

## 9. STRESZCZENIE PRACY W JĘZYKU POLSKIM

Celem dysertacji była ocena wpływu dożylniej suplementacji żelaza u pacjentów z niewydolnością krążenia (HF) i niedoborem żelaza (ID).

W pracy poglądowej pt.: ”Iron deficiency in heart failure: a 2020 update” podsumowano i omówiono nowe dane dotyczące ID u pacjentów z HF, niezależnie od obniżonej lub zachowanej frakcji wyrzutowej, wraz z krótkim opisem trwających badań dotyczących zachorowalności i śmiertelności tej populacji pacjentów – cztery lata po opublikowaniu wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2016 roku, które rekomenduje aktywne poszukiwanie ID i wskazuje, że należy rozważyć leczenie ID u pacjentów z HF i obniżoną frakcją wyrzutową.

ID stanowi istotne, współistniejące schorzenie, które wpływa na objawy i wyniki leczenia pacjentów z HF. Ostatnie badania eksperymentalne oraz randomizowane badania kliniczne dostarczyły nowych, istotnych danych dotyczących mechanizmów tego współistniejącego schorzenia oraz korzystnych efektów terapii dożylniej żelazem pacjentów z HF.

Praca poglądowej została dołączona do cyklu, ponieważ była podstawą do zaplanowania projektu badania mechanistycznego i stanowi tematycznie całość z pracą oryginalną.

W pracy oryginalnej pt.: ”Intravenous iron supplementation improves energy metabolism of exercising skeletal muscles without effect on either oxidative stress or inflammation in male patients with heart failure with reduced ejection fraction” przedstawiono jedno-ośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie mechanistyczne.

Wstęp: Dysfunkcja mięśni szkieletowych to cecha HF. ID jest powszechny u pacjentów z HF, co wiąże się z nietolerancją wysiłku fizycznego i złą jakością życia. Podawanie żelaza dożylnie u pacjentów z HF i ID łagodzi objawy HF, jednakże patomechanizmy pozostają niejasne.

Celem badania było ocenienie, czy dożylna suplementacja żelazem w porównaniu z placebo poprawia metabolizm energetyczny mięśni szkieletowych u pacjentów z HF.

Materiał i metody: Mężczyźni z HF z obniżoną frakcją wyrzutową (HF<sub>rEF</sub>) i ID zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy podawania dożylnego karboksymaltozy żelazowej (IV FCM) lub placebo. Analizowano redukcję mleczanów przez mięśnie szkieletowe przedramienia podczas ćwiczeń. Zmiana produkcji mleczanów między 0. a 24. tygodniem była uważana za główny punkt końcowy badania.

Wyniki: Nie stwierdzono różnic między dwiema grupami badanymi - grupą placebo i IV FCM (12 / 11; mężczyźni z HF<sub>rEF</sub>). Terapia IV FCM w porównaniu z placebo zmniejszyła wydzielanie mleczanów podczas wysiłku fizycznego w mięśniach szkieletowych. Tym efektem towarzyszył istotny wzrost stężenia ferrytyny, jak i saturacji transferryiny (TSAT) w ramieniu IV FCM, czego nie wykazano w grupie placebo.

Wnioski: Dożylna suplementacja żelazem u mężczyzn z HF<sub>rEF</sub> i ID poprawia funkcjonowanie mięśni szkieletowych poprzez poprawę metabolizmu energetycznego w pracujących mięśniach szkieletowych, ograniczając udział reakcji beztlenowych generujących ATP, co odzwierciedla się w niższej in vivo produkcji mleczanów w mięśniach pracujących u pacjentów z uzupełnionymi zapasami żelaza.

## 10. STRESZCZENIE PRACY W JĘZYKU ANGIELSKIM

### SUMMARY

The aim of this dissertation was to assess the impact of intravenous iron supplementation in patients with heart failure and iron deficiency in the context of current 2016 European Society of Cardiology recommendations.

In the review paper entitled: "Iron deficiency in heart failure: a 2020 update" we summarize new developments regarding ID in patients with HF with either reduced or preserved ejection fraction, along with brief description of ongoing morbidity and mortality trials in this field - 4 years after the release of the 2016 European Society of Cardiology guidelines that clearly recommend to screen for, and consider treatment of, ID in patients with HF with reduced ejection fraction. Iron deficiency (ID) constitutes an important comorbidity affecting symptoms and outcomes in patients with heart failure (HF). Recent experimental studies and randomized clinical trials have demonstrated important novel data regarding either the mechanisms of this comorbid condition or the beneficial effects of intravenous iron therapy in patients with HF.

This review paper we included in the cycle because it served as the basis for planning the mechanistic research project and thematically complements the original study.

In the original study entitled: "Intravenous iron supplementation improves energy metabolism of exercising skeletal muscles without effect on either oxidative stress or inflammation in male patients with heart failure with reduced ejection fraction" we report a single-centre, randomized (1:1), double-blind placebo-controlled complementary mechanistic study.

**Introduction:** Skeletal muscle dysfunction is a feature of heart failure (HF). Iron deficiency (ID) is prevalent in patients with HF associated with exercise intolerance and poor quality of life. Intravenous iron in iron deficient patients with HF has attenuated HF symptoms, however the pathomechanisms remain unclear. The aim of study was to assess whether intravenous iron supplementation as compared to placebo improves energy metabolism of skeletal muscles in patients with HF.

**Materials and Methods:** Men with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and ID were randomised in 1:1 ratio to either intravenous ferric carboxymaltose (IV FCM) or placebo. In vivo reduction of lactates by exercising skeletal muscles of forearm was analyzed. A change in lactate production between week 0 and 24 was considered as a primary endpoint of the study.

**Results:** There were two study arms: the placebo and the IV FCM (12 and 11 male patients with HFrEF). At baseline, there were no differences between these two study arms. IV FCM therapy as compared to placebo reduced the exertional production of lactates in exercising skeletal muscles. These effects were accompanied by a significant increase in both serum ferritin and transferrin saturation in the IV FCM arm which was not demonstrated in the placebo arm.

**Conclusions:** Intravenous iron supplementation in iron deficient men with HFrEF improves the functioning of skeletal muscles via an improvement in energy metabolism in exercising skeletal muscles, limiting the contribution of anaerobic reactions generating ATP as reflected by a lower in vivo lactate production in exercising muscles in patients with repleted iron stores.