

Функциональное состояние почек у пациентов с анемией и тяжелой хронической сердечной недостаточностью. Эффекты лечения препаратами железа

М.А. Ефремовцева, Т.А. Казанцева, Л.Г. Александрия, Т.Б. Дмитрова
Российский университет дружбы народов. Москва, Россия

Renal function in patients with anemia and severe chronic heart failure: effects of iron medications

М.А. Efremovtseva, Т.А. Kasantseva, L.G. Aleksandriya, Т.В. Dmitrova
Russian University of People's Friendship. Moscow, Russia

Цель. Оценить частоту сочетания анемии с дисфункцией почек у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и эффекты терапии внутривенными (в/в) препаратами железа у данной группы больных.

Материал и методы. Были обследованы 42 пациента с ХСН III-IV функциональных классов NYHA в возрасте 44–83 лет (средний возраст $69,3 \pm 1,2$) со стабильным течением ХСН. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали, учитывая концентрацию креатинина по формуле MDRD. Анемию диагностировали по критериям ВОЗ при уровне гемоглобина (Hb) < 130 г/л у мужчин и < 120 г/л у женщин. 11 пациентов получали терапию Венофером в течение 24 недель, до терапии и после лечения выполняли тест с 6-минутной ходьбой (6мх).

Результаты. Анемия выявлена у 17 (40,5 %) пациентов, из них 13 имели дефицит железа. Хроническая почечная недостаточность (ХПН) (СКФ < 60 мл/мин) диагностирована в 64,7 % случаев. Был проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей в группе пациентов с кардиоренальным синдромом (СКФ < 60 мл/мин) в зависимости от наличия или отсутствия анемии. Получена достоверная обратная корреляционная связь между уровнем Hb и креатинина ($p = -0,02$) и прямая зависимость между уровнем гематокрита (Ht) и СКФ ($p = 0,044$). На фоне терапии в/в препаратами железа отмечено достоверное повышение Hb со $128,2 \pm 14,4$ г/л до $139,0 \pm 17,4$ ($p = 0,03$) и Ht с $38,4 \pm 3,5$ до $41,3 \pm 5,06$ ($p = 0,03$), и увеличение толерантности к физическим нагрузкам (ТФН) по результатам теста 6мх.

Заключение. Для больных с тяжелой ХСН было характерно сочетание кардиальной патологии с дисфункцией почек и железодефицитной анемией. На фоне терапии препаратами железа в наблюдаемой группе не отмечено серьезных нежелательных явлений, при этом достоверное повышение Hb и Ht сочеталось с повышением ТФН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, почечная дисфункция, железодефицитная анемия.

Aim. To investigate the prevalence of anemia and renal dysfunction combination among patients with severe chronic heart failure (CHF), as well as the effects of intravenous (i/v) iron therapy.

Material and methods. In total, 42 patients (mean age $69,3 \pm 1,2$ years) with Functional Class III-IV stable CHF (NYHA classification) were examined. Glomerular filtration rate (GFR) was calculated based on creatinine concentration (MDRD formula). Anemia was diagnosed by WHO criteria: hemoglobin (Hb) level < 130 g/l in men and < 120 g/l in women. Eleven patients were administered Venofer for 24 weeks. At baseline and after the treatment course, 6-minute walk test (6mw) was performed.

Results. Anemia was diagnosed in 17 (40,5%) patients, including 13 with iron deficiency. Chronic renal failure (CRF; GFR < 60 ml/min) was observed in 64,7% of the participants. Clinical and laboratory parameters were compared in patients with cardiorenal syndrome (GFR < 60 ml/min) with or without anemia. Significant negative correlation was observed between Hb and creatinine levels ($p = -0,02$), with positive correlation between hematocrit (Ht) and GFR levels ($p = 0,044$). Intravenous iron therapy was associated with a significant increase in Hb (from $128,2 \pm 14,4$ to $139,0 \pm 17,4$ g/l; $p = 0,03$), Ht (from $38,4 \pm 3,5$ to $41,3 \pm 5,06$; $p = 0,03$), and physical stress tolerance (PST), according to 6mw test results.

Conclusion. The combination of cardiac pathology, renal dysfunction and iron-deficient anemia was typical of patients with severe CHF. Iron therapy was associated with significant increase in Hb, Ht, and PST levels, without any severe adverse effects.

Key words: Chronic heart failure, renal dysfunction, iron-deficient anemia.

Почечная дисфункция и анемия наряду с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска (ФР), независимо друг от друга увеличивают риск смерти и число госпитализаций по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Это подтверждается данными многих рандомизированных, клинических исследований. В ретроспективном исследовании OPTIME-CHF (Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure), уровень гемоглобина (Hb) < 12 г/дл увеличивал риск смерти или повторной госпитализации на 13 %. При этом более тяжелый функциональный класс (ФК) СН по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) ассоциировался с более низким уровнем Hb и высоким содержанием креатинина [1]. Аналогичные данные получены в исследовании ANCHOR (Anemia in Chronic Heart Failure: outcomes and Resource Utilization) [2]. В исследовании SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), в котором принимали участие 6563 больных, показано, что частота выживаемости наиболее высокая у пациентов с показателем гематокрита (Ht) ≥ 40 % [3].

При обследовании пациентов с ХСН был диагностирован кардиоренальный анемический синдром у 18,8 % пациентов и установлено наличие независимой связи между степенью нарушения функции почек и изменением релаксации левого желудочка (ЛЖ) – чем ниже скорость клубочковой фильтрации (СКФ), тем больше время изоволюметрического расслабления ЛЖ [4]. Согласно анализу базы данных среди 2941 пациентов с ХСН уровень Hb < 110 г/л имел место у 8,1 % и ассоциировался с уровнем СКФ < 25 мл/мин и более высоким ФК ХСН [5]. В исследовании RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) было установлено, что исходное содержание Hb является независимым предиктором удвоения концентрации креатинина у больных инсулин-независимым сахарным диабетом (СД) и с хронической почечной недостаточностью (ХПН) [6]. В ранних и более поздних проспективных исследованиях отчетливо показано, что лечение анемии способствует замедлению прогрессирования почечной дисфункции.

Среди возможных причин анемии при ХСН обсуждаются почечная дисфункция с угнетением продукции эритропоэтина (ЭПО) или резистентность к нему, дефицит железа, гемодилюция, недостаточное питание, воспаление с высоким уровнем цитокинов, нарушение функции костного мозга, лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и ацетилсалициловой кислотой. Хроническое воспаление не только подавляет эритропоэз, но также ингибирует мобилизацию накопленного железа, а также может быть причиной скрытых кровопотерь из желудочно-кишечно-

го тракта в результате образования микроэрозий в условиях гипоксии слизистой [7,8].

Анемия является прогностически неблагоприятным фактором как в отношении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так и почечной патологии, что связано с развитием тканевой гипоксии, и способствует прогрессированию тубулоинтерстициальных изменений, снижению СКФ и продукции ЭПО. Анемия может усугублять внутригломерулярную гипертензию и протеинурию через симпатическую стимуляцию и активацию ренин-ангиотензиновой системы с увеличением объема циркулирующей крови и венозного возврата на фоне повышенной ретенции натрия [9].

Согласно Европейским рекомендациям по лечению анемии почечного генеза, всем пациентам с уровнем Hb < 110 г/л, при исключении других причин анемии, показана терапия эритропоэз-стимулирующими препаратами в сочетании с препаратами железа, что дает хороший клинический результат [10].

Применение Венофера (железо-гидроксид сахарозный комплекс) позволяет достичь целевых значений Hb, обеспечивает поддержание показателей обмена железа на оптимальном уровне и приводит к уменьшению необходимой дозы дорогостоящих препаратов ЭПО у пациентов с ХБП примерно на 30 % [11].

В настоящее время не существует четких рекомендаций по лечению анемии у больных с ХСН, что можно объяснить противоречивыми данными, полученными в ходе исследований, проведенных в данной популяции больных. В исследовании CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) у пациентов с тяжелыми ССЗ при нормализации уровня Hb отмечалось увеличение общей летальности и частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН в сравнении с группой, имевшей более низкий Hb; одновременно в этом исследовании отсутствовали различия по частоте сердечно-сосудистой смертности [12]. Необходимо отметить, что все больные имели терминальную стадию ХПН (ТХПН) и находились на программном гемодиализе. В других исследованиях не было отмечено значимого различия по летальности и частоте развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от содержания Hb, многие авторы указывают на улучшение качества жизни (КЖ) больных [13–15].

Материал и методы

Скринированы 42 пациента с ХСН III-IV ФК (NYHA) в возрасте 44–83 года (средний возраст $69,3 \pm 1,2$) со стабильным течением ХСН; женщин было 27, мужчин 15. Длительность ХСН составила $2,67 \pm 0,44$ года. Гипертоническая болезнь имела место в 100 % случаев, постинфарктный кардиосклероз – у 33,3 % больных, фибрилляция предсердий – у 42,85 %, СД 2 типа – у 23,8 %. III ФК ХСН был диагностирован у 37 (88,1 %),

IV ФК – у 5 (11,9 %) больных. Все пациенты находились на оптимальной терапии ХСН. ИАПФ получали 38 (90,5 %), β-адреноблокаторы – 33 (78,6 %), диуретики – 37 (88,1 %), антагонисты альдостерона – 17 (40,5 %) больных.

СКФ рассчитывали, основываясь на концентрации креатинина по формуле MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease Study). Средняя концентрация сывороточного креатинина составила $108,96 \pm 34,4$ мкмоль/л, средняя СКФ – $54,01 \pm 15,3$ мл/мин. СКФ < 60 мл/мин наблюдалась у 28 (66,6 %) больных. Анемию диагностировали по критериям ВОЗ при уровне Hb < 130 г/л у мужчин и < 120 г/л у женщин.

11 пациентов лечились Венофером в течение 24 недель (фаза коррекции и фаза поддерживающей терапии). До терапии препаратами железа и после лечения выполнялся тест 6-минутной ходьбы (бмх).

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

Результаты

Анемия выявлена у 17 (40,5 %) пациентов, из них 13 больных имели дефицит железа и 4 – дефицит витамина В₁₂. Средняя СКФ по формуле MDRD в этой группе больных составила $52,3 \pm 3,2$ мл/мин; ХПН (СКФ < 60 мл/мин) диагностирована в 64,7 % случаев. У пациентов без анемии СКФ < 60 мл/мин наблюдалась у 64 %. Микроальбуминурия (МАУ) отсутствовала.

Все больные с диагностическими признаками анемии были разделены на 2 группы по величине СКФ: I – СКФ < 60 мл/мин, II – СКФ > 60 мл/мин. Обе группы пациентов были сопоставимы по исходным лабораторным показателям. Обращало на себя внимание значительные различия по содержанию С-реактивного белка (СРБ), однако эти различия недостоверны. Наблюдалась достоверная обратная корреляционная связь между уровнями Hb и креатинина ($r = -0,02$). Достоверных различий между уровнем Hb и СКФ получено не было. Четкая прямая связь была определена между уровнем Ht и СКФ ($r = 0,044$).

Был проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей в группе пациентов с кардиоренальным синдромом (СКФ < 60 мл/мин) в зависимости от наличия или отсутствия анемии. В группе пациентов с анемией, содержание СРБ было существенно выше.

У 11 пациентов, получавших препараты железа (Венофер) в/в отмечено достоверное увеличение Hb со $128,2 \pm 14,4$ г/л до $139,0 \pm 17,4$ ($p = 0,03$) и Ht с $38,4 \pm 3,5$ до $41,3 \pm 5,06$ ($p = 0,03$). На фоне терапии в/в препаратами железа достоверно увеличилась толерантность к физическим нагрузкам (ТФН) по результатам теста бмх в сравнении с результатами, полученными до начала лечения – $266,64 \pm 88,26$ м и $202,91 \pm 64,71$ м соответственно ($p = 0,01$).

Обсуждение

У пациентов с ХСН анемия диагностирована в 40,5 % случаев, что несколько превышает ее распространенность по литературным данным и, вероятно, обусловлено тем, что в обследование были включены больные с тяжелой ХСН (III-IV ФК по NYHA). Кардиоренальный синдром (СКФ < 60 мл/мин) был выявлен у 66,6 % больных, при этом частота почечной дисфункции существенно не различалась в группах больных с анемией и без нее – 64,7 % и 64 % соответственно.

У больных с анемией в зависимости от наличия ХПН имелись значимые отличия по содержанию СРБ (при ХПН в 4 раза выше), при сравнении групп больных с ХПН, выделенных в зависимости от наличия анемии; также было отмечено повышение СРБ в 2,5 раза в группе пациентов с анемией. Полученные различия не были статистически достоверны, что связано, по-видимому, с небольшим количеством пациентов в группах сравнения, однако роль маркеров хронического системного воспаления как ФР развития анемии при кардиоренальном синдроме требует дальнейшего уточнения.

В большинстве случаев (76,7 %) анемия носила железодефицитный характер. Пациенты с анемией в сочетании с ХПН были несколько старше, они имели более высокие уровни креатинина и СРБ, а ТФН по данным теста бмх была ниже, однако различия между группами были недостоверны.

В группе пациентов, получавших лечение Венофером, отмечено достоверное повышение ТФН ($p = 0,01$) на фоне нормализации показателей обмена железом. При этом у пролеченных больных за время наблюдения отсутствовали нежелательные явления, связанные с введением препарата, повторные госпитализации, декомпенсации ХСН и тромбоэмболические осложнения.

Таким образом, для больных с тяжелой СН (III-IV ФК по NYHA) было характерно сочетание кардиальной патологии с дисфункцией почек (66,6 %) и состоянием абсолютного железодефицита (45,24 %), а анемия была обусловлена чаще всего недостатком железа. Получена существенно более высокая концентрация СРБ у пациентов с анемией и кардиоренальным синдромом, что позволяет рассматривать воспаление в качестве фактора, способствующего развитию анемии у данной категории больных. На фоне терапии препаратами железа не отмечено серьезных нежелательных явлений, а ТФН достоверно увеличилась.

Учитывая постоянно растущую распространенность ХСН, а также данные об улучшении КЖ этой категории пациентов, и уменьшение симптомов ХСН на фоне лечения анемии, необходимы дальнейшие, крупномасштабные, рандомизированные исследования по изучению безопасности и выживаемости пациентов с ХСН на фоне коррекции содержания Hb. Прежде всего, это касается больных с кардиоренальным анемическим синдромом, при котором риск смерти и сердечно-сосудистых осложнений значительно выше, чем в популяции пациентов с ХСН.

Литература

1. Felker GM, Leimberger JD, Califf RM, et al. Risk stratification after hospitalization for decompensated heart failure. *J Card Fail* 2004; 10: 460–6.
2. 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: the Anemia in Chronic Heart Failure: Out comes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation* 2006; 113: 2713–23.
3. Knight EL, Glynn RJ, McIntyre KM, 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.
4. Шутов А.М., Тармонова Л.Ю., Чернышева Е.В., Альберт М.А. Кардиоренальный анемический синдром у больных пожилого возраста. *Нефрол диал* 2006; 8(4): 350–3.
5. Philipp S, Henrike O, Schink T, et al. Luft and Willenbrock R. The impact of anaemia and kidney function in congestive heart failure and preserved systolic function. *Oxford J NDT* 2005; 20(5): 915–9.
6. 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: 1499–507.
7. Canaud B, Mann J, Teatini U, et al. Оптимальное лечение нефрогенной анемии. *Ж Анемия* 2005; 1: 23–5.
8. Norman JT, Clark IM, Garcia PL. Hypoxia promotes fibrogenesis in human renal fibroblasts. *Kidney Int* 2000; 58(6): 2351–66.
9. Добронравов В.А. Анемия и хроническая болезнь почек. *Ж Анемия* 2005; 2: 3.
10. Ермоленко В.М., Хасабов Н.Н., Михайлова Н.А. Рекомендации по применению препаратов железа у больных с хронической почечной недостаточностью. *Ж Анемия* 2005; 2: 10–21.
11. Шилов В.Ю., Денисов А.Ю., Хасабов Н.Н. Венофер в лечении анемии у больных на программном гемодиализе. *Ж Анемия* 2005; 1: 13–21.
12. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, 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 J Med* 1998; 339: 584–90.
13. Strippoli GF, Manno C, Schena Fp, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit for the anaemia of chronic renal disease (Cochrane review). *Cochran Database Syst Rev* 2003; 1: CD003967.
14. Dřeke 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.
15. 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.

Поступила 13/05–2008