

Г.В. Дзяк, академик НАМН України, д.м.н., профессор, А.М. Василенко, д.м.н., профессор, В.А. Василенко, к.м.н., ГУ «Днепропетровская медицинская академия»

Анемия и хроническая сердечная недостаточность в реальной практике врача

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сопутствующей анемией представляет собой важную клиническую проблему, требующую дальнейшего изучения механизмов развития анемии при ХСН и оптимизации лечения данного контингента больных.

Об актуальности данной проблемы свидетельствуют следующие факты:

- распространенность анемии у больных с ХСН существенно превышает аналогичный показатель в общей популяции (ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012);
- распространенность ХСН среди лиц пожилого возраста (60-75 лет) составляет 10-20%;
- среди больных с тяжелой ХСН смертность в течение года достигает 50% (Воронков Л.Г., 2010; Коркушко О.В., 2010);
- подтверждена достоверная ассоциация анемии с высоким риском смертельного исхода при СН (He S.W., Wang L.X., 2009);
- снижение уровня гемоглобина играет существенную роль в патофизиологических процессах при ХСН (Tang W.H., Yeo P.S., 2010);
- анемия является предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН (Dunlay S.M. et al., 2008; Le Jemtel T.H., Arain S., 2010).

Анемия у больных с ХСН — это клинико-гематологический синдром, при котором нарушается синтез гемоглобина в силу целого ряда причин, наиболее частой среди которых является железодефицит. При этом у большинства пациентов с анемией хронического заболевания (АХЗ) цитокинового генеза также имеет место дефицит железа вследствие его перераспределения в организме.

Железодефицитная анемия и АХЗ являются наиболее частыми патогенетическими формами анемии у больных с ХСН. В разных литературных источниках соотношение между ними существенно отличается.

Дифференциальную диагностику между железодефицитной анемией и АХЗ следует проводить по алгоритму, представленному на рисунке 1.

Наличие анемии у больного с ХСН всегда является патологическим состоянием. Нормальным состоянием можно считать наличие у пациента с ХСН компенсаторного эритроцитоза.

Потенциальные причины развития анемии при ХСН:

- дефицит железа в сыворотке крови (алиментарный фактор и нарушение всасывания в кишечнике) или снижение его высвобождения из депо при нормальном содержании в сыворотке крови;
- снижение синтеза эритропоэтина (ЭПО) в почках — кардиоренальный анемический синдром (КРАС). Определение КРАС впервые сформулировали D.S. Silveberg и соавт. (2006). Это понятие включает сочетание ХСН, дисфункции почек и анемии. При усугублении одной из составляющих синдрома значительно ухудшается ситуация с двумя остальными. По данным авторов, распространенность КРАС составляет от 10 до 70%;
- нарушение захвата ЭПО костным мозгом;
- провоспалительное действие цитокинов: интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-1, гепсидина, фактора некроза опухоли (ФНО), приводящее к перераспределению железа, ЭПО-резистентности;
- дефицит витаминов В₆ и В₁₂. Витамин В₁₂ (фолиевый)-дефицитная анемия у больных с ХСН развивается крайне редко, и ее коморбидность с ХСН носит преимущественно теоретический характер;
- микрокровоотечения вследствие длительного приема дезагрегантов, антикоагулянтов, ацетилсалициловой кислоты;

• длительный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

Ряд авторов (Silveberg D.S., Ichni A. и др.) в ходе наблюдения за больными с ХСН, принимавшими эналаприл, регистрировали увеличение частоты выявления анемии в течение года. Тем не менее выживаемость пациентов с ХСН и анемией была выше по сравнению с соответствующим показателем у больных с ХСН, не получавших эналаприл, в связи с чем последний остается препаратом выбора для лечения ХСН.

Существуют рекомендации относительно отмены ацетилсалициловой кислоты у пациентов с быстро прогрессирующей ХСН и нуждающихся в частых госпитализациях по поводу декомпенсации (Мареев В.Ю., 2007).

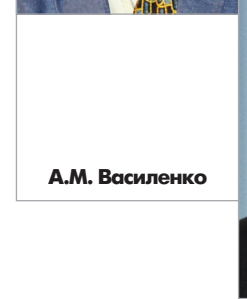
Отдельные авторы выделяют анемию у больных с застойной СН и гемодилюцией. Так называемая анемия разведения является псевдоанемией и не должна фигурировать среди истинных анемий у пациентов с ХСН. Более того, диагноз АС может устанавливаться только после устранения гемодилюции.

Накоплен большой положительный опыт лечения анемии у больных с ХСН препаратами двух- и трехвалентного железа. Конкретный выбор препарата и путей его введения определяет лечащий врач с учетом клинической ситуации.

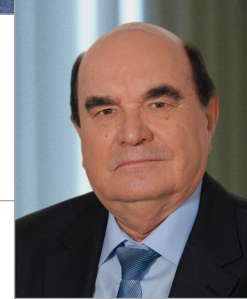
Что касается ЭПО-терапии, то существуют объективные и субъективные причины недостаточного ее использования в клинической практике. Несомненно, проведение агрессивной ЭПО-терапии недопустимо, но и беспочвенные опасения в данной ситуации не оправданы. Методика ЭПО-терапии в настоящее время не унифицирована, и в литературе



Г.В. Дзяк



А.М. Василенко



представлена преимущественно информация о рисках, связанных с ее применением. Наш многолетний опыт использования ЭПО-терапии свидетельствует о том, что рациональное их применение в кратчайшие сроки улучшает общее состояние больного, повышает толерантность к физической нагрузке, способствует снижению функционального класса (ФК) ХСН по NYHA, увеличению фракции выброса (ФВ ЛЖ) без развития тромбоэмболических осложнений. Результаты наших исследований по этой проблеме полностью совпадают с данными, полученными D.M. Mancini, D.S. Silveberg. При наличии показаний для ЭПО-терапии следует использовать этот эффективный, доступный и безопасный метод лечения в комплексе с препаратами железа. С целью предотвращения возможных тромбоэмболических осложнений не рекомендуется продолжать ЭПО-терапию после достижения уровня гемоглобина 120-130 г/л (Василенко А.М. и соавт., 2011).

В 2013 году опубликованы достаточно оптимистические результаты исследования FAIR-HF по изучению эффективности внутривенного препарата железа у больных с ХСН и железодефицитной анемией. Кроме улучшения общего состояния пациентов, качества их жизни, снизился ФК ХСН по NYHA, достоверно повысилась толерантность к физической нагрузке и значительно увеличилась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) почек.

В ходе исследования RED-HF по изучению эффективности дарбепоедина у больных с ХСН и анемией получены encouraging результаты. Было достигнуто



Рис. 1. Дифференциальная диагностика железодефицитной анемии и АХЗ

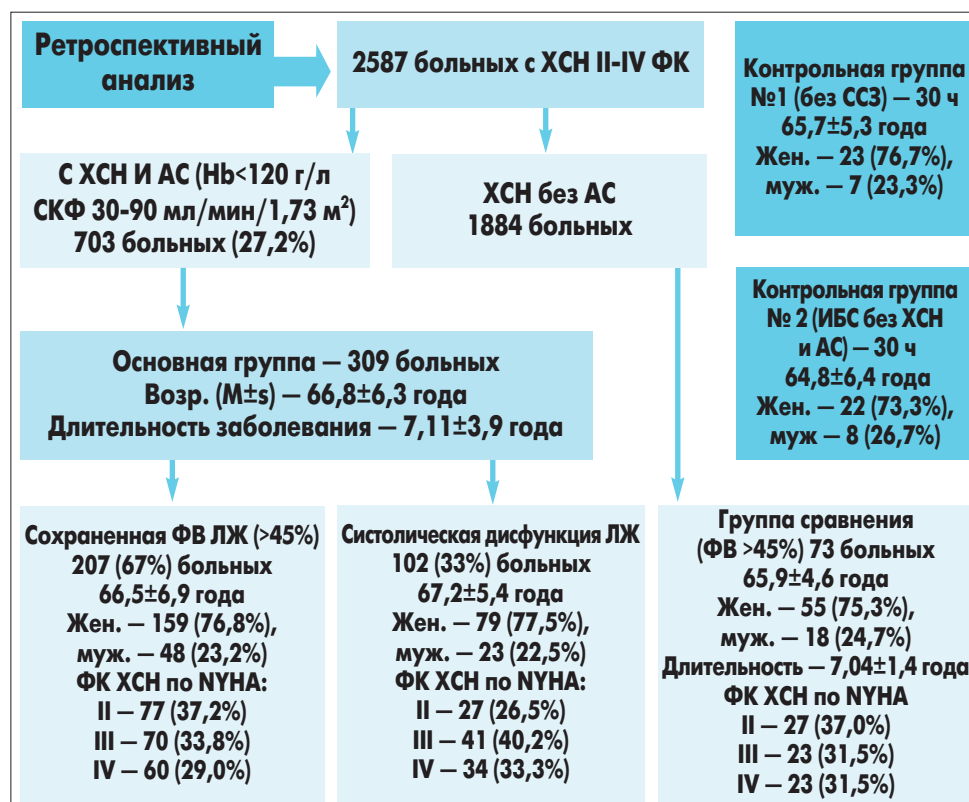


Рис. 2. Дизайн исследования

значительное клинико-гематологическое улучшение, но при уровне гемоглобина более 150 г/л участились случаи развития тромбоэмболических осложнений у этих пациентов. Так, количество мозговых инсультов увеличилось в два раза.

Ряд авторов (Ватутин Н.Т., Mancini D.M., Silveberg D.S.) акцентируют внимание на дополнительных положительных эффектах ЭПО-терапии при ХСН, в частности кардио- и вазопротекторном.

Нами выполнен ретроспективный анализ 2587 историй болезни пациентов с ХСН II-IV ФК по NYHA и проведено клиническое исследование с участием 309 больных с ХСН и анемией. Цель исследования — повысить качество диагностики и эффективность лечения пациентов пожилого возраста с ХСН и КРАС.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

Критерии включения в исследование:

- наличие Фрамингемских критериев СН у лиц с хроническими формами ишемической болезни сердца;
- СКФ 90-60 мл/мин/1,73 м²;
- наличие АС (уровень гемоглобина <120 г/л), который возникает через 7 лет и более после клинической манифестации ХСН.

Критерии исключения:

- анемия, предшествующая ХСН;
- патология желудочно-кишечного тракта, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, злокачественные новообразования, хроническое обструктивное заболевание легких, патология щитовидной железы, аутоиммунные заболевания, сопутствующие хронические воспалительные заболевания внутренних органов.

Важным диагностическим критерием ХСН является уровень натрийуретических пептидов. Эти биологические маркеры также используются для оценки тяжести ХСН и контроля эффективности ее лечения (Визир В.А., 2005; Troughton R.W., 2008).

Все пациенты основной группы и группы сравнения получали базисную терапию ХСН. Алгоритм коррекции АС представлен на рисунке 3.

Базисная терапия ХСН в исследовании

• ИАПФ назначали всем пациентам, независимо от наличия клинических проявлений СН (II-IV ФК по NYHA), начиная с минимальных доз и постепенно повышая их до максимально переносимых.

• При непереносимости ИАПФ, а также при раннем (до 7 лет длительности ХСН) развитии АС применяли блокатор

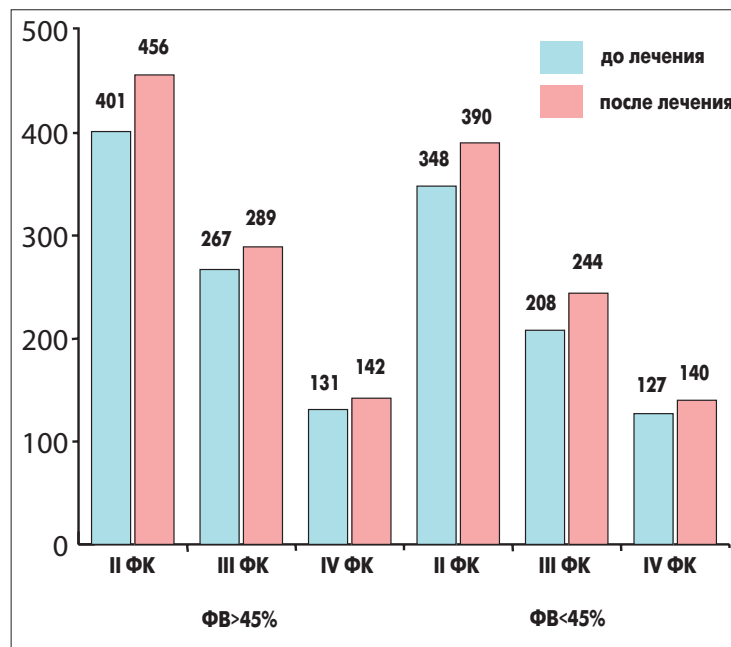


Рис. 4. Динамика теста 6-минутной ходьбы

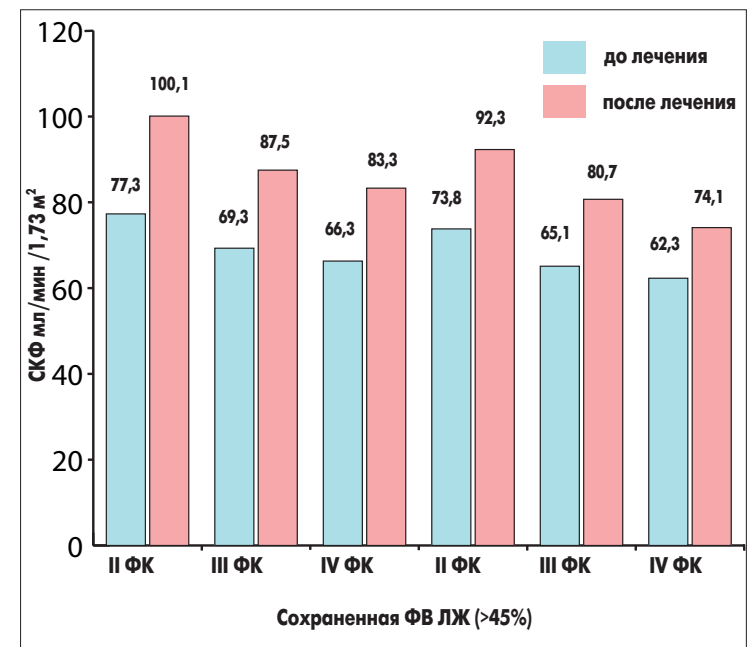


Рис. 5. Динамика СКФ почек

рецепторов ангиотензина II (кандесартан в начальной дозе 4-8 мг, целевой — 16-32 мг).

• В схему терапии включали β-блокатор небиволол (в начальных дозах 1,25 мг 1 раз в сутки с повышением до максимально переносимых).

• При застойных явлениях в малом круге кровообращения использовали диуретик — тораемид (в начальных дозах 10-40 мг с последующим снижением дозы до поддерживающей 5-10 мг при достижении эуволемического состояния).

• Больные с ХСН II-IV ФК по NYHA получали антагонист альдостерона спиронолактон в дозе 25-50 мг/сут.

• Дигоксин назначали по показаниям согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению ХСН.

Основные выводы исследования

• КРАС у больных пожилого возраста с ХСН развивается в 10,1% случаев при сохраненной ФВ ЛЖ и у 17,1% пациентов с систолической дисфункцией (ФВ <45%). Длительность формирования КРАС составила 7,1±3,9 года от появления первых симптомов ХСН. У этих больных чаще регистрировались стенокардия напряжения, безболевого ишемия миокарда и жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма (p=0,05).

• Наличие КРАС ассоциируется с более тяжелым клиническим состоянием больного. Средний ФК ХСН у этих пациентов — 3,6±0,7, у больных без КРАС он значительно ниже — 2,4±0,6. Наиболее высокий ФК ХСН отмечается у пациентов с рестриктивным типом диастолического наполнения ЛЖ.

• У 36,5% больных с ХСН и КРАС с сохраненной ФВ ЛЖ регистрируется его диастолическая дисфункция по типу нарушения релаксации, у 57,5% пациентов — по типу псевдонормализации, у 6% больных — рестриктивный тип диастолической функции ЛЖ. У пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ доминировал рестриктивный тип диастолической дисфункции ЛЖ.

• У больных с ХСН III-IV ФК с сохраненной ФВ и наличием КРАС на фоне диастолической дисфункции ЛЖ снижаются его систолические возможности.

• КРАС у пациентов пожилого возраста с ХСН сопровождается выраженной эндотелиальной дисфункцией, о чем свидетельствует повышение уровня циркулирующего эндотелина-1.

• Уровень NT-proBNP у больных с КРАС как с сохраненной ФВ ЛЖ, так и с систолической дисфункцией ЛЖ имеет существенно более высокое клиническое значение по сравнению с таковым у больных с ХСН без КРАС.

• Установлена обратная корреляционная связь между концентрацией ЭПО и уровнем ФНО вне зависимости от величины ФВ ЛЖ.

• У части пациентов с ХСН и АС выявлена прямая корреляция между ЭПО и ФНО, что указывает на возможность формирования АС не только путем снижения секреции ЭПО, но и вследствие эритропоэтинрезистентности.

• У больных с КРАС отмечалась дисрегуляция процессов эритропоэза: у 24,6% из них диагностирована гиперэритропоэтинемия; у 49,7% — гипозритропоэтинемия. Только у 25,7% пациентов уровень ЭПО находился в пределах нормы.

• У 41,7% больных с ХСН и КРАС имела место АХЗ, у 22,7% пациентов — железодефицитная анемия, у 35,6% обследованных при анемии наблюдались признаки хронического заболевания и железодефицита.

• На фоне комплексной терапии ХСН и АС уже через месяц отмечалось улучшение клинического состояния, снижение ФК ХСН по NYHA, увеличение дистанции теста 6-минутной ходьбы и повышенные концентрации гемоглобина до 120-130 г/л. Лечение на протяжении 3 мес сопровождалось стабилизацией уровня гемоглобина, содержания железа в сыворотке крови, увеличением СКФ почек и диастолической функции ЛЖ.

• Пятилетняя выживаемость больных с ХСН и КРАС с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ на фоне проведенной комплексной терапии была сопоставимой с выживаемостью пациентов с ХСН без КРАС (52,9±0,03 и 50,5±0,04%), что следует расценивать как положительный факт.

Рационально выделять группу риска по развитию анемии среди больных с ХСН, используя следующие критерии:

- длительность ХСН 7 лет и более;
- продолжительный прием ИАПФ (особенно эналаприла);
- СКФ почек менее 90 мл/мин/1,73 м²;
- хронические заболевания почек (хронический пиелонефрит, диабетическая невропатия и др.);
- хронические заболевания органов пищеварения.

У этих пациентов необходимо оптимизировать терапию ХСН и сопутствующих ей заболеваний. Начинать лечение анемии целесообразно только при снижении уровня гемоглобина <120 г/л.

Предложения

— Коморбидность анемии при ХСН должна быть отражена в клиническом диагнозе больного как АС.

— Диагноз АС у лиц с ХСН может быть установлен после устранения гемодилуции и достижения эуволемического состояния пациента.

— Терапию АС необходимо проводить при снижении уровня гемоглобина сыворотки крови <120 г/л.

— Снижение концентрации гемоглобина сыворотки крови <100 г/л следует рассматривать как маркер тяжести течения ХСН. Таким больным необходимо проводить активную терапию анемии и основного заболевания.

— Ввиду преимущественно железодефицитной природы анемии при ХСН предпочтение отдается препаратам железа. Пути введения и длительность терапии определяются индивидуально в зависимости от конкретной клинической ситуации.

— Препараты ЭПО у пациентов с ХСН могут использоваться только при соблюдении следующих условий: наличие АХЗ со снижением уровня гемоглобина <100 г/л и ЭПО <4,3 ммоль/л, отсутствие некорригированной артериальной гипертензии, тромбоэмболических состояний в анамнезе, склонности к гиперкоагуляции. Целевой уровень гемоглобина при использовании ЭПО не должен превышать 150 г/л. При таком подходе на фоне терапии ЭПО наблюдается положительная клинико-гематологическая динамика при отсутствии побочных эффектов.

— Следует рассмотреть вопрос о замене ИАПФ на блокатор рецепторов ангиотензина при уровне гемоглобина ниже 100 г/л у пациентов с ХСН, учитывая данные об отрицательном влиянии ИАПФ на эритропоэз.

— Усилить терапию больных с ХСН и КРАС можно путем включения в лечебный комплекс препаратов, уменьшающих эндотелиальную дисфункцию (аргинина, вазодилатирующих бета-блокаторов и др.).



Рис. 3. Комплексная терапия больных с ХСН и АС в исследовании