Анемия и хроническая сердечная недостаточность

Т.А. Казанцева*, Раджеш Раджан, М.А. Ефремовцева, Л.Г. Александрия,
Ж.Д. Кобалава, В.С. Моисеев

Российский университет дружбы народов. Москва, Россия

Anaemia and chronic heart failure

T.A. Kazantseva*, Radjesh Radjan, M.A. Efremovtseva, L.G. Alexandriya, Zh.D. Kobalava,
V.S. Moiseev

Russian University of People's Friendship. Moscow, Russia

В настоящее время уделяют большое внимание сочетанию хронической сердечной недостаточности (ХСН) с анемией, которая ухудшает течение СН и неблагоприятно влияет на прогноз. Основным звеном в развитии анемии при ХСН является абсолютная или относительная недостаточность эритропоэтина, обусловленная влиянием провоспалительных цитокинов, а также почечная дисфункция. Работы последних лет показали, что коррекция даже умеренной анемии при ХСН повышает толерантность к физическим нагрузкам, снижает функциональный класс ХСН (NYHA), улучшает качество жизни, структурно-функциональные показатели сердца, уменьшает потребность в диуретиках и числе госпитализаций. Однако отсутствуют данные о влиянии коррекции анемии на долгосрочную выживаемость пациентов, а также уровне гемоглобина, при котором следует начинать коррекцию анемии, и целевых значениях гемоглобина, безопасных для каждого пациента.

Ключевые слова: анемия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, железодефицитная анемия, эритропоэтин.

Currently, one of the important clinical issues is the combination of chronic heart failure (CHF) and anaemia, which aggravates CHF course and prognosis. The main pathogenetic mechanism of anaemia development in CHF is absolute or relative erythropoietin deficit, due to pro-inflammatory cytokine effects, and renal dysfunction. The recent studies have demonstrated that correcting even moderate anaemia in CHF results in increased exercise tolerance, reduced NYHA functional class, improved quality of life, cardiac morphology and function, decreased need for diuretics, and reduced hospitalization incidence. However, there are no available data on anaemia correction effects on long-term survival, as well as on haemoglobin levels needed to start the anaemia treatment, or safe target levels of haemoglobin.

Key words: Anaemia, chronic heart failure, chronic kidney disease, iron deficiency anaemia, erythropoietin.

В последние десятилетия во всем мире отмечен непрерывный рост количества больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Несмотря на оптимальное использование современных терапевтических средств, основанное на принципах доказательной медицины, ХСН остается синдромом, ассоциированным с высокой заболеваемостью и смертностью [1].

Распространенность ХСН в индустриально развитых странах составляет 0,3-2,4 % в общей популяции, в возрасте > 65 лет частота ХСН увеличивается до 3-13 %. В западноевропейских странах и США частота распространения ХСН в популяции составляет 0,1-0,5 %, ежегодно этот показатель удваивается

[2]. По данным исследования ЭПОХА-ХСН (Эпидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной практике) частота ХСН I-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) в России составляет 10,8 % у женщин и 6,4 % у мужчин (в среднем 8,9 %) [3].

Распространенность анемии при ХСН. В последнее время уделяется большое внимание сочетанию ХСН с анемией, которая осложняет течение ХСН и способствует ее прогрессированию. Поэтому своевременное выявление и выработка принципов лечения анемии, являются актуальными проблемами кардиологии.

© Коллектив авторов, 2010
Тел.: 8 926 571 49 73
e-mail: kazanchikmed@mail.ru

[Казанцева Т.А. (*контактное лицо) — аспирант кафедры факультетской терапии, Раджеш Раджан — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, Ефремовцева М.А. — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Александрия Л.Г. — доцент кафедры факультетской терапии, Кобалава Ж.Д. — зав.кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Моисеев В.С. — зав.кафедрой факультетской терапии].

Распространенность анемии изменяется в зависимости от критериев ее диагностики и разнородности обследуемой популяции [4-6]. В связи с различиями в диагностике анемии ее распространенность варьировала от 4 % до 61 % по данным различных исследований [7]. Используя критерии ВОЗ для диагностирования анемии — снижение уровня гемоглобина (Hb) < 13 г/дл у мужчин и < 12 г/дл у женщин [8], была диагностирована анемия у 49 % пациентов с тяжелой ХСН [9]. По данным ANCHOR (Anemia in Chronic Heart Failure Outcomes and Resource Utilization), распространенность анемии при ХСН составляет 42,6 % [10]. В то же время вновь диагностированная анемия имела место у 9,6 % пациентов в исследовании SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) [11], у 16,9 % в Val-HeFT (Vasodilator-Heart Failure) [12] и у 14,2 % в COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) [13]. Аналогичные данные по распространенности анемии получены различными авторами у пациентов с сохраненной и сниженной функцией ЛЖ [14-17]. Эти исследования, позволили определить группу риска по развитию анемии. Анемия чаще встречается у больных женщин, более старшего возраста, с хроническими болезнями почек (ХБП) и сахарным диабетом (СД) [5]. У таких пациентов распространенность анемии может достигать 30-61 %, в то время как у амбулаторных пациентов без сопутствующей патологии распространенность анемии составляет 4-23 % [7].

Пациенты с анемией в отличие от лиц с нормальным уровнем Hb имели более тяжелый ФК ХСН (NYHA), более высокий уровень креатинина (Кр) и низкий индекс массы тела (ИМТ), отличались плохой переносимостью физических нагрузок (ФН), низким качеством жизни (КЖ), большей потребностью в диуретиках (Д), повышенным содержанием провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка (СРБ) [18,19-22].

Влияние анемии на прогноз у пациентов с ХСН

Различные исследования показали, что концентрация Hb и гематокрит (Ht) являются независимыми предикторами выживаемости пациентов с ХСН [5,6,11-12,23].

Согласно последним данным, анемия повышает риск смертности и повторных госпитализаций при острой СН (ОСН) и ХСН с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [4-6], наличие анемии ассоциируется с повышением риска смертности с 20 % до 50 %. Подобная зависимость также обнаружена у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ [10,15-17]. Кривая зависимости смертности от концентрации Hb имеет нечеткую линейную зависимость; риск смерти значительно повышается при более низких значениях Hb [12,13,24]. В исследовании Val-HeFT риски одинаково соотносились в 2 верхних квартилях с Hb 13,7÷14,7 г/дл и > 14,7 г/дл, в то время как повышенный риск смертности имел место в квартилях <12,8 г/дл и 12,8÷13,7 г/дл [12]. Самый низкий риск смертности наблюдался при значениях Hb в диапазоне 13-16 г/дл. Таким образом, сниженный уровень Hb ассоциировался с повышенной смертностью. Уровень Hb <13 г/дл, коррелирует с уменьшением фун-

кциональной способности у больных с ХСН [12].

Возрастающая нагрузка на миокард и нейрогормональные нарушения при хронической анемии [24], могут приводить к ремоделированию сердца, развитию гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) и дилатации камер сердца, что было продемонстрировано в эксперименте на моделях животных с тяжелой анемией [25,26]. В то же время ГЛЖ у пациентов с кардиоренальным анемическим синдромом (КРАС), вероятно, имеет сложный патогенез, в его формировании могут участвовать как анемия, так и артериальная гипертония (АГ) и хроническая почечная недостаточность (ХПН) [27].

Анемия и ХБП являются независимыми предикторами неблагоприятных исходов по данным мультивариантных анализов [5,12,17,21]. По результатам обработки данных Medicare, относительный риск (ОР) смерти у пациентов с анемией и ХСН в сочетании с почечной дисфункцией в течение 2 лет увеличивался в 1,6 раз [28]. Наличие ХБП, независимо от характера поражения почек, свидетельствует о высоком уровне сердечно-сосудистого риска (ССР) [29].

Однако существует мнение, что анемия всего лишь маркер, указывающий на наличие сопутствующих заболеваний, которые и обуславливают высокую летальность пациентов с анемией и ХСН [21]. Таким образом, до конца не ясно, является ли анемия медиатором или только маркером неблагоприятных исходов.

Патофизиология анемии

Как известно, компенсация тканевой гипоксии, обусловленной анемией, осуществляется при помощи гемодинамических и негемодинамических механизмов [30].

Главный гемодинамический фактор компенсации тканевой гипоксии — увеличение сердечного выброса (СВ). Оно обусловлено снижением постнагрузки, увеличением преднагрузки и положительным инотропным и хронотропным эффектами [30].

В долгосрочной перспективе гемодинамические изменения ведут к постепенному развитию гипертрофии миокарда, нарастающей дилатации камер сердца, прежде всего ЛЖ [31], и формированию относительной недостаточности клапанного аппарата. Наличие анемии приводит к стойкой ишемии миокарда. Даже при отсутствии органических ССЗ тяжелая анемия (уровень Hb < 40-50 г/л) ведет к застойной СН [32].

Негемодинамические механизмы включают стимуляцию эритропоэза и увеличение высвобождения кислорода из оксигемоглобина. Возникающая вследствие анемии гипоксия почек повышает продукцию юкстагломерулярными клетками эритропоэтина (ЭПО), что оказывает выраженное стимулирующее влияние на костный мозг [30]; как реакция на гипоксию, происходит прямая стимуляция стволовых клеток крови [33]. Увеличение вследствие анемии концентрации 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах повышает отдачу кислорода тканям (сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина вправо), что частично компенсирует снижение кислородной емкости крови.

ЭПО синтезируется, прежде всего, перитубулярными фибробластами, расположенными в корковом и мозговом веществе почек [34]. Низкое парциальное давление O_2 стимулирует выработку фактора, индуцированного гипоксией-1 в перитубулярных фибробластах, который в свою очередь вызывает транскрипцию гена ЭПО. Почки очень чувствительны к гипоксии, которая приводит к снижению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). При ХСН, почечный кровоток снижен [35] и часто наблюдается почечная дисфункция [5,36], однако структурные изменения почек, которые могли бы привести к снижению продукции ЭПО, развиваются редко. Таким образом, уменьшение почечного кровотока должно привести к стимуляции тубулоинтерстициальных клеток и гиперпродукции ЭПО. Действительно, по данным ряда авторов, уровень ЭПО повышен пропорционально тяжести СН [37,38]. В то же время длительная стимуляция тубулоинтерстициальных клеток может привести к их истощению, что влечет за собой снижение выработки ЭПО. Анемия при ХСН может быть также следствием снижения функции костного мозга, обусловленного его относительной резистентностью к ЭПО (уровень ЭПО может быть нормальным или повышенным) в условиях гипоксии и повышенной экспрессии цитокинов.

Причины анемии при ХСН. В качестве причин развития анемии при ХСН, наряду с нейрогормональными факторами и провоспалительными цитокинами, приводящими к развитию анемии при хронических заболеваниях (АХЗ) в результате дефицита железа, снижения продукции ЭПО и подавления функции костного мозга, предполагают, что определенный вклад в ее развитие вносит дисфункция почек. При исследовании пациентов с анемией, 21 % составляли лица с дефицитом железа, 8 % — с дефицитом других гемопоэтических факторов (включая витамин В12 и фолиевую кислоту), 13 % — с другими уточненными причинами анемии (в т.ч. ХПН), а у 58 % пациентов специфической причины анемии не обнаружено. Состояние последних было обозначено как АХЗ [39].

Надо подчеркнуть, что абсолютный или относительный железodefицит может иметь место у пациентов с ХСН как при наличии ХПН, так и без нее; снижение функции почек, ассоциируемое с развитием дефицита ЭПО, часто обнаруживается при ХБП.

Основные причины развития анемии у больных с ХСН:

—Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС). При ХСН сниженное PO_2 , замедленный почечный кровоток, повышение ангиотензина II (АТ II), и усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах, связанное с активацией РААС, стимулируют продукцию ЭПО. В ответ на периферическую вазодилатацию и снижение АД, развивающиеся вследствие тканевой гипоксии, происходит компенсаторное повышение симпатического тонуса, что еще в большей степени ухудшает почечный кровоток [40]. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

(ИАПФ) и антагонисты рецепторов АТ II (АРА), являющиеся основой лечения ХСН, снижают секрецию ЭПО [12,41] и, в дополнение к этому способны увеличивать уровень естественного ингибитора гемопоэза AsSDKP [42]. В связи с этим при назначении ИАПФ часто требуются более высокие дозы ЭПО.

—Провоспалительные цитокины, в частности фактор некроза опухоли альфа (ФНО α), экспрессия которых повышается при ХСН и ХБП, способны вызвать снижение эритропоэза и резистентность к ЭПО [43]. ФНО α , интерлейкин 6 (ИЛ-6), и некоторые другие провоспалительные цитокины [19,46], СРБ повышаются при ХСН [35] и ингибируют продукцию ЭПО, уровень Hb при этом пропорционально уменьшается [18]. Эти цитокины также ингибируют пролиферацию клеток-предшественников эритроидного ряда [44]. ИЛ-6 стимулирует продукцию острофазового белка гепсидина в печени, который блокирует всасывание железа в тонкой кишке, а также транспорт железа в макрофагах, эритроцитах и т. д. [45]. Была продемонстрирована тесная взаимосвязь ФНО α с уровнем Hb у пациентов с ХСН, подтверждая значимую ассоциацию анемии у лиц с ХСН со степенью иммунного воспаления [44]. Таким образом, измененный воспалительный статус является существенным компонентом при АХЗ [45].

— Дефицит железа [5]

— Гемодилюция служит причиной уменьшения Hb в 50 % случаев у пациентов с выраженным снижением сократительной способности сердца [35]. Истинная анемия диагностирована лишь у половины пациентов, в остальных случаях имела место гемодилюция, доказанная с помощью меченного ^{51}I альбумина. И гемодилюция, и истинная анемия ассоциировались с плохим прогнозом, однако при гемодилюции выживаемость была хуже [47,48].

—Мальабсорбция — нарушение всасывания на фоне хронической гипоксии слизистой оболочки кишечника. Связанные с мальабсорбцией пониженные уровни В12 и фолиевой кислоты отмечаются только у незначительного числа больных ХСН [47,48-49].

—Почечная дисфункция с развитием протеинурии.

—Применение препаратов, которые входят в стандарт лечения больных с ХСН: ИАПФ, АРА и ацетилсалициловой кислоты (АСК).

—Сопутствующая патология: СД. Анализ исследования NHANES III (National Health And Nutrition Examination Survey III) показал, что риск развития анемии у пациентов с СД и ХПН в 2 раза выше по сравнению с пациентами на той же стадии ХПН без СД [51].

Распространенность железodefицита при ХСН по данным различных авторов варьирует от 5 % до 21 %, что связано, вероятно, с использованием различных критериев диагностики анемии и недостаточным обследованием с целью уточнения характера анемии (т.е., определение сатурации трансферрина, растворимых рецепторов трансферрина или ферритина) [9,19,39,49,50]. В сравнительно недавнем исследовании

у 43 % пациентов с железodefицитом (уровнем сывороточного железа < 8 ммоль/л или ферритином < 30 мг/л), анемия была диагностирована только у 6 % пациентов [52]. Напротив, низкое содержание железа в костном мозге было диагностировано у 73 % при нормальных значениях сывороточного железа, ферритина и ЭПО. При этом средний объем эритроцитов находился на нижней границе нормы, т. е. микроцитарная анемия не была диагностирована ни у одного пациента. Возможно, это обусловлено выходом железа из костного мозга в другие депо ретикулоэндотелиальной системы, где оно недоступно для эритропоэза даже при нормальных или повышенных значениях сывороточного железа и ферритина, что характерно для АХЗ [33].

Из 148 пациентов со стабильным течением ХСН, анемия была выявлена у 43 % [19], при этом дефицит железа отмечался только у 5 % пациентов, у 24,5 % имела место анемия вследствие почечной недостаточности, 4,9 % — В12 и фолиеводефицитная анемия, 5,6 % — β-талассемия, у 59,4 % состояние было обозначено как АХЗ, обусловленная активацией провоспалительных цитокинов, сниженной продукцией ЭПО, и/или дефектным использованием железа, несмотря на его достаточное содержание в ретикуло-эндотелиальной системе [33]. Таким образом, АХЗ, возможно, является формой анемии, самой частой при ХСН.

КРАС. Как известно, анемия любой этиологии способна вызвать застойную ХСН и ассоциируется со снижением сократительной способности ЛЖ и функции почек, в то же время сама по себе анемия является частым коморбидным состоянием у пациентов с ХСН и ХПН. Это позволило объединить сочетание анемии, ХСН и ХПН термином КРАС, который привлекает в последние годы большое внимание медицинского сообщества. Опубликованные клинические и экспериментальные данные подтверждают тесную взаимосвязь между анемией, ХПН и застойной СН. При этом каждое из состояний ухудшает течение другого, создавая таким образом “порочный круг” прогрессирования заболевания.

В опубликованном исследовании из 12065 пациентов, госпитализированных в Канаде в период 1993–2001 гг. по поводу декомпенсации ХСН, у 17 % была выявлена анемия; среди пациентов с анемией преобладали больные с ХБП [39]. В другом исследовании, в котором изучались больные, находящиеся на гемодиализе, снижение уровня Hb на 1 г/дл приводило к увеличению риска дилатации ЛЖ на 42 %, развития СН — на 18 % и летального исхода — на 14 % [53]. С помощью мультивариантного анализа было показано, что уменьшение уровня Hb на 1 г/дл у больных после трансплантации почек увеличивает риск возникновения застойной СН на 24 % [54].

Лечение анемии

Учитывая результаты популяционных исследований по распространенности анемии у пациентов с ХСН, ее влияние на течение и прогноз СН, коррекция анемии

позволит улучшить КЖ, уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и летальность в этой популяции. Однако в настоящее время стандарт лечения больных с ХСН не предусматривает терапию анемии, отсутствуют определенные рекомендации по коррекции анемии при СН. И, хотя данные многочисленных исследований подтвердили значительное улучшение КЖ больных с ХСН при назначении им препаратов ЭПО: замедление прогрессирования почечной дисфункции [55], ассоциированной с СН и даже улучшение функции почек и сердечной деятельности — незначительное повышение фракции выброса (ФВ), уменьшение ГЛЖ и частоты приступов стенокардии, вопросы безопасности лечения анемии остаются нерешенными.

В настоящее время доступны несколько методов лечения анемии. Переливание крови, как способ коррекции Hb, представляет исторический интерес и, в основном, используется после острой кровопотери, но оно сопряжено с высоким риском и оказывает временный эффект, вследствие чего не может быть рекомендовано в качестве пролонгированного лечения [56]. Основными классами препаратов, используемых в настоящее время для терапии анемии, являются препараты железа как per os, так и внутривенные (в/в), препараты ЭПО, а также их комбинация.

Роль анемии при ХСН впервые оценили и подтвердили в клинических исследованиях [65], чем ниже уровень Hb, тем выше показатели Кр, и что коррекция анемии эпоэтином альфа и в/в препаратами железа может значительно улучшить ФВ ЛЖ, ФК (NYHA), функциональную способность организма и состояние почек, снизить потребность в Д и числе повторных госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН. Таким образом, несмотря на то, что исследования проводились на небольшом количестве пациентов, все же они представляют интерес относительно лечения больных с ХСН и анемией.

При исследовании 26 пациентов с ХСН и анемией и уровнем ЭПО <100/iU/ml пациенты были рандомизированы 2:1 на 2 группы (гр.): первая гр. получала эпоэтин альфа в сочетании с пероральными препаратами железа или фолиевой кислотой, вторая гр. — плацебо. Период наблюдения — 3 мес., по окончании лечения в первой гр. было отмечено увеличение уровня Hb, дистанции 6 мин теста с ходьбой (Т6мх) и КЖ пациентов, оцененное по Миннесотскому опроснику (MLHFQ); в гр. плацебо изменения этих показателей отсутствовали [64]. По данным исследования RENAISSANCE (Randomized Etanercept North American Strategy to Study Antagonism of Cytokines) увеличение концентрации Hb в течение 24 нед. на 1 г/дл приводило к регрессу ГЛЖ на 4,1 г/м² [20]. Однако лечение анемии препаратами ЭПО у пациентов с ХПН не влияет на ГЛЖ [27]. Таким образом, было отмечено улучшение клинико-функциональных показателей, КЖ пациентов на фоне терапии препаратами ЭПО и железа, однако отсутствуют данные о влиянии коррекции анемии на долгосрочную выживаемость.

В недавнем исследовании [65] изучили эффекты терапии эпоэтином бета и пероральными препаратами железа на ремоделирование и функциональное состояние ЛЖ, систолическое давление легочной артерии (ЛА) и уровень натрийуретического пептида (BNP) у 51 пациента с КРАС [58]. Пациенты были рандомизированы на гр., вошедшим в одну из которых подкожно (п/к) вводили эпоэтин бета (n=26), членам второй гр. — физиологический раствор (n=25) в течение 1 года. Спустя 12 мес. было отмечено увеличение Hb; ФВ, уменьшение индекса массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) в гр., получавшей эпоэтин бета в сравнении с гр. контроля.

В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании (плацебо n=22 или дарбэпоэтин альфа n=19), которое длилось 26 нед. [59], несмотря на значительное повышение Hb в группе дарбэпоэтина, достоверных различий по пиковому V02, КЖ (MLHFQ), уровню BNP и СКФ получено не было. Другое многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование [67] 165 пациентов с ХСН (плацебо n=55, дарбэпоэтин альфа в корригируемой каждые 2 нед. дозе в течение 26 нед. n=56 или в фиксированной дозе n=54) показало, что в гр. активной терапии вырос уровень Hb, но изменений по ФК NYHA, ФВ ЛЖ, КЖ (MLHFQ), Т6мх не было [60]. Были отмечены 6 смертельных исходов в гр. дарбэпоэтина, и ни одного в гр. плацебо. STAMINA-HeFT (Study of Anemia in Heart Failure Trial) является одним из крупных исследований эффективности применения дарбэпоэтина у пациентов с ХСН [61]. 319 участников были разделены на гр., получающие дарбэпоэтин альфа (n=162) и плацебо (n=157). Дарбэпоэтин альфа вводился п/к каждые 2 нед. в течение года. К 53-й нед. средняя концентрация Hb в гр. дарбэпоэтина составила 13,6 г/дл (13,1;14,4), изменение от исходного уровня — на 2,1 г/дл (1,3;2,8) vs 0,5 г/дл (-0,3;1,2) в контрольной гр. (p<0,001). Целевых значений Hb в гр. активной терапии достигли 137 (85 %) пациентов, в контроле — только 30 (19 %).

При анализе базы данных увеличение продолжительности ФН на тредмиле к 27-й нед. в гр. оказалось сопоставимым: 57,3 с в гр. дарбэпоэтина vs 46,5 с в контрольной гр. (p=0,459). Изменение ФК (NYHA) между гр. также не различалось: -0,13 vs -0,19 соответственно (p=0,34), не было отличий и по показателям КЖ согласно опросникам.

Во время испытания умерли 11 больных (7 %) в гр. дарбэпоэтина и 18 (11 %) в гр. плацебо. Терапия дарбэпоэтином сопровождалась недостоверной тенденцией к снижению риска смерти и госпитализации на 32 % — ОР=0,68; 95 % доверительный интервал (ДИ) — 0,43-1,08 (p=0,10). После окончания испытания в гр. терапии и контроля умерли еще 9 и 7 пациентов, соответственно, что увеличило общую смертность до 12 % и 16 % соответственно, но не привело к статистической достоверности различий (ОР — 0,68; 95 % ДИ — 0,38—1,24).

Частота побочных реакций в гр. не различалась. Таким образом, в исследовании STAMINA-HeFT лечение анемии с помощью дарбэпоэтина у пациентов с симптомной систолической ХСН хорошо переносилась, приводя к постепенному увеличению концентрации Hb и поддержанию его на целевом уровне. Тем не менее, терапия дарбэпоэтином не привела к достоверному клиническому эффекту в виде улучшения первичной конечной точки — увеличению толерантности к ФН (ТФН) и вторичных точек — улучшению ФК (NYHA) и КЖ [5,6,63].

В многочисленных публикациях описываются преимущества коррекции анемии ЭПО у больных с ХПН. Существуют данные о положительном действии такой терапии на сердечную деятельность. В неконтролируемых и контролируемых клинических исследованиях п/к применение ЭПО у больных с анемией значительно улучшало функцию почек и сердечную деятельность [62].

По результатам недавно опубликованного исследования TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy), терапия дарбэпоэтином альфа (n=2012) пациентов с СД 2 типа (СД-2) и ХБП в сравнении с плацебо (n=2026), привела к улучшению КЖ пациентов, однако в гр. дарбэпоэтина была достоверно выше частота инсультов (МИ) — 101 фатальный и нефатальный инсульт в гр. дарбэпоэтина vs 53 в гр. плацебо (p<0,001) и отмечено прогрессирование онкологических заболеваний у пациентов, ранее в анамнезе имеющих онкопатологию (p=0,08). Во время испытания от ССО умерли 632 пациента в гр. дарбэпоэтина альфа и 602 пациента в гр. плацебо — ОР - 1,05; 95 % ДИ 0,94-1,17 (p=0,41); от прогрессирования ХПН умерли 652 больных в гр. дарбэпоэтина альфа и 618 в гр. плацебо — ОР - 1,06; 95 % ДИ 0,95-1,19 (p=0,29). Таким образом, достоверные различия в смертности отсутствовали [64].

Согласно рекомендациям KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) целевыми значениями Hb у пациентов с ХПН, при которых снижается потребность в гемотранфузиях и улучшается КЖ, являются 11-13 г/дл [65]. В исследованиях CREATE (Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment With Epoetin Beta) [66] и CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) [67] изучалась сердечно-сосудистая безопасность высокого Hb при лечении ЭПО пациентов с ХПН. В исследовании CREATE пациенты были рандомизированы в 2 гр., в первой гр. уровень Hb должен был достичь 13-15 г/дл, во второй гр. целью лечения эпоэтином бета было поддержание уровня Hb 10,5-11,5 г/дл. Была отмечена тенденция повышения смертности до 34 % (p=0,14) при больших значениях Hb. Исследование CHORE с участием 1432 пациентов (Hb 10,1±0,0 г/дл), получавших эпоэтин альфа, показало статистически значимое (p=0,03) увеличение частоты достижения комбинированной конечной точки: смерть больного, МИ, ИМ и госпитализация

по поводу декомпенсации ХСН) у пациентов гр. с целевым уровнем Hb 13,5 г/дл по сравнению с гр. с Hb 11,3 г/дл. Исследование было преждевременно прекращено по соображениям безопасности. Таким образом, в настоящее время окончательно не определены целевые значения Hb, к которым надо стремиться у больных с ХСН. В настоящее время проводится двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование RED-HF (**R**eduction of **E**vents with **D**arbepoetin alfa in **H**eart **F**ailure) по изучению заболеваемости и смертности у пациентов с ХСН, получающих терапию дарбэпоэтином альфа, которое, возможно, ответит на поставленные вопросы.

Лечение анемии только препаратами железа

Как было сказано ранее, относительный или абсолютный железодефицит часто определяют у пациентов с ХСН и анемией. Железо играет важную роль не только в гемопоезе, но и входит в состав многих ферментных систем, принимает участие в цикле Кребса [68]. Хронический железодефицит может не только уменьшить функциональную способность кардиомиоцита, но и вызвать его структурные повреждения [69], что позволяет обсуждать рациональность терапии препаратами железа в случаях наличия анемии и без нее. Эта гипотеза изучалась в 3 исследованиях у пациентов с железодефицитом, определенном по уровню ферритина и сатурации трансферрина. В неконтролируемом, открытом исследовании среди 16 пациентов (Hb $\leq$ 12 г/дл) с ХСН железодефицит был диагностирован у 44 %, этим больным проводилась терапия сахаратом железа в течение 12-17 сут., наблюдение продолжалось 92 ± 6 сут. [44]. В результате лечения уровень Hb увеличился с 11,22 г/дл до 12,6 г/дл ($p=0,0007$), снизился ФК (NYHA), увеличилась дистанция Т6мх и КЖ (MLHFQ). В другом рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании 40 пациентов с ХСН [70], в гр. активной терапии ($n=20$) пациенты в течение 5 нед. получали сахарат железа в дозе 200 мг/сут. Через 6 мес. было отмечено увеличение уровня Hb в среднем на 1,4 г/дл ($p<0,01$), снижение Кр и улучшение в гр. железа в сравнении с плацебо КЖ (MLHFQ), снижение СРБ и NT-проBNP, увеличение ФВ и Т6мх. В открытом, рандомизированном исследовании FERRIC-HF (**F**erric **I**ron sucrose in **H**eart **F**ailure) [71] участвовали пациенты с анемией ($n=18$), Hb $< 12,5$ г/дл и с железодефицитом, без анемии ($n=17$), $12,5 < \text{Hb} < 14,5$ г/дл и пиком $\text{VO}_2 \leq 18$ мл/мин. Лечение сахаратом железа длилось 3 мес., на фоне чего было отмечено увеличение уровня ферритина и пика VO_2 в гр. пациентов с анемией, снижение ФК (NYHA), но в отличие от предыдущих 2 работ, Hb не повышался. Полученные данные требуют подтверждения в крупных, рандомизированных исследованиях. Одно из них IRON-HF (**I**ron **S**upplementation in **H**eart **F**ailure **P**atients **W**ith **A**nemia) проводится в настоящее время [72]. В декабре 2009г были опубликованы результаты рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования FAIR-HF (**F**erinject **A**ssessment in patients with **I**ron deficiency and chronic **H**eart **F**ailure), в котом

принимали участие 459 пациентов с ХСН II-IV ФК (NYHA). Из них 304 получали в/в карбоксимальтозу железа в дозе 200 мг/сут. На фоне терапии улучшилось КЖ, увеличилась дистанция Т6мх, однако достоверные различия по выживаемости и смертности отсутствовали.

Большинство больных хорошо переносят лечение солями железа per os, тем не менее, побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта встречаются относительно часто. Напротив, комплексы железа для парентерального приема, особенно относящиеся к сильным и стабильным комплексам в зависимости от кинетики распада, такие как декстрин, сахарат и карбоксимальтоза железа, обладают лучшей переносимостью. Эти препараты эффективны, быстро и практически полностью включаются в синтез Hb, обладают превосходным профилем безопасности [73].

Среди пациентов с анемией и ХСН распространенность железодефицитной анемии составляет 5-73 % по данным различных авторов [5,19,39]. Кроме того, функциональный дефицит железа может развиваться и в условиях интенсивного эритропоеза во время терапии эритропоэтин-стимулирующими препаратами [74,75]. Таким образом, учитывая распространенность анемии, хорошую переносимость препаратов железа и благоприятный профиль безопасности, ферротерапия может оказаться альтернативным методом лечения на начальных этапах коррекции анемии у пациентов с ХСН и железодефицитом.

Заключение

Анемия является частым сопутствующим состоянием у пациентов с ХСН и ассоциируется с худшими долгосрочными прогнозами. Хотя причина анемии при ХСН до конца не ясна, несомненную роль в ее развитии играет почечная дисфункция, нейрогормональные сдвиги и экспрессия воспалительных цитокинов.

В нескольких больших исследованиях при лечении анемии рекомбинантным ЭПО в сочетании с в/в введением препарата железа у пациентов с ХСН были получены благоприятные результаты. Однако уровень Hb, при котором должна быть начата коррекция анемии и целевые значения, безопасные для больных с ХСН, нуждаются в исследовании. Актуальность проблемы безопасности обусловлена ростом количества больных с ХСН, высокой частотой ассоциированной с этой патологией дисфункцией почек и данных о повышенном риске ССО при лечении анемии препаратами ЭПО у этой гр. пациентов, а также прогрессирования онкопроцесса у пациентов, находящихся на химиотерапии. Согласно Европейским рекомендациям по лечению анемии при ХСН, необходимость коррекции ее при ХСН в настоящее время установлена, среди потенциально возможных методов рассматривается терапия препаратами ЭПО в сочетании с препаратами железа [76].

Литература

1. McMurray JJ, Stewart J. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83: 596-602.
2. Rickenbacher P. Herzinsuffizienz: Epidemiologie, Pathophysiologie. *Swiss Med Forum* 2001; 1/2: 4-9.
3. Арутюнов Г. П., Кафарская Л. И., Савелов Н. А и др. Хроническая сердечная недостаточность: структурные и микробиологические изменения в толстой кишке. *Тер архив* 2007; 2: 31-7.
4. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail* 2004; 10: S1-4.
5. Anand IS. Pathogenesis of anemia in cardiorenal disease. *Rev Cardiovasc Med* 2005; 6(Suppl 3): S13-21.
6. Tang Y-D, Katz SD. The prevalence of anemia in chronic heart failure and its impact on clinical outcomes. *Heart Fail Rev* 2008; 13: 387-92.
7. Tang Y-D, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation* 2006; 113: 2454-61.
8. Dallman PR. *Iron Nutrition in Health and Disease*. Eastleigh, UK: John Libbey & Co., 1996.
9. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, et al. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 92: 625-8.
10. Go AS, Yang J, Ackerson LM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure. *Circulation* 2006; 113: 2713-23.
11. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *JACC* 2005; 45: 391-9.
12. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation* 2005; 112: 1121-7.
13. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J* 2006; 27: 1440-6.
14. Nair D, Shlipak MG, Angeja B, et al. Association of anemia with diastolic dysfunction among patients with coronary artery disease in the Heart and Soul Study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 332-6.
15. Felker GM, Shaw LK, Stough WG, O'Connor CM. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am Heart J* 2006; 151: 457-62.
16. Berry C, Norrie J, Hogg K, et al. The prevalence, nature, and importance of hematologic abnormalities in heart failure. *Am Heart J* 2006; 151: 1313-21.
17. 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: 986-94.
18. Anand IS, Rector T, Deswal A, et al. Relationship between proinflammatory cytokines and anemia in heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27 (Suppl 1): 485.
19. 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: 2232-7.
20. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004; 110: 149-54.
21. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *JACC* 2001; 38: 955-62.
22. 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. *JACC* 2002; 39: 1780-6.
23. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation* 2008; 117: 526-35.
24. Sharma R, Francis DP, Pitt B, et al. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1021-8.
25. Datta BN, Silver MD. Cardiomegaly in chronic anemia in rats and man experimental study including ultrastructural, histometric, and stereologic observations. *Lab Invest* 1975; 32: 503-14.
26. Olivetti G, Quaini F, Lagrasta C et al. Myocyte cellular hypertrophy and hyperplasia contribute to ventricular wall remodeling in anemia-induced cardiac hypertrophy in rats. *Am J Pathol* 1992; 141: 227-39.
27. Levin A. The treatment of anemia in chronic kidney disease understandings in 2006. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16: 267-71.
28. Collins AJ. The hemoglobin link to adverse outcomes. *Adv Stud Med* 2003; 3: S194-7.
29. National Kidney Foundation. *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification*. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl.1): S17-31.
30. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, et al. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol. Dial Transplant* 2000; 15(Suppl. 3): 14-8.
31. Физиология человека. Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. В 3 томах. М.: Мир 1996; 2: 313 с.
32. Takenaga K, Fukuma N, Seino Y, Takano T. A 69-year-old woman with congestive heart failure caused by myocardial ischemia and severe anemia. *J Cardiology* 2000; 36(3): 197-9.
33. Davie NJ, Crossno JT, Frid MG, et al. Hypoxia-induced pulmonary artery adventitial remodeling and neovascularization: potential contribution of circulating progenitor cells (R1). *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiology* 2003; [E pub a head of print].
34. Bauer C, Kurtz A. Oxygen sensing in the kidney and its relation to erythropoietin production. *Annu Rev Physiol* 1989; 51: 845-56.
35. Anand IS, Ferrari R, Kalra GS, et al. Edema of cardiac origin. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure. *Circulation* 1989; 80: 299-305.
36. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, et al. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1928-36.
37. Volpe M, Tritto C, Testa U et al. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic, and hormonal profiles. *Am J Cardiol* 1994; 74: 468-73.
38. van der Meer P, Voors AA, Lipsic E, et al. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. *JACC* 2004; 44: 63-7.
39. 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: 223-5.

40. Mrug M, Stopka T, Julian BA, et al. Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *J Clin Invest* 1997; 100: 2310-4.
41. Albitar S, Genin R, Fen-Chong M, et al. High dose enalapril impairs the response to erythropoietin treatment in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1206-10.
42. van der Meer P, Lipsic E, Westenbrink BD, et al. Levels of hematopoiesis inhibitor N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline partially explain the occurrence of anemia in heart failure. *Circulation* 2005; 112: 1743-7.
43. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208-25.
44. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, et al. Intravenous iron alone the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *JACC* 2006; 48: 1225-7.
45. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-23.
46. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001; 103: 2055-9.
47. Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA, et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J* 2007; 28: 166-71.
48. Androne AS, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; 107: 226-9.
49. Witte KK, Desilva R, Chattopadhyay S, et al. Are hematinic deficiencies the cause of anemia in chronic heart failure? *Am Heart J* 2004; 147: 924-30.
50. Cromie N, Lee C, Struthers AD. Anaemia in chronic heart failure: what is its frequency in the UK and its underlying causes? *Heart* 2002; 87: 377-8.
51. Astor BC, Muntner P, Levin A, et al. Association of kidney function with anemia. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1401-8.
52. de Silva R, Rigby AS, Witte KK, et al. Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98: 391-8.
53. Foley RN, Parfrey PS, Harnelt JD, et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 53-61.
54. Rigatto C, Parfrey P, Foley R, et al. Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1084-90.
55. Anand IS. Anemia and Chronic Heart Failure. Implications and Treatment Options. *JACC* 2008; 52(7): 501-11.
56. Demetri GD. Anemia and its functional consequences in cancer patients: current challenges in management and prospects for improving therapy. *Br J Cancer* 2001; 84(Suppl 1): 31-7.
57. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 294-9.
58. Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F, et al. Effects of beta-erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am Heart J* 2007; 154: 645e9-15.
59. Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, et al. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JACC* 2007; 49: 753-62.
60. van Veldhuisen DJ, Dickstein K, Cohen-Solal A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. *Eur Heart J* 2007; 28: 2208-16.
61. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation* 2008; 117: 526-35.
62. Silverberg DS. Outcomes of anaemia management in renal insufficiency and cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl 2): ii7-12.
63. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *JACC* 2000; 35: 1737-44.
64. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chao-Yin Chen, et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019-32.
65. Fishbane S, Ragolia L, Palaia T, et al. Cytoprotection by darbepoetin/epoetin alfa in pig tubular and mouse mesangial cells. *Kidney Int* 2004; 65: 452-8.
66. Druke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-84.
67. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-98.
68. Dunn LL, Rahmanto YS, Richardson DR. Iron uptake and metabolism in the new millennium. *Trends Cell Biol* 2007; 17: 93-100.
69. Dong F, Zhang X, Culver B, et al. Renal Dietary iron deficiency induces ventricular dilation, mitochondria ultrastructural aberrations and cytochrome c release: involvement nitric oxide synthase and protein tyrosine nitration. *Clin Sci (Lon)* 2005; 109: 277-86.
70. 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. *JACC* 2007; 50: 1657-65.
71. 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. JACC* 2008; 51: 103-12.
72. Beck-da-Silva L, Luis Eduardo Rohde L, Pereira-Barretto AC, et al. Rationale and Design of the IRON-HF Study: A Randomized Trial to Assess the Effects of Iron Supplementation in Heart Failure Patients With Anemia. *J Card Fail* 2007; 13.
73. Charytan C, Schwenk MH, Al-Saloum MM, Spinowitz BS. Safety of iron sucrose in hemodialysis patients intolerant to other parenteral iron product. *Nephron Clin Pract* 2004; 96(2): 63-6.
74. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1230-6.
75. Cavill I. Intravenous iron as adjuvant therapy: a two-edged sword? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl 8): viii24-8.
76. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-442.

Поступила 16/04-2010