



Российский кардиологический научно-производственный комплекс

# Синдром кардиоренальной анемии при ХСН

Терещенко С.Н.

Институт клинической кардиологии им. А.Л.  
Мясникова

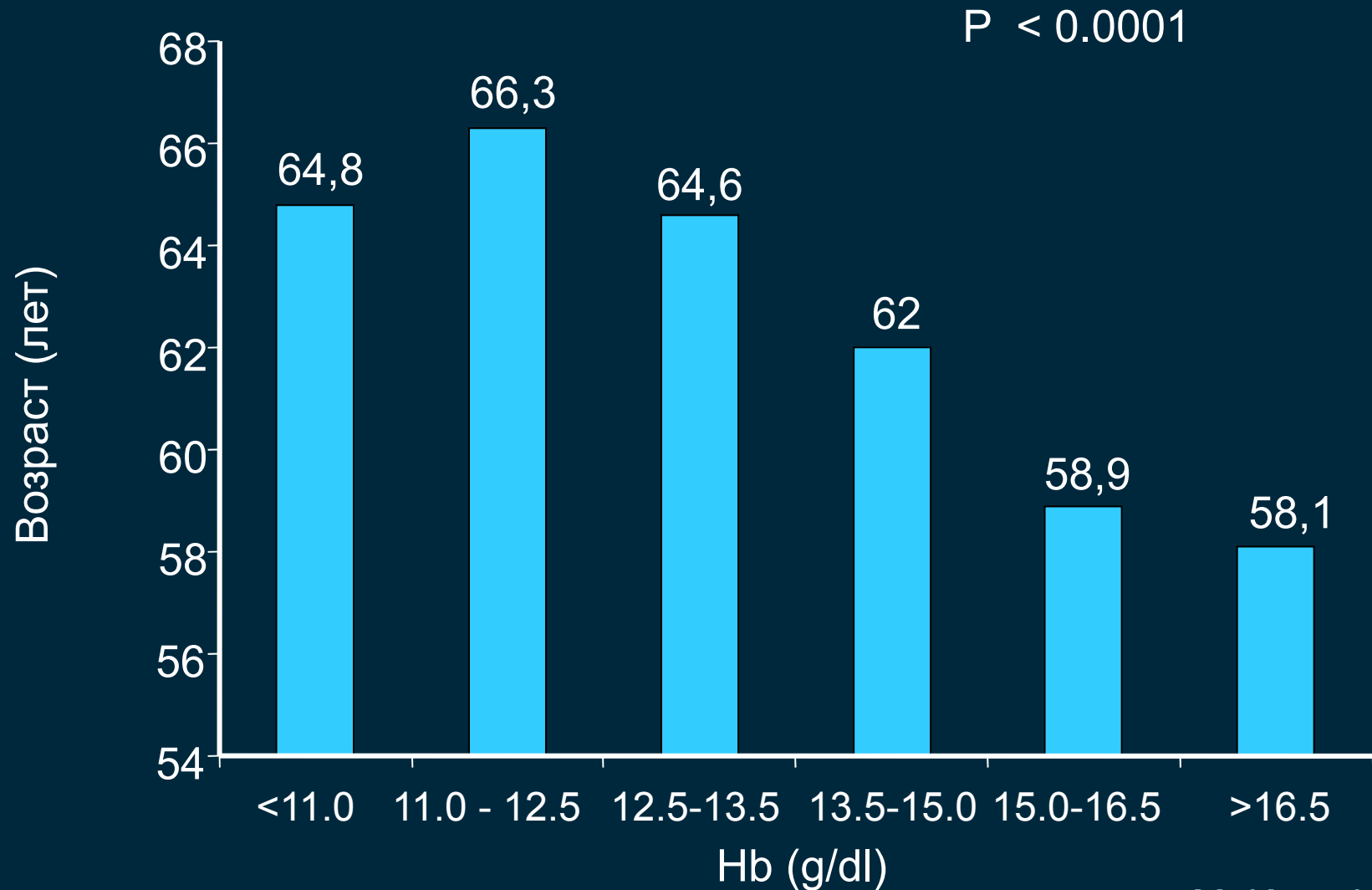
# Прогноз при ХСН определяется

- Этиология
- Функциональный класс ХСН
- Фракция выброса и размеры полости левого желудочка
- Нарушения ритма и проводимости
- Состояние центральной и периферической гемодинамики
- Нейрогормональная активность.
- Поражение органов мишеней (почки, печень, мышечная система и др.)
- Лечение

# Возрастные особенности пациентов страдающих ХСН



# Возраст и анемия



M. Komajda

# Распределение больных ХСН (в %) по возрастным группам

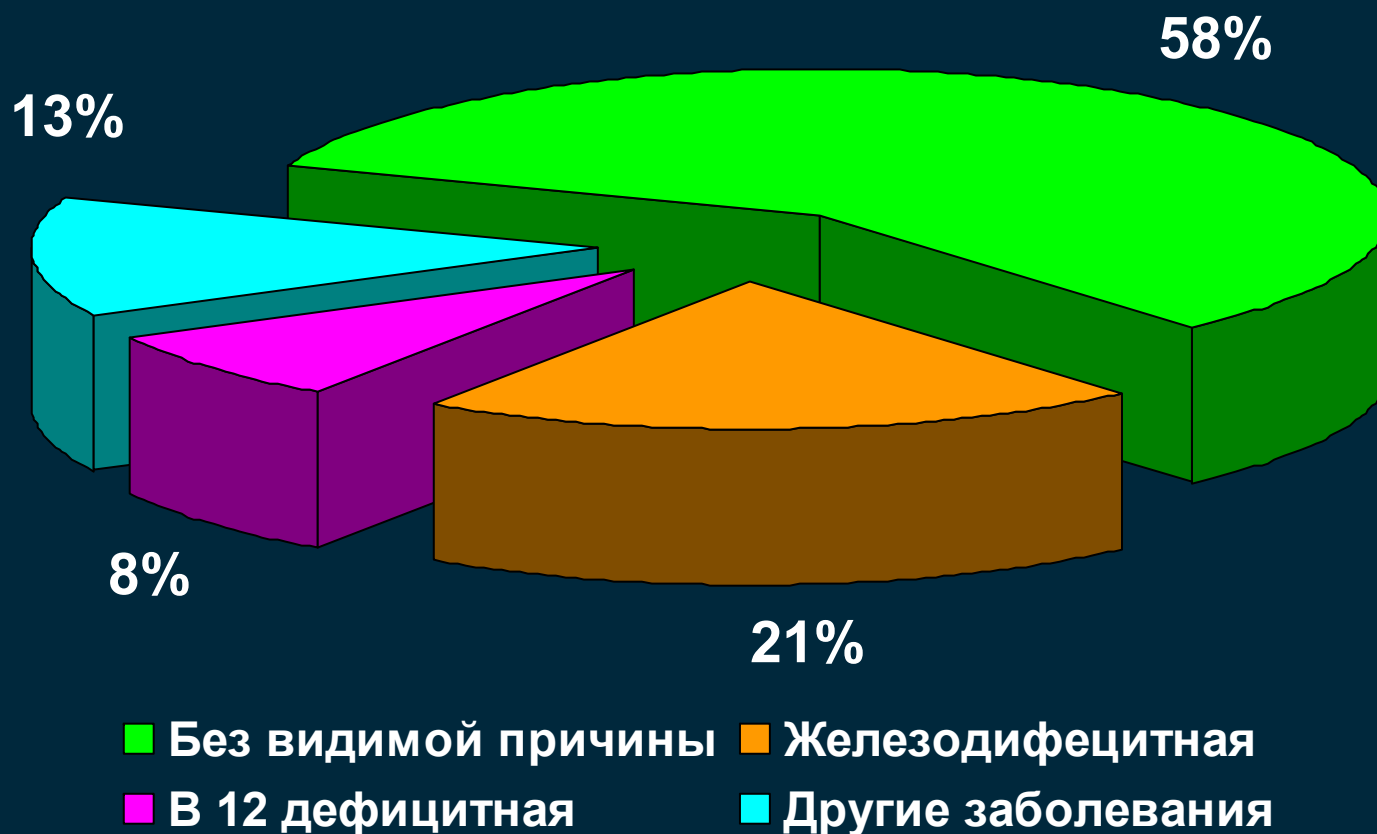


# Количество госпитализаций за год



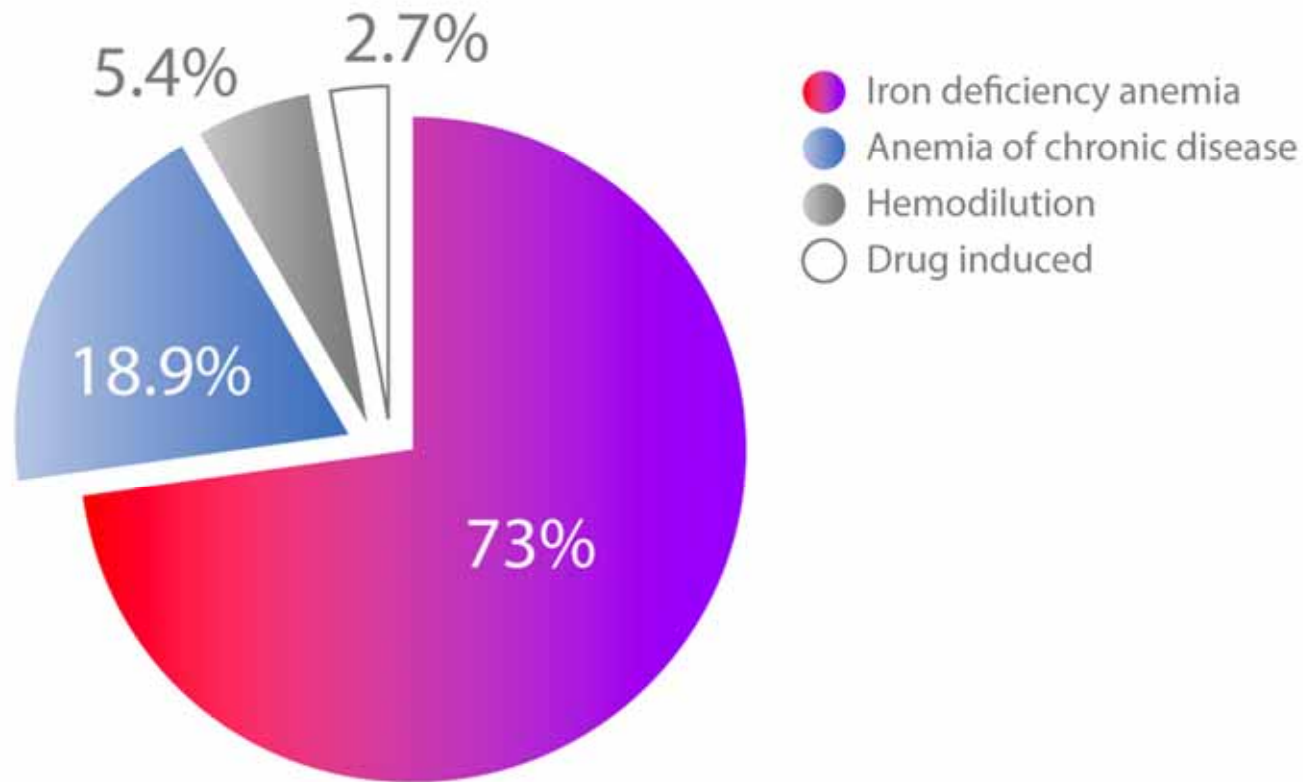
# ВСТРЕЧАЕМОСТЬ И ПРИЧИНЫ АНЕМИИ ПРИ ХСН

ИЗ 12.065 ВНОВЬ ДИАНОСТИРОВАННЫХ  
СЛУЧАЕВ ХСН У 17% (2051) БОЛЬНЫХ ВЫЯВЛЕНА  
АНЕМИЯ



# Этиология анемии при ХСН (пациенты IV функционального класса)

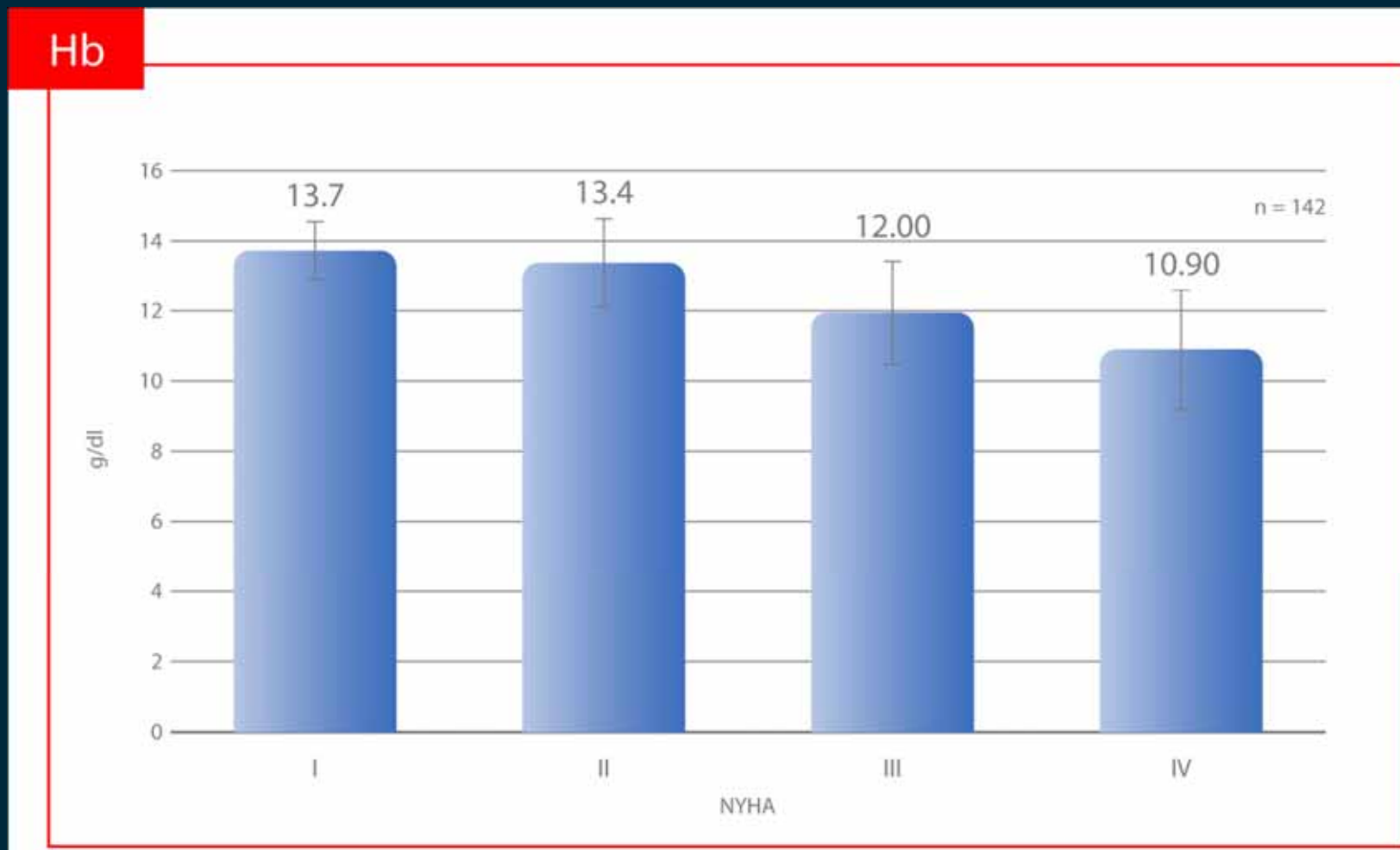
Iron deficiency was the most frequent cause of anemia in advanced CHF patients (NYHA IV)



# Распространенность анемии в клинических исследованиях по ХСН

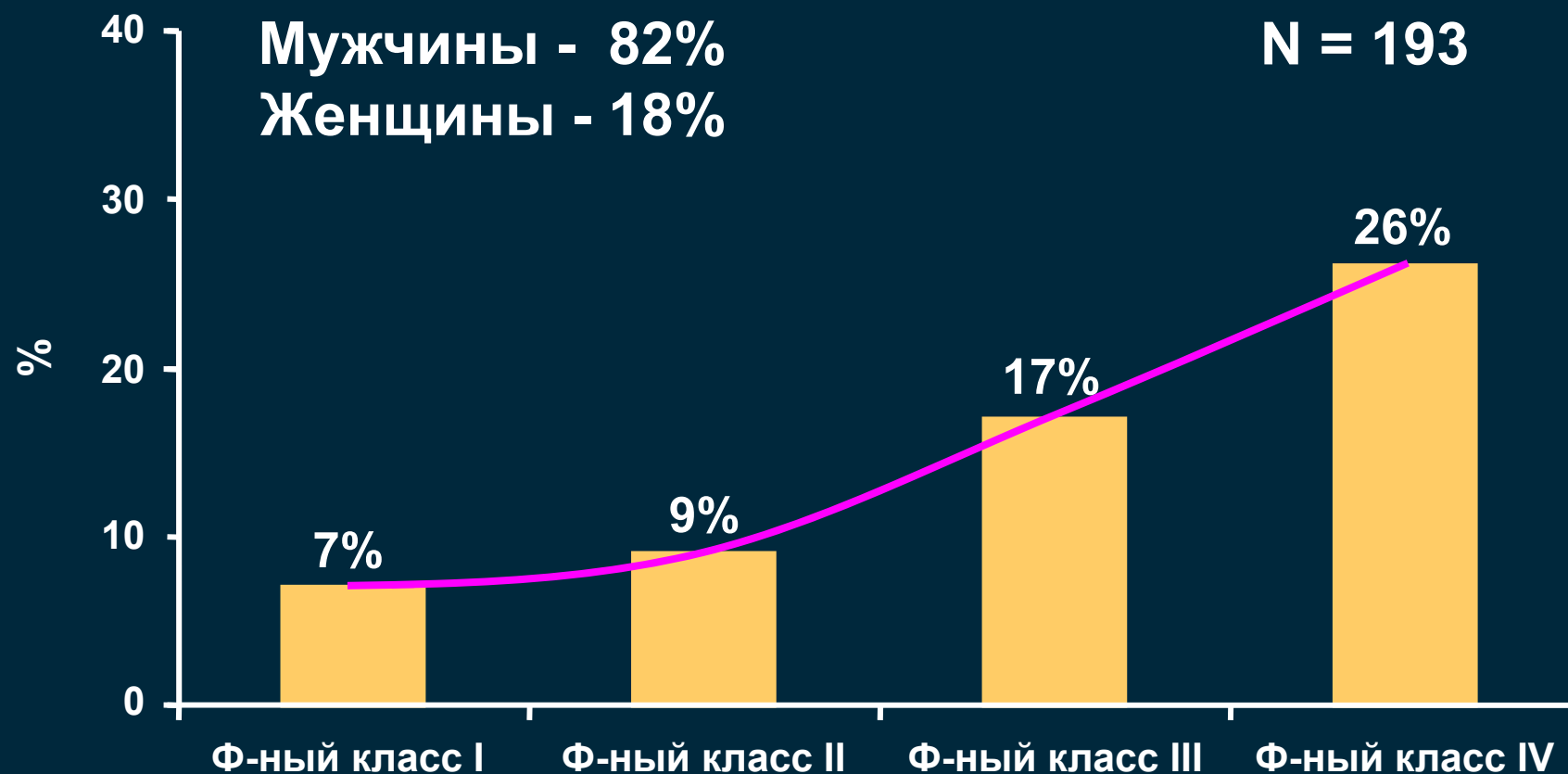
Исследования	Пол	Hb (g/dL)	Распростран (%)
COPERNICUS	М + Ж	<12.5	19
ELITE II	Ж	<12	16.6
	М	<12	7.2
IN CHF	Ж	<11	15.6
		<12	
Val-HeFT	Ж	<11	9.0
	М	<12	
HTx	Ж	<12	30.0
	М	<13	

# Уменьшение уровня Hb при нарастание тяжести ХСН

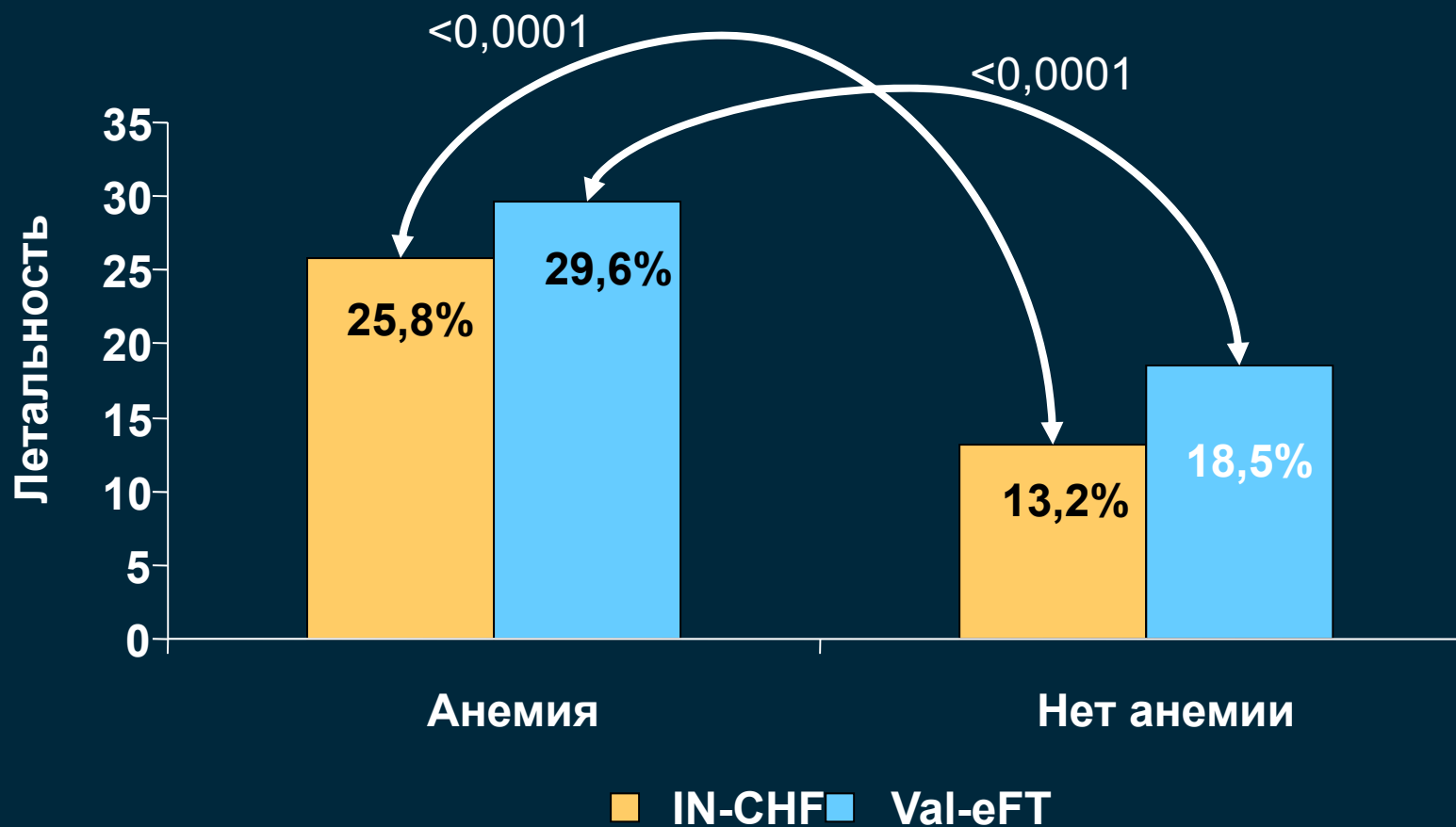


Silverberg DS, J Am Col Cardiol 2000

## Распространенность анемии в зависимости от тяжести ХСН (Hgb < 12 g/dL)

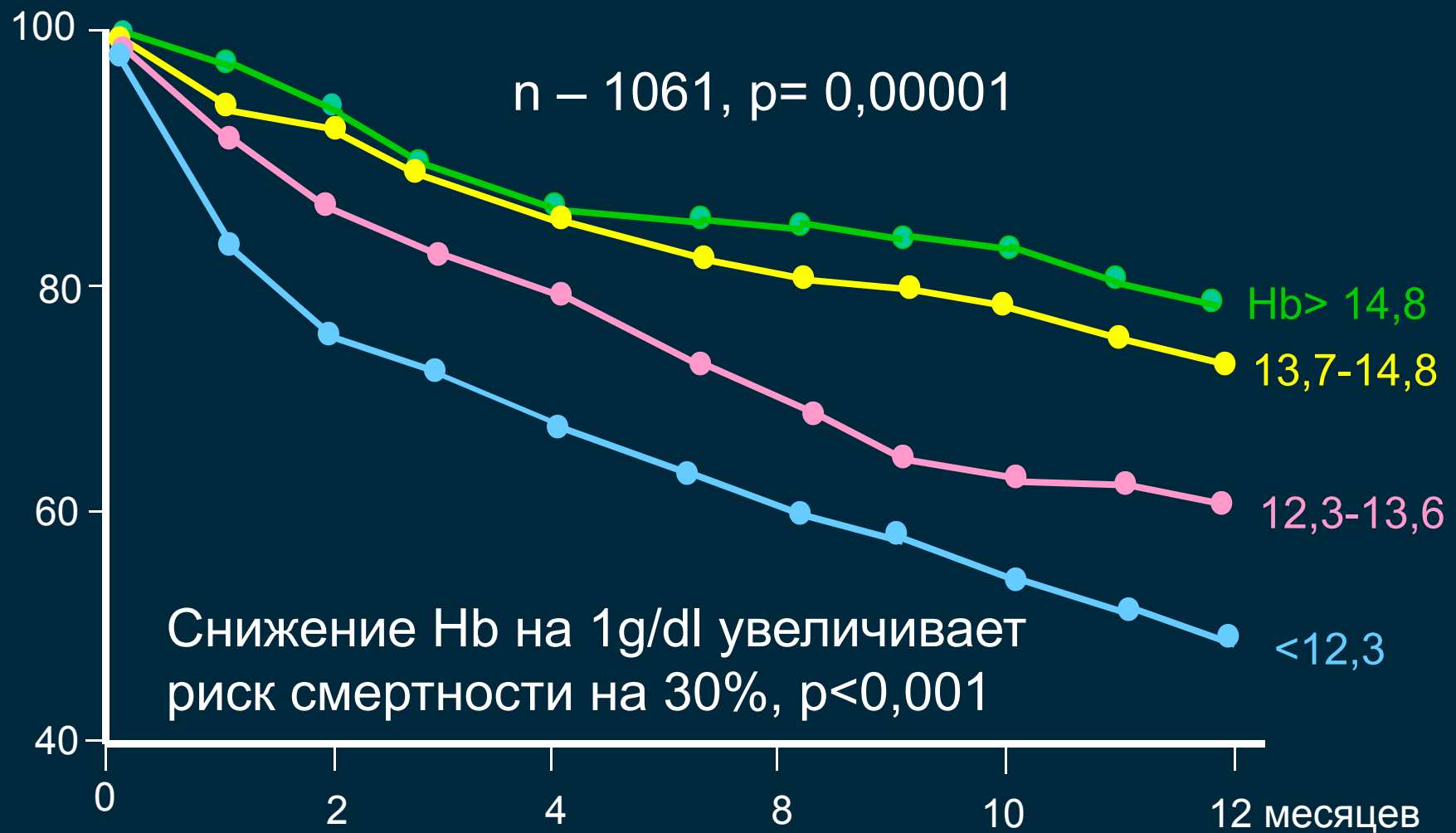


# Анемия предиктор летальности у больных ХСН



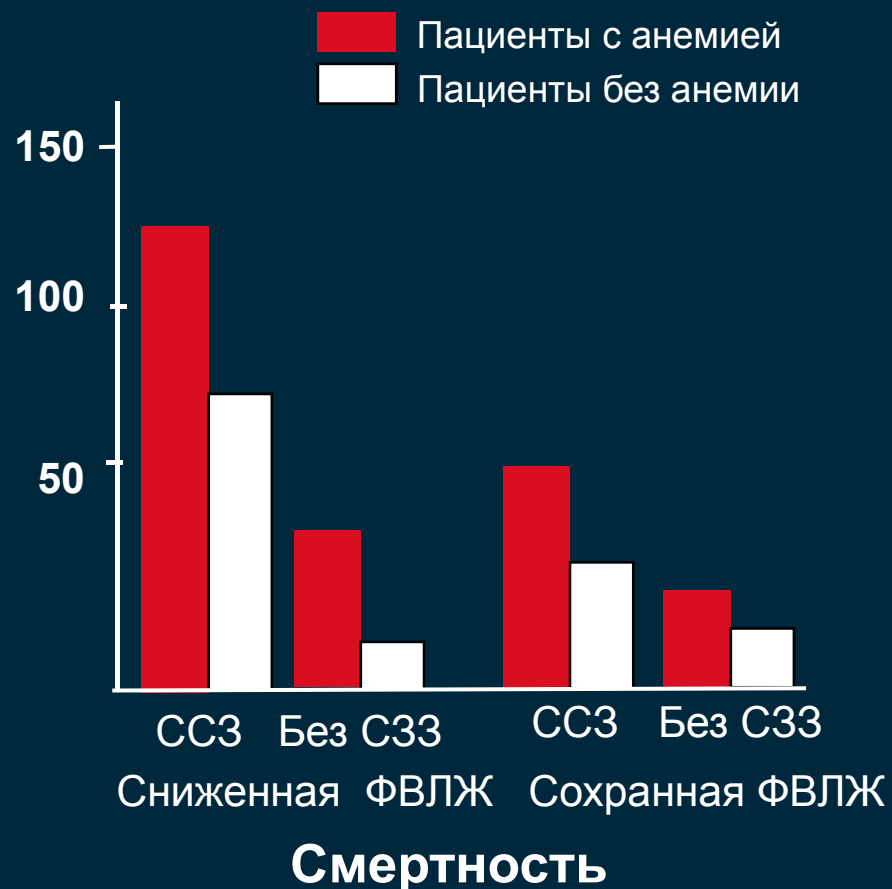
Риск годовой летальности в исследовании IN-CHF – 59%  
Val-HeFT – 26%

# Смертность в зависимости от уровня Hb



# Анемия при ХСН негативно влияет на ИСХОДЫ

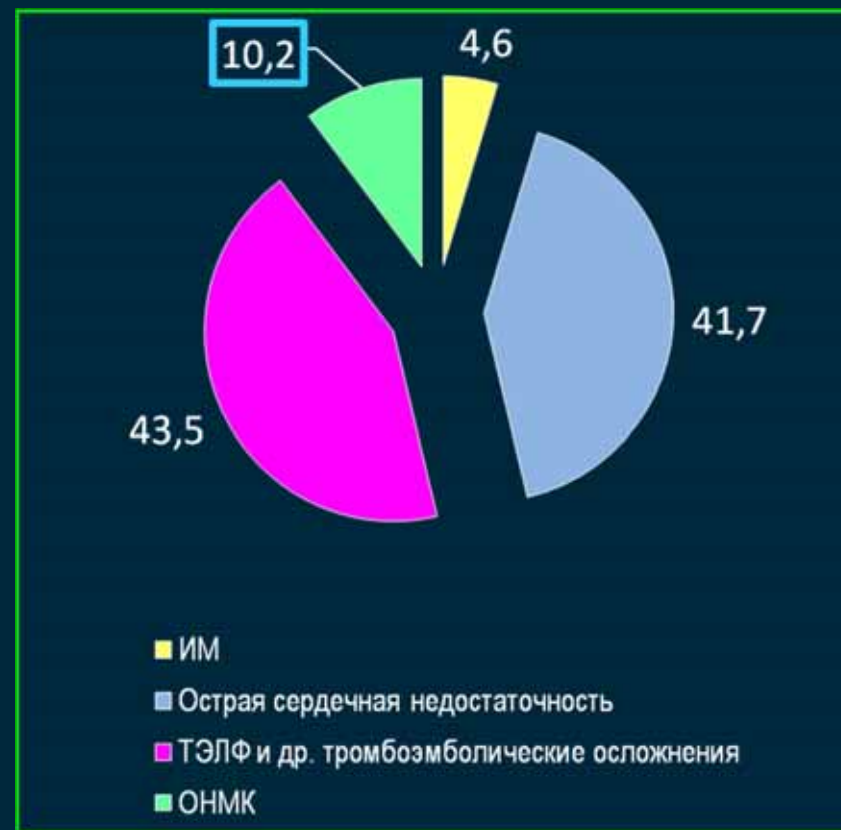
Данные исследования CHARM



# Причины смерти больных ХСН с анемией



Пациенты с анемией



Пациенты без анемии

# МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АНЕМИИ ПРИ ХСН

## Гемодилюция

Объем плазмы ↑

## Костный мозг

- дисфункция

## Дефицит железа

Fe<sup>++</sup> ↓

нарушение всасывания  
хр. кровотечение (Аспирин)

## Хр иммунодефицит

TNF $\alpha$  - Эритропоэтин ↓

- активности

эритропоэтина в КМ ↓

## Лекарства

ИАПФ: синтез эритропоэтина ↓

активности

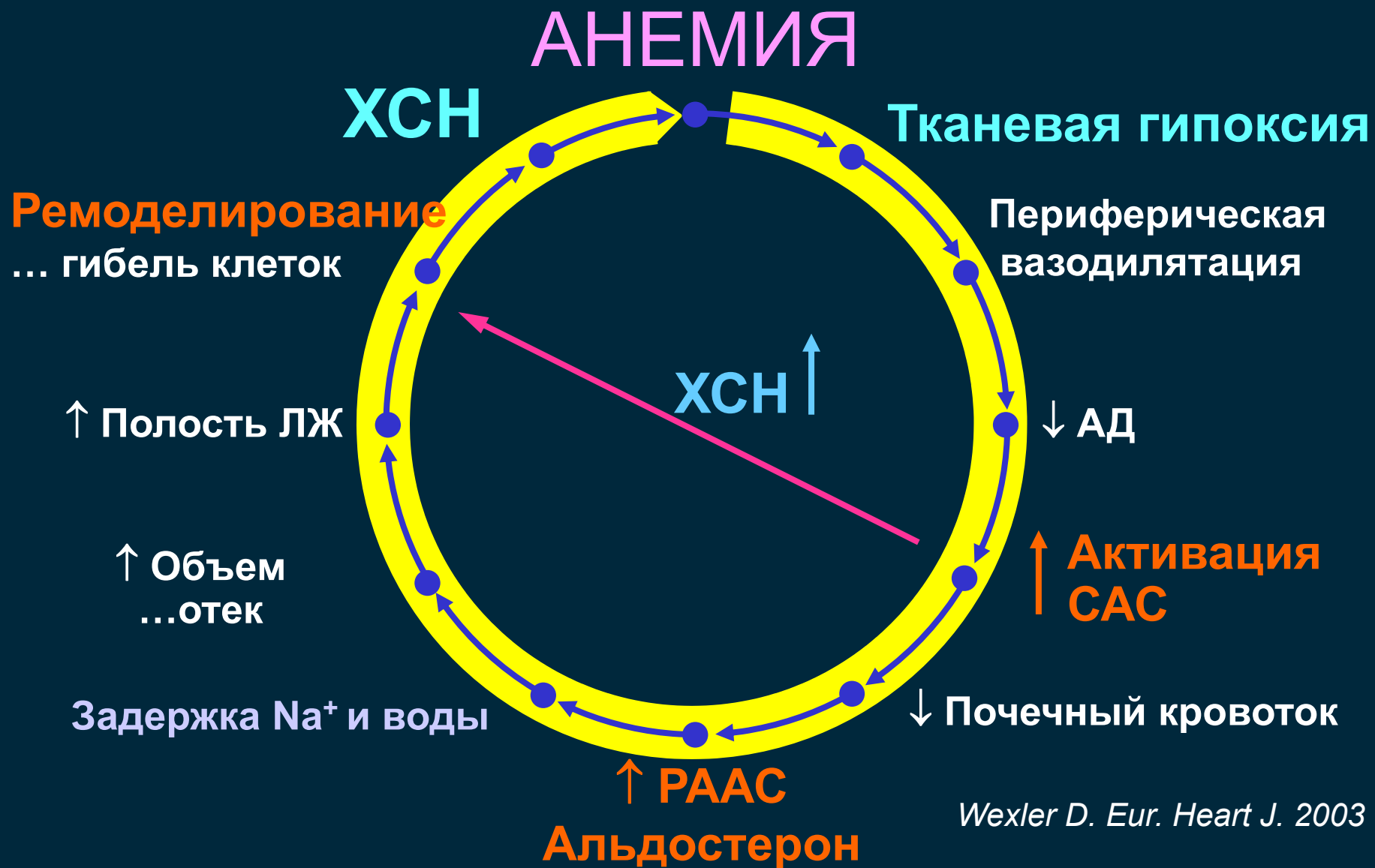
эритропоэтина в КМ ↓

## Почечная недостаточность

выработка эритропоэтина ↓

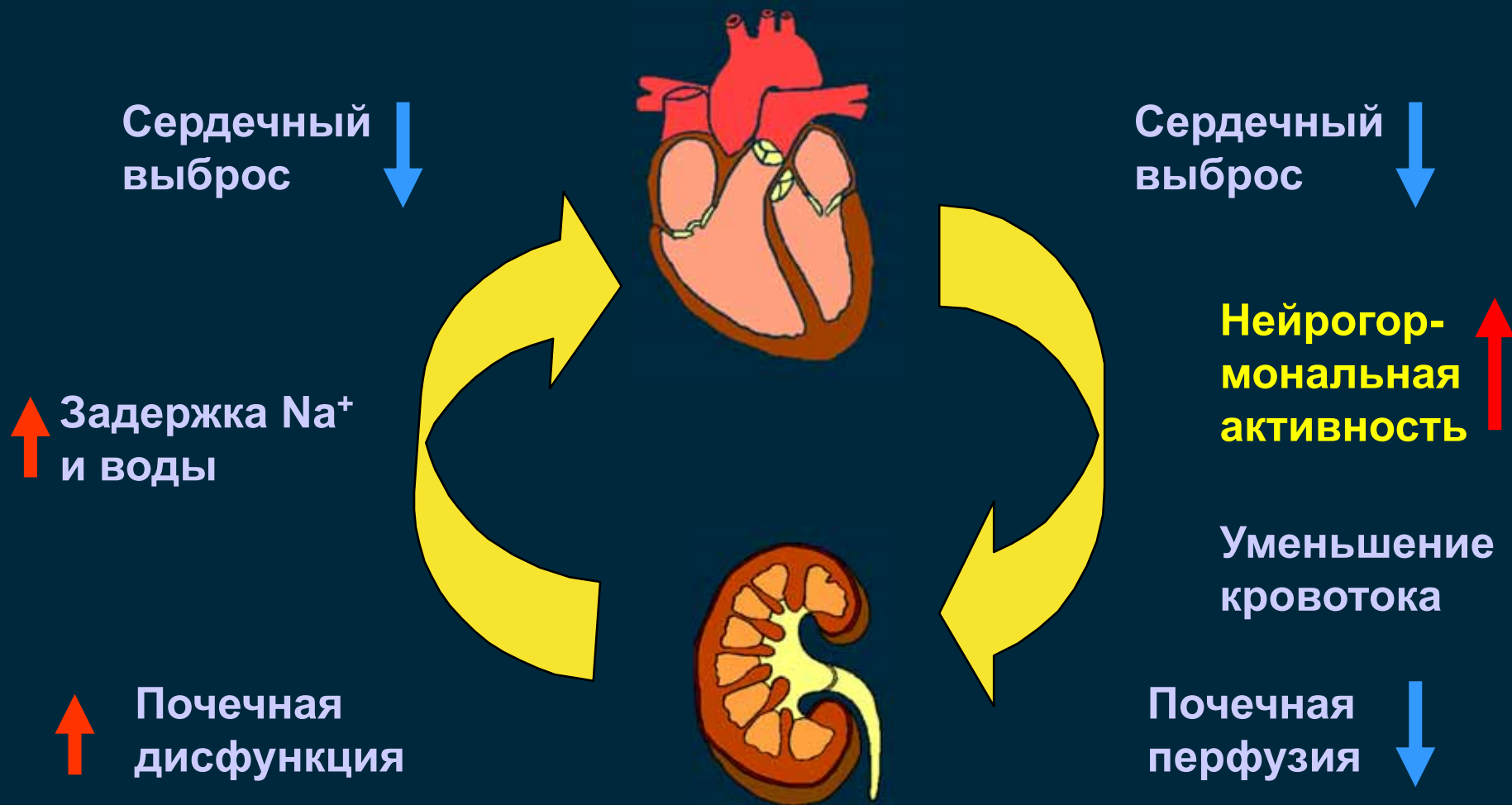
потеря с мочой ↑

# ПАТОФИЗИОЛОГИЯ АНЕМИИ ПРИ ХСН



Wexler D. Eur. Heart J. 2003

# КАРДИО-РЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ХСН



*William Abraham*

# Механизмы поражения почек при ХСН



# Почечные эффекты нейрогормональной активации при ХСН

## ■ Вазоконстрикция

- Преобладание эфферентной артериолярной констрикции над афферентной
- Увеличение реабсорбции натрия и воды в проксимальных дистальных трубочках
- Увеличение реабсорбции воды в собирательной трубочке
- Активация других вазоконстрикторных систем (САС)

## ■ Вазодилатация

- Увеличение и поддержание клубочковой фильтрации
- Дилатация почечных сосудов
- Уменьшение реабсорбции натрия и воды
- Ингибция вазоконстрикторных систем

# ПОЧЕЧНАЯ ГЕМОДИНАМИКА ПРИ ХСН

- ✓ **Клубочковая фильтрация**
  - ✓- Сохранена при легкой и средней ХСН
  - ✓- Снижена при низкой фракции выброса и тяжелой ХСН
- ✓ **Почечное сосудистое сопротивление**
  - ✓- Увеличено при сниженном почечном кровотоке
  - ✓- Констрикция эфферентных артериол
- ✓ **Почечный кровоток**
  - ✓- Снижен пропорционально снижению сердечного выброса
- ✓ **Фильтрационная фракция**
  - ✓- Обычно повышена

# Повышение уровня креатинина у больного ХСН может быть:

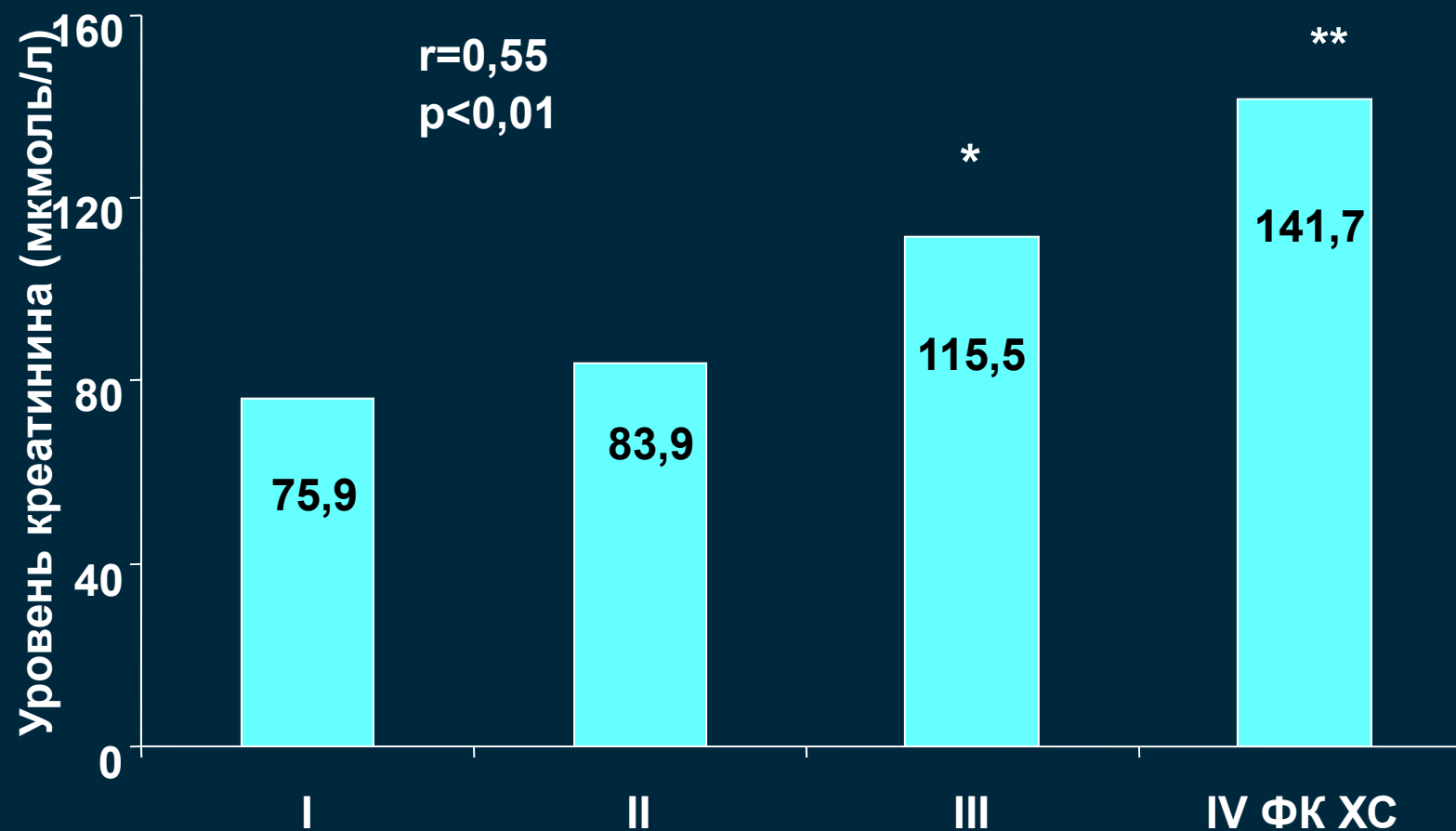
- связано с первичной патологией почек
- следствием сопутствующего заболевания или состояния (АГ, СД, пожилой возраст)
- следствием СН (гипоперфузия почки, застойная почка)
- связано с избыточным приемом диуретиков и/или иАПФ

*Национальные Рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр), 2006*

При ХСН почки следует рассматривать не как преступника, а как добровольную жертву. Почечный ответ обусловлен информацией о низком "эффективном" почечном кровотоке при отечном синдроме.

*Falcao L.M., Zwieten P.A. 2001.*

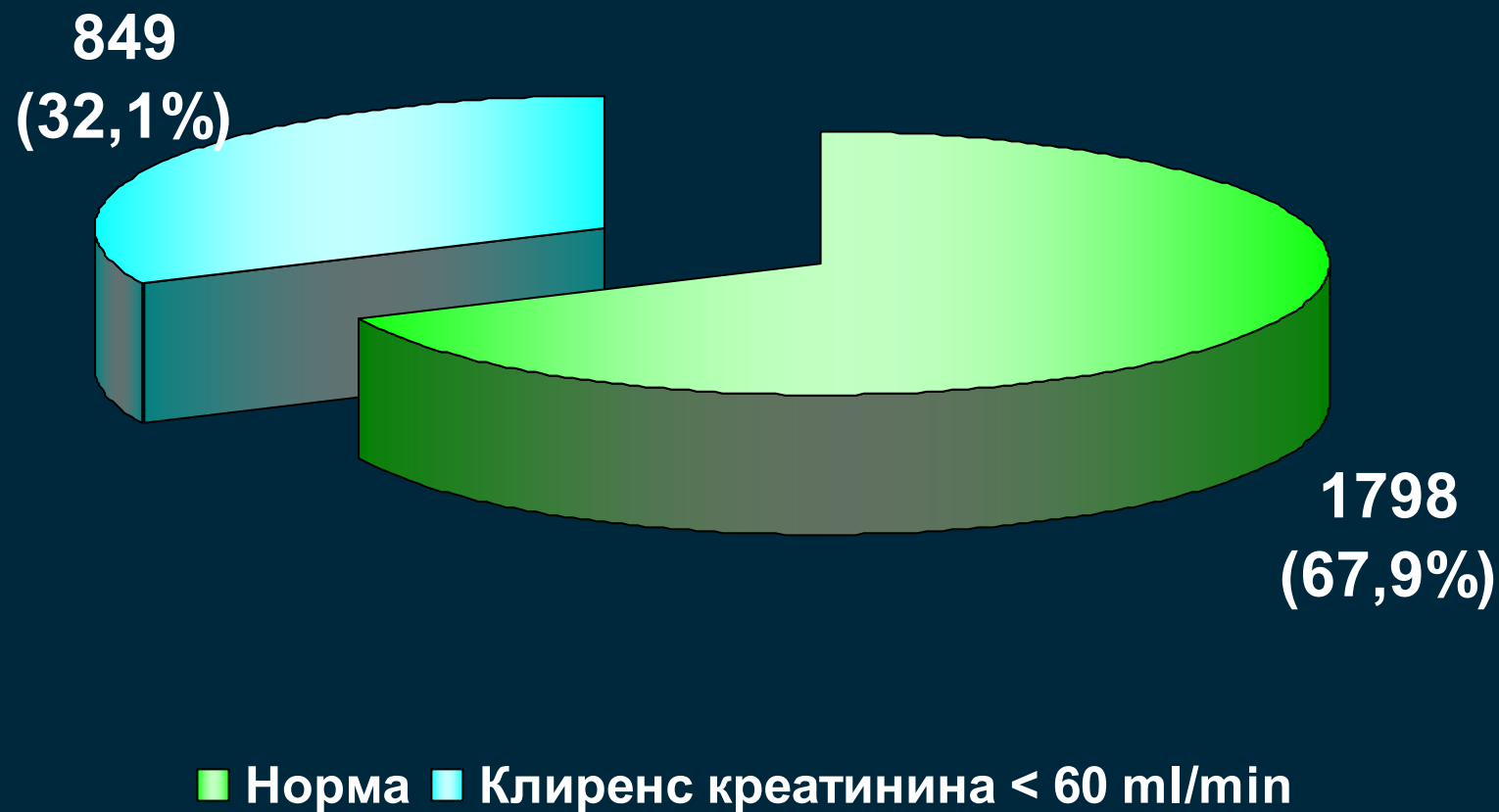
# Уровень креатинина и тяжесть ХСН



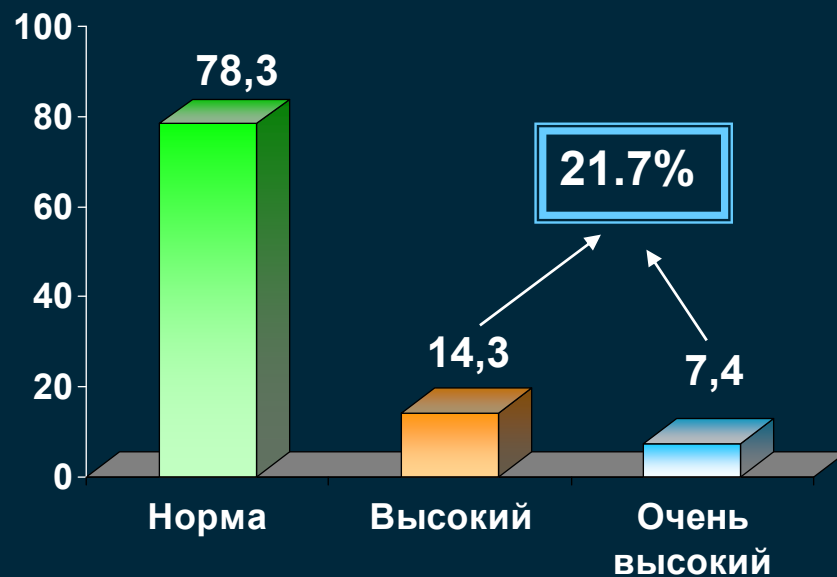
\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$

Терещенко С.Н., с соавт. Тер архив - 2000.

# Распространенность больных с почечной дисфункцией в исследовании CIBIS II



# Распространенность больных с почечной дисфункцией в исследовании COMET



**Креатинин**

Норма:  $\leq 127 / \leq 107$   $\mu\text{mol/l}$   
Высокий:  $< 127 - > 160$   $\mu\text{mol/l}$   
Очень высокий:  $> 160 / > 140$   $\mu\text{mol/l}$

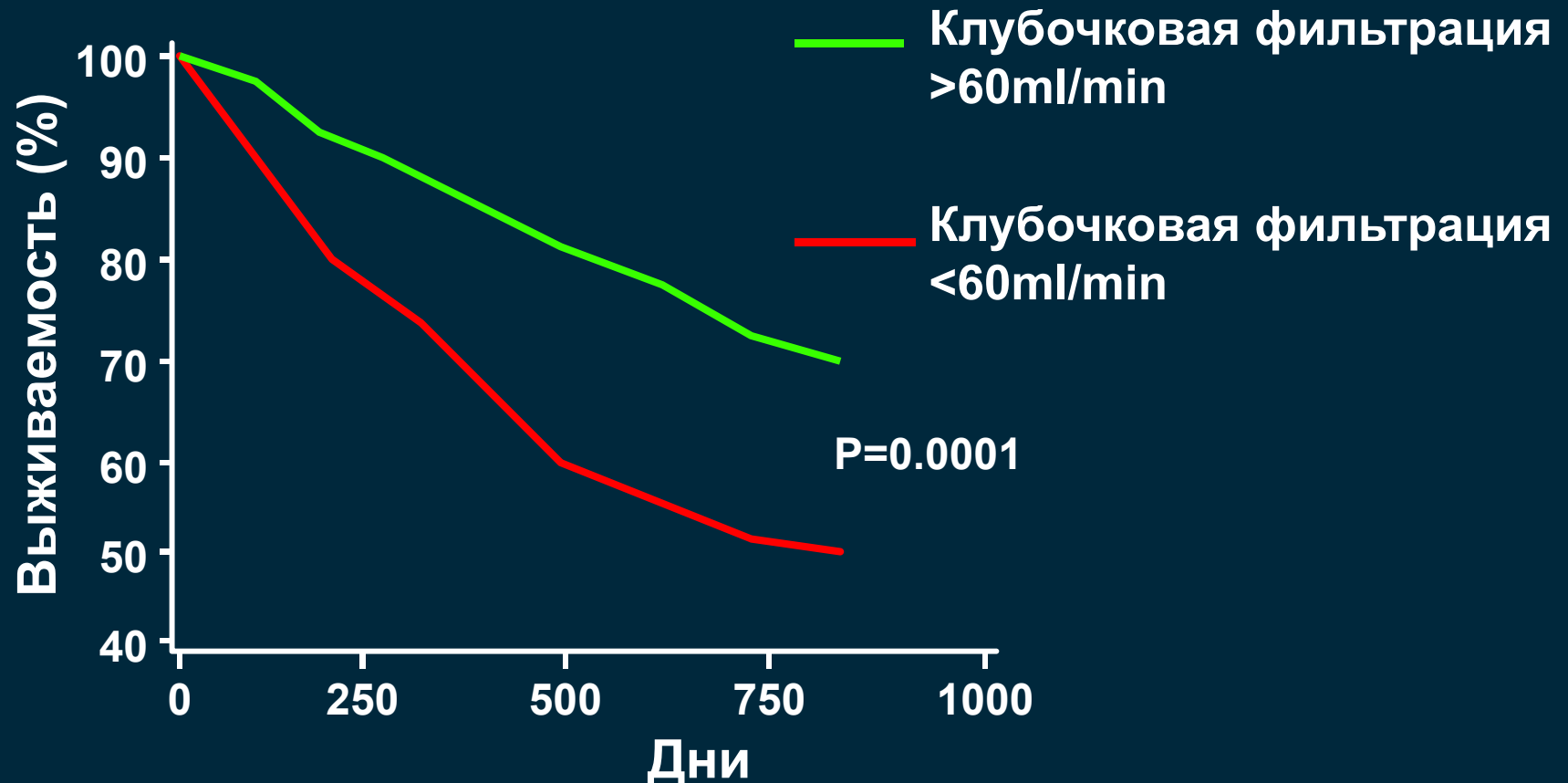


**Клиренс креатинина**

Норма  $> 60 - > 90$  mL/min  
Низкий:  $> 40 - 60$  mL/min  
Очень низкий:  $\leq 40$  mL/min

# Дисфункция почек и ХСН

## 1708 пациентов с ХСН III-IV ф.к.



При клубочковой фильтрации < 60 мл/минут риск смертности увеличивается в 2.1 раза

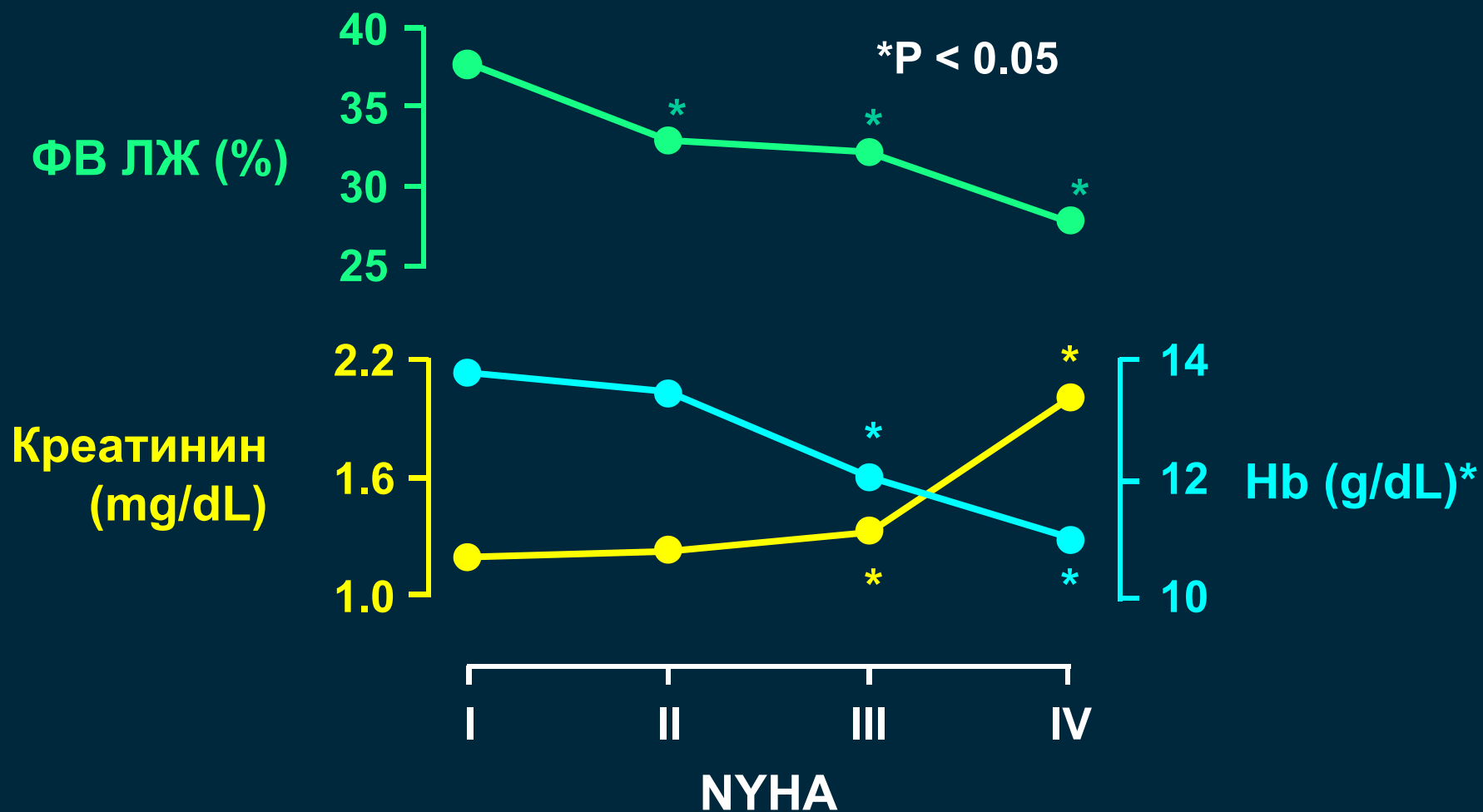
*Girbes et al. 1998*

# Влияние клубочковой фильтрации на смертность у больных ХСН

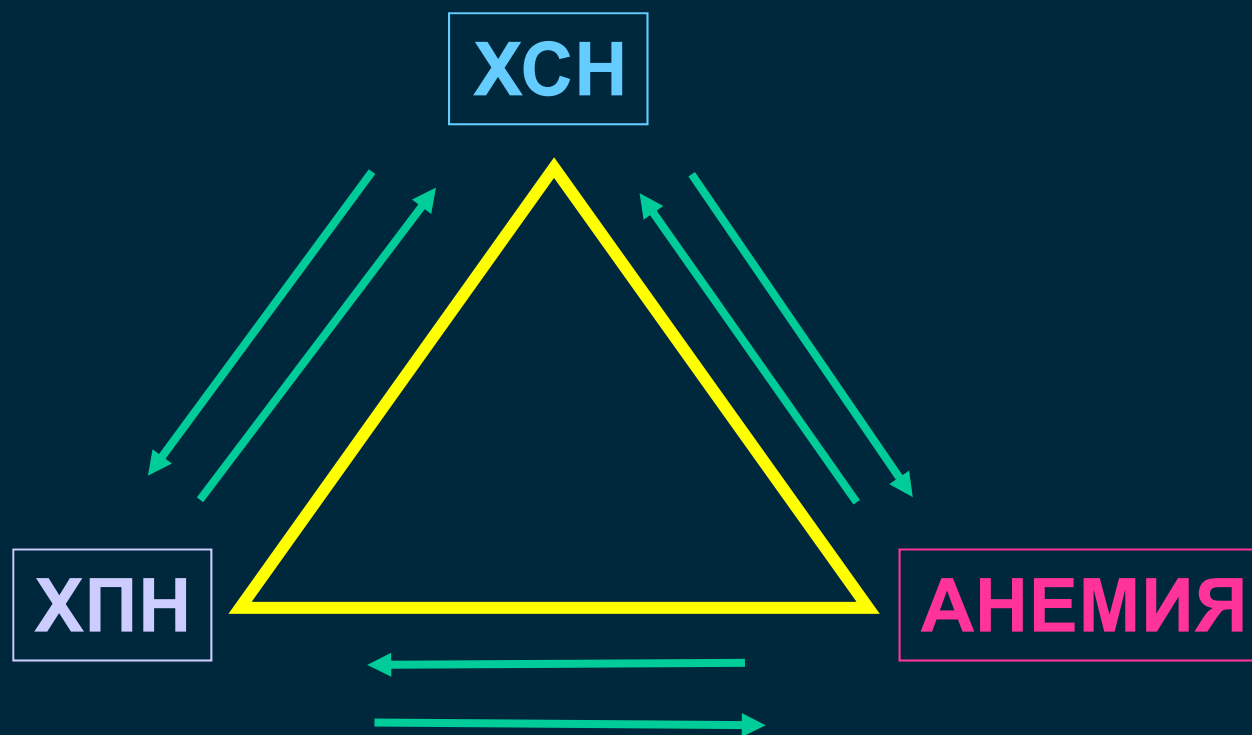


# Анемия, функция почек и ХСН

142 пациента



# Синдром кардио-рениальной анемии

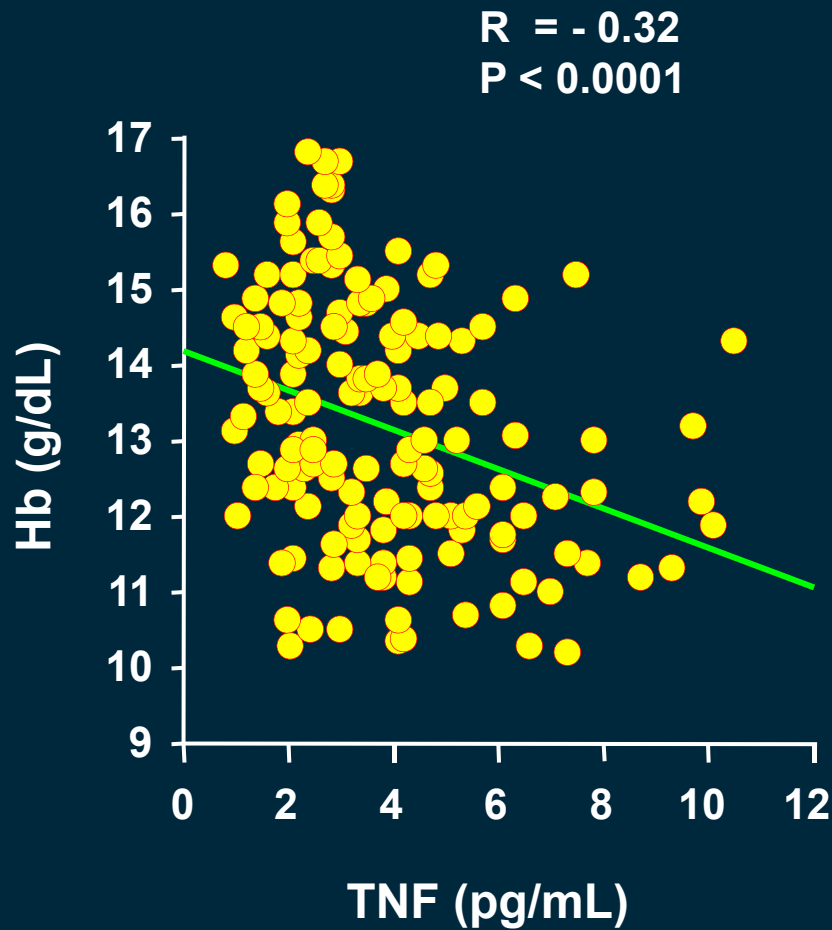


# Клиническая характеристика пациентов с ХСН

Hgb	< 12.5	12.5 - 14.4	14.5 - 15.4	> 15.4
<b>Пациенты</b>	<b>n = 513</b> <b>17%</b>	<b>n = 1,367</b> <b>45%</b>	<b>n = 632</b> <b>21%</b>	<b>n = 532</b> <b>17%</b>
<b>Возраст (лет)</b>	<b>73.7 ****</b>	<b>71.7 ****</b>	<b>70.8</b>	<b>69.7 ****</b>
<b>NYHA класс</b>	<b>2.6 **</b>	<b>2.5</b>	<b>2.5</b>	<b>2.6 *</b>
<b>Женщины (%)</b>	<b>50 ****</b>	<b>37 ****</b>	<b>19</b>	<b>12 **</b>
<b>ИМТ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>25.2 ****</b>	<b>26.0 **</b>	<b>26.7</b>	<b>27.0</b>
<b>ФВ ЛЖ (%)</b>	<b>31</b>	<b>31</b>	<b>31</b>	<b>31</b>
<b>Креатинин (μmol/L)</b>	<b>108 ****</b>	<b>103</b>	<b>104</b>	<b>103</b>
<b>Гематокрит (%)</b>	<b>36 ****</b>	<b>41 ****</b>	<b>45</b>	<b>48 ****</b>

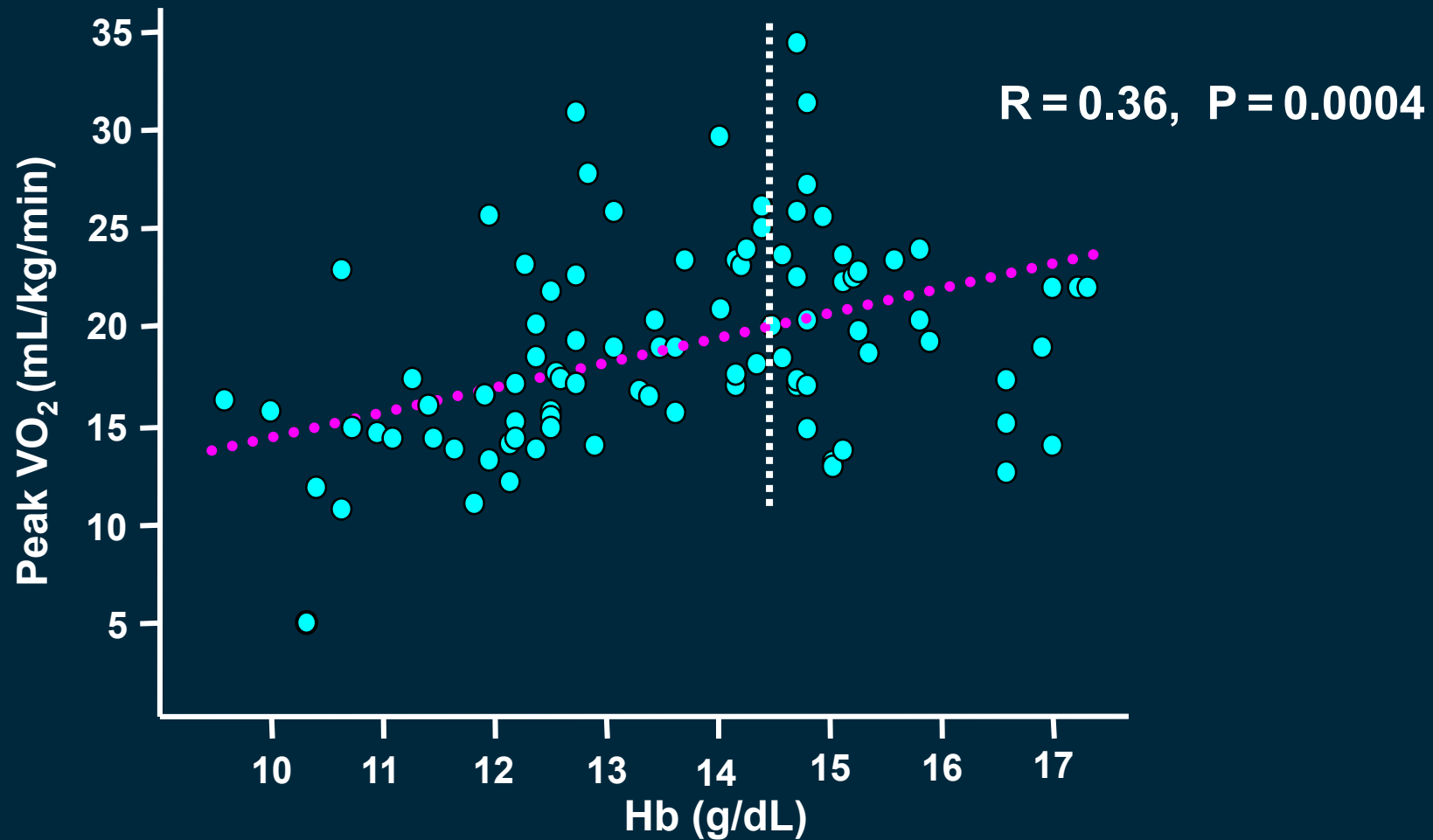
\*P < 0.05; \*\*P < 0.01; \*\*\*P < 0.001; \*\*\*\*P < 0.0001 vs Hgb 14.5 – 15.4

# Корреляционная связь уровня Hb с TNF и функцией почек при ХСН



*Bolger AP et al. Presented at AHA 2002*

# Отношение пикового потребления $O_2$ и уровня гемоглобина



*Kalra P et al. Am J Cardiol 2003 (in press)*

# Лечение анемии при ХСН

- Переливание крови
  - Demetri GD et al. Br J Cancer 2001
- Введение эритропоэтина
  - Goldberg N et al. Am Heart J 1992
  - Bersin R et al. Br J Haematol 1994
  - Mancini et al. Circulation 2003
- Эритропоэтин в комбинации с в\в введением железа
  - Silverberg D et al. J Am Coll Cardiol 2000
  - Silverberg D et al. J Am Coll Cardiol 2001
- В\в введение железа
  - Aidan P. B. et al. J Am Coll Cardiol 2006

# Эритропоэтин в лечение ХСН

N = 26	Исходно	Лечение
Нб (g/dL)	10.2 ± 0.9	12.1 ± 1.2 *
Ферритин (µg/dL)	177 ± 114	347 ± 207 *
Железо (µg/dL)	60 ± 19	75 ± 21 *
ФВ (%)	28 ± 5	35 ± 8 *
К-во госпитализаций	2.72 ± 1.21	0.22 ± 0.65 *
NYHA класс	3.7 ± 0.5	2.7 ± 0.7 *

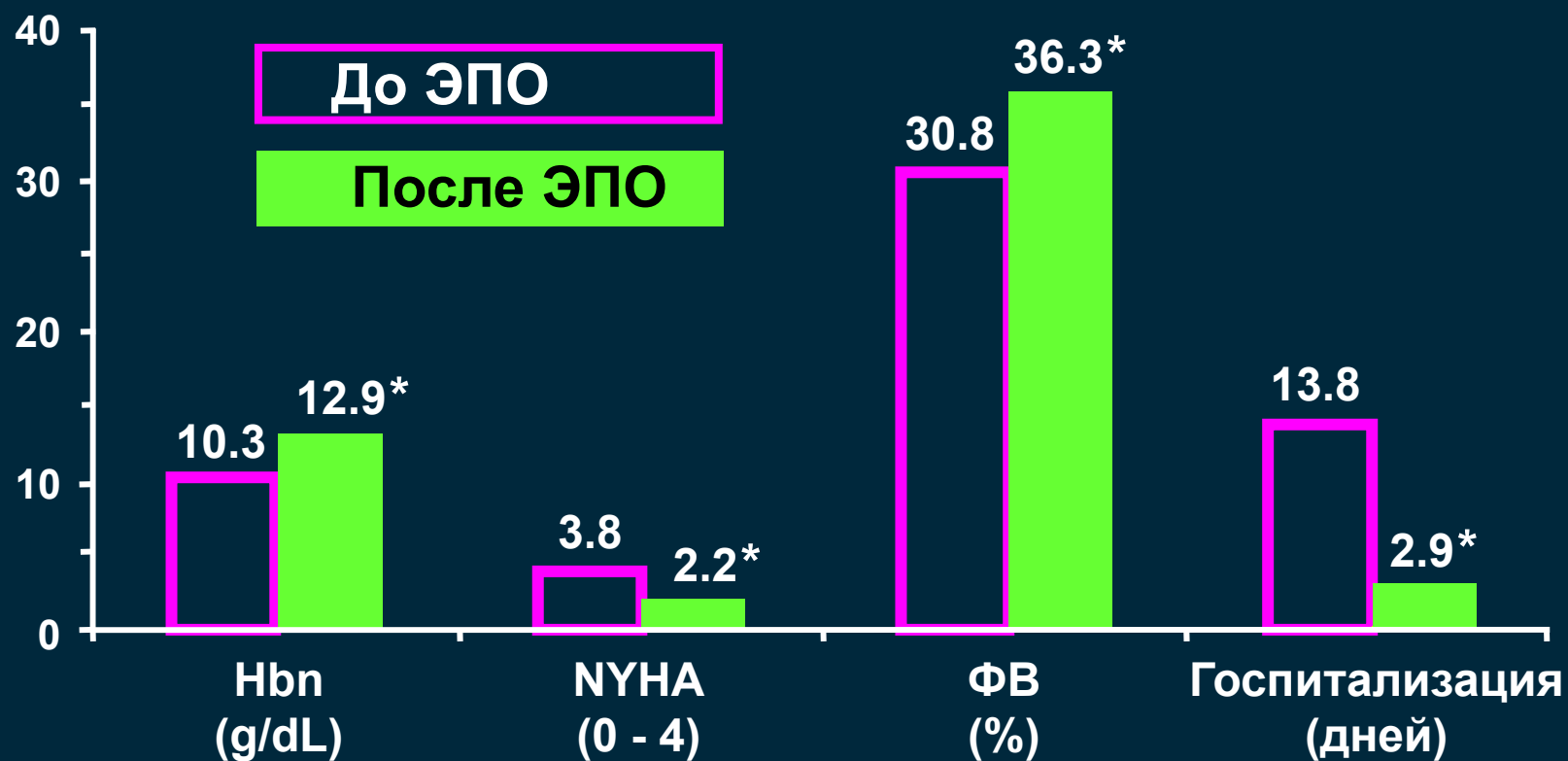
\* P < 0.05

Длительность лечения 7.2 ± 5.5 месяцев

Silverberg DS et al. J Am Coll Cardiol 2000

# Эритропоэтин в лечение ХСН

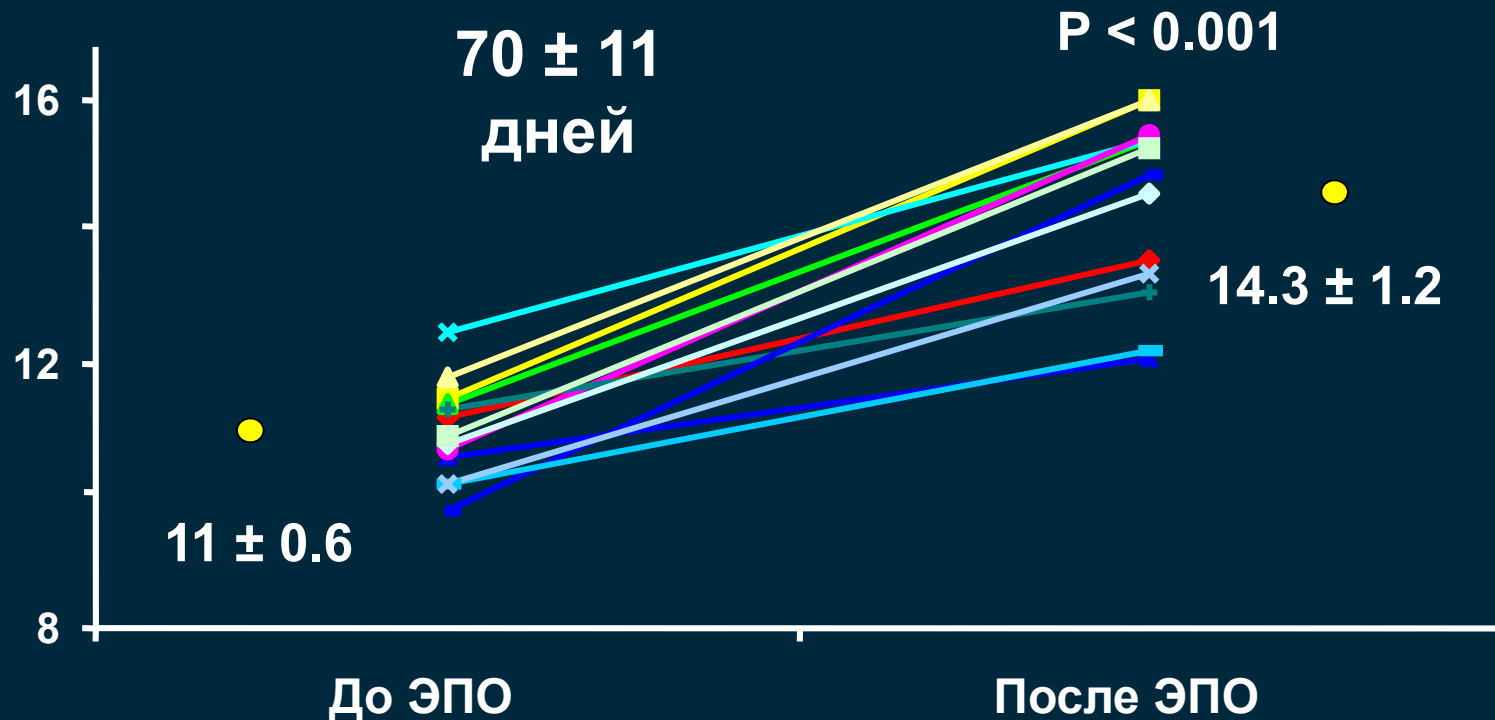
## Открытое лечение



\* P < 0.05

Silverberg DS et al. J Am Coll Cardiol 2001

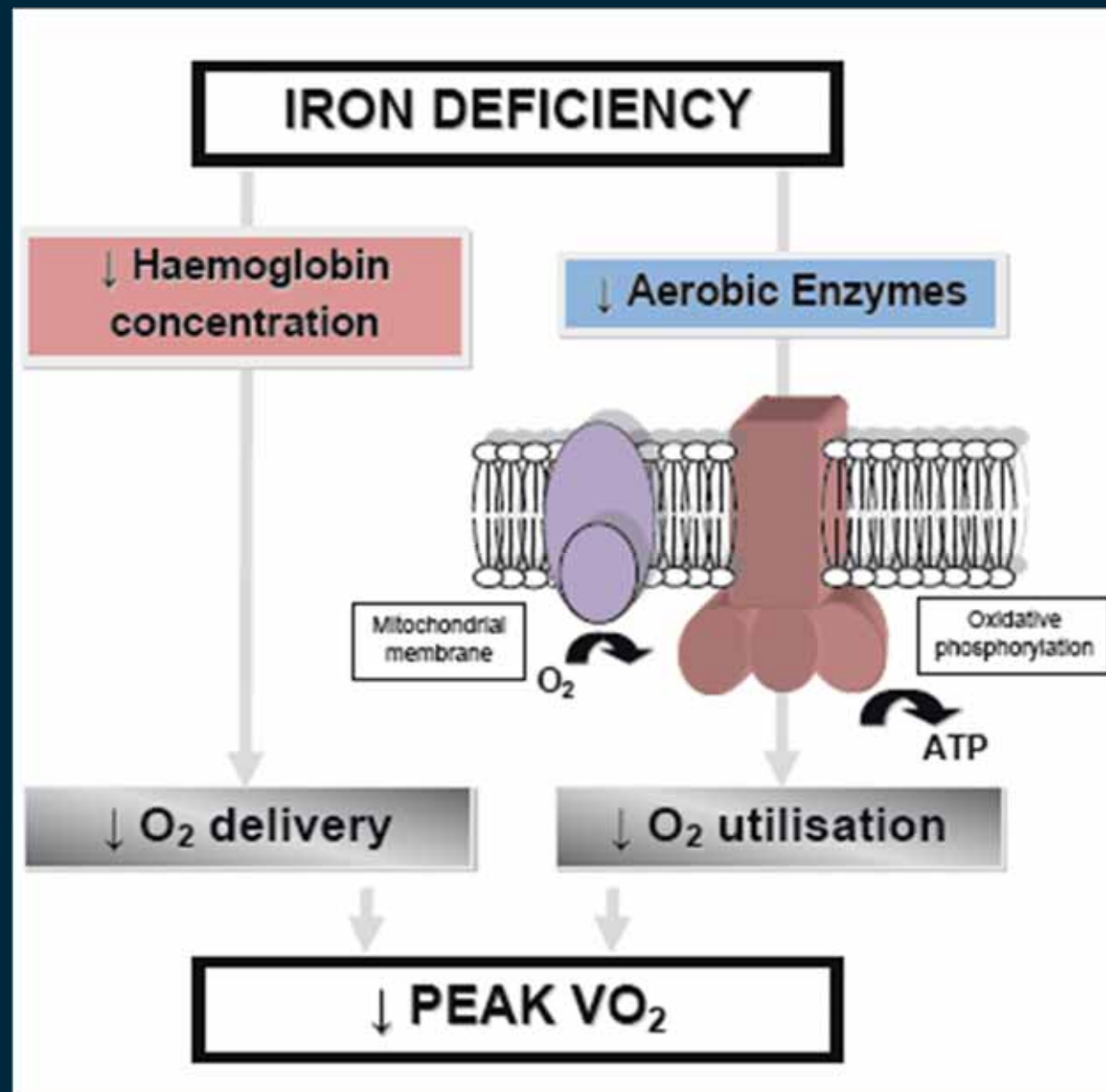
# Изменение уровня Hb на фоне терапии эритропоэтином



Качество жизни (QoL – MLHFQ, P < 0.04)

6 минутный тест ходьбы (p < 0.05)

# К чему приводит низкое содержание Нв?



## Изменение метаболизма железа при сердечной недостаточности

Показатели	Норма	Функциональный дефицит железа	Истинный дефицит железа
Железо	6–27 mmol/L	Снижение	Снижение
Трансферрин	25–45 mmol/L	Норма или снижен	Увеличение
Сатурация трансферрина	20–45%	Снижение	Снижение
Ферритин	100–300 mg/L	Норма	Снижение

# Применение в/в железа

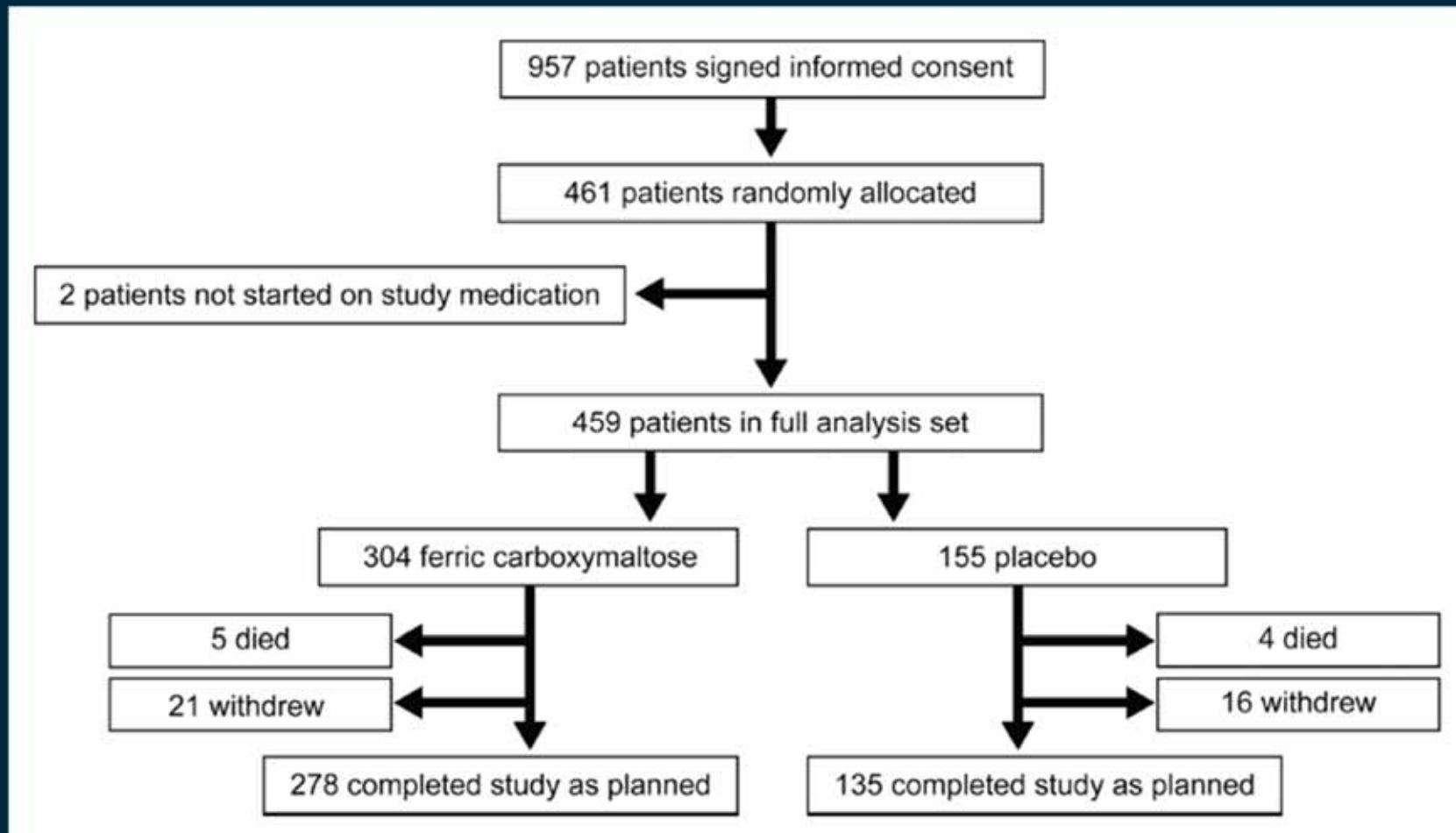


Динамика уровня Hb



6 минутный тест

# Дизайн исследования FAIR-HF

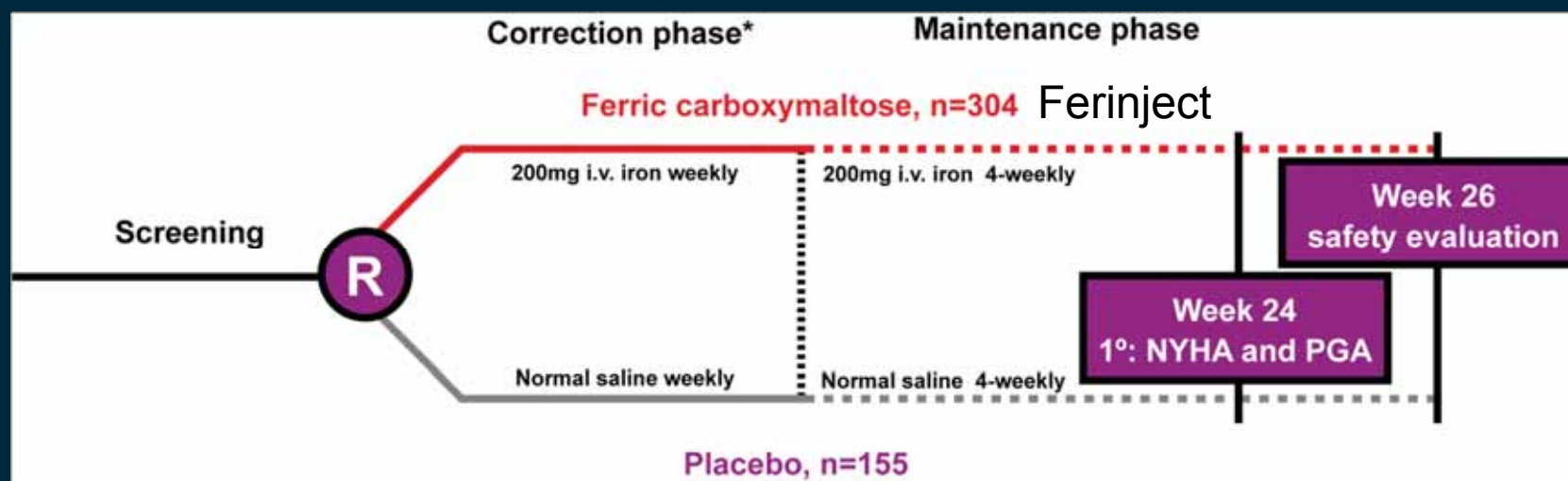


Published online November 17, 2009

# Критерии включения и схема лечения

**Критерии включения:** NYHA II / III ф.к., ФВ  $\leq 40\%$  (NYHA II) или  $\leq 45\%$  (NYHA III)

- Hb: 9.5–13.5g/dL
- Дефицит железа: ферритин  $< 100 \mu\text{g/L}$  или  $< 300 \mu\text{g/L}$  при сатурация трансферина  $< 20\%$

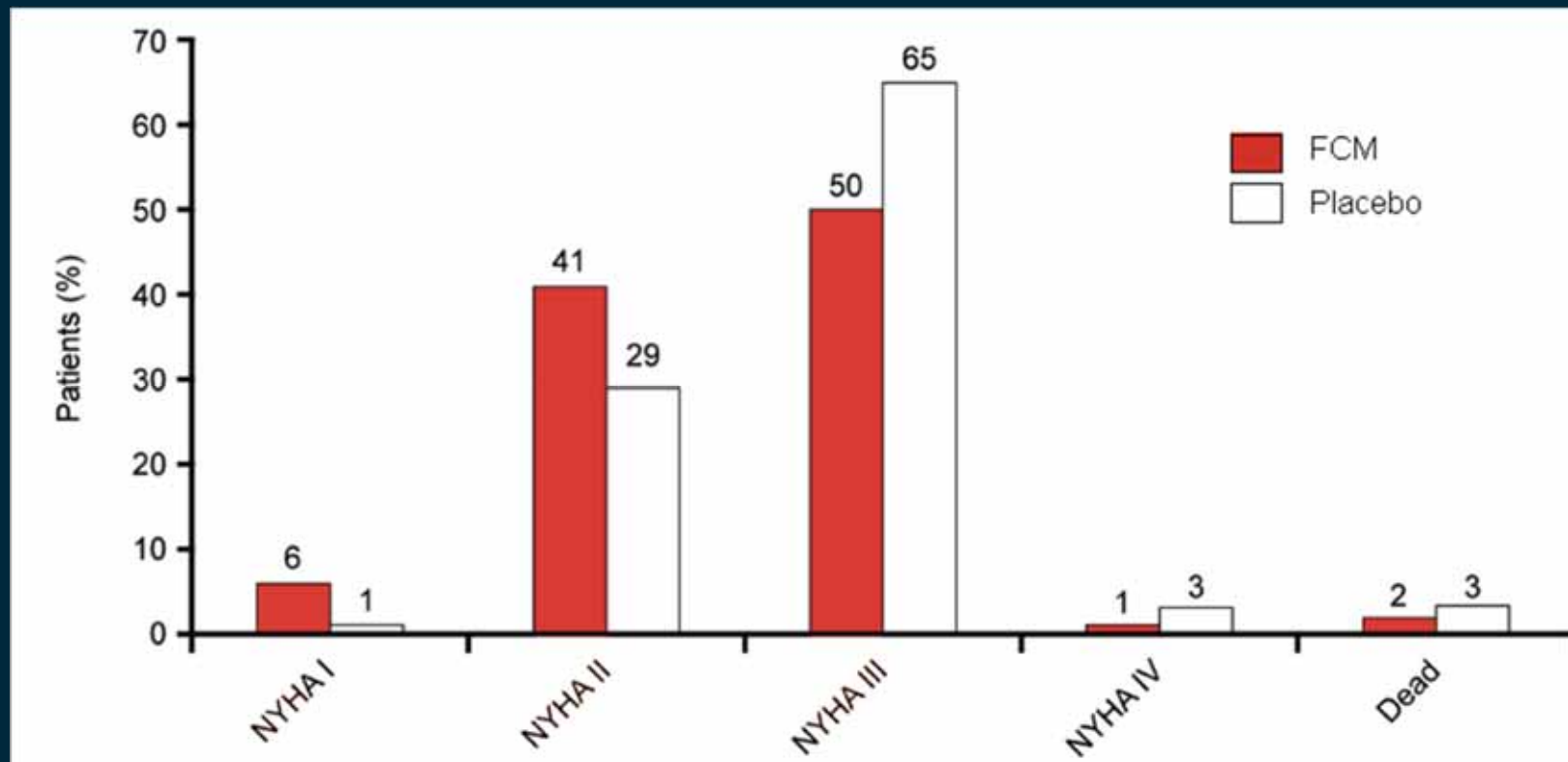


- Общая доза железа подбиралась формуле Ganzoni  
Общий дефицит железа [mg] = вес [kg] x (150 – Hb [g/l] больного) x 0.24 + 500)

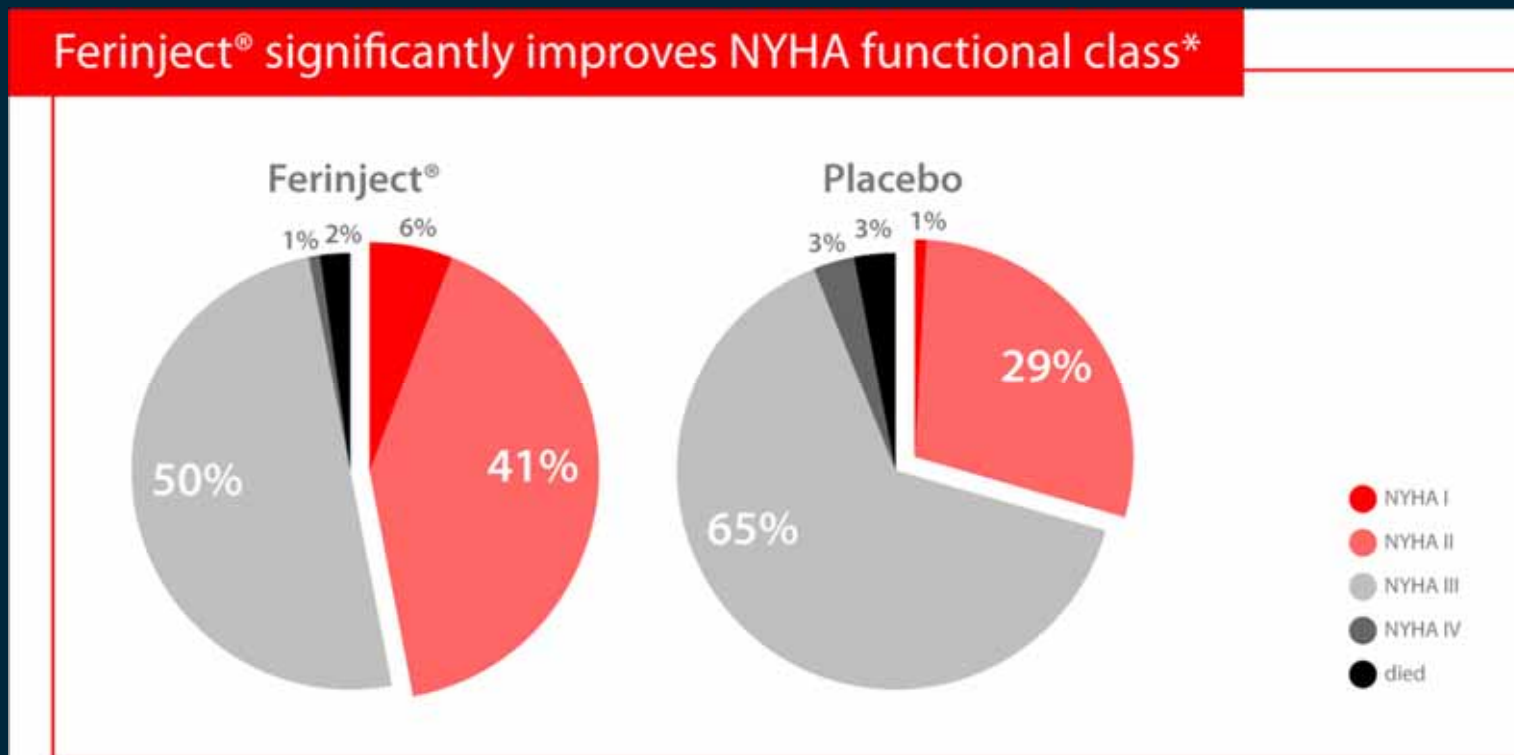
Калькулятор <http://www.writechemo.com/IVFe.html>



# Первичная точка: Изменение функционального класса по НУНА через 24 недели терапии



# Первичная точка: Изменение функционального класса по NYHA через 24 недели терапии

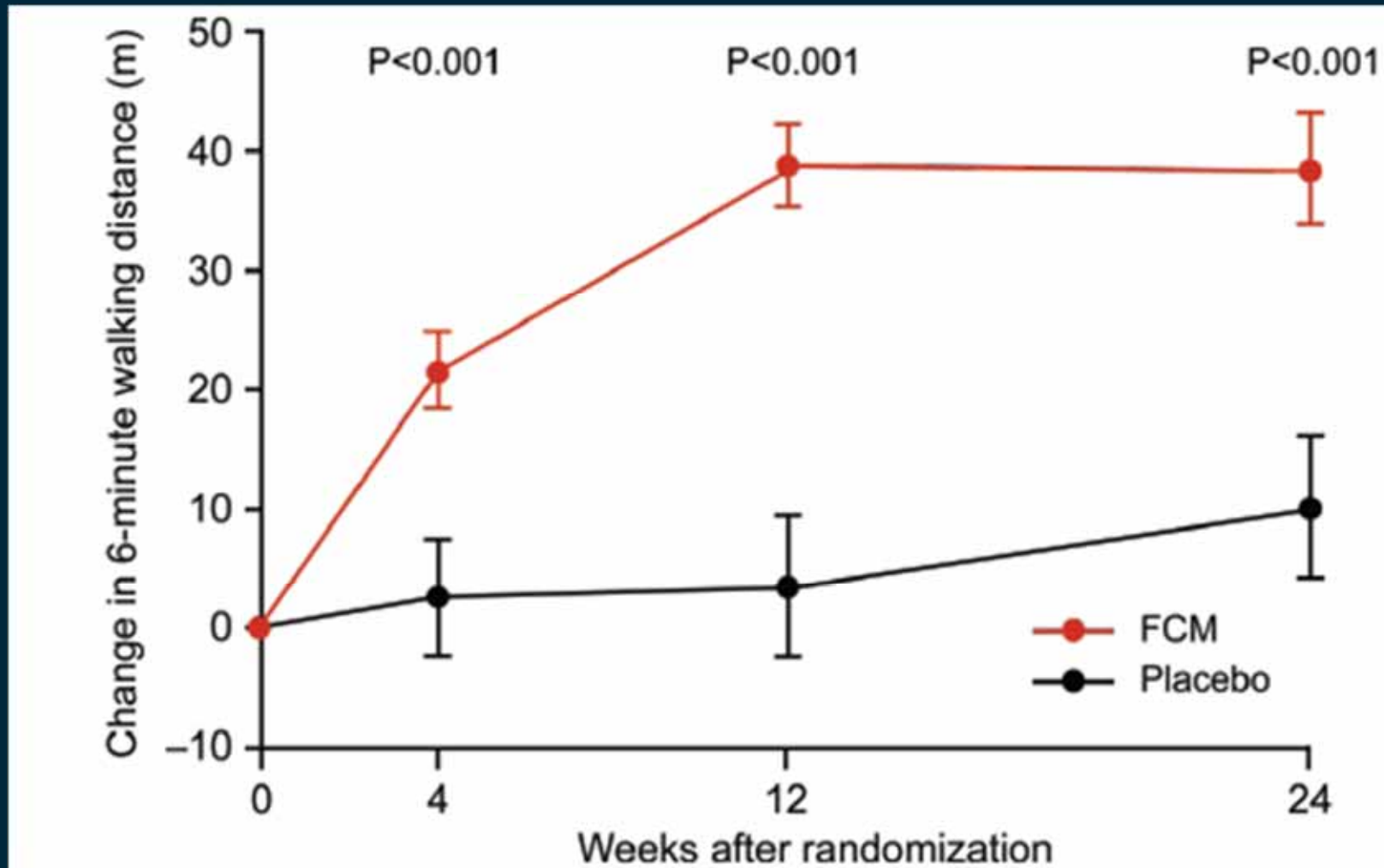


\* Odds Ratio: 2.40 (95% CI: 1.55, 3.71),  $p < 0.001$

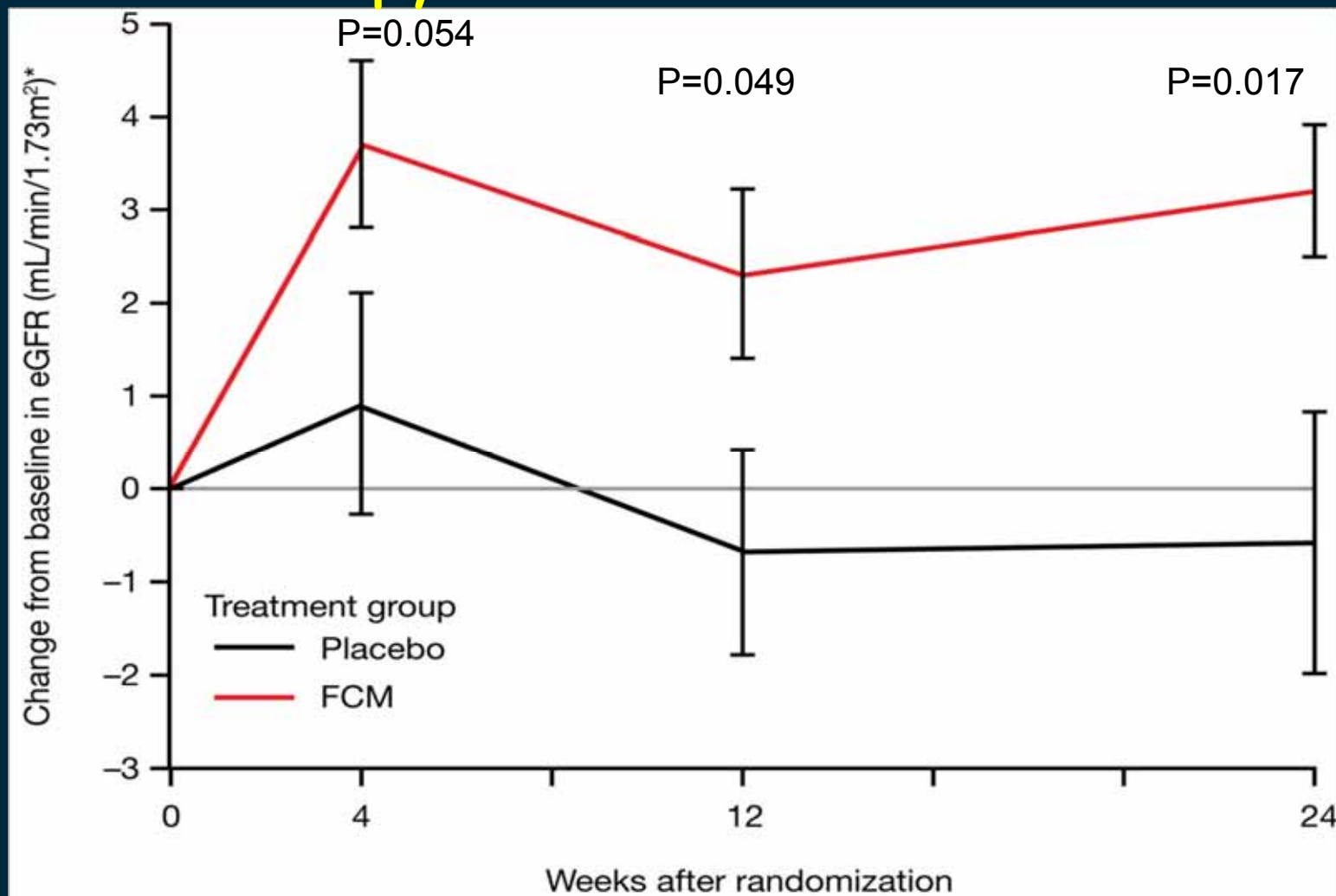
Anker SD et al. N Engl J Med 2009;361:2436-48.  
ESC guidelines, Eur Heart J 2008

Definitions:  
NYHA class II: ordinary physical activity results in fatigue  
NYHA class III: less than ordinary physical activity results in fatigue

# Вторичная точка: 6 минутный тест ходьбы на 4, 12 и 24 недели



# Влияние внутривенного Ferinject на функцию почек



Терапевтический эффект  
GFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>): 2.8 ± 1.5      3.0 ± 1.5      4.0 ± 1.7

# Выводы

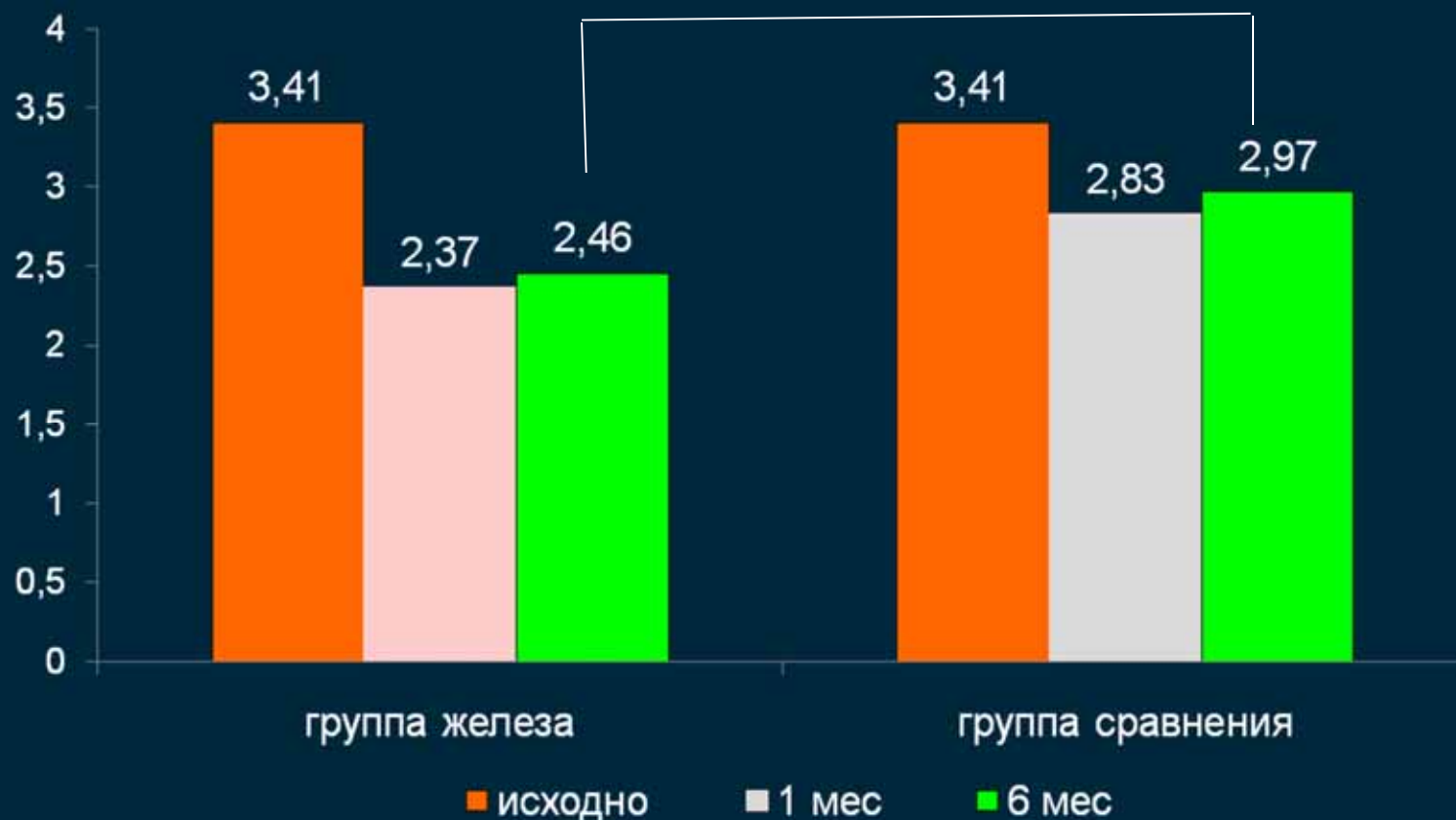
Терапия Феринъектом® у пациентов с ХСН\* и дефицитом железа в течение 24 недель

- Достоверно улучшила функциональный статус ( $p < 0,001$ )
- Достоверно улучшила симптоматику ( $p < 0,001$ )
- Достоверно улучшила качество жизни ( $p < 0,001$ )
- Хорошо переносилась

\* Пациенты с симптомами стабильной ХСН и сниженной ФВЛЖ.

# Динамика среднего ФК ХСН на фоне терапии Венофером

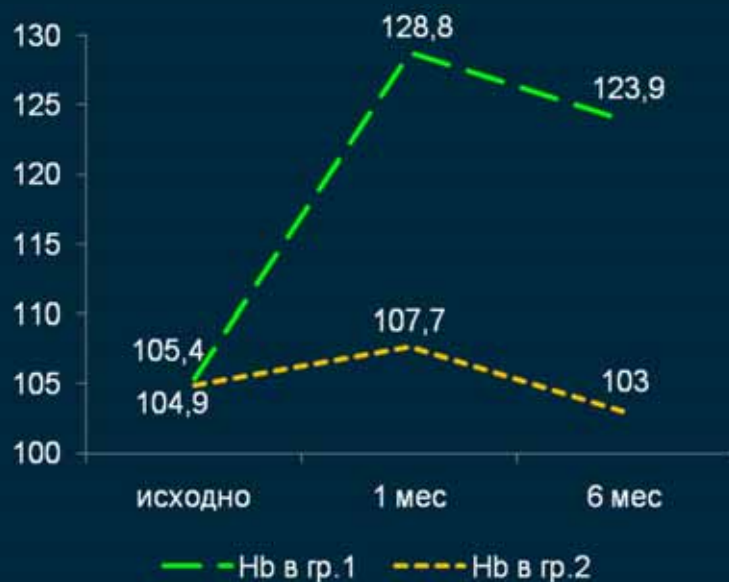
$p=0,029$



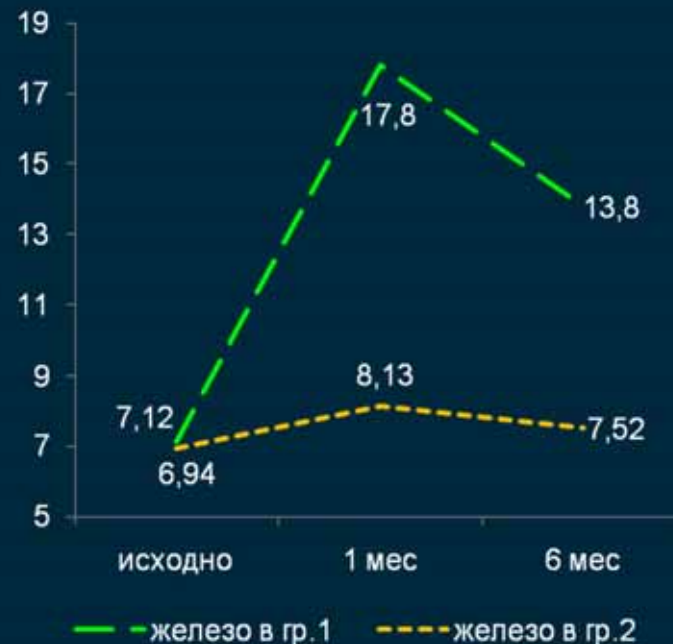
Венофер вводился в течение 10-14 дней по 200 мг через день

Ускач Т.М., Кочетов А.Г., Терещенко С.Н. 2011

# Динамика уровней гемоглобина и сывороточного железа на фоне терапии Венофером



Гемоглобин, г/л



Сывороточное железо, мкмоль/л

# Динамика про-МНП на фоне терапии Венофером

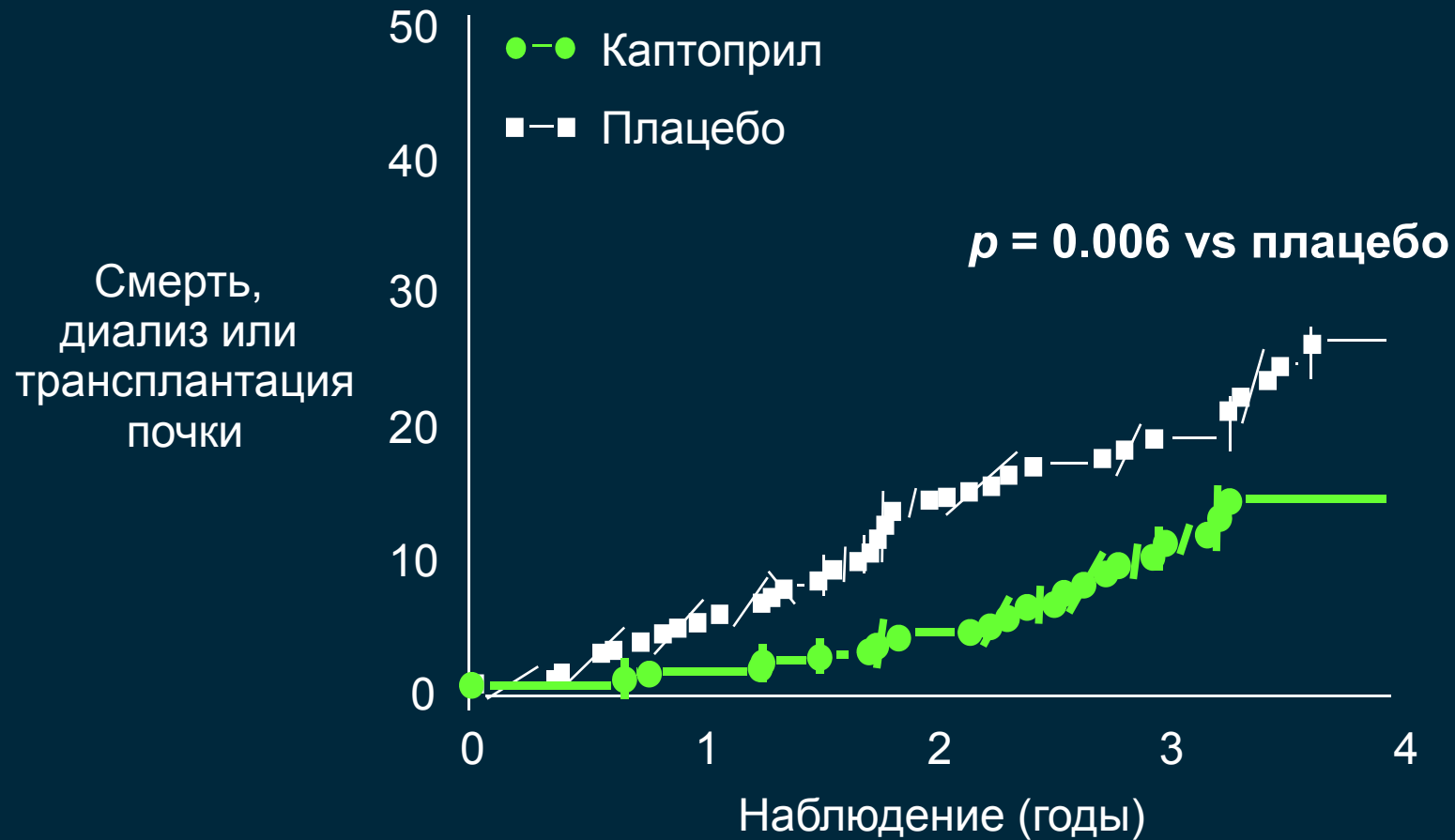


Ингибиторы АТФ при ХСН

## Нефропротекторных свойствах ингибиторов АПФ

- снижение внутриклубочковой гипертензии
- увеличение скорости клубочковой фильтрации
- увеличение  $\text{Na}^+$ -уреза и уменьшение  $\text{K}^+$ -уреза
- уменьшение протеинурии
- рост диуреза

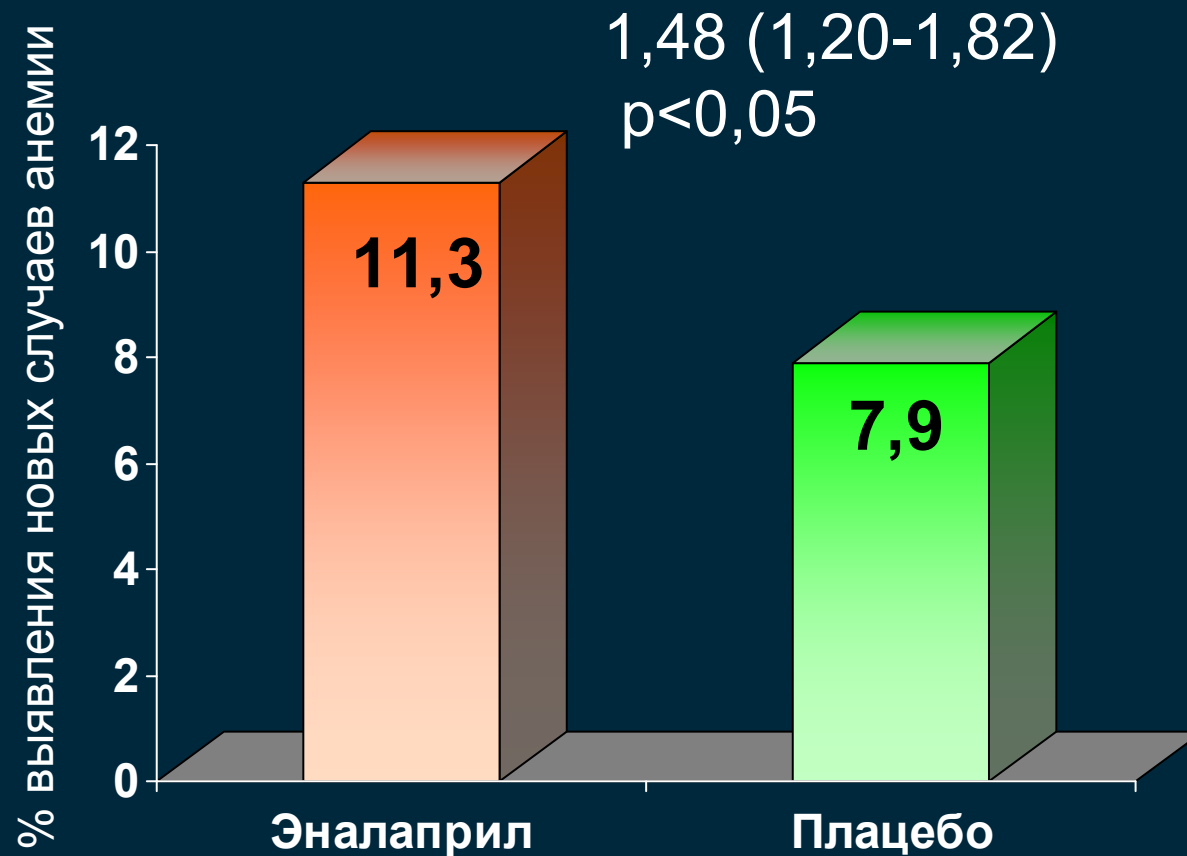
# ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ АПФ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ



Adapted from Lewis EJ et al. *N Engl J Med.* 1993;329:1456–1462.

# Прием ИАПФ повышает риск развития анемии

## Исследование SOLVD



После поправки на повышенный уровень креатинина и низкую массу тела, риск развития новой анемии при приеме эналаприла увеличился до 52%.

# Принципы назначения ингибиторов АПФ при ХСН

- Верифицированная сердечная недостаточность
- Отсутствие противопоказаний для назначения ингибиторов АПФ
- Нормальные лабораторные показатели (К, креатинин)
- **Особая осторожность в ситуациях высокого риска:**
  - ХСН IV ФК
  - САД < 100 мм рт.ст.
  - креатинин > 130 мкмоль/л
  - симптомы генерализованного атеросклероза
  - опасность стеноза почечных артерий
  - состояния, обуславливающие высокую легочную гипертензию органического характера

# РИСК НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ИНГИБИТОРОВ АПФ

## Увеличение риска нарушений функции почек

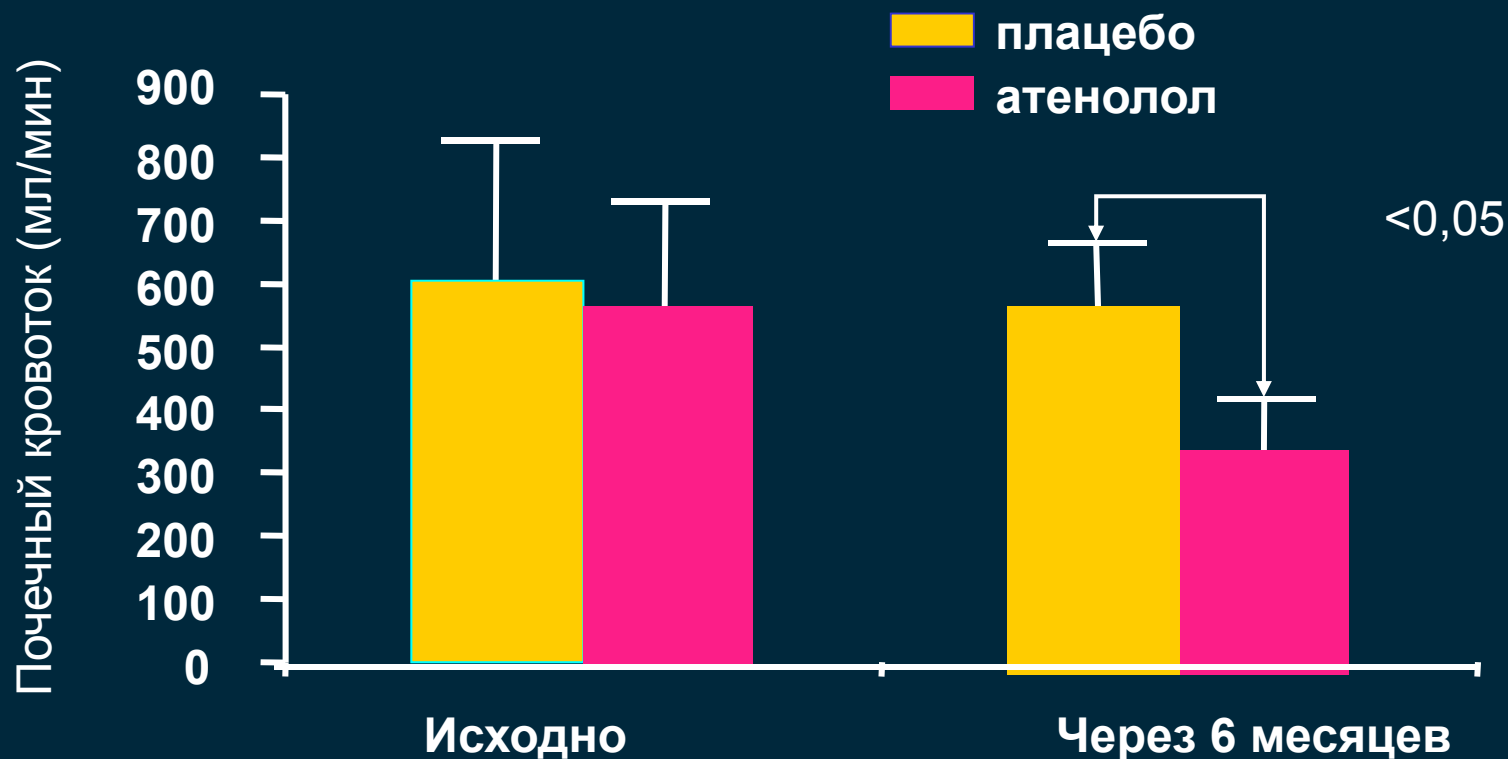
- ✓ старшие возрастные группы, для 50-летнего больного риск увеличивается на 1%, а для 70-летнего - 46%
- ✓ тяжелая сердечная недостаточность
- ✓ у больных, принимающих параллельно с ингибиторами АПФ высокие дозы диуретиков

# Повышение креатинина на фоне терапии ингибиторами АПФ

У 5–15 % больных с ХСН и связано с основным механизмом действия иАПФ – блокадой влияния АП на уровень почечной фильтрации, при этом может развиваться функциональная почечная недостаточность.

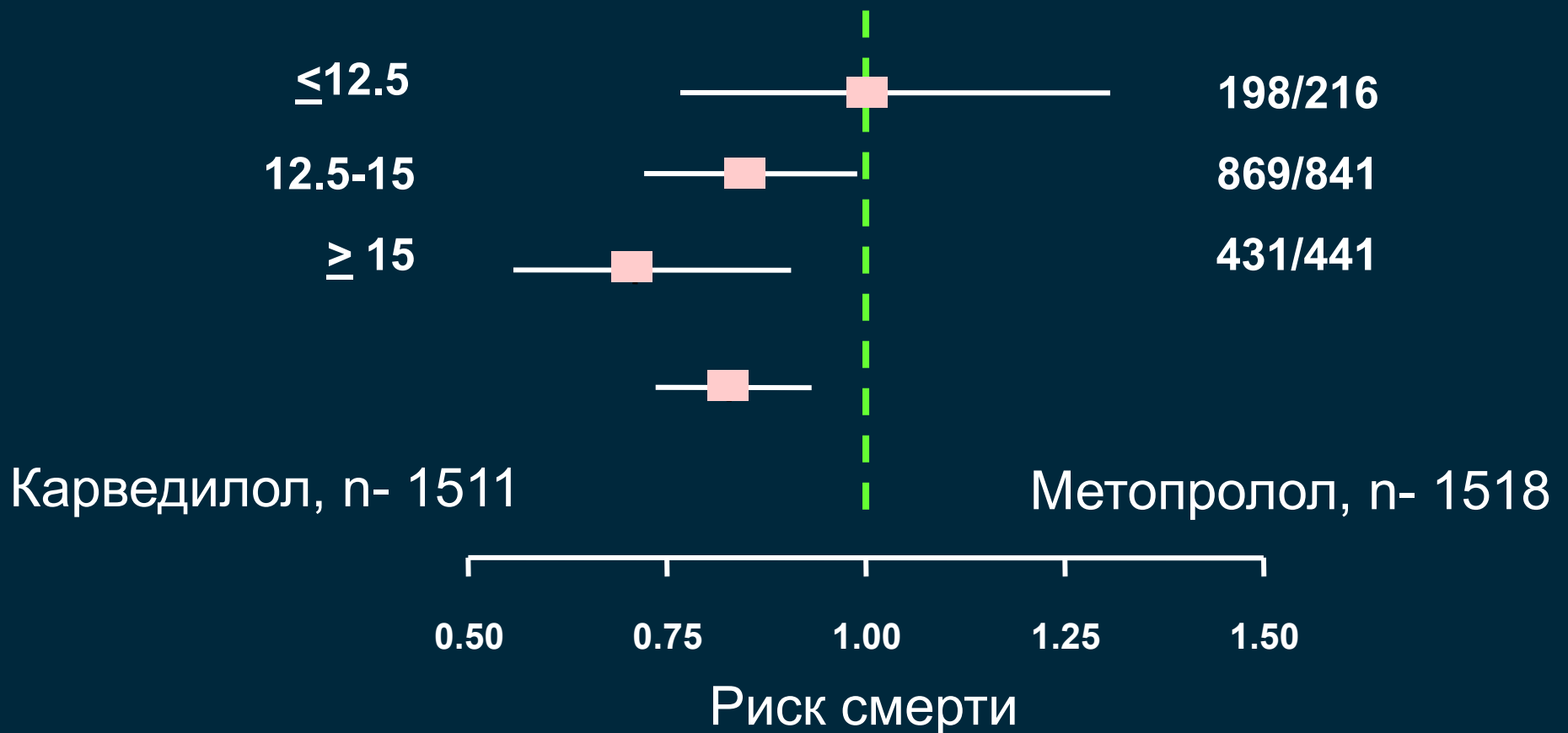
Учитывая, что **лизиноприл** не метаболизируется в печени и выводится на 100 % почками в неизмененном виде, его применение **должно быть ограничено** при ХСН, когда больные имеют ухудшение функции почек

# ВЛИЯНИЕ АТЕНОЛОЛА НА ПОЧЕЧНЫЙ КРОВТОК У БОЛЬНЫХ ИБС

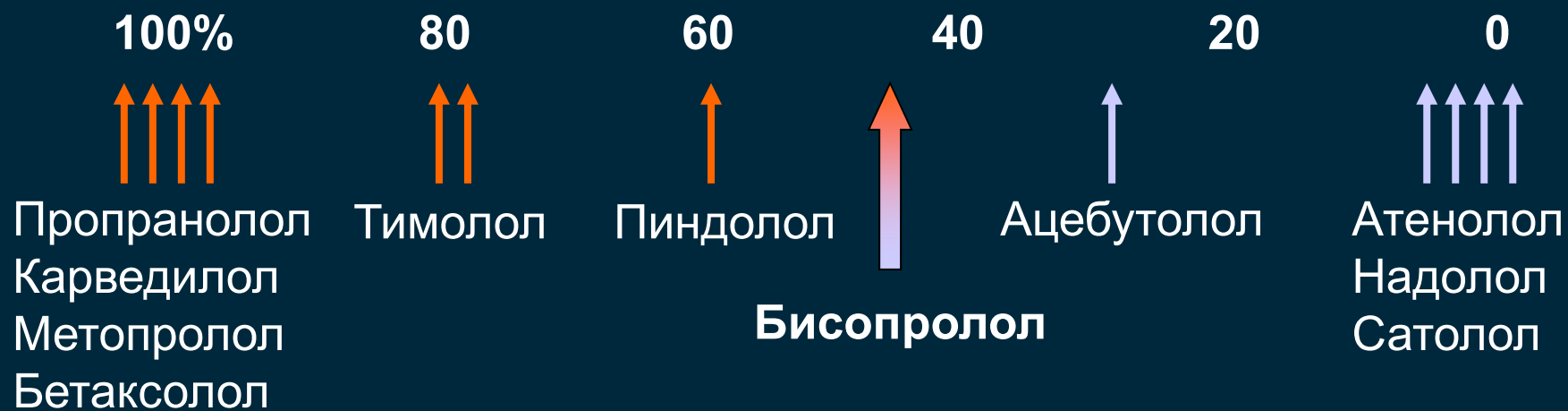
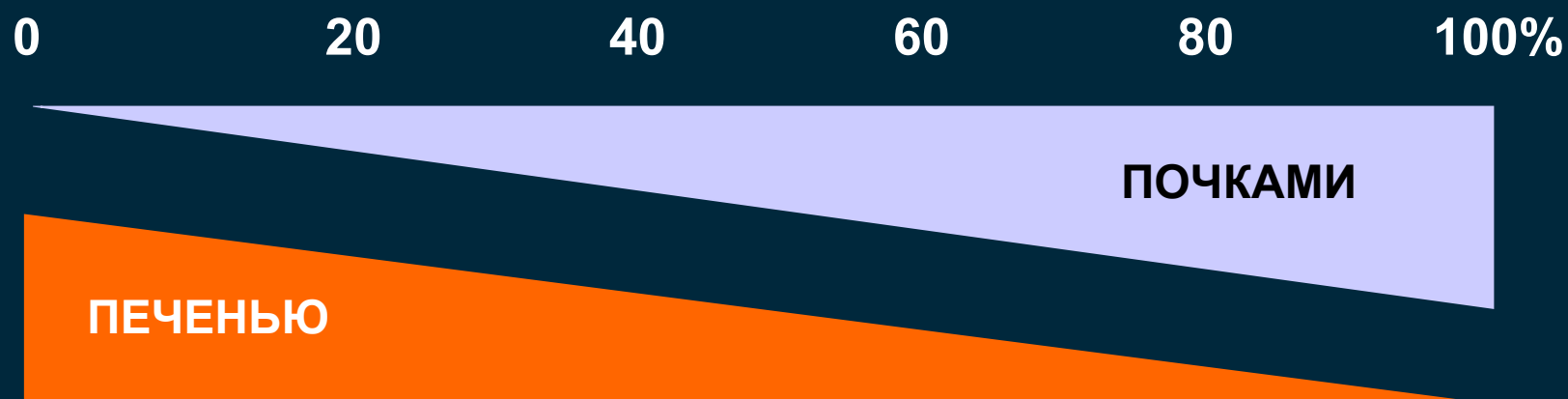


# Снижение смертности на фоне терапии бета-блокаторами в зависимости от уровня Hb

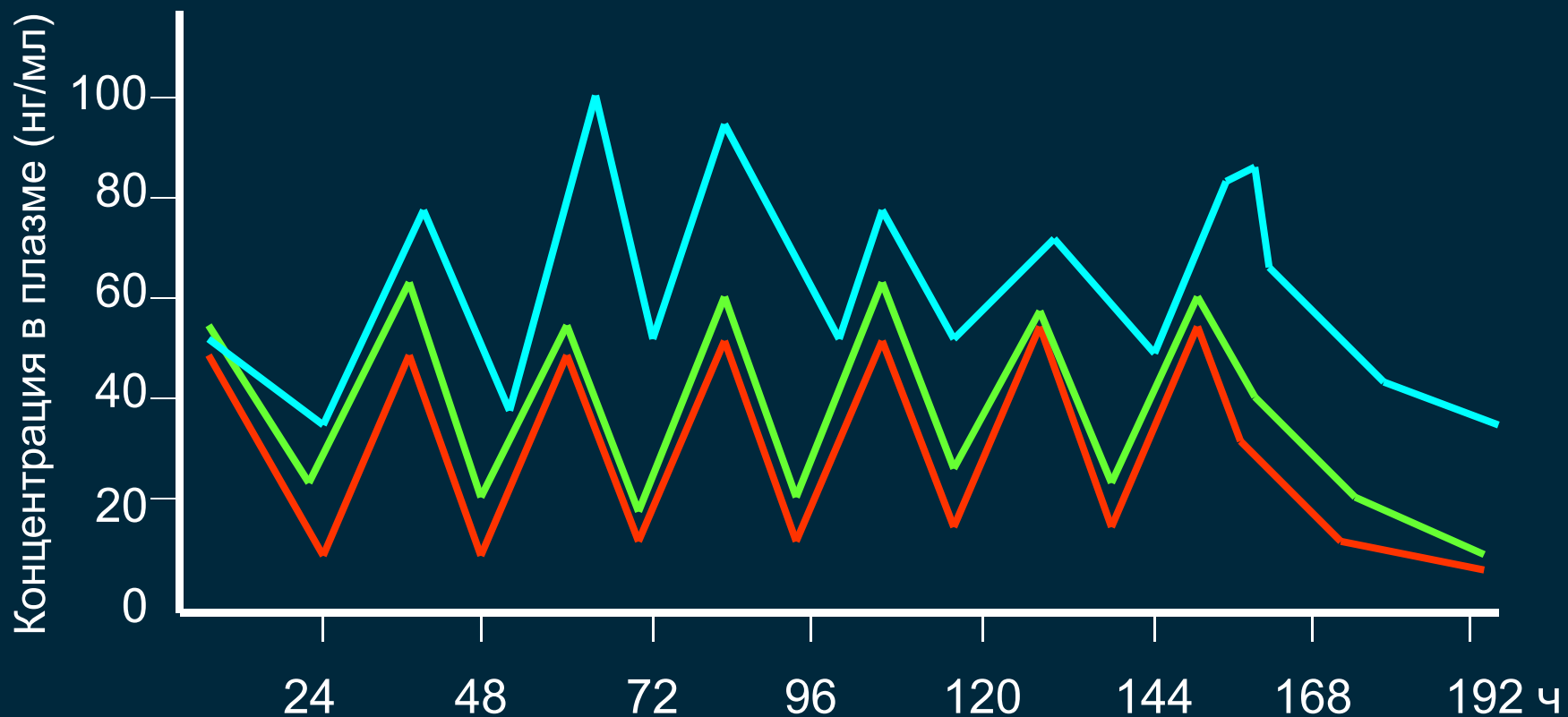
Уровень Hb



# ПУТИ ЭЛИМИНАЦИИ БЕТА-БЛОКАТОРОВ



# КОНЦЕНТРАЦИЯ БИСОПРОЛОЛВ В ПЛАЗМЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

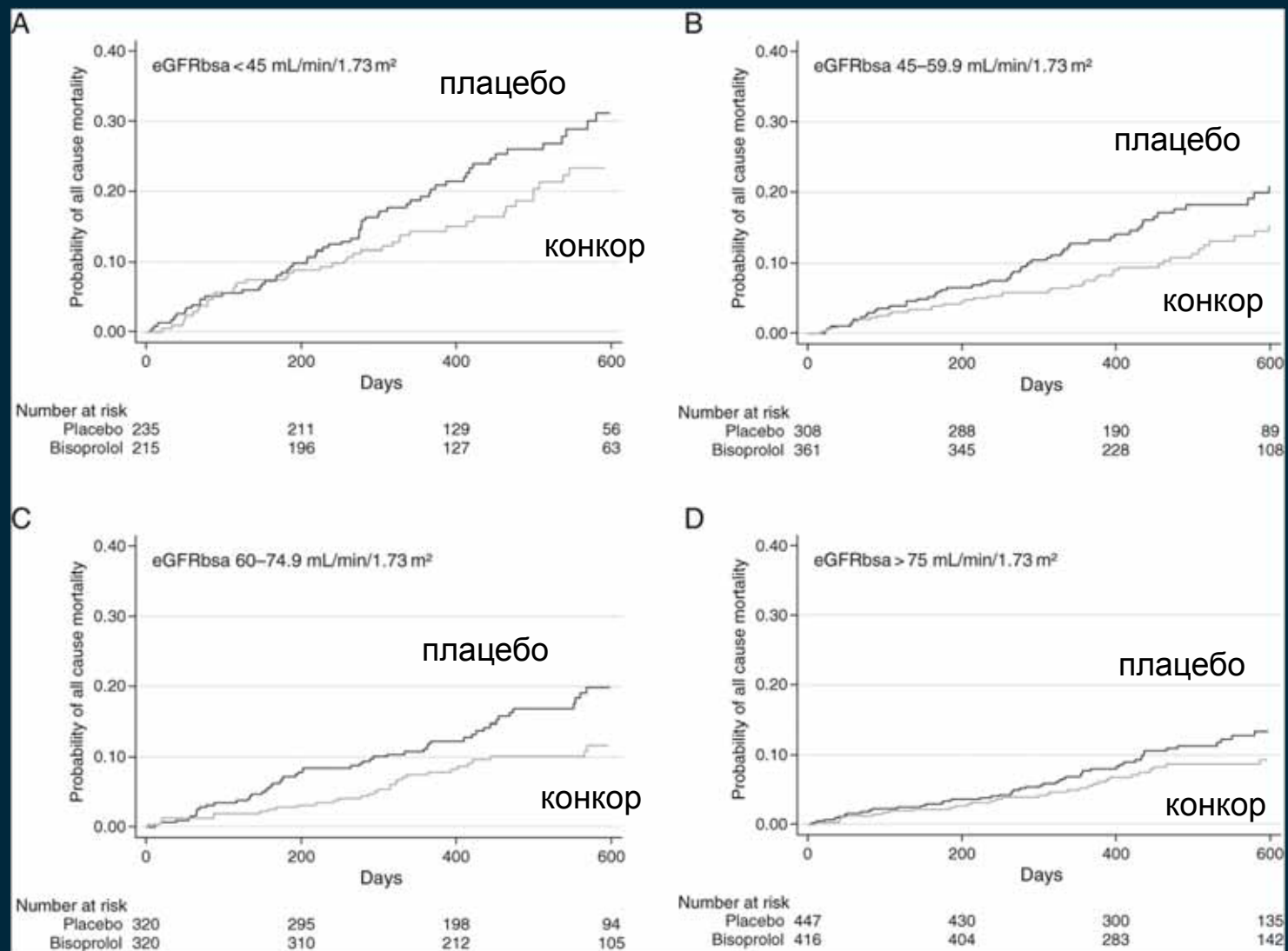


— Здоровые,  $t_{1/2}$ -10 часов

— Нарушение функции почек (КК 60-21 мл/мин),  $t_{1/2}$ -16 часов

— Нарушение функции почек (КК 20-5 мл/мин),  $t_{1/2}$ -19,7 часов

# Взаимосвязь общей смертности с почечной функции Исследование CIBIS-II



# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Распространенность анемии при ХСН - 10 - 25 % от всех больных
- Количество случаев анемии прямо пропорционально тяжести ХСН
- Основная причина развития анемии при ХСН нарушение функции почек
- Лечение анемии у больных ХСН
  - может положительно влиять на сократительную функцию сердца
  - может положительно влиять на течение и прогноз ХСН
- Необходимо проведение многоцентровых плацебо контролируемых исследований