



Anaemia in heart failure: still relevant?

Šarūnė Tribušauskaitė¹, Gabrielė Čėsnaitė¹, doc. dr. Jolanta Laukaitienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos fakultetas;

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikos, kardiologijos klinika

ABSTRACT

Introduction: Studies have shown that iron deficiency, with or without anemia, exacerbates the symptoms and worsens the condition of heart failure.[1-2]

Aim: To evaluate and compare the baseline characteristics of patient with chronic heart failure compared two groups.

Methods: Data of 132 patients with CHF were included in the analysis. A demographic, echocardiography measurements, New York Heart Association (NYHA) functional class, treatment of CHF data were collected. Patients were divided into two groups by haemoglobin level (Hgb): 1st group – patients without anaemia and 2nd group – patients with anaemia (Hgb <130 g/l for men and <120 g/d for women).

Results: 132 clinical cases were investigated, 78 (59.1 %) were male patients and 54 (40.9 %) – female. 60 (45.5 %) patients with CHF were anemic (2nd group) and 72 (54.5%) – nonanemic (1st group) The average age of patients in 2nd group was higher compared with 1st group - 71,9±11,9 vs. 64,7±11,9 years old (p < 0.001). The mean Hb concentration for anemic group - 113.5±15.3 g/l, nonanemic - 143,5±11,7 g/l. A statistically significant age-dependent decline in haemoglobin levels was observed (p < 0.001, r = -0.420). The mean NYHA class was 2.7±0.7 in 2nd group and 2.8±0.6 in 1st group. There was no any significant differences in echocardiography data. We found that patients in the 2nd group used warfarin more often than patients in the 1st group (48.3 % vs. 29.2 %, p=0.024). Only 10% of all anemic patients used oral iron preparations.

Conclusions: 1. Gender, echocardiography data, NYHA class were similar and did not show any significant differences between patients groups. 2. A statistically significant inverse relationship was determined between the age of patients and haemoglobin concentration of plasma. 3. We found that patients with anemia used warfarin more often than patients without anemia.

Key words: heart failure, anaemia, warfarin.

Anemija ir širdies nepakankamumas: ar tai vis dar aktualu?

Šarūnė Tribušauskaitė¹, Gabrielė Čėsnaitytė¹, doc. dr. Jolanta Laukaitienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos fakultetas;

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikos, kardiologijos klinika

Santrauka

Įvadas: viena iš ŠN gretutinių ligų - geležies stoka, su ar be anemijos, lemia sunkesnę ŠN klinikinę eigą, blogina gyvenimo kokybę, yra susijusi su fizinio krūvio netoleravimu net esant normaliai hemoglobino koncentracijai.[1-2]

Tikslas: palyginti pacientų, sergančiųjų lėtiniu širdies nepakankamumu (LŠN) su ir be anemijos, bazinę charakteristiką.

Metodika: atliktas retrospektyvinis tyrimas, į kurį įtraukti 132 lėtiniu ŠN sergantys pacientai. Tyrimo metu analizuoti demografiniai rodikliai, echokardiografiniai duomenys, funkcinė klasė pagal NŠA bei taikytas ŠN gydymas. Pacientai suskirstyti į dvi grupes: 1 grupė – pacientai su LŠN be anemijos sindromo, 2 grupė – pacientai su LŠN ir anemijos sindromu (Hgb: moterims <130 g/l, vyrams – 120 g/l).

Rezultatai: iš 132 tyrime dalyvavusių pacientų, 78 (59.1%) buvo vyrai ir 54 (40.9%) moterys. 60 (45.5%) pacientų nustatyta anemija (2 grupė), o 72 (54.5%) atmesta (1 grupė). 1 grupės pacientų amžiaus vidurkis – 64.7 (±11,9), 2 pacientų grupės - 71,9 (±11,9), kai $p < 0.001$. Vidutinis HGB koncentracijos kiekis esant anemija 113.5 (±15.3), be anemijos 143,5 (±11,7). Tyrimo metu stebėtas nuo amžiaus priklausomas hemoglobino koncentracijos mažėjimas ($p < 0.001$, $r = -0.420$). Funkcinės klasės vidurkis pagal NŠA 1 grupėje - 2.8 ± 0.6 , 2 grupėje - 2.7 ± 0.7 . 2 pacientų grupėje, 2 funkcinė klasė pagal NŠA nustatyta 43,3 % pacientų., 3 f. kl. (NŠA) – 40 %, 4 f.kl (NŠA) – 16,7% ($p = 0.098$). Anemijos paplitimas tarp NŠA klasių statistiškai reikšmingai nesiskiria. Echokardiografiniai parametrai, lyginant 2 pacientų grupę su 1 grupe, statistiškai reikšmingai nesiskyrė. 2 grupės pacientai vartojo varfariną dažniau lyginant su 1 grupe ($p = 0.0024$). Tyrimo metu nustatyta, kad tik 6 (10%) iš 60 pacientų, turinčių LŠN su anemijos sindromu, vartojo geriamosios geležies preparatus.

Išvados: 1. Lytis, funkcinė klasė pagal NŠA, echokardiografiniai parametrai statistiškai reikšmingai tarp grupių nesiskyrė. 2. Didėjant pacientų amžiui, hemoglobino koncentracija mažėja. 3. Pacientai, sergantys LŠN su anemijos sindromu, varfariną vartojo dažniau nei pacientai, sergantys LŠN be anemijos sindromu.

Raktiniai žodžiai: širdies nepakankamumas, anemija, varfarinas.

Įvadas

Širdies nepakankamumas (ŠN), nepaisant optimalaus kombinuoto gydymo, dažniausiai siejamas su bloga prognoze [12]. Pastaruoju metu didelio dėmesio sulaukė viena iš gretutinių ŠN ligų – geležies stoka, nepriklausomai nuo anemijos sindromo. Geležies trūkumas lemia sunkesnius ŠN simptomus, sumažėjusią fizinio krūvio toleranciją, gyvenimo kokybės pablogėjimą [1]. Pacientams sergantiems ŠN ir anemija sunku parinkti optimalų gydymą, kuris koreguotų abi būkles, nes dalis vaistų (AKF inhibitoriai, kilpiniai diuretikai, aspirinas, varfarinas, BAB) skirti širdies ir kraujagyslių ligoms gydyti gali skatinti hemoglobino (Hb) koncentracijos

mažėjimą kraujyje [13]. Epidemiologiniais ŠN sergančiųjų stebėjimais, anemija nustatoma nuo 60 iki 80 proc. [14] Geležies stoka, sergantiesiems ŠN, gali išsivystyti dėl kraujavimo iš virškinamojo trakto, dėl aspirino ar nesteroidinių vaistų nuo uždegimo naudojimo; geležies absorbcijos sutrikimų dėl virškinamojo trakto edemos, kuri išsivysto dėl dešiniojo skilvelio nepakankamumo ir ureminio skrandžio gleivinės pažeidimo, esant lėtinei inkstų ligai. Geležies stoka dažniau aptinkama esant ženkliam miokardo remodeliacijai, vykstant uždegiminiams procesams ar esant perkrovai tūriu. Kliniškai svarbu diferencijuoti tarp geležies stokos esant normaliai hemoglobino koncentracijai ir tikrosios geležies stokos

anemijos. Dažniausias klinikinis simptomas - lėtinis nuovargis [16-18]. Esant funkicinei geležies stoka sutrinka mobilizacija iš pakankamų geležies saugyklų. Sergant ŠN geležies homeostazę, panaudojimą ir įsisavinimą reguliuoja hepcidinas bei tirpaus transferino receptoriai. Cirkuliuojančio hepcidino lygis priklauso nuo geležies atsargų, tuo tarpu tirpiojo transferino lygis atspindi didėjančią audinių poreikį geležiai ir palengvina intraląstelių geležies pernešimą. Absoliuti geležies stoka (dažnai esant labai žemam hepcidino lygiui) dažna tiek lėtinio, tiek ūminio ŠN atvejais. [19]

Remiantis 2016 metais Europos kardiologų draugijos išleistomis širdies nepakankamumo gairėmis, geležies stokos įvertinimas rekomenduojamas kiekvienam pacientui, sergančiam ŠN. Pacientams, sergantiems simptominiu ŠN, kuriems yra geležies stoka (feritino koncentracija kraujyje < 100 µg/l arba feritino koncentracija 100 iki 299 µg/l ir transeferino saturacija (TSA) < 20 proc.), reikia apsvarstyti intraveninės geležies skyrimą. [1-3] Geležies pasisavinimas naudojant geriamąją formą yra pakankamai mažas, gydymas tęsiasi ilgai, dėl to dažnai išlieka geležies atsargų trūkumas. Apie 60 procentų pacientų, kurie vartoja geriamąją geležį patiria šalutinius virškinamojo trakto reiškinius. Moksliniais tyrimais įrodyta, kad intraveninės geležies skyrimas pagerina fizinio krūvio toleranciją, mažina ŠN simptomus ir gerina pacientų gyvenimo kokybę. Ilgalais poveikis, gydant sergančiuosius ŠN intravenine geležimi, šiuo metu yra plačiai nagrinėjamas. [4-6]

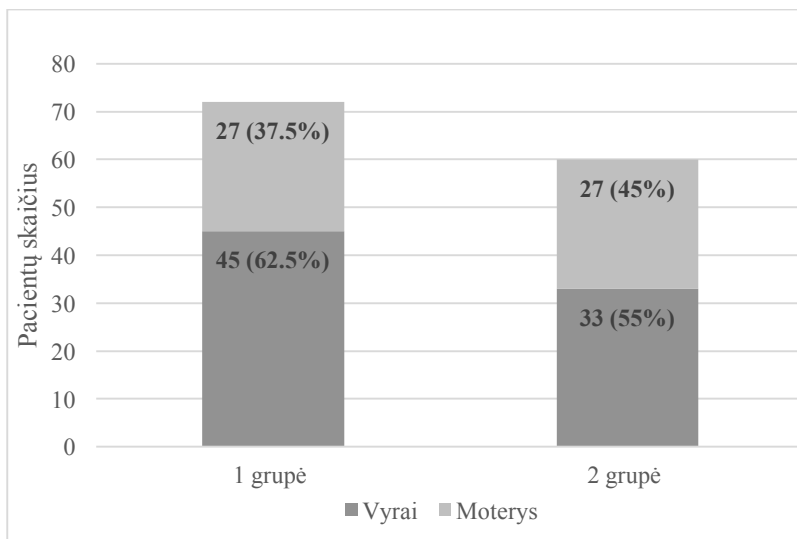
Darbo tikslas: palyginti pacientų, sergančiųjų lėtiniu širdies nepakankamumu (LŠN) su ir be anemijos, bazinę charakteristiką.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atliktas retrospektyvinis tyrimas, į kurį įtraukti 132 lėtinio širdies nepakankamumu sergantys pacientai, gydyti LSMUL KK Kardiologijos klinikoje nuo 2017 m. spalio mėn. iki 2018 metų vasario mėn. Tyrimo metu analizuoti šie ligos istorijų duomenys: demografiniai rodikliai, echokardiografiniai duomenys, funkcinė klasė pagal Niujorko Širdies asociaciją (NŠA) bei taikytas ŠN gydymas. Pagal Pasaulinės Sveikatos Organizacijos (PSO) rekomendacijas, anemija moterims laikyta, kai Hb <130 g/l, o vyrams <120 g/l. Tyrimo metu lygintos dvi pacientų grupės pagal Hb koncentraciją: 1 grupė – pacientai sergantys lėtiniu ŠN be nustatyto anemijos sindromo, 2 grupė – pacientai sergantys lėtiniu ŠN su nustatytu anemijos sindromu. Duomenų analizė atlikta naudojant statistinį duomenų paketą „SPSS“, duomenys laikyti statistiškai reikšmingi, kaip <0,05.

Rezultatai ir jų aptarimas

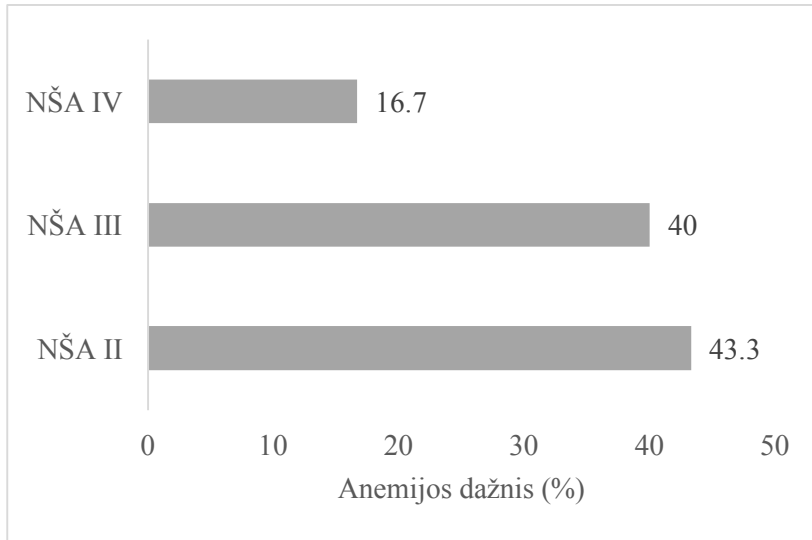
Iš 132 tyrime dalyvavusių pacientų, 78 (59.1%) tiriamųjų buvo vyrai ir 54 (40.9%) moterys. 60 (45.5%) pacientų nustatyta anemija, o 72 (54.5%) pacientams tyrimai buvo normos ribose. Lyčių pasiskirstymas pacientų grupėse pateiktas 1 paveiksle.



1 paveikslas. Lyčių pasiskirstymas pacientų grupėse

1 grupės pacientų amžiaus vidurkis – 64.7 (±11,9), 2 pacientų grupės - 71,9 (±11,9), kai $p < 0.001$. Vidutinis Hb koncentracijos kiekis esant anemijai 113.5 (±15.3), be anemijos 143,5 (±11,7). Tyrimo metu stebėtas nuo amžiaus priklausomas hemoglobino koncentracijos mažėjimas ($p < 0.001$, $r = -0.420$). Funkcinės klasės vidurkis pagal NŠA 1

grupėje - 2.8 ± 0.6 , 2 grupėje - 2.7 ± 0.7 . Pacientų, sergančių LŠN su anemijos sindromu (2 grupės), funkcinės klasinės pagal NŠA pasiskirstymas pateiktas 2 paveiksle.



2 paveikslas. 2 grupės funkcinės klasės pagal NŠA pasiskirstymas

Echokardiografiniai parametrai, lyginant 2 pacientų grupę su 1 grupe, statistiškai reikšmingai nesiskyrė: kairiojo skilvelio (KS) išstūmimo frakcija – atitinkamai, 38.9 ± 15.6 % ir 36.9 ± 16.7 %, KS masės indeksas - 121.2 ± 35.9 g/m² ir 128.1 ± 42.4 g/m², KS galinis diastolinis dydis – 53.1 ± 10.5 mm ir 55.6 ± 10.1 mm.

Tyrimo metu nustatėme, kad pacientai, sergantys LŠN su anemijos sindromu, vartojo varfariną dažniau lyginant su pacientais, sergančiais LŠN be anemijos sindromo ($p=0.0024$). Kitų vartojamų vaistų dažnis tarp grupių nesiskyrė (1 lentelė).

1 lentelė. Medikamentų vartojimo pasiskirstymas tarp pacientų grupių

Vaistai	1 grupė	2 grupė	P reikšmė
AKFI	54.2 %	60 %	0.5
BAB	81.9 %	71.7 %	0.161
Spironolaktonas	55.6 %	48.3 %	0.408
Kilpiniai diuretikai	69.4 %	80 %	0.167
ARB	22.2 %	15 %	0.292
Digoksinas	12.5 %	20 %	0.241
Antiagregantai	31.9 %	45 %	0.124
Naujieji antikoagulantai	30.6 %	21.7 %	0.249
Varfarinas	29.2 %	48.3 %	0.024*

Statinai	45.8 %	48.3 %	0.774
Organiniai nitratai	13.9 %	13.3 %	0.926

AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai; BAB – beta adrenoreceptorių blokatoriai; ARB – angiotenzino receptorių blokatoriai;

Tyrimo metu nustatyta, kad tik 6 (10%) iš 60 pacientų, sergančių LŠN su anemijos sindromu, vartojo geriamosios geležies preparatus.

Išvados

- 1) Lytis, funkcinė klasė pagal NŠA, echokardiografiniai parametrai statistiškai reikšmingai tarp grupių nesiskyrė.
- 2) Didėjant pacientų amžiui, hemoglobino koncentracija mažėja.
- 3) Pacientai, sergantys LŠN su anemijos sindromu, varfariną vartojo dažniau nei pacientai, sergantys LŠN be anemijos sindromo.

Diskusija

Tyrimo metu nustatyta, kad pacientų, sergančiųjų lėtiniu širdies nepakankamu, gydytų LSMUL KK Kardiologijos klinikoje 2017 m. spalio – 2018 m. vasario mėnesiais, anemijos paplitimas siekė 45.5%. Iš visų pacientų, sergančių anemija, tik 10 % pacientų vartojo geriamosios geležies preparatus. Pastaruoju metu plačiai nagrinėjamos geležies stokos, su ar be anemijos sindromo, gydymo galimybės. Gregory D. Lewis [3], savo klinikinių tyrimų¹ metu nustatė, kad maksimalaus suvartojamo deguonies kiekis, 6 minučių ėjimo testo (6MÉT) duomenys, natriuretino peptido (NT-proBNP) kiekis, gyvenimo kokybė klausimyno duomenimis tarp vartojančių² geriamąją geležį ir placebo statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Įrodyta, jog tik intraveninė geležis gerina pacientų sergančiųjų gyvenimo kokybę bei funkcinę būklę, vertinant pagal NŠA funkcinę klasę (virš 6 mėn.). Tai įrodė³ atlikti klinikiniai FAIR-HF [6], CONFIRM-HF [5] tyrimai. Šių tyrimų metu nustatyta, kad gydymas intravenine geležimi karboksimaltoze ne tik pagerino pacientų funkcinę būklę ir gyvenimo kokybę, bet sumažino kartotinių stacionarizavimų skaičių bei mirties⁴ riziką dėl paūmėjusio ŠN.[11] EFFICACY-HF [8] tyrimo metu nustatyta, kad pacientų gavusių intraveninę karboksimaltozę, pagerėjo funkcinė ŠN klasė vertinant pagal NŠA. Tyrimo metu visi pacientai gerai toleravo intraveninę karboksimaltozę ir jokių šalutinių poveikių⁵ nestebėta. Teigiamas intraveninės geležies poveikis aprašytas ir *Okonko DO* klinikiniame tyrime (FERRIC-

HF). Pacientams, kurie buvo gydyti intravenine geležimi sumažėjo ŠN simptomai, pagerėjo fizinio krūvio tolerancija, pagerėjo širdies echoskopijos parametrai, lyginant su placebo grupe. Šio tyrimo metu geresnis intraveninės geležies poveikis stebėtas pacientams su anemijos sindromu. [7,9] Taigi, gydant vienos dozės intraveniniais geležies preparatais galima efektyviai pašalinti geležies stoką, šie preparatai patogesni vartoti, taupomos gydymui skirtos lėšos. Naujausios kartos leidžiamieji preparatai - geležies izomaltozidas ir karboksimaltozė - pasirinktini dėl mažesnio imunogeniškumo ir mažesnės mirtinų anafilaksinių reakcijų rizikos. Šiuo metu vyksta tyrimai ilgalaikiam intraveninės geležies poveikiui vertinti, sergantiesiems širdies nepakankamumui ir esant geležies stokai. Šis klausimas išlieka vis dar aktualus ir reikalauja daugiau klinikinių tyrimų įrodymų [10].

Literatūros sąrašas

- 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* 2013;165:575–582.
- Mcdonagh T, Macdougall IC. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(3):248–62.
- 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. *Jama*. 2017;317(19):1958.
- Ponikowski P, Veldhuisen DJV, 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. *European Heart Journal*. 2014;36(11):657–68
- Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Colet J et al. Rationale and Design of the CONFIRM-HF Study: a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess the

- Effects of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Functional Capacity in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *ESC Heart Fail* 2014;1:52–58
6. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Lüscher TF, 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. *European Heart Journal*. 2012;34(1):30–8
 7. Toblli JE, Gennaro FD, Rivas C. Changes in Echocardiographic Parameters in Iron Deficiency Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease Treated with Intravenous Iron. *Heart, Lung and Circulation*. 2015;24(7):686–95.
 8. D. Van Veldhuisen, P. Ponikowski, P. Van de Meer, et al. Effect of FerricCarboxymaltose on ExerciseCapacity in Patients With Chronic HeartFailure and Iron Deficiency. *Circulation*. 2017;136:1374–1383.
 9. 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;51:103–112
 10. Auerbach M, Ballard H. Clinical Use of Intravenous Iron: Administration, Efficacy, and Safety. *Hematology*. 2010Jan;2010(1):338–47.
 11. Anker SD, Kirwan B-A, Veldhuisen DJV, 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. *European Journal of Heart Failure*. 2017;20(1):125–33.
 12. Cohen-Solal, Alain, et al. High Prevalence of Iron Deficiency in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *European Journal of Heart Failure*, vol. 16, no. 9, 2014, pp. 984–991.
 13. Comín-Colet J, Enjuanes C, González G, Torrens A, Cladellas M, Meroño O, et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(10):1164–72.
 14. Dec GW. Anemia and iron deficiency--new therapeutic targets in heart failure? *N Engl J Med* 2009; 361:2475.