

DOI 10.31718/2077-1096.19.3.31

УДК 616.155.194.8:616.12.008.46:616.124.2

Іванов В. П., Колесник М. О., Колесник О. М.

## ПЕРОРАЛЬНА ФЕРОКОРЕКЦІЯ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

*Проблема лікування хворих хронічною серцевою недостатністю із супутнім залізодефіцитом ретельно вивчається протягом останніх десятиліть. Це пов'язано з тим, що залізодефіцит, незалежно від наявності анемічного синдрому, є вагомою причиною прогресування хронічної серцевої недостатності і значно погіршує перебіг та прогноз захворювання. Однак кількість робіт, присвячених феротерапії обмежена і наявні результати не розкривають стан зазначеної проблеми. Метою дослідження було визначити ефективність 6-и місячної пероральної феротерапії у хворих на хронічну серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка із супутнім латентним залізодефіцитом. Досліджено 60 хворих на хронічну серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка II-III функціонального класу за NYHA із супутнім латентним залізодефіцитом. У спостереженні приймали участь пацієнти із гіпертензивною у поєднанні з ішемічною етіологією серцевої недостатності. Серед них 41 (68,3%) чоловік та 19 (31,7%) жінок, віком  $68,3 \pm 0,63$  років. Виділили дві групи хворих із хронічною серцевою недостатністю та латентним залізодефіцитом: I-а (n=30) отримувала стандартну терапію, у II-й групі (n=30) додатково призначався пероральний сульфат заліза в дозі 320 мг, еквівалентний 100 мг заліза двовалентного і 60 мг аскорбінової кислоти по 2 таблетки на добу у продовж 6 місяців. Аналіз показників периферійної крові та показників обміну заліза у 30 хворих хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка із латентним залізодефіцитом після 6-місячної феротерапії свідчить про приріст усіх гематологічних параметрів та показників обміну заліза. Крім того, серед пацієнтів які отримували додатково до стандартної терапії препарат заліза, спостерігалось усунення ознак залізодефіциту за показниками обміну заліза у 96,7% пацієнтів. Таким чином проведене дослідження продемонструвало, що феротерапія сульфатом заліза на етапі латентного залізодефіциту у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка терміном 6 місяців є ефективною.*

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, латентний залізодефіцит, пероральна феротерапія.

*Наукова робота виконана у межах комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 3 «Патогенетичні паралелі між нейрогуморальними, метаболічними й структурно-функціональними порушеннями та характером перебігу різних серцево-судинних захворювань і коморбідних станів, оптимізація фармакологічної корекції», № державної реєстрації 0114U007197.*

### Вступ

Пацієнти із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) в поєднанні з залізодефіцитом (ЗД), незалежно від наявності анемічного синдрому, складають особливу проблему, як для наукової, так і для практичної сфери охорони здоров'я [1].

Латентний ЗД є однією із ланок розвитку порушення обміну заліза із анемічним синдромом. В ракурсі проблеми ХСН, саме до анемії останні роки була прикута увага дослідників. За допомогою сучасних досліджень доведений негативний вплив ЗД на перебіг ХСН, що характеризується суттєвим погіршенням симптоматики, підвищенням функціонального класу (ФК) за NYHA, зниженням толерантності до фізичного навантаження та показників якості життя (ЯЖ), прогресуванням ремоделювання міокарда лівого шлуночка (ЛШ), розвитком медикаментозної рефрактерності до стандартної терапії ХСН, збільшення частоти первинної і повторної госпіталізації та відповідно смертності [3]. Однак, незважаючи на вищевказане, визначення статусу заліза в організмі за допомогою біохімічних показників при обстеженні пацієнтів із ХСН поки що не входить до обов'язкових методів дослідження [4].

Проведена низка досліджень продемонстру-

вала, що медикаментозна корекція порушень обміну заліза сприяє суттєвому покращенню стану пацієнтів [5, 6]. На сьогодні існує декілька підходів щодо корекції ЗД у хворих із ХСН, а саме застосування пероральних та парентеральних форм заліза [3]. Питання, який із методів ферокорекції кращий, пероральний чи парентеральний з точки зору ефективності, безпечності та доступності, є дискусійним. Зрозуміло, що вибір методу ферокорекції повинен здійснюватися виключно із позиції індивідуального підходу до лікування пацієнтів.

Що стосується корекції ЗД, враховуючи численні дослідження, поряд із застосуванням пероральної феротерапії, якій тривалий час надавали основний пріоритет в лікуванні анемії при ХСН, через її небажані ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, зниження абсорбції та тривале насичення запасів заліза в умовах застійної ХСН, все більших переваг набувають парентеральні форми заліза [3, 7].

Дослідження фармакологічної безпечності парентеральних форм заліза у пацієнтів із ХСН та ЗД, навіть без анемії, проведене в більшості спостереженнях, свідчить про високу переносимість та безпечність даної групи препаратів. Від-

повідно їх застосування у пацієнтів, крім достовірного збільшення рівнів показників ферокінетики, характеризувалось суттєвим покращенням стану хворих та зменшення їх госпіталізацій у зв'язку з епізодами гострої декомпенсації ХСН [8, 9, 10].

Що стосується пероральної феротерапії, яка на сьогодні залишається одним із основних методів ферокорекції, за результатами останнього клінічного дослідження (IRON-OUT), де хворі на ХСН отримували пероральне залізо терміном до 4-х місяців, було показано відсутність впливу лікування на запаси заліза і показники тесту з 6-хвилинною ходьбою у пацієнтів саме із ЗД та анемією [11]. Що обумовлено низькою біодоступністю пероральних форм заліза – приблизно 10-20%. Виходячи із звичайної дози сульфату заліза, якщо пацієнт її адекватно переносить, вимагатиме мінімуму 50 днів для усунення ЗД. Якщо це пацієнт з вираженою ХСН, в реальній практиці для ефективної ферокорекції і ліквідації анемічного синдрому може знадобитися ще більший термін. Приведені розрахунки свідчать, що належна результативність пероральної феротерапії може бути досягнута при умові її тривалості від 6-и місяців і більше [12]. Крім того, ефективність пероральної ферокорекції залежить від варіанту ЗД. Так, доказано, що пероральні препарати заліза у пацієнтів із функціональним ЗД через особливості біомеханізмів його виникнення взагалі не ефективні та навіть небезпечні. Тому, пероральна ферокорекція використовується виключно при абсолютному ЗД.

Враховуючи вищевказані недоліки пероральної терапії нами була розроблена стратегія ферокорекції у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та із супутнім латентним ЗД, яка базувалась на застосуванні перорального препарату заліза терміном 6-ть місяців.

### **Мета дослідження**

Визначити ефективність 6-и місячної пероральної феротерапії у хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ із супутнім латентним ЗД.

### **Матеріал та методи дослідження**

Для поставленої мети обстежено 60 хворих на ХСН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ II–III ФК за NYHA із супутнім латентним ЗД. Серед них 41 (68,3 %) чоловік та 19 (37,1 %) жінок, віком  $68,3 \pm 0,63$  років.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Критеріями включення хворих у дослідження слугували: 1) наявність ХСН з ФВ ЛШ <40%, II-III ФК за NYHA; 2) гіпертензивна в поєднанні із ІХС етіологія ХСН; 3) інформована згода хворого приймати участь у дослідженні. У свою чергу, в якості критеріїв не включення в дослідження розглядали: 1) ХСН з ФВ  $\geq 40\%$  або/і IV ФК за NYHA; 2) ХСН, де в якості вірогідної етіології могли виступати кардіоміопатія, міокардит, вроджені та набуті вади серця; 3) терміни до 3-х місяців від перенесеного гострого коронарного синдрому або гострого порушення мозкового кровообігу; 4) імплантований або потреба в імплантації електрокардіостимулятора з різних причин; 5) тяжкі супутні захворювання легень, шлунково-кишкового тракту, опорно-рухливої системи, печінки і нирок, які супроводжувались органомною недостатністю та функціональними обмеженнями; 6) документовані крововтрати в анамнезі впродовж півроку, гемотрансфузії чи парентеральне введення препаратів заліза терміном до 3-х місяців; 7) зловживання алкоголем та тяжкі психоневрологічні розлади.

На етапі відбору пацієнтів усім проводилося загальноклінічне обстеження згідно ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, 2016 із обов'язковим лабораторним визначенням гемоглобіну (Hgb), еритроцитів (Rbc), кольорового показника, гематокриту (Hct), еритроцитарних індексів – MCV, MCH, MCHC та рівня заліза сироватки (ЗС) крові, феритину, загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки крові (ЗЗЗС) та насичення трансферину залізом (НТЗ).

Використані критерії діагностики латентного ЗД: 1) при відсутності ознак анемії зниження заліза сироватки (ЗС) крові у жінок < 11,5 мкмоль/л і у чоловіків < 13,0 мкмоль/л; 2) абсолютний ЗД – при зниженні ЗС і рівні феритину < 100 нг/мл та 3) функціональний ЗД – при зниженні ЗС, рівні феритину 100-300 нг/мл та насиченні трансферину залізом (НТЗ) < 20% (Nanas J. N., Matsouka C., Karageorgopoulos D. et al., 2006; Okonko D. O., Grzeslo A., Witkowski T.I., Mandal A. K., 2008; Anker S. D., Colet J. C., Filippatos G. et al., 2009).

Усі хворі отримували стандартну терапію, зазначену сучасними рекомендаціями ESC з урахуванням ішемічної та гіпертензивної етіології ХСН та коморбідних станів, таких, як фібриляція передсердь.

Згідно дизайну дослідження усіх хворих із латентним ЗД (n=60) розподілили на дві групи спостереження: у I-ій (n=30) пацієнти отримували лише стандартну терапію ХСН; у II-ій групі (n=30) пацієнтам додатково до стандартної терапії призначався пероральний сульфат заліза в дозі 320 мг, еквівалентного 100 мг двовалентного заліза і 60 мг аскорбінової кислоти упродовж 6-и місяців. Призначення додаткового лікування здійснювалося серед пацієнтів виключно із абсолютним ЗД.

Для уникнення можливого впливу базового лікування на результати феротерапії здійснюва-

лося призначення стандартних схемам лікарських засобів. Дози препаратів були підбрані індивідуально із урахуванням клінічного стану пацієнтів. Серед іАПФ надавали перевагу у використанні лізиноприлу, серед БРА надавали пріоритет вальсартану, БАБ – бісопрололу, у якості блокатора мінералокортикоїдних рецепторів – непрямому інгібітору альдостерону – спіронолактону, антагоністу кальцію – амлодипіну, антиагрегантного препарату – АСК, перорального антикоагулянта – варфарину, гіполіпідемічного засобу – аторвастатину. Дози препаратів були підбрані індивідуально із урахуванням клінічного стану пацієнтів.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного пакету Microsoft Office Excel та Statistica. У зв'язку із ненормальним розподілом даних, отримані вимірювання представлені як медіана (нижній, верхній кuartилі). Статистична значимість різниці

значень вимірюваних параметрів між групами розрахована за критерієм Kruskal-Wallis ANOVA & Median test for all groups, а між результатами 6-місячного лікування та вихідними значеннями величин за критерієм Wilcoxon matched pairs test. Різниця вважалась достовірною при  $p < 0.05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення**

Аналіз показників периферійної крові (табл. 1) та показників обміну заліза у 30 хворих ХСН зі зниженою ФВ ЛШ із латентним ЗД після 6-місячної феротерапії свідчив про приріст усіх гематологічних параметрів та відповідно нормалізацію показників обміну заліза.

Крім того, клініко-гематологічна ефективності 6-місячної пероральної феротерапії була підтверджена тим, що серед пацієнтів, які отримували додатково до стандартної терапії препарат заліза, спостерігалось усунення ознак ЗД за показниками обміну заліза у 96,7% пацієнтів (рис. 1).

Таблиця 1  
Динаміка показників червоного паростку крові та показників обміну заліза хворих ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та латентним ЗД на тлі 6-місячної пероральної феротерапії

Показники	n=30			
	Вихідна величина	6-й місяць	Динаміка, %	$P_{\text{в-в}}$
Hb, г/л	133 (130; 139)	156 (150; 163)	16,1 (10,8; 20,3)	<0,0001
Rbc, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,59 (4,5; 5)	4,8 (4,6; 5,2)	3,7 (1,8; 4,9)	<0,0001
КП	0,86 (0,83; 0,88)	0,95 (0,90; 1,02)	11,8 (8,1; 15,8)	<0,0001
Hct, л/л	0,39 (0,38; 0,41)	0,43 (0,41; 0,44)	7,2 (2,5; 10,5)	<0,0001
MCV, фл	84,6 (81,25; 86,7)	87,4 (84,8; 89,8)	2,7 (0,7; 6,5)	0,0003
MCH, пг	28,3 (27,3; 29,25)	31,5 (29,9; 33,6)	11,8 (8,1; 15,8)	<0,0001
MCHC, г/л	341 (331,1; 347,5)	368,6 (348,8; 379,5)	8,4 (4,9; 11,7)	<0,0001
ЗС, мкмоль/л	8,7 (7,9; 9,6)	23 (18; 25,9)	166,9 (139,2; 198,8)	<0,0001
Феритин, мкг/л	70 (46; 78)	144 (104; 167)	112 (69,6; 208)	<0,0001
НТЗ, %	12,5 (11,8; 14,6)	37,2 (31; 44,2)	195,6 (165; 266,7)	<0,0001
ЗЗЗС, мкмоль/л	67,5 (62,5; 73)	58 (55,4; 64)	-12,2 (-16,4; -6,4)	0,0002

Примітка: Достовірність різниці між результатами 6-и місячної феротерапії та вихідними значеннями величин розрахована за критерієм Wilcoxon matched pairs test.

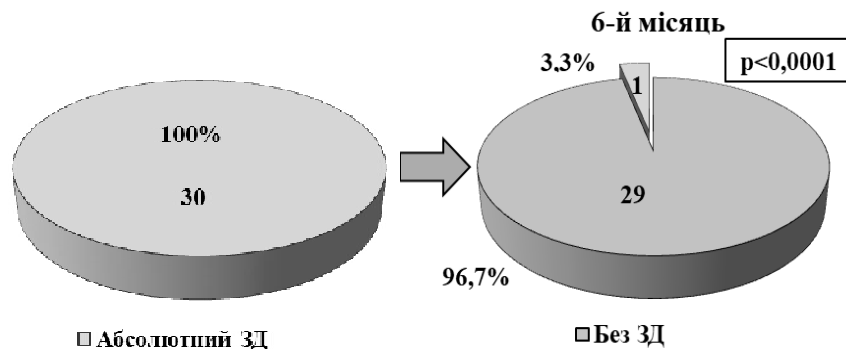


Рис. 1. Розподіл хворих ХСН зі зниженою ФВ ЛШ на тлі ферокорекції залежно від порушень обміну заліза (у %).

Примітка: Аналіз проводився серед хворих із абсолютним ЗД, які отримували 6-и місячну пероральну феротерапію. Міжгруповий розподіл % розрахований за критерієм  $\chi^2$  ( $p < 0,0001$ ).

Таблиця 2  
Динаміка показників червоного паростку крові та показників обміну заліза хворих ХСН зі зниженою ФВ ЛШ із латентним ЗД без феротерапії через 6 місяців

Показники	n=30			
	Вихідна величина	6-й місяць	Динаміка, %	$P_{\text{вв-6}}$
Hgb, г/л	135 (130; 146)	121,5 (112; 132)	-9,7 (-14; -8)	<0,0001
Rbc, $\times 10^{12}/л$	4,65 (4,4; 5)	4,35 (4,2; 4,7)	-5,9 (-6,8; -4,7)	<0,0001
КП	0,89 (0,84; 0,91)	0,83 (0,77; 0,86)	-4,3 (-7; -2,7)	<0,0001
Hct, л/л	0,40 (0,39; 0,43)	0,37 (0,35; 0,39)	-7,8 (-9,5; -6,9)	<0,0001
MCV, фл	86,2 (81,3; 91,8)	83,3 (80,4; 88,4)	-2 (-3,8; -1,1)	<0,0001
MCH, пг	29,4 (27,7; 30,1)	27,4 (25,6; 28,4)	-4,3 (-7; -2,7)	<0,0001
MCHC, г/л	340,3 (320,9; 351,1)	326,9 (305,9; 343,6)	-2,1 (-5,7; 1,7)	0,002
ЗС, мкмоль/л	8,65 (8,5; 9,6)	7 (5,9; 8)	-17,3 (-29,9; -7)	<0,0001
Феритин, мкг/л	113 (78; 156)	148 (65; 194)	10,1 (-13,9; 48,7)	0,13
НТЗ, %	13,9 (12,2; 17,6)	10,5 (9,0; 15,1)	-20,7 (-36,4; -5,9)	0,0002
ЗЗЗС, мкмоль/л	62,3 (56,4; 66)	63 (55,0; 72)	3,6 (-8,9; 11,9)	0,34

Примітка: Достовірність змін показників на 6-у місяці лікування без феротерапії порівняно із вихідними значеннями розрахована за критерієм Wilcoxon matched pairs test.

Проведене нами дослідження із урахуванням результатів вищевказаного спостереження демонструє, що феротерапія сульфатом заліза на етапі латентного ЗД у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФК ЛШ терміном 6 місяців є ефективною.

Крім того, досить показовим у дослідженні був аналіз показників периферійної крові та показників обміну заліза у 30 хворих ХСН зі зниженою ФВ ЛШ із латентним ЗД, які не отримували 6-місячної феротерапії, що підтверджував доцільність проведення ферокорекції як такої. На сам перед аналіз продемонстрував негативну гематологічну динаміку (табл. 2).

На рисунку 2 представлені результати свідчать, що із 30 у 13 (43,4%) пацієнтів зберігався

латентний ЗД, у 16 (53,3%) відбулася маніфестація ЗД у якості ЗД із анемічним синдромом, та лише у 1 пацієнта (3,3%) на фоні базового лікування відбулися позитивні гематологічні зміни із усуненням латентного ЗД.

Відсутність достовірної різниці та збільшення показників феритину та ЗЗЗС в динаміці у пацієнтів, які не отримували феротерапії обумовлена цитокіновою активністю, яка можлива при ХСН. Анемія хронічних захворювань (АХЗ) у комбінації із залізодефіцитною анемією, або лише АХЗ, які імовірно виникли за час лікування без застосування ферокорекції, характеризуються підвищенням рівнів феритину та зниженням ЗЗЗС.

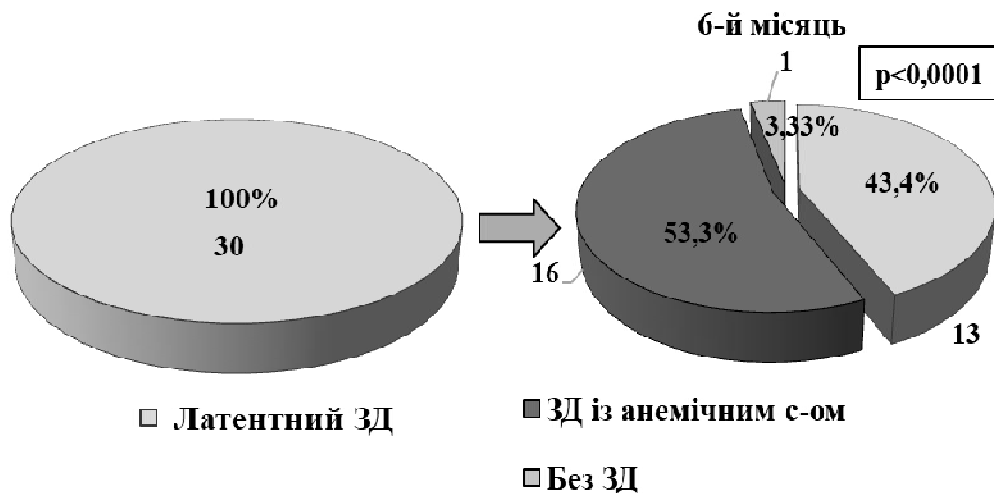


Рис. 2. Розподіл хворих ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, які не отримували ферокорекції залежно від порушень обміну заліза (у %).  
Примітка: Міжгруповий розподіл % розрахований за критерієм  $\chi^2$  ( $p < 0,0001$ ).

Кількість робіт, присвячених пероральній феротерапії, а особливо при ХСН із супутнім латентним ЗД, обмежена і наявні результати не розкривають повної інформації. Із вітчизняних досліджень Царалунга В. М., 2015 р. продемонструвала безпечно застосування 3-місячного лікування пероральним препаратом сульфату заліза хворих з ХСН зі збереженою ФВ і залізодефіцитною анемією. По закінченню спостереження усунення анемії спостерігалось у 76,5% пацієнтів. Однак, серед цих пацієнтів у 84,6% зберігався латентний ЗД і лише у 15,4 % випадків відбулося повне усунення ЗД [13]. Крім того, в описаному дослідженні були оцінені віддалені клініко-лабораторні наслідки 3-х місячної медикаментозної корекції ЗД. Так, було виявлено, що без підтримувальної терапії препаратами заліза через 32,8 ± 0,7 місяці після закінчення прийому препарату заліза всередину у хворих із ХСН спостерігалася негативна лабораторна динаміка [13]. Згідно отриманим результатам зрозуміло, що застосування феротерапії терміном 3 місяці, а особливо при застійній ХСН, у більшості випадків є не достатнім для усунення ЗД, а клінічний ефект у разі корекції порушення обміну заліза нестійким.

### Висновки

Шестимісячна пероральна феротерапія хворих хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та латентним залізодефіцитом сприяє нормалізації показників обміну заліза та повній корекції залізодефіциту у 96,7% хворих, тому є ефективною.

### Перспективи подальших досліджень

Перспективою подальших досліджень є розроблення шляхів покращення ефективності пероральної феротерапії у хворих ХСН зі зниженою фракцією викиду та супутнім залізодефіцитом із анемічним синдромом.

### Література

1. González-Costello J, Comín-Colet J, Lupón J, Enjuanes C, de Antonio M, Fuentes L, et al. Importance of iron deficiency in patients with chronic heart failure as a predictor of mortality and hospitalizations: insights from an observational cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018; 18(1): 206. PMID: 30382817. PMID: PMC6211465. DOI: 10.1186/s12872-018-0942-x

2. 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. PMID: 30311713. PMID: PMC6607482. doi: 10.1002/ehf.1305
3. Ivanov VP, Kolesnyk MO, Kolesnyk OM, Ivanova YeI. Problema likuvannya anemii u patsientiv z khronichnoiu sertsevoiu nedostatnistiu (ohliad literatury) [The problem of treating anemia in patients with chronic heart failure (literature review)]. *Medychni perspektyvy*. 2018; 1(2): 34-43. [Ukrainian]
4. Voronkov LG, Amosova KM, Dzyak GV, Zharinov OYO, Kovalenko VM, Korushko OV. *Ukrainian Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure* [Ukrayins'ki vkazivky shchodo diahnozyky ta likuvannya khronichnoyi sertsevoyi nedostatnosti]. Kyiv, 2017. [Ukrainian]
5. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and metaanalysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 10 (52): 818-27. PMID: 18755344. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.061
6. Ivanov VP, Kolesnyk MO, Kolesnyk OM, Ivanova YeI. Osoblyvosti perebihu khronichnoyi sertsevoyi nedostatnosti z komorbidnym zalizodefitsytom, kliniko-prohnochnychne znachennia korektsii zalizodefitsytu [Features of the course of chronic heart failure with comorbid iron deficiency, clinical and prognostic value of iron deficiency correction]. *Kardiologiya: ot nauky k praktike*. 2015; 3(16): 61-85 [Ukrainian]
7. The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (2000) IV. NKF9K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis*. 2000; 37(1 Suppl. 1): 182-238. doi: 10.1016/S0272-6386(01)70008-X
8. Bolger AP, Bertlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 48(6): 1225-7. PMID: 16979010. doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.015
9. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; 50(17): 1657-65. PMID: 17950147. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.029
10. Usmanov RI, Zueva EB, Silverberg DS, Shaked M. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. *Journal of Nephrology*. 2008; 21(2): 236-42.
11. 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; 317(19): 1958-66. PMID: 28510680. PMID: PMC5703044. doi: 10.1001/jama.2017.5427
12. Voronkov LG. Anemiya u patsienta s HSN: kak otsenivat i kak lechit? [Anemia in a patient with HSN: how to evaluate and how to treat it?]. *Sertseva nedostatnist*. 2015; 2: 5-14. [Russian]
13. Amosova KM, Tsaralunha VM, Sydorova MM. Viddaleni kliniko-laboratorni naslidky medykamentoznoi korektsii zalizodefitsytu u khvorykh na koronarohennu khronichnu sertsevu nedostatnist iz suputnoiu anemiieiu bez yavnykh prychny vtraty zaliza ta yii vplyv na funktsionalnyi stan khvorykh [Long-term clinical and laboratory implications of drug correction of iron deficiency in patients with coronary chronic heart failure with concomitant anemia without clear causes of iron loss and its effect on the functional state of patients]. *Sertse i sudyny*. 2013; 1(41): 101-9. [Ukrainian]

### Реферат

ПЕРОРАЛЬНАЯ ФЕРРОКОРРЕКЦИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Иванов В. П., Колесник М. О., Колесник О. Н.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, латентный желездефицит, пероральная ферротерапия.

Проблема лечения больных с хронической сердечной недостаточностью и желездефицитом активно изучается в последние десятилетия. Это связано с тем, что желездефицит, независимо от наличия анемического синдрома, является весомой причиной прогрессирования хронической сердечной недостаточности и значительно ухудшает течение и прогноз заболевания. Однако количество работ, посвященных ферротерапии, ограничено, и имеющиеся результаты не раскрывают состояние указанной проблемы. Целью исследования было определить эффективность 6-месячной пероральной ферротерапии у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка и сопутствующим латентным желездефицитом. Исследовано 60 больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка II-III функционального класса по NYHA с сопутствующим латентным желездефицитом. В наблюдении принимали

участие пациенты с гипертензивной в сочетании с ишемической этиологией сердечной недостаточности. Среди них было 41 (68,3%) мужчина и 19 (37,1%) женщин в возрасте  $68,3 \pm 0,63$  лет. Выделили две группы больных хронической сердечной недостаточностью и латентным железodefицитом: I-я (n=30) получала стандартную терапию, во II-ой группе (n = 30) дополнительно назначался пероральный сульфат железа в дозе 320 мг, эквивалентный 100 мг двухвалентного железа в комбинации с 60 мг аскорбиновой кислотой в течение 6 месяцев. Анализ показателей периферической крови и показателей обмена железа у 30 больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка с латентным железodefицитом после 6-месячной ферротерапии свидетельствовал о приросте всех гематологических параметров и показателей обмена железа. Кроме того, среди пациентов которые получали дополнительно к стандартной терапии препарат железа, наблюдалось устранение признаков железodefицита по показателям обмена железа у 96,7% пациентов. Таким образом, проведенное исследование показало, что ферротерапия сульфатом железа на этапе латентного железodefицита у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка сроком 6 месяцев является эффективной.

### **Summary**

#### **PERORAL FERROCORRECTION OF IRON DEFICIENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH REDUCED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION**

Ivanov V. P., Kolesnyk M. O., Kolesnyk O. M.

Key words: chronic heart failure, latent iron deficiency, per oral ferrotherapy.

Therapy of iron deficiency as a common comorbidity in chronic heart failure is being paid much attention. It plays contributory role in the morbidity and mortality of heart failure. However, there are some questions requiring future research to answer them. Nowadays, the parenteral administration of iron supplements has been considered as one of the effective approaches for the correction of the above-mentioned disorders, although per oral route of ferrum administration is playing the leading role. Among the disputable questions there is duration of peroral ferrocrrrection course for patients with latent iron deficiency. Taking into account some disadvantages of per oral ferrocrrrection, e.g. slow absorption in the gastrointestinal tract or reduced absorption in conditions of even minimal inflammation or blood congestion, in order to improve the condition of the patients with chronic heart failure and concomitant latent iron deficiency, we decided to prolong the course of therapy in our study. The purpose of the study was to determine the effectiveness of 6-month per oral ferrotherapy in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction and concomitant latent iron deficiency. Material and methods. We examined 60 patients, 41 (68.3%) men and 19 (37.1%) women, aged  $68.3 \pm 0.63$  years with chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction functional class II-III according to NYHA, who were also diagnosed to have concomitant latent iron deficiency. Two study groups were formed: the patients of the 1<sup>st</sup> group (n=30) received only the standard therapy for chronic heart failure according to the European recommendations (2016); the patients of the 2<sup>nd</sup> group (n=30) were prescribed to take ferrous sulphate per orally in a dose of 320 mg, equivalent to 100 mg of bivalent iron and 60 mg of ascorbic acid 2 tablets per day for 6 months. Results and discussion. By the study's end, anaemia was observed in 76.5% of patients. However, among these patients, 84.6% had latent iron deficiency and only 15.4% had complete cure of the iron deficiency. Thus, it was found out that without supportive therapy with iron medicines for  $32.8 \pm 0.7$  months after the end of iron deficiency, patients with chronic heart failure had negative laboratory dynamics. Analysis of the dynamics of haematological indices as markers of the ferrocrrrection effectiveness in the patients who received the 6-month ferrotherapy demonstrated an increase of all parameters and normalization of iron metabolism indices. Moreover, 96.7% of the patients, who took standard therapy and ferrum medicines, demonstrated the elimination of iron deficiency signs. Conclusion. Thus, the study showed that per oral therapy with iron sulphate at the stage of latent iron deficiency in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction for a period of 6 months has been found out as effective.