Коррекция железодефицитных состояний в кардиологической практике

В последние десятилетия во всем мире отмечается рост числа больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), что связано в первую очередь со снижением летальности и успешным лечением острых форм ишемической болезни сердца. При этом у многих пациентов наблюдается анемия, которая является независимым фактором риска более тяжелого течения заболевания и значительного ухудшения качества жизни. Сочетание кардиоваскулярной патологии с анемией часто встречается в практике не только врача-кардиолога, но и специалистов иного профиля. Своевременная диагностика и коррекция анемии у больных с сердечно-сосудистой патологией – жизненно необходимое дополнение к терапии основного заболевания.

6-7 октября состоялся III Международный конгресс по инфузионной терапии, который стал одним из крупнейших научных событий года. В рамках мероприятия была представлена информация по актуальным проблемам трансфузиологии, которая является неотъемлемой частью лечения различных категорий пациентов. Спектр вопросов, касающихся возможностей современной инфузионной терапии, вызвал живой интерес и активное обсуждение участников мероприятия.

Несмотря на достижения новейших медиа-технологий, самой эффективной формой обмена информацией по-прежнему остается живое общение. Поэтому неудивительно, что в работе конгресса приняло участие рекордное количество специалистов – более 2500 ведущих отечественных ученых и клиницистов, а также гостей из других стран мира.

Современные достижения и возможности инфузионной терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, осложненными анемией, представил **заведующий кафедрой внутренней медицины № 2 и профпатологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Александр Викторович Курята**.

– Сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной смертности во всем мире; в Украине их частота составляет 68%. При этом выявляются гендерные различия: среди женщин уровень смертности составляет 42%, среди мужчин – 51%. Однако последние 5 лет в женской популяции прослеживается тенденция к увеличению смертности в результате ХСН. И эта тенденция не зависит от фенотипа. Данные AGES Reykjavik Study, опубликованные в этом году, свидетельствуют о том, что ожидаемое распространение ХСН к 40-м годам нашего столетия возрастет в 2 раза, а к 60-м – в 3, что, безусловно, связано в том числе с увеличением продолжительности жизни преимущественно в женской популяции.

Если посмотреть на результативность имплементации соответствующих клинических протоколов, очевидна эффективность лечения в первую очередь у пациентов со сниженной фракцией выброса. Тем не менее, несмотря на достижения терапии, 5-летняя выживаемость таких пациентов составляет всего лишь 40%. Поэтому поиск новых актуальных, легко определяемых и доступных для эффективного лечения ХСН мишеней продолжается.

Ранее было доказано, что железодефицитная анемия (ЖДА) является реальным предиктором летальности у больных со сниженной фракцией сердечного выброса и ХСН. С другой стороны, данные наблюдений, опубликованные в этом году, свидетельствуют, что и у пациентов с сохраненной фракцией выброса анемия рассматривается как одна из важнейших мишеней для терапевтического воздействия с точки зрения улучшения прогноза. Частота железодефицитных состояний в указанной категории составляла не менее 10%.

В целом распространенность ЖДА в мире среди пациентов, страдающих ХСН, составляет 15%. При этом анемия у таких пациентов коррелирует с возрастом и встречается у 23,9% людей старше 68 лет. Вторая закономерность заключается в том, что распространенность анемии возрастает по мере прогрессирования ХСН, поэтому в кардиологической практике парадоксальным, казалось бы, образом более значимые результаты коррекции железодефицитных состояний достигаются у пациентов с более высоким функциональным классом (ФК).

Причины развития анемии у больных с ХСН многочисленны. Среди этиологических факторов выделяют длительный прием ацетилсалициловой кислоты и антикоагулянтов, вызывающих хронические микрокровопотери; неполноценное питание; мальабсорбцию, сопровождающуюся нарушением всасывания железа и витаминов в кишечнике. Кроме того, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и снижение почечного кровотока оказывают угнетающее действие на синтез эндогенного эритропоэтина. У больных ХСН наблюдаются анемия за счет гемодилюции с задержкой натрия и воды; анемия хронических заболеваний; анемия за счет недостатка нутриентов, действия лекарственных препаратов, нарушения функции почек (снижение синтеза эритропоэтина). По распространенности анемия хронических заболеваний занимает 2-е место после ЖДА. У пациентов с ХСН анемия хронических заболеваний отмечается в 58% случаев, а железодефицитное состояние определяется у 21%. Однако у пациентов с тяжелой ХСН (III и IV ФК по NYHA – Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) наиболее частой (73%) причиной анемии является именно дефицит железа.

При этом железодефицит носит мультимодальный характер и выражается не только в виде гипоксии и воздействия на сердце, но и в прогрессирующем уменьшении мышечной массы (саркопении), значительно ухудшающем состояние больных. Клинически значимо снижение общей и местной иммунологической резистентности. Данный фактор играет важную роль в курации больных с ХСН и анемией на фоне сезонного повышения заболеваемости гриппом и другими острыми респираторными инфекциями, так как среди данной категории пациентов летальность в эти периоды значительно возрастает.

Патогенетические механизмы развития анемии при ХСН тесно взаимосвязаны: тканевая гипоксия приводит к компенсаторной периферической вазодилатации со снижением артериального давления, что в конечном итоге обусловливает активацию симпатоадреналовой системы (САС). Повышение симпатического тонуса вызывает периферическую вазоконстрикцию, в том числе и сужение почечных артерий, которое сопровождается снижением почечной перфузии и, соответственно, провоцирует активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с повышением уровня ангиотензина II, в результате чего происходят еще большее снижение почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации, ишемизация и отек почечной паренхимы, уменьшение синтеза эндогенного эритропоэтина, задержка натрия и воды. Гемодилюция и увеличение объема циркулирующей крови в условиях гипоксии сопровождаются появлением периферических отеков. В результате компенсаторного повышения частоты сердечных сокращений (ЧСС) возрастает потребность миокарда в кислороде, в то время как вследствие анемизации его транспорт кровью снижается. Происходит ремоделирование миокарда с дилатацией и гипертрофией левого желудочка, что приводит к апоптозу клеток миокарда, кардиомиопатии и прогрессированию ХСН.

По данным клинических наблюдений, анемия также считается важным патогенетическим фактором развития кардиоренального синдрома у больных, страдающих ХСН. Данный синдром характеризуется одновременным повреждением сердца и почек при анемии, что значительно ухудшает прогноз течения ХСН. Усиление дисфункции этих органов происходит по принципу обратной связи: сниженная перфузия тканей в условиях гипоксии приводит к гемодинамическим расстройствам (уменьшение почечной перфузии, повышение давления в венах почек) и активации САС и РААС. В результате происходит увеличение ЧСС и наблюдается ретенция жидкости, что приводит к увеличению дозы диуретика, уменьшению эффективности β-блокаторов у данной категории пациентов и делает стандартную терапию ХСН в этой ситуации менее эффективной.

Клеточная гипоксия при анемии вызывает развитие воспалительных реакций, нарушения коагуляции и системы фибринолиза, в результате чего развиваются некроз и апоптоз клеток миокарда и почечной паренхимы, приводящие к усилению дисфункции почек и сердца, прогрессированию кардиоренального синдрома и ХСН. Анализ выживаемости показывает, что именно сочетание трех факторов (ХСН, хронической почечной недостаточности – ХПН, ЖДА) становится причиной смерти пациентов в большинстве случаев. При этом больные, страдающие анемией и сердечной недостаточностью, имеют худший прогноз по сравнению с пациентами с ХСН без анемии и таковыми с анемией без ХСН. Поэтому с 2016 года коррекция анемии у больных ХСН включена в действующий унифицированный протокол в разделе коморбидных состояний.

Диагностика ЖДА у больных с сердечно-сосудистой патологией базируется на данных лабораторного обследования в рамках действующего унифицированного клинического протокола первичной и вторичной (специализированной) помощи «Железодефицитная анемия» (приказ Министерства здравоохранения Украины № 709 от 02.11.2015). Обследование включает определение показателей гемоглобина (Hb), гематокрита, трансферрина, ферритина, морфофункциональное исследование эритроцитов. При этом наиболее показательным тестом диагностики железодефицита считается определение концентрации сывороточного ферритина.

Стратегия лечения ЖДА у больных с ХСН состоит в коррекции железодефицита независимо от этиологии анемии, так как у большинства пациентов с сердечно-сосудистой патологией существует латентный дефицит железа либо ЖДА сочетается с другими видами анемий. Данные исследований, выполненных в последние годы, показали, что парентеральное введение трехвалентного железа пациентам с ХСН является более эффективным и приводит к значительному клиническому улучшению и достоверному повышению уровня Hb, фракции выброса левого желудочка, снижению ФК ХСН, улучшению функции почек, а также уменьшению частоты госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН.

Европейские рекомендации по лечению коморбидной патологии у больных с острой и хронической сердечной недостаточностью (2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure) предусматривают возможность назначения внутривенного препарата железа пациентам со сниженной фракцией выброса и дефицитом железа (сывороточный ферритин ≤100 нг/мл или в пределах 100-299 нг/мл и насыщение трансферрином ≤20%) с целью уменьшения симптомов СН, повышения толерантности к физической нагрузке и улучшения качества жизни пациента (European Heart Journal, 2016). Базой для этих рекомендаций стали 2 успешных исследования, которые показали эффективность внутривенного введения трехвалентного железа по сравнению с плацебо, при этом более значимые результаты были достигнуты у пациентов с тяжелой ХСН.

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование FAIR-HF (количество участников – 459, ФК II-III по NYHA, фракция выброса ≤40, Hb 95-135 г/л, уровень сывороточного ферритина ≤100 нг/мл) продемонстрировало, что у 47% пациентов первой группы, получавшей внутривенный препарат железа, произошло достоверное снижение ФК до I-II и улучшение самочувствия по сравнению со второй группой, принимавшей плацебо. Также улучшились показатели теста 6-минутной ходьбы и оценка качества жизни (Anker S.D. et al., 2009).

Независимое исследование CONFIRM-HF (n=304, уровень сывороточного ферритина ≤100 нг/мл) тоже показало эффективность внутривенной терапии препаратом трехвалентного железа у больных с ХСН и железодефицитным состоянием, а также впервые было констатировано уменьшение случаев госпитализации больных по поводу декомпенсации ХСН. Так, после 24-недельной терапии у пациентов основной группы выявлено достоверное улучшение показателей функциональных тестов по шкале общей оценки и функциональной шкале NYHA по сравнению с группой плацебо, показатели которой в ходе проведения исследования ухудшились (Ponikowski P. et al., 2015).

В настоящее время имеется широкий выбор препаратов железа для парентерального введения, в которых железо содержится в трехвалентной форме. При этом наименьшее количество побочных эффектов отмечается на фоне использования железа сахарата. В Украине с успехом применяется препарат трехвалентного железа для парентерального введения Суфер («Юрия-Фарм», Украина). 1 мл препарата содержит 20 мг железа в виде комплекса гидроксида железа (III) с сахарозой.

В одном из наших исследований изучалась возможность коррекции ЖДА у пациентов с ХПН. В ходе исследования к 14-му дню терапии препаратом Суфер было достигнуто достоверное повышение уровня Hb и сывороточного ферритина в обеих группах пациентов. Однако более важным для больных с ХПН в этой ситуации было снижение уровня креатинина; результаты исследования убедительно показали улучшение показателей клубочковой фильтрации при коррекции анемии. Эти данные согласуются с современными наблюдениями нефрологов, свидетельствующими о положительном влиянии на скорость клубочковой фильтрации препаратов трехвалентного железа для внутривенного введения.

Целью другого нашего испытания была оценка эффективности лечения ЖДА

у больных ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса ≥45%), обусловленной ИБС, а также изменения агрегационных свойств тромбоцитов при применении комплекса гидроксида железа (III) с сахарозой (Суфер). В исследование были включены 22 пациента с ХСН (ФК II-III по NYHA) и сохраненной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса ≥45%) в возрасте 40-75 лет (средний возраст 66,3±2,6 года), которые находились на стационарном лечении в отделении кардиологии КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова». Критериями включения в исследование также были: уровень ферритина ≤100 нг/мл, анемия с уровнем Hb 90-130 г/л для мужчин и 90-120 г/л – для женщин.

Критерии исключения:

- острый коронарный синдром;
- острый инфаркт миокарда (до 6 мес);
- тяжелые заболевания внутренних органов, костно-мышечной, нервной систем, периферических сосудов, которые могут влиять на результаты теста с 6-минутной ходьбой;
- острое нарушение ритма, требующее медикаментозной коррекции;
- острое повреждение почек;
- хронический активный гепатит;
- гипотиреоз;
- анемия, обусловленная другими факторами (онкологическими, лимфопролиферативными заболеваниями, инфекциями, кровопотерями из желудочно-кишечного тракта);
- тромбоцитопения (уровень тромбоцитов 180×10^9/л);
- индивидуальная непереносимость препаратов железа.

Согласно критериям включения в исследование пациентов распределили на две группы. Основная группа (n=12) в дополнение к базисной терапии ХСН на фоне ИБС получала комплекс гидроксида железа (III) с сахарозой (Суфер); дозу препарата рассчитывали индивидуально, в соответствии с общим дефицитом железа в организме больного. Контрольная группа (n=10) получала только стандартную базисную терапию ХСН, препарат железа не назначался. Период наблюдения составил 14 дней.

Уровень Hb и сывороточного ферритина определяли при помощи иммунохемилюминесцентного метода. Для определения степени активации тромбоцитов использовался диагностический тест агрегации тромбоцитов с индукторами (АДФ, коллагеном, адреналином). Определение ФК ХСН проводили с помощью теста с 6-минутной ходьбой. Самочувствие больного оценивали по сумме баллов Шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) в 1-й день госпитализации и в день выписки из стационара на 12-14-е сутки. Качество жизни оценивали по сумме баллов на основании данных анкеты Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ).

Безопасность препарата Суфер изучали на основании динамики показателей биохимического анализа крови (аланинаминотрансферазы – АлАТ, аспартатаминотрансферазы – АсАТ, щелочной фосфатазы, билирубина, креатинина, мочевины).

В результате данного исследования установлено, что парентеральное применение комплекса гидроксида железа (III) с сахарозой (Суфер) способствовало достоверному (на 10 единиц и более) повышению уровня Hb к 14-му дню, содержания эритроцитов и ферритина; при этом наиболее значимые отличия зафиксированы в отношении концентрации ферритина.

Следует отметить, что в кардиологической практике остается открытым вопрос целевого уровня Hb, которого следует достигнуть при лечении пациентов с анемией и ХСН на фоне ИБС, чтобы избежать риска тромбообразования, особенно у пациентов с ХПН. Уровень Hb, нормальный для здоровых лиц (согласно определению ВОЗ, 120 г/л у женщин и 130 г/л – у мужчин), может представлять опасность для пациентов с ХСН. Существуют данные, что высокие (в том числе и высокие нормальные) показатели Hb способны негативно сказываться на прогнозе течения ХСН.

В нашем исследовании с применением препарата Суфер интенсивность изменения уровня Hb не повлияла на агрегационные свойства тромбоцитов; в конце наблюдения в основной группе выявлено достоверно более выраженное положительное влияние на агрегационные свойства тромбоцитов при применении индуктора АДФ и адреналина при отсутствии различий на фоне использования коллагена.

На момент завершения наблюдения на фоне коррекции анемии препаратом Суфер установлено достоверное улучшение клинического состояния по шкале ШОКС, результатов теста с 6-минутной ходьбой и качества жизни по MLHFQ. Важно подчеркнуть, что улучшение показателей теста с 6-минутной ходьбой происходило у более тяжелых пациентов (с ФК III), что совпадает с данными исследования CONFIRM-HF. Комплекс гидроксида железа (III) с сахарозой (Суфер) продемонстрировал эффективность и безопасность при лечении пациентов с ХСН. При этом не было выявлено клинически значимых побочных эффектов, не зарегистрировано достоверного повышения уровней АлАТ, АсАТ, билирубина, креатинина.

Таким образом, в ходе исследования была подтверждена эффективность и безопасность комплекса гидроксида железа (III) с сахарозой (Суфер). Включение данного препарата в комплексную терапию ХСН с сохраненной систолической функцией при ЖДА способствовало достоверному улучшению клинического состояния больных, качества жизни, их толерантности к физической нагрузке. У большинства пациентов с ХСН, обусловленной ИБС, с сохраненной фракцией выброса и анемией коррекция ЖДА приводила к улучшению агрегационных свойств тромбоцитов независимо от применяемого индуктора.

Резюмируя вышесказанное, можно уверенно утверждать, что анемия у пациентов с ХСН, ХПН, кардиоренальным синдромом – это фактор, имеющий бесспорное влияние на прогноз и уровень смертности. Поэтому коррекция ЖДА является важнейшим компонентом терапии ХСН. Стратегия восполнения дефицита железа препаратами трехвалентного железа для парентерального применения значительно повышает продолжительность и качество жизни пациентов, уменьшает число госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН.

Подготовила ***Наталия Позднякова***

СУФЕР®
Sufer®
Fe
ЗАЛІЗА (III)-ГІДРОКСИД САХАРОЗНИЙ КОМПЛЕКС
без декстрану[1]
ВНУТРІШНЬОВЕННИЙ ПРЕПАРАТ ЗАЛІЗА
для швидкої клінічної і гематологічної корекції дефіциту гемоглобіну
в 2 рази швидше
у порівнянні з іншими формами препаратів заліза[2]
ЮРІЯ-ФАРМ
www.uf.ua
Лідер ринку інфузійних препаратів України
REGISTERED COMPANY ISO 9001: 2009
GMP
ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ СУФЕР®. СКЛАД. Діюча речовина: 1 мл розчину містить 20 мг заліза у вигляді заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу. **ЛІКАРСЬКА ФОРМА.** Розчин для внутрішньовенних ін'єкцій. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА.** Антианемічні засоби для парентерального введення. Препарати заліза. Код АТС. B03A C02. **ПОКАЗАННЯ.** Залізодефіцитні стани: при необхідності швидкого поповнення заліза (тяжка постгеморагічна анемія, терапія еритропоетином); при неефективності терапії пероральними препаратами заліза (синдром порушеного кишкового всмоктування, хронічний ентероколіт, неспецифічний виразковий коліт, після резекції шлунка, тонкого кишечнику). **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.** Суфер® вводиться тільки внутрішньовенно, шляхом довготривалої ін'єкції чи краплинно, а також у венозну ділянку діалізної системи. Засіб не призначений для внутрішньом'язового введення. Внутрішньовенне краплинне введення. Суфер® бажано вводити шляхом краплинної інфузії, щоб зменшити ризик розвитку артеріальної гіпотензії і небезпеку попадання розчину в навколовенний простір. Внутрішньовенне струминне введення. Суфер® можна також вводити внутрішньовенно повільно у вигляді нерозведеного розчину зі швидкістю 1 мл за хвилину (5 мл (100 мг заліза) вводиться за 5 хв), але максимальний об'єм розчину не повинен перевищувати 10 мл (не більше 200 мг заліза) за одну ін'єкцію. Суфер® можна вводити безпосередньо у венозну ділянку діалізної системи, суворо дотримуючись правил проведення для внутрішньовенної ін'єкції. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Гіперчутливість до компонентів препарату. Анемія, не пов'язана з дефіцитом заліза. Наявність ознак перенасичення організму залізом (гемосидероз, гемохроматоз) або порушення процесу його виведення. **ПОБІЧНА ДІЯ.** Всі симптоми спостерігалися дуже рідко (частота виникнення < 0,01 % і > 0,001 %) і були тимчасовими; з боку нервової системи: запаморочення, головний біль, втрата свідомості, парестезії; з боку серцево-судинної системи: серцебиття, тахікардія, артеріальна гіпотензія, колаптоїдний стан, відчуття жару, приливи крові, периферичні набряки; з боку дихальної системи: бронхоспазм, задишка; з боку травної системи: біль в животі, біль в епігастрії, діарея, втрата смаку, нудота, блювання; з боку шкірних покривів: еритема, свербіння, висип, порушення пігментації, підвищення пітливості; з боку опорно-рухового апарату: артралгія, біль в спині, набряк суглобів, м'язовий біль, біль в кінцівках; з боку імунної системи: анафілактоїдні (псевдоалергічні) реакції, набряк гортані, обличчя; порушення загального характеру: астенія, біль в грудях, відчуття тягаря в грудях, слабкість, нездужання, блідість, підвищення температури тіла, озноб; реакції в місці ін'єкції біль і набряк. **КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ.** За рецептом. **ЛІТЕРАТУРА:** 1. Інструкція з медичного застосування препарату «СУФЕР®». 2. Al-Momen A.K., Al-Meshari A., Al-Nuaim L., Saddique A., Abotabib Z., Khashogji T., Abbas M. Intravenous iron sacrose complex in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy// Eur.J. of Obstetr. and Gynecol. and Repr.Biol.- 1996.-Vol. 69.-P.121-124. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. РСМОЗ України № UA/13269/01/01 від 04.10.2013 №860. Перед використанням слід обов'язково ознайомитися з повною інструкцією з медичного застосування і загальними застереженнями. Розробка макету: ТОВ «БІ-Брайт Медіа».