих.

Ключові слова: анемія, дефіцит заліза, хронічна серцева недостатність, напрямки лікування.

TREATMENT DIRECTIONS OF ANEMIA AND IRON DEFICIENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Khanyukov O. O., Pisotska L. A., Sapozhnychenko L. V., Pampukha O. O., Valchuk D. S.

Abstract. Background. Anemia and iron deficiency are common comorbid conditions of patients with chronic heart failure (CHF). However, the issue of studying existing and developing new areas of treatment of anemia and iron deficiency in this category of patients still remains relevant.

Aim. Review literature illustrating current data about treatment directions of anemia and iron deficiency in patients with CHF.

Results. Treatment of anemia requires determination of its etiology and correction according to the cause, but a fairly common problem of establishing the etiology causes the complexity of subsequent treatment. Nowadays, the most reasonable approach to the treatment of iron deficiency and anemia for patients with CHF, taking into account current evidence (the results of randomized clinical trials) should be considered the intravenous use of iron carboxymaltose. In patients with CHF, treatment of severe anemia in the acute phase includes blood transfusion. The use of erythropoietin stimulants is not recommended for patients with CHF with anemia and/or iron deficiency. Oral iron therapy, which is often used as first-line therapy for iron deficiency for patients with CHF, does not have sufficient clinical data to support its efficacy. Promising areas that may be recommended after all the necessary clinical trials – the use of sugary iron, which is an innovative oral drug, drugs targeted to hepcidin.

Conclusions. Patients with CHF, iron deficiency and anemia negatively affect functional ability, and are accompanied by an increase in hospitalizations and mortality. The development of new directions in the treatment of anemia and iron deficiency is becoming important in the context of treatment of patients with CHF, because the correction of these pathological conditions can reduce the clinical manifestations of CHF and improve the prognosis in this category of patients.

Key words: anemia, iron deficiency, chronic heart failure, treatment directions.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Khanyukov O. O.: 0000-0003-4146-0110 ^{AEF}

Pesotskaya L. A.: 0000-0002-0784-1465 ^{DEF}

Sapozhnychenko L. V.: 0000-0002-6472-2235 ^{ADE}

Pampukha O. O.: 0000-0002-7721-4109 ^{ADE}

Valchuk D. S.: 0000-0003-3847-5266 ^D

Конфлікт інтересів:

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Сапожниченко Людмила Володимирівна

Дніпровський державний медичний університет

Адреса: Україна, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського 9

Тел.: 0675657226

E-mail: s.lyuda@i.ua

A – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Рецензент – проф. Скрипник І. М.

Стаття надійшла 04.05.2021 року

Стаття прийнята до друку 02.11.2021 року