

Патогенез та шляхи корекції анемічного синдрому у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю

О.В. Долинна

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

У статті охарактеризовані можливі механізми анемії у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН). Встановлена провідна роль дефіциту заліза. У хворих ХСН з анемічним синдромом у міру наростання клінічних симптомів ХСН знижуються рівні гемоглобіну, сироваткового заліза. Відзначаються більш виражені зміни скоротливої здатності міокарду, толерантності до фізичного навантаження, ніж у хворих ХСН без анемії. Проведено аналіз ефективності препарату Суфер® у пацієнтів із залізодефіцитною анемією та ХСН. Застосування препарату сприяло покращенню як клінічних, так і лабораторних показників у пацієнтів. Визначено достовірне підвищення рівня гемоглобіну, феритину та заліза в плазмі крові. Спостерігали регресію таких клінічних проявів захворювання, як біль в серці, головний біль, слабкість, підвищена втомлюваність. Висока ефективність та безпека препарату Суфер® дозволяють рекомендувати його як препарат вибору при залізодефіцитній анемії, що виникла у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю. **Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, залізодефіцитна анемія, Суфер®.

Поширеність хронічної серцевої недостатності (ХСН) в популяції коливається від 2% до 3%, збільшуючись серед людей у віці понад 75 років, 50% пацієнтів гинуть протягом 4 років від моменту виникнення ХСН, 40% хворих, госпіталізованих з приводу ХСН, гинуть або їх повторно госпіталізують до стаціонару протягом року. ІХС є причиною ураження міокарда і розвитку ХСН більш ніж у 70% пацієнтів [5]. Останніми роками широко обговорюється анемія як одна з проявів ХСН. За даними багатоцентрових і окремих клінічних досліджень, частота анемії у хворих з ХСН коливається від 10% до 55% [1]. Анемія може погіршувати патофізіологію ХСН несприятливими ефектами, впливаючи на функцію міокарда, периферійну мікроциркуляцію, активуючи нейрогуморальні системи, погіршуючи функцію нирок. Анемія є незалежним чинником погіршення прогнозу при ХСН – збільшує клінічну вираженість ХСН, підвищує число повторних госпіталізацій, збільшує смертність [1, 7]. Цими обставинами виправданий інтерес до проблеми анемії у хворих з ХСН, і якщо епідеміологічні характеристики анемії при ХСН досить висвітлені в літературі, то в розумінні її патогенезу і способів корекції багато невирішених або спірних питань.

Причинами розвитку анемічного синдрому при ХСН є:

1. Дефіцит заліза при його недостатності в раціоні.
2. Порушення всмоктування заліза в кишечнику при його адекватному вживанні внаслідок набряку слизової оболонки.
3. Зниження вивільнення заліза із депо внаслідок застійних явищ та порушення функції печінки.
4. Тривале застосування ІАПФ в комплексній терапії ХСН [7, 9]. Навіть рекомендують замінювати ІАПФ на блокатор рецепторів до ангіотензину II при рівні гемоглобіну менше 100 г/л [1].

5. Тривале застосування ацетилсаліцилової кислоти (інших дезагрегатів), антикоагулянтів, що веде до мікрокровотеч.

6. Зниження синтезу еритропоєтину (ЕПО) у нирках. Це так званий кардіоренальний анемічний синдром [9]. Поширеність цього синдрому у пацієнтів з ХСН сягає від 10% до 70%. Існує пряма залежність між вираженістю ХСН, порушенням функції нирок та утворенням ЕПО. При наявності хронічного захворювання нирок розвиток анемії також пов'язаний зі скороченням життя еритроцитів, тромбоцитарною дисфункцією (збільшується кровоточивість), дією на еритроцити уремічних токсинів [3].

7. Цитокіновий механізм, який полягає у перерозподілі заліза та виникненні ЕПО-резистентності внаслідок збільшення прозапальних цитокінів – ІЛ-1, ІЛ-6, фактора некрозу пухлин (F2_α), гепсидину. Це так звана анемія хронічного захворювання (АХЗ) [1, 6].

Виділяють групу ризику з розвитку анемії серед пацієнтів з ХСН – тривалість ХСН більше 7 років; тривале вживання ІАПФ; ШКФ нирок менше ніж 90 мл/хв на 1,73 м²; хронічні захворювання нирок в анамнезі; хронічні захворювання травного тракту (ТТ) [1].

При нестачі доступного заліза із кісткового мозку в кров надходять ретикулоцити зі зниженим вмістом гемоглобіну. У свою чергу, адекватна кількість доступного заліза стимулює еритропоєз і знижує потребу в епоєтині [2, 9].

У клінічній практиці основними маркерами, які найчастіше використовують для виявлення патології обміну заліза, є гемоглобін, еритроцити, кольоровий показник і гематокрит. До основних критеріїв залізодефіцитної анемії (ЗДА) належать: низький кольоровий показник; гіпохромія еритроцитів; зниження вмісту заліза в плазмі крові; підвищення загальної залізов'язувальної здатності плазми крові; клінічні ознаки гіпосидерозу.

Існує безліч засобів для лікування ЗДА, які відрізняються дозуваннями, формою випуску та хімічним складом (вмістом дво- чи трьохвалентного заліза). Сьогодні дискусії щодо переваг препаратів дво- чи трьохвалентного заліза продовжуються. Перші досить легко і добре всмоктуються за градієнтом концентрації, але подразнюють слизову оболонку ТТ. Нерідко пацієнти скаржаться на печію, нудоту, важкість в епігастральній ділянці, металевий присмак у роті, бльовання, порушення дефекації. Це стає причиною їхньої відмови від препарату [8].

У багатьох дослідженнях встановлена більш висока ефективність внутрішньовенного введення препаратів заліза в порівнянні з препаратами, що вживаються всередину [10].

Існує декілька форм заліза для внутрішньовенного введення: сахарат заліза, глюконат заліза, декстрин заліза, карбоксимальтозат заліза. Глюконати мають низьку молекулярну масу, нестабільні і швидко вивільняють залізо (період напіввиведення – 1 год), що зменшує клінічну ефективність. Декстрини мають більшу молекулярну масу, більш стабільні (період напіввиведення – 30–60 год), але частіше спричиню-

ють алергійні реакції. Заліза (III) гідроксид-сахарозний комплекс з'являється в печінці та кістковому мозку через 5 хв після введення, період напіввиведення – 5,3 год, не акумулюється в головному мозку та нирках, рідше призводить до алергійних реакцій та добре переноситься [4].

Оптимальний протианемічний препарат має володіти високою ефективністю, мати зручну схему застосування, а негативний вплив на якість життя пацієнта від його вживання має наближатися до нуля. З цієї точки зору великий клінічний інтерес становить гідроксид-сахарозний комплекс заліза (III) – препарат Суфер® виробництва ТОВ «Юрія-Фарм» (Україна).

Мета дослідження: вивчення ефективності та безпеки застосування препарату Суфер® в корекції анемії у пацієнтів із ХСН.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстеження хворих включало загальноклінічні та лабораторні дослідження з проведенням загального аналізу крові та сечі, біохімічного дослідження крові з визначенням вмісту сечовини, креатиніну, загального білка, вітаміну В12, вільного заліза, феритину в плазмі крові, аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), загального білірубину та його фракцій. Також у пацієнтів проводили моніторинг артеріального тиску. У ході дослідження використовували також такі інструментальні методи: електрокардіографію; ехокардіографію; ультразвукове обстеження органів черевної порожнини; ФГДС – за потребою. Для оцінювання функції нирок вираховували ШКФ за формулою D.W. Cockcroft, M.N. Gault (1976). Тяжкість ЗДА оцінювали за критеріями класифікації анемії: легкий ступінь – 110–91 г/л, середній – 90–71 г/л, тяжкий – <70 г/л.

Хворі отримували необхідну для лікування ХСН терапію згідно з сучасними рекомендаціями [5].

Для лікування анемічного синдрому пацієнти отримували препарат Суфер® (заліза (III) гідроксид-сахарозний комплекс) в розчині для ін'єкцій 20 мг/мл 5 мл. Сумарну коригувальну дозу препарату визначали відповідно до рекомендацій виробника за формулою:

$$\text{Загальний дефіцит заліза (мг)} = \text{маса тіла (кг)} \cdot (\text{рівень гемоглобіну в нормі (г/л)} - \text{рівень гемоглобіну пацієнта (г/л)}) \cdot 0,24 + \text{рівень депонованого заліза (мг)}.$$

Для осіб з масою тіла <35 кг рівень гемоглобіну в нормі становить 130 г/л, кількість депонованого заліза – 15 мг/кг маси тіла; для хворих з масою тіла ≥35 кг нормальний рівень гемоглобіну – 150 г/л, кількість депонованого заліза – 500 мг.

Коефіцієнт $0,24 = 0,0034 \cdot 0,07 \cdot 1000$ (вміст заліза в гемоглобіні становить 0,34%, об'єм крові – 7% маси тіла, коефіцієнт $1000:1 \text{ г} = 1000 \text{ мг}$).

Препарат Суфер® застосовували в дозі 200 мг 3 рази на тиждень внутрішньовенно крапельно з дотриманням рекомендацій виробника (препарат розводили в 0,9% розчині натрію хлориду та вводили у венозну магістраль протягом щонайменше 30 хв). Тривалість лікування становила 2–4 тиж, в середньому – $2,6 \pm 0,1$ тиж.

Перед першим застосуванням препарату проводили тест-контроль: пацієнту вводили 20 мг препарату протягом 15 хв відповідно до рекомендацій виробника. За відсутності небажаних явищ вводили решту дози.

Клінічний ефект препарату оцінювали за зменшенням скарг пацієнтів, клінічних проявів анемії та даними лабораторних досліджень.

Статистичне оброблення даних проводили шляхом застосування програми STATISTICA 6.1. Для порівняння показників використовували U-критерій Манна–Уїтні та кри-

терій Вілкоксона. Статистично значущі відмінності результатів встановлювали при рівні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстежено 14 пацієнтів з ХСН та анемічним синдромом, з них 9 (62,3%) жінок та 5 (35,7%) чоловіків. Середній вік склав $64,3 \pm 2,1$ року. Середній рівень гемоглобіну в крові був на рівні $98,71 \pm 3,15$ г/л. Анемія I ст. була діагностована у 10 (71,4%), II ст. – у 4 (28,6%) пацієнтів.

Тривалість анамнезу хворих з ХСН на тлі ІХС склала $8,1 \pm 2,6$ року, з них 3 (21,4%) хворих перенесли гострий інфаркт міокарда, у 8 (57,1%) хворих діагностована гіпертонічна хвороба (ГХ), у 3 (21,4%) – цукровий діабет. ХСН II ФК була діагностована у 64,3% хворих, III ФК – у 35,7% пацієнтів (NYHA). У 35,7% пацієнтів зареєстрована систолічна дисфункція міокарда з фракцією викиду лівого шлуночка <45%. У інших пацієнтів діагностована діастолічна дисфункція міокарда за релаксаційним типом. У хворих з ХСН та анемією супутня патологія у вигляді хронічної хвороби нирок (ХХН) I ст. діагностована у 42,8% випадків (хронічний пієлонефрит, сечокам'яна хвороба, кісти нирок), хронічної ниркової недостатності на фоні ХХН не було (табл. 1). При ХСН з анемією переважали пацієнти старших вікових груп.

Симптоми анемії у пацієнтів значно погіршували їхнє самопочуття. ФК ХСН, скоротлива здатність лівого шлуночка були найгірші у хворих з меншими значеннями гемоглобіну. Найбільш частими скаргами були підвищена втомлюваність, задишка, слабкість, що є проявами як ХСН, так і анемічного синдрому, і були значно вираженіші, ніж у пацієнтів без анемії. Запаморочення турбувало 71,4%, головний біль – 64,3%, серцебиття – 42,8%, біль у ділянці серця – 42,8% пацієнтів. Аналіз показників гемодинаміки у хворих з ХСН та анемією порівняно з пацієнтами з ХСН без анемії проводили, включаючи наступні показники: ЧСС, КДД, КДО, КСД, КСО, ММЛШ, ФВ, тест 6-хвилинної ходьби. Отримані результати свідчать, що анемія при II–III ФК ХСН пов'язана з більш важкими порушеннями кардіогемодинаміки, функціонального стану серцево-судинної системи, ніж у пацієнтів з ХСН без анемії з аналогічною вираженістю клінічних симптомів.

Як було наведено вище, причиною зниження рівня сироваткового заліза у хворих з ХСН є істинний дефіцит заліза внаслідок венозного застою в ТТ і мальабсорбції, неповноцінного живлення, кахексії, втрати заліза при вживанні ацетилсаліцилової кислоти. З іншого боку, важливе значення при ХСН має перерозподільчий дефіцит заліза, пов'язаний з індукованою цитокінами АХЗ [6]. Визначення рівня феритину має важливе значення в диференціальній діагностиці АХЗ і ЗДА. Так, для АХЗ характерне помірне зниження сироваткового заліза, підвищений рівень сиро-

Таблиця 1

Патології пацієнтів, у яких був виявлений анемічний синдром

Захворювання	Кількість хворих, n (%)
ІХС та ГХ	12 (85,7)
Хронічна ревматична хвороба	2 (14,3)
ХХН I ст.	6 (42,8)
ФК (NYHA) II	9 (64,3)
ФК (NYHA) III	5 (35,7)
Анемія I ст.	10 (71,4)
Анемія II ст.	4 (28,6)

Клінічні прояви у пацієнтів до та після лікування

Клінічні прояви	Кількість хворих, n (%)	
	До лікування	Після лікування
Головний біль	9 (64,3)	-
Запаморочення	10 (71,4)	2 (14,3)
Підвищена втомлюваність	14 (100)	5 (35,7)
Задишка при помірному навантаженні	14 (100)	5 (35,7)
Слабкість	14 (100)	4 (28,5)
Тахікардія	6 (42,8)	-
Підвищення АТ	12 (85,7)	-
Біль у ділянці серця	6 (42,8)	-

Таблиця 3

Лабораторні показники крові пацієнтів до та після лікування

Показник	Середнє значення показника, M±m	
	До лікування	Після лікування
Гемоглобін, г/л	98,71±3,15	109,4±2,4*
Залізо в плазмі крові, мкмоль/л	7,9±1,43	15,1±2,12*
Феритин в плазмі крові, нг/мл	168,12±17,31	342,22±19,63*
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	256,34±11,71	253,43±11,21
АсАТ, од/л	0,37±0,02	0,38±0,04
АлАТ, од/л	0,41±0,03	0,42±0,03
Креатинін, ммоль/л	0,071±0,08	0,064±0,07
ШКФ, мл/хв на 1,73 м ²	64,42±4,68	66,36±5,24

Примітка. * – Достовірність різниці показників до та після лікування (p<0,001).

ваткового феритину, нормохромія і нормоцитоз, для ЗДА – гіпохромія, мікроцитоз, зниження рівнів заліза і феритину. Поєднання АХЗ і ЗДА проявляється зниженням рівня заліза, низьким або нормальним рівнем феритину, гіпохромією, мікроцитозом і нормоцитозом. Відповідно до наведених критеріїв у пацієнтів, що були нами обстежені, тільки у 2 (14,2%) було діагностовано АХЗ при ІІІ ФК ХСН. У всіх інших пацієнтів з ХСН анемічний синдром мав залізодефіцитну природу, що збігається з результатами інших досліджень [1].

Через 2 тиж на фоні лікування у більшості хворих відзначено зменшення клінічних проявів, покращання самопочуття (табл. 2) та лабораторних показників (табл. 3). Так, через 2 тиж після початку лікування на слабкість скаржилися лише 28,5%, на втомлюваність – 37,5%, запаморочення – 14,3%, задишку – 35,7% хворих. На фоні лікування перестав турбувати головний біль та біль у ділянці серця.

Призначення заліза (ІІІ) гідроксид-сахарозного комплексу привело до достовірного підвищення рівнів гемоглобіну, феритину, заліза в плазмі крові (p<0,001). Так, через 2 тиж терапії рівень заліза зріс на 47,6%, гемоглобіну – на 9,8% (p<0,001).

Спостерігалася тенденція до зменшення рівня креатиніну в крові та збільшення ШКФ, що може свідчити про покращання функції нирок на фоні лікування ХСН та анемічного синдрому. В інших дослідженнях спостерігалися аналогічні зміни лабораторних показників з більш достовірним зниженням рівня креатиніну [3].

Таким чином, парентеральне застосування заліза (ІІІ) гідроксид-сахарозного комплексу Суфер® у пацієнтів із ХСН сприяло покращанню їхнього загального стану, нор-

малізації цілої низки показників, а саме: гемоглобіну, феритину в плазмі крові, функції нирок. Препарат виявився досить безпечним: значних побічних ефектів, які б погіршували якість життя пацієнтів, не відзначено.

ВИСНОВКИ

1. У хворих з ХСН і анемічним синдромом у міру наростання клінічних симптомів ХСН знижуються рівні гемоглобіну, гематокриту, сироваткового заліза.

2. При ІІ, ІІІ ФК ХСН з анемією відзначаються більш виражені зміни скоротливої здатності міокарда, толерантності до фізичного навантаження, ніж у хворих з ХСН без анемії

3. Прогресування патологічного ремоделювання міокарда, погіршення толерантності до фізичного навантаження, якості життя у міру наростання анемії при ХСН має двояку причину – основне захворювання і потенціювання клініко-функціональних показників анемічним синдромом.

4. Для лікування анемії у хворих з ХСН разом із стандартною терапією основного захворювання і ХСН слід використовувати препарати заліза. Парентеральне застосування препарату Суфер® покращує показники крові: сприяє збільшенню кількості еритроцитів, підвищенню рівня гемоглобіну, феритину та заліза в плазмі крові та зниженню рівня креатиніну, не зумовлює побічних ефектів, що потребують зміни добової дози або припинення лікування.

5. Корекція залізодефіциту у пацієнтів з ХСН та анемічним синдромом потребує моніторингу показників обміну заліза з подальшим визначенням необхідності зміни дози препарату для досягнення цільових рівнів його характеристик.

Патогенез и пути коррекции анемического синдрома у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

О.В. Долинная

В статье охарактеризованы возможные механизмы анемии у пациентов с сердечной недостаточностью (ХСН). Определена ведущая роль дефицита железа. У пациентов с ХСН и анемией по мере нарастания симптомов сердечной недостаточности уменьшаются уровни гемоглобина сывороточного железа, определяются более выраженные изменения сократительной способности миокарда, толерантности к физической нагрузке, чем у больных ХСН без анемии. Проведен анализ эффективности препарата Суфер® у пациентов с железодефицитной анемией, обусловленной ХСН. Лечение способствовало улучшению как клинических, так и лабораторных показателей у пациентов. Отмечено достоверное повышение уровня гемоглобина, ферритина и железа в плазме крови. Отмечена регрессия таких клинических проявлений заболевания, как боль в области сердца, головная боль, слабость, повышенная утомляемость. Высокая эффективность и безопасность препарата Суфер® позволяет рекомендовать его как препарат выбора при железодефицитной анемии, возникшей вследствие хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, железодефицитная анемия, Суфер®.

Pathogenesis and ways of correcting anemia syndrome in patients with chronic heart failure

O.V. Dolyinna

Investigation is devoted to study of a concretization of anemic syndrome structure, iron deficiency role in disturbances of clinic-hemodynamic status according to progression of chronic heart failure (CHF) and severity of anemia and therapy optimization. In patients with CHF with increasing of clinical symptoms of CHF the levels of hemoglobin, and serum iron were decreasing. In pathogenetic structure there was a iron deficiency anemia (IDA). With increasing severity of anemic syndrome there was a progressing of pathological myocardial dysfunction. Iron drug Sufer helped to improve both clinical and laboratory parameters. There was a significant increase in the level of hemoglobin, ferritin and iron in the blood plasma. The regression of clinical manifestations of the disease, such as pain in the heart, headache, weakness, fatigue, was observed. High efficacy and safety of the drug Sufer allow to recommend it as the drug of choice for iron-deficiency anemia caused by chronic heart failure.

Key words: chronic heart failure, iron-deficiency anemia, serum iron, Sufer.

Сведения об авторе

Долинная Ольга Витальевна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13; тел.: (044) 234-92-76

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Дзяк Г.В., Василенко А.М., Василенко А.М. Анемия и хроническая сердечная недостаточность в реальной практике врача // Здоров'я України. – № 6 (331). – Березень 2014. – С. 20–21.
- Карманов. Препараты эритропоэтина и железа в лечении анемии у больных хронической болезнью почек на преддиализных стадиях при проведении программного диализа // Мед. газета. – 3. – 2010. – С. 26–28.
- Курята А.В., Митрохина О.С., Яценко Т.Д. Возможности коррекции железодефицитной анемии у пациентов с хронической болезнью почек // Укр. Мед. Часопис. – 3 (101). – V/VI 2014. – С. 72–75.
- Препараты железа для внутривенного введения: новое для Украины и устоявшееся за рубежом // Здоров'я України. – № 1–2 (326–327). – Січень 2014. – С. 22–23.
- Воронков Л.Г. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності. – К., 2012.
- Рычак П.И. Лечение анемии у больных ХСН коронарогенного генеза препаратами железа в комбинации с кверцетином / Беловол А.Н., Рычак П.И., Кравчун П.Г., Лапшина Л.А. // Экспериментальна і клінічна медицина. – Харків, 2010. – № 2. – С. 15–19.
- Ускач Т.М. Клинико-статистический анализ распространенности анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Т.М. Ускач, А.Г. Кочетов, С.Н. Терещенко // Кардиология. – 2011. – № 1. – С. 11–17.
- Covic A., Mircescu G. (2010) The safety and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in anaemic patients undergoing haemodialysis: a multi-centre, open-label, clinical study. Nephrol. Dial. Transplant., 25(8): 2722–2730.
- Silverberg DS, Wexler D, Schwartz D. Correction of Iron Deficiency a New Addition to the Treatment of the Heart Failure? Int J Mol Sci. 2015 Jun 18;16(6): 14056–74.
- The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (2000) IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. Am.J. Kidney Dis., 37(1 Suppl. 1): S182–238.

Статья поступила в редакцию 19.02.2016