

**В.П. Іванов,
М.О. Колесник,
О.М. Колесник,
Є.І. Іванова***

ПРОБЛЕМА ЛІКУВАННЯ АНЕМІЙ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ (огляд літератури)

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

кафедра внутрішньої медицини № 3

(зав. – д. мед. н., проф. В.П. Іванов)

*кафедра фізичного виховання та ЛФК**

(зав. – д. б. н., проф. Л.А. Сарафинюк)

вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Department of Internal Medicine N 3

*Department of Physical training**

Pirogov str., 56, Vinnytsya, 21018, Ukraine

e-mail: ivanov.vp1965@gmail.com

Ключові слова: залізодефіцит, залізодефіцитна анемія, анемія хронічних хвороб, хронічна серцева недостатність, препарати заліза, еритропоетин

Key words: iron deficiency, iron deficiency anemia, anemia of chronic diseases, chronic heart failure, iron supplements, erythropoietin

Реферат. Проблема лечения анемий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Іванов В.П., Колесник М.О., Колесник О.М., Іванова Є.І. В статті представлений огляд літератури, посвященої вивченню проблеми залізодефіцитних станів при хронічній серцевій недостаточності. Представлені епідеміологічні показники, а також різні опубліковані дані про вплив анемії на прогноз хронічної серцевої недостаточності, які свідчать про особливу актуальність даної проблеми. Описані всі існуючі підходи до лікування залізодефіцитної анемії у пацієнтів з хронічними захворюваннями в цій категорії хворих. Приводяться результати досліджень по використанню класичної пероральної феррокорекції, а також сучасних підходів – внутрішньовенної ферротерапії, ізольованого і комбінованого застосування рекомбінантного людського еритропоєтину. Розглядаються переваги і недоліки кожного з методів корекції анемії у хворих з хронічною серцевою недостаточністю. Також обговорюються можливі причини невдач у лікуванні анемії і відсутність вираженого впливу на клінічні прояви хронічної серцевої недостаточності при застосуванні стандартних підходів до лікування.

Abstract. The problem of anemia treatment in patients with chronic heart failure. **Ivanov V.P., Kolesnyk M.O., Kolesnyk O.M., Ivanova Ye.I.** This article presents the literature review devoted to studying the problem of iron-deficient states in the event of chronic heart failure. The epidemiological indicators, various published data on the impact of anemia on the prognosis of chronic heart failure which show a particular urgency of this problem have been presented. All existing approaches to the treatment of iron deficiency anemia and anemia of chronic diseases in this category of patients have been described. The results of studies on the use of classical oral ferrocorrection, as well as the use of modern approaches – intravenous ferrotherapy, isolated and combined use of recombinant human erythropoietin have been demonstrated. The advantages and disadvantages of each of the methods of anemia correction in patients with chronic heart failure have been discussed. The possible reasons for failures in anemia treatment and the absence of a pronounced impact on the clinical manifestations of chronic heart failure with the use of standard approaches to treatment have been discussed as well.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається однією з пріоритетних проблем сучасної медицини, яка характеризується широкою розповсюдженістю, вкрай несприятливим прогнозом і вагомими фінансово-економічними витратами [10]. Зважаючи на значні досягнення в лікуванні серцево-судинних захворювань, за останнє десятиліття значно збільшилась тривалість життя пацієнтів з ХСН, і, відповідно,

зросла її поширеність у загальній популяції. У зв'язку з цим сьогодні велику увагу дослідників привертає поєднання ХСН з різними коморбідними станами, які значно ускладнюють її перебіг. З цієї позиції доволі проблемним виглядає поєднання ХСН з анеміями.

Поширеність анемії серед хворих на ХСН, за різними даними, становить від 4 до 61% [1, 8, 28]. При цьому наявність навіть легкої анемії

асоціюється з суттєвим погіршенням прогнозу, функціональної здатності і якості життя пацієнтів з ХСН [5]. Крім того, наявність анемії у хворих на ХСН призводить до суттєвого погіршення симптоматики, збільшення частоти використання діуретиків, розвитку резистентності до стандартної медикаментозної терапії та її ускладнень, виникненню серцевої кахексії, збільшенню частоти первинної і повторної госпіталізацій [8, 11, 28].

Слід зазначити, що проблема анемії при ХСН є багатофакторною, вимагає розробки та проведення унікальних діагностичних і лікувальних заходів, тим більше, що доведено виражений позитивний клінічний ефект успішної корекції анемії в цієї категорії хворих [14].

Найбільш частими формами анемії у пацієнтів з ХСН є залізодефіцитна (ЗДА) й анемія хронічного захворювання (АХЗ). ЗДА є найпоширенішою формою анемії в популяції, проте в пацієнтів з ХСН зустрічається приблизно в 21% випадків [18]. АХЗ у такої категорії хворих реєструється значно частіше - майже в 60% пацієнтів [5]. Незважаючи на те, що ЗДА і АХЗ у хворих на ХСН розглядаються як спільна коморбідна проблема, вони мають різні патофізіологічні механізми, а відповідно, і різні підходи до лікування. Саме через це при неуточненому генезі анемії її медикаментозна корекція досить часто не є ефективною. Основні критерії лабораторної діагностики ЗДА і АХЗ наведені нами в більш ранніх публікаціях [11]. У цій публікації розглянуто питання лікування саме цих форм анемії. Слід сказати, що в реальній клінічній практиці це питання є досить проблемним. Сучасна фармакологічна стратегія лікування анемії у хворих на ХСН повинна враховувати причину та механізми виникнення порушень обміну заліза.

Існує декілька основних підходів щодо лікування ЗДА у хворих на ХСН, що включає застосування пероральних та парентеральних форм заліза, еритропоетинстимулюючих препаратів, комбінацію останніх та гемотрансфузію. Всі перераховані методи мають свої переваги та недоліки.

Нещодавно при лікуванні ЗДА перевагу надавали високодозовим препаратам двовалентного заліза у вигляді сульфатної або глюконатної солі з розрахунку не менше 2 мг на кг ваги пацієнта, що в середньому становило 100-300 мг елементарного заліза. При цьому підбір препарату заліза проводився емпірично з урахуванням, насамперед, його переносимості, особливостей перебігу ЗДА та супутніх захворювань [6, 7].

Оптимальна тактика ведення хворих на ЗДА і ХСН передбачає насичуючу і підтримуючу терапію. Тривалість насичення залізом залежить від темпів приросту показників гемоглобіну, становлячи в середньому 3-4 тижні. При цьому мінімальна ефективна доза вільного заліза становить не менше 100 мг (оптимальна 150-200 мг) на добу. Ефект застосування препаратів заліза слід вважати позитивним у разі підвищення концентрації гемоглобіну в середньому на 1 г/л за добу (або в межах 20 г/л кожні 3 тижні). Найбільш ранньою ознакою позитивного ефекту лікування є зростання кількості ретикулоцитів на 4-7 день від моменту призначення препарату [2, 9].

У свою чергу, застосування пероральних препаратів заліза досить часто ускладнюється диспептичними розладами (дискомфорт, печія, нудота, іноді блювання, діарея, закрепи), що зумовлено утворенням вільних радикалів та їх токсичним впливом на слизову шлунково-кишкового тракту [5]. Відповідно поява побічних дій обмежує їх використання, особливо в пацієнтів похилого і старечого віку [1]. Крім того, згідно з результатами експериментального дослідження, довготривалий прийом солей двовалентного заліза може викликати деструкцію клітинних мембран і пошкодження ДНК клітин, сприяє розвитку коліту та збільшує ризик залозистих пухлин кишечника [5]. Вищевказаних наслідків можна уникнути при застосуванні тривалентного заліза у вигляді перорального Fe³⁺ поліматозного комплексу, в якому активність засвоєння і метаболізм тривалентного заліза значно нижчі, ніж двовалентного.

Головним недоліком пероральної феротерапії є її низька абсорбція та тривале відновлення запасів заліза в організмі при патологічних станах, які мають місце в більшості пацієнтів з клінічно вираженою ХСН. Крім набряку шлунково-кишкового тракту і зниженого кишкового кровотоку, до додаткових факторів, здатних обмежити абсорбцію препаратів заліза, належить прийом деяких медикаментів (наприклад, блокторів H₂-рецепторів) [5].

За результатами нещодавно представленого проспективного рандомізованого клінічного дослідження IRON-OUT було показано, що в хворих на ХСН і анемію, які отримували 150 мг елементарного заліза 2 р/добу впродовж 16 тижнів, не визначали достовірного впливу лікування на запаси заліза й показники тесту 6-хвилинною ходьбою [14, 31]. Останнє можливо пояснити тим, що біодоступність пероральних форм заліза становить приблизно 10-20%.

Виходячи зі звичайної дози сульфату заліза (100-200 мг/добу) і в разі її задовільної переносимості, щоденне поповнення запасу заліза становитиме 20 мг, що вимагає мінімального терміну усунення залізодефіциту – 50 днів. Якщо це пацієнт з вираженою ХСН, при якій абсорбція заліза знижується приблизно на 50%, щоденне відновлення дефіциту заліза становитиме не більше 5 мг, що вимагатиме 200 днів для повного відновлення його запасів. У реальній клінічній практиці для цього може знадобитися ще більше часу внаслідок пропусків прийому чергової дози, порушення комплаєнсу лікування та виникнення побічних реакцій. Наведені розрахунки свідчать, що належна результативність пероральної феротерапії може бути досягнута за умови її тривалості більше 6 місяців [5].

При порівнянні ефективності пероральних і парентеральних препаратів заліза в практиці показаний кращий клінічний ефект при меншій кількості побічних дій саме останньої [16, 48]. Цей факт пояснюється тим, що внутрішньовенне введення заліза гарантовано забезпечує швидку його доставку в кістковий мозок.

Результати низки досліджень демонструють переконливий клінічний ефект застосування парентеральних препаратів заліза в пацієнтів із ХСН і супутньою ЗДА, що, крім достовірного збільшення рівня гемоглобіну, характеризується суттєвим зростанням ФВ ЛШ і функціонального стану нирок, підвищенням якості життя пацієнтів, зниженням ФК ХСН, плазмового рівня натрійуретичних пептидів і С-реактивного білка, зменшенням частоти госпіталізацій у зв'язку з епізодами гострої декомпенсації ХСН [36, 37].

Першу спробу корекції залізодефіциту (середній рівень гемоглобіну 112 г/л, НТЗ<20% і феритин <100 мкг/л) у хворих на ХСН II-III ФК і ФВ<40% шляхом внутрішньовенного введення сахарози заліза (200 мг/доб упродовж 17 днів) зробили А.Р. Bolger et al. (2006) у рамках невеликого (n=16) відкритого неконтрольованого дослідження. Використання внутрішньовенного заліза було зумовлене ймовірним порушенням його всмоктування в кишківнику внаслідок гіперпродукції гепсидину в умовах хронічного запалення. При цьому застосування препаратів заліза супроводжувалось вірогідним поліпшенням якості життя, збільшенням дистанції 6-хвилинної ходьби і зменшенням середнього ФК за NYHA [35]. Аналогічні результати отримано і в рандомізованому подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні J. E. Tobill et al. (2007) з участю 40 хворих на ХСН і з залізо-

дефіцитом (феритин < 100 мкг/л, а насичення трансферину залізом (НТЗ) <20%).

Багатоцентрове плацебоконтрольоване дослідження FERRIC-HF поставило мету – оцінити ефективність 4-х місячного внутрішньовенного введення сахарози заліза 35 хворим, рівень феритину яких сягав <100 мкг/л або був у межах 100-300 мкг/л відповідно в поєднанні зі зниженим НТЗ<20%. Пацієнти були розподілені на 2 групи: 1-а – рівень гемоглобіну <12,5 г/дл (група з анемією) і 2-а – від 12,5 до 14,5 г/дл (група без анемії). На тлі лікування в усіх пацієнтів оцінювали толерантність до фізичного навантаження і максимальне споживання кисню за даними спіровелоергометрії. Позитивний результат лікування, який характеризувався зростанням толерантності до фізичного навантаження, поліпшенням функціонального стану пацієнтів, був зареєстрований в усіх 35 хворих через 4,5 міс. Крім того, у цих пацієнтів (як у групі хворих з анемією, так і без неї) при відсутності суттєвого збільшення рівня гемоглобіну зареєстровано суттєве підвищення ФК ХСН і споживання кисню [29].

У багатоцентровому плацебоконтрольованому дослідженні FAIR-HF (n=459) оцінювали клінічну ефективність внутрішньовенної терапії препаратом заліза (карбоксимальтоза заліза в дозі 200 мг/тиж) у хворих на ХСН II-III ФК і зі зниженою ФВ та супутнім залізодефіцитом (критерії FERRIC-HF) [33]. Медикаментозну корекцію дефіциту заліза проводили за формулою Ganzoni для розрахунку кумулятивного дефіциту заліза [23], де кумулятивний дефіцит заліза (мг) = цільовий рівень гемоглобіну (г/дл) – фактичний рівень гемоглобіну (г/дл) 2,4+500 мг. При цьому цільовий рівень гемоглобіну в людини з масою тіла понад 35 кг становить 15 г/дл, а константа 500 мг у формулі відповідає середній величині задепонованого заліза. Після усунення залізодефіциту феротерапію не відміняли, а переходили на підтримуючу дозу 200 мг внутрішньовенно кожні 4 тижні (максимально до 6-ти місяців). Лабораторний контроль пацієнтів включав також визначення показників обміну заліза (кожні 2 місяці). У разі рівня феритину >800 мкг/л або >500 мкг/л у поєднанні з НТЗ>50% або гемоглобіном >160 г/л, для уникнення ризику розвитку гемосидерозу введення карбоксимальтози заліза припиняли. При зниженні рівня феритину <400 мкг/л, НТЗ<45% і Hb<160 г/л у динаміці прийом карбоксимальтози заліза відновлювали. Як засвідчили результати проведеного дослідження, через 6 міс. терапії в загальній групі хворих

рівень гемоглобіну збільшився від 119 до 130 г/л, НТЗ - від 18 до 29% і феритину – від 52 до 312 мкг/л відповідно [33]. Такі зміни супроводжувались вірогідним поліпшенням показників якості життя і зменшенням ФК за NYHA, збільшенням дистанції на пробі з 6-хвилинною ходьбою не залежно від рівня гемоглобіну, зменшенням частоти випадків смерті від ХСН і госпіталізації з приводу серцево-судинних причин. Натомість найбільш переконливі дані саме у відношенні поліпшення прогнозу пацієнтів зареєстровані в групі із ЗДА [34].

Аналіз профілю фармакологічної безпечності й переносимості парентеральних форм заліза, проведений у більшості досліджень, свідчить про високу переносимість сахарози і карбоксимальтози заліза у хворих на ХСН. Частота серйозних побічних ефектів, зокрема реакцій гіперчутливості, активізації інфекції, тромбофлебіту, підвищення артеріального тиску, не відрізнялася від такої в групі плацебо. Досить велика увага лікарів сьогодні приділяється новій генерації препаратів заліза, таких як карбоксимальтозатний комплекс, що володіє більш зручним режимом введення (1 раз на тиждень) і кращим профілем безпеки по відношенню до інших препаратів заліза. Ця форма заліза пройшла апробацію в недавно закінченому дослідженні FAIR-HF у пацієнтів з ХСН і ЗД.

Найбільш тривалим випробуванням препаратів внутрішньовенного заліза є дослідження CONFIRM-HF (2014), що охопило 304 пацієнти з ХСН II-III класу за NYHA з ФВ \leq 45%, з критеріями абсолютного й відносного залізодефіциту FERRIC-HF і FAIR-HF. У дослідження увійшли пацієнти як зі зниженим, так і нормальним рівнем гемоглобіну, який у середньому становив 12,4 г/дл. У якості критеріїв ефективності феротерапії розглянуті: дистанція 6-хвилинної ходьби, параметри шкал якості життя і частота госпіталізації у зв'язку з декомпенсацією СН. Загалом спостереження тривало 52 тижні. У дослідженні пацієнтам вводили карбоксимальтозу заліза у вигляді внутрішньовенного болусу (n=152). Доза заліза залежала від повноти усунення залізодефіциту – від 500 до 2000 мг. На підтримуючому етапі (12, 24 і 36 тиждів) залізо в дозі 500 мг використовували лише у випадках збереженого залізодефіциту. Середня загальна доза становила 1500 мг заліза протягом однорічного періоду дослідження (від 500 до 3500 мг заліза). Більше ніж 75% пацієнтів потребували максимум двох ін'єкцій для корекції залізодефіциту. Результати дослідження свідчили, що застосування феротерапії асоціюється з

істотним збільшенням дистанції 6-хвилинної ходьби на 24 і 52 тижні спостереження (p<0,002), зменшенням ФК ХСН і підвищенням показників якості життя. Крім того, лікування карбоксимальтозним комплексом заліза супроводжувалось істотним (на 61%, p=0,009) зменшенням частоти госпіталізацій у зв'язку з гострою декомпенсацією ХСН упродовж року [5, 22].

Також нещодавно представлені результати EFFECT-HF (2016) – останнього дослідження з використанням внутрішньовенних ін'єкцій карбоксимальтозного комплексу заліза в пацієнтів з клінічно маніфестною за NYHA, ФВЛШ<45%, за загальноприйнятими лабораторними ознаками дефіциту заліза FERRIC-HF і FAIR-HF та рівнем гемоглобіну <15 г/дл. На відміну від попереднього дослідження, первинною кінцевою точкою була зміна пікового споживання кисню (VO₂) на 24 тижні. У цілому в дослідженні взяли участь 174 пацієнти, які відповідали критеріям включення і були здатні виконати кардіопульмональну навантажувальну пробу, були рандомізовані на дві рівні клінічні групи, з яких одна отримувала внутрішньовенно карбоксимальтозу заліза в 0 день і потім на 6 і 12 тижні (середня лікувальна доза 1204 мг), а друга - стандартне лікування. Результати показали, що після трьох внутрішньовенних ін'єкцій карбоксимальтози заліза в пацієнтів з ХСН, незалежно від наявності або відсутності в них анемії, відбулося достовірне поліпшення пікового (VO₂) порівняно зі звичайним лікуванням. Вторинні кінцеві точки, що включали кут нахилу кривої хвилинної вентиляції / продукції вуглекислого газу і пікове навантаження, між групами достовірно не відрізнялися, хоча внутрішньовенне залізо значно покращувало функціональний клас за NYHA й оцінку свого стану пацієнтом [42]. Ці дані підтверджують і розширюють інформацію, яка була отримана у вищеписаних дослідженнях FAIR-HF і CONFIRM-HF, в яких корекція дефіциту заліза з використанням внутрішньовенних препаратів заліза покращувала результати проби з 6-хвилинною ходьбою і якість життя, а також знижувала частоту госпіталізацій у зв'язку із серцевою недостатністю.

Позитивні результати лікування були отримані і в інших дослідженнях, де оцінювали ефекти еритропоетину як в якості монотерапії, так і в поєднанні з парентеральними препаратами заліза у хворих на ХСН і ЗД [46]. Крім того, дослідниками показаний позитивний вплив цієї терапії на показники внутрішньосерцевої і центральної гемодинаміки, структурно-функціональний стан ЛШ, ФК і перебіг ХСН

(спостерігали значне зниження дози сечогінних препаратів), якість життя пацієнтів, активність ендотеліальних прогеніторних клітин, зниження рівнів В-типу натрійуретичного пептиду та покращення функції нирок [19, 47]. Позитивний ефект еритропоетину у хворих на ХСН зумовлений протидією антипроліферативному ефекту цитокінів і стимуляцією захоплення та синтезу гему клітинами-попередниками еритропоезу [41].

Сьогодні еритропоетин та його похідні розглядають в якості основних препаратів для корекції тяжкої анемії при ХСН. Однак широке застосування цих засобів, крім порівняно високої вартості, стримує ряд суперечливих даних, які отримані в деяких дослідженнях. Так, у невеликих (по 16-27 хворих) одноцентрових неконтрольованих дослідженнях показано достовірне зменшення ФК ХСН, підвищення якості життя, толерантності до фізичного навантаження і ФВ ЛШ у процесі лікування епоетином альфа і дарпоетином хворих на ХСН II-IV за ФК за NYHA з ФВ<40% і рівнем гемоглобіну від 90 до 125 г/л [4, 40]. Натомість подальші рандомізовані подвійні сліпі дослідження з плацебоконтролем (з кількістю учасників від 41 до 319) при зареєстрованому достовірному збільшенні рівня гемоглобіну не підтвердили позитивних суттєвих впливів на перебіг ХСН [43, 45]. Відсутність позитивного впливу, на думку дослідників, може пояснюватись деякими несприятливими гемодинамічними ефектами, які супроводжує підвищення рівня гемоглобіну, а саме збільшенням в'язкості крові й загального периферичного опору судин. Крім того, слід враховувати здатність еритропоетину пригнічувати фібриноліз [21].

Остаточну відповідь на питання про доцільність використання еритропоетину (дарпоетину) для поліпшення якості життя хворих на ХСН і з анемією дало велике (n=2278) подвійне сліпе плацебоконтрольоване дослідження REDHF [27]. У дослідження увійшли хворі зі зниженою ФВ, рівнем гемоглобіну 90-120 г/л і НТЗ<15%. Ефективна корекція анемії не тільки не вплинула на сумарний ризик смерті й госпіталізації через ХСН (первинна точка), а й асоціювалася з істотним підвищенням частоти тромбоемболічних подій, переважно тромбоемболії легеневої артерії. Ці дані відповідають таким у хворих із АХЗ при хронічних захворюваннях нирок, яких лікували препаратами еритропоетину. Крім того, у більш ранньому дослідженні CHOIR у 1432 рандомізованих пацієнтів (гемоглобін 10,1±0,9 г/дл) на тлі застосування епоетину і досягнення гемоглобіну 13,5 і 11,3 г/дл спостерігали підвищення відносного ризику смерті на

34% (p=0,03), інфаркту міокарда, госпіталізації з приводу СН та інсульту саме в пацієнтів з більшим рівнем гемоглобіну [24]. Таким чином, рекомендації організації NKF KDOQI 2007 року наголошують на використуванні еритропоетинів для досягнення цільового рівня гемоглобіну тільки в діапазоні від 11,0 до 12,0 г/дл [39].

Досить цікаві дані, на наш погляд, наводять результати аналізу D.S. Silverberg et al. (2001), до якого увійшли 32 пацієнти з ХСН III-IV ФК, ФВ ЛШ<40% і рівнем гемоглобіну від 10,0 до 11,5 г/дл. Отримані дані свідчили, що через 8 місяців комбінованої терапії (епоетин у комбінації з парентеральним залізом) спостерігалось зменшення ФК ХСН за NYHA з 3,8±0,4 до 2,2±0,7 (p<0,0001) і значне покращення ФВ ЛШ порівняно з плацебо. Слід зауважити, що дані досліджень стосовно ефективності комбінованої терапії (еритропоетини і залізо) у хворих на ХСН доволі обмежені, оскільки наявність маніфестованої міокардіальної дисфункції слугувала критерієм виключення в більшості трайлів, які вивчали ефективність цієї комбінації [15, 20]. Натомість відповідно до рекомендацій NKF KDOQI 2007, використання еритропоетинів у комбінації з препаратами заліза слід розглядати в пацієнтів із ЗДА при наявності ХСН і супутньої хронічної хвороби нирок [39].

Гемотрансфузії як метод лікування ЗДА використовують лише за життєвими показаннями. Їх слід застосовувати виключно у випадках надання швидкої допомоги пацієнтам з анемією високого ступеня тяжкості, яка безпосередньо загрожує життю пацієнтів і супроводжується симптомами тяжкої анемізації. Трансфузія еритроцитів розглядається при рівні гемоглобіну <70 г/л або при більших рівнях (<100 г/л) у пацієнтів з тяжкими симптомами анемії і в разі її вкрай поганої переносимості.

Лікування АХЗ включає такі підходи, як гемотрансфузія, еритропоетинстимулююча терапія, у разі поєднання АХЗ та ЗДА застосування препаратів заліза. Показання до трансфузії крові та еритроцитарної маси такі самі, як і при ЗДА, а також при відсутності ефекту від інших методів лікування. Позитивним фактором такої терапії є швидкий ефект і ефективність у хворих, які не реагують на еритропоетин. І знову ж таки, обмеження застосування цього методу лікування зумовлене ризиком інфекцій, алергічних реакцій. Однак існує точка зору, що гемотрансфузії корисні, оскільки мають імуномодулюючий ефект. Так, наприклад, відомо, що переливання крові збільшує виживаність хворих АХЗ та перенесеним інфарктом міокарда [12].

Призначення еритропоетинстимулюючої терапії в пацієнтів з ХСН і АХЗ передбачає обов'язкове попереднє визначення рівня еритропоетину в сироватці крові. При високій його концентрації ефективність лікування сумнівна. Стандартна доза епоетину альфа і бета (рекомбінантний еритропоетин альфа і бета) становить 50–150 ОД/кг маси тіла 3 рази на тиждень або 450 ОД/кг маси тіла 1 раз на тиждень. Дарбепоетин альфа застосовують у дозі 2,25 мкг/кг маси тіла 1 раз на тиждень; 4,5 мкг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні або 6,75 мкг/кг маси тіла 1 раз на 3 тиж. [3].

Відповідь на еритропоетин може бути меншою при активному запальному процесі та низькому рівні заліза в сироватці крові. При дефіциті заліза одночасно з епоетином призначають препарати заліза *per os*. Прогностичних критеріїв відповіді на епоетин немає. У цілому на епоетин позитивно реагують $\frac{2}{3}$ хворих, ефект настає в середньому через 4 тиж. від початку застосування препарату [3, 25]. Натомість слід враховувати, що застосування еритропоетинів у пацієнтів з ХСН асоціюється з високим ризиком виникнення тромботичних ускладнень при підвищенні рівня гемоглобіну >120 г/л [17, 32]. Протипоказаннями для призначення епоетину є, зокрема, тяжка неконтрольована артеріальна гіпертензія, панцитопенія, анемія після кровотрати, алергічна реакція на компоненти препарату тощо.

Згідно з думкою деяких дослідників, у пацієнтів з АХЗ без дефіциту заліза феротерапія малоефективна (Goodnough L.T. et al.; 2010). Крім того, накопичення в клітинах метаболічно активного заліза може каталізувати утворення токсичних гідроксильних радикалів, які зумовлюють пошкодження клітин та ендотелію [3]. Однак неможливо встановити, яка кількість заліза в конкретного хворого буде дійсно шкідливою. При цьому залізо необхідне для основних процесів клітинного метаболізму й обов'язково повинно бути включене в лікування особам у разі підвищеної потреби в ньому [12]. Це можливе при лікуванні епоетином, коли застосування заліза значно покращує відповідь на епоетин [38]. Тому за результатами багатьох досліджень обґрунтована необхідність моніторингу запасів заліза в пацієнтів з АХЗ при лікуванні епоетином [17].

Пероральні препарати заліза в пацієнтів з АХЗ погано всмоктуються, зокрема підвищений рівень гепсидину в них може бути причиною зниження абсорбції заліза в кишечнику. Крім того, залізо може бути шкідливе при деяких

запальних станах. При інфекційних процесах залізо гальмує фагоцитарну активність нейтрофілів і стимулює проліферацію мікробних агентів, хоча це застереження підтримують не всі дослідники. Більшість авторів надають перевагу застосуванню парентерального заліза в пацієнтів з АХЗ [26, 30].

Накопичені в останні роки відомості дозволяють ввести поняття гепсидинового бар'єру. Виявлено велику групу АХЗ при ХСН з підвищеним рівнем гепсидину і, як наслідок (у сукупності з іншими факторами), посилення порушень всмоктування заліза в шлунково-кишковому тракті. В якості вирішення цієї проблеми синтезовані пероральні препарати заліза з інтерграцією останнього в ліпосоми, що дозволяє уникнути гепсидинового бар'єру [46]. З огляду на це, застосування в цих пацієнтів стандартних пероральних форм заліза не є ефективним. Остання думка і була підтверджена в дослідженні IRON-OUT, в яке були включені хворі на ХСН із залізодефіцитом і АХЗ [14, 31].

Слід зауважити, що останнім часом досить широко розробляються імунологічні методи лікування АХЗ при ХСН, які базуються на прямому пригніченні активності гепсидину антитілами (Sasu B.J. et al.; 2010), застосуванні антитіл до рецептора IL-6 (Song S.N. et al.; 2010) та інші. Вивчається роль вітаміну D у розвитку АХЗ – в осіб віком >60 років виявлена кореляція між концентрацією вітаміну D у крові та рівнем гемоглобіну [44].

ВИСНОВКИ

1. Пацієнти з ХСН у поєднанні з анемією становлять особливу проблему для науковців і практиків. Доведено негативний вплив як ЗДА, так і АХЗ на перебіг ХСН, що характеризується суттєвим погіршенням симптоматики, підвищенням ФК, зниженням толерантності до фізичного навантаження та показників якості життя, прогресуванням ремоделювання міокарда ЛШ, розвитком резистентності до стандартної терапії ХСН, збільшенням частоти первинної і повторної госпіталізації та відповідно смертності.

2. Досить велика увага дослідників присвячена розробці оптимальної терапії абсолютного і відносного залізодефіцита в пацієнтів з ХСН, розробляються програми лікування ЗДА і АХЗ у цих хворих. Велика увага з цього приводу приділяється саме парентеральним формам заліза. Остаточо не з'ясовані питання про доцільність використання еритропоетинів та їх комбінацій з препаратами заліза при ХСН з

різними варіантами анемії. Нещодавні докази причетності еритропоетинів до більш високої смертності та істотного ризику виникнення

тромбоемболічних ускладнень підтверджують необхідність подальших досліджень у цьому напрямку.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова Е.Н. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных с хронической сердечной недостаточностью коронарного генеза с сопутствующей железодефицитной анемией / Е.Н. Амосова, Л.Л. Сидорова, В.Н. Царалунга // Серце і судини. – 2011. – № 3. – С. 71–80.
2. Анемия. Руководство для практических врачей / А.Л. Верткин, Н.О. Ховасова, Е.Д. Ларюшкина, К.И. Шамаева. – Москва: Эксмо-Пресс, 2014. – 144 с.
3. Виговська Я.І. Анемія хронічних хвороб: патогенез, діагностика, лікування (лекція) / Я.І. Виговська // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 6. – С. 76–79.
4. Воронков Л.Г. Хронічна серцева недостатність у хворих похилого віку: особливості патогенезу, діагностики та фармакотерапії / Л.Г. Воронков // Серце і судини. – 2005. – № 2. – С. 89–96.
5. Воронков Л.Г. Анемия у пациента с ХСН: как оценивать и как лечить? / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність – 2015. – №2. – С. 5–15.
6. Городецкий В.В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия: лечение и диагностика / В.В. Городецкий, О.В. Годулян. – Москва: Медпрактика-М, 2005. – 28 с.
7. Горохова С.Г. Лечение железодефицитных состояний. Все ли решено? / С.Г. Горохова // Рус. мед. журнал. – 2004. – № 7. – С. 1006–1009.
8. Дзяк Г.В. Анемія - коморбідний стан / Г.В. Дзяк, Т.О. Перцева, В.А. Потабашній [та ін.]. – Донецьк: ІМА-прес, 2013. – 268 с.
9. Коколкіна В.Ф. Ювенільні маткові кровотечі (методичні рекомендації) / В.Ф. Коколкіна – Москва: Изд-во РГМУ, 1998. – 16 с.
10. Національні рекомендації ВНТК та ТССН з діагностики та лікування ХСН (третій перегляд) / Ф.Т. Агєєв, Г.П. Арутюнов, М.Г. Глезер [та ін.] // Серцева недостатність. – 2010. – № 1. – С. 52–78.
11. Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності з коморбідним залізодефіцитом, клініко-прогностичне значення корекції залізодефіциту / В.П. Іванов, М.О. Колесник, О.М. Колесник, Є.І. Іванова // Кардиология: от науки к практике. – 2015. – № 3 (16). – С. 61–85.
12. Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции / О.А. Рукавицын // Онкогематология. – 2016. – №11 (1) – С. 37–46.
13. Смирнова Л.А. Железодефицитная анемия в практике терапевта / Л.А. Смирнова // Медицина. – 2004. – № 1. – С. 29–31.
14. Стуклов Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью / Н.И. Стуклов // Рац. фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – №13(5). – С. 651–660.
15. A pilot evaluation of the long-term effect of combined therapy with intravenous iron sucrose and erythropoietin in elderly patients with advanced chronic heart failure and cardio-renal anemia syndrome: influence on neurohormonal activation and clinical outcomes / J. Comín-Colet, S. Ruiz, M. Cladellas, J.A. Bruguera // J. Cardiac Failure – 2009. – Vol. 15, N 9. – P. 727–735.
16. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD / D.B. Van Wyck, M. Roppolo, C.O. Martinez [et al.] // Kidney Inter. – 2008. – Vol. 68. – P. 2846–2856.
17. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer / J.D. Rizzo, M. Brouwers, P. Hurley [et al.] American Society of Hematology and the American Society of Clinical Oncology Practice Guideline Update Committee and American Society of Hematology // Blood. – 2010. – Vol. 116, N 20. – P. 4045–4059.
18. Anand I.S. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options / I. S. Anand // J. Am. College Cardiology. – 2008. – Vol. 52, N 7. – P. 501–511.
19. Anemia in chronic heart failure / S.G. Drakos, M.I. Anastasiou-Nana, K.G. Malliaras, J.N. Nanas // Congestive Heart Fail. – 2009. – Vol. 15. – P. 87–92.
20. Anemia in chronic heart failure: Can we treat? What to treat? / S. Von Haehling, MS. Anker, EA. Jankowska [et al.] // Heart. Failure Reviews. – 2012. – Vol. 17. – P. 203–210.
21. Anemia in heart failure: an overview of current concepts / S. Von Haehling, E.A. Jankowska, P. Ponikowski, S.D. Anker // Future Cardiology. – 2011. – Vol. 7, N 1. – P. 119–129.
22. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency / P. Ponikowski, D.J. von Veldhuisen, J. Comin Colet [et al.] // Eur. J. Heart Failure. – 2015. – Vol. 36, N 11. – P. 657–668.
23. Ganzoni A.M. Intravenous iron dextran: therapeutic and experiment possibilities / A.M. Ganzoni // Schweiz. Med. Wochensh. – 1970. – Vol. 100. – P. 3017303.
24. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease / A.K. Singh, L. Szczech, K.L. Tang [et al.] // New. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 2085–2098.
25. Cullis J.O. Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status / J.O. Cullis // Br. J. Hematology. – 2011. – Vol. 154, N 3. – P. 289–300.
26. Dangsuwan P. Blood transfusion reduction with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving chemotherapy / P. Dangsuwan, T. Manchana // Gynecologic Oncology. – 2010. – Vol. 116, N 3. – P. 522–525.

27. Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED-HF): a Phase III, anaemia correction, morbidity-mortality trial / J.J. McMurray, I.S. Anand, R. Diaz [et al.] // *Eur. J. Heart. Failure.* – 2009. – Vol. 11, N 8. – P. 795–801.
28. Ebner N. Iron Deficiency in Heart Failure: A Practical Guide / N. Ebner, S. von Haehling // *Nutrients.* – 2013. – Vol. 5, N. 9. – P. 3730-3739.
29. Effect of intravenously administered iron sucrose on the prevention of anemia in the cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy / Y.T. Kim, S.W. Kim, B.S. Yoon [et al.] // *Gynecologic Oncology.* – 2007. – Vol. 105, N 1. – P. 199-204.
30. 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 / G.D. Lewis, R. Malhotra, A.F. Hernandez [et al.] // *JAMA.* – 2017. – Vol. 317, N 19. – P. 1958-1966.
31. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes / J. Glaspy, J. Crawford, J. Vansteenkiste [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 102, N 2. – P. 301-315.
32. Gonzalez-Costello J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial / J. Gonzalez-Costello, J. Comin-Colet // *Eur. J. Heart. Failure.* – 2010. – Vol. 12, N 11. – P. 1159–1162.
33. Goodnough L.T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis / L.T. Goodnough, E. Nemeth, T. Ganz // *Blood.* – 2010. – Vol. 116, N 23. – P. 4754-4761.
34. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure / A.P. Bolger, F.R. Bertlett, P.H. Senston [et al.] // *J. Am. College Cardiology.* – 2006. – Vol. 48, N 6. – P. 1225-1227.
35. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency / J.E. Toblli, A. Lombrana, P. Duarte, F. Gennaro // *J. Am. College Cardiology.* – 2007. – Vol. 50, N. 17. – P. 1657-1665.
36. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency / R.I. Usmanov, E.B. Zueva, D.S. Silverberg, M. Shaked // *J. Nephrology.* – 2008. – Vol. 21, N 2. – P. 236-242.
37. Iron and the anaemia of chronic disease: a review and strategic recommendations / I. Cavill, M. Auerbach, G.R. Bailie [et al.] // *Current Med. Res. Opinion* – 2006. Vol. 22, N 4. – P. 731-737.
38. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target / National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative // *Am. J. Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 50, N 3. – P. 471-530.
39. Mancini D.M. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure / D.M. Mancini, S.D. Katz, C. Lang // *Circulation.* – 2005. – Vol. 107, N 2. – P. 294-299.
40. Means R.T. Inhibition of human erythroid colony-forming units by gamma interferon can be corrected by re-combinant human erythropoietin / R.T. Means, S.B. Krantz // *Blood.* – 1991. – Vol. 78. – P. 2564-2567.
41. 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 / D.O. Okonko, A. Grzeslo, T. Witkowski [et al.] // *J. Am. College Cardiology.* – 2008. – Vol. 51, N 2. – P. 103-112.
42. Oral iron therapy for heart failure with reduced ejection fraction: design and rationale for oral iron repletion effects on oxygen uptake in heart failure / G.D. Lewis, M.J. Semigran, M.M. Givertz [et al.] // *Circulation. Heart. Failure.* – 2016. – Vol. 9, N 5.: e000345. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.000345
43. Ponikowski P. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure / P. Ponikowski, S.D. Anker, J. Szachniewicz // *J. Am. College Cardiology.* – 2007. – Vol. 49, N 7. – P. 753-762.
44. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in subgroups of elderly persons with anemia: association with anemia of inflammation / T.S. Perlstein, R. Pande, N. Berliner, G.J. Vanasse // *Blood.* – 2011. – Vol. 117, N 10. – P. 2800-2806.
45. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia / J.K. Ghali, I.S. Anand, W.T. Abraham [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117, N. 4. – P. 526-535.
46. Sucrosomial iron: A new highly bioavailable oral iron supplement / G. Tarantino, E. Brilli, Y. Zambito, G. Giordano [et al.] // *Blood.* – 2015. – Vol. 126, N 23. – P. 4561.
47. The anemia of heart failure / D. Silverberg, D. Wexler, A. Palazzuoli [et al.] // *Acta Haematologica.* – 2009. – Vol. 122. – P. 109–119.
48. Wali A. Comparative study on efficacy, safety and compliance of intravenous iron sucrose and intramuscular iron sorbitol in iron deficiency anemia of pregnancy / A. Wali, A. Mushtaq // *J. Pakistan Med. Association.* – 2002. – Vol. 52, N. 9. – P. 392-395.

REFERENCES

1. Amosova YeN, Sidorova LL, Tsaralunga VN. [Functional state of cardiovascular system in patients with chronic heart failure of coronary genesis and concomitant iron deficiency anemia]. *Serce i sudyny.* 2011;3:71-80. Ukrainian.
2. Vertkin AL, Khovasova NO, Laryushkina ED, Shamaeva KI. [Anemia Guide for practitioners]. Moskva, Eksmo-Press. 2014;144. Russian.

3. Vygovska YaI. [Anemia of chronic diseases: pathogenesis, diagnosis, treatment (lecture)]. *Ukr Med Chasopys*. 2012;6(92):76-79. Ukrainian.
4. Voronkov LG. [Chronic heart failure in the elderly: features of pathogenesis, diagnosis and pharmacotherapy]. *Sertse i sudini*. 2005;2:89-96. Ukrainian.
5. Voronkov LG. [Anemia in a patient with CHF: how to evaluate and how to treat?]. *Sertseva nedostatnist*. 2015;2:5-14. Ukrainian.
6. Gorodetskiy VV, Godulyan OV. [Iron deficiency and iron deficiency anemia: treatment and diagnosis]. *Moskva, Medpraktika-M*. 2005;28. Russian.
7. Gorokhova SG. [Treatment of iron deficient states. Is everything resolved?]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2004;7:1006-9. Russian.
8. Dziak GV, Pertseva TO, Potabashnii VA, et al. [Anaemia it is a comorbid state]. *Donetsk, IMA-press*. 2013;268. Ukrainian.
9. Kokolkina VF. [Juvenile uterine bleeding (methodical recommendations)]. *Moskva, Izd-vo RGMU*. 1998;16. Ukrainian.
10. Ageev FT, Belenkov YV, Fomin IV, et al. [Prevalence of chronic cardiac failure in the European part of the Russian Federation — data the ERA — HSN]. *Serdechnaya nedostatochnost*. 2006;3:112-5. Russian.
11. Ivanov VP, Kolesnik MO, Kolesnik OM, et al. [Course peculiarities of chronic heart failure with comorbid iron deficiency, clinical-prognostic significance of iron deficiency correction]. *Kardiyolohiya: ot nauky k praktyke*. 2015;3(16):61-85. Ukrainian.
12. Rukavitsyn OA. [Anemia of Chronic Diseases: Some Aspects of Pathogenesis and Correction Path]. *Onkogematologiya*. 2016;11(1):37-46. Russian.
13. Smirnova LA. [Iron deficiency anemia in the practice of the therapist] *Meditsina*. 2004;1:29-31. Russian.
14. Stuklov NI. [Iron Deficiency and Anemia in Patients with Chronic Heart Failure]. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):651-60. Russian.
15. Comín-Colet J, Ruiz S, Cladellas M, Rizzo M, Torres A, Bruguera JA. A pilot evaluation of the long-term effect of combined therapy with intravenous iron sucrose and erythropoietin in elderly patients with advanced chronic heart failure and cardio-renal anemia syndrome: influence on neurohormonal activation and clinical outcomes. *Journal of Cardiac Failure*. 2009;15(9):727-35.
16. Van Wyck DB, Roppolo M, Martinez CO, Mazey RM, McMurray S. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. *Kidney International*. 2005;68:2846-56.
17. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, et al. American Society of Hematology and the American Society of Clinical Oncology Practice Guideline Update Committee American Society of Hematology / American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood*. 2010;116(20):4045-59.
18. Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(7):501-11.
19. Drakos SG, Anastasiou-Nana MI, Malliaras KG, Nanas JN. Anemia in chronic heart failure. *Congestive Heart Fail*. 2009;15:87-92.
20. Von Haehling S, Anker MS, Jankowska EA, Ponikowski P, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: Can we treat? What to treat? *Heart Fail Rev*. 2012;17:203-10.
21. Von Haehling S., Jankowska E.A., Ponikowski P., Anker S.D. Anemia in heart failure: an overview of current concepts. *Future Cardiology*. 2011;7(1):119-29.
22. Ponikowski P, von Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Europ. J. Heart Failure*. 2015;36(11):657-68.
23. Ganzoni AM. Intravenous iron dextran: therapeutic and experiment possibilities. *Schweiz Med Wochensch*. 1970;100:3017303.
24. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2006;355:2085-98.
25. Cullis JO. Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. *British Journal of Hematology*. 2011;154(3):289-300.
26. Dangsuan P, Manchana T. Blood transfusion reduction with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving chemotherapy. *Gynecol. Oncol*. 2010;116(3):522-5.
27. McMurray JJ, Anand IS, Diaz R, Maggioni AP, O'Connor C, Pfeffer MA, Polu KR, Solomon SD, Sun Y, Swedberg K, Tendera M, van Veldhuisen DJ, Wasserman SM, Young JB. Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED-HF): a Phase III, anaemia correction, morbidity-mortality trial. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(8):795-801.
28. Ebner N, von Haehling S. Iron Deficiency in Heart Failure: A Practical Guide. *Nutrients*. 2013;5(9):3730-9.
29. Kim YT, Kim SW, Yoon BS, et al. Effect of intravenously administered iron sucrose on the prevention of anemia in the cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol. Oncol*. 2007;105(1):199-204.
30. 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(19):1958-66.
31. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br. J. Cancer*. 2010;102(2):301-15.
32. Gonzalez-Costello J, Comin-Colet J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(11):1159-62.

33. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood*. 2010;116(23):4754-61.
34. Bolger AP, Bertlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R, Chapman CM. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Cavill I, Auerbach M, Bailie GR, Barrett-Lee P, Beguin Y, Kaltwasser P, Littlewood T, Macdougall IC, Wilson K. Iron and the anaemia of chronic disease: a review and strategic recommendations. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006;22(4):731-7.
38. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (2007) KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *American Journal of Kidney Diseases*. 2007;50(3):471-530.
39. Mancini DM, Katz SD, Lang C, LaManca J, Hu-daihed A, Androne AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation*. 2005;107(2):294-9.
40. Means RT, Krantz SB. Inhibition of human erythroid colonyforming units by gamma interferon can be corrected by re-combinant human erythropoietin. *Blood*. 1991;78:2564-7.
41. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AK, Slater RM, Roughton M, Folds G, Thum T, Majda J, Banasiak W, Missouris CG, Poole-Wilson PA, Anker SD, Ponikowski P. 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(2):103-12.
42. 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(19):1958-66.
43. Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, Okonko D, Ledwidge M, Zymlinski R, Ryan E, Wasserman SM, Baker N, Rosser D, Rosen SD, Poole-Wilson PA, Banasiak W, Coats AJ, McDonald K. Effect of darbepoetin alpha on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(7):753-62.
44. Perlstein TS, Pande R, Berliner N, Vanas-se GJ. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in subgroups of elderly persons with anemia: association with anemia of inflammation. *Blood*. 2011;117(10):2800-6.
45. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H, Massie BM, Wasserman SM, Trotman ML, Sun Y, Knusel B, Armstrong P. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation*. 2008;117(4):526-35.
46. Tarantino G, Brilli E, Zambito Y, Giordano G, Equitani F. Sucrosomial iron: A new highly bioavailable oral iron supplement. *Blood*. 2015;126(23):4561.
47. Silverberg D, Wexler D, Palazzuoli A, Iaina A, Schwartz D. The anemia of heart failure. *Acta Haematologica*. 2009;122:109-19.
48. Wali A, Mushtaq A. Comparative study on efficacy, safety and compliance of intravenous iron sucrose and intramuscular iron sorbitol in iron deficiency anemia of pregnancy. *Journal of Pakistan Medical Association*. 2002;52(9):392-5.

