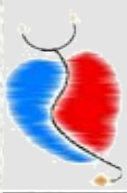


**СЪПЪТСТВАЩА ПАТОЛОГИЯ**  
**ПРИ СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ**  
**С ФОКУС - ЖЕЛЕЗЕН МЕТАБОЛИЗЪМ**

**доц. Вера Сиракова**  
**Варна**

**Зимно училище 2014, Банско**

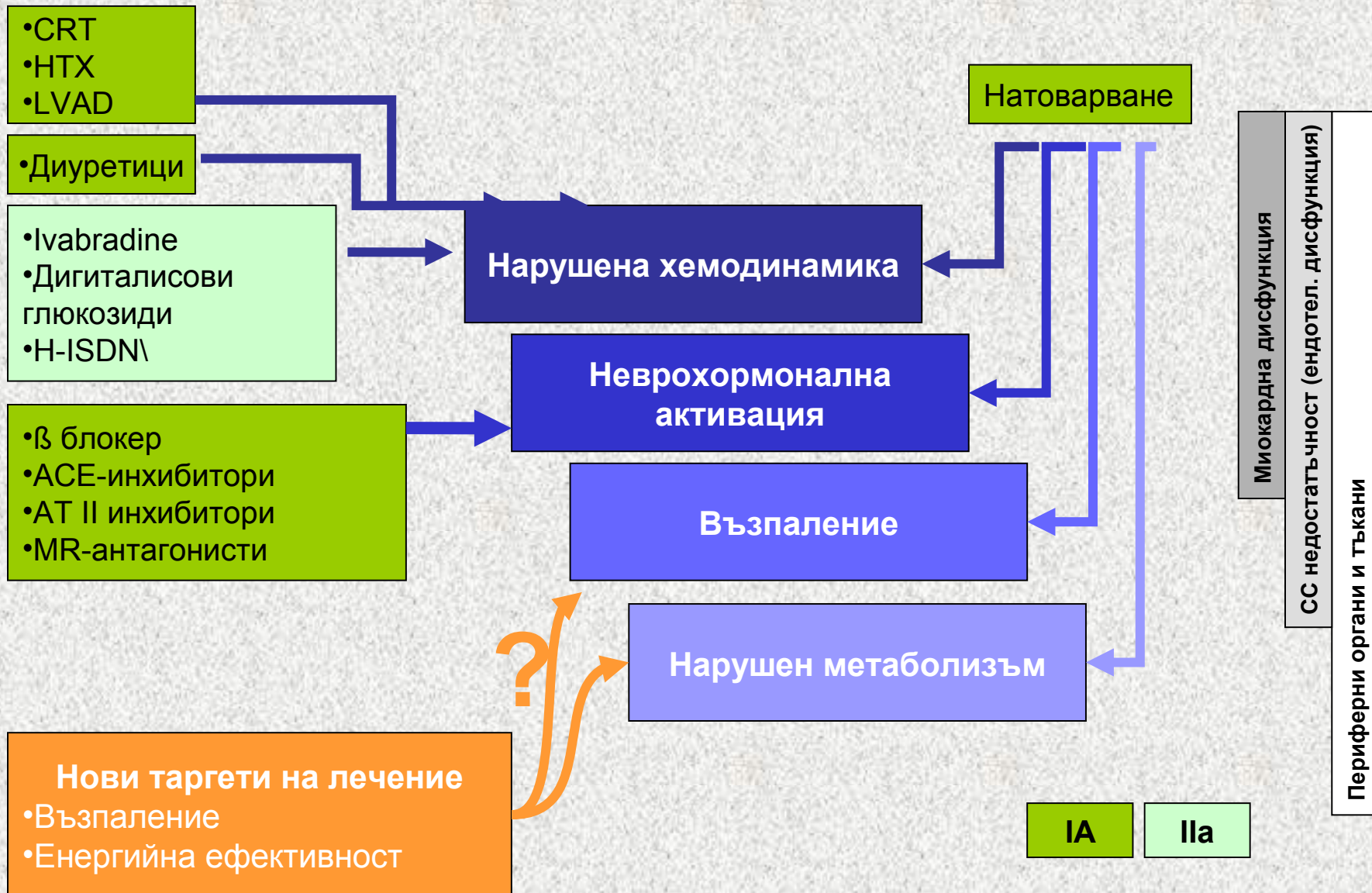


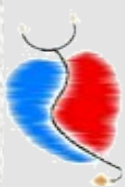
- ✓ **Сърдечната недостатъчност е системно заболяване с вторична дисфункция на бъбреците, скелетната мускулатура, ендотела, костния мозък, черния дроб, червата и др.**
- ✓ **През последните 20 г. в патофизиологията на СН бяха установени неврохормонални, възпалителни и метаболитни нарушения, които ускоряват прогресията на заболяването. От тях анемията и бъбречната недостатъчност са основните рискови фактори за неблагоприятен изход.**

## Утвърдено лечение

## Патофизиология на СН

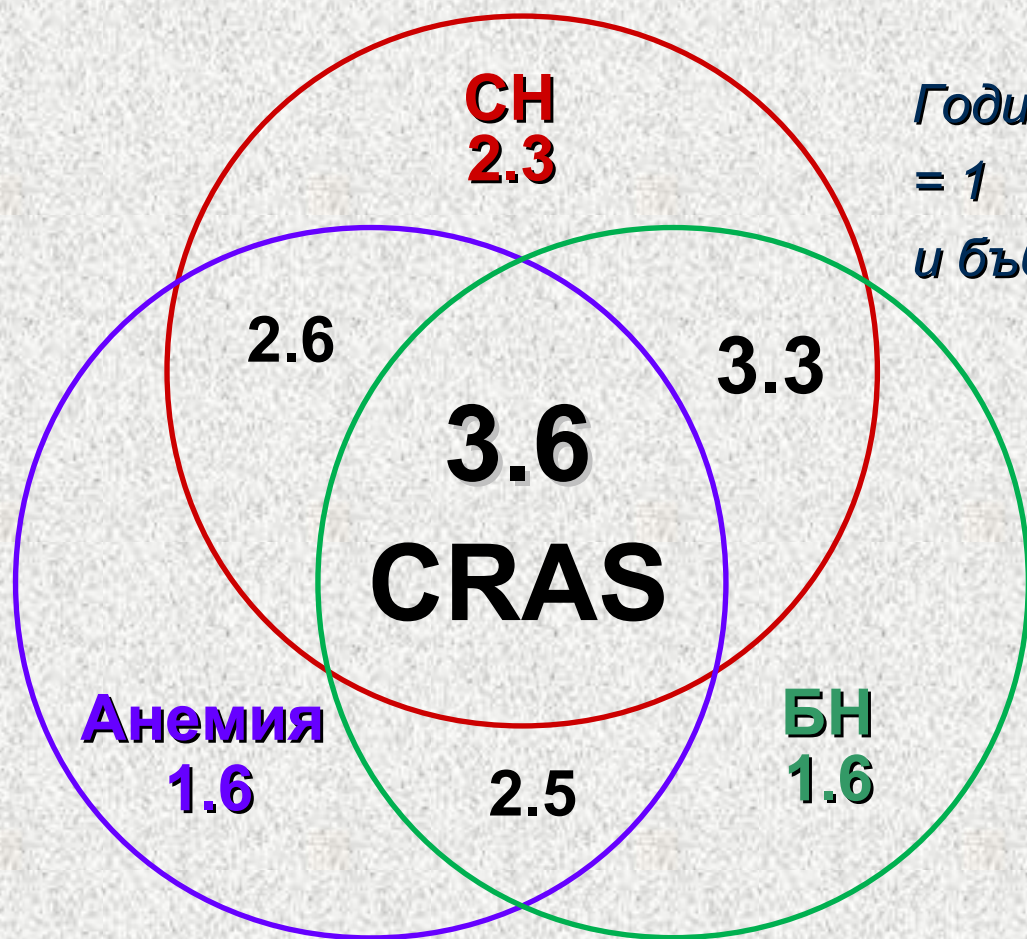
## Нова парадигма





# Триада: ХСН + ХБН + анемия = *cardiac – renal - anaemic syndrome*

## Годишен риск за обща смъртност



Годишен риск за обща смъртност  
= 1 при липса на анемия, сърдечна  
и бъбречна недостатъчност

- 1 136 201 болни (Medicare)
- изключени болни с ESRD
- 2-год. период (1996–1997)
- риск за обща смъртност



# Честота и дефиниция на анемията при СН

Анемията е много често съпътстващо състояние при болните със СН

**14–79%**

Зависи от:

- тежестта на СН
- използваната дефиниция за анемия

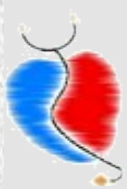
- WHO definition:
  - мъже <13.0 g/dL (8.1 mmol/L)
  - жени <12.0 g/dL (7.5 mmol/L)
- дефиниция, използвана в клиничната практика

и проучванията

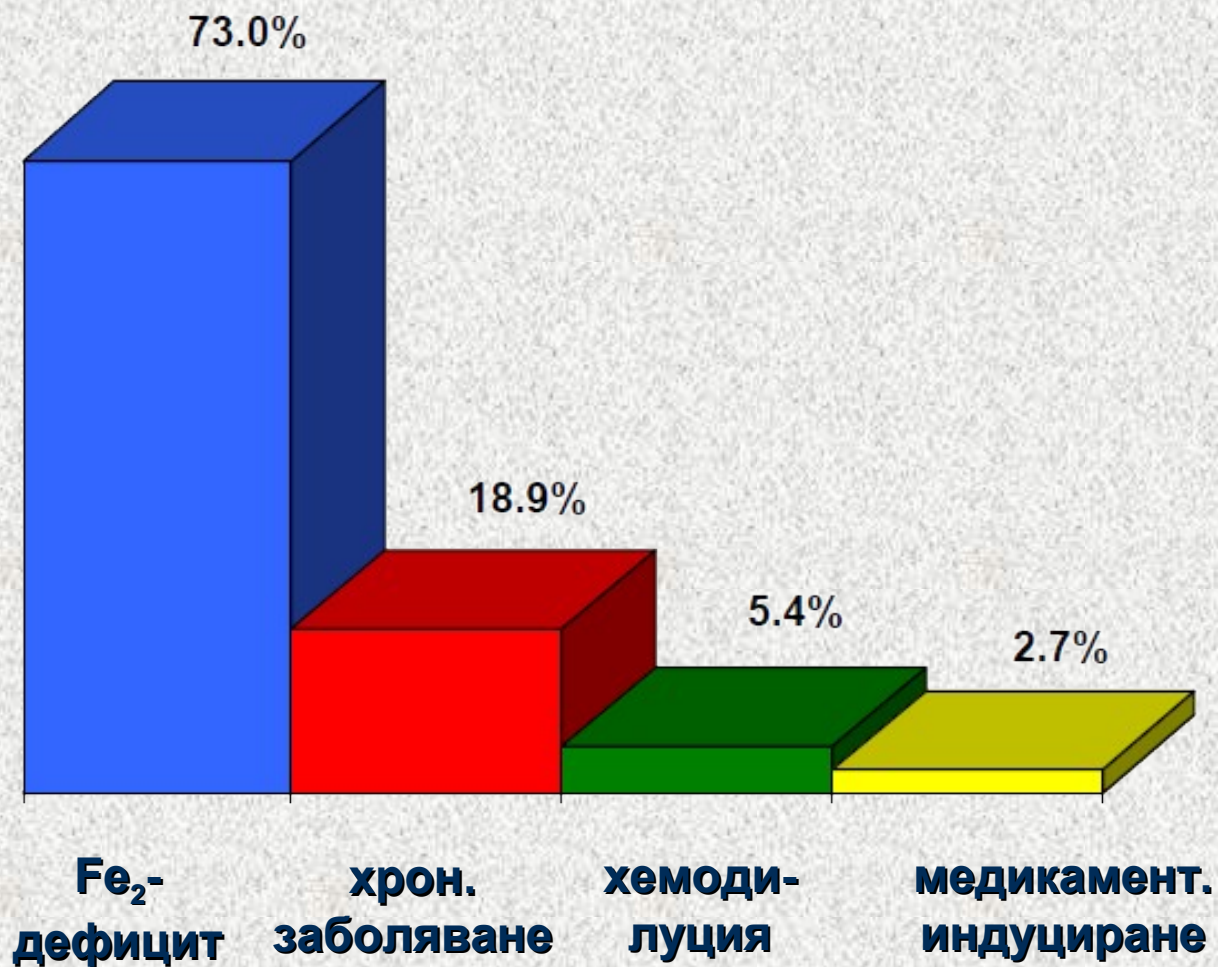
- мъже <12.0 g/dL
- жени <11.5 g/dL

# Патофизиология на анемията при ХСН





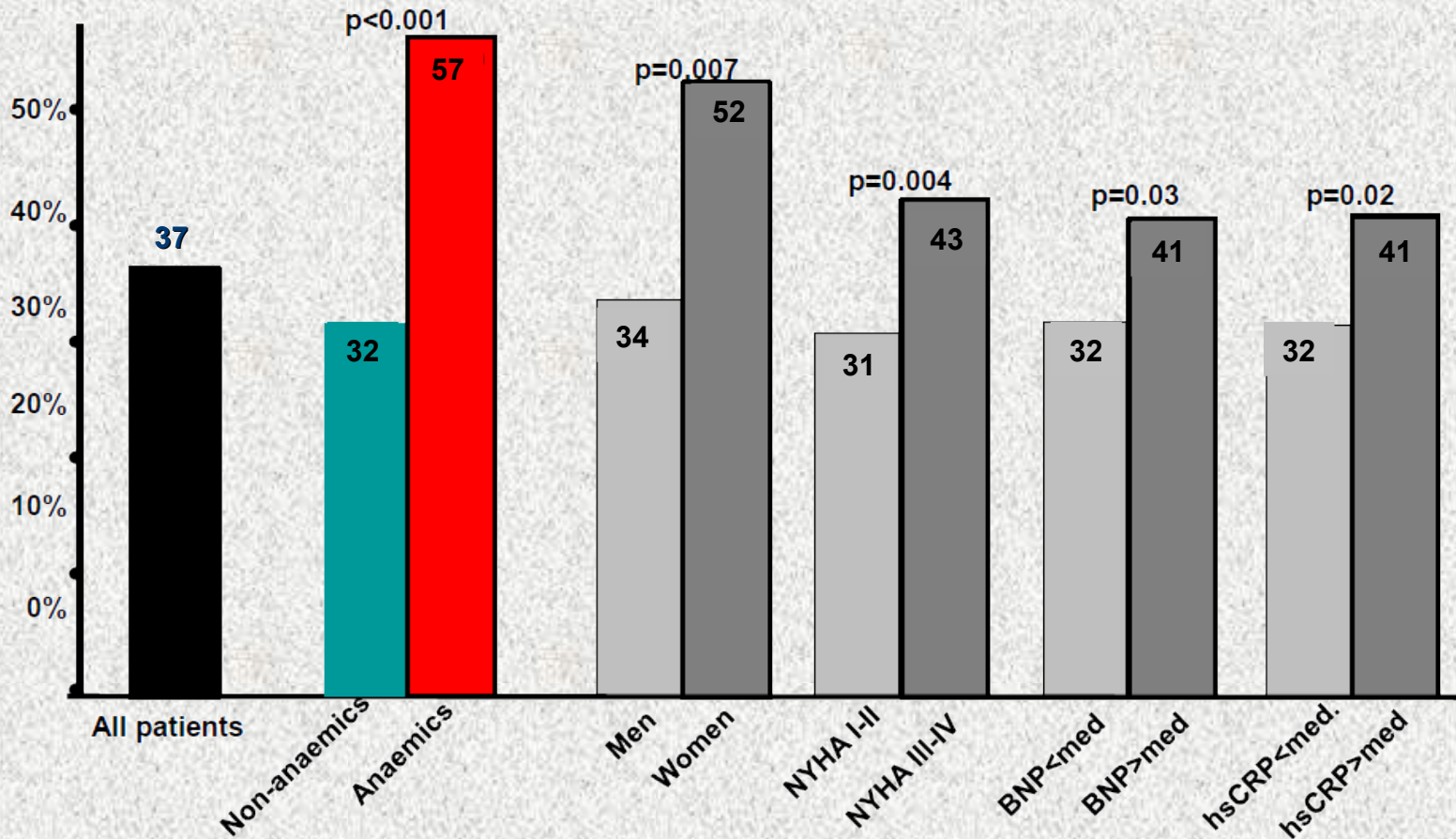
# Честота на патогенетичните механизми за анемия при болните със СН



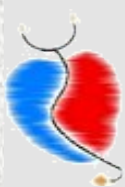


# Честота на Fe-дефицит при болни със СН и ПФИ

- Проспективно обсервационно проучване при 546 стабилизирани болни със СН и ПФИ
- Fe<sub>2</sub> – дефицит - феритин < 100 µg/dL или 100-299 µg/dL + TSAT < 20%







# Разпределение и кръговрат на желязото в човешкия организъм

3 – 4 g Fe<sub>2</sub>

35-45 mg/kg TT

дуоденум



1 -2 mg/24h

\* излющване на остарели ентероцити  
кожен епител

Загуба на Fe<sub>2</sub>  
1-2 mg/24h

менструация  
и кърмене

\* не съществува физиологичен път за екскреция на Fe

ретикулендотелни макрофаги

~600 mg

чернодробен паренхим

~1000 mg

железни депа



25 mg/24h

25 mg/24h

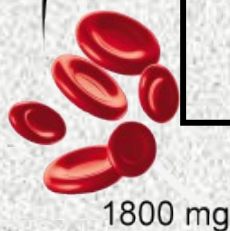
мускули  
~300 mg



др.тъкани  
~100 mg

еритр.  
костен  
мозък  
~300 mg

Fe в плазмата,  
свързано с  
трансферин  
3 mg



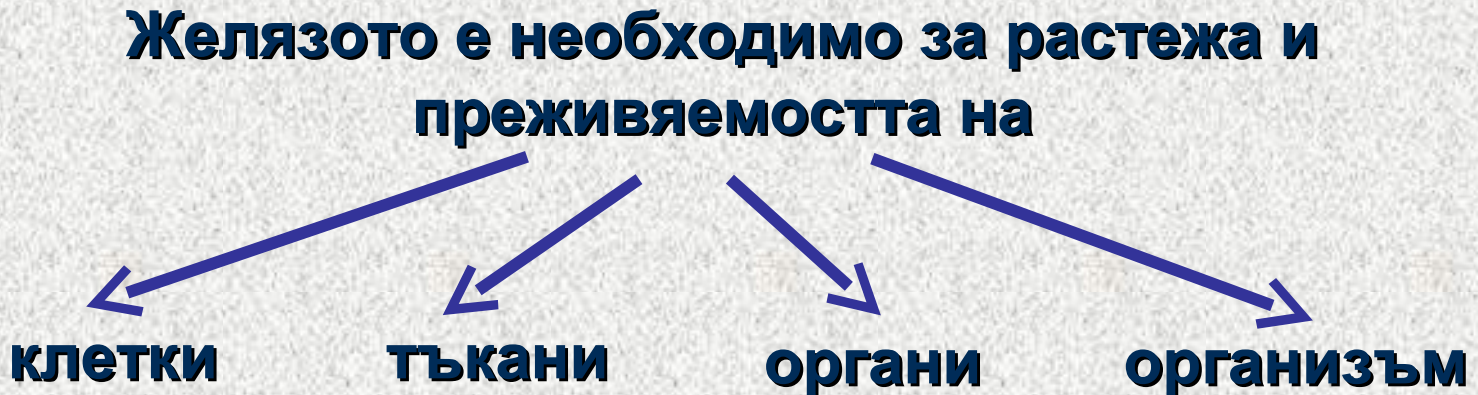
1800 mg

Утилизация  
на O<sub>2</sub>

Fe атом      феритин

# Желязото играе ключова роля в човешката хомеостаза

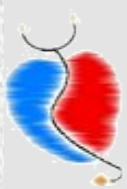
- еритропоеза
- транспорт (Hb) и складиране (миоглобин) на O<sub>2</sub>
- оксидативен метаболизъм на скелетната мускулатура и миокарда
- синтез и разграждане на липиди, въглехидрати, ДНК и РНК



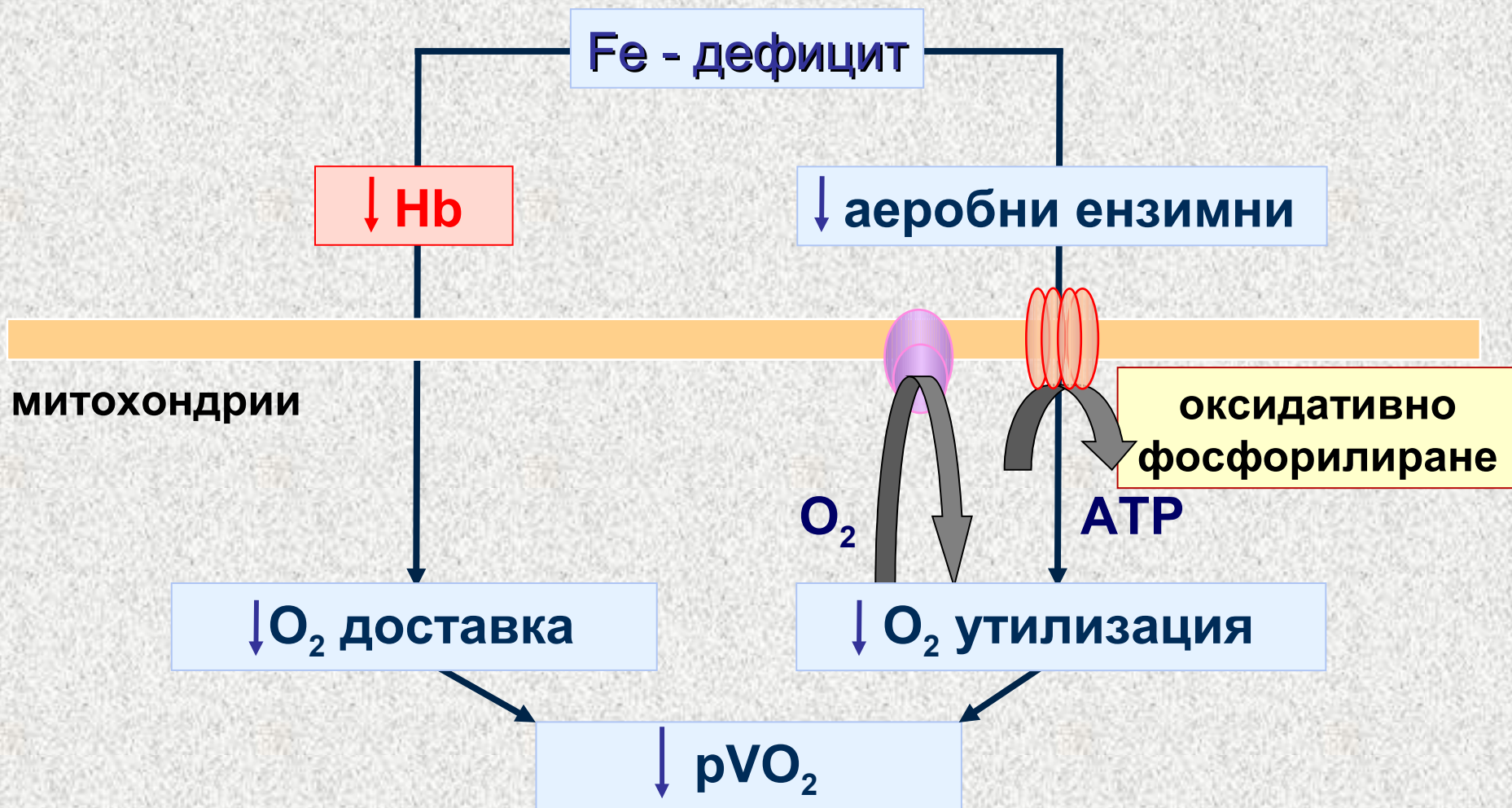
# **Железен дефицит - последици**

---

- Потисната еритропоеза (+тромбоцитоза)
- Намалена активност на ензимите от оксидативната гликолиза (цикъл на Кребс), миоглобин и други -> намален физически капацитет, лактацидоза
- Намалена активност на MAO + намалени допамин D2-рецептори, отговорни за невротрансмисията
- Намален имунитет
- Нарушена терморегулация



# Железният дефицит намалява $O_2$ - консумация по два пътя



# Желязо и физически капацитет

## ЖЕЛЕЗЕН ДЕФИЦИТ (ЖД)

**ХЕМАТОПОЕТИЧНИ ТЪКАНИ**  
**ЕРИТРОПОЕЗА**  
(ИМУННИ КЛЕТКИ, ТРОМБОЦИТИ)

**Анемия**

**Кислородо-пренасящ  
капацитет (↓Hb)**

**ЕКСТРАХЕМАТОПОЕТИЧНИ ТЪКАНИ**  
**СКЕЛЕТНИ МУСКУЛИ**  
(МИОКАРД, МАСТНА ТЪКАН, ЧЕРЕН  
ДРОБ, БЪБРЕЦИ, МОЗЪК)

↓ депа на кислород (миоглобин)  
↓ оксидативен капацитет на тъкани  
↓ енергетична ефективност  
Анаеробен метаболизъм  
ЖД = митохондриална дисфункция

Симптоми  
зависещи от транспорта на O<sub>2</sub>  
(Макс. физически възможности)

Симптоми  
зависещи от ЖД в тъканите  
(Издържливост)

**Намален физически капацитет**

# Железен дефицит - определение абсолютен vs функционален

Анемия  
(Hgb <12 g/dL)

ЖД-анемия

Железен дефицит  
(без анемия)

## 1. Абсолютен ЖД

(изчерпване на железните депа)

причини: хронична кръвозагуба (АСА),  
недостатъчен прием (старческа възраст,  
недохранване, малабсорбция)

диагноза: ниски феритинови нива (<100  
µg/mL )

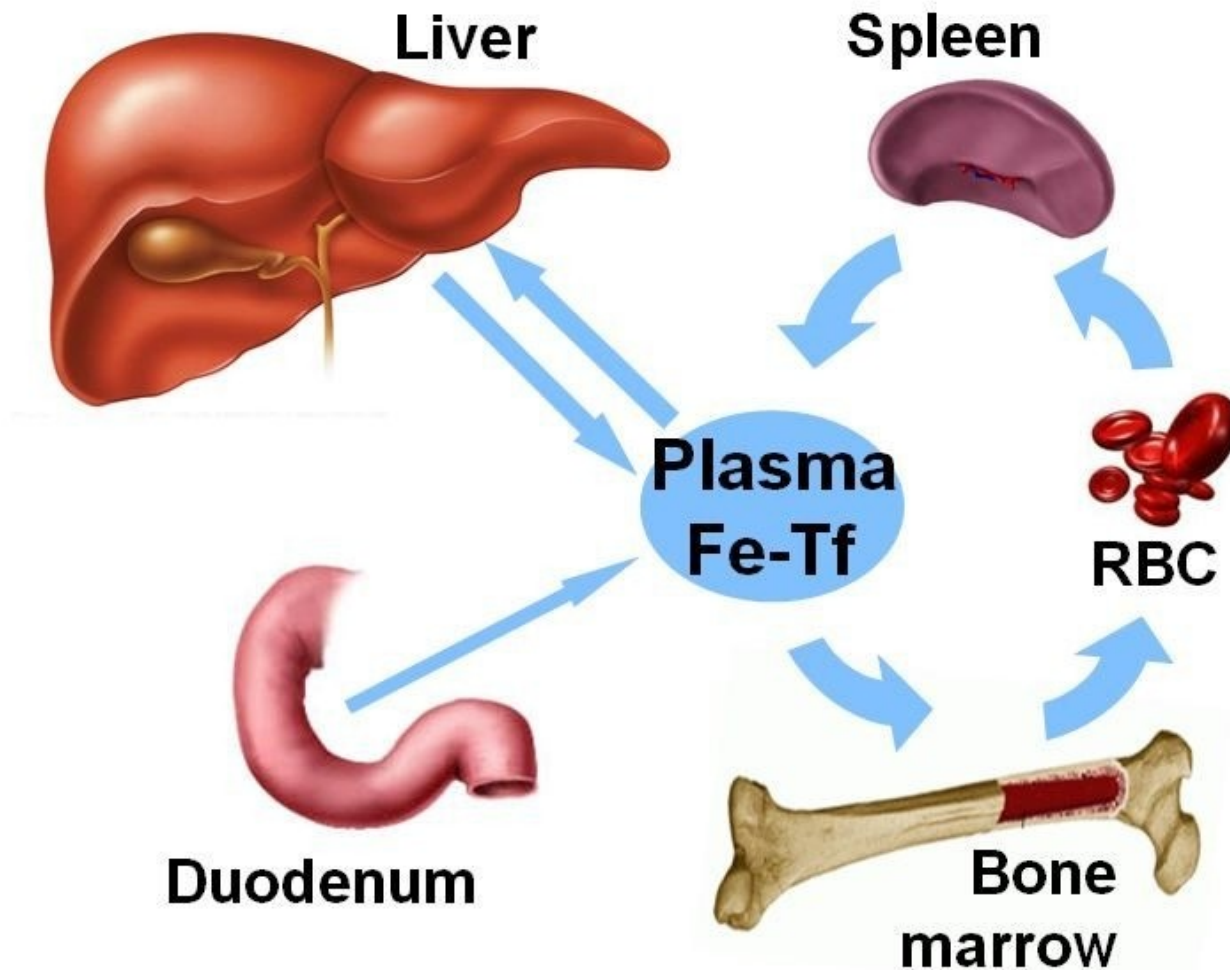
## 2. Функционален ЖД

(нарушено използване на Fe; Fe депа =/↓)

причини: хронично възпаление &  
бъбречна дисфункция

диагноза: нормален феритин (100-299) &  
TSAT <20%

# Хепцидин – основен регулатор на желязния метаболитизъм



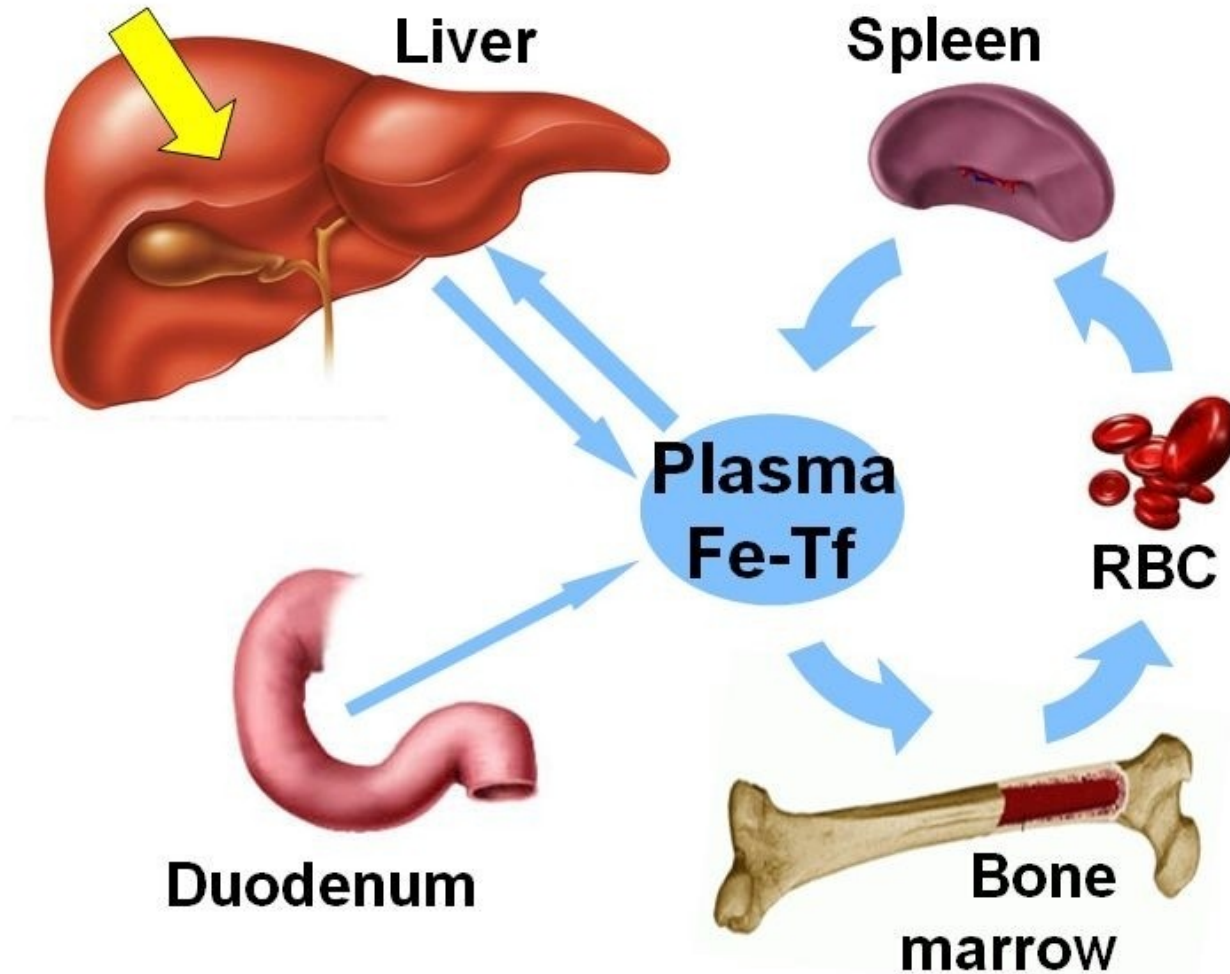
Nemeth E, et al. *Blood*. 2003;101:2461-2463.

Nemeth E, et al. *J Clin Invest*. 2004;113:1271-1276.

Courtesy of Tomas Ganz, PhD, MD, and Elizabeta Nemeth, MD.

# Хепцидин – основен регулатор на желязния метаболизъм

Inflammation



Nemeth E, et al. *Blood*. 2003;101:2461-2463.

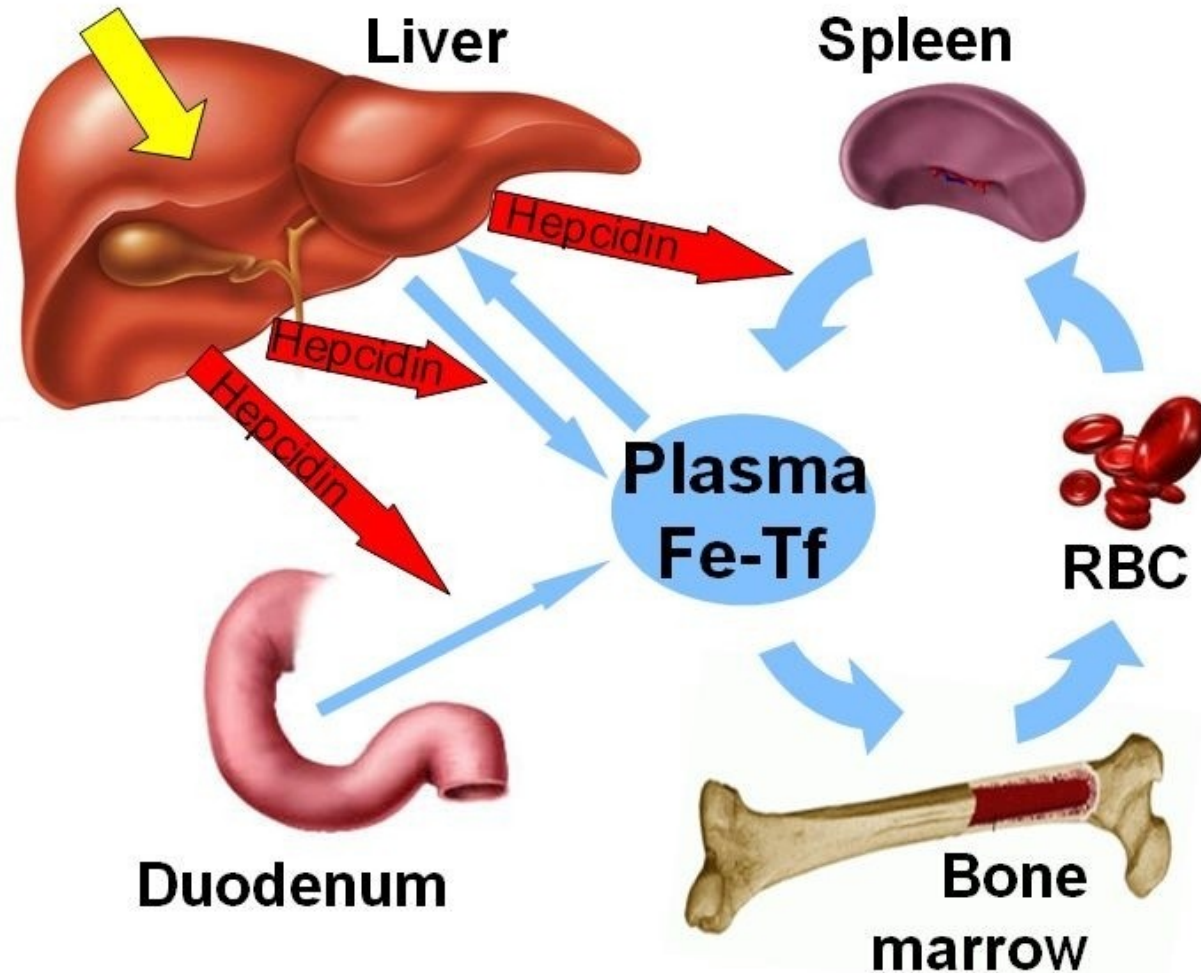
Nemeth E, et al. *J Clin Invest*. 2004;113:1271-1276.

Courtesy of Tomas Ganz, PhD, MD, and Elizabeta Nemeth, MD.



# Хепцидин – основен регулатор на желязния метаболизъм

Inflammation



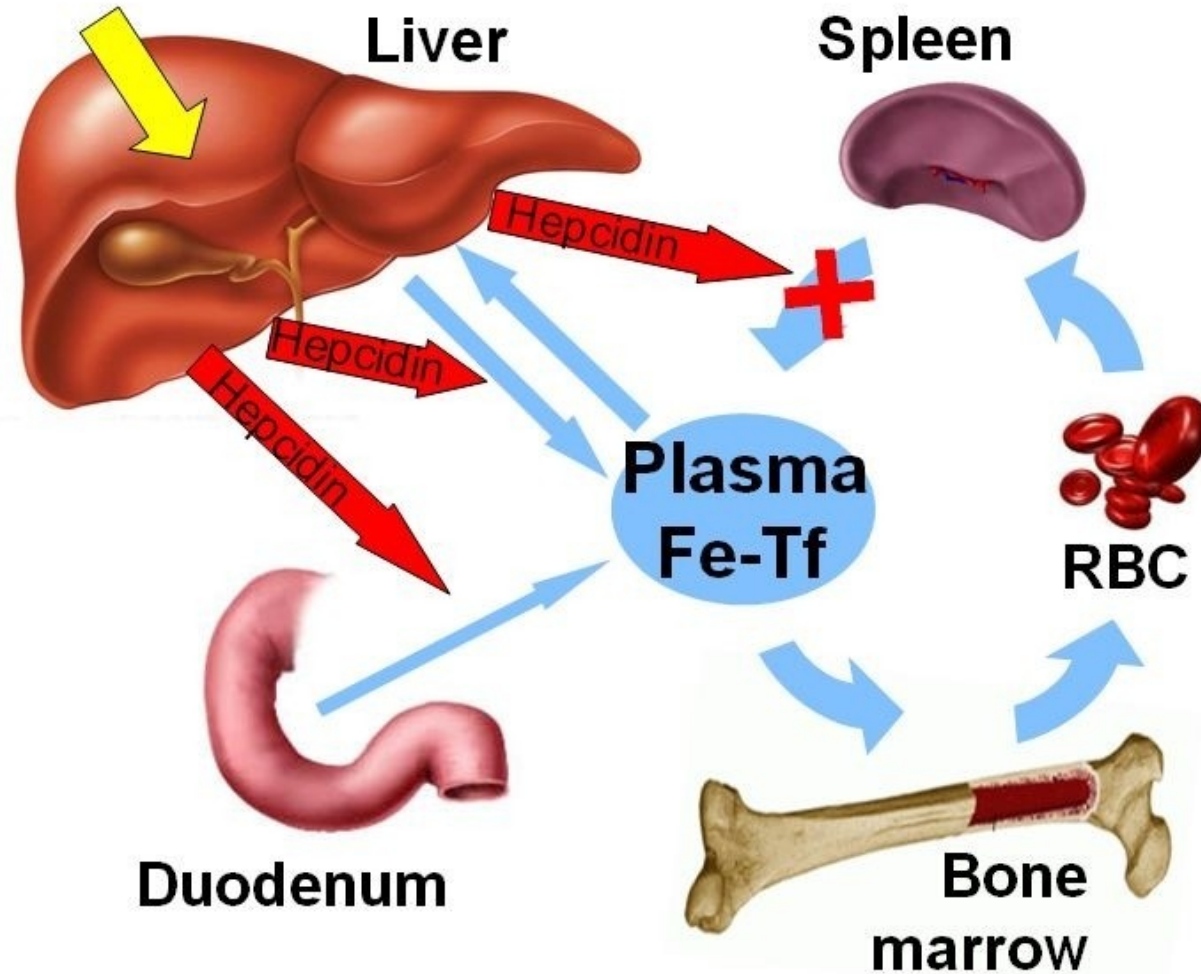
Nemeth E, et al. *Blood*. 2003;101:2461-2463.

Nemeth E, et al. *J Clin Invest*. 2004;113:1271-1276.

←Courtesy of Tomas Ganz, PhD, MD, and Elizabeta Nemeth, MD.

# Хепцидин – основен регулатор на желязния метаболизъм

Inflammation



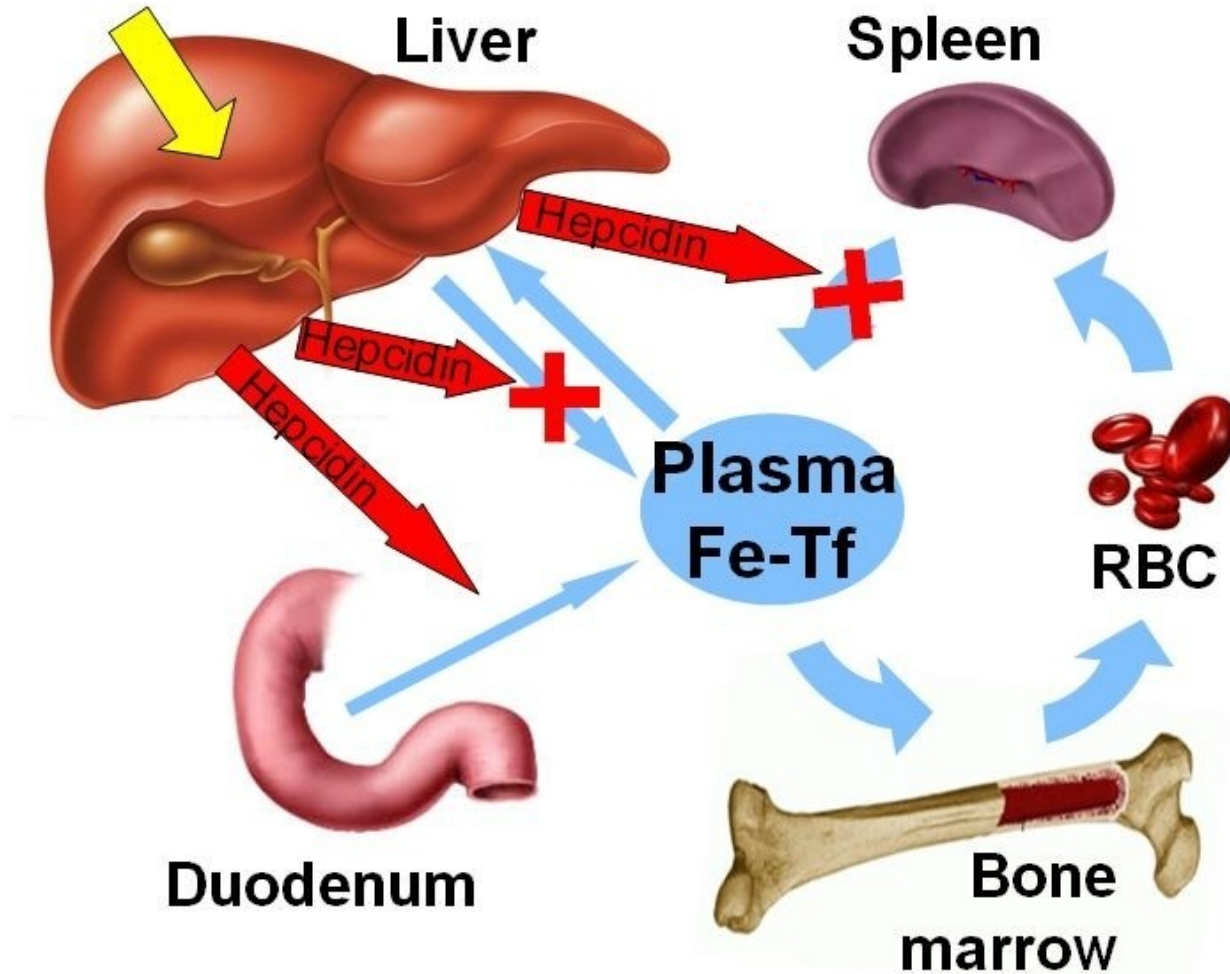
Nemeth E, et al. *Blood*. 2003;101:2461-2463.

Nemeth E, et al. *J Clin Invest*. 2004;113:1271-1276.

Courtesy of Tomas Ganz, PhD, MD, and Elizabeta Nemeth, MD.

# Хепцидин – основен регулатор на желязния метаболизъм

Inflammation



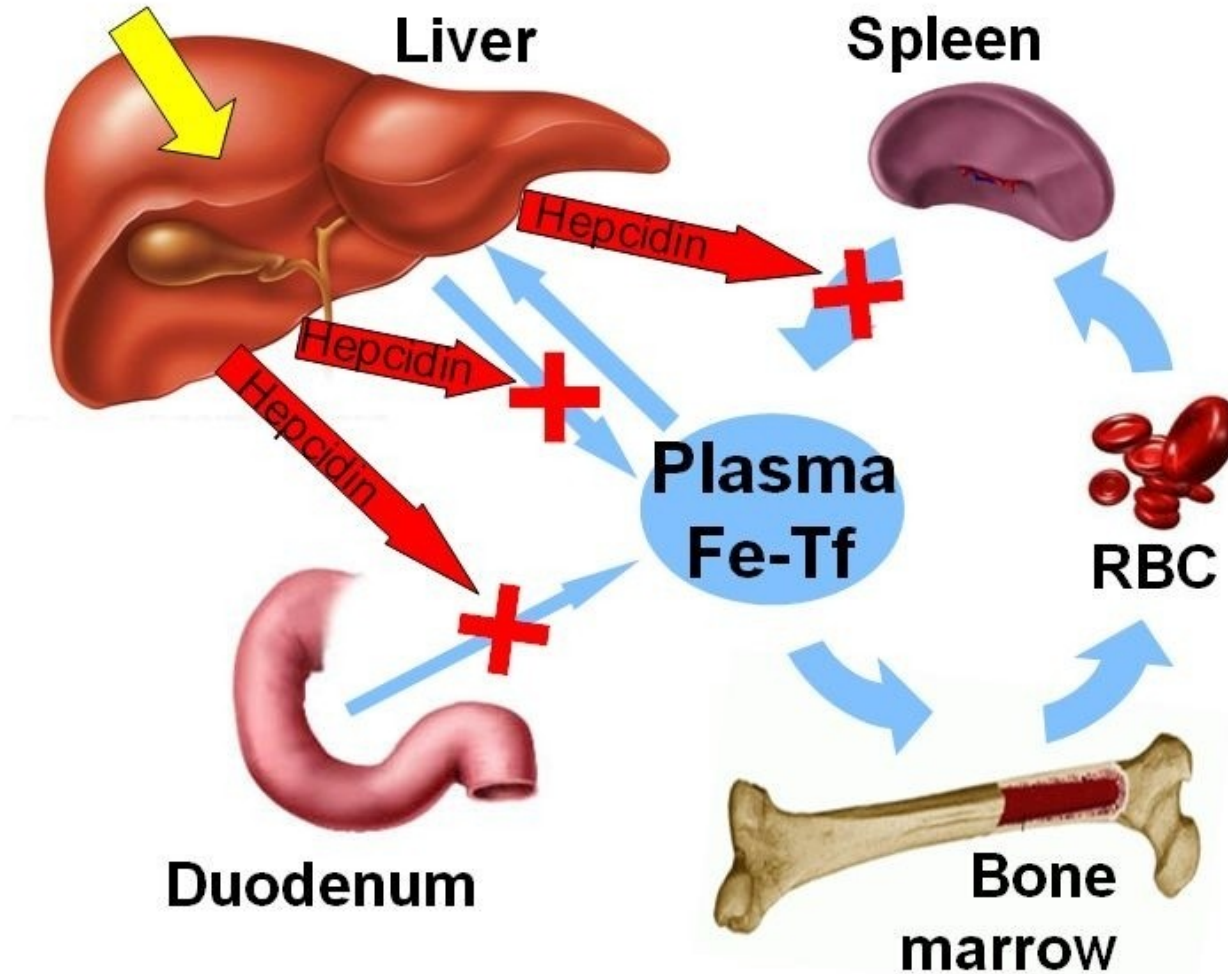
Nemeth E, et al. *Blood*. 2003;101:2461-2463.

Nemeth E, et al. *J Clin Invest*. 2004;113:1271-1276.

←Courtesy of Tomas Ganz, PhD, MD, and Elizabeta Nemeth, MD.

# Хепцидин – основен регулатор на желязния метаболизъм

Inflammation



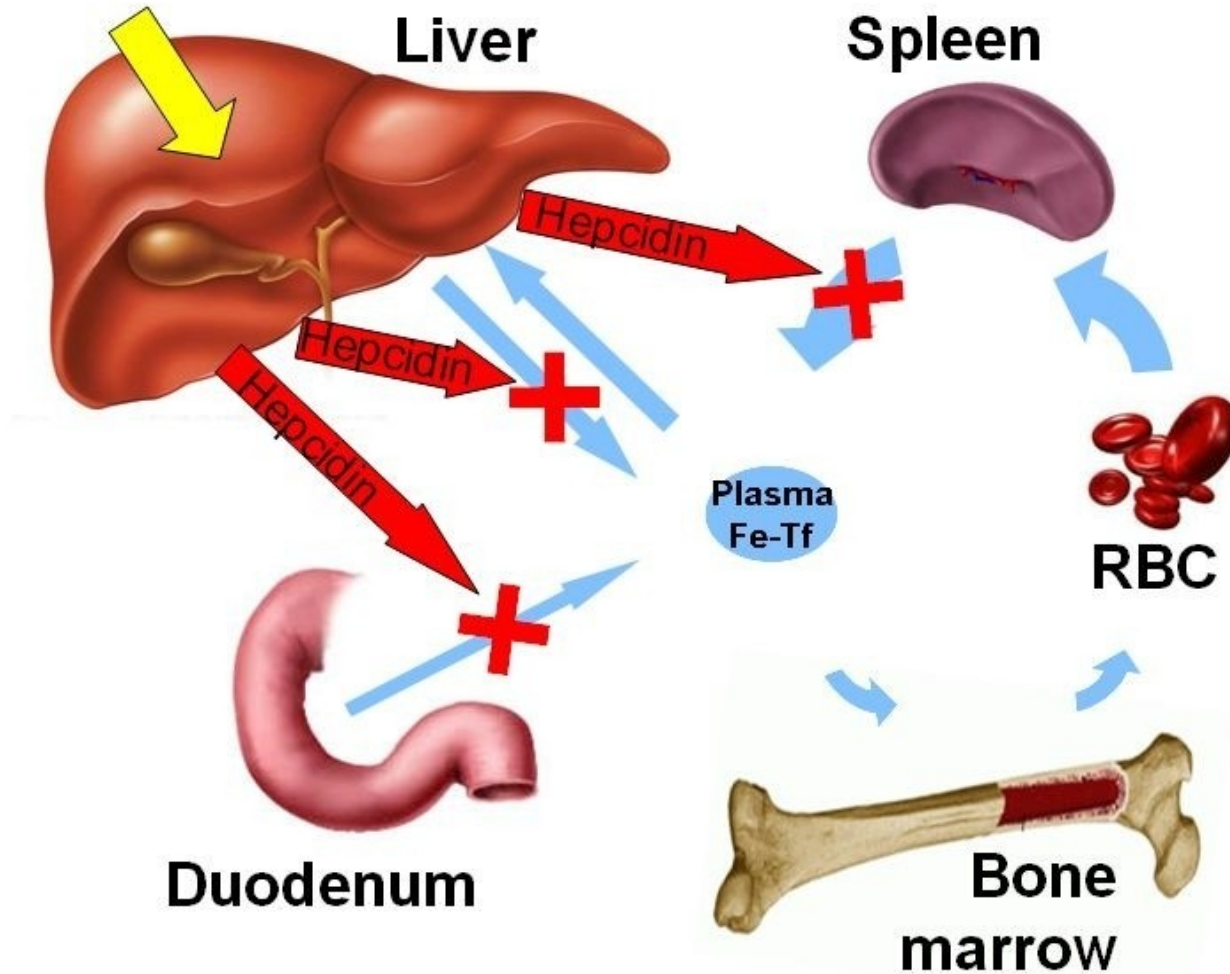
Nemeth E, et al. *Blood*. 2003;101:2461-2463.

Nemeth E, et al. *J Clin Invest*. 2004;113:1271-1276.

Courtesy of Tomas Ganz, PhD, MD, and Elizabeta Nemeth, MD.

# Хепцидин – основен регулатор на желязния метаболизъм

Inflammation



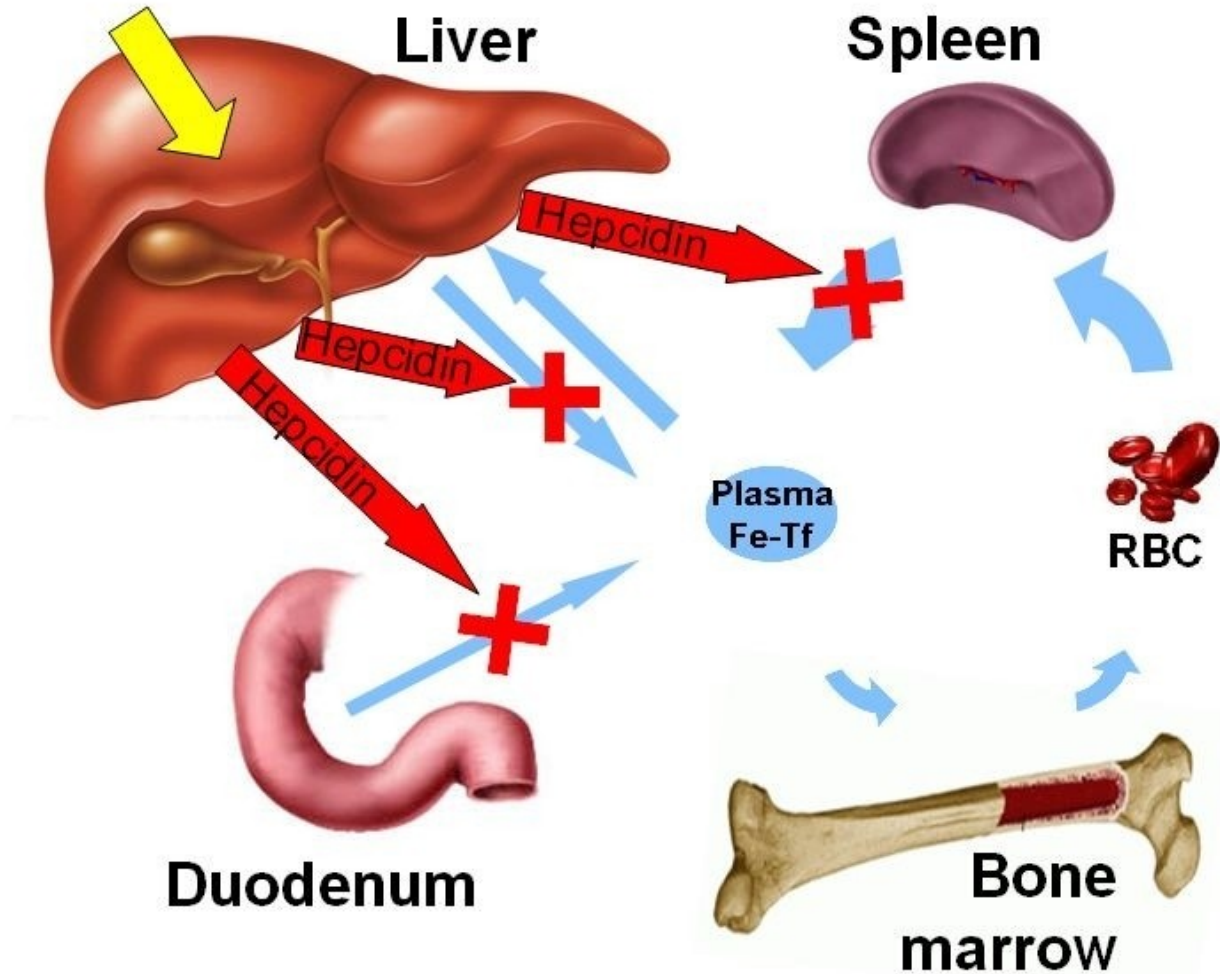
Nemeth E, et al. *Blood*. 2003;101:2461-2463.

Nemeth E, et al. *J Clin Invest*. 2004;113:1271-1276.

←Courtesy of Tomas Ganz, PhD, MD, and Elizabeta Nemeth, MD.

# Хепцидин – основен регулатор на жлезния метаболитъм

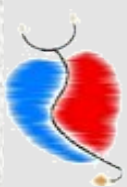
Inflammation



Nemeth E, et al. *Blood*. 2003;101:2461-2463.

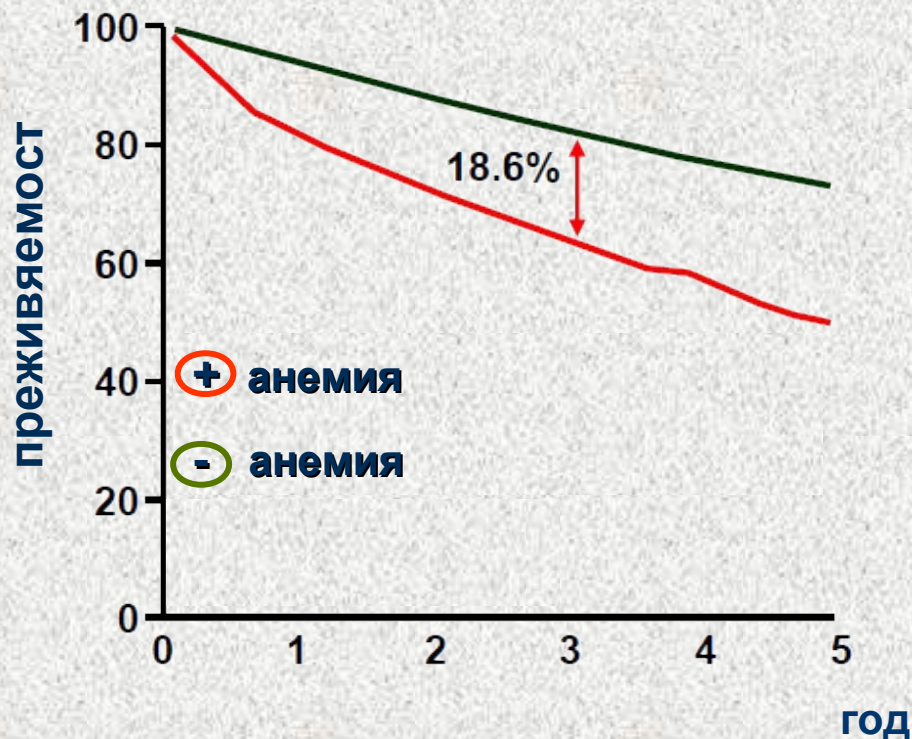
Nemeth E, et al. *J Clin Invest*. 2004;113:1271-1276.

←Courtesy of Tomas Ganz, PhD, MD, and Elizabeta Nemeth, MD.



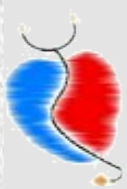
# Преживяемост при СН в зависимост от анемичния статус

## общо изходна популация

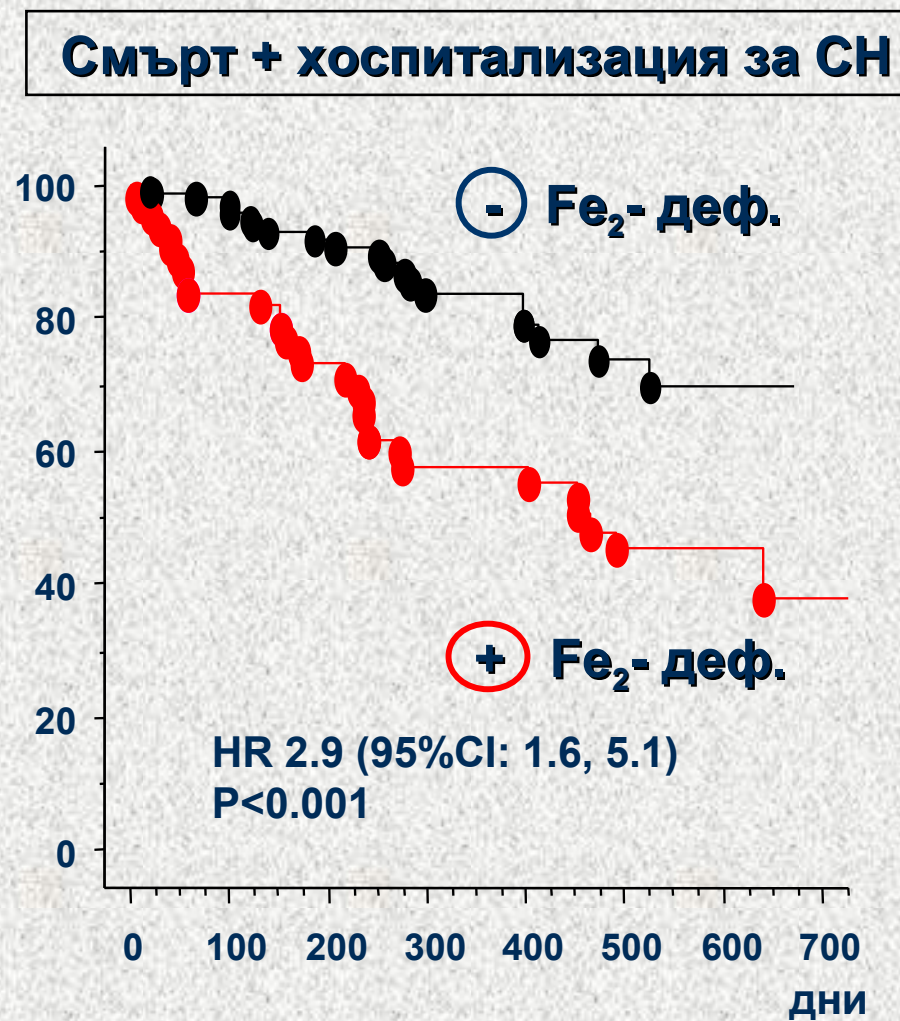
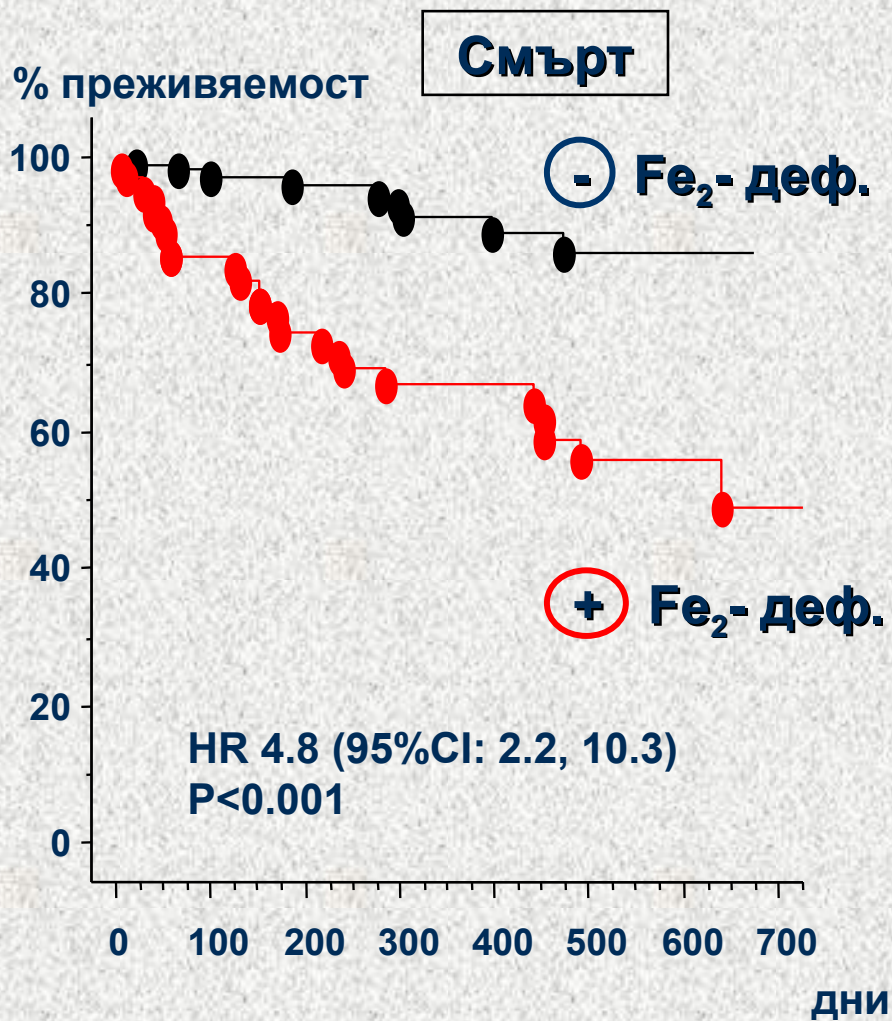


## в зависимост от развитието на анемичния статус





# Fe-дефицит и прогноза при СН





# Интравенозно приложение на желязо при СН

Authors	N	Design	Inclusion (Hb, ferritin)	Iron	Results
<i>Bolger</i> <sup>1</sup>	16	Open, no control	Hb ≤ 12 g/dL + F ≤ 400 ng/mL	Sucrose	↑Hb, ↑QOL, ↑6MWD
<i>Tobli</i> <sup>2</sup>	40	Double-blind, Randomized, Placebo-controlled	Hb < 12.5 g/dL ♂ Hb < 11.5 g/dL ♀ F < 100 ng/mL and/or TSAT ≤ 20%	Sucrose	↑Hb, ↑QOL, ↑6MWD, ↑LVEF, ↓NYHA, ↓BNP, ↓Hosp, ↑Renal F(x)
<i>Okondo</i> <sup>3</sup>	35	Single-blind, Randomized, Controlled	Hb < 12.5 g/dL or 12.5-14.5 g/dL F < 100 ng/mL or 100-300 ng/mL + TSAT < 20%	Sucrose	↓ HF symptoms ↑ Peak VO <sub>2</sub> ↓ NYHA ↓ Fatigue score
<i>Usmanov</i> <sup>4</sup>	32	Open, no control	Hb < 11 g/dL	Sucrose	↑Hb ↓PWT, ↓LVESD, ↓LVESV, ↓LVEDV, ↓LVMI <u>In NYHA III:</u> ↓NYHA, ↓ST, ↓LVEDD, ↑LVEF
<i>Anker</i> <sup>5</sup>	459	Double-blind, Randomized, Placebo-controlled	Hb 9.5-13.5 g/dL F < 100 ng/mL or 100-299 ng/mL + TSAT < 20%	Carboxy- maltose	↑Patient Global Assessment, ↓NYHA, ↑QOL, ↑6MWD ↑ Hb (anemic patients)

<sup>1</sup>J Am Coll Cardiol 2006;48:1225-1227.

<sup>2</sup>J Am Coll Cardiol 2007;50:1657-1665.

<sup>3</sup>J Am Coll Cardiol 2008;51:103-112.

<sup>4</sup>J Nephrol 2008;21:236-242.

<sup>5</sup>N Eng J Med 2009;361:2436-48



# ***Ferinject<sup>®</sup> assessment in patients with iron deficiency and chronic heart failure (FAIR-HF)***

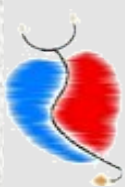


The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

## Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency

Stefan D. Anker, M.D., Ph.D., Josep Comin Colet, M.D.,  
Gerasimos Filippatos, M.D., Ronnie Willenheimer, M.D.,  
Kenneth Dickstein, M.D., Ph.D., Helmut Drexler, M.D.,\*

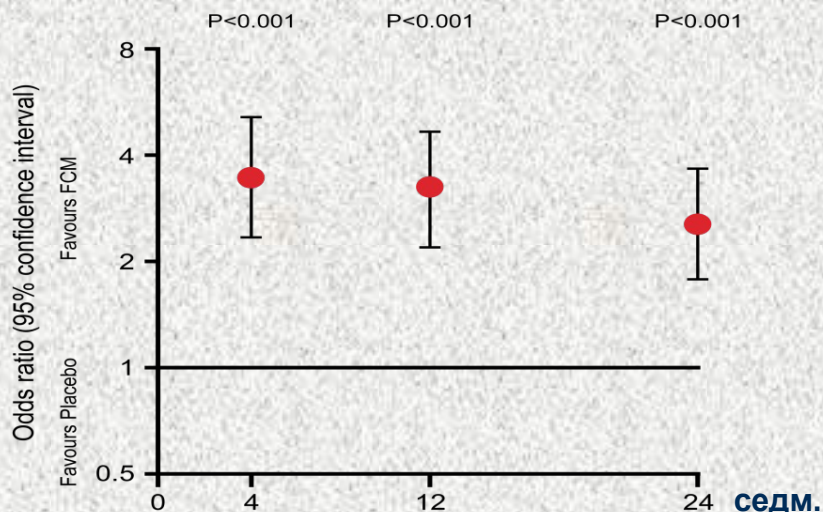
Thomas F. Lüscher, M.D., Boris Bart, M.D., Waldemar Banasiak, M.D., Ph.D.,  
Joanna Niegowska, M.D., Bridget-Anne Kirwan, Ph.D., Claudio Mori, M.D.,  
Barbara von Eisenhart Rothe, M.D., Stuart J. Pocock, Ph.D.,  
Philip A. Poole-Wilson, M.D.,\* and Piotr Ponikowski, M.D., Ph.D.,  
for the FAIR-HF Trial Investigators†



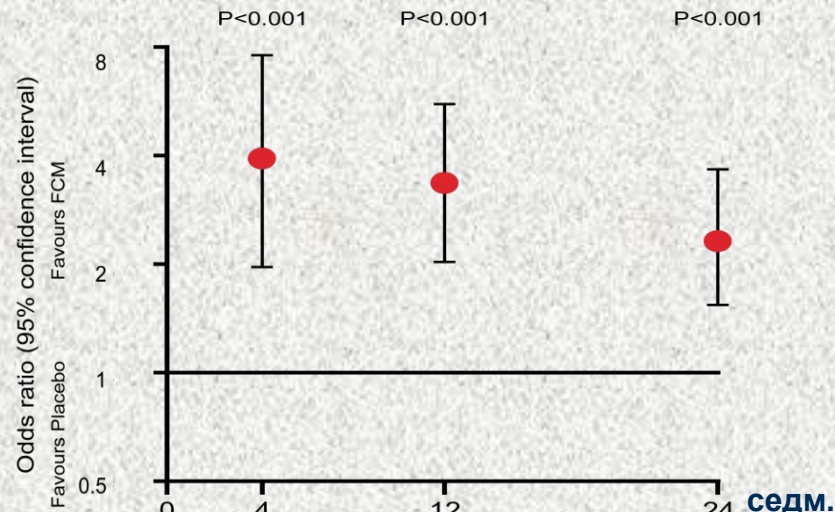
# і.в. FCM подобрява първичните и вторични крайни точки



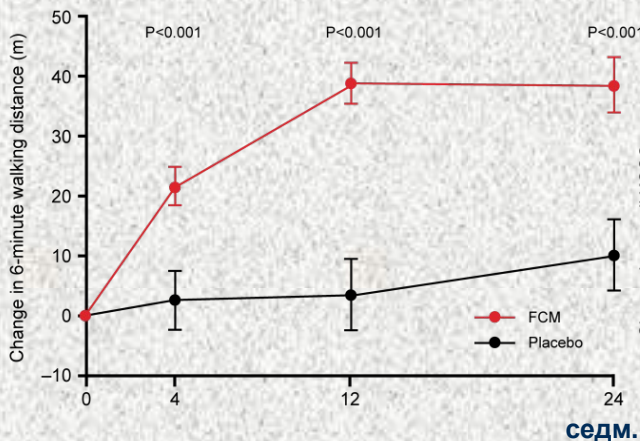
## Самооценка на пациента



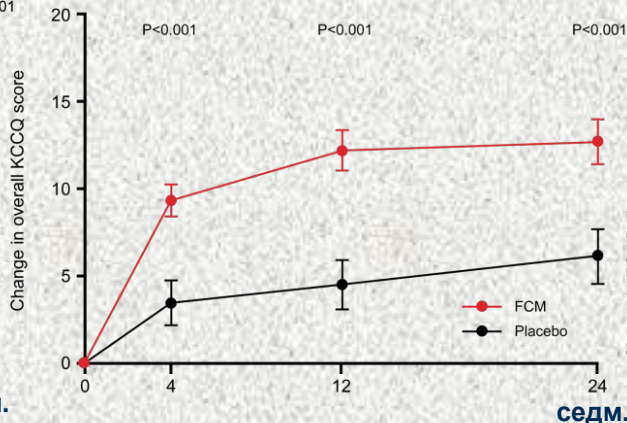
## NYHA функционален клас



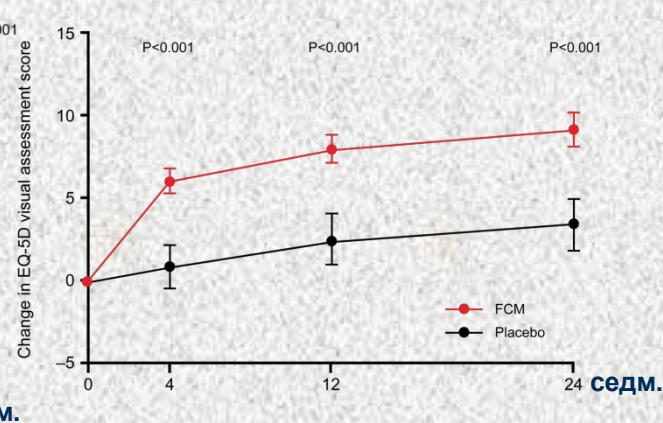
## 6-min тест с ходене



## KCCQ overall score



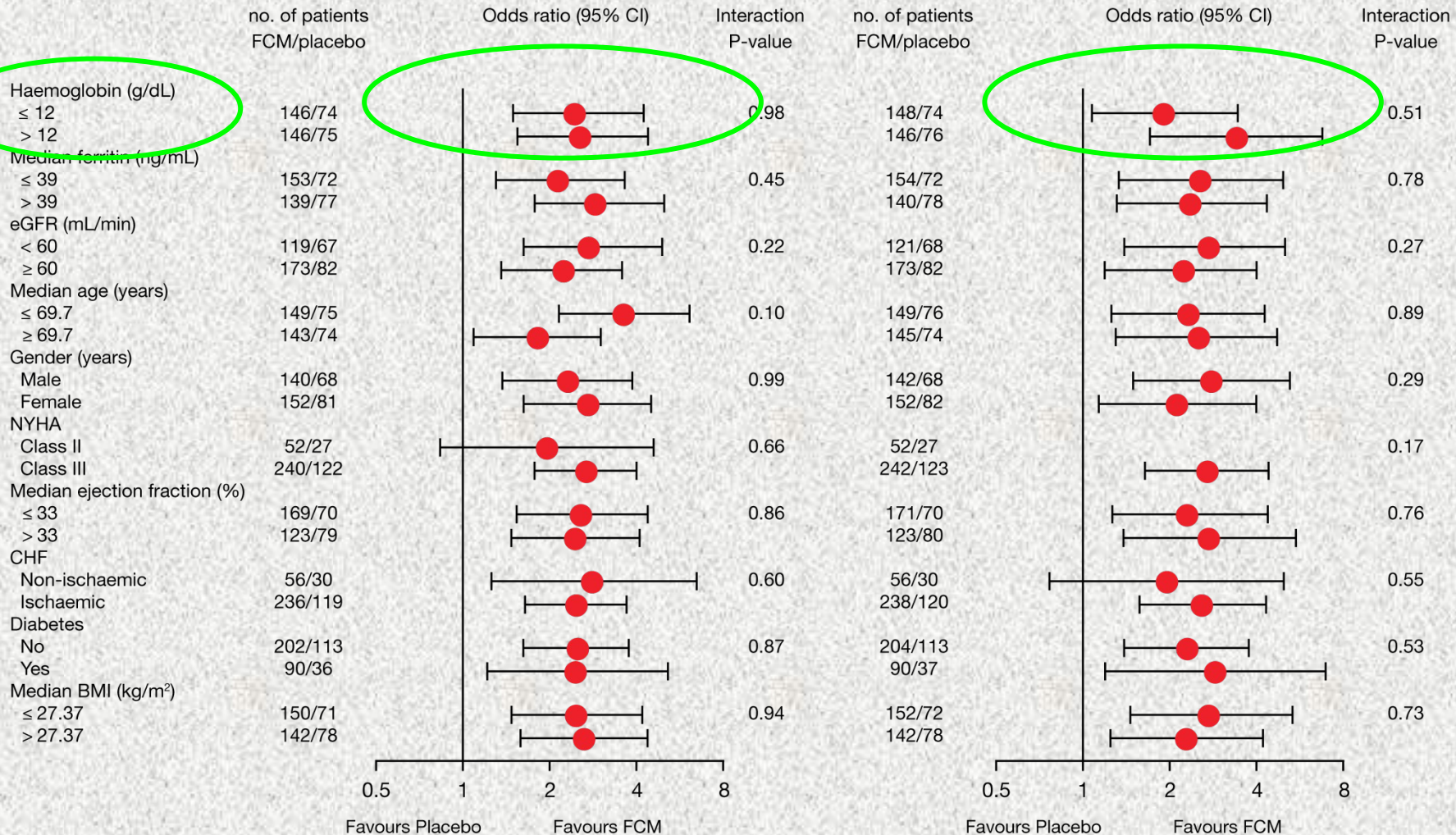
## EQ-5D VAS score



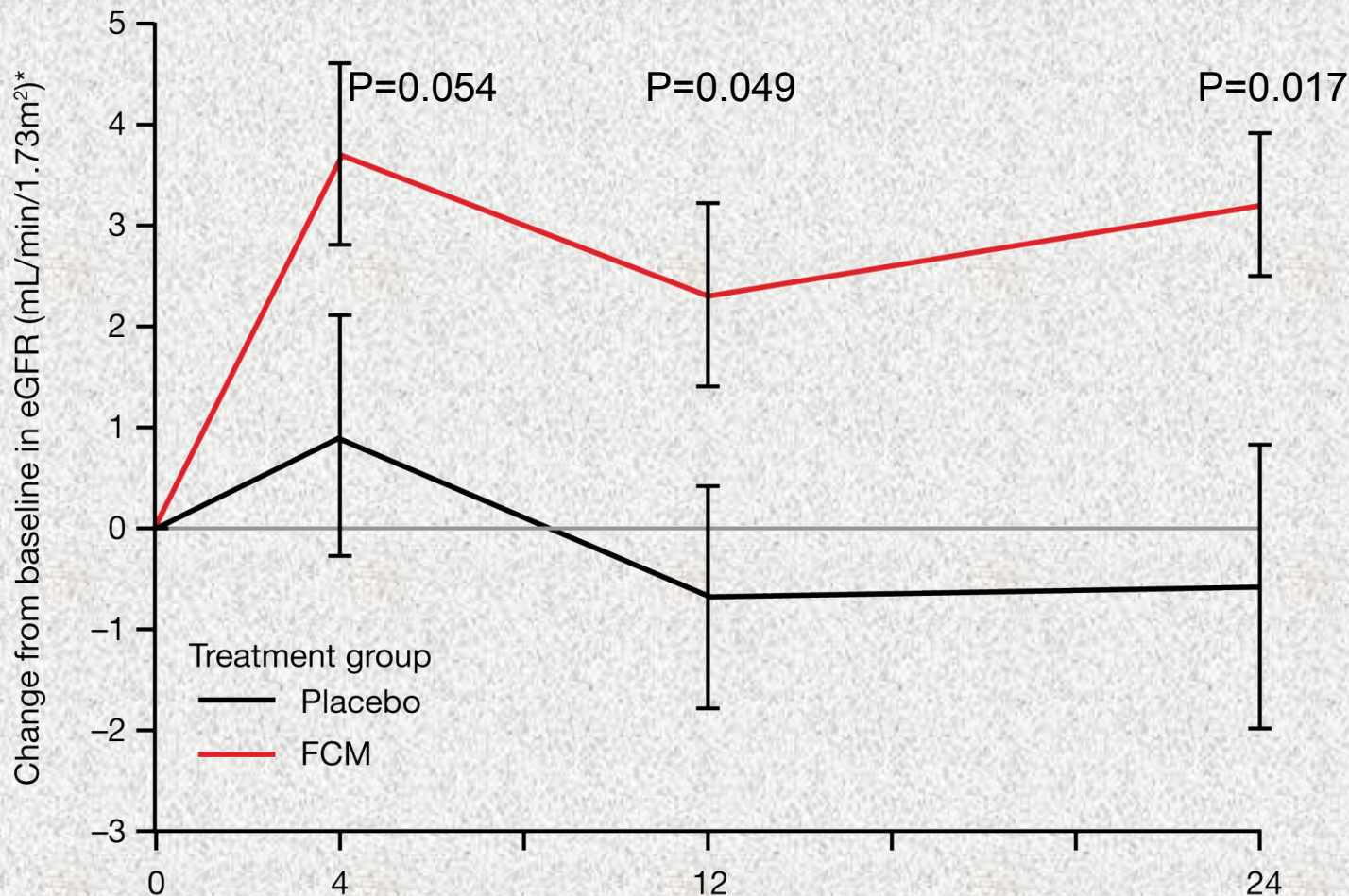
# Приложението на i.v. FCM има предимство при всички предефинирани подгрупи vs placebo

## Self-reported PGA score

## NYHA functional class



# Влияние на i.v. FCM върху бъбречната функция



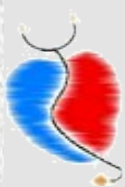
Treatment effect  
(mL/min/1.73m<sup>2</sup>):\*

**2.8 ± 1.5**

**3.0 ± 1.5**

**4.0 ± 1.7**

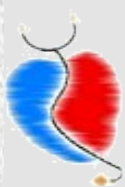
\* LSM mean ± SE



# Сърдечна недостатъчност и желязен дефицит

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

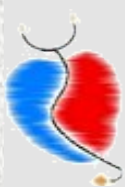
- ✓ Железният дефицит е много често явление при болните със СН. Наблюдава се при около две трети от болните с анемия и при около една трета от болните без анемия.
- ✓ Железният дефицит допълнително намалява физическия капацитет и нарушава качеството на живот на болните. Определя по-лоша прогноза по отношение на смъртност и хоспитализация.
- ✓ Коригирането на железния дефицит дава благоприятен резултат, както при болните с желязо-дефицитна анемия, така и при тези без анемия. Наблюдава се подобрене на симптоматиката, качеството на живот, физическия капацитет и бъбречната функция.



# Сърдечна недостатъчност и желязен дефицит

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ✓ С интравенозното приложение на желязо е реализирана първата стъпка за метаболитна интервенция при болните със сърдечна недостатъчност.
- ✓ Метаболитният и противовъзпалителният подход вероятно ще дадат нови възможности за лечение на сърдечната недостатъчност



# Сърдечна недостатъчност и жлезен дефицит

## Бъдещето

- ✓ Железният дефицит при болните със СН изисква допълнителни мащабни и задълбочени проучвания
- ✓ FAIR-HF study откри пътя за нови проучвания за ползата от i.v. терапия с желязо при болни със СН и жлезен дефицит, със и без анемия.

*“..... Кардиолозите трябва да познават и рутинно да търсят и лекуват жлезния дефицит (не само анемията) при болни със сърдечна недостатъчност.”*

Piotr Ponikowski  
President of the HFA of the  
ESC ESC' 2010 Congress,  
Stockholm