

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Залізодефіцит як нова терапевтична мета у хворих із хронічною серцевою недостатністю



К. М. Амосова, В. М. Царалунга

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця, Київ

Поширеність хронічної серцевої недостатності (ХСН) серед дорослих становить 1,5–5,5%, а в осіб віком понад 70 років сягає 10–15%. Останніми роками вона має тенденцію до зростання, що пов'язано зі старінням населення, а також поліпшенням лікування та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань як її причини. Водночас залишається високою летальність таких хворих, яка варіює від 30% на рік у хворих на ХСН II функціонального класу (ФК) за NYHA до 50% у пацієнтів із ХСН IV ФК за NYHA [2].

Однак, крім несприятливого прогнозу, вельми актуальною проблемою при ХСН є погана якість життя у значної частини хворих, навіть тих, які отримували оптимальну, за міжнародними рекомендаціями, медикаментозну терапію [35]. Серед засобів терапії з доведеним впливом на прогноз певний обмежений позитивний ефект на якість життя хворих на ХСН встановлено лише для контролю підвищеної частоти серцевих скорочень за допомогою івабрадину у хворих із фракцією викиду (ФВ) < 40% і синусовим ритмом, які отримують максимально переносні дози β-адреноблокаторів [54].

У хворих на ХСН з гіпергідратацією позитивний симптоматичний ефект мають петльові діуретики, проте обговорюють питання про можливість дозозалежного їх впливу на прогноз. Саме поглиблення симптомів і погіршення якості життя хво-

рих на ХСН є основними причинами повторних госпіталізацій, зростання кількості яких за рік асоціюється з підвищенням летальності. Тому розробка підходів до поліпшення якості життя цієї категорії хворих, які, як мінімум, повинні бути безпечними щодо прогнозу, має пріоритетне значення.

Екстракардіальна патологія і коморбідність при ХСН

Тривалий час основною проблемою ХСН вважали порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки. Незабаром стало очевидно, що медикаментозна корекція їх не забезпечує більш-менш стійкого позитивного ефекту на наслідки (приклад — позитивні ізотропні агенти) та/або толерантність до фізичного навантаження (ТФН) і симптоми хворих на ХСН (приклад — інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), сартани, блокатори мінералокортикоїдних рецепторів). Наступним етапом стала увага до порушень периферичної гемодинаміки, зокрема, зниження кровоплину в скелетних м'язах [2, 31, 41], а також порушень метаболізму скелетних м'язів як його наслідку [5].

Останнім часом увагу дослідників проблеми ХСН, особливо з ФВ > 45%, привертає коморбідність унаслідок супутніх хронічного обструктивного захворювання легень, цукрового діабету, хронічного захворювання нирок (ХЗН), а також анемії. Це зумовлено значною поширеністю цих супутніх захворювань у хворих на ХСН і здатністю погіршувати їхні симптоми, ТФН і якість життя, а також, згідно з окремим дослідженням [18], і прогноз. Як відомо, патогенез задишки у разі ХСН не з'ясовано, численні спроби виявити кореляцію виразності задишки і зниження ТФН із показниками насосної,

Стаття надійшла до редакції 22 листопада 2013 р.

Амосова Катерина Миколаївна, чл.-кор. НАМН України,
д. мед. н., проф., зав. кафедри
01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-14-46

© К. М. Амосова, В. М. Царалунга, 2013

систоличної і діастолічної функцій лівого шлуночка (ЛШ) дали негативні результати. У зв'язку з цим великий інтерес становить пошук можливостей поліпшення фізичного стану хворих на ХСН і, в ідеалі, їх прогнозу, шляхом поліпшення діагностики і корекції супутньої патології. Серед таких коморбідних станів анемія посідає особливе місце завдяки можливості її ефективної і безпечної корекції, на відміну від хронічного обструктивного захворювання легень і ХЗН.

«Безпричинна» анемія у разі ХСН: поширеність, клінічне значення і механізми

Згідно з критеріями експертів ВООЗ, анемію діагностують у дорослих жінок у разі зменшення концентрації гемоглобіну (Hb) нижче 120 г/л, а у чоловіків — нижче за 130 г/л. Як наслідок серед тих, що потерпають від анемії, більше жінок. Тоді як серед населення загалом частота анемії сягає майже 5%, поширеність її у хворих на ХСН, за різними даними, варіює від 14 до 61% [10, 29] залежно від віку, статі й тяжкості ХСН. Слід зазначити однакову поширеність анемії у хворих на ХСН зі зниженою та збереженою ФВ [20, 43].

Факт збільшення загальної смертності на 20–25% за рахунок серцево-судинної смертності за наявності анемії у хворих на ХСН, без специфічних супутніх захворювань (кровотечі, онкопатології та ін.), підтверджений у великій кількості досліджень [19, 29]. Анемія у разі ХСН — це також незалежний чинник ризику повторних госпіталізацій, тяжчого перебігу захворювання: високого ФК, зниження ТНФ, розвитку когнітивних порушень, низької якості життя [2, 19]. Слід зазначити, що зниження Hb у більшості хворих у дослідженнях було досить невелике, а його причину не уточнювали. Найчастіше причинами «безпричинної» анемії у хворих на ХСН є хронічне запалення і дефіцит заліза, які нерідко поєднуються, а до рідших належать дефіцит вітамінів B₁₂ і фолієвої кислоти, а також ятрогенні чинники, насамперед терапія інгібіторами АПФ і антагоністами рецепторів ангіотензину, оскільки ангіотензин — це стимулятор синтезу еритропоєтину і клітин-попередників у кістковому мозку [7].

«Справжню» анемію у хворих на ХСН потрібно диференціювати з так званою псевдоанемією внаслідок гемодилуції при гіперволемії. Як «справжню» анемію, «псевдоанемію» також асоціюють з гіршим прогнозом [12]. Точно визначити гіперволемію в клініці неможливо, і її досить часто спостерігають у клінічно еуволемічних хворих на ХСН [14], тому диференціальна діагностика ґрунтується на підтвердженні шляхом додаткових лабораторних досліджень діагнозу «справжньої» анемії того чи того генезу.

Анемія хронічних захворювань у разі ХСН: механізми розвитку, порушення обміну заліза і його діагностика

Анемію, що виникає у пацієнтів з інфекційним і асептичним запаленням, неоплазіями, ХЗН і триває понад місяць, позначають як анемію хронічних захворювань (АХЗ), або «анемію хронічного запалення». Вона має імуніопосередкований механізм, пов'язаний зі збільшенням продукції проти-запальних цитокінів (ІЛ-6, ФНП-α та іншими), які негативно впливають на кілька ключових ланок еритропоезу [17, 60]. Внаслідок цього:

1) зменшується пул заліза, що циркулює і доступне для кровотворення, з розвитком відносного, або так званого функціонального, залізодефіциту (ЗД). Це реалізується шляхами:

а) збільшення захоплення макрофагами дивалентного заліза внаслідок збільшення експресії на їхній мембрані дивалентного катіона DMT-1 (divalent metal transporter-1);

б) гальмування «віддачі» заліза макрофагами в кров'яне русло за рахунок зменшення експресії феропортину-1 і збільшення експресії феритину;

2) зменшується всмоктування заліза в дванадцятипалій кишці внаслідок збільшення синтезу в печінці, за умов запалення, гострофазового білка гепсидину, що створює передумови для розвитку абсолютного ЗД;

3) зменшується утворення еритропоєтину в нирках;

4) зменшується чутливість еритропоезу до еритропоєтину як наслідок зменшення експресії відповідних рецепторів на мембрані клітин-попередників і безпосередньо пригнічуються диференціація і проліферація клітин еритроїдного паростка шляхом підвищення утворення вільних радикалів сусідніми макрофагоподібними клітинами.

Наявність у значної частини хворих на АХЗ виразного функціонального ЗД призводить до розвитку в периферичній крові 20–70% таких хворих мікроцитозу (MCV < 80 мкм³) і гіпохромії (МСН < 27 пг), що вимагає визначення показників обміну заліза для диференціальної діагностики функціонального ЗД із абсолютним ЗД і заперечення залізодефіцитної анемії (ЗДА). На жаль, немає загальноприйнятих критеріїв оцінки результатів таких досліджень, так само, як і будь-яких критеріїв «позитивної» (тобто не шляхом заперечення інших станів) діагностики АХЗ.

Методи оцінки обміну заліза, критерії та причини залізодефіциту

Залізо відіграє найважливішу роль у транспорті кисню (як компонент Hb), його акумуляції (як компонент міоглобіну) й утворенні енергії шля-

хом окисних реакцій у скелетних м'язах та міокарді (як компонент окиснювальних ферментів і білків дихального ланцюга). Останнє зумовлено здатністю двовалентного заліза легко віддавати електрони, а тривалентного — їх приймати, унаслідок чого залізо відіграє ключову роль у функціонуванні цитохромів і зв'язуванні кисню. Тому ЗД призводить до порушення окиснювальних процесів і енергетворення в усіх клітинах, передусім — з високою потребою в енергії, таких як гепатоцити, клітини нирок, імунокомпетентні клітини, міоцити [14]. Саме з порушенням окиснювального метаболізму в скелетних м'язах хворих на ХСН значною мірою пов'язані такі симптоми, як слабкість і задишка, зниження їх ТФН, за даними відповідних тестів [32].

Залізо не здатне активно екскретуватися з організму, його гомеостаз регулюється головним чином усмоктуванням у дванадцятипалій кишці і проксимальній частині тонкої кишки. У всмоктуванні заліза в базальній мембрані ентероцитів бере участь білок-транспорттер феропортин, який блокується гепсидином. Залізо, яке потрапляє в кров, зв'язується з апотрансферином із утворенням трансферину. Рівень трансферину перебуває у зворотному зв'язку із запасами заліза в організмі за рахунок того, що синтез його рецепторів залежить від депо заліза. За його зменшення, тобто у разі абсолютного ЗД, синтез цих рецепторів збільшується, що можна оцінити в клініці за вмістом у плазмі. Цей тест найінформативніший для диференціальної діагностики ЗДА та АХЗ. У клітинах еритроїдного ряду залізо надходить у мітохондрії і використовується для синтезу гема, в інших клітинах воно депонується у вигляді феритину і гемосидерину [11, 42].

Золотий стандарт оцінки запасів заліза у тканинах — це біопсія кісткового мозку [27]. Однак через нереальність її використання на практиці вміст заліза в депо прийнято оцінювати за рівнем феритину в сироватці крові. Традиційним критерієм абсолютного ЗД прийнято вважати зменшення кількості феритину < 30 мкг/л [48]. Проте в умо-

вах запалення вміст феритину як гострофазового білка підвищується, що знижує його інформативність як критерію абсолютного ЗД. Так, J. N. Nanas і співавтори [45] під час мікроскопії пунктів кісткового мозку 37 хворих на ХСН ІV ФК за NYHA з низькою ФВ виявили виснаження запасів заліза у 73% випадків. Рівень феритину в цих хворих становив у середньому 75 мкг/л, а у хворих без ЗД — 211 мкг/л. Тому в більшості наукових досліджень у хворих на ХСН, зокрема FERRIC-HF, FAIR-HF [13, 47], для діагностики так званого абсолютного ЗД використовували рівень феритину < 100 мкг/л, а для діагностики функціонального ЗД унаслідок фіксації заліза в ретикулоендотеліальній системі за достатніх запасів заліза в депо — поєднання вмісту феритину 100–300 мкг/л зі зниженням насичення трансферину залізом (НТЗ) < 20% (так звані прагматичні критерії ЗД FERRIC-HF для хворих на ХСН).

Слід зазначити, що рівні сироваткового заліза і трансферину окремо не можуть бути надійними показниками обміну заліза [33].

ЗД може бути ізольованим, без зниження рівня Нь, або супроводжуватися таким (тобто анемією). Внаслідок поєднання патології — АХЗ і ЗДА — і за браком загальноприйнятих кількісних критеріїв оцінки показників обміну заліза, а також з причини розвитку функціонального ЗД у хворих із хронічними запальними станами диференціальна діагностика АХЗ, ЗДА і їхнього поєднання (таблиця) при ХСН часто є складною.

Причинами абсолютного ЗД у хворих на ХСН вважають [4, 6, 11]:

- 1) недостатнє надходження заліза з їжею, що може розвиватися за надлишку в раціоні оксалатів, пектину, лігніну, таніну і дефіциту тваринних білків;
- 2) порушення всмоктування заліза в травному каналі під впливом гепсидину, а також унаслідок синдрому порушеного кишкового всмоктування у хворих із гіперводемією;
- 3) втрати заліза внаслідок безсимптомних крововтрат із травного каналу як ускладнення ерозивних та виразкових процесів у шлунку і дванадця-

Т а б л и ц я

Критерії диференціальної діагностики анемії хронічних захворювань, залізодефіцитної анемії та їх поєднання [60]

Показник (вміст у крові)	АХЗ	ЗДА	АХЗ і ЗДА
Феритин	Норма або підвищений	Знижений	Знижений або норма
Насичення трансферину залізом	Знижений	Знижений	Знижений
Трансферин	Знижений або норма	Підвищений	Знижений
Залізо	Знижений	Знижений	Знижений
Розчинні рецептори до трансферину	Норма	Підвищений	Норма або підвищений
Відношення концентрації розчинних рецепторів трансферину до log феритину	< 1 (низьке)	> 2 (високе)	> 2 (високе)

типалій кишці, зокрема під час терапії ацетилсаліциловою кислотою, а також дивертикульозу і поліпозу кишечника, тріщин і гемороїдальних вузлів прямої кишки, діарейного синдрому.

Поширеність, клінічне і прогностичне значення залізодефіциту та ЗДА у хворих на ХСН

Прийнято вважати, що ЗДА — це найпоширеніша анемія в загальній популяції [9, 18], тоді як у хворих на ХСН її реєструють рідше, ніж АХЗ [11, 16]. Точних відомостей про частоту ЗД і ЗДА у таких хворих практично немає через необхідність для діагностики і диференціальної діагностики з АХЗ визначення показників обміну заліза, чого не робили, і бракує єдиних загальноприйнятих критеріїв оцінки змін цих показників. За даними великого обсерваційного дослідження, в амбулаторних хворих на ХСН (n = 6159) «безпричинне» зниження рівня Hb (менше 140 г/л у чоловіків і 130 г/л — у жінок) виявлено в 17% випадків. У 72% хворих анемія була нормоцитарною (MCV 82–98 мкм³). На частку мікроцитарної анемії припадало 20% випадків і макроцитарної — 9% [54]. Аналогічні результати отримано у процесі аналізу бази даних 12065 хворих із діагнозом уперше виявленої ХСН (середній вік 78 років), виписаних із 138 лікарень Канади [18].

До сьогодні є лише три більш-менш великих обсерваційних дослідження частоти ЗД у хворих на ХСН зі зниженою ФВ. За даними С. Adlbrecht та співавторів [8], зниження вмісту феритину < 30 мкг/л або НТЗ < 15% спостерігали у 26% хворих, причому за наявності анемії — у 54% і без неї — у 16%. Використовуючи менш «жорсткі» критерії ЗД FERRIC-HF (феритин < 100 мкг/л або 100–300 мкг/л у поєднанні з НТЗ < 20%), Е. А. Jankowska та співавтори [33] виявили його у 37% хворих на ХСН I–IV ФК за NYHA (n = 546), у 57% пацієнтів із анемією і у 32% — без неї. За даними NHANES(III) [30], з 574 хворих, у яких визначали вміст феритину і НТЗ, ЗД, за критеріями FERRIC-HF, спостерігали у 61%, зокрема за наявності анемії (рівень Hb < 125 г/л, реєстрували у 16,7%) — у 73% випадках та без анемії — у 56%. У жодному з цих трьох великих обсерваційних досліджень, на жаль, немає даних про частоту абсолютного та функціонального ЗД, а також не оцінювали окремо ЗДА, АХЗ і АХЗ у поєднанні з ЗДА.

Таким чином, можна говорити про значне поширення при ХСН, принаймні зі зниженою ФВ, дефіциту заліза за даними оцінки показників його обміну, зокрема — без анемії. З урахуванням результатів морфологічного дослідження кістково-мозкового пунктату J. N. Nanas та співавторів [45] можна припустити, що справжня частота абсолютного ЗД у хворих на ХСН вища від діагностованої

за даними оцінки НТЗ, і для визначення ЗД у клініці доцільно віддавати перевагу так званим прагматичним критеріям FERRIC-HF.

Дані щодо клінічного значення саме ЗД з анемією і без такої у хворих на ХСН нечисленні. Помічено тісну кореляцію його ступеня (як за наявності, так і за відсутності анемії) з толерантністю до фізичного навантаження [20, 33], що пов'язують переважно з впливом ЗД на функцію скелетних м'язів. Фізична працездатність залежить від двох чинників. Перший — це оксидантна здатність м'язової тканини, яка є ключовою для витривалості й визначається станом обміну заліза, знижуючись прямо пропорційно до ЗД, зокрема без анемії [18, 21]. Другий чинник — кисневотransпортна здатність крові, яка визначає, головним чином, максимальну аеробну здатність і порушується тільки в разі анемії [58]. С. А. Finch та співавтори [21] оцінювали фізичну працездатність щурів із експериментальною анемією внаслідок крововтрати, для корекції якої у частини тварин використовували гемотрансфузії, а у інших — збагачення раціону залізом. Підвищилася фізична працездатність тільки у другому випадку.

Є поодинокі експериментальні дані, що тривала ЗДА призводить до зменшення вмісту заліза в міокарді й асоціюється з його дисфункцією та збільшенням площі інтерстиціального фіброзу [44]. Цей факт підтверджено у 25 хворих на ХСН IV ФК за NYHA і низькою ФВ, яким було виконано трансплантацію серця [31]. Зниження вмісту заліза, яке супроводжувалося збільшенням експресії рецепторів до трансферину і рівня НТЗ у сироватці крові, було значнішим у разі анемії.

Проте, на думку низки авторів [44, 57], посилення дисфункції міокарда і порушень центральної гемодинаміки у хворих на ХСН зі зниженою ФВ унаслідок саме дефіциту заліза в міокарді досить незначне. Основну роль у погіршенні ТФН у цих хворих, ймовірно, відіграють погіршення функції скелетних м'язів і «негемодинамічні» наслідки посилення нейрогуморальної активації, пов'язаної з потребою у збільшенні серцевого викиду для збільшення транспорту кисню до тканин і поліпшення їх метаболізму в умовах ЗД.

У відносно великому (n = 546) проспективному дослідженні Е. А. Jankowska та співавтори [34] довели, що у хворих на ХСН I–IV ФК за NYHA зі зниженою ФВ і анемією або без такої ЗД, за «прагматичними» критеріями FERRIC-HF, був значущим незалежним предиктором сумарного ризику смерті або трансплантації серця протягом 3 років. При цьому анемія не чинила не залежного від інших чинників впливу на прогноз. На відміну від даних Е. А. Jankowska та співавторів, А. Parikh та співавтори [49] не виявили істотного незалежного від інших чинників зв'язку ЗД (за тими ж критеріями) із загальною та серцево-судинною смертніс-

тю у 574 амбулаторних хворих на ХСН за таких рівнів Hb і С-реактивного білка. Це протиріччя може бути зумовлено різним контингентом хворих, оскільки в роботах А. Parikh [49] немає даних про ФВ. Вочевидь вплив ЗД і ЗДА на виживання і ризик повторних госпіталізацій з приводу ХСН потребує подальших досліджень.

Негативний досвід корекції «безпричинної» анемії за відсутності істотного залізодефіциту препаратами еритропоетину

Результати досліджень, які показали зв'язок «безпричинної» анемії, навіть мінімальної, у хворих на ХСН з погіршенням не тільки симптомів і якості життя, а й наслідків, дають підстави стверджувати, що вона є маркером ризику в таких хворих. Наступним важливим питанням було визначити можливість поліпшення фізичного стану хворих, їхньої якості життя та/або прогнозу за допомогою медикаментозної корекції такої «безпричинної» анемії шляхом проведення спеціально спланованих проспективних, подвійних сліпих плацебоконтрольованих досліджень. Актуальність вирішення останнього завдання зумовлена обмеженими можливостями терапії ХСН щодо отримання позитивного симптоматичного ефекту.

Перші спроби корекції «безпричинної» анемії у хворих на ХСН здійснено з використанням еритропоетину (ЕПО). Підставою для цього слугувало уявлення про ключову роль у патогенезі анемії у таких хворих відносного дефіциту продукції ЕПО в умовах достатнього його абсолютного рівня в крові, виходячи з припущення про розвиток зниження чутливості до ЕПО еритропоезу. Ефективність ЕПО щодо підвищення рівня Hb було встановлено раніше під час АХЗ у хворих на рак, які отримували хіміотерапію [24], і хворих на ХЗН [46]. Прийнято вважати, що такий ефект ЕПО зумовлений протидією антипроліферативного ефекту цитокінів і стимуляцією захоплення та синтезу гема клітинами-попередниками еритропоезу [40]. Недостатнє підвищення рівня Hb у процесі терапії ЕПО у таких хворих пояснюють як значним збільшенням рівнів прозапальних цитокінів, так і зниженням доступності заліза — його функціонального дефіциту. Тому перед початком терапії ЕПО заперечували абсолютний ЗД, і в більшості досліджень у хворих із АХЗ від самого початку призначали емпірично препарати заліза [28].

Хоча у перших невеликих (по 16–27 хворих) одноцентрових неконтрольованих дослідженнях засвідчено зменшення ФК за НУНА і підвищення якості життя та збільшення ТФН і ФВ у процесі лікування епоетином альфа і дарпоетином хворих на ХСН II–IV за ФК за НУНА з ФВ < 40 % і Hb 90–125 г/л [1, 35, 38], цього не підтвердили

подальші більші (з кількістю учасників від 41 до 319) рандомізовані подвійні сліпі дослідження з плацебоконтролем [22, 50, 51], попри нормалізацію рівня Hb. У всіх них критерієм невведення було НТЗ < 16 %.

Ґрунтуючись на цих даних, цільовим рівнем Hb у хворих на ХЗН із анемією визнано 10–12 г/дл [46]. Несприятливий ефект досягнення вищого рівня Hb пояснюють збільшенням в'язкості крові й загального периферичного судинного опору, а також здатністю препаратів ЕПО пригнічувати фібриноліз [59].

Остаточну відповідь на питання про доцільність використання ЕПО (дарпоетину) для поліпшення якості життя хворих на ХСН шляхом корекції вірогідної АХЗ дало велике (n = 2278) подвійне сліпе плацебоконтрольоване дослідження RED-HF [39]. До нього увійшли хворі зі зниженою ФВ, рівнем Hb 90–120 г/л і НТЗ < 15 %. Ефективна корекція анемії не тільки не вплинула на сумарний ризик смерті й госпіталізації через ХСН (первинна точка), а й асоціювалася з істотним підвищенням частоти тромбоемболічних подій, переважно тромбоемболії легеневої артерії. Ці дані відповідають таким у хворих із АХЗ унаслідок ХЗН, яких лікували препаратами ЕПО з позитивним гематологічним ефектом [22].

Клініко-лабораторна ефективність парентеральної терапії препаратами заліза хворих на ХСН із залізодефіцитом або залізодефіцитною анемією: результати контрольованих досліджень

Першу спробу корекції «безпричинної» анемії (середній рівень Hb 112 г/л) із ЗД (НТЗ < 20 % і феритином < 400 мкг/л) у хворих на ХСН II–III ФК і ФВ < 40 % шляхом внутрішньовенного введення сахарози заліза задля зменшення симптомів і поліпшення якості життя зробили А. Р. Volger та співавтори в рамках невеликого (n = 16) відкритого неконтрольованого дослідження [15]. Використання саме внутрішньовенного шляху введення препарату заліза було зумовлене ймовірним порушенням його всмоктування в кишечнику внаслідок гіперпродукції гепсидину в умовах хронічного запалення. На введення сахарози заліза дробовими дозами по 200 мг/добу протягом 17 діб до загальної емпіричної дози 1000 мг через 3 міс отримано добру лабораторну відповідь. Лікування хворі добре переносили, що супроводжувалося вірогідним поліпшенням якості життя, збільшенням дистанції 6-хвилинної ходьби і зменшенням середнього ФК за НУНА [15].

Подібні позитивні клініко-лабораторні результати внутрішньовенної терапії сахарозою заліза отримано і в рандомізованому подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні J. E. Tobill

та співавторів [56], в якому взяли участь 40 хворих на ХСН з анемією і ЗД (феритин < 100 мкг/л, НТЗ ≤ 20 %).

Багатоцентрове плацебоконтрольоване дослідження FERRIC-HF [47] поставило амбітнішу мету — оцінити ефективність чотиримісячного внутрішньовенного введення сахарози заліза хворим на ХСН та ЗД, зокрема без анемії, щодо збільшення ТФН, за даними спірвелоергометрії (первинна кінцева точка). Саме в цьому дослідженні як критерії ЗД було вперше використано феритин < 100 мкг/л або 100–300 мкг/л, якщо НТЗ < 20 %. У подальшому вони здобули широке визнання як так звані прагматичні критерії ЗД FERRIC-HF. Однак унаслідок введення лише 35 хворих позитивний результат щодо первинної точки через 4,5 міс було отримано у загальній групі хворих із ЗД за рахунок підгрупи з анемією. Хоча корекція ЗД у хворих без анемії не супроводжувалася збільшенням ТФН і максимального споживання кисню, вона приводила до вірогідного зменшення ФК за NYHA так само, як і в підгрупі з анемією.

Найбільшим (n = 459) багатоцентровим плацебоконтрольованим дослідженням клінічної ефективності внутрішньовенної терапії препаратом заліза хворих на ХСН II–III ФК зі зниженою ФВ і ЗД незалежно від наявності анемії (критерії введення Нв 95–135 г/л) було дослідження FAIR-HF [26]. ЗД діагностували за критеріями FERRIC-HF [47]. Для корекції ЗД використовували карбоксимальгозу заліза в дозі 200 мг/тиж внутрішньовенно до відновлення розрахованого за формулою Ganzoni [23] кумулятивного дефіциту заліза:

$$\text{Кумулятивний дефіцит заліза (мг)} =$$

$$= \text{Цільовий рівень Нв (г/дл)} -$$

$$- \text{Фактичний рівень Нв (г/дл)} \times 2,4 + 500 \text{ мг,}$$

де цільовий рівень Нв у людини з масою тіла понад 35 кг становить 15 г/дл. 500 мг у формулі відповідає величині депо заліза.

Після цього переходили на підтримувальну терапію по 200 мг внутрішньовенно кожні 4 тиж до кінця 6-го місяця спостереження.

У процесі лікування кілька разів визначали показники обміну заліза. Якщо виявляли рівень феритину > 800 мкг/л або > 500 мкг/л у поєднанні з НТЗ > 50 % або Нв > 160 г/л, для уникнення ризику розвитку гемосидерозу введення карбоксимальгози заліза припиняли і відновлювали тоді, коли рівень феритину став меншим за 400 мкг/л, НТЗ < 45 % і Нв < 160 г/л.

Як засвідчили результати дослідження FAIR-HF [26], через 6 міс терапії у загальній групі хворих

рівень Нв підвищився в середньому зі 119 до 130 г/л, НТЗ — з 18 до 29 % і феритину — з 52 до 312 мкг/л. Це супроводжувалося вірогідним поліпшенням показників якості життя і зменшенням ФК за NYHA (первинна точка) як у хворих загалом, так і у підгрупах з анемією (n = 220) і без неї (n = 221). Незалежно від наявності або відсутності анемії вірогідно збільшилася і дистанція 6-хвилинної ходьби.

На особливу увагу заслуговують дані, отримані в усіх дослідженнях, про добру переносність сахарози і карбоксимальгози заліза у разі внутрішньовенного введення у хворих на ХСН. Частота серйозних побічних ефектів, зокрема реакцій гіперчутливості, активізації інфекції, тромбофлебіту, підвищення артеріального тиску, не відрізнялася від такої у групі плацебо.

Наукове і практичне значення результатів дослідження FAIR-HF і подальші перспективи

Основним висновком дослідження FAIR-HF є значущість ЗД, зокрема без анемії, як нової терапевтичної мети для зменшення симптомів, поліпшення ТФН і якості життя у хворих на ХСН зі зниженою ФВ. Це зумовлює доцільність введення в обстеження таких хворих, як мінімум, за наявності «безпричинної» анемії, навіть слабо вираженої, визначення простих показників обміну заліза (феритину і НТЗ) та використання «прагматичних» критеріїв ЗД FERRIC-HF для призначення терапії препаратами заліза, зокрема карбоксимальтози заліза для внутрішньовенного введення.

Ключовим є питання про можливість корекції ЗД і ЗДА за допомогою феротерапії поліпшувати прогноз хворих на ХСН, зокрема зменшувати частоту повторних госпіталізацій. Іншими словами, чи є ЗД та/або ЗДА не тільки маркером, а й чинником ризику у хворих на ХСН? Певний оптимізм викликають отримані в дослідженні FAIR-HF дані щодо асоціації феротерапії порівняно з плацебо зі зменшенням частоти випадків смерті від ХСН і госпіталізації з приводу серцево-судинних причин у підгрупі хворих із ЗДА [26]. Оцінка клінічного ефекту феротерапії, однак, вимагає проведення спеціально спланованих рандомізованих клінічних досліджень з відповідними запланованими кінцевими точками і введенням досить великої кількості хворих. Передумова можливості такого ефекту — зв'язок ЗД і анемії з нейрогуморальною активізацією та порушенням процесів утворення і використання енергії в тканинах.

Література

- Воронков Л. Г. Хронічна серцева недостатність у хворих похилого віку: особливості патогенезу, діагностики та фармакотерапії // Серце і судини. — 2005. — № 2. — С. 89–96.
- Воронков Л. Г., Амосова Е. Н., Дзяк Г. В. и др. Результаты украинского многоцентрового исследования КОРИОЛАН (КОРИОЛ — Альтернатива насосной недостаточности сердца) // Укр. кардіол. журн. — 2006. — № 5. — С. 8–14.
- Воронков Л. Г., Амосова К. М., Багрий А. Е. та ін. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) // Серцева недостатність. — 2012. — № 3. — С. 60–90.
- Гусева С. А., Гончаров Я. П. Анемии. — К.: Логос, 2004. — 246 с.
- Коваль Е. А., Ткаченко Ю. В. Оценка состояния мышечного аппарата и периферического кровообращения у больных с ХСН ишемического генеза в зависимости от содержания N-концевого промозгового натрийуретического пептида // Укр. кардіол. журн. — 2007. — № 4. — С. 72–79.
- Копылов Ф. Ю., Щекочихин Д. Ю. Анемии в кардиологической практике // Трудный пациент. — 2011. — № 4. — С. 16–22.
- Орлов В. А., Гиляревский С. Р., Урусбиева Д. М., Даурбекова Л. В. Влияние побочных эффектов ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на тактику лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Рос. кардиол. журн. — 2005. — № 3. — С. 45–49.
- Aldbrecht C., Kommata S., Hülsmann M. et al. Chronic heart failure leads to an expanded plasma volume and pseudoanaemia, but does not lead to a reduction in the body's red cell volume // Eur. Heart J. — 2008. — Vol. 29. — P. 2343–2350.
- Alexandrakis M. G., Tsiarakis G. Anemia in heart failure patients // ISRN Hematol. — 2012. epub ahead of print.
- Anand I., Kuskowski M. A., Thomas S. et al. Anemia and change in haemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: Results from Val-HeFT // Circulation. — 2005. — Vol. 112. — P. 1121–1127.
- Andrews N. C. Disorders of iron metabolism // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 1986–1995.
- Androne A. S., Katz S. D., Lund L. Hemodilution is common in patients with advanced heart // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 226–229.
- Anker S. D., Colet J. C., Filippatos G. et al. Rationale and design of Ferinject assessment in patients with iron deficiency and chronic heart failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia // Eur. Heart J. — 2009. — Vol. 11. — P. 1084–1091.
- Anker S. D., von Haehling S. Anaemia in Chronic Heart Failure // Bremen: International Medical Publishers. — 2009.
- Bolger A. P., Bertlett F. R., Penston H. S. et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 48. — P. 1225–1227.
- De Silva R., A. S. Rigby, Witte K. K. et al. Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure // Am. J. Cardiol. — 2006. — Vol. 98. — P. 391–398.
- Deswal A., Petersen N. J., Feldman A. M. et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST) // Circulation. — 2001. — Vol. 103. — P. 2055–2059.
- Ezekowirz J. A., Ezekowirz J. A., Armstrong P. W., McAlister F. A. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 223–225.
- Felker G. M., Shaw L. K., Stough W. G. et al. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function // Am. Heart J. — 2006. — Vol. 151 (2). — P. 457–462.
- Ferric H. F., Jankowska E. A., Rozentryt P. et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure // Eur. Heart J. — 2010. — Vol. 15. — P. 1872–1880.
- Finch C. A., Miller L. R., Inamdar A. R. et al. Iron deficiency in the rat. Physiological and biochemical studies of muscle dysfunction // J. Clin. Invest. — 1976. — Vol. 58. — P. 447–453.
- Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA) [Aranesp (darbepoetin), Epogen (epoalfa)]. — November 8, 2007. — <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/RHE200711HCP.htm>.
- Ganzoni A. M. Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities // Schweiz. Med. Wochenschr. — 1970. — Vol. 100 (7). — P. 301–303.
- Ghali J. K., Anand I. S., Abraham Ludwig H. et al. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer // Blood. — 1994. — Vol. 84. — P. 1056–1063.
- Ghali J., Anand I., Abraham WT. et al. Randomized double blind trial of darbepoetin alpha treatment in patients with symptomatic heart failure and anemia // Circulation 2008. — 117. — P. 526–335.
- Gonzalez-Costello J., Comin-Colet J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial // Eur. J. Heart Fail. — 2010. — Vol. 12 (11). — P. 1159–1162.
- Goodnough L. T., Nemeth E., Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis // Blood. — 2010. — Vol. 116. — P. 4754–4761.
- Goodnough L. T., Skikne B., Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis // Blood. — 2000. — Vol. 96. — P. 823–833.
- Greenveld H. F., Januzzi J., Damman K. et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and metaanalysis // J. Am. Coll. Cardiol. — 2008. — Vol. 52. — P. 818–827.
- Gunter E. W., Lewis B. G., Koncikowski S. M. Laboratory procedures used for the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes3/cdrom/nchs/manuals/labman.pdf> [Accessed January 3, 2011]. — P. 1988–1994.
- Hulsmann M., Quittan M., Berger R. et al. Muscle strength as a predictor of long-term survival in severe congestive heart failure // Eur. J. Heart Failure. — 2004. — Vol. 6. — P. 101–107.
- Jankowska E. A., Rozentryt P., Witkowska A. J. et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure // Card Fail. — 2011. — Vol. 17. — P. 899–906.
- Jankowska E. A., von Haehling S., Anker S. D. et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic // Eur. Heart J. — 2013. — Vol. 34 (11). — P. 816–829.
- Jankowska E. A., Rozentryt P., Witkowska A. et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure // Eur. Heart J. — 2010. — 31. — P. 1872–1880.
- Juenger J., Schelberg D., Kraemer S. et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables // Heart. — 2002. — Vol. 87. — P. 235–241.
- Macdougall I. C., Canaud B., de Francisco A. L. et al. Beyond the cardiorenal anaemia syndrome: recognizing the role of iron deficiency // Eur. J. Heart Fail. — 2012. — Vol. 14. — P. 882–886.
- Maeder M. T., Khammy O., dos Remedios C., Kaye D. M. Myocardial and Systemic Iron Depletion in Heart Failure: Implications for Anemia Accompanying Heart Failure // J. Am. Coll. Cardiol. — 2011. — 58 (5). — P. 474–480.
- Mancini D. M., Katz S. D., Lang C. et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure // Circulation. — 2003. — 107. — P. 294–299.
- McMurray J. J., Anand I. S., Diaz R., Maggioni A. P. et al. RED-HF Committees and Investigators. Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED-HF): a Phase III, anaemia correction, morbidity-mortality trial // Eur. J. Heart Fail. — 2009. — Vol. 11 (8). — P. 795–801.
- Means R. T., Krantz S. B. Inhibition of human erythroid colony-forming units by gamma interferon can be corrected by re-combinant human erythropoietin // Blood. — 1991. — Vol. 78. — P. 2564–2567.
- Middlekauff H. R. Making the case for skeletal myopathy as the major limitation of exercise capacity in heart failure // Circ. Heart Fail. — 2010. — Vol. 3. — P. 537–546.
- Munoz M., Garcia-Erce J. A., Remacha A. F. Disorders of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homeostasis // J. Clin. Pathol. — 2011. — Vol. 64. — P. 281–286.
- Nair D., Shlipak M. G., Angeja B. et al. Association of anemia with diastolic dysfunction among patients with coronary artery disease in the Heart and Soul Study // Am. J. Cardiol. — 2005. — Vol. 95. — P. 332–336.
- Naito Y., Tsujino T., Matsumoto M. et al. Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2009. — Vol. 296. — P. 585–593.
- Nanas J. N., Matsouka C., Karageorgopoulos D. et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 48. — P. 2485–2489.
- NKF-K/DOQI Clinical Practice Guide-lines for anemia of chronic kidney disease // Am. J. Kidney Dis. — 2001. — Vol. 37, suppl. 1. — P. S182–238.
- Okonko D. O., Grzeslo A., Witkowski T. I., Mandal A. K. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and non-

- anemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — 51. — P. 103–112.
48. Okonko D. O., Mandal A. K., Missouris C. G. et al. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 58.
49. Parikh A., Natarajan S., Lipsitz S. R., Katz S. D. Iron deficiency in community-dwelling US adults with self-reported heart failure in the National Health and Nutrition Examination Survey III: prevalence and associations with anemia and inflammation // *Circ. Heart Fail.* — 2011. — 4 (5). — P. 599–606.
50. Ponikowski P., Anker S. D., Szachniewicz J. et al. Effect of darbepoetin alpha on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — 49. — P. 753–762.
51. Ponikowski P., Anker S. D., Szachniewicz J. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007.
52. Sarnak M. J., Tighiouart H., Manjunath G. et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 40. — P. 27–33.
53. Silverberg D. S., Wexler D., Blum M. et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function, functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 35. — P. 37–44.
54. Swedberg K., Kamajda M., Bohm M. et al. Ivabradin and outcomes in chronic heart failure (SHIFT) a randomized placebo-controlled study // *Lancet.* — 2010. — 10/1016/S0140-6736 (10)6.
55. Tang W. H., Tong W., Jain A. et al. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 51 (5). — P. 569–576.
56. Toblli J. E., Lombrana A., Duarte P. et al. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 50. — P. 1657–1665.
57. Turner L. R., Premo D. A., Gibbs B. J. et al. Adaptations to iron deficiency: cardiac functional responsiveness to norepinephrine, arterial remodeling, and the effect of beta-blockade on cardiac hypertrophy // *BMC Physiol.* — 2002.
58. Varma A., Appleton D. L., Nusca A. et al. Iron deficiency anemia and cardiac mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction undergoing coronary stenting // *Minerva Cardioangiol.* — 2010. — Vol. 58. — P. 1–10.
59. Von Haehling S., Jankowska E. A., Ponikowski P. et al. Anemia in heart failure: an overview of current concepts // *Future Cardiology.* — 2011. — Vol. 7, N 1. — P. 119–129.
60. Weiss G., Goodnough L. T. Anemia of Chronic Disease // *New Eng. J. Med.* — 2005. — Vol. 352, N 10. — P. 1011–1023.