

## Expertní konsenzus k významu deficitu železa a možnosti jeho korekce u pacientů se srdečním selháním

(Expert consensus statement on the significance of iron deficiency and the possibilities of its correction in patients with heart failure)

Vojtěch Melenovský<sup>a</sup>, Miloš Táborský<sup>b</sup>, Aleš Linhart<sup>c</sup>, Jan Malík<sup>d</sup>, Filip Málek<sup>e</sup>, Radek Pudil<sup>f</sup>, Jan Krejčí<sup>g</sup>, Milan Šíranec<sup>c</sup>

<sup>a</sup> *Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha*

<sup>b</sup> *I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc*

<sup>c</sup> *II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha*

<sup>d</sup> *III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha*

<sup>e</sup> *Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha*

<sup>f</sup> *I. interní kardiologická klinika, Univerzita Karlova – Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové*

<sup>g</sup> *I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno*

### INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 23. 9. 2021

Přijat: 26. 9. 2021

Dostupný online: 29. 9. 2021

Dne 25. 5. 2021 se sešla skupina odborníků k diskusi o problematice deficiencie železa u pacientů s chronickým srdečním selháním (CHSS). Cílem pracovního setkání bylo zhodnotit výsledky klinických studií, doporučení odborných společností, realitu využití této léčby v ČR a identifikovat možnosti ke zlepšení.

Deficience železa je u pacientů s CHSS častá a přibývá údajů o tom, že tato komorbidita přispívá k symptomům, snížené kvalitě života a vyššímu riziku hospitalizace, a to nezávisle na stupni anémie.<sup>1</sup> Deficit železa se projeví nejen anémií, ale i sníženou bioenergetickou rezervou v orgánech vyžadujících vysoký přísun energie, jako je například srdeční sval.<sup>2</sup> Železo je zapotřebí nejen k tvorbě hemoglobinu, ale i v řadě enzymů energetického metabolismu, a to především v mitochondriálních enzymech oxidativní fosforylace. Lidské tělo obsahuje přibližně 3–4 g železa, které je do značné míry interně recyklováno a jen malá část (přibližně 15 mg/den) je doplňována vstřebáváním z gastrointestinálního traktu. Železo je v krvi transportováno ve vazbě na protein transferin, jehož vazebná kapacita je obvykle saturována z 20–40 procent. V buňkách je železo skladováno ve vazbě na feritin. Metabolismus železa v těle je regulován jaterním hormonem hepcidinem, který ovlivňuje vstřebávání a interní recyklaci železa.

Deficience železa může být absolutní, a to v důsledku deplece celotělových zásob, či relativní, z důvodu omezené interní recyklace železa, například při chronickém zánětu. Koncentrace železa v krvi má malý diagnostický význam, protože je ovlivněna cirkadiálním rytmem, akutním zánětem či přísunem potravy. Diagnostickou hodnotu má koncentrace **feritinu** v séru, která odráží obsah železa uskladněného v parenchymatózních orgánech a retikuloendoteliálním systému. Pokles koncentrace feritinu v séru <100 ng/ml svědčí pro absolutní deficit železa v těle. Druhým důležitým ukazatelem je **saturace transferinu** železem (TSAT). Saturace transferinu < 20 % odpovídá omezené recyklaci železa. Vysoká hodnota saturace transferinu (> 40 %) a feritinu > 1 000 ng/ml může být projevem závažného, ale nebezpečného přetížení organismu železem v důsledku zvýšeného vstřebávání železa v gastrointestinálním traktu (hereditární hemochromatóza) nebo vysokého parenterálního příjmu (např. krevními převody). Přetížení organismu železem se projeví i na srdci a může vyvolat obraz dilatační kardiomyopatie.

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Vojtěch Melenovský, CSc., Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: vome@ikem.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.114

Deficit železa u pacientů s CHSS vzniká v důsledku omezené interní recyklace, sníženého přísunu (anorexie), okultních krevních ztrát a z důvodu zhoršeného vstřebávání železa v přítomnosti srdečního selhání. Antikoagulační a zvláště intenzivní duální protidestičková terapie (DAPT) přispívá k narůstající prevalenci sideropenie v populaci pacientů s kardiovaskulárním onemocněním.<sup>3</sup> Odhaduje se, že klasickou definici sideropenie splňuje přibližně polovina pacientů se symptomatickým CHSS. U pacientů s akutně dekompenzovaným srdečním selháním mají deficit železa až dvě třetiny pacientů. Deficience železa je tedy jedou z nejčastějších komorbidit, které doprovázejí CHSS. Je důležité si uvědomit, že jde o komorbiditu kompletně ovlivnitelnou jednoduchou léčbou.

### Klinické studie testující efekt podávání železa u CHSS a doporučení ESC

Studie IRONOUT, jež testovala perorální suplementaci železa v populaci pacientů s deficitem železa a CHSS, jednoznačně ukázala, že perorální podávání preparátů železa je u pacientů se srdečním selháním neúčinné, a to kvůli sníženému vstřebávání.<sup>4</sup> Ke korekci sideropenie je při CHSS nutné parenterální podání preparátů železa. Karboxymaltóza železa (ferric carboxymaltose, FCM) je forma umožňující bezpečné jednorázové podání i vysoké dávky (až 1 000 mg) v pomalé intravenózní injekci; toto množství představuje téměř jednu třetinu normálního celotělového obsahu železa. Ke korekci celotělového deficitu pak stačí podání 1–3 dávek FCM, jejichž velikost se řídí krevním obrazem a hmotností pacienta. Poté jsou vhodné kontroly každých 3–6 měsíců.

Již před delší dobou provedené klinické studie FAIR-HF<sup>6</sup> a CONFIRM-HF<sup>7</sup> ukázaly, že korekce deficitu železa u pacientů se stabilním CHSS zlepšuje kvalitu života a toleranci zátěže. Nedávno zveřejněná studie AFFIRM-AHF zdokumentovala redukci rehospitalizací u pacientů s akutně dekompenzovaným srdečním selháním, u kterých byla korekce deficitu železa zahájena ještě před propuštěním z nemocnice.<sup>8</sup> Příznivý efekt na kardiovaskulární příhody, především na hospitalizace pro srdeční selhání, prokázala i metaanalýza individuálních patientských dat z výše zmíněných studií.<sup>9</sup> Studie, které mají za cíl zdokumentovat efekt na mortalitu z kardiovaskulárních příčin a celkovou mortalitu (např. důležitá studie HEART-FID), dosud probíhají.

Na základě výše zmíněných klinických studií již autoři guidelines ESC pro léčbu CHSS z roku 2016 doporučili u sideropenických pacientů s CHSS podání intravenózního preparátu karboxymaltózy železa jako postup vhodný zvážení (doporučení třídy 2a, s úrovní důkazů B).<sup>10</sup> Právě vydaná nová verze guidelines ESC pro léčbu CHSS rozvádí tuto problematiku ještě podrobněji.<sup>11</sup> Suplementace železa pomocí karboxymaltózy železa by měla být zvážena u symptomatických pacientů s CHSS, ejekční frakcí levé komory (EF LK) < 45% u kterých jsou biochemické známky sideropenie (definované koncentrací feritinu v séru < 100 ng/ml nebo kombinací koncentrace feritinu v séru 100–299 ng/ml se saturací transferinu TSAT < 20 %), a to s cílem snížit symptomy, zlepšit toleranci zátěže a zlepšit kvalitu života (doporučení třídy 2a, úroveň důkazů B). Intravenózní terapie FCM je dále nově (na základě studie

AFFIRM-HF) doporučována i u pacientů se symptomatickým srdečním selháním, EF LK < 50 %, kteří mají biochemické známky deficitu železa a byli nedávno hospitalizováni pro projevy srdečního selhání, a to s cílem snížit riziko hospitalizace (doporučení třídy 2b, úroveň důkazů B). U pacientů se srdečním selháním je nově i doporučováno provádět periodické vyšetření krevního obrazu, koncentrace feritinu a saturace transferinu – tedy údajů potřebných k rozhodnutí o podání substituce železa (doporučení třídy 1, úroveň důkazů B).

### Analýza příčin nízké penetrace léčby deficience železa do klinické praxe

Přestože máme k dispozici léčebný postup, který prokazatelně zlepšuje morbiditu pacientů s CHSS, je efektivní z hlediska nákladů a je doporučen odbornými společnostmi (Evropská kardiologická společnost [ESC], Česká kardiologická společnost [ČKS]), v reálné praxi se na tuto léčbu v ČR často zapomíná a je využívána nedostatečně. Jaké jsou možné příčiny tohoto neutěšeného stavu?

Mezi kardiology a internisty je nízké povědomí o této problematice, která není vnímána jako relevantní.

Někteří kardiologové tuto formu terapie CHSS vnímají jako přístup, který nemá mortalitní data a opírá se jen o zlepšení symptomů. Na to lze namítnout, že kvalita života i počty hospitalizací představují legitimní cíle farmakoterapie, přinášejí pacientům reálné zlepšení a řada léků (například na léčbu plicní arteriální hypertenze) byla schválena americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) pouze na základě zlepšení symptomů.

Je malé povědomí o správné laboratorní diagnostice deficitu železa. Kardiologové často indikují neadekvátní biochemická stanovení, místo stanovení feritinu a TSAT mylně ordinují koncentrace železa v krvi. Finanční zátěž stanovení feritinu a TSAT je minimální.

Existuje mylná představa, že deficit železa lze vyřešit preskripcí perorální suplementace železa. Ta vychází z neznalosti faktu, že perorální substituce železem je u pacientů s CHSS špatně tolerována a je neefektivní. Jiné formy i.v. železa než FCM umožňují podat nižší dávky, takže je nutno léčbu opakovat a nedosáhne se obvykle dostatečné korekce.

Úhrada FCM donedávna nebyla úplná, což však v současnosti již neplatí. Státní ústav pro kontrolu léčiv (rozhodnutí SÚKL 101126/2019) uznal zásadní nezaměnitelnost různých nanokoloidních preparátů i.v. železa v souladu s metodikou FDA a Evropské lékové agentury (EMA), přihlédl k doporučením ESC i ČKS a uznal nákladovou efektivitu FCM/LP Ferinject®.

Přípravek Ferinject® má v ambulantním podání v indikaci srdečního selhání plné hrazení (bez ohledu na odbornou specializaci lékaře). Ambulantní podání přípravku Ferinject® i.v. se vykazuje v nemocničních informačních systémech jako ZULP nebo ZUM, a to spolu s ambulantním výkonem (intravenózní infuze nebo i.v. injekce), vykazovaný přípravek = Ferinject® (někdy lze najít pod číslem výkonu/ZUM: 0155379, u vykazovaného přípravku (Ferinject®) je nutno najít a vybrat možnost „Uhr2“ nebo „zvýšená úhrada“.

V současnosti je v ČR v provozu jen malé množství ambulantní pro pacienty se srdečním selháním, a obzvláště

těch ambulancí, kde jsou pacientům s CHSS podávány intravenózní léky. Tento stav je nutné změnit a podpořit intenzifikaci ambulantní léčby CHSS včetně možnosti podávání intravenózních přípravků, jako například diuretik, roztoků iontů či FCM. Substituci železa pomocí FCM lze provést jednoduše ve formě pomalé intravenózní injekce (v maximální jednorázové dávce 1 000 mg podané během > 15 min), t.j. není nutné ředění do infuze, což urychluje ambulantní provoz.

V případě podání i.v. FCM se někteří zdravotníci zbytečně obávají alergické reakce na i.v. podání, které je u FCM extrémně vzácné.

Léčba parenterálním železem není, jako u všech léků, bez potenciálních rizik, o kterých musejí lékaři vědět. Extrémně vzácně se může vyskytnout hypersenzitivní reakce po podání, toto riziko je radikálně nižší než u starších přípravků obsahujících železo. Personál, který podává tyto přípravky i.v., musí být schopen zvládnout hypersenzitivní reakci, což však platí i u jiných intravenózních léků. Podání FCM může u některých pacientů zvyšovat vylučování fosfátů do moči, což při opakovaném podání může ovlivnit kalciumfosfátový metabolismus. Elementární železo je růstový faktor potřebný pro množení bakterií a růst buněk, včetně nádorových, proto i.v. substituce železa by neměla být podávána při aktivní infekci, sepsi, nebo nekontrolovaném onkologickém onemocnění. Neindikované podávání železa pacientům se zvýšenou koncentrací hemoglobinu (například při sekundární polyglobulii) může vést k dalšímu nárůstu hematokritu a vzniku hyperviskózního syndromu. Sideropenie nemusí být pouze projevem přítomnosti srdečního selhání, ale může indikovat přítomnost okultních krevních ztrát do gastrointestinálního traktu. Koincidující nádorové onemocnění trávicího traktu není u pacientů s CHSS vzácností. Proto se nesmí zapomínat na screeningové vyšetření k vyloučení okultního krvácení ve stolici a v případě pozitivitu doplnění endoskopického vyšetření GIT, popřípadě rovnou provedení endoskopie.

Na závěr diskuse se účastníci shodli na nutnosti další edukace odborné veřejnosti a podpory dalšího rozšiřování specializovaných ambulancí pro srdeční selhání, které v této léčbě budou dále hrát významnou roli.

## Literatura

1. van der Meer P, van der Wal HH, Melenovsky V. Mitochondrial Function, Skeletal Muscle Metabolism, and Iron Deficiency in Heart Failure. *Circulation* 2019;139:2399–2402.
2. Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail* 2017;19:522–530.
3. van der Wal HH, Grote Beverborg N, Dickstein K, et al. Iron deficiency in worsening heart failure is associated with reduced estimated protein intake, fluid retention, inflammation, and antiplatelet use. *Eur Heart J* 2019;40:3616–3625.
4. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, 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. *JAMA* 2017;317:1958–1966.
5. SPC Ferinject: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0192372&tab=texts>
6. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. FAIR-HF Trial: Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436–2448.
7. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. CONFIRM-HF Trial: Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36:657–668.
8. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al.; AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2020;396:1895–1904.
9. Khan MS, Usman MS, von Haehling S, et al. Ferric carboxymaltose for the treatment of iron-deficient heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2020;7:3392–3400.
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726.