

М.А. ЕФРЕМОВЦЕВА,
Т.А. КАЗАНЦЕВА,
Л.Г. АЛЕКСАНДРИЯ,
Т.Б. ДМИТРОВА,
В.С. МОИСЕЕВ,
Ж.Д. КОБАЛАВА
РУДН, Москва

Коррекция анемии препаратами железа у пациентов с кардиоренальным анемическим синдромом

Хроническая болезнь почек (ХБП) и анемия являются независимыми факторами неблагоприятного прогноза при хронической сердечной недостаточности (ХСН).

В исследовании OPTIME при снижении уровня гемоглобина (Hb) ниже 12 г/дл увеличивался риск смерти и повторной госпитализации на 13% (1). Ретроспективный анализ исследования SOLVD, в котором принимали участие 6563 больных, показал увеличение смертности на 2,7% при снижении гематокрита на 1% (2). Во многих крупных рандомизированных исследованиях показано взаимное негативное влияние ХБП, анемии и ХСН (3-7), что позволило объединить это сочетание термином кардиоренальный анемический синдром (КРАС). Под этим термином авторы подразумевают различные патологические состояния, в зависимости от этого варьирует частота КРАС. Так, при обследовании пациентов с различными функциональными классами ХСН Шутов А.М. и соавт. (2006) выявили КРАС в 18,8% случаев.

Считается, что нарушение функции почек обусловлено, главным образом, снижением сердечного выброса и хронической гипоперфузией почек. Доказано, что снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов ХСН является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности, даже более сильным, чем ФК ХСН и ФВ ЛЖ (8, 9). Согласно данным, представленным Philipp S. et al., среди 2941 пациента с ХСН уровень Hb менее 110 г/л (8,1%) ассоциировался со СКФ менее 25 мл/

мин и более высоким функциональным классом ХСН (10). Как показало исследование RENAAL, у пациентов с диабетической нефропатией и неблагоприятными клиническими исходами (ранняя терминальная ХПН, смерть) исходная концентрация гемоглобина была ниже (11). По данным последних исследований коррекция анемии способствует замедлению прогрессирования почечной дисфункции.

В качестве причин анемии при ХСН обсуждаются главным образом снижение продукции эритропоэтина (ЭПО) или относительная эритропоэтинорезистентность, а также дефицит железа, гемодилюция, недостаточное питание, воспаление с высоким уровнем цитокинов, нарушение функции костного мозга, лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и ацетилсалициловой кислотой (12, 13).

Анемия рассматривается как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений, а также способствует прогрессированию хронической болезни почек. Это обусловлено гипоксическим повреждением тубулоинтерстиция почек со снижением СКФ и секреции ЭПО. Кроме того, вследствие активации симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, анемия может усугублять внутригломерулярную гипертензию и протеинурию, задержку жидкости и увеличение венозного возврата на фоне повышенной ретенции натрия (14).

Согласно Европейским рекомендациям по лечению анемии при нефропатиях, всем пациентам с уровнем Hb менее 110 г/л, при исключении других причин анемии, показана тера-

пия препаратами железа в сочетании с препаратами ЭПО, что позволяет снизить дозу последних и, соответственно, затраты на лечение (15).

Так, Шило и соавт. (2005) показали, что применение Венофера (железо-гидроксид сахарозный комплекс) позволяет достичь целевых значений уровня гемоглобина, обеспечивает поддержание показателей обмена железа на оптимальном уровне и приводит к уменьшению необходимой дозы дорогостоящих препаратов ЭПО у пациентов с ХБП примерно на 30% (16).

В настоящее время нет четких рекомендаций (европейских, американских, российских) по лечению анемии при ХСН. Многочисленные исследования последних лет показали, что коррекция даже умеренной анемии с помощью препаратов ЭПО и железа у пациентов с ХСН может привести к улучшению качества жизни, переносимости физических нагрузок и сократительной способности сердца. Однако вопрос о возможности коррекции анемии у пациентов ХСН препаратами ЭПО остается открытым в связи с имеющимися данными об увеличении сердечно-сосудистого риска на фоне терапии этими препаратами. В исследовании CHOIR и TREAT достижение целевого уровня гемоглобина при лечении ЭПО у пациентов с ХБП сопровождалось повышением риска смерти, частоты развития острого инфаркта миокарда, инсульта и повторных госпитализаций в связи декомпенсацией ХСН (17, 18). Возможно, это связано с влиянием препаратов ЭПО на процессы тромбообразования. Проводимое в настоящее время исследование Red-HF должно окончательно ответить на

вопрос о возможности применения ЭПО у больных ХСН.

В то же время применение препаратов железа для коррекции анемии при ХСН представляется нам оправданным, учитывая высокую распространенность железодефицитных состояний в этой популяции, положительное влияние на качество жизни и переносимость физических нагрузок, а также отсутствие данных об увеличении смертности и частоты сердечно-сосудистых осложнений как по нашим данным, так и по данным литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследован 421 пациент с ХСН с систолической дисфункцией II-IV ФК, средний возраст которых составил $60,0 \pm 9,7$ года, в стадии компенсации. Женщин было 142 (43,7%), мужчин – 279 (66,3%). Средняя длительность течения ХСН составила 3,0 (0,1; 2,0) года. Наиболее частыми причинами ХСН были перенесенный инфаркт (75,1%) и артериальная гипертензия (АГ) (89,1%) (таблица 1).

У половины больных имелась ХБП (50,6%). Более 26% страдали СД 2 типа, нарушение ритма сердца по типу фибрилляции предсердий имели 33,3% пациентов. Чаще всего встречался III ФК ХСН (48,5%), реже II ФК – 25,4% и IV ФК – 26,1% больных. Все пациенты получали стандартную терапию ХСН: ИАПФ 370 (87,9%)/АРА II 18 (4,3%) пациентов соответственно, β -блокаторы – 363 (86,2%)/ α -, β -блокаторы – 58 (13,8%), тиазидовые диуретики – 212 (50,4%), антагонисты альдостерона – 226 (53,7%).

Из основной группы был выделен 31 пациент с кардиоренальным анемическим синдромом, которым проводилась терапия Венофером (сахарат железа) в сравнении с плацебо в течение 24 недель (фаза коррекции и фаза стабилизации).

Критерии включения в группу: ФВ ЛЖ < 40%, стандартная терапия ХСН в течение 3 предшествующих месяцев, наличие железодефицита (уровень ферритина ниже 100 мкг/л или ниже 300 мкг/л, когда уровень насыщенности трансферрина железом ниже 20%), уровень гемоглобина < 135 г/л, креатинина \leq 300 мкмоль/л. Исключались из исследования пациенты с врожденными пороками сердца, онкопатологией, постгеморрагической

анемией, хроническими заболеваниями печени, гемохроматозами, находящиеся на гемодиализе, получающие препараты ЭПО и железа в течение 3 месяцев до рандомизации. До начала терапии препаратами железа и после лечения выполнялся 6-минутный тест с ходьбой, заполнялись опросники качества жизни.

Результаты обработаны статистически с использованием критерия t Стьюдента, проводился однофакторный корреляционный анализ. Использовали компьютерную программу Statistica for Windows 6,0. Показатели представлены как $M \pm SE$. Различия достоверны при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Анемия выявлена у 122 (28,5%) пациентов, что согласуется с литературными данными. У 20,7% (87) пациентов с сердечной недостаточностью диагностирован КРАС.

У 63 пациентов был изучен обмен железа. Железодефицитная анемия диагностирована у 29 пациентов (46,1%), среди них смешанный дефицит железа и витамина B_{12} имели 2 (3,2%) пациента, 5 (6,3%) дефицит железа и фолиевой кислоты. Изолированная фолиеводефицитная анемия диагностирована у 6 (9,5%) больных, B_{12} -дефицитная анемия у 5 (7,9%) больных. У 23 (36,5%) больных в отсутствие дефицитных состояний диагностирована АХЗ.

Средний уровень СКФ по формуле MDRD в группе больных с ХСН составил 64,4 (52,7; 74) мл/мин/1,73 м². Кардиоренальный синдром (сочетание ХСН с ХБП) наблюдался у 50,6% больных, при этом его частота существенно различалась в группах пациентов с анемией и нормальным Hb (72,1% и 44,1% соответственно), что говорит о вкладе ХБП в развитие анемии у больных с ХСН. В группе анемии был достоверно выше уровень протеинурии 0,3 (0,0; 0,2) г/л против 0,07 (0,0; 0,0) г/л.

Все больные с анемией, были разделены на 2 группы по уровню СКФ: I – СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², II – СКФ > 60 мл/мин/1,73 м². В группе пациентов со СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² преобладали больные более старшего возраста с АГ и СД (таблица 2).

В группе с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² значения Hb ($p < 0,001$), гематокрита ($p < 0,001$) и эритроцитов ($p < 0,001$) были достоверно ниже.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных

Показатели	Значения, n = 421
Пол муж, n (%)	279 (66,3)
Возраст, лет	$60,0 \pm 9,7$
ИМТ, кг/м ²	$28,1 \pm 6,1$
Курение, n (%)	120 (28,5)
ИМ, n (%)	316 (75,1)
АГ, n (%)	375 (89,1)
Пороки, n (%)	11 (2,6)
ФП, n (%)	140 (33,3)
СД, n (%)	112 (26,6)
ХБП, n (%)	213 (50,6)
ФК ХСН по NYHA	
II, n (%)	107 (25,4)
III, n (%)	204 (48,5)
IV, n (%)	110 (26,1)
ФВ ЛЖ, %	33,4 (14)
Длительность ХСН, лет	3,0 (0,1; 2,0)
САД, мм рт. ст.	$129,4 \pm 14,6$
ДАД, мм рт. ст.	$78,2 \pm 8,6$
Hb, г/л	$135,0 \pm 20,4$
Ht, %	$40,8 \pm 5,8$
RBC $\times 10^{12}/л$	$4,6 \pm 0,6$
Креатинин, мкмоль/л	106,3 (85; 116)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	64,4 (52,7; 74)
Мочевина, ммоль/л	8,4 (6; 10)
МК, мкмоль/л	436,1 (350; 517)

Средние значения мочевины и мочевой кислоты были достоверно выше у больных с более выраженным снижением СКФ ($p < 0,001$). Анализ не выявил различий по уровню электролитов, холестерина крови.

При анализе показателей воспалительного профиля в группе СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² отмечались более высокие показатели С-РБ ($p = 0,01$).

При сравнении групп больных с кардиоренальным синдромом (КРС), выделенных в зависимости от наличия анемии, также было отмечено повышение С-РБ в 2 раза в группе пациентов с анемией. Полученные данные могут свидетельствовать о важной роли воспаления в развитии КРС, однако роль маркеров хронического системного воспаления как факторов риска развития анемии при этом синдроме требует дальнейшего изучения (таблица 3).

У 20 пациентов, получавших препарат железа Венофер в/в в течение 24 недель, достоверно увеличились значения Hb на 14% ($p < 0,001$), гематокрита на 4% ($p < 0,001$), сывороточного железа на 7% ($p < 0,001$), сатурации железа на 69% ($p < 0,001$), сатурации железа ($p = 0,002$), ферритина ($p < 0,001$), снизился уровень трансферрина ($p < 0,001$). На фоне терапии в/в пре-

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных с ХСН и анемией в зависимости от уровня СКФ (n = 421)

Показатель	СКФ < 60, n = 183	СКФ > 60, n = 228	p
Нб, г/л	130,2 (114; 145)	139,2 (126; 152)	0,00
Ht, %	39,0 (34,3; 43,2)	42,0 (38,6; 45)	0,00
RBC × 10 ¹² /л	4,5 ± 0,6	4,6 ± 0,5	0,00
Мочевина, ммоль/л	10,3 (7,2; 12,4)	7,0 (5,5; 7,9)	0,00
Мочевая кислота, мкмоль/л	503,8 (402; 595)	395,9 (321; 467)	0,00
Na, ммоль/л	141,5 (139; 144)	146,8 (138; 143)	NS
ХС, ммоль/л	5,1 (4,1; 6,0)	5,0 (4,2; 6,0)	NS
С-РБ, мг/дл	11,1 (1,5; 11,7)	4,6 (0,9; 3,0)	0,01

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов с ХПН (СКФ < 60 мл/мин) и ХСН с и без анемии (n = 421)

Показатели	Без анемии, n = 299 (71,2%)	С анемией, n = 122 (28,8%)	p
Нб, г/л	144,1 ± 15,7	112,2 ± 10,8	0,00
Ht, %	43,3 ± 4,3	34,6 ± 3,8	0,00
RBC × 10 ¹² /л	4,8 ± 0,5	4,1 ± 0,5	0,00
MCV, фл	88,3 ± 5,4	86,2 ± 7,6	0,02
MCH, пг	30,2 ± 2,0	27,9 ± 3,9	0,01
Креатинин, мкмоль/л	103,1 (85; 114,5)	124,8 (91,0; 140,0)	0,00
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	66,1 (54,2; 75,2)	56,6 (4,3; 65)	0,00
Мочевина, ммоль/л	7,7 (5,7; 9,0)	10,2 (6,7; 12,5)	0,00
МК, мкмоль/л	432,0 (330; 520)	468,0 (368,0; 562,0)	0,05
Na, ммоль/л	145,8 ± 5,5	141,1 ± 4,3	NS
ХС, ммоль/л	5,3 (4,3; 5,9)	4,4 (3,4; 5,3)	0,00
С-РБ, мг/дл	4,5 (0,8; 3,0)	10,4 (2,0; 12,0,0)	0,00
Белок мочи, г/л	0,07 (0,0; 0,0)	0,3 (0,0; 0,2)	0,00

Таблица 4. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии внутривенными препаратами железа (n = 20)

Показатели	До лечения	24 недели	p
Нб, г/л	118 (113; 133,5)	135 (128; 142)	< 0,001
Ht, %	37 (34; 39,8)	41 (40; 42)	< 0,001
RBC × 10 ¹² /л	4,4 (4,1; 4,6)	4,7 (4,4; 4,8)	< 0,001
Fe, мкмоль/л	9,7 (6,1; 10,2)	16,2 (13,6; 17,3)	< 0,001
Трансферрин, г/л	2,9 (2,6; 3,2)	2,2 (2; 2,3)	< 0,001
Ферритин, мкг/л	44,8 (17,7; 57,4)	253,1 (182; 307)	< 0,001
TSAT, %	15,1 (7,8; 20,6)	29,4 (24,5; 29,7)	< 0,002

паратами железа достоверно увеличилась дистанция по результатам 6МТХ в сравнении с результатами те-

ста, проведенного до начала терапии (279,1 (238; 340) м и 211,9 (180; 266) м соответственно), снизился ФК ХСН по

НУНА и уровень С-РБ с 11,4 (3,4; 18) мг/дл до 5,8 (2,9; 8,6) мг/дл, улучшилось качество жизни (таблица 4).


При этом в группе пролеченных больных за время наблюдения не было отмечено нежелательных явлений, связанных с введением препарата, повторных госпитализаций, декомпенсации ХСН и тромбоэмболических осложнений.

ВЫВОДЫ

1. В обследованной группе больных с ХСН и систолической дисфункцией (II-IV ФК по НУНА) было характерно сочетание кардиальной патологии с дисфункцией почек (50,6%) и с абсолютным железодефицитом (46,1%), а анемия была обусловлена чаще всего недостатком железа.

2. Выявлен существенно более высокий уровень С-РБ в группе пациентов с анемией и кардиоренальным синдромом, что позволяет рассматривать воспаление в качестве фактора, способствующего развитию анемии у данной категории больных.

3. Установлена прямая достоверная связь анемии с повышенным уровнем креатинина, протеинурии и снижением СКФ у пациентов с ХСН. Наличие анемии ассоциировано с низким уровнем холестерина у этих больных.

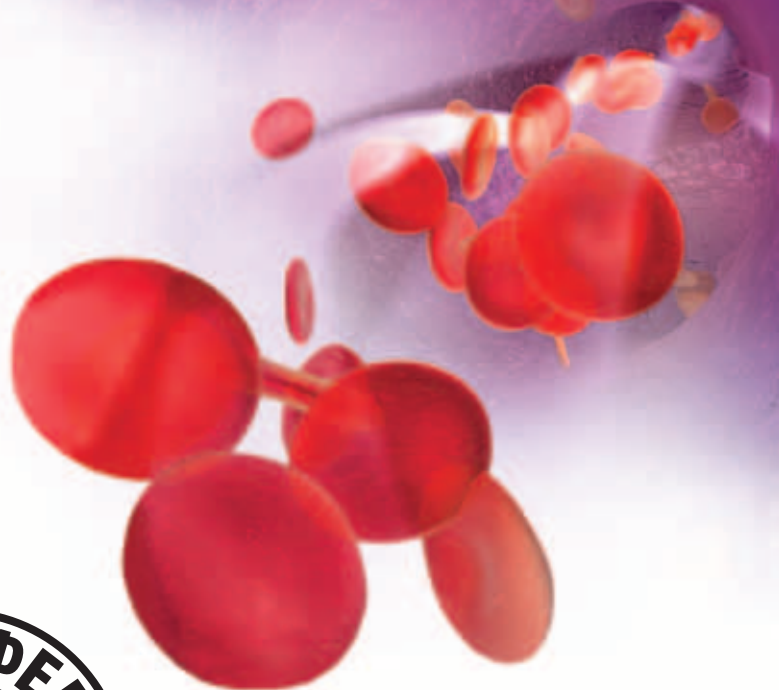
4. На фоне терапии препаратом железа (Венофер) у пациентов с КРАС серьезных нежелательных явлений не выявлено. Отмечено увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни, нормализация уровня гемоглобина, снижение С-РБ. 

Литература

- Felker G.M., Leimberger J.D., Califf R.M., Cuffe M.S. A predictive model for the risk of death or rehospitalization after admission for decompensated heart failure' results from the OPTIME-CHF study [abstract] // *Circulation*. 2001; 104 (Suppl): 11-689.
- Knight E.L., Glynn R.J., McIntyre K.M. et al. Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) // *Am Heart J*. 1999; 138: 849-55.
- Шутов А.М., Тармонова Л.Ю., Чернышева Е.В. и др. Кардиоренальный анемический синдром у больных пожилого возраста // *Нефрология и диализ*. 2006; 8, №4: 350-353.
- SOLVD: Studies Of Left Ventricular Dysfunction. N. Eng. J. Med. 1999; 341: 625-634 (5).
- Haiat R., Leroy G. Prescription guidelines in cardiology. Editions Frison-Roche, 2006 (7).
- Mozaffarian D., Nye R., Levy W. Anemia predicts mortality in severe heart failure. The Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003; 41: 1933-1939 (8).
- Sarnak M., Tighiouart H., Manjunath G. et al. Anemia as risk factor for cardiovascular disease in Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 27-33 (9).
- Philipp S., Henrike O., Schink T. et al. The impact of anaemia and kidney function in congestive heart failure and preserved systolic function // *Oxford journals NDT Nephrology dialysis Transplantation*. 2005; 20, №5: 915-91.
- Anand I.S. Anemia and Chronic Heart Failure. Implications and Treatment Options. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52, 7: 501-11.
- Demetri G.D. Anaemia 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.
- Keane W., Brenner B., de Zeeuw D. et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study // *Kidney Int*. 2003; 63: 1499-1507.
- Sanaud B., Mann J., Teatini U. et al. Оптимальное лечение нефрогенной анемии // *Анемия. Журнал рабочей группы по анемии*. 2005; 1: 23-25.
- Norman J.T., Clark I.M., Garcia P.L. Hypoxia promotes fibrogenesis in human renal fibroblasts // *Kidney Int*. 2000; 58, №6: 2351-2366.
- Добронравов В.А. Анемия и хроническая болезнь почек // *Анемия. Журнал рабочей группы по анемии*. 2005; 2: 3.
- Ермоленко В.М., Хасабов Н.Н., Михайлова Н.А. Рекомендации по применению препаратов железа у больных с хронической почечной недостаточностью // *Анемия. Журнал рабочей группы по анемии*. 2005; 2: 10-21.
- Шило В.Ю., Денисов А.Ю., Хасабов Н.Н. Венофер в лечении анемии у больных на программном гемодиализе // *Анемия. Журнал рабочей группы по анемии*. 2005; 1: 13-21.
- Besarab A., Bolton W.K., Browne J.K. 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. Med.* 1998; 339: 584-590.
- Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., Emmanuel A. Burdmann, M.D., Ph.D., Chao-Yin Chen, Ph.D. et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2019-32.

ВЕНОФЕР®

Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс



ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ

В лечении анемии

Сахарат железа (Венофер®) общепринято рассматривает как препарат внутривенного железа с низким риском возникновения побочных реакций.

Нефрология, Диализ, Трансплантация (NDT), 2004, т. 19, прил. 2