

Γεώργιος Σπανός

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το καρδιονεφρικό σύνδρομο περιλαμβάνει ένα φάσμα διαταραχών των νεφρών και της καρδιάς στις οποίες η απώλεια της λειτουργίας ενός οργάνου συμβάλλει στη μειωμένη λειτουργία του άλλου οργάνου. Η ανεπάρκεια σιδήρου με ή χωρίς αναιμία είναι κοινή τόσο στη χρόνια νεφρική νόσο όσο και στην καρδιακή ανεπάρκεια. Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι η έλλειψη σιδήρου είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για θνησιμότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ταυτόχρονα πολλές είναι οι αναφορές για την ευεργετική δράση της χορήγησης σιδήρου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Στο παρόν άρθρο θα εστιάσουμε στα δεδομένα που προέρχονται από τη βιβλιογραφία για την αλληλεπίδραση της ανεπάρκειας σιδήρου με τους ασθενείς με καρδιονεφρικό σύνδρομο.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: καρδιονεφρικό σύνδρομο, ανεπάρκεια σιδήρου, αναιμία, καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική νόσος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το καρδιονεφρικό σύνδρομο είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη γνωστή αλληλεπίδραση καρδιακής και νεφρικής λειτουργίας. Περιλαμβάνει ένα φάσμα διαταραχών που αφορούν τόσο την καρδιά όσο και τους νεφρούς στις οποίες η οξεία ή χρόνια δυσλειτουργία στο ένα όργανο μπορεί να προκαλέσει οξεία ή χρόνια δυσλειτουργία στο άλλο¹.

Η ανεπάρκεια σιδήρου είναι μια από τις συχνότερες διατροφικές ανεπάρκειες παγκοσμίως και επηρεάζει το ένα τρίτο του γενικού πληθυσμού². Αρκετές χρόνιες διαταραχές έχουν αναγνωριστεί και μπορεί να περιπλέκονται με την ανεπάρκεια σιδήρου³⁻⁵. Η παρούσα ανασκόπηση αναφέρεται στην επίδραση της ανεπάρκειας σιδήρου στο καρδιονεφρικό σύνδρομο.

Καρδιονεφρικό και ανεπάρκεια σιδήρου

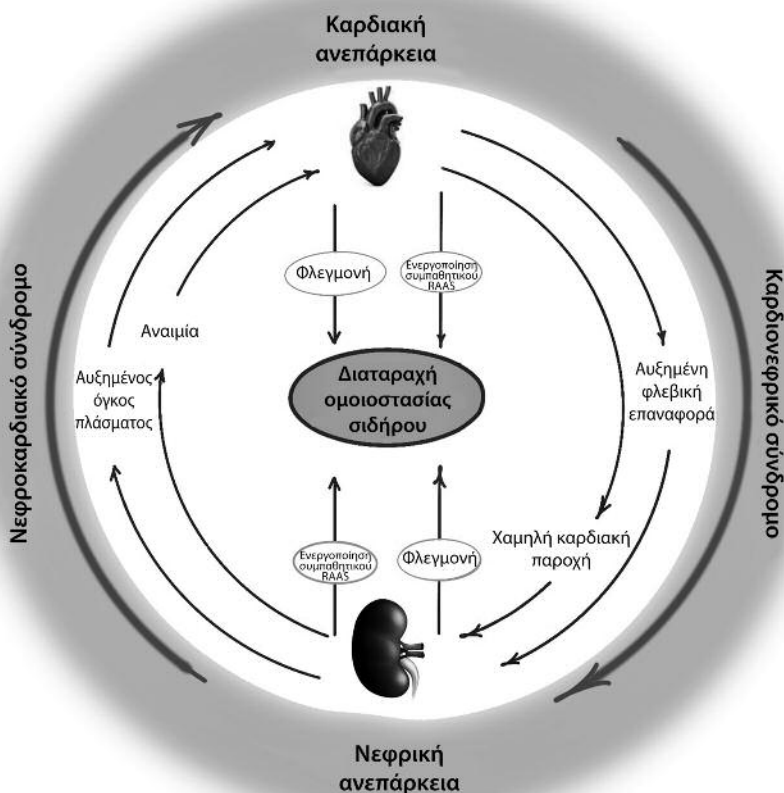
Η αλληλεπίδραση μεταξύ της καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ), της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ), της ανεπάρκειας σιδήρου και της αναιμίας είναι γνωστή από καιρό⁶. Τόσο η ΚΑ όσο και η ΧΝΝ συν-

δέονται ανεξάρτητα η μια από την άλλη με αυξημένη φλεγμονή, υπερδραστικότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης και μπορούν να οδηγήσουν σε διαταραχή της ισορροπίας του σιδήρου και αναιμία [Εικόνα 1]^{7,8}. Επιπρόσθετα, η προοδευτική εξέλιξη της νεφρικής νόσου καταλήγει στην σταδιακή ανεπάρκεια της ερυθροποιητίνης (EPO), που αποτελεί τον βασικό μοχλό της ερυθροποίησης^{9,10}.

Φαίνεται ότι η αναιμία είναι συχνά το αποτέλεσμα των μειωμένων αποθεμάτων σιδήρου, της λειτουργικής ανεπάρκειας ή/και της μειωμένης μεταφοράς του. Εκτός από την ανεπάρκεια σιδήρου, πολλοί άλλοι παράγοντες μπορούν να συμβάλουν στην αναιμία, ιδιαίτερα η φλεγμονή, η νεφρική δυσλειτουργία και η αιμοαραίωση¹¹. Παρά το πλήθος των προτεινόμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που συσχετίζουν την καρδιακή ανεπάρκεια με τη νεφρική ανεπάρκεια, την αναιμία και την ανεπάρκεια σιδήρου, η συσχέτιση αυτή εξακολουθεί να είναι ελάχιστα κατανοητή, γεγονός που δεν διευκολύνει την αναζήτηση νέων και πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών επιλογών.

Δυστυχώς τα δεδομένα στους ασθενείς με καρ-

✉ **Αλληλογραφία:** Γεώργιος Σπανός, Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη • TK 57010 • Τηλ.: 2313 307601 • E-mail: giorgosspanos@gmail.com



Εικόνα 1. Διάγραμμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ γνωστών παθοφυσιολογικών μηχανισμών της καρδιακής ανεπάρκειας και της χρόνιας νεφρικής νόσου και των πιθανών συσχετισμών με τη διαταραχή ομοιοστασίας του σιδήρου. RAAS = Σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτασής-Αλδοστερόνης.

διονεφρικό σύνδρομο και ανεπάρκεια σιδήρου είναι ελάχιστα. Τα περισσότερα προέρχονται από τις προϋπάρχουσες μελέτες που έγιναν σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και κατ' επέκταση σε ασθενείς με καρδιονεφρικό σύνδρομο.

Μελέτες παρατήρησης, συσχέτιση με θνησιμότητα

Στις διάφορες μελέτες η επίπτωση της ανεπάρκειας σιδήρου ποικίλλει. Σε κοόρτη 12.065 ασθενών με προσφάτως διαγνωσθείσα καρδιακή ανεπάρκεια που έγινε σε 138 νοσοκομεία του Καναδά βρέθηκε ότι το 17% των ασθενών έχει αναιμία και το 21% αυτών των ασθενών έχει έλλειψη σιδήρου¹².

Μια άλλη μελέτη με μέση διάρκεια παρακολούθησης $2,52 \pm 2,05$ έτη συμπεριέλαβε 1.506 κλινικά σταθερούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF)

<45%. Το ποσοστό των ασθενών με καρδιονεφρικό σύνδρομο ήταν 28,6%. Η ανεπάρκεια σιδήρου επιβεβαιώθηκε στο 50% των ασθενών και στο 56,3% των ασθενών με καρδιονεφρικό σύνδρομο¹³. Πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι η ανεπάρκεια σιδήρου παραμένει ανεξάρτητα συνδεδεμένη με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας [1,42 (1,02–1,98), $p=0,04$] είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με νεφρική νόσο, αναιμία ή και με τα δύο¹⁴.

Η προοπτική μελέτη παρακολούθησης A Systems Biology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure (BIOSAT-CHF)¹⁵ που συμπεριέλαβε 2.516 ασθενείς από 69 κέντρα με συμπτωματολογία νεοεμφανιζόμενης ή επιδεινωμένης ΚΑ, LVEF <40% και διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 21 μήνες (IQR 15-27), έδειξε ότι το ποσοστό των ασθενών με καρδιονεφρικό ανερχόταν σε 58,1%¹⁶. Η ανάλυση των δεδομένων αυτής της

μελέτης έδειξε ότι η ανεπάρκεια σιδήρου εμφανιζόταν στο 58,1% στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία συγκριτικά και στο 69% των ασθενών με καρδιονεφρικό σύνδρομο. Επιπρόσθετα, η ανεπάρκεια σιδήρου από μόνη της παρέμεινε ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας συγκριτικά με όλες τις άλλες αιτίες [1,53 (1,03-2,28), $p=0,03$] καθώς και όταν συνδυαζόταν με αναιμία και XNN [1,30 (1,05-1,70), $p=0,045$], ενώ η μεμονωμένη αναιμία και η XNN συσχετίστηκαν μόνο με θνησιμότητα από κάθε αιτία μετά από προσαρμογές για τα μοντέλα κινδύνου της BIO-STAT-CHF μελέτης¹⁶.

Η χορήγηση από του στόματος (per os) σιδήρου

Σε ασθενείς με XNN η υπεροχή της ενδοφλέβιας χορήγησης του σιδήρου έναντι της από του στόματος (per os) χορήγησης έχει φανεί σε αρκετές μελέτες¹⁷. Δεδομένα αναδρομικών μελετών που συμπεριέλαβαν 105 ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο κλάσμα εξώθησης έδειξαν ότι τα συμπληρώματα σιδήρου με την από του στόματος χορήγηση βελτίωσαν τα αποθέματα σιδήρου, οδήγησαν σε αύξηση των τιμών της φερριτίνης, του κορεσμού τρανσφερίνης (Tsat) και της αιμοσφαιρίνης μετά από χρονικό διάστημα χορήγησης 164 ημερών¹⁸. Με βάση αυτά τα δεδομένα σχεδιάστηκε η πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με την από του στόματος χορήγηση πολυσσαχαρίτη σιδήρου Oral Iron Repletion Effects on Oxygen Uptake in Heart Failure (IRONOUT HF) σε ασθενείς με ΚΑ, κλάσμα εξώθησης <40% και ανεπάρκεια σιδήρου (φερριτίνη 15-100 ng/ml και Tsat < 20%). Στους 225 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν ο σίδηρος από το στόμα αύξησε ελάχιστα τα αποθέματα σιδήρου [βελτίωση του Tsat (+3% [1-5%]: $p=0,003$) χωρίς βελτίωση της φερριτίνης] ενώ δεν βελτίωσε την ικανότητα άσκησης στο διάστημα των 16 εβδομάδων παρακολούθησης¹⁹.

Ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου

Η μελέτη Ferric Iron in Heart Failure (FERRIC-HF) ήταν η πρώτη μελέτη με σημαντικά αποτελέσματα για την ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου σε ασθενείς με ΚΑ²⁰. Σχεδιάστηκε για να ελέγξει την αποτελεσματικότητα ενδοφλέβιας χορήγησης 200 mg σουκροζικού σιδήρου ανά εβδομάδα χορήγησης για τις τέσσερις πρώτες εβδομάδες και μετά με δόση συ-

ντήρησης ανά τέσσερις εβδομάδες έναντι εικονικού φαρμάκου (placebo). Στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 35 ασθενείς με συνολικό χρόνο παρακολούθησης τις 18 εβδομάδες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης η ενδοφλέβια χορήγηση σουκροζικού σιδήρου βελτίωσε την ικανότητα άσκησης και τα συμπτώματα σε ασθενείς με ΚΑ. Επίσης, στατιστικά σημαντική ήταν και η αύξηση της φερριτίνης του ορού, του κορεσμού τρανσφερίνης αλλά και της λειτουργικής τάξης κατά NYHA και της βαθμολογίας κόπωσης σε ανάλογα ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής. Τέλος, τα οφέλη ήταν πιο εμφανή στους ασθενείς με σοβαρή αναιμία²⁰.

Τα οφέλη της ενδοφλέβιας χορήγησης σιδήρου επιβεβαιώθηκαν τον επόμενο χρόνο από τα αποτελέσματα της μεγαλύτερης σε αριθμό ατόμων μελέτης Ferinject Assessment in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure (FAIR-HF)²¹. Η πολυκεντρική αυτή μελέτη συμπεριέλαβε 459 ασθενείς με έκπτωση νεφρικής λειτουργίας [μέσο eGFR» 64 ml/min/1,73 m² και ΚΑ τάξης II κατά NYHA κλάσμα εξώθησης (EF) <40% ή τάξης III κατά NYHA και EF <45%]. Στη μελέτη χορηγήθηκαν 200 mg καρβοξυμαλτόζης με σίδηρο (ferric carboxymaltose, FCM) την εβδομάδα μέχρι να επιτευχθεί η τιμή-στόχος της φερριτίνης και του κορεσμού της TSAT (φάση διόρθωσης) και μετά ακολούθησε χορήγηση 200 mg ενδοφλεβίως FCM κάθε τέσσερις εβδομάδες²¹.

Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν το σκεύασμα FCM, το 50% ήταν πολύ ή μέτρια βελτιωμένο σε σύγκριση με το 28% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, σύμφωνα με τη βαθμολογία της παγκόσμιας αξιολόγησης των ασθενών. Επιπρόσθετα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν το FCM, το 47% βελτίωσε την ΚΑ και είχε τάξη I ή II κατά NYHA στο τέλος της παρακολούθησης, σε σύγκριση με το 30% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια σε ασθενείς με ή χωρίς αναιμία. Παράλληλα, με την χορήγηση του FCM παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις σε δοκιμασίες κάλυψης απόστασης 6 λεπτών με τα πόδια και σε αξιολόγηση της ποιότητας ζωής αυτών των ασθενών. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε η μελέτη στους 186 ασθενείς με eGFR <60 ml/min/1,73 m² που συμμετείχαν στη FAIR-HF²¹.

Η μελέτη A Study to Compare the Use of Ferric Carboxymaltose With Placebo in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency (CON-

FIRM-HF) συμπεριέλαβε 304 ασθενείς (με μέσο eGFR > 65 ml/min/1,73 m²) με ΚΑ τάξης II και II και EF < 45%. Μελετήθηκαν τα οφέλη της ενδοφλέβιας χορήγησης σιδήρου έναντι εικονικού φαρμάκου και διάρκεια παρακολούθησης ενός έτους. Το πρωτόκολλο της μελέτης στην πρώτη φάση της διόρθωσης περιείχε την ενδοφλέβια χορήγηση 500 ή 1.000 mg FCM, στην έναρξη και την εβδομάδα 6, ενώ κατά τη δεύτερη φάση της συντήρησης χορηγούνταν 500 mg FCM εάν τα εργαστηριακά ευρήματα έδειχναν έλλειψη σιδήρου στις μετέπειτα εβδομάδες 12, 24 και 36²².

Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, παρουσιάστηκε βελτίωση της ΚΑ στην κατάταξη κατά NYHA, την ποιότητα ζωής και στη βαθμολογία κόπωσης που έγινε από την 24η εβδομάδα και μετά τη θεραπεία με FCM. Στη συγκεκριμένη πολυκεντρική μελέτη η θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση FCM συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου νοσηλείας για επιδείνωση ΚΑ κατά 39% στις 52 εβδομάδες παρακολούθησης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης παρατηρήθηκε επίσης η ευεργετική επίδραση της ενδοφλέβιας θεραπείας με σίδηρο στη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών σε 105 ασθενείς με ΚΑ και eGFR < 60 ml/min/1,73 m².²³

Το 2020 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης Study to Compare Ferric Carboxymaltose With Placebo in Patients With Acute Heart Failure and Iron Deficiency (AFFIRM-AHF) με σύνθετο καταληκτικό σημείο την μείωση συνολικά των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιαγγειακό θάνατο²⁴.

Η μελέτη τυχαιοποίησε 1.132 ασθενείς με πρόσφατη νοσηλεία για επιδείνωση ΚΑ και έλλειψη σιδήρου (φερριτίνη < 100 μg/L, ή 100-299 μg/L και TSAT < 20%). Από αυτούς οι 322 είχαν eGFR < 42,69 ml/min/1,73 m² και τους παρακολούθησε για 52 εβδομάδες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 στην ενδοφλέβια χορήγηση 500 ή 1.000 mg FCM ανάλογα με σωματομετρικά και εργαστηριακά ευρήματα κατά την έναρξη της μελέτης και την 6η εβδομάδα, ενώ κατά τη φάση συντήρησης χορηγούνταν ενδοφλέβια 500 mg FCM εάν υπήρχαν εργαστηριακά ευρήματα έλλειψης σιδήρου στην 12η ή 24η εβδομάδα. Τα ευρήματα της AFFIRM-AHF έδειξαν ότι, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, η ενδοφλέβια θεραπεία με FCM, που ξεκίνησε κατά την έξοδο από το νοσοκομείο σε σταθεροποιημέ-

νους ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και συνοδό ανεπάρκεια σιδήρου, δεν είχε σημαντικά αποτελέσματα στο συνδυασμένο τελικό σημείο, τη μείωση των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια και τον καρδιαγγειακό θάνατο (RR 0,79, 95% CI 0,62-1,01, p = 0,059). Τα ευρήματα ήταν ίδια και στους ασθενείς με μεγαλύτερη έκπτωση νεφρικής λειτουργίας eGFR < 42,69 ml/min/1,73 m² (RR 0,76, 95% CI 0,50-1,16, p = 0,88)²⁴.

Παρ' όλα αυτά η μελέτη πέτυχε να αποδείξει το όφελος της χορήγησης του ενδοφλέβιου σιδήρου στα δευτερεύοντα σύνθετα καταληκτικά σημεία του συνδυασμού πρώτης νοσηλείας για ΚΑ ή καρδιαγγειακό θάνατο (HR 0,80, 95% CI 0,66-0,98, p = 0,030) και απώλειας ημερών λόγω νοσηλείας σε νοσοκομείο για ΚΑ και καρδιαγγειακό θάνατο (RR 0,67, 95% CI 0,47-0,97, p = 0,035). Όταν οι συγγραφείς δε συμπεριέλαβαν τα δεδομένα από την παρακολούθηση των ασθενών από την πανδημία COVID-19 για κάθε χώρα ξεχωριστά τα αποτελέσματα ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά. Στην ανάλυση των δεδομένων προ COVID-19, η ενδοφλέβια χορήγηση FCM μείωσε κατά 25% τον κίνδυνο για το σύνθετο καταληκτικό σημείο των συνολικών νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιαγγειακό θάνατο (RR 0,75, 95% CI 0,59-0,96, p = 0,024)²⁴.

Μεταανάλυση 7 μελετών πάνω στο ίδιο θέμα έδειξε ότι η χορήγηση ενδοφλέβιου σιδήρου σε ασθενείς με ΚΑ και έλλειψη σιδήρου μειώνει τον κίνδυνο της σύνθετης έκβασης της πρώτης νοσηλείας για ΚΑ ή της καρδιαγγειακής θνησιμότητας [OR 0,73 (95% CI 0,59-0,90) p = 0,003], αλλά αυτό το αποτέλεσμα μάλλον οφείλεται κατά κύριο λόγο στην επίδραση του σιδήρου στα αποτελέσματα της νοσηρότητας για ΚΑ²⁵. Ενώ οι νοσηλείες για ΚΑ μειώθηκαν σημαντικά [OR 0,67 (0,54-0,85), p = 0,0007], η επίδραση στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν αβέβαιη [OR 0,89 (0,66-1,21), p = 0,47].

Επίδραση της ενδοφλέβιας χορήγησης σιδήρου στη νεφρική λειτουργία

Ο ενδοφλέβιος σίδηρος στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο έχει χρησιμοποιηθεί εδώ και πάρα πολλά χρόνια με γνωστά αποτελέσματα στη βελτίωση της αναιμίας και της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών²⁶.

Σε ασθενείς όμως με καρδιονεφρικό σύνδρομο λίγα είναι τα δεδομένα για την επίδραση της χορήγησης του σιδήρου στη νεφρική λειτουργία. Μία

σχετικά μικρή διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ερεύνησε την αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας θεραπείας με σίδηρο στη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με καρδιονεφρικό σύνδρομο και ανεπάρκεια σιδήρου. Στην μελέτη τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 60 ασθενείς από τους οποίους οι μισοί έλαβαν ενδοφλέβια σακχαρόζη σιδήρου 200 mg/εβδομάδα για 5 εβδομάδες και παρακολούθηθηκαν για 6 μήνες²⁷. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως αποδεικνύεται από την αύξηση στις τιμές της κθάαρσης κρεατινίνης ($+ 5,5 \pm 2,8$, $p=0,015$), σε αντίθεση με τη μείωση της κθάαρσης κρεατινίνης στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο ($+6,4 \pm 5,5$, $p=0,001$)²⁷.

Παράλληλα η ανάλυση των δεδομένων των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη FAIR-HF ανέδειξε ενδιαφέροντα αποτελέσματα²⁸. Στη μελέτη συμμετείχαν 203 ασθενείς με $eGFR < 60$ mL/min/1,73 m² με μέσο $eGFR 42,9 \pm 12,35$ mL/min/1,73 m². Στους ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια χορήγηση FCM, παρατηρήθηκε μια μέτρια αύξηση του $eGFR$ κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης, ενώ οι ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου δεν εμφάνισαν σημαντικές αλλαγές στο $eGFR$ κατά την περίοδο παρακολούθησης. Η θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση FCM συσχετίστηκε με μια τάση βελτίωσης της νεφρικής λειτουργίας – αύξηση του $eGFR$ την εβδομάδα 4 και 12 και στατιστικά σημαντική αύξηση την εβδομάδα 24: την εβδομάδα 4,

$2,11 \pm 1,21$ ($P = 0,082$), την εβδομάδα 12, $2,41 \pm 1,33$ ($P = 0,070$) και την εβδομάδα 24, $2,98 \pm 1,44$ mL/min/1,73 m² ($P = 0,039$)²⁸.

Λαμβάνοντας υπόψη τον σημαντικό ρόλο που παίζει ο σίδηρος στις λειτουργίες του κυττάρου, ειδικά στα κύτταρα με υψηλή ζήτηση ενέργειας και υψηλή μιτογόνο δράση, μπορεί να υποστηριχθεί ότι η διατήρηση της ομοιόστασης του σιδήρου είναι ιδιαίτερα σημαντική όχι μόνο για την ερυθροποίηση αλλά και για τα κύτταρα και τα όργανα που χαρακτηρίζονται από έντονο οξειδωτικό μεταβολισμό και υψηλή ενεργειακή ζήτηση, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής λειτουργίας²⁹⁻³⁰. Η αναπλήρωση του σιδήρου σε ασθενείς με ΚΑ μπορεί τελικά να οδηγήσει σε μακροχρόνια σταθεροποίηση ή ακόμη και βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας.

Συνοψίζοντας λοιπόν, ο ενδοφλέβιος σίδηρος φαίνεται να έχει βασικό ρόλο στη διαχείριση της αναιμίας σε ασθενείς με καρδιονεφρικό σύνδρομο και αποτελεί μια θεραπεία για ασθενείς με ΧΝΝ, αναιμία, καρδιακή ανεπάρκεια και σιδηροπενία για τη βελτίωση της κλινικής τους πορείας και της ποιότητας ζωής. Συνολικά, τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου όχι μόνο βελτιώνει την αναιμία λόγω έλλειψης σιδήρου, αλλά επηρεάζει επίσης τη φυσική ιστορία της καρδιακής ανεπάρκειας, σχετίζεται με σημαντικές βελτιώσεις στα συμπτώματα και τη λειτουργική ικανότητα, ενώ οδηγεί επίσης σε μια μείωση στις νοσηλείες λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας. Σαφώς,

Πίνακας 1. Κλινικές δοκιμές σε εξέλιξη για την αξιολόγηση της θεραπείας με σίδηρο στην καρδιακή ανεπάρκεια

	FAIR-HF ³¹	FAIR-HF2 ³²	IRONMAN ³³	HEART-FID ³⁴
Αριθμός ClinicalTrials.gov	NCT03074591	NCT03036462	NCT02642562	NCT03037931
Εκτιμώμενη ημερομηνία λήξης παρακολούθησης	Ιούλιος 2021	Δεκέμβριος 2021	Μάρτιος 2022	Μάρτιος 2023
Αριθμός ασθενών	200	1200	1300	3014
Σύγκριση	FCM: placebo	FCM: placebo	Iron (III) isomaltoside: placebo	FCM: placebo
Διάρκεια παρακολούθησης	1 έτος	καθοδηγούμενη από συμβάντα (event driven), ελάχιστο 1 έτος	Min. 2,5 έτη (μέση διάρκεια 3 έτη ανά συμμετέχοντα)	καθοδηγούμενη από συμβάντα (event driven), ελάχιστο 1 έτος
Δόση	500-2.000 mg FCM ανάλογα με Hb και βάρος	1.000-2.000 mg FCM ανάλογα με Hb και βάρος	Iron (III) isomaltoside 1,000-2000 mg ανάλογα με Hb και βάρος	Μέχρι 750-1.500 mg FCM ανάλογα με Hb και βάρος

απαιτούνται μακροπρόθεσμες, επαρκώς ισχυροποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου και σε ασθενείς με καρδιονεφρικό σύνδρομο. Τα επόμενα χρόνια αναμένουμε αποτελέσματα των μελετών που βρίσκονται σε εξέλιξη πάνω στο ζήτημα. Τα αποτελέσματα από τρεις μεγάλες εν εξέλιξει δοκιμές μάλλον θα αποσαφηνίσουν τις επιδράσεις της ενδοφλέβιας χορήγησης σιδήρου στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα σε ασθενείς με καρδιονεφρικό σύνδρομο και θα παράσχουν περαιτέρω πληροφορίες για τους πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες ανταπόκρισης (Πίνακας 1)³¹⁻³⁴.

SUMMARY

G. Spanos

Iron and cardiorenal syndrome

Arterial Hypertension 2023; 32: 21-27.

Cardiorenal syndrome includes a spectrum of renal and cardiac disorders in which the loss of function of one organ contributes to the reduced function of the other organ. Iron deficiency with or without anemia is common in both chronic kidney disease and heart failure. Recent studies indicate that iron deficiency is an independent risk factor for mortality in patients with heart failure. At the same time, there are many reports on the beneficial effect of iron administration in patients with heart failure. In this article we will focus on the data derived from the literature on the interaction of iron deficiency in patients with cardiorenal syndrome.

Key-words: cardiorenal syndrome, iron deficiency, anemia, heart failure, chronic kidney disease

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010; 31(6): 703-11.
- Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341(26): 1986-95.
- Baker JF and Ghio AJ. Iron homeostasis in rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(11): 1339-44.
- Ponikowska B, Suchocki T, Paleczny B, et al. Iron status and survival in diabetic patients with coronary artery disease. *Diabetes Care* 2013; 36(12): 4147-56.
- Datz C, Felder TK, Niederseer D, Aigner E. Iron homeostasis in the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 2013; 43(2) 215-24.
- Macdougall IC, Canaud B, de Francisco AL et al. Beyond the cardiorenal anaemia syndrome: recognizing the role of iron deficiency. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(8): 882-6.
- Ganz T, Nemeth E. Iron Balance and the Role of Hcpidin in Chronic Kidney Disease Semin. *Nephrol* 2016; 3 (2): 87-93.
- Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(19): 1747-62.
- Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26(21): 2232-7.
- Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI. Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31(3): 456-468.
- Cunha GJL, Rocha BML, Menezes Falcão LM. Iron deficiency in chronic and acute heart failure: A contemporary review on intertwined conditions. *Eur J Intern Med* 2018; 52:1-7.
- Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003; 107(2): 223-5.
- Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* 2013; 165(4): 575-82 e3.
- Klip IT, Jankowska EA, Enjuanes C, et al. The additive burden of iron deficiency in the cardiorenal-anaemia axis: scope of a problem and its consequences. *Eur J Heart Fail* 2014; 16(6): 655-62.
- Voors AA, Anker SD, Cleland JD, et al. A systems BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure: rationale, design, and baseline characteristics of BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail* 2016; 18(6): 716-26.
- Alnuwaysir RIS, Grote Beverborg N, Hoes MF, et al. Additional burden of iron deficiency in heart failure patients beyond the cardio-renal anaemia syndrome: findings from the BIOSTAT-CHF study. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(1): Pages 192-204.
- Macdougall IC. Iron supplementation in the non-dialysis chronic kidney disease (ND-CKD) patient: oral or intravenous? *Curr Med Res Opin* 2010; 26(2): 473-82.
- Niehaus ED, Malhotra R, Cocco-Spofford D, Semigran M, Lewis GD. Repletion of Iron Stores With the Use of Oral Iron Supplementation in Patients With Systolic Heart Failure. *J Card Fail* 2015; 21(8): 694-7.
- 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.
- Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(2): 103-12.
- Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361(25): 2436-48.
- Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al.

- Rationale and design of the CONFIRM-HF study: a double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the effects of intravenous ferric carboxymaltose on functional capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *ESC Heart Fail* 2014; 1(1): 52-8.
23. Ponikowski P, van 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. *Eur Heart J* 2015; 36(11): 657-68.
24. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2020; 396(10266): 1895-904.
25. Graham FJ, Pellicori P, Ford I, Petrie MC, Kalra PR, Cleland JGF. Intravenous iron for heart failure with evidence of iron deficiency: a meta-analysis of randomised trials. *Clin Res Cardiol* 2021; 110(8): 1299-1307.
26. Macdougall IC. Intravenous iron therapy in patients with chronic kidney disease: recent evidence and future directions. *Clin Kidney J* 2017; 10(Supp1): i16-i24.
27. Toblli JE, Di Gennaro F, Rivas C. Changes in Echocardiographic Parameters in Iron Deficiency Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease Treated with Intravenous Iron Heart Lung. *Circ* 2015; 24(7): 686-95.
28. Ponikowski P, Filippatos G, Comin-Colet J, et al. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail* 2015; 17(3): 329-39.
29. Cairo G, Bernuzzi F, Recalcati S. A precious metal: Iron, an essential nutrient for all cells. *Genes Nutr* 2006; 1(1): 25-39.
30. Alnuwaysir RIS, Hoes MF, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Grote Beverborg N. Iron Deficiency in Heart Failure: Mechanisms and Pathophysiology. *J Clin Med* 2021; 11(1): 125.
31. Doehner W, von Haehling S, Ebner N (2017, August 1 – 2021, July). Effect of IV Iron in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (FAIR-HFpEF). Identifier NCT03074591. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03074591>
32. Karla P, Thomson E (2016, August – 2022, March). Intravenous Iron Treatment in Patients With Heart Failure and Iron Deficiency: IRONMAN (IRONMAN). Identifier NCT02642562. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02642562>
33. Karakas M, Anker S (2017, February 7 – 2021, December). Intravenous Iron in Patients With Systolic Heart Failure and Iron Deficiency to Improve Morbidity & Mortality (FAIR-HF2). Identifier NCT03036462. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036462>
34. Mentz RJ, Ambrosy AP, Ezekowitz JA, et al. Randomized placebo-controlled trial of ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: rationale and design. *Circ Heart Fail* 2021; 14(5): e008100.