

ЖЕЛЕЗЕН ДЕФИЦИТ И СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

М. Рушид, Т. Чалъкова, Л. Мирчева, А. Кишева, Й. Йотов

Втора клиника по кардиология – неинвазивна, УМБАЛ „Света Марина“ – Варна

IRON DEFICIENCY AND HEART FAILURE

M. Rushid, T. Chalakova, L. Mircheva, A. Kischeva, Y. Yotov

Second Cardiology Clinic – non-invasive, University Multiprofile Hospital for Active Treatment
“Sveta Marina” – Varna

Резюме.

Сърдечната недостатъчност (СН) е често заболяване с неблагоприятна прогноза, което намалява и качеството на живот. Много са причините за влошаване на симптомите, но през последните години се обръща особено внимание на желязния дефицит и на анемията като причина за това. Намаленото количество на желязо в организма се превърна в нов важен таргет на лечение при болните със СН. **Целта** на настоящото проучване е уточняване на честотата на желязния дефицит при болни със СН, хоспитализирани по повод на влошаване на налични или новопоявили се симптоми, както и да се установи връзката му с основни прогностични параметри при болните. **Пациенти и методи:** изследвани са 209 последователно постъпили болни с различна по етиология СН, хоспитализирани в Кардиологична Клиника на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, на средна възраст $68,89 \pm 12,06$ год. (30-94 год.), 58% мъже. Изследвани са основни демографски показатели, креатинин и eGFR, както и е направено ехокардиографско изследване, проведен е и 6-минутен тест с ходене. Желязен дефицит (ЖД) е формулиран при стойности на феритина $< 100 \mu\text{g/l}$, или ако стойностите му са $100-300 \mu\text{g/l}$, то трансфериновата сатурация трябва да е $< 20\%$. Използван е и алтернативен метод за определяне на желязен дефицит, като двата метода са корелирани. Статистическите методи включват дескриптивни методи и метод на Cohen с изчисляване на коефициент κ (каппа) за определяне на съгласие между два диагностични способа. **Резултати:** Наличие на ЖД се установява при 146 (70%) от болните, като изолиран дефицит без анемия се среща при 38% от тях. Анемичен синдром се намира при 87 (41,6%) от всички болни, като при 76% анемията е желязодефицитна. Изолираният ЖД се среща по-често при жените – 42 (48%), отколкото при мъже – 38 (31%), $p = 0,014$. Няма значима разлика във възрастта, фракцията на изтласкване (ФИ), физическия капацитет и гломерулната филтрация между болните със и без ЖД. Честотата на ЖД е сходна при болните с различни подвидове на СН – със запазена, междинна или намалена ФИ. Няма добро съгласие между различните методи за дефиниране на ЖД, коефициент $\kappa = 0,31$. **Заключение:** ЖД е често срещан при болни със СН с различна етиология и форми, независимо от наличието на анемия. Женският пол е по-уязвим на това нарушение. Значимото му присъствие и ролята в прогнозата и симптоматиката на болните налагат болните да бъдат скринирани за ЖД и той да бъде коригиран своевременно след откриването му.

Ключови думи:

сърдечна недостатъчност, желязен дефицит, анемия

Адрес

д-р Месут Рушид; Втора кардиологична клиника – неинвазивна, УМБАЛ “Св. Марина”, Бул „Хр. Смирненски“ № 1, 9010 Варна, Tel: +35952978258, e-mail: mesutrushid@gmail.com

за кореспонденция:

Abstract.

Heart failure (HF) is a common and with poor prognosis disease that impairs quality of life. There are many causes of symptomatic worsening, but lately particular attention has been paid to iron deficiency and anemia as a cause. The reduced iron content in the body has turned to be a new important target for treatment in patients with HF. **The aim** of this study is to search for the prevalence of iron deficit in patients with HF hospitalized for exacerbation of existing or newly developed symptoms, and to establish its relationship with important prognostic parameters of patients. **Patients and Methods:** 209 consecutive patients with different etiology of HF were examined and hospitalized at the Cardiology Clinic of the University Hospital “Sveta Marina”, Varna, at an average age of $68,89 \pm 12,06$ (30-94 years), 58% of them male. Basic demographic variables, creatinine and eGFR were investigated, as well as an echocardiographic study, and a 6-minute walking test was performed. Iron deficit (ID) is formulated at ferritin values $< 100 \mu\text{g/l}$, or if values are $100-300 \mu\text{g/l}$, then transferrin saturation should be $< 20\%$. An alternative method for determining ID was also used, correlating the two methods. Statistical methods include descriptive methods and Cohen’s method of calculating the coefficient κ (kappa) for

determining agreement between two diagnostic methods. **Results:** There were 146 (70%) patients presenting with ID, with isolated deficiency without anemia occurring in 38% of patients. Anaemic syndrome is found in 87 (41.6%) of all patients, with 76% of anemia cases being iron deficient. Isolated ID is more common in women – 42 (48%), than in men – 38 (31%), $p = 0.014$. There is no significant difference in age, EF, physical capacity, and glomerular filtration rate between patients with and without ID. The incidence of ID is similar in patients with different types of HF – with preserved, mid-range, or decreased EF. There is not a very good agreement between the different methods of determining ID, with coefficient $\kappa = 0.31$. **Conclusions:** Iron deficit is common in patients with HF of various etiology and different forms, regardless of the presence of anemia. Females are more vulnerable to this disorder. Its significant presence and role in the prognosis and symptomatology of the patients require that patients be screened for ID and corrected consequently after its detection.

Key words: heart failure, iron deficit, anemia

Address Mesut Rushid, MD; Second Cardiology Clinic – noninvasive, UMHAT “Sv. Marina”, 1 “Hristo Smirnenki” blvd., 9010
for correspondence: Varna, Bulgaria, Tel: +35952978258, e-mail: mesutrushid@gmail.com

Сърдечната недостатъчност (СН) е клиничен синдром, характеризиращ се с висока заболяемост и смъртност, и е с непрекъснато увеличаваща се честота, която взема епидемични размери в световен мащаб [1-6]. Тя представлява сериозен финансов товар за здравната система на развитите страни, особено за пациенти след 65-годишна възраст, въпреки непрекъснато развиващото се терапевтично поведение [4, 7, 8]. За последните 20 години смъртността от СН се е подобрила едва със 7% и 5-годишната преживяемост на болните след началото на симптомите е едва 42% [9].

До голяма степен липсата на значим напредък в лечението на СН се дължи на наличието на придружаващи заболявания и рискови фактори. Идентификацията на модифицируемите рискови фактори, които допринасят за неоптималните резултати от съвременните терапевтични режими, както и разработването на нови лечебни стратегии са ключовите фактори за оптимизирането на терапията на хроничната сърдечна недостатъчност [10]. Основна роля сред тези модифициращи рискови фактори при болните със СН играе наличието на анемия и железен дефицит (ЖД).

Разпознаването и активното диагностично търсене на железния дефицит при пациентите със сърдечна недостатъчност намира все по-голямо клинично значение през последните години. Това е така, защото железният дефицит се приема като отделно от желязодефицитната анемия здравно състояние, което има своите клинични въздействия и последици [11-14]. В контекста на СН, съпътстващият железен дефицит би могъл да обясни трудноповлияващите се симптоми на пациентите въпреки привидно доброто компенсирание на състоянието им на фона на оптимална медикаментозна терапия. И анемията, и железният дефицит са често срещани ко-морбодни състояния при СН, които повлияват хода на заболяването и прогнозата.

Heart failure (HF) is a clinical syndrome that shows high morbidity and mortality rates and is with increasing prevalence that is taking epidemic proportions worldwide [1-6]. It constitutes a serious financial burden on the health care system of developed countries, especially for patients above the age of 65, despite the constant ongoing therapeutic developments [4, 7, 8]. During the last 20 years, HF mortality has improved by only 7% and the 5-year survival of the patients after the onset of symptoms is only 42% [9].

To a large extent, the lack of significant progress in the treatment of HF is due to the presence of concomitant diseases and risk factors. Identification of the modifiable risk factors that contribute to the sub-optimal results of current therapeutic regimens and the development of new treatment strategies are key factors in optimizing chronic heart failure therapy. [10] Major role in these modifying risk factors plays the presence of anemia and iron deficiency (ID) in patients with HF.

The recognition and active diagnostic search for iron deficit in patients with heart failure has been of increasing clinical importance lately. This is because it is considered a separate health condition from the iron deficiency anemia which has its clinical impact and consequences [11-14]. In the context of heart failure, concomitant iron deficit could explain patients' persistent symptoms, despite the optimal compensation and medical treatment. Both anemia and iron deficiency are common co-morbid conditions in heart failure that affect the course of the disease and its prognosis.

The incidence of iron deficit in patients with heart failure is high – most reports present a rate of about 50% and in some it is even as high as

Честотата на желязния дефицит сред пациентите със СН е висока – повечето съобщения дават честота около 50%, а при някои дори и до 61% [15-17], като няма разлика по пол, функционален клас (ФК) по NYHA или фракция на изтласкване (ФИ). Пациентите с желязен дефицит са с намален физически капацитет, намалено качество на живот, както и доказано по-висока смъртност [16,18-20].

Целта на настоящото проучване е да се изследва честотата на желязен дефицит (ЖД) при хоспитализирани пациенти със СН в Клиниката по кардиология при УМБАЛ „Света Марина“ – Варна. Представени са данни за етиологията на сърдечната недостатъчност, електрокардиографската и ехокардиографската находка, както и честотата на други придружаващи състояния.

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

В проследяването са включени 209 последователни пациенти, постъпили в Клиниката с прояви на декомпенсирана хронична сърдечна недостатъчност или с остра сърдечна недостатъчност. Средната възраст на пациентите е $68,89 \pm 12,06$ год. и варира между 30 и 94 год. От всички включени 122 са мъже (58,4%) и 87 (41,6%) са жени.

На всеки пациент се изтеглят по 15 ml кръв сутрин на гладно (след поне 12-часово гладуване) чрез затворени системи с EDTA за кръвна картина и с клот-активатор и гел за биохимични изследвания. Кръвта се центрофугира по стандартен начин и се отделя серум за изследване на показатели на желязния обмен – феритин, тотален желязосвързващ капацитет (ТЖСК) и серумно желязо. Феритинът е изследван чрез автоматична имунохимична платформа ADVIA Centaur CP (Siemens). Използван е метод на хетерогенен имуноанализ с директно хеми-луминесцентно измерване и с използване на два вида антиферитин антители. Аналитичният метод за определяне на серумно желязо е по Artiss и Siedel, който е фотометричен при 571/658 nm дължина на вълната. Методът е линеен в интервала 0.3-179.0 $\mu\text{mol/l}$. Използвана е автоматична аналитична платформа за клинична химия ADVIA 1800 (Siemens). За изследване на ТЖСК е използвана спектрофотометрия. Методът е линеен в интервала 7.2-119.9 $\mu\text{mol/l}$. Използвана е автоматична аналитична платформа за клинична химия ADVIA 1800 (Siemens). Трансфериновата сатурация (ТСаt) е изчислена като процент, като стойността е резултат на отношението серумно желязо/ТЖСК. Наличието на желязен дефицит е определено при стойности на феритина < 100 $\mu\text{g/l}$, или ако стойностите му са 100-300 $\mu\text{g/l}$, то трансфериновата сатурация трябва да е < 20% [21]. Из-

61% [15-17], with no gender difference nor due to the NYHA functional class or ejection fraction. Iron deficient patients have reduced physical capacity, worse quality of life, and proven higher mortality rates [16, 18-20].

The aim of this study is to investigate the incidence of iron deficiency (ID) in hospitalized patients with heart failure in a Cardiology Clinic. Data on the etiology of heart failure, electrocardiographic and echocardiographic findings, as well as the prevalence of other concomitant conditions are presented.

PATIENTS AND METHODS

We included 209 consecutive patients admitted to the Clinic with symptoms and signs of decompensated chronic heart failure or with acute heart failure. The mean age of the patients was 68.89 ± 12.06 years and varied between 30 and 94 yrs. In this group, 122 were men (58.4%) and 87 (41.6%) were females.

In each patient, 15 ml of blood was withdrawn in the morning after at least 12 hours of fasting through closed EDTA systems for analysis of blood count and with clot activator and gel for biochemical samples. The blood is centrifuged in a standard manner and the serum is separated for the for iron metabolism test - ferritin, total iron binding capacity (TIBC), and serum iron. Ferritin was tested on an ADVIA Centaur CP (Siemens) automatic immunochemical platform. A method of heterogeneous immunoassay based on a two-site sandwich immunoassay and direct chemiluminometric technology, that uses constant amounts of two anti-ferritin antibodies was used. The analytical method for the determination of serum iron is based on the work of Artiss and Siedel, which is colorimetric measurement at 571/658 nm wavelength. The method is linear in the range 0.3-179.0 $\mu\text{mol/l}$. An automatic analytical chemistry platform ADVIA 1800 (Siemens) was used. Spectrophotometry was used to study TIBC. The analytical range of the method is between 7.2-119.9 $\mu\text{mol/l}$. TIBC is tested on ADVIA 1800 clinical chemistry system by Siemens. Transferrin saturation is calculated as a percentage, the value being the result of the serum iron/total iron-binding capacity. The presence of iron deficiency is determined at a ferritin value of < 100 $\mu\text{g/l}$, or if the values are between 100-300 $\mu\text{g/l}$, then the transferrin saturation (TSAT) should be < 20% [21]. An alternative method was used to evaluate the iron deficit using only

ползван е и още един метод за оценка на желязния дефицит, като за показатели са използвани стойността на серумното желязо $\leq 13 \mu\text{mol/l}$ и ТСат под 19,8% [22].

Функционалният капацитет на болните е оценен чрез функционалния клас определен критериите на Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA) [23] и чрез 6-минутен тест с ходене по стандартна методика [24].

Ехокардиография е проведена на всеки болен в рамките на хоспитализация, като оценката на левокамерната (ЛК) функция става посредством фракция на изтласкване чрез многодисковия метод на Simpson [25] на ехографски апарат Sonos 5500 (Agilent, Philips, the Netherlands).

Статистически методи

Всички непрекъснати променливи са представени като средно аритметична стойност \pm стандартно отклонение, а всички категорийни признаци – като брой (%). За оценка на статистическа значимост са използвани t-тест на Stuart за непрекъснати и χ^2 -тест при дихотомни или Kendal's тест за ординерни категорийни променливи. За оценка на съгласието между двата метода за определяне на желязен дефицит е използван метод на Cohen с изчисляване на коефициента κ (Kappa).

Статистическа значимост се приема при ниво на достоверност $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

В представената кохорта пациенти, изолиран желязен дефицит се среща при 80 болни (38,3%). Анемия, според дефиницията на СЗО – $\text{Hb} < 130 \text{ g/l}$ за мъже и $< 120 \text{ g/l}$ за жени, се среща при 87 (41,6%) от болните, без разлика по пол – 33 (38%) жени и 54 (44%) мъже, $p = 0,39$. Желязен дефицит при наличие на анемия ($< 130 \text{ g/l}$ за мъже и $< 120 \text{ g/l}$ за жени) имат 76%, но едновременно с ЖД и анемия са едва 30% от болните.

Само 30% от пациентите нямат никаква форма на желязен дефицит. Според вида на ЖД, 50% (104 болни) имат абсолютен желязен дефицит (феритин $< 100 \mu\text{g/l}$), а други 20% (42 болни) са с относителен ЖД с нива на феритин между 100 и 300 $\mu\text{g/l}$, но със сатурация на трансферина под 20%.

Клиничната характеристика и придружаващите заболявания на пациентите са представени на табл. 1.

Показателите фракция на изтласкване, 6-минутен тест с ходене и скорост на гломерулната филтрация в двете групи – със и без наличен желязен дефицит, не показват разлика (табл. 2).

serum iron concentration $\leq 13 \mu\text{mol/l}$ and TSAT less than 19.8% as indicators of ID [22].

The patients' functional capacity was assessed by the New York Cardiac Association (NYHA) Functional Class [23] and by a standardized 6-minute walking test (6MWT) [24].

Echocardiography was performed on each patient during the hospital stay and the evaluation of systolic LV function was performed by measurement of the ejection fraction using the Simpson's multidisc method [25] on a Sonos 5500 ultrasound machine (Agilent, Philips, the Netherlands).

Statistical methods

All continuous variables are presented as mean \pm standard deviation, and all categorical variables as number (%). Stuart's t-test and χ^2 test for dichotomous or Kendal's for ordinal categorical variables were used to assess statistical significance. To assess the agreement between the two methods for determining iron deficiency, the Cohen method was used with the calculation of the coefficient κ (Kappa).

Statistical significance was assumed at a confidence level of $p < 0.05$.

RESULTS

Of the presented cohort of patients, isolated iron deficit is found in 80 patients (38.3%). Anemia according to the WHO definition – $\text{HB} < 130\text{g/l}$ for men and $< 120\text{g/l}$ for women, occurs in 87 (41.6%) of patients, with no gender difference – 33 (38%) in women and 54 (44 %) in males, $p = 0.39$. Anemia was iron deficient in the majority (76%) but both iron deficit and anemia have only 30% of the patients.

Only 30% of patients have no form of iron deficiency. By type of iron deficit, 50% (104 patients) have absolute iron deficiency (ferritin $< 100 \mu\text{g/l}$), and another 20% (42 patients) have relative iron deficiency with ferritin levels between 100 and 300 $\mu\text{g/l}$, and transferrin saturation below 20%.

The clinical characteristics and the concomitant diseases of the patients are presented in Table 1.

The ejection fraction, 6-minute walking test, and glomerular filtration rate in the groups with and without iron deficit show no differences (Table 2).

Таблица 1. Клинична и ехокардиографска характеристика, придружаващи заболявания

Table 1 Clinical and echocardiographic characteristics, concomitant diseases

Клинична и ехокардиографска характеристика / Clinical and echocardiographic characteristics	N = 209
Хронична тотална сърдечна недостатъчност (ХТСН) / Chronic total heart failure (CTHF)	48,8%
Хронична левостранна сърдечна недостатъчност (ХЛСН) / Chronic left ventricular heart failure (CLVHF)	47,8%
Остра левостранна сърдечна недостатъчност (ОЛСН) / Acute LV heart failure (AHF)	1,9%
Ишемична болест на сърцето (ИБС) / Ischemic heart disease (IHD)	84,7%
Артериална хипертония (АХ) / Arterial hypertension (AH)	94,7%
Дилатативна кардиомиопатия (ДКМП) / Dilated cardiomyopathy (DCM)	7,7%
Предсърдно мъждене (ПМ) / Atrial fibrillation (AF)	51,7%
Ревматичен сърдечен порок / Rheumatic valve disease	3,8%
Аортна стеноза / Aortic valve stenosis	15,8%
Аортна инсуфициенция / Aortic insufficiency	10%
Митрална стеноза / Mitral valve stenosis	4,3%
Митрална инсуфициенция / Mitral insufficiency	24,9%
Трикуспидна инсуфициенция / Trikuspid insufficiency	28,7%
Фракция на изтласкване / Ejection fraction	48,09 ± 13,40% (12-76%)
Стойност на хемоглобина / Hemoglobin	128,07 ± 22,82 g/l
6MTX*	236,58 ± 105,92 m
eGFR**	64,41 ± 2 9,15 ml/min/1,73 m ²
Придружаващи заболявания / Concomitant diseases	
Анемия / Anemia	87 (41,6%)
– жени / females (Hb < 120 g/l)	33 (38%)
– мъже / males (Hb < 130 g/l)	54 (44%)
Захарен диабет / Diabetes mellitus	44,5%
Мозъчносъдова болест (МСБ) / Cerebrovascular disease (CeVD)	34,4%
Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) / Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	12,9%
Хронична дихателна недостатъчност (ХДН) / Chronic respiratory failure (CRF)	5%
Хипотиреоидизъм / Hypothyroidism	7,7%
Хипертиреоидизъм / Hyperthyroidism	0,5%
Тиреоидит на Хашимото / Hashimoto's thyroiditis	2,9%

*6-MTX – 6-минутен тест с ходене, **eGFR – изчислена скорост на гломерулна филтрация

*6MWT – 6-minute walking test, **eGFR – estimated glomerular filtration rate

Таблица 2. Основни параметри според наличие на ЖД

Table 2. Basic parameters according the presence of ID

n = 208	С ЖД / With ID, n = 143	Без ЖД / No ID, n = 65	p
Възраст (год.) / Age (years)	69,58	67,31	p = 0,21
ФИ % / EF (%)	48,59	46,95	p = 0,42
6-MTX / 6MWT (m)	234,16	241,64	p = 0,71
eGFR	62,72	68,34	p = 0,19

Сред жените ЖД се среща по-често – при 69 (79%), срещу само при 74 (61%) от мъжете, p = 0,006. Изолираният ЖД се среща отново по-често при женския пол – 42 (48%), срещу 38 (31%) при мъжете, p = 0,014, но при съчетаване на ЖД с анемия разликата по пол изчезва: 27 (31%) при жени и 36 (29,8%) при мъже, p = 0,88.

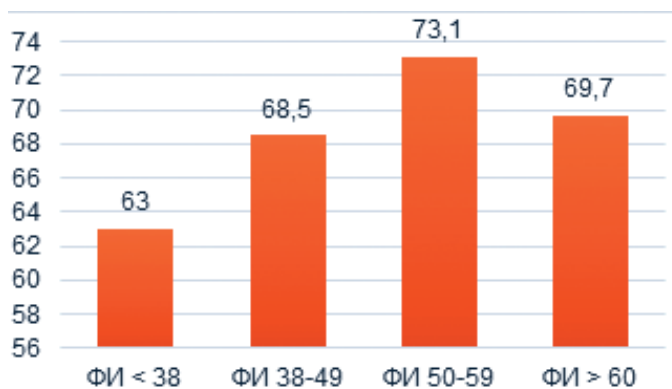
Iron deficit is more common in women – in 69 (79%) versus only 74 (61%) in men, p = 0.006. Isolated ID is also more common in women – 42 (48%) versus 38 (31%) in men, p = 0.014, but when ID is combined with anemia, the gender difference disappears: 27 (31%) in women and 36 (29.8%) in males, p = 0.88.

Ако разделим пациентите по категории сърдечна недостатъчност, според последните ръководства на European Society of Cardiology (ESC) и разгледаме честотата на ЖД във всяка една група, отново не се установява съществена разлика, а именно: при СНрФИ ЖД има при 34 (63%) пациенти, при СНмФИ – при 31 (73,8%), а при СнзФИ – при 78 (69,6%), $p = 0,50$. Не се констатира и връзка между ФИ по квартали на разпределение в нашата група и наличието на желязен дефицит (фиг. 1)

Методи на оценка на ЖД

Съпоставихме два метода за оценка на ЖД – единия с феритин и ТСАТ, който се използва в повечето проучвания на ЖД и СН, а другият е предложен от холандски колектив, според който ЖД има при сер. желязо ≤ 13 $\mu\text{mol/l}$ или ТСАТ $\leq 19,8\%$ и който е съпоставен с наличието на желязо в костния мозък.

Резултатите показват недобро съгласие между двете методики (табл. 3).



If we divide patients into categories of heart failure according to the latest ESC guidelines and compare the rate of ID in each group, there is again no difference: there are 34 (63%) patients with ID and HFrEF, in HFmrEF – 31 (73.8%), and for HFpEF – in 78 (69.6%), $p = 0.50$. There is also no correlation between the ejection fraction (EF), presented as quartiles of the distribution in our group, and the presence of iron deficiency (Fig. 1).

Methods for evaluating ID

We compared two methods for the evaluation of iron deficit – one with ferritin and TSAT, which is used in most studies of ID and HF, and another suggested by a Dutch team, according to which iron deficit is present if the serum. Iron concentrations are ≤ 13 $\mu\text{mol/l}$ or TSAT $\leq 19.8\%$ The latter method is validated with the presence of iron in the bone marrow specimens.

The results show a poor agreement between the two methods (Table 3).

Фиг. 1. Наличие на желязен дефицит (в %) според квартали на разпределение на фракцията на изтласкване (ФИ) – ФИ < 38%, 38-49%, 50-59%, > 60%.

Fig. 1. The presence of iron deficit (in %) according to the quartiles of distribution of ejection fraction (EF) – EF < 38%, 38-49%, 50-59%, > 60%.

Таблица 3. Брой и относителен дял на болните със СН, които имат или нямат ЖД, определен по двата метода за определение на състоянието: (Ferritin < 100 $\mu\text{g/l}$) или ($300 < \text{Ferritin} \geq 100$ $\mu\text{g/l}$ и Tsat < 20); (Tsat ≤ 19.8) или (серумно Fe ≤ 13 $\mu\text{mol/l}$)

Table 3. Number and proportion of patients with HF who have or have no ID determined by the two methods of definition: (Ferritin < 100 $\mu\text{g/l}$) or ($300 < \text{Ferritin} \geq 100$ $\mu\text{g/l}$ and TSAT < 20); (TSAT ≤ 19.8) or (serum Fe ≤ 13 $\mu\text{mol/l}$)

Без ЖД / No ID		(Tsat ≤ 19.8) или / or (Fe $\mu\text{mol} \leq 13$)		Общо / Total	
ЖД по нова дефиниция / ID according the new definition					
Ferritin < 100, или $300 < \text{Ferritin} \geq 100$ и Tsat < 20	Без ЖД / No ID	Брой / Number	34	31	65
		% в група с / in the group with Ferritin < 100, или $300 < \text{Ferritin} \geq 100$ и Tsat < 20	52,3%	47,7%	100,0%
		% в група с / in the group with Tsat ≤ 19.8 , или Fe $\mu\text{mol/l} \leq 13$	53,1%	21,5%	31,3%
	% от общото / % of total		16,3%	14,9%	31,3%
	с ЖД / With ID	Брой / Number	30	113	143
		% в група с / in the group with Ferritin < 100, или $300 < \text{Ferritin} \geq 100$ и Tsat < 20	21,0%	79,0%	100,0%
% в група с / in the group with Tsat ≤ 19.8 , или Fe $\mu\text{mol/l} \leq 13$		46,9%	78,5%	68,8%	
% от общото / % of total		14,4%	54,3%	68,8%	
Общо / Total		Брой / Number	64	144	208
% в група с / in the group with Ferritin < 100, или $300 < \text{Ferritin} \geq 100$ и Tsat < 20		30,8%	69,2%	100,0%	
% в група с / in the group with Tsat ≤ 19.8 , или Fe $\mu\text{mol/l} \leq 13$		100,0%	100,0%	100,0%	
% от общото / % of total		30,8%	69,2%	100,0%	

При около една трета (29,3%) от случаите има несъгласие между двата метода – при 14,4% има ЖД по общоутвърдения метод, но не и дефиниран по новия начин, а при 14,9% е налице ЖД при ниско серумно желязо или ниска сатурация на трансферина, но няма такъв дефицит по утвърдения метод с изследване на феритин. Формална оценка за съгласие на двата метода е извършена с показател Cohen's kappa и показва резултат 0,315, $p < 0,0001$. Въпреки статистическата значимост резултатът не предполага много добро съгласие.

Обсъждане

Железният дефицит и желязодефицитната анемия традиционно са считани като причина и следствие и са възприемани като еднозначни понятия. Те са сред най-честите коморбидности при пациенти със СН. Резултатите от многобройни клинични проучвания през последните години разкриват някои неочаквани и неблагоприятни данни. Терапевтичните методи, прилагани за повишаване на стойността на хемоглобина с еритропоетин-стимулиращи агенти при пациенти със СН не водят до подобряване на прогнозата, а дори обратното – повишават тромбоемболичния риск и водят до негативен изход от заболяването [26-32, 63, 64]. Ето защо въпросът дали анемията влошава хода на СН и като установено коморбидно състояние налага лечение и с какво, или е маркер за тежестта на СН, на различни съпътстващи състояния, най-вече бъбречна недостатъчност, продължава да бъде дискутиран и е с нееднозначен отговор. Желязодефицитното състояние, от друга страна, без налична анемия, бе възприето като индикация за лечение с железни препарати при симптомни пациенти със СН и всички проведени проучвания изнесоха положителни резултати от това лечение, като отчитат подобряване на функционалното състояние на пациентите, физическия капацитет, качеството на живот.

Като едно от най-честите съпътстващи състояния анемията е многократно изследвана сред пациентите със сърдечна недостатъчност. В предходни наши публикации [33] установяваме честота на анемия сред хоспитализирани пациенти по повод СН 32,7%, с превес при женския пол – 40,7%, отколкото сред мъжкия – 28,2%, $p = 0,03$; както и по-голяма честота на анемия с напредване на възрастта – при тези над 75 години честотата е 42%, а при тези под 75 год. – 27% [34]. В настоящото изследване не установихме разлика между половете по отношение на анемията, такава е налице единствено по показател желязен дефицит.

Резултатите, които ние установихме при пациентите със СН показват наличие на анемия в 41,6%.

In approximately one-third (29.3%) of the cases there is a disagreement between the two methods – in 14.4% there is an ID by the conventional method, but not defined in the new way, and in 14.9% there is an ID at low serum iron or low saturation of transferrin, but there is no such deficiency by the established ferritin assay method. Formal assessment of the agreement of the two methods is performed with Cohen's Kappa coefficient and is 0.315, $p < 0.0001$. Despite the statistical significance, the result is moderately powerful and does not imply very good agreement.

DISCUSSION

Iron deficiency and iron-deficient anemia have traditionally been regarded as cause and effect and are considered as unambiguous term. They are among the most common comorbidities in patients with HF. The results of numerous clinical studies in recent years reveal some unexpected and unfavorable data. Therapeutic methods used to increase the hemoglobin with erythropoietin stimulating agents in patients with HF do not improve prognosis, vice versa, they may increase the thromboembolic risk and lead to a poor outcome of the disease [26-32, 63, 64]. Therefore, the question of whether anemia worsens the progress of heart failure and as an established comorbid condition necessitates treatment and with what, or whether it is a marker of the severity of the heart failure, of present coexisting conditions, most notably renal failure, continues to be debated and have ambiguous answers. ID, on the other hand, with no anemia was accepted indication for treatment with iron preparations in symptomatic patients with heart failure, and all studies reported positive results from this treatment, taking into account the improvement of patients' functional status, physical capacity, quality of life.

As one of the most common concomitant conditions, anemia has been continuously investigated in patients with heart failure. In our previous publications [33] we found anemia incidence among hospitalized patients for heart failure in 32.7%, with a higher prevalence of female sex – 40.7% than among male patients – 28.2%, $p = 0.03$; as well as a higher prevalence of anemia with advancing age – in those over 75 years the rate was 42% and in those under 75-27% [34]. In the present study, we do not find a gender difference in anemia rate; this is present only for ID indicator.

Anemia is present in 41.6% of the patients with HF.

Два големи метаанализа обобщават данните за честотата и влиянието на анемията върху изхода от заболяването при пациенти със СН [35, 36]. В публикацията на Н. F. Groenveld и съавт. са представени обобщени данни от 34 проучвания с общ брой пациенти – 153 180, като анемични сред тях са 32,7%. За среден период на проследяване от шест месеца се установява, че пациентите с анемия имат сигнификантно по-висока смъртност от тези без анемия – 48,6%, срещу 29,5%, $p < 0,001$.

Вторият метаанализ разглежда данните от 44 проучвания, отделяйки амбулаторните пациенти със СН, хоспитализираните и такива, изведени от рандомизираните клинични проучвания. Сред амбулаторните пациенти честотата на анемията варира от 13,5 до 55,6%, а сред пациентите, хоспитализирани във връзка с влошаване на СН, честотата се движи между 25 и 61%, като средно тя е около 40%. Но данните относно влиянието върху прогнозата са противоречиви.

Сходни на нашите данни са представени и в други проучвания. Голямо едноцентрово проучване в Белгия, обхващащо 1197 пациенти със СН със запазена, междинна и редуцирана фракция на изтласкване (СНзИФ, СНмФИ, СНрИФ), установява честота на анемията 36% [16]. Според определение на анемичния синдром като стойности на хемоглобин < 130 g/l за мъже и < 120 g/l за жени честотата на анемията варира между 16-49% [37-41]. В подкрепа на нашите резултати, в проучването CHARM честотата на анемията в групата на СНзИФ и на СНрИФ е съответно 27% и 25% [42]. Според проучването SOLVD (Studies on Left Ventricular Dysfunction) заболяемостта от анемия е 9,6%, в проучването COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial) е 14,2%, а във Val-HEFT (Valsartan in Heart Failure Trial) е 16,9% [43]. Повечето европейски и световни проучвания посочват, че анемия с ЖД е по-често състояние, в сравнение анемия без ЖД. Според Klip и сътр. анемия и ЖД се срещат при 35% от пациентите със СН, а 22% са с анемия, но без ЖД, което се потвърждава и от нашите резултати [15].

И макар желязодефицитната анемия да е най-честата причина за анемичен синдром както сред пациентите със СН, така и в общата популация, изолираният желязен дефицит, без лабораторна констелация за анемия, се оказва още по-често срещан при СН – от 35 до 63% в различните проучвания [15, 17-19, 44-47, 65]. Железният дефицит във всички тези студии е дефиниран като стойност на феритина < 100 μ g/l или ако нивата му са 100-300 μ g/l, трансфериновата сатурация трябва да е $< 20\%$. Това са показателите, които са използвани като включващи критерии за избор на пациенти в проучванията за желязозаместващо лечение. Из-

Two large meta-analyses summarize the data on the prevalence and impact of anemia on disease outcome in patients with heart failure. [35, 36]. The publication of Groenveld HF et al. summarizes the data from 34 studies with a total of 153 180 patients, 32.7% of them being anemic. Over a median follow-up of six months, patients with anemia were found to have a significantly higher mortality rate than those without anemia – 48.6% vs. 29.5%, $p < 0.001$.

The second meta-analysis looked at data from 44 studies separating outpatients with heart failure, hospitalized, and participants in randomized clinical trials. Among outpatients, the rate of anemia ranges from 13.5 to 55.6%, and among patients hospitalized for worsening heart failure, the rates range from 25 to 61%, on average about 40%. But the data on the effect on the prognosis are contradictory.

Similar findings are reported in other studies, too. A large single-center study in Belgium, including 1 197 patients with heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction found anemia in 36% [16]. According to the definition of anemic syndrome as hemoglobin values < 130 for men and < 120 for women the frequency of anemia varies between 16-49% [37-41]. In agreement with our results, in the CHARM study the incidence of anemia in the HFpEF group was 27% and 25% in HFrEF [42]. According to the SOLVD (Studies on Left Ventricular Dysfunction) study, the rate of anemia was 9.6%, in the COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial) study it was 14.2%, and in Val-HEFT (Valsartan in Heart Failure Trial) – 16,9% [43]. Most European and world studies show that anemia with ID is a more common condition than anemia without ID. According to Klip et al. anemia and ID occur in 35% of patients with CH while 22% have anemia, but without iron deficit, which is also confirmed by our results [15].

Although iron-deficient anemia is the most common cause of anemic syndrome among patients with HF and in the general population, isolated iron deficiency, without laboratory constellation for anemia, is even more common in HF – from 35 to 63% in various studies [15, 17-19, 44-47, 65]. The iron deficiency in all these studies is defined as a ferritin value of < 100 μ g/l or if former levels are 100-300 μ g/l, the transferrin saturation has to be $< 20\%$. These are the cut-off values that have been used as including criteria for the selection of patients in iron supplementation therapy

ползвайки същата дефиниция, ние установяваме наличен железен дефицит, без анемия при 80 (38,3%) от болните. Подобна честота намират и в полско проучване, проведено сред 546 пациента със СН, като абсолютен или функционален ЖД (Ferritin < 100 µg/l или 100-300 µg/l с Tsat < 20%) се представя сред 37% от пациентите, от които 57% са с анемия и 32% – без анемия. В една международна кохорта, включваща 1506 пациенти със СН, е установено, че наличието на анемия, висок функционален клас СН по NYHA, високи стойности на NT-proBNP, нисък среден обем на еритроцитите и женски пол предразполагат към ЖД. Подчертава се ролята на ЖД като лош предиктор за смъртност и рехоспитализации.

Оказва се, че тези критерии за дефиниция на желязодефицитно състояние не са били никога валидирани при пациенти със СН чрез действително установяване на ниски нива на желязо в костния мозък, което се счита за златен стандарт [48, 49]. Скорошно изследване оспорва избора на стойността на феритина и трансфериновата сатурация като правилните критерии за диагностициране на железен дефицит при сърдечна недостатъчност [22]. Според изследователите, провели и костномозъчно изследване на пациентите, с по-висока чувствителност и специфичност за железен дефицит са стойността на серумното желязо, когато е под 13 µg/l (94% чувствителност и 88% специфичност) и трансфериновата сатурация под 19,8% (94% и съответно 84%), отколкото стойността на феритина под 100 µg/l, или ако е 100-300 µg/l, трансферинова сатурация < 20% (чувствителност 82% и специфичност 72%). Проучване със сходен дизайн, целящо установяване на серумни маркери за ЖД, кореспондиращи с ниско желязо в костния мозък, е проведено няколко години по-рано при пациенти с коронарна болест на сърцето, без установена СН, подлежащи на аортокоронарен байпас [47]. Авторският колектив открива, че повишените стойности на разтворимия трансферинов рецептор, рецепторът за еритропоетин и ниската стойност на трансфериновата сатурация в най-голяма степен кореспондират с изчерпано желязо в аспират от костен мозък. По-слаба е корелацията за серумно желязо и еритропоетин, а стойността на феритина не съответства на костномозъчното желязо и дори е подвеждаща, защото е нормална при много от пациентите с ЖД [47]. Ние изчислихме наличния железен дефицит при нашата кохорта пациенти и чрез метода стойност на серумно желязо (< 13 µmol/l) и трансферинова сатурация < 19,8% и установихме, че ЖД е още по-чест – 69% от болните със СН имат такъв дефицит. За съжаление съгласието между двата метода не е много до-

studies. Using the same definition, we found an iron deficiency without anemia in 80 (38.3%) of patients. A similar prevalence was also found in a Polish study conducted in 546 patients with HF, with absolute or functional ID (ferritin < 100 µg/l or 100-300 µg/l with TSAT < 20%) present in 37% of patients, of whom 57% have had anemia and 32% have had no anemia. In an international cohort of 1 506 patients with HF it was found that the presence of anemia, high NYHA functional class HF, high NT-proBNP levels, low erythrocyte cell volume, and female gender predisposed to ID. The role of ID as an ominous predictor of mortality and rehospitalizations is emphasized.

These iron deficiency criteria, however, have never been validated in patients with HF by actually detecting low iron levels in the bone marrow which is considered the gold standard [48, 49]. A recent study challenges the choice of ferritin values and transferrin saturation as the correct criteria for the diagnosis of iron deficiency in heart failure [22]. Researchers who also conducted a bone marrow evaluation of the patients found out that higher sensitivity and specificity for iron deficiency was present if serum iron levels are below 13 µg/l (94% sensitivity and 88% specificity) and transferrin saturation is below 19.8% (94% and 84%, respectively) than if the ferritin value below 100 µg/l or, if 100-300 µg/l, transferrin saturation < 20% (sensitivity 82% and specificity 72%). A study with similar design which aimed at identifying serum markers of ID corresponding to low iron bone marrow was conducted several years earlier in patients with coronary artery disease without established HF which were referred for aorto-coronary bypass surgery [47]. The team discovered that the increased levels of soluble transferrin receptor, erythropoietin receptor and low transferrin saturation were most likely to correspond to iron depletion in bone marrow aspirate. The correlation between serum iron and erythropoietin was weaker and the value of ferritin did not correlate with bone marrow iron and is even misleading because it is normal in many patients with ID [47]. We calculate the presence of iron deficiency in our cohort of patients also using the method of serum iron value (< 13 µmol/l) and transferrin saturation < 19.8% and found that the ID is even more frequent if defined in this way – 69% of patients with HF have iron deficiency. Unfortunately, the agreement between the two methods is

бро и при 29% от случаите има несъгласие между двата метода .

Разгледани детайлно според ФИ по категории (квартили) и според вида на СН (СНрФИ, СНмФИ и СНзФИ) не се намира разлика в честотата на ЖД. Тези резултати са сходни с установените от Martens и сътр. през 2018 г. [16]. В своето проучване те изследват честотата на ЖД и анемия при 1197 пациенти със СН. Общо за цялата група анемия се установява при 36%, а ЖД при 53%. Сред тези с редуцирана ФИ ЖД е 50%, в групата с междинна ФИ е 61%, а в групата със запазена ФИ е 64%, като сигнификантна разлика между двете групи не се открива. Липса на разлика в честотата на анемията по ФИ се отчита и в проучването CHARM [42].

ЖД се среща по-често при жените 69 (79%) отколкото при мъжете 74 (61%), $p = 0,006$, сред нашата група изследвани пациенти. Това се установява и в други проучвания [15, 16, 50]. González-Costello и сътр. дори отчитат чрез мултивариационен регресионен анализ, че женският пол е предиктивен показател за развитие на ЖД при пациентите със СН [50].

Ние не отчитаме разлика в изминатото разстояние при шестминутния тест с ходене между пациентите със и при тези без железен дефицит. Същото се отнася и за скоростта на гломерулна филтрация. Данните от международно кохортно проучване за честотата на ЖД сред пациентите със СН също не дават разлика в скоростта на гломерулна филтрация между групите със и без железен дефицит [15]. Други автори обаче откриват сигнификантна разлика в този показател между двете групи [16, 50].

Установяването на железен дефицит сред пациентите със СН се оказва важно, зарди многобройните доказателства за благоприятните ефекти от приложението на железни препарати. Така чрез коригиране на железния дефицит се подобряват функционалния капацитет, оценен чрез класа по NYHA, качеството на живот на пациентите и глобалната самооценка на пациента, понижава се стойността на NT-proBNP, покачва се стойността на феритина, увеличава се пиковата кислородна консумация, отчита се подобрение в ехокардиографските показатели, както и в бъбречната функция, и времето до първата хоспитализация по сърдечни причини [51-57]. Данни относно намаляване на хоспитализациите и смъртността след приложение на венозно желязо се отчитат обаче единствено в проведени метаанализи, тъй като повечето рандомизирани проучвания нямат мощта да регистрират такава разлика [12, 46, 58, 59].

Скринингът за железен дефицит е вече част от утвърдения стандарт при пациентите със СН. Включен е в последните препоръки на Европейското кардиологично дружество за лечение на сърдеч-

not very good and in 29% of cases there is a disagreement between the two methods.

More detailed analyses according to categories (quartiles) of the ejection fraction (EF) and by type of HF (HF_rEF, HF_mEF, and HF_pEF), there is no difference in the rate of ID. These results are similar to those of Martens et al. in 2018. [16] In their study, they examined the incidence of ID and anemia in 1 197 patients with HF. Anemia was found in 36% and ID in 53% of the whole group. Among those with reduced EF the iron deficit was 50%, in the group with mid-range EF it was 61%, and in the group with the preserved ejection fraction was 64%, with no significant difference between the groups. No difference in the prevalence of anemia according the EF was also reported in the CHARM study [42].

Iron deficit is more common in women – 69 (79%) than in men – 74 (61%), $p = 0.006$, in our group of patients. This has been proved in other studies [15, 16, 50]. González-Costello et al. even reported by multivariate regression analysis that female gender is a predictive indicator of iron deficiency in patients with HF [50].

We do not detect difference in the distance passed during the six-minute walking test between patients with iron deficiency and those without iron deficiency. The same applies to the effect of rate of glomerular filtration. Data from an international cohort study on the rate of ID among patients with HF also showed no difference in glomerular filtration rate between groups with and without iron deficiency [15]. Other researchers, however, find a significant difference in this parameter of iron depletion between the two groups [16, 50].

Establishing iron deficiency in patients with HF has proved important because of the abundant evidence of the beneficial effects of iron supplementation. Thus, by correcting the iron deficiency, it is clearly improving the functional capacity assessed by NYHA class, patients quality of life, and global patient self-assessment, the NT-proBNP values are decreasing, ferritin values are rising, peak oxygen consumption is also rising. Improvement in echocardiographic indices, as well as improvement in renal function and prolonged time to first hospitalization for cardiovascular causes are reported [51-57]. However, reduction in hospitalizations and mortality after venous iron administration are reported only in meta-analyses, as most randomized trials did not have the power to detect such a significance difference [12, 46, 58, 59].

Iron deficiency screening is already part of the established standard of care in patients with HF. It is mentioned in the latest guidelines of the European Heart Association for the treatment of heart failure

на недостатъчност от 2016 г. [60] (препоръка IC) и на American Heart Association/American College of Cardiology от 2017 г. [61]. През 2018 г. Европейското кардиологично дружество издаде практическо ръководство за диагностика и лечение на желязния дефицит при пациенти със СН [62], с ясно указани диагностични и лечебни стъпки при симптомни пациенти на оптимална медикаментозна терапия.

Установяването на желязо в костния мозък е златния стандарт, доказващ дефицит на желязо, но е инвазивно и неприложимо в ежедневната клинична практика изследване. Активно се изучават и валидират и други серумни показатели за наличие на желязен дефицит, но все още не са официално указани и препоръчани. За диагностициране на ЖД си остават възприетите от ръководствата показатели – феритин < 100 µg/l, или при 100-300 µg/l, трансферринова сатурация < 20% [13, 60-62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Честотата на желязен дефицит в изследваната разнообразна по етиология и форма популация със СН е висока, независимо от методиката на определянето му. Тя е независима от наличието на анемия, среща се по-често при жени отколкото при мъже. Не се намират разлики в присъствието на ЖД според систолната левокамерна функция, според физическия капацитет, гломерулната бъбречна филтрация и по възраст. Търсят се начини за по-добро дефиниране на ЖД спрямо златния стандарт, тъй като досега наличните не корелират много точно. Намирането на ЖД и неговото лечение би подобрило качеството на живот на болните със СН, а вероятно ще повлияе благоприятно прогнозата и честите хоспитализации.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография: / References:

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics – 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139: e56-528.
2. Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018; 391(10120): 572-580. DOI: dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32520-5.
3. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6: 606-619.
4. Jackson JDS, Cotton SE, Bruce Wirta S, et al. Burden of heart failure on patients from China: results from a cross-sectional survey. *Drug Design, Development and Therapy*. 2018; 12: 1659-1668. DOI: doi.org/10.2147/DDDT.S148949.

from 2016 [60] (recommendation IC) and the American Heart Association/American College of Cardiology (2017). [61] In 2018, the European Cardiology Society issued a practical guide for the diagnosis and treatment of iron deficiency in patients with HF [62] which clearly indicates the diagnostic and treatment steps in patients who remain symptomatic while on optimal drug therapy.

The detection of iron in the bone marrow is the gold standard proving iron deficiency, but it is an invasive and inapplicable in everyday clinical practice. Other serum deficiency indicators are currently being studied and validated, but have not yet been formally introduced and recommended. For the diagnosis of ID, the indicators adopted by the guidelines remain – ferritin < 100 mg/l, or if 100-300 µg/l, transferrin saturation to be < 20% [13, 60-62].

CONCLUSIONS

The rate of iron deficiency in the studied population with HF of various etiology and forms is high, regardless of the methodology for determining it. It is independent of the presence of anemia, more common in women than in men. There were no differences in the presence of ID by systolic left ventricular function, physical capacity, glomerular renal filtration, and age. Different ways are sought to better define ID over the gold standard, as the available ones are not correlating very accurately so far. Established ID and its treatment would improve the quality of life of patients with HF, and will likely have a positive effect on prognosis and frequent rehospitalizations.

5. Jackson SL, Tong X, King RJ, et al. National burden of heart failure events in the United States, 2006 to 2014. *Circ Heart Fail*. 2018; 11(12): e004873. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004873
6. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev*. 2017; 3(1): 7-11. doi: 10.15420/cfr.2016:25:2.
7. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018; 18: 74.
8. Shafie AA, Tan YP, Ng CH. Systematic review of economic burden of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2018; 23(1): 131-145.
9. Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Roalfe AK, et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study. *BMJ*. 2019; 364: I223 DOI: dx.doi.org/10.1136/bmj.I223.
10. Георгиев Б., В. Байчева, Н. Гочева. Анемия при хронична сърдечна недостатъчност. *Наука Кардиология*. 2010; 6: 278-281.

11. Anand IS. Pathophysiology of anemia in heart failure. *Heart Failure Clin.* 2010; 6: 279-288.
12. Avni T, Leibovici L, Gaffer-Gvili A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:423-429. doi: 10.1093/eurjhf/hfs017.
13. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, et al.; IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: international expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol.* 2017; 92: 1068-1078.
14. Silverberg DS, Wexler D, Palazzuoli A, et al. The anemia of heart failure. *Acta Haematol.* 2009; 122: 109-119.
15. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013;165:575-582.
16. Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, et al. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Acta Cardiol.* 2018;73(2):115-123 16 21.
17. Yeo TJ, Yeo PS, Ching-Chiew Wong R, et al. Iron deficiency in a multi-ethnic Asian population with and without heart failure: prevalence, clinical correlates, functional significance and prognosis. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:1125-1132.
18. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol.* 2014;174:268-275.
19. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2010;31:1872-1880.
20. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic heart failure. *J Card Fail.* 2011;17:899-906.
21. Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. *Circulation.* 2018; 138(1): 80-98.
22. Grote Beverborg N, Klip IT, Meijers WC, et al. Definition of iron deficiency based on the gold standard of bone marrow iron staining in heart failure patients. *Circ Heart Fail.* 2018; 11: e004519.
23. Criteria Committee, New York Heart Association, Inc. *Diseases of the Heart and Blood Vessels. Nomenclature and Criteria for diagnosis*, 6th edition Boston, Little, Brown and Co. 1964, p 114.
24. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J.* 1985; 132: 919-923.
25. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J-Cardiovasc Imag.* 2015; 16(3): 233-271.DOI: doi.org/10.1093/ehjci/jev014.
26. Bello N, Lewis E, Desai A, et al. Increased risk of stroke with Darbopoetin alfa in Anaemic heart failure patients with diabetes and chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail.* 2015;17: 1201-1207.
27. Desai A, Lewis E, Solomon S, et al. Impact of erythropoiesis-stimulating agents on morbidity and mortality in patients with heart failure: an updated, post-TREAT meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:936-942.
28. Druke TB, Locatelli F, Clyne N, et al.; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2071-2084
29. Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, et al. TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2019-2032.
30. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet.* 2007; 369: 381-388.
31. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al.; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2085-2098.
32. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al.; RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013; 368(13): 1210-1219. doi: 10.1056/NEJMoa1214865.
33. Ангелов А, Йотов Й. Клинична характеристика и медикаментозно лечение при болни хоспитализирани с остра сърдечна недостатъчност. Разлики между двата пола. *Българска кардиология.* 2013; 19: 46-50.
34. Мирчева Л., А. Кишева, А. Ангелов, О. Кунчев, Й. Йотов. Особенности в протичането на сърдечната недостатъчност при възрастни пациенти в болнични условия. Списание „Известия на Съюза на учените” – Варна. 2012; 17: 25-28.
35. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 818-827.
36. Tang YD, Katz SD. The prevalence of anemia in chronic heart failure and its impact on the clinical outcomes. *Heart Fail Rev.* 2008;13:387-392.
37. Adams KF, Patterson JH, Oren RM, et al. Prospective assessment of the occurrence of anemia in patients with heart failure: results from the Study of Anemia in a Heart Failure Population (STAMINA-HFP) Registry. *Am Heart J.* 2009;157:926-932.
38. Blanc B, Finch CA, Hallberg L. Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. *WHO Tech Rep Ser,* 1968; 405:1-40.
39. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood.* 2003; 101: 3359-3364.
40. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 1780-1786.
41. Kosiborod M, Curtis JP, Wang Y, et al. Anemia and outcomes in patients with heart failure: a study from the National Heart Care Project. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 2237-2244.
42. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation* 2006;113: 986-994.
43. Tang WH, Yeo PSD. Epidemiology of anemia in heart failure. *Heart Failure Clin.* 2010; 6: 271-278.
44. Comin-Colet J, Enjuanes C, Gonzales G, et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status, *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10): 1164-1172. doi: 10.1093/eurjhf/hft083.
45. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:786-795.
46. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18: 786-795.
47. Jankowska EA, Wojtas K, Kasztura M, et al. Bone marrow iron depletion is common in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2015;182:517-522 .
48. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB; on behalf of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut.* 2011; 60:1309-1316.
49. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron restricted erythropoiesis. *Blood.* 2010; 116: 4754-4761.

50. Gonzales-Costello J, Comin-Colet J, Lupon J, 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.
51. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al.; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361:2436-2448.
52. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 1225–1227.
53. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 103-112.
54. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al.; CONFIRM-HF Investigators. 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: 657-668.
55. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 1657-1665.
56. 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. *J Nephrol*, 2008; 21: 236-242 .
57. Van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al. EFFECT-HF Investigators. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation*. 2017;136:1374-1383.
58. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:125-133.
59. Kapoor M, Schleinitz MD, Gemignani A, Wu WC. Outcomes of patients with chronic heart failure and iron deficiency treated with intravenous iron: a meta-analysis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2013;13: 35-44.
60. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37 (27): 2129-2200.
61. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017; 136(6): e137-e161.
62. Lam CSP, Doehner W, Comin-Colet J; IRON CORE Group. Iron deficiency in chronic heart failure: case-based practical guidance. *ESC Heart Fail*. 2018;5(5):764-771
63. Kotecha D, Ngo K, Walters JA, et al. Erythropoietin as a treatment of anemia in heart failure: systematic review of randomized trials. *Am Heart J*. 2011;161:822-831.
64. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med*. 1998; 339: 584-590.
65. Beck de Silva L, Rohde LE, Clausell N. Etiology and management of anemia in patients with heart failure: How much iron was missing? *Congest Heart Fail*. 2008; 14: 25-30.