

ВЛИЯНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ НЕСРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В.М. Провоторов¹, С.А. Авдеева^{2*}

¹ Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко.

394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

² Городская поликлиника №4 г. Липецка. 398043, Липецк, ул. Гагарина, 139

Влияние эритропоэтина на клиническое течение хронической сердечной недостаточности у пациентов с анемией: результаты несравнительного исследования

В.М. Провоторов¹, С.А. Авдеева^{2*}

¹ Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко. 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

² Городская поликлиника №4 г. Липецка. 398043, Липецк, ул. Гагарина, 139

Цель. Изучить клиническую эффективность корригирующей терапии анемии у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Наблюдали 58 больных (32 женщины, 26 мужчин, в возрасте 47-85 лет) ИБС с ХСН с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <45%. Все пациенты получали базовую терапию ХСН. Больным с выявленной железодефицитной анемией (n=12) проводили 12-недельное лечение эритропоэтином и препаратами железа. До и после лечения проводили клинко-инструментальное обследование. Тolerантность к физической нагрузке оценивали с помощью теста 6-минутной ходьбы.

Результаты. Анемию выявили у 14 (24,8%) пациентов, в том числе у 12 больных - железодефицитную. К концу 12 нед лечения отмечено достоверное увеличение на 36% ходимой дистанции по результатам теста 6-минутной ходьбы, улучшение ФК ХСН по NYHA, увеличение ФВ ЛЖ на 32,5%, повышение уровня гемоглобина на 12,5% (p<0,001), гематокрита на 5,8% (p<0,001), эритроцитов крови на 8% (p<0,001).

Заключение. Коррекция анемии у больных ХСН и ИБС препаратами железа и эритропоэтином на фоне стандартной терапии приводит к достоверному улучшению клинического течения ХСН и ИБС.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, анемия, эритропоэтин.

РФК 2011;7(5):605-608

Effect of erythropoietin on the clinical course of chronic heart failure in patients with anemia: results of not comparative study

V.M. Provotorov¹, S.A. Avdeeva^{2*}

¹ Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko. Studencheskaya ul., Voronezh, 10394036 Russia

² Lipetsk Outpatient Clinic № 4. Gagarina ul. 139, Lipetsk, 398043 Russia

Aim. To study the clinical efficacy of corrective therapy of anemia in patients with chronic heart failure (CHF) and ischemic heart disease (IHD).

Material and methods. Patients (n=58; 32 female, 26 male; aged 47-85 years) with IHD and CHF with left ventricular ejection fraction (LVEF) <45% were included into the study. They received basic CHF therapy. Patients (n=12) with iron deficiency anemia also received erythropoietin and iron containing drugs during 12 weeks. Clinic and instrumental examination was performed before and after the treatment. Exercise tolerance was evaluated by 6-minute walk test.

Results. The anemia was revealed in 14 (24.8%) patients, including 12 patients with iron deficiency anemia. By the end of 12 week therapy with erythropoietin and iron containing drugs significant increase (+36%) in 6-minute walk distance and LVEF (+32.5%), improvement of CHF NYHA functional class were observed. Besides increase in hemoglobin (+12.5%; p<0.001) and hematocrit (+5.8%; p<0.001) levels, as well as increase in red blood cells number (+8%; p<0.001) were found.

Conclusion. In patients with CHF and IHD correction of anemia with erythropoietin and iron containing drugs additionally to the basic CHF/IHD therapy leads to a significant clinical and functional improvement.

Key words: chronic heart failure, ischemic heart disease, anemia, erythropoietin.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):605-608

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): swetl.awdeewa@yandex.ru

Эпидемиологические и клинические исследования свидетельствуют о важной роли анемии в осложнениях сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В последнее десятилетие активно изучаются возможности лечения анемии у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1]. Анемия является самостоятельным предиктором высокого риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 6 лет у лиц, не страдающих ССЗ, особенно в возрасте 45-64 лет [2,3]. В норме содержание гемоглоби-

на в крови у мужчин составляет 130-160 г/л, у женщин — 120-140 г/л. У больных с ХСН анемия встречается чаще, чем в популяции в целом, и ее распространенность, по данным различных авторов, составляет от 15 до 55% [4,5]. Ряд работ свидетельствуют о том, что среди больных с ХСН и анемией преобладают женщины [2].

Гемодинамические изменения, развивающиеся при анемии, ведут к постепенному развитию гипертрофии миокарда, нарастающей дилатации камер сердца, прежде всего ЛЖ, и формированию относительной недостаточности клапанного аппарата [6]. Кроме того, наличие анемии приводит к стойкой ишемии миокарда, соответственно, ухудшает прогноз больных [4,7].

Лечение больных с сочетанной патологией всегда представляет определенные трудности и в связи с тем,

Сведения об авторах:

Провоторов Вячеслав Михайлович — д.м.н., профессор,

заведующий кафедрой факультетской терапии ВГМА

им. Н.Н. Бурденко

Авдеева Светлана Александровна — врач-кардиолог городской поликлиники №4 г. Липецка

что попытки активного медикаментозного воздействия на одно заболевание сопряжены с реальной угрозой ятрогенного обострения сопутствующей патологии. Перспективным лекарственным вмешательством у пациентов с ХСН и анемией представляется подкожное введение рекомбинантного человеческого эритропоэтина и внутривенные инфузии препаратов железа [1, 2, 8].

В нескольких последних работах, проведенных европейскими учеными, показано положительное влияние лечения эритропоэтином в сочетании с внутривенным введением препаратов железа на течение ХСН (снижение частоты госпитализаций, улучшение ФК ХСН, увеличение ФВ ЛЖ) [9, 13].

Цель работы — изучить клиническую эффективность корригирующей терапии анемии у больных ХСН, осложнившей течение ИБС (стенокардия напряжения II ФК; атеросклеротический кардиосклероз; фибрилляция предсердий).

Материал и методы

Обследованы 58 больных (32 женщины, 26 мужчин) с ХСН IIA/B стадии, осложнившей течение ИБС (стенокардия напряжения II ФК; атеросклеротический кардиосклероз; фибрилляция предсердий), с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <45% по Simpson.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета.

Критерии не включения в исследование: ХСН III стадии; онкологические (в т.ч. онкогематологические) заболевания; нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; хроническая болезнь почек 5 стадии (K/DOQI, 2006); анемия беременных.

Толерантность к физической нагрузке (ФК) оценивали с помощью теста с 6-минутной ходьбой (6WMT).

Эхокардиографическое исследование проводилось с помощью аппарата Sonoline G50. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R. Devereux и N. Reichek [12]. Индекс ММЛЖ определялся как соотношение ММЛЖ к площади поверхности тела. До и после лечения вычисляли в динамике ФВ ЛЖ (%) и величину ударного объема (УО ЛЖ).

Всем больным до и после лечения проводилось клиническое исследование крови: оценивались уровень гемоглобина; гематокрита; эритроцитарных индексов — среднее содержание гемоглобина, средний объем клетки; концентрация сывороточного железа; содержание в сыворотке мочевины и креатинина. Данные об уровнях V_{12} , фолиевой кислоты, миелограмме (при необходимости) были получены из предоставленной пациентами медицинской документации.

Пациентам с железодефицитной анемией назначались препарат эпоэтина альфа (Эпрекс; Силаг АГ,

Швейцария). Препарат вводили из расчета 50 МЕ/кг массы тела три раза/нед подкожно. При необходимости дозу увеличивали (не чаще чем 1 раз в 4 нед) на 25 МЕ/кг массы тела 3 раза/нед до достижения оптимального содержания гемоглобина. Кроме того, этим пациентам назначали препарат железа (Венофер®; Вифор Интернэшнл Инк., Швейцария), который вводили внутривенно 5 мл Венофер® (100 мг железа) 3 раза/нед.

При статистическом анализе данных строился статистический ряд распределения, проводилась проверка характера распределения выборки и, исходя из условия нормальности распределения эмпирических и теоретических частот, определен доверительный интервал вида $M \pm SD$. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc).

Результаты

Возраст пациентов, включенных в исследование, составил от 47 до 85 лет (медиана 67 [62–73] лет). Анамнестическая давность ХСН составила $5,07 \pm 0,11$ лет. Среди группы обследованных больных 25 (43,1%) человек имели ХСН II ФК (NYHA), 33 (56,9%) — III ФК. На момент исследования все пациенты получали стандартную терапию ХСН, включающую ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, антиагреганты, диуретики, сердечные гликозиды.

Анемия отмечена у 14 (24,8%) пациентов. Значения гемоглобина колебались от 93 до 115 г/л у женщин и от 95 до 125 г/л у мужчин. Характер анемии представлен на рис. 1.

Таким образом, у большинства пациентов ($n=12$; 85,8%) выявлена железодефицитная анемия.

Оценивая частоту развития анемии, мы выявили следующее: при II ФК у больных ХСН анемия встречалась у 5 из 25 (20%), а при III ФК — у 9 из 33 (27,3%) больных, но эта разница не была статистически значимой ($p=0,113$).

В дальнейшем пациенты с B12- и фолиеводефицитной анемией ($n=2$) были исключены из исследования в связи с иным ведением таких пациентов.

В целом по группе больных с ХСН выявлена прямая пропорциональная зависимость выраженности степени ХСН от уровня гемоглобина (Hb): II ФК — $Hb = 102,4 \pm 3,5$ г/л; III ФК — $Hb = 97,5 \pm 3,4$ г/л ($p < 0,05$). До лечения толерантность к физической нагрузке (количество метров, пройденное за 6 мин без одышки) в целом по группе больных с анемией была снижена более чем на 45% и в среднем составила 265 (200–340) метров (норма >500 метров), у больных без анемии — 300 (220–352) метров ($p=0,348$).

Исходя из литературных данных [2, 13], на фоне стандартной терапии пациентов с ХСН и ИБС мы проводи-

Таблица 1. Динамика изучаемых клинико-инструментальных показателей (n=12)

Параметры	Исходно	Через 12 нед
ФК ХСН, n (%)		
II ФК	4 (33,3)	7 (58,3)***
III ФК	8 (66,7)	5 (41,7)***
6WMT, м	265±24,2	360±32,7***
ФВ ЛЖ, %	37,4±3,6	49,04±4,2*
УО ЛЖ, мл	43,7±5,6	66,3±6,3**

*-p<0,05, **-p<0,01, ***-p<0,001 по сравнению с исходными значениями.
6WMT=тест 6-минутной ходьбы, ФВ ЛЖ=фракция выброса левого желудочка, УО ЛЖ=ударный объем левого желудочка

Таблица 2. Динамика изучаемых лабораторных показателей (n=12)

Показатель	Исходно	Через 12 нед
Гемоглобин, г/л	97,5±5,6	109,7±5,6***
Гематокрит, %	38,7±3,6	40,9±3,6***
Креатинин, мг/дл	1,28±0,02	1,24±0,03
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	51,4±5,2	53,1±4,2
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±1,2	5,7±1,3

*-p<0,05, **-p<0,01, ***-p<0,001 по сравнению с исходными значениями

ли лечение анемии стимуляторами эритропоэза (препараты эритропоэтина и железа), на фоне чего отмечалось достоверное и сопоставимое увеличение дистанции по результатам 6WMT на 35,8%, улучшение ФК ХСН по NYHA (p<0,001) (табл. 1).

К концу 12-й нед лечения значимо повысился уровень гемоглобина — на 12,5% (p<0,001), гематокрита — на 5,8% (p<0,001), эритроцитов — на 8% (p<0,001). Однако количество тромбоцитов, лейкоцитов, сывороточные уровни холестерина, креатинина, скорость клубочковой фильтрации достоверно не изменились (табл. 2).

Увеличение уровня сывороточного железа и концентрации гемоглобина на фоне лечения, соответственно, сопровождалось ростом толерантности к физической нагрузке, улучшением показателей центральной гемодинамики: ФВ ЛЖ возросла на 32,5% (от 37,4±3,6% до 49,04±4,2%; p<0,05), УО ЛЖ увеличился на 52,1% (от 43,7±5,6 мл до 66,3±6,3 мл; p<0,01). Улучшение показателей насосной деятельности сердца способствовало более эффективному купированию клинических признаков ХСН и переходу пациентов в более благополучный функциональный класс.

Обсуждение

Основные механизмы развития анемии у больных с ХСН следующие [2]:

- гемодилюция — увеличение объема циркулирующей плазмы (ОЦП);
- дисфункция костного мозга;

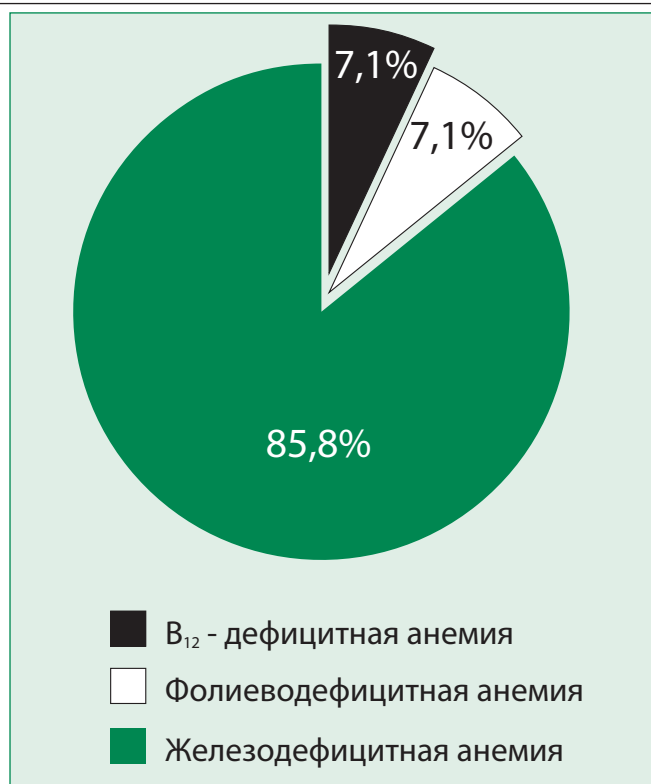


Рис. 1. Причины анемии у пациентов с ХСН (n=14)

- дефицит железа — нарушение всасывания, хроническая кровопотеря (аспирин);
- хронический иммунодефицит — активация фактора некроза опухоли, обуславливающая снижение синтеза и активности эритропоэтина;
- прием ингибиторов АПФ (снижение уровня и активности эритропоэтина в костном мозге);
- почечная недостаточность — снижение выработки эритропоэтина, увеличение его потери с мочой.

По данным С.Н. Терещенко с соавт. [2,5], анемия выявлялась у 27,4% больных ХСН, находившихся в стационарных условиях. По нашим наблюдениям, частота анемии составила 24,8%, что соответствует литературным данным [2,5].

Согласно нашим данным, причиной развития анемии у 85,8% больных был дефицит железа, у 8,2% — дефицит витамина В₁₂, у 6% — дефицит фолиевой кислоты. По нашему мнению, высокая встречаемость железодефицитной анемии среди обследуемой группы больных связана с пожилым возрастом пациентов.

В нашем исследовании, как и в других работах [2,14], отмечалась четкая корреляционная зависимость между уровнем гемоглобина и ФК ХСН. Чем выше был ФК, тем ниже уровень гемоглобина.

Ограничения исследования: из нашего исследования были исключены больные с ХСН III стадии; пациенты с В₁₂ и фолиеводефицитной анемией, т.к. смысла применять у них препараты эритропоэтина нет; онкологические (в т.ч. онкогематологические) заболевания; больные с нарушением мозгового кровообращения.

ния в анамнезе; хронической болезнью почек 5 стадии (K/DOQI, 2006); анемия беременных.

Эритропоэтин может быть главным фактором при коррекции анемии не только из-за редкости возникновения побочных реакций, но также из-за того, что он вызывает образование и высвобождение молодых клеток из костного мозга в кровь.

При проводимых ранее научных исследованиях было установлено, что лечение анемии эритропоэтином приводит не только к улучшению состояния больных, но и к уменьшению гипертрофии ЛЖ, предотвращению дилатации ЛЖ, увеличению ФВ ЛЖ, уменьшению потребности в диуретиках приблизительно на 40% [1,2,13]. Абсолютно доказанной является эффективность внутривенного введения железа в потенцировании действия эритропоэтина, что ведет к повышению переносимости (меньшая частота возникновения артериальной гипертонии) и способствует снижению эффективной дозы препарата [1,2].

В последних работах, проведенных европейскими учеными, показано положительное влияние лечения препаратами эритропоэтина в сочетании с внутривенным введением железа на течение ХСН, что подтверждалось снижением уровней ФНО, мозгового натрийуретического пептида и интерлейкина 6 [1]. При этом наблюдалось увеличение фракции сердечного вы-

броса, снижение потребности в высоких дозах диуретиков, необходимости в повторных госпитализациях, улучшение функции почек [1,13].

Исходя из литературных данных, на фоне стандартной терапии ХСН у больных с ИБС и анемией мы проводили стимуляцию эритропоэза препаратами эритропоэтина и железа. Спустя 12 нед лечения мы получили увеличение дистанции по результатам 6WMT на 36%, улучшение ФК ХСН, повышение уровня гемоглобина на 12,5%, гематокрита на 5,8%, ФВ ЛЖ возросла на 32,5%, УО ЛЖ увеличился на 52,1%. Заметно купировались клинические признаки сердечной недостаточности. Полученные нами результаты сопоставимы с литературными данными [1,2,13].

Заключение

Распространенность анемии, диагностированной по критериям ВОЗ, у пациентов с ХСН II-III ФК (NYHA), осложнившей течение ИБС, составила 24,8%. У большинства пациентов с анемией (85,8%) последняя имела железодефицитный характер. Проведенное нами исследование подтвердило прямую пропорциональную зависимость выраженности степени ХСН от уровня гемоглобина. Коррекция анемии у больных ХСН стимуляторами эритропоэза (препараты железа и эритропоэтина) на фоне стандартной терапии ХСН приводит к достоверному улучшению ФК ХСН.

Литература

1. Silverberg D.S., Wexler D., Sheps D. et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. A randomized controlled study. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1775 – 1780.
2. Tereshchenko S.N., Atroshchenko E.S., Uskach T.M. et al. Anemia as complication of chronic heart failure: prevalence, treatment, prognosis. Ter Arkh 2008;80(9):90-5. Russian (Терещенко С.Н., Атрощенко Е.С., Ускач Т.М. и др. Анемия как осложнение хронической сердечной недостаточности: распространенность, прогноз и лечение. Терапевтический архив 2008;9:90-95).
3. Chernov V.M., ed. Anemia is a hidden epidemic. M.: MegaPro; 2004. Russian (Чернов В.М., редактор. Анемия - скрытая эпидемия. М.: МераПро; 2004).
4. Arutjunov G.P. Anemia in patients with chronic heart failure. Serdechnaja Nedostatochnost' 2003; 4 (5):224-228. Russian (Арутюнов Г.П. Анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. Сердечная Недостаточность 2003; 4 (5):224-228).
5. Tereshchenko S.N., Dzhanani N.A., Uskach T.M., Kochetov A.G. Anemia and chronic heart failure. Kardiologija 2004;44(7):73-6. Russian (Терещенко С.Н., Джаинани Н.А., Ускач Т.М., Кочетов А.Г. Анемия и хроническая сердечная недостаточность. Кардиология 2004;44(7):73-6).
6. Shilov A.M., Mel'nik M.V., Sarycheva A.A. Anemia in heart failure. Russkij medicinskij zhurnal 2003; 11(9): 545-548. Russian (Шилов А.М., Мельник М.В., Сарычева А.А. Анемия при сердечной недостаточности. Русский медицинский журнал 2003; 11(9): 545-548).
7. Silverberg D.S., Iaina A., Wexler D. et al. The pathological consequences of anaemia. Clin Lab Haematology 2001; 23(1): 1-6.
8. Steinborn W., Doehner W., Anker S.D. Anemia in chronic heart failure – frequency and prognostic impact. Clin Nephrology 2003; 60 (Suppl 1): 103-107.
9. Singh A.K. et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006; 355: 2085-2098.
10. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 27-33.
11. Guyatt G.H. Measurement of health-related quality of life in heart failure. J Am Coll Cardiol 1993; 22(4 Suppl A): 185A-191A.
12. Devereux R., Reichek N. Echocardiographic assesment of left ventricular mass in man. Circulation 1977; 55: 613-618.
13. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The use subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function, functional cardiac class, and makedly reduces hospitalization. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1737 – 1744.
14. Wisniacki N., Aimson P., Lyle M. Is anemia a cause of heart failure in the elderly? Heart 2001; 85 suppl I: 4.

Поступила 30.03.2011

Принята в печать 15.07.2011