

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

Anemia and iron deficiency treatment in heart failure patients: a literature review

Liepa Kleizaitė¹, Paulius Budrikis¹, Gintarė Šakalytė²

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

²*Lithuanian University of Health Sciences, Department of Cardiology, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Background. Anemia and iron deficiency (ID) are among the most common comorbidities in heart failure (HF) patients, affecting up to 50% and 50–60% respectively. Both independently worsen functional capacity, quality of life, and mortality. Intravenous iron has emerged as a promising treatment, while oral iron is ineffective due to poor absorption and erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) have failed to demonstrate benefit.

Aim. To review the literature on treating anemia and ID in HF patients, evaluating the efficacy and safety of intravenous iron, oral iron, and ESAs.

Material and methods. A literature review was conducted using PubMed. Articles in English published within the last 10 years (2016–2026) were included.

Results. The latest meta-analysis of six randomized trials demonstrates that intravenous iron significantly reduces the composite endpoint of recurrent HF hospitalizations and cardiovascular mortality. Oral iron showed no clinical benefit due to poor gastrointestinal absorption. ESAs do not improve outcomes and increase thromboembolic risk. Emerging evidence suggests transferrin saturation may be a more accurate marker of ID than ferritin levels.

Conclusions. Intravenous iron therapy is the most effective strategy for correcting ID in HF patients. Oral iron and ESAs are not recommended. Routine screening for ID using ferritin and transferrin saturation is recommended in all HF patients according to current guidelines. Further research is needed to optimize diagnostic criteria and treatment strategies.

Keywords: iron deficiency, heart failure, intravenous iron, ferric carboxymaltose, ferric derisomaltose, anemia, erythropoiesis-stimulating agents, iron repletion, ferritin, transferrin saturation.

Anemijos ir geležies trūkumo gydymas širdies nepakankamumu sergantiems pacientams: literatūros apžvalga

Liepa Kleizaitė¹, Paulius Budrikis¹, Gintarė Šakalytė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas Kauno klinikos, Kardiologijos skyrius, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Anemija ir geležies trūkumas (GT) yra vienos dažniausių gretutinių būklių širdies nepakankamumu (ŠN) sergantiems pacientams, pasireiškiančios atitinkamai iki 50 % ir 50–60 %. Abi nepriklausomai blogina funkcinių pajėgumą, gyvenimo kokybę ir didina mirštamumą. Intraveninė geležies terapija tapo perspektyvia gydymo strategija, tuo tarpu geriamoji geležis yra neveiksminga dėl prastos absorbcijos, o eritropoezę stimuliuojantys agentai (ESA) neparodė klinikinio efektyvumo.

Tikslas. Apžvelgti literatūrą apie anemijos ir GT gydymą ŠN pacientams, įvertinant intraveninės geležies, geriamosios geležies ir ESA veiksmingumą bei saugumą.

Medžiaga ir metodai. Literatūros apžvalga atlikta naudojantis PubMed duomenų baze. Įtraukti straipsniai anglų kalba, publikuoti per pastaruosius 10 metų (2016–2026).

Rezultatai. Naujausia šešių atsitiktinių imčių tyrimų metaanalizė rodo, kad intraveninė geležis reikšmingai mažina sudėtinę pasikartojančių ŠN hospitalizacijų ir kardiovaskulinio mirštamumo riziką. Geriamoji geležis neparodė klinikinio efektyvumo dėl prastos absorbcijos. ESA nepagerina baigčių ir didina tromboembolinių įvykių riziką. Naujausi duomenys rodo, kad transferino saturacija gali būti tikslesnis GT žymuo nei feritino lygis.

Išvados. Intraveninė geležies terapija yra veiksmingiausia strategija GT koreguoti ŠN pacientams. Geriamoji geležis ir ESA nėra rekomenduojami. Rekomenduojamas rutininis GT patikrinimas naudojant feritiną ir transferino saturaciją visiems ŠN pacientams pagal galiojančias gaires. Būtinai tolesni tyrimai siekiant optimizuoti diagnostikos kriterijus ir gydymo strategijas.

Raktažodžiai: geležies trūkumas, širdies nepakankamumas, intraveninė geležis, geležies karboksimaltozė, geležies derizomaltosė, anemija, eritropoezę stimuliuojantys agentai, geležies substitucija, feritinas, transferino saturacija.

1. Įvadas

Širdies nepakankamumas (ŠN) yra progresuojantis klinikinis sindromas, kuriuo serga daugiau nei 64 mln. žmonių visame pasaulyje ir kurio paplitimas nuolat didėja dėl visuomenės senėjimo, geresnio išgyvenamumo po miokardo infarkto ir efektyvesnio gydymo (1,2). Anemija ir geležies trūkumas (GT) yra vienos dažniausių gretutinių būklių šioje populiacijoje – anemija pasireiškia apie 30 % stabilių ambulatorinių pacientų ir iki 50 % pacientų su ūmiu dekompensuotu ŠN, o GT nustatomas iki 50–60 % ŠN pacientų, nepriklausomai nuo anemijos buvimo (3–5). Svarbu pabrėžti, kad GT gali egzistuoti ir be anemijos – net ir nesant anemijos, GT yra nepriklausomai susijęs su blogesniu funkciniu pajėgumu, prastesne gyvenimo kokybe, didesniu mirštamumu ir dažnesnėmis hospitalizacijomis (3,4,6).

Geležis atlieka esminį vaidmenį deguonies transporte, ląstelinėje energijos gamyboje mitochondrijose ir raumenų funkcijoje. ŠN kontekste GT gali būti absoliutus arba funkcinis (3,4). Absoliutus GT reiškia sumažėjusias bendras organizmo geležies atsargas, dažniausiai dėl nepakankamo geležies suvartojimo su maistu, kraujavimo iš virškinamojo trakto (ypač vartojant antitrombocitinę ar antikoaguliacinę terapiją) arba sutrikdytos absorbcijos (4). Funkcinis GT pasireiškia, kai bendros geležies atsargos yra normalios ar net padidėjusios, tačiau nepakankamos audinių poreikiams dėl sekvestracijos saugojimo fonduose – šį procesą lemia lėtiniam uždegimui būdingas hepcidino aktyvavimas, kuris slopina geležies absorbciją žarnyne ir geležies išsiskyrimą iš makrofagų bei hepatocitų (3,4,6). Be to, ŠN pacientams būdinga žarnyno stazė ir edema gali papildomai sutrikdyti geležies absorbciją virškinamajame trakte (4).

Pastaraisiais metais atlikta keletas didelių atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų (FAIR-HF, CONFIRM-HF, AFFIRM-AHF, IRONMAN, HEART-FID, FAIR-HF2), vertinančių intraveninės geležies terapijos efektyvumą ŠN pacientams su GT. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti naujausius tyrimus apie anemijos ir GT gydymą ŠN pacientams, analizuojant intraveninės geležies, geriamosios geležies, eritropoezę stimuliuojančių agentų (ESA) ir kitų terapijų veiksmingumą, saugumą bei galiojančias gairių rekomendacijas.

2. Medžiaga ir metodai

Literatūros apžvalgai mokslinių straipsnių paieška vykdyta PubMed elektroninėje duomenų bazėje per 10 metų laikotarpį (2016–2026). Naudoti šie raktažodžių deriniai: geležies trūkumas ir širdies nepakankamumas (angl. iron deficiency, heart failure), intraveninė geležis (angl. intravenous iron), geležies karboksimaltozė (angl. ferric carboxymaltose), geležies derizomaltosė (angl. ferric derisomaltose), eritropoezę stimuliuojantys agentai (angl. erythropoiesis-stimulating agents), anemija ir širdies nepakankamumas (angl. anemia, heart failure), natrio-gliukozės kotransporterio 2 inhibitoriai ir geležies metabolizmas (angl. sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, iron metabolism), geležies substitucija (angl. iron repletion).

Publikacijų atranka vyko trimis etapais. Pirmame etape atmesti dublikatai, pritaikyti datos ir kalbos filtrai (tik anglų kalba, 2016–2026 m.). Antrajame etape perskaitytos straipsnių santraukos. Paskutiniajame etape, perskaičius pilnus straipsnių tekstus, apžvalgai atrinktos 20 publikacijų, apimančių pagrindinius klinikinius tyrimus (AFFIRM-AHF, IRONMAN, HEART-FID, FAIR-HF2, RED-HF,

IRONOUT HF), metaanalizes, apžvalginis straipsnius ir gairių rekomendacijas.

Į apžvalgą įtraukti straipsniai, kuriuose buvo aprašoma geležies trūkumo patofiziologija ir diagnostika ŠN kontekste, intraveninės geležies terapijos klinikiniai tyrimai, eritropoezę stimuliuojančių agentų tyrimai, geriamosios geležies efektyvumas, natrio-gliukozės kotransporterio 2 inhibitorių poveikis geležies metabolizmui bei geležies trūkumo apibrėžimų optimizavimas ir gairių rekomendacijos. Į apžvalgą neįtraukti straipsniai, parašyti kitomis kalbomis, bei senesni nei 10 metų.

3. Rezultatai

3.1. Geležies trūkumo patofiziologija ir diagnostika širdies nepakankamumo kontekste

GT ŠN sergantiems pacientams yra daugiaveiksnė būklė, kurios patogenezėje dalyvauja keli mechanizmai. Lėtinis uždegimas, būdingas ŠN, aktyvuoja hepcidiną – pagrindinį geležies homeostazės reguliatorių, kuris slopina ferroportino funkciją enterocituose ir makrofaguose, taip mažindamas geležies absorbciją žarnyne ir geležies išsiskyrimą iš saugojimo fondų (3,4). Be to, žarnyno stazė ir edema gali sutrikdyti geležies absorbciją, o antitrombocitinė bei antikoaguliacinė terapija didina kraujavimo riziką ir geležies netekimą (4,6).

Šiuo metu klinikinėje praktikoje GT ŠN pacientams apibrėžiamas kaip feritino koncentracija $<100 \mu\text{g/l}$ arba feritino koncentracija $100\text{--}299 \mu\text{g/l}$ su transferino saturacija (TSAT) $<20 \%$ (4,6,7). Tačiau šis apibrėžimas yra diskutuotinas. Packer ir kt. (2024), remdamiesi FAIR-HF2, HEART-FID ir IRONMAN tyrimų duomenimis, pasiūlė peržiūrėti GT apibrėžimą ŠN pacientams, argumentuodami, kad TSAT $<20 \%$ gali būti tikslesnis GT žymuo nei feritino lygis, nes feritinas yra ūminės fazės baltymas, kurio

koncentracija gali būti padidėjusi dėl uždegimo (8). HEART-FID tyrimo analizė patvirtino, kad skirtingi GT apibrėžimai turi nevienodą prognostinę ir terapinę reikšmę – TSAT $<20 \%$ buvo stipriausiai susijęs su blogesnėmis klinikinėmis baigtimis ir didesniu atsaku į intraveninę geležies terapiją (9).

3.2. Intraveninė geležis: klinikiniai tyrimai

3.2.1. Ankstyvieji tyrimai: FAIR-HF ir CONFIRM-HF

FAIR-HF tyrimas (2009) buvo pirmasis didelis atsitiktinių imčių tyrimas, parodęs intraveninės geležies karboksimaltozės (angl. ferric carboxymaltose, FCM) naudą ŠN pacientams su GT. Tyrime dalyvavo 459 pacientai su ŠN Niujorko širdies asociacijos (NYHA) II–III funkcinės klasės ir kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KŠIF) $\leq 40 \%$ (arba $\leq 45 \%$ su NYHA III). FCM reikšmingai pagerino pacientų bendrą savijautą, NYHA funkcinę klasę, 6 minučių ėjimo testą ir gyvenimo kokybę, nepriklausomai nuo anemijos buvimo (4,6,7). CONFIRM-HF tyrimas ($n=304$) patvirtino šiuos rezultatus, parodydamas ilgalaikį (iki 52 savaičių) FCM poveikį funkciniam pajėgumui ir gyvenimo kokybei bei pirmą kartą parodydamas ŠN hospitalizacijų sumažėjimo tendenciją (6,7).

3.2.2. AFFIRM-AHF

AFFIRM-AHF tyrimas ($n=1\ 132$) vertino FCM pacientams, hospitalizuotiems dėl ūminio ŠN su GT ir KŠIF $<50 \%$. Per 52 savaičių stebėjimą FCM parodė sudėtinės baigties (bendros ŠN hospitalizacijos ir kardiovaskulinis mirštamumas) sumažėjimą (santykinis rodiklis (angl. *rate ratio*, RR) 0,79; 95 % pasikliautinis intervalas (PI) 0,62–1,01; $p=0,059$), kuris nepasiekė statistinio reikšmingumo, tačiau reikšmingai sumažino bendras ŠN hospitalizacijas

(RR 0,74; 95 % PI 0,58–0,94; $p=0,013$) (10,11). Iš anksto numatyta jautrumo analizė, atsižvelgiant į COVID-19 pandemijos poveikį, parodė statistiškai reikšmingą pirminės baigties sumažėjimą (10). Analizė pagal pradinį hemoglobino lygį parodė, kad FCM nauda buvo pastebima nepriklausomai nuo pradinio hemoglobino lygio (11). Ekonominio efektyvumo analizė, paremta AFFIRM-AHF duomenimis, parodė, kad FCM gydymas yra ekonomiškai efektyvus daugelyje Europos šalių (10).

3.2.3. IRONMAN

IRONMAN tyrimas ($n=1\ 137$) buvo pirmasis didelis tyrimas, vertinęs geležies derizomaltosę ŠN pacientams su GT (KŠIF $\leq 45\%$, TSAT $<20\%$ arba feritinas $<100\ \mu\text{g/l}$). Per medianinį 2,7 metų stebėjimo laikotarpį pirminė sudėtinė baigtis buvo mažesnė geležies derizomaltosės grupėje, tačiau nepasiekė statistinio reikšmingumo (RR 0,82; 95 % PI 0,66–1,02; $p=0,070$) (9). Iš anksto numatyta COVID-19 jautrumo analizė parodė reikšmingą skirtumą (RR 0,76; 95 % PI 0,58–1,00; $p=0,047$) (12). Vėlesnė analizė parodė, kad geležies derizomaltosė reikšmingai sumažino visas neplanuotas hospitalizacijas (RR 0,83; 95 % PI 0,71–0,97; $p=0,02$), o gydymo efektas buvo panašus nepriklausomai nuo naudojamo GT apibrėžimo (13).

3.2.4. HEART-FID

HEART-FID tyrimas ($n=3\ 065$) buvo didžiausias atsitiktinių imčių tyrimas, vertinęs FCM ŠN pacientams su sumažėjusia KŠIF ($\leq 40\%$) ir GT (14). Pirminė baigtis buvo hierarchinis sudėtinis rodiklis (mirtis per 12 mėnesių, ŠN hospitalizacijos per 12 mėnesių ir 6 minučių ėjimo testo pokytis per 6 mėnesius), vertintas naudojant laimėjimų santykio (angl. *win ratio*) metodą (14). Bendras laimėjimų

santykis buvo 1,10 (99 % PI 0,99–1,23), tačiau neatitiko iš anksto nustatyto statistinio reikšmingumo slenksčio (14). Vėlesnė analizė parodė, kad pacientai su TSAT $<20\%$ turėjo didesnę naudą iš FCM terapijos (9).

3.2.5. FAIR-HF2

FAIR-HF2 tyrimas ($n=1\ 105$) buvo naujausias didelis atsitiktinių imčių tyrimas, vertinęs FCM ŠN pacientams (KŠIF $\leq 45\%$) su GT (15). Tyrimas naudojo tris pirminius galutinius taškus su Hochberg korekcija. Kardiovaskulinis mirštamumas arba pirma ŠN hospitalizacija buvo mažesnė FCM grupėje (rizikos santykis (angl. *hazard ratio*, HR) 0,79; 95 % PI 0,63–0,99; $p=0,04$). Tačiau dėl Hochberg procedūros reikalavimų tyrimas formaliai nepasiekė statistinio reikšmingumo (15). Lyčių poanalizė parodė ryškesnę naudą vyrams (HR 0,63; 95 % PI 0,45–0,88) nei moterims (HR 1,02; 95 % PI 0,74–1,40; $p=0,03$) (16).

3.2.6. Metaanalizė

Naujausia 2025 m. sisteminė apžvalga ir metaanalizė (Anker ir kt.), apėmusi šešis atsitiktinių imčių tyrimus (FAIR-HF, CONFIRM-HF, AFFIRM-AHF, IRONMAN, HEART-FID ir FAIR-HF2) su 7 175 pacientais, parodė, kad intraveninė geležis reikšmingai sumažino sudėtinę pasikartojančių ŠN hospitalizacijų ir kardiovaskulinio mirštamumo riziką per visą stebėjimo laikotarpį (RR 0,81; 95 % PI 0,63–0,97), o didžiausias efektas pastebėtas per pirmuosius 12 mėnesių (RR 0,72; 95 % PI 0,55–0,89) (17). Ankstesnė 2023 m. metaanalizė (Graham ir kt.) taip pat patvirtino intraveninės geležies naudą (18). Šie rezultatai paaiškina, kodėl individualūs tyrimai dažnai rodė tik ribinį statistinį reikšmingumą – kiekvienas tyrimas atskirai neturėjo pakankamos statistinės galios

aptikti vidutinio dydžio efektą, tačiau sujungus duomenis, intraveninės geležies nauda tapo aiški ir statistiškai reikšminga.

3.3. Geriamoji geležis: IRONOUT HF

IRONOUT HF tyrimas (n=225) buvo dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas atsitiktinių imčių tyrimas, vertinęs geriamosios geležies (geležies polisacharido kompleksas, 150 mg elementinės geležies du kartus per dieną) efektyvumą pacientams su lėtiniu širdies nepakankamumu, sumažėjusia kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KŠIF ≤ 40 %) ir GT per 16 savaičių (1).

Pirminė baigtis – didžiausio deguonies suvartojimo (VO₂ max) pokytis – nesiskyrė tarp grupių ($-0,1 \pm 3,2$ ml/kg/min geležies grupėje ir $0,2 \pm 3,0$ ml/kg/min placebo grupėje; p=0,46). Taip pat nebuvo nustatyta reikšmingo feritino koncentracijos ar transferino saturacijos (TSAT) padidėjimo (1).

Šie rezultatai rodo, kad geriamoji geležis nėra efektyvi GT korekcijai ŠN pacientams. Pagrindinė priežastis – sutrikusi geležies absorbcija virškinamajame trakte dėl lėtinio uždegimo sukeltos hepcidino aktyvacijos, žarnyno edemos bei stazės, kurios mažina absorbcinį paviršių (1,4,7). Dėl šių priežasčių tiek Europos kardiologų draugijos, tiek Amerikos širdies asociacijos gairės nerekomenduoja geriamosios geležies preparatų geležies trūkumui gydyti ŠN pacientams (7,19).

3.4. Eritropoezę stimuliuojantys agentai: RED-HF tyrimas

RED-HF tyrimas (n=2 278) vertino darbepoetiną alfa ŠN pacientams su sumažėjusia KŠIF (≤ 40 %) ir lengva–vidutine anemija (hemoglobinas 9,0–12,0 g/dl). Pirminė sudėtinė baigtis (mirtis nuo bet kokios priežasties arba hospitalizacija dėl ŠN pablogėjimo)

nesiskyrė tarp grupių (HR 1,01; 95 % PI 0,90–1,13; p=0,87), tačiau darbepoetiną alfa gavusioje grupėje buvo reikšmingai daugiau tromboembolinių nepageidaujamų reiškinių (13,5 % ir 10,0 %; p=0,01) (2,3). Tai rodo, kad anemija ŠN pacientams greičiausiai yra blogos prognozės žymuo, o ne terapinis taikynys – hemoglobino lygio kėlimas ESA nepagerina baigčių, nes neadresuoja pagrindinės problemos, t. y. GT ir lėtinio uždegimo (2,3). RED-HF tyrimo poanalizės parodė, kad nauji biomarkeriai (augimo diferencijavimo faktorius-15, tirpus ST2 receptorius, cistatinas C, pro-gastriną atpalaiduojantis peptidas) buvo nepriklausomai susiję su blogesnėmis baigtimis, tačiau darbepoetino alfa nauda nebuvo nustatyta nė vienoje pogrupių analizėje (2,3).

3.5. Natrio-gliukozės kotransporterio 2 inhibitorių poveikis geležies metabolizmui

Natrio-gliukozės kotransporterio 2 (angl. *sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT2) inhibitoriai yra standartinė ŠN gydymo dalis. DAPA-HF tyrimo poanalizė parodė, kad dapagliflozinas blogina geležies parametrus (mažina feritiną, TSAT ir hepcidiną), tačiau šis poveikis greičiausiai neatspindi tikrojo GT, o atspindi eritropoezės stimuliavimą ir geležies mobilizaciją iš saugojimo fondų į funkcinį kompartmentą (20). Svarbu, kad dapagliflozino klinikinė nauda buvo pastovi nepriklausomai nuo GT statuso, o tai rodo, kad SGLT2 inhibitorių sukeltas geležies parametrų pokytis yra fiziologinis atsakas, o ne kliniškai reikšmingas GT (20).

3.6. Gairių rekomendacijos

Europos kardiologų draugija (EKD) 2021 m. ŠN gairėse (atnaujintose 2023 m.) rekomenduoja periodiškai tikrinti visų ŠN pacientų geležies būklę naudojant serumo feritiną ir TSAT. Intraveninė

geležies substitucija rekomenduojama simptominiams pacientams su ŠN ir sumažėjusia arba vidutiniškai sumažėjusia KŠIF bei GT: I klasės, A lygio įrodymų rekomendacija simptomams ir gyvenimo kokybei gerinti, ir IIa klasės, A lygio įrodymų rekomendacija ŠN hospitalizacijų rizikai mažinti (4,6,7,19). Amerikos širdies asociacija / Amerikos kardiologų kolegija (angl. *American Heart Association / American College of Cardiology*, AHA/ACC) 2022 m. gairėse suteikia IIa klasės, B-R lygio įrodymų rekomendaciją intraveninei geležiai ŠN pacientams su sumažėjusia KŠIF ir GT funkicinei būklei ir gyvenimo kokybei gerinti (7,19). Abi gairės vienareikšmiškai nerekomenduoja ESA naudojimo anemijos gydymui ŠN pacientams (III klasė: žala) ir geriamosios geležies dėl neįrodyto efektyvumo (1,7,19).

4. Diskusija

Anemijos ir GT gydymas ŠN sergantiems pacientams per pastarąjį dešimtmetį patyrė reikšmingą evoliuciją. ESA, kurie iš pradžių atrodė perspektyvūs dėl hemoglobino lygio kėlimo, RED-HF tyrime neparodė klinikinio efektyvumo ir buvo susiję su padidėjusia tromboembolinių įvykių rizika (2,3). Tai patvirtino, kad anemija ŠN kontekste yra sudėtinga būklė, kurios gydymas turi būti nukreiptas ne tik į hemoglobino lygio kėlimą, bet ir į pagrindinę priežastį – GT.

Intraveninės geležies tyrimų rezultatai yra nuosekliai teigiami, nors individualūs tyrimai dažnai nepasiekė statistinio reikšmingumo. AFFIRM-AHF, IRONMAN ir FAIR-HF2 tyrimai parodė panašaus dydžio efektą (HR/RR ~0,79–0,82), tačiau kiekvienas iš šių tyrimų atskirai nepasiekė statistinio reikšmingumo ribos, iš dalies dėl COVID-19 pandemijos poveikio (AFFIRM-AHF, IRONMAN) arba konservatyvių statistinių korekcijų (FAIR-HF2 Hochberg procedūra) (10,12,16). Tik sujungus visų šešių tyrimų duomenis

2025 m. metaanalizėje, intraveninės geležies nauda tapo aiškiai statistiškai reikšminga (RR 0,81; 95 % PI 0,63–0,97), o didžiausias efektas pastebėtas per pirmuosius 12 mėnesių (17). Ekonominio efektyvumo analizė, paremta AFFIRM-AHF duomenimis, papildomai patvirtino, kad FCM gydymas yra ekonomiškai efektyvus daugelyje Europos šalių, atsižvelgiant į sumažėjusias hospitalizacijas ir pagerėjusią gyvenimo kokybę (10).

Svarbus klausimas lieka optimalus GT apibrėžimas. Dabartinis gairėse naudojamas apibrėžimas (feritinas <100 µg/l arba 100–299 µg/l su TSAT <20 %) gali nepakankamai tiksliai identifikuoti pacientus, kuriems intraveninė geležis būtų naudingiausia. Packer ir kt. (2024) bei HEART-FID tyrimo analizė rodo, kad TSAT <20 % gali būti tikslesnis GT žymuo nei feritino lygis (8,9). FAIR-HF2 lyčių poanalizė atskleidė reikšmingą lyčių skirtumą – FCM nauda buvo ryškesnė vyrams nei moterims (16). Šis radinys reikalauja tolesnio tyrimo, nes gali turėti įtakos individualizuotam gydymo sprendimui.

SGLT2 inhibitorių ir intraveninės geležies sąveika yra dar viena svarbi ateities tyrimų kryptis. DAPA-HF poanalizė parodė, kad SGLT2 inhibitoriai keičia geležies parametrus stimuliuodami eritropoezę, tačiau šis poveikis nėra kliniškai reikšmingas GT ir neturi įtakos SGLT2 inhibitorių naudai (20). Vis dėlto lieka neaišku, ar SGLT2 inhibitorių sukelti geležies parametrų pokyčiai gali paveikti GT diagnostiką ar intraveninės geležies terapijos indikacijas. Būtinai perspektyviniai tyrimai, vertinantys kombinuoto gydymo (SGLT2 inhibitoriai kartu su intravenine geležimi) efektyvumą.

Ateities tyrimų kryptys taip pat apima optimalių dozavimo strategijų nustatymą (vienkartinė didelė dozė ar pakartotinės mažesnės dozės), intraveninės geležies efektyvumo vertinimą ŠN pacientams su

išsaugota KŠIF (ši populiacija buvo nepakankamai atstovaujama esamuose tyrimuose) bei ilgalaikio pakartotinio dozavimo saugumo ir efektyvumo įvertinimą.

5. Išvados

Intraveninė geležies terapija yra veiksmingiausia strategija geležies trūkumui koreguoti širdies nepakankamumu sergantiems pacientams. Geriamoji geležis dėl prastos absorbcijos nėra efektyvi, o eritropoezę stimuliuojantys agentai neparodė klinikinės naudos ir didina tromboembolinių komplikacijų riziką. Dabartinis geležies trūkumo apibrėžimas reikalauja peržiūros, nes transferino saturacija gali būti tikslesnis diagnostinis žymuo nei feritino koncentracija. Rekomenduojamas rutininis geležies trūkumo patikrinimas naudojant feritiną ir transferino saturaciją visiems širdies nepakankamumu sergantiems pacientams pagal galiojančias Europos kardiologų draugijos ir Amerikos širdies asociacijos rekomendacijas. Būtinai tolesni tyrimai siekiant optimizuoti diagnostikos kriterijus ir gydymo strategijas.

Literatūros šaltiniai

1. 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. *JAMA*. 2017 May;317(19):1958–66.
2. Welsh P, Kou L, Yu C, Anand I, van Veldhuisen DJ, Maggioni AP, et al. Prognostic importance of emerging cardiac, inflammatory, and renal biomarkers in chronic heart failure patients with reduced ejection fraction and anaemia: RED-HF study. *Eur J Heart Fail*. 2018 Feb;20(2):268–77.
3. Ueland T, Gullestad L, Kou L, Aukrust P, Anand IS, Broughton MN, et al. Pro-gastrin-releasing peptide and outcome in patients with heart failure and anaemia: results from the RED-HF study. *ESC Hear Fail*. 2018 Dec;5(6):1052–9.
4. von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview. *JACC Heart Fail*. 2019 Jan;7(1):36–46.
5. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola VP, Rosano G, Laroche C, et al. Acute heart failure congestion and perfusion status - impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2019 Nov;21(11):1338–52.
6. Loncar G, Obradovic D, Thiele H, von Haehling S, Lainscak M. Iron deficiency in heart failure. *ESC Hear Fail*. 2021 Aug;8(4):2368–79.
7. Cheema B, Chokshi A, Orimoloye O, Ardehali H. Intravenous Iron Repletion for Patients With Heart Failure and Iron Deficiency: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Jun;83(25):2674–89.
8. Packer M, Anker SD, Butler J, Cleland JGF, Kalra PR, Mentz RJ, et al. Redefining Iron Deficiency in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2024 Jul;150(2):151–61.
9. Lewis GD, Giczevska A, Mentz RJ, Butler J, Ezekowitz JA, De Pasquale C, et al. Functional and Prognostic Implications of Different Iron Deficiency Definitions in Heart Failure: Insights From HEART-FID. *JACC Heart Fail*. 2025 Dec;13(12):102661.
10. McEwan P, Ponikowski P, Davis JA, Rosano G, Coats AJS, Dorigotti F, et al. Ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency in heart failure: a multinational cost-effectiveness analysis utilising

AFFIRM-AHF. *Eur J Heart Fail.* 2021 Oct;23(10):1687–97.

11. Filippatos G, Ponikowski P, Farmakis D, Anker SD, Butler J, Fabien V, et al. Association Between Hemoglobin Levels and Efficacy of Intravenous Ferric Carboxymaltose in Patients With Acute Heart Failure and Iron Deficiency: An AFFIRM-AHF Subgroup Analysis. *Circulation.* 2023 May;147(22):1640–53.

12. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, Thomson EA, Kalra PA, Squire IB, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet (London, England).* 2022 Dec;400(10369):2199–209.

13. Cleland JGF, Kalra PA, Pellicori P, Graham FJ, Foley PWX, Squire IB, et al. Intravenous iron for heart failure, iron deficiency definitions, and clinical response: the IRONMAN trial. *Eur Heart J.* 2024 Apr;45(16):1410–26.

14. Harrington J, Mentz RJ, Rockhold FW, Garg J, Butler J, De Pasquale CG, et al. Baseline characteristics of patients in the randomized study to investigate the efficacy and safety of ferric carboxymaltose as treatment for heart failure with iron deficiency: HEART-FID trial. *Am Heart J.* 2023 Dec;266:25–31.

15. Anker SD, Friede T, Butler J, Talha KM,

Placzek M, Diek M, et al. Intravenous Ferric Carboxymaltose in Heart Failure With Iron Deficiency: The FAIR-HF2 DZHK05 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2025 Jun;333(22):1965–76.

16. Karakas M, Friede T, Butler J, Talha KM, Placzek M, Asendorf T, et al. Intravenous ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency (FAIR-HF2 DZHK05 trial): Sex-specific outcomes. *Eur J Heart Fail.* 2025 Nov;27(11):2328–42.

17. Anker SD, Karakas M, Mentz RJ, Ponikowski P, Butler J, Khan MS, et al. Systematic review and meta-analysis of intravenous iron therapy for patients with heart failure and iron deficiency. *Nat Med.* 2025 Aug;31(8):2640–6.

18. Graham FJ, Pellicori P, Kalra PR, Ford I, Bruzzese D, Cleland JGF. Intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency: an updated meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2023 Apr;25(4):528–37.

19. Graham FJ, Guha K, Cleland JG, Kalra PR. Treating iron deficiency in patients with heart failure: what, why, when, how, where and who. *Heart.* 2024 Sep;110(20):1201–7.

20. Docherty KF, Welsh P, Verma S, De Boer RA, O'Meara E, Bengtsson O, et al. Iron Deficiency in Heart Failure and Effect of Dapagliflozin: Findings From DAPA-HF. *Circulation.* 2022 Sep;146(13):980–94.