

Мареев В. Ю.¹, Гиляревский С. Р.², Мареев Ю. В.³, Беграмбекова Ю. Л.¹, Беленков Ю. Н.⁴, Васюк Ю. А.⁵, Галявич А. С.⁶, Гендлин Г. Е.⁷, Глезер М. Г.⁴, Кобалава Ж. Д.⁸, Леявина Т. А.⁹, Орлова Я. А.¹, Фомин И. В.¹⁰, Шапошник И. И.¹¹

¹ Московский государственный университет им. Ломоносова, Москва

² Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

³ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины, Москва

⁴ Московский государственный медицинский университет им. Сеченова, Москва

⁵ Московский государственный медико-стоматологический университет им. Евдокимова, Москва

⁶ Казанский государственный медицинский университет, Казань

⁷ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Пирогова, Москва

⁸ Российский государственный университет дружбы народов, Москва

⁹ Национальный медицинский исследовательский центр им. Алмазова, Санкт-Петербург

¹⁰ Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород

¹¹ Уральский государственный медицинский университет, Челябинск

СОГЛАСОВАННОЕ МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ ПО ПОВОДУ РОЛИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, А ТАКЖЕ О СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДАХ К ЕГО КОРРЕКЦИИ

Ключевые слова хроническая сердечная недостаточность; дефицит железа; анемия; железа карбоксимальтозат; функциональная способность; ферритин; сатурация трансферрина

Для цитирования Mareev V. Yu., Gilyarevskiy S. R., Mareev Yu. V., Begrambekova Yu. L., Belenkov Yu. N., Vasyuk Yu. A., Galyavich A. S., Gendlin G. E., Glezer M. G., Kobalava Zh. D., Lelyavina T. A., Orlova Ya. A., Fomin I. V., Shaposhnik I. I. Position paper on the role of iron deficiency in patients with chronic heart failure and modern approaches to its correction. *Kardiologiya*. [Russian: Мареев В. Ю., Гиляревский С. Р., Мареев Ю. В., Беграмбекова Ю. Л., Беленков Ю. Н., Васюк Ю. А., Галявич А. С., Гендлин Г. Е., Глезер М. Г., Кобалава Ж. Д., Леявина Т. А., Орлова Я. А., Фомин И. В., Шапошник И. И. Согласованное мнение экспертов по поводу роли дефицита железа у больных с хронической сердечной недостаточностью, а также о современных подходах к его коррекции. *Кардиология*.] 2020;60(1):99–106.

В ходе обсуждения было выработано согласованное мнение, основные положения которого сформулированы следующим образом:

1. Дефицит железа (ДЖ) следует рассматривать как самостоятельное клинически значимое сопутствующее состояние, распространенность которого у российских пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), по-видимому, достигает не менее 50%.
2. Дефицит железа у больных с ХСН неблагоприятно влияет на функциональные способности, а также сопровождается увеличением частоты госпитализаций и смертности (по данным обсервационных исследований).
3. У всех пациентов с ХСН, независимо от уровня гемоглобина в крови, необходимо проводить обследование для оценки наличия и выраженности ДЖ. Оптимальным методом диагностики ДЖ в настоящее время считается определение концентрации ферритина в крови и коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТЖ).
4. По имеющимся на сегодняшний день данным, терапия, направленная только на увеличение концентрации гемоглобина в крови, по-видимому, не имеет преимуществ по влиянию на клинические проявления ХСН и прогноз, в то время как устранение ДЖ у больных с ХСН приводит к существенным клиническим преимуществам, в том числе и в отсутствие анемии.
5. Наиболее обоснованным подходом к терапии ДЖ у пациентов с ХСН, с учетом имеющейся доказательной информации (результаты рандомизированных клинических исследований – РКИ) следует считать внутривенное применение железа карбоксимальтозата.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) характеризуется ограниченным поступлением кислорода и питательных веществ к тканям. Кроме того, у таких больных имеется активация нервных и гормональных систем и повышенный уровень воспаления, которые часто сочетаются с ДЖ (примерно у 50% больных) и анемией (примерно у 40% больных) [1, 2]. Результа-

ты относительно недавно выполненных крупных исследований, которые были направлены на устранение либо анемии, либо ДЖ, свидетельствовали о существенном различии эффектов таких вмешательств. По имеющимся на сегодняшний день данным, терапия, направленная на повышение концентрации гемоглобина, по-видимому, не имеет преимуществ, в то время как устранение ДЖ приводит к существенным клиническим преимуществам, в том числе и у больных с ХСН в отсутствие анемии.

В большинстве клинических рекомендаций, в частности в рекомендациях Европейского общества кардиологов и рекомендациях Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов анемия у больных с ХСН рассматривается как клинически значимое сопутствующее заболевание [3]. При лечении анемии у таких больных основное внимание обращают на возможное устранение причин анемии, несмотря на то что во многих случаях не удается найти определенную причину. Особая роль в лечении отводится выявлению ДЖ и его устранению с помощью внутривенного введения железа карбоксимальтозата. В то же время эксперты Европейского общества кардиологов у больных с ХСН не рекомендуют применения препаратов, стимулирующих эритропоэз [3].

Распространенность и значимость дефицита железа у пациентов с ХСН

У больных с ХСН часто имеется ДЖ, который имеет большое клиническое значение. ДЖ не только отрицательно влияет на интенсивность и качество эритропоэза, но и приводит к ухудшению функционирования тканей, не связанных с кровотворением, в том числе скелетных мышц и миокарда, в которых железо используется как ключевой фактор функционирования белков, участвующих в жизненно важных клеточных процессах, в частности, таких как хранение кислорода (компонент миоглобина) и окислительный энергетический обмен (компонент окислительных ферментов и белков митохондриальной дыхательной цепи) [4, 5]. В ходе выполнения клинических исследований была установлена связь между ДЖ и снижением функциональных способностей пациентов с ХСН [6–9], а также со снижением качества жизни, обусловленного состоянием здоровьем [10, 11] и повышенным риском повторных госпитализаций [12] и смерти [6, 13, 14]. Причем во всех случаях такая связь выявлялась независимо от наличия анемии.

Результаты многих международных исследований свидетельствовали о высокой распространенности ДЖ среди пациентов с ХСН, которая достигала 37–70% [6, 13, 15–18]. В российской популяции распространенность ХСН пока изучена недостаточно.

Современные подходы к диагностике дефицита железа у больных с хронической сердечной недостаточностью

Стандартным методом диагностики ДЖ, применяемым в том числе в крупных РКИ у пациентов с ХСН, считается определение концентрации ферритина в крови и КНТЖ (концентрация ферритина менее 100 мг/л или концентрация ферритина в диапазоне от 100 до 300 мг/л в сочетании с КНТЖ менее 20% являются критериями ДЖ у больных ХСН). Следует, однако, отметить, что обоснованность таких критериев никогда формально не подтверждалась. Причем ферритин представляет собой белок острой фазы и его концентрация может быть обусловлена влиянием различных факторов.

Недавно были опубликованы результаты первого исследования [19], в ходе выполнения которого оценивали обоснованность использования биомаркеров (концентрации ферритина и КНТЖ) для установления диагноза ДЖ у больных с ХСН с использованием «золотого стандарта» диагностики ДЖ, т.е. окраски костного мозга на железо. Чувствительность и специфичность стандартного критерия ДЖ (концентрация ферритина менее 100 мг/л или концентрация ферритина в диапазоне от 100 до 300 мг/л в сочетании с КНТЖ менее 20%) составляла 82 и 72% соответственно. Чувствительность и специфичность КНТЖ, равного 19,8% и менее достигала 94 и 84% соответственно ($p < 0,05$ по сравнению со стандартным критерием ДЖ). Чувствительность и специфичность показателя снижения концентрации железа в крови до 13 мкмоль/л и менее составляла 84 и 88% соответственно ($p < 0,05$ по сравнению со стандартным критерием ДЖ).

Следует также отметить, что результаты мета-анализа клинических исследований, также свидетельствуют об отсутствии улучшения прогноза за счет применения препаратов железа у больных с ХСН при КНТЖ 20,1% и более, но об улучшении прогноза у больных с ХСН и менее высоким КНТЖ [20].

На основании недавно выполненного систематического обзора, Сасоуб Р. и соавт. сделали вывод о том, измерение КНТЖ в большей степени отражает количество доступного для костномозгового эритропоэза железа по сравнению с оценкой уровня ферритина в крови [21]. Поскольку КНТЖ характеризуется меньшей вариабельностью по сравнению с уровнем ферритина, особенно у больных с хроническими воспалительными заболеваниями, сниженный КНТЖ может считаться более приемлемым диагностическим критерием ДЖ.

Эффективность применения различных форм препаратов железа у больных с ХСН

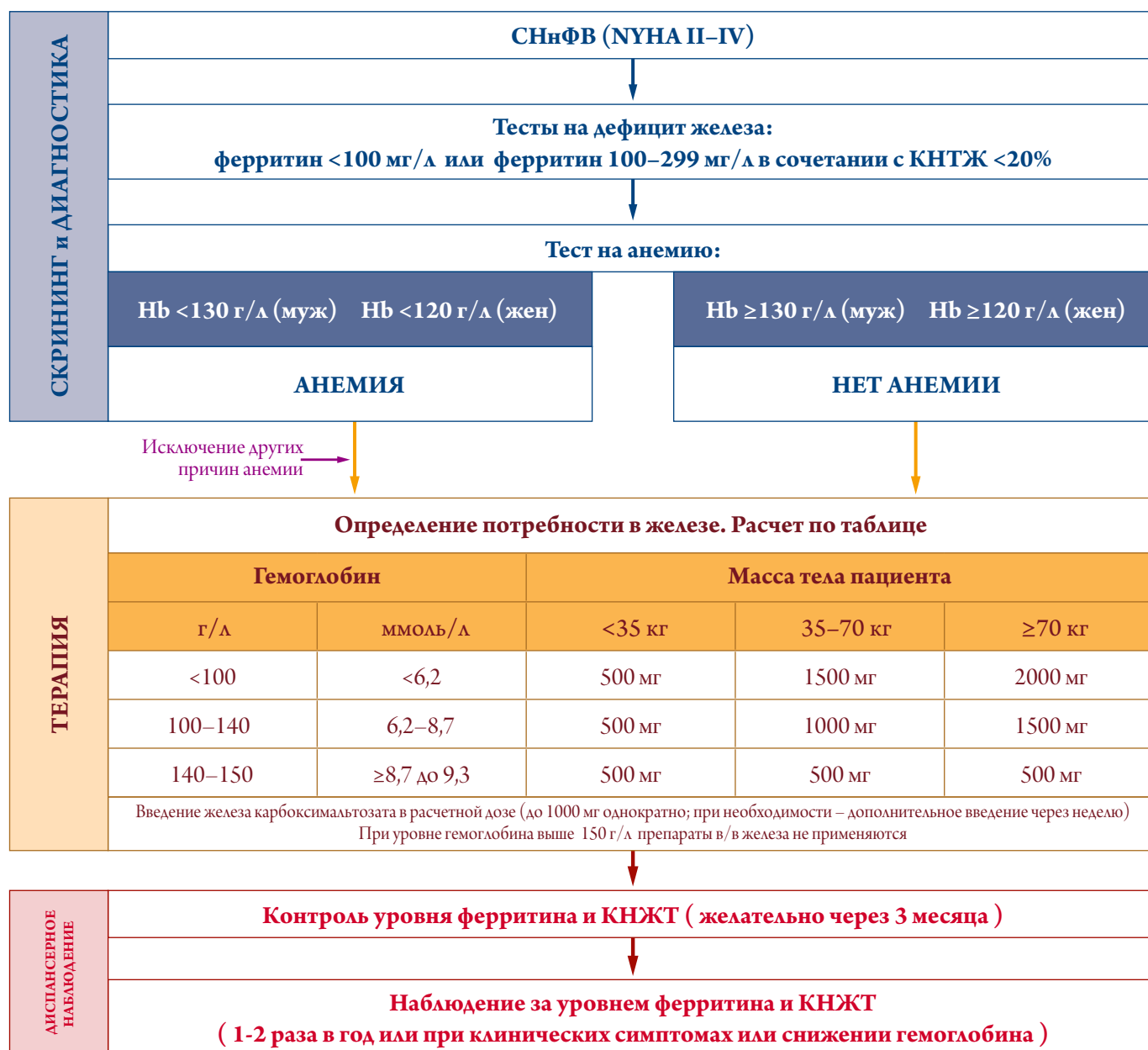
Препараты железа первоначально применяли как сопутствующую терапию в исследованиях по оценке терапии, стимулирующей эритропоэз [3]. Позднее, осозна-

ние высокой распространенности ДЖ (примерно у 70% больных с анемией и в целом примерно у 50% больных с ХСН), а также отрицательные клинические последствия ДЖ и доступность новых препаратов железа для внутривенного введения стали основанием для разработки исследований по оценке эффективности применения препаратов железа без сопутствующего использования средств, стимулирующих эритропоэз. Впервые такие исследования включали больных с анемией, но затем в них стали включать больных с ДЖ независимо от наличия или отсутствия анемии. Использование пероральных форм препаратов, несмотря на удобство при-

менения, при ХСН имеет ограничения, обусловленные нарушенной всасываемостью железа, а также низкой приверженностью больных к терапии из-за побочных эффектов, связанных с влиянием на желудочно-кишечный тракт, что было отмечено в ходе выполнения исследования II фазы IRON-OUT (Oral Iron Repletion Effects On Oxygen Uptake in Heart Failure) [22].

Эффективность внутривенного введения железа изучалась в ходе выполнения нескольких РКИ [23–26]. Во все такие исследования больных включали на основании определенного уровня ферритина и КНТЖ. Несмотря на различия в тактике лечения и особенно-

Рисунок 1. Алгоритм принятия клинического решения о компенсации дефицита железа у пациентов с ХСН



ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; NYHA – New York Heart Association; КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом; ЖКМ – железа карбоксимальтозата. НЬ – концентрация гемоглобина в крови.

ствах наблюдения в целом результаты таких исследований были сходными: внутривенное введение препаратов железа приводило к улучшению функционального класса по классификации NYHA (New York Heart Association), переносимости физических нагрузок и качества жизни при непродолжительном периоде наблюдения. В ходе выполнения 2 наиболее крупных РКИ FAIR-HF (Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure) и CONFIRM-HF (Ferric Carboxymaltose Evaluation on Performance in Patients With Iron Deficiency in Combination With Chronic Heart Failure) отмечалось также статистически значимое увеличение концентрации гемоглобина в крови, но эффект терапии был сходным как при наличии анемии, так и в ее отсутствие [25, 26]. Результаты РКИ EFFECT-HF (Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure) по оценке эффективности внутривенного введения железа карбоксимальтозата по сравнению со стандартным лечением у больных с ХСН (n=172) и ДЖ свидетельствовали об увеличении максимального потребления кислорода в группе внутривенного введения железа карбоксимальтозата по сравнению с группой контроля без терапии [27].

Алгоритм принятия клинического решения о компенсации дефицита железа у пациентов с ХСН, который предлагают эксперты [28], представлен на рисунке 1.

Диагностика анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью

Под анемией, при строгом определении данного понятия, понимают абсолютное снижение числа эритроцитов в организме, которое можно оценить с помощью сложного и дорогостоящего анализа объема крови с использованием радиоактивных препаратов. Однако в клинической практике для диагностики анемии используют такие косвенные показатели, как уровень гемоглобина в крови и показатель гематокрита. Следует отметить, что оба указанных показателя зависят от степени сгущения крови и у больных с ХСН при наличии перегрузки объемом часто развивается так называемая псевдоанемия, обусловленная гемодилюцией [29].

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, у мужчин и женщин анемия развивается при уровне гемоглобина менее 13 и 12 г/дл соответственно. Обоснованность такого определения анемии никогда формально не подтверждалась, но в общей популяции у лиц с нормальной функцией почек концентрация эритропоэтина в крови повышается экспоненциально при уровне гемоглобина менее 13 и 12 г/дл у мужчин и женщин соответственно [30]. По данным разных исследований, имеется

большая вариабельность распространенности анемии у больных с ХСН (от 17 до 70%), что может быть обусловлено различиями в критериях анемии, демографических характеристик больных и сопутствующих заболеваний, а также различий по типу исследований тяжести ХСН [31–33].

Этиология и патофизиологические звенья развития дефицита железа и анемии при хронической сердечной недостаточности

Развитие анемии при ХСН определяется многими факторами. Наиболее высокий риск развития отмечается у больных с хронической болезнью почек (ХБП) или сахарным диабетом, а также у больных старших возрастных групп [32, 33]. ХСН может обуславливать развитие анемии за счет разных механизмов; причем у анемии и ХСН могут быть и несколько общих факторов риска.

Как указывалось ранее, у больных с ХСН часто имеется ДЖ, который отмечается примерно у 50% больных [6, 13, 34]. Причина ДЖ может быть связана с совокупным действием различных факторов: алиментарного дефицита железа, нарушением всасывания железа в ЖКТ, ЖК кровотечениями. Вероятно, хроническое воспаление, также может играть роль в функциональном дефиците железа [35].

У пациентов с ХСН может иметь место как высокий уровень эритропоэтина, при котором отмечается феномен устойчивости к его действию, так и недостаточный его уровень у больных с сопутствующей ХБП, так как эритропоэтин образуется в почках [36]. При развитии недостаточной чувствительности костного мозга к эритропоэтину в следствие внутренних дефектов костного мозга концентрация эритропоэтина в крови у больных с СН повышается [37]. Следствием этого становится чрезмерное повышение концентрации эритропоэтина в крови у больных с СН и сохранной продукцией эритропоэтина. У таких больных повышенный уровень эритропоэтина в крови сопровождается увеличением риска развития неблагоприятного исхода [38].

Лекарственная терапия, применяемая для лечения ХСН, также может приводить к развитию анемии. Известно, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента подавляют активность кроветворения за счет влияния на N-ацетилсериласпартиллизилпролин, что обуславливает более высокий риск развития анемии. Такие эффекты были установлены в ходе выполнения исследований SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) в группе приема эналаприла [39, 40]. Кроме того, имеются данные о том, что прием карведилола может снизить концентрацию гемоглобина за счет блокады β_2 -адренорецепторов [41].

Клинические последствия анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью

У здоровых лиц доставка кислорода к тканям при снижении концентрации гемоглобина до такого низкого уровня, как 5 г/дл, может компенсироваться за счет увеличения как частоты сердечных сокращений, так и ударного объема, т.е. за счет механизмов, которые нарушены у больных с ХСН [42]. Развитие анемии у больных с ХСН может приводить к снижению доставки кислорода к тканям и, следовательно, к утяжелению таких клинических проявлений заболевания как одышка и повышенная утомляемость, и, соответственно, к дальнейшему ухудшению переносимости физических нагрузок и качества жизни [43]. Результаты мета-анализа, включавшие в целом данные о 153180 больных с ХСН свидетельствовали об увеличении риска смерти при наличии анемии (стандартизованное отношение риска 1,46 при 95% ДИ от 1,26 до 1,69) в отсутствие различий по влиянию на прогноз между больными со сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка [31]. Результаты 2 обсервационных исследований свидетельствовали об эффективном устранении анемии более чем у 40% амбулаторных больных с ХСН [32, 33]. Причем прогноз у таких больных не отличался от прогноза больных

без анемии, в то время как сохранение анемии сопровождалось снижением выживаемости. Следует отметить, что частота применения препаратов железа и средств, стимулирующих эритропоэз, в ходе выполнения такого исследования была относительно низкой, составляя 21 и 8% соответственно, а уменьшение выраженности анемии или ее исчезновение объясняли в основном эффектами, обусловленными лечением ХСН, в частности, уменьшением перегрузки жидкостью, что устраняло псевдоанемию [32]. У больных с ХСН анемия часто сочетается с ХБП и/или ДЖ ХСН, что сопровождается прогрессированием как ХБП, так и ХСН и неблагоприятным прогнозом [44].

Трансфузионная терапия

При наличии тяжелой анемии с клиническими проявлениями часто рассматривают возможность переливания эритроцитарной массы [1]. Однако данные об эффективности такой тактики ограничены для больных с ХСН. Трансфузионная терапия оказывает лишь временный эффект и сопровождается дополнительным увеличением риска у больных с ХСН вследствие перегрузки объемом или развития осложнений, обусловленных ишемией. Результаты 2 крупных обсервационных исследований,

ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ ЖДУТ ВАЖНЫЕ ДЕЛА

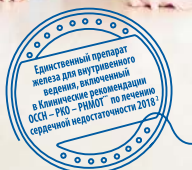
- ✓ Эффективное восполнение запасов железа¹
- ✓ Значительное повышение переносимости физической нагрузки¹
- ✓ Доказанное положительное влияние на функциональный класс по NYHA^{1*}

RU-FCM-1900004

ФЕРИНЖЕКТ® — ВЫСОКОДОЗНЫЙ ПРЕПАРАТ ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ, — ПОЗВОЛЯЕТ ПАЦИЕНТАМ С ХСН И ДЕФИЦИТОМ ЖЕЛЕЗА ВЕРНУТЬСЯ К ОБЫЧНОЙ ЖИЗНИ^{1,3,4}**

Ссылки: 1. VanVeldhuisen DJ et al. for the EFFECT-HF Investigators, American Heart Association Scientific Sessions 2016 New Orleans, LA, USA 12-16 Nov 2016. 2. Мареев В.Ю. и соавт. Кардиология. 2018;58(6S):8-158. 3. Micronutrient deficiencies 2013. WHO website. 4. Ponikowski P. et al. CONFIRM-HF Investigators. Eur Heart J. 2015;36:657-668.

* Нью-Йоркская Кардиологическая Ассоциация. ** Хроническая сердечная недостаточность. *** Общество специалистов по сердечной недостаточности – Российское кардиологическое общество – Российское национальное общество терапевтов.



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФЕРИНЖЕКТ® / FERINJECT®

Регистрационный номер: ЛСП-008848/10-260919

Торговое название: Феринжект® / Ferinject®

Международное непатентованное наименование (МНН):

железа карбоксималтозат

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения 50 мг/мл

Показания к применению: Лечение дефицита железа в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть назначены. Диагноз должен быть подтвержден лабораторными исследованиями.

Противопоказания: Применение препарата Феринжект® противопоказано в следующих случаях:

- повышенная чувствительность к комплексу железа карбоксималтозата, раствору железа карбоксималтозата или к любому из компонентов препарата;
- анемия, не связанная с дефицитом железа, например, другая микроцитарная анемия;
- признаки перегрузки железом или нарушение утилизации железа;
- беременность (I триместр);
- детский возраст до 14 лет.

С осторожностью: Феринжект® следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью, острой или хронической инфекцией, астмой, экземой или атопическими аллергиями. Рекомендуется контролировать применение препарата у беременных женщин (II-III триместр).

Способ применения и дозы: Внутривенно – струйно или капельно (инфузионно) и путем прямого введения в венозный участок диализной системы. Препарат Феринжект® нельзя применять подкожно или внутримышечно. Феринжект® следует применять в отделениях, имеющих необходимое оснащение для оказания неотложной медицинской помощи в случае развития анафилактических реакций. Каждого пациента следует наблюдать на предмет развития признаков или симптомов реакции гиперчувствительности как минимум в течение 30 минут после каждого введения раствора железа карбоксималтозата.

Расчет дозы препарата Феринжект® осуществляется на основе пошагового подхода: определение индивидуальной потребности в железе, расчет и назначение дозы (доз) железа, оценка насыщенности организма пациента железом после введения. При разовом введении препарата Феринжект® не должны превышать следующие уровни:

- 15 мг железа/кг массы тела (при назначении в виде внутривенной инъекции) или 20 мг железа/кг массы тела (при назначении в виде внутривенной инфузии);
- 1000 мг железа (20 мл препарата Феринжект®).

Максимальная рекомендуемая суммарная доза препарата Феринжект® составляет 1000 мг железа (20 мл препарата Феринжект®) в неделю.

Побочное действие: Нежелательные реакции, сообщения о которых были получены в ходе проведения клинических исследований, а также в постмаркетинговый период, встречающиеся часто (≥ 1/100 и < 1/10): гипофосфатемия (на основании результатов лабораторных исследований), головная боль, головокружение, «прилив» крови к лицу, артериальная гипертензия, тошнота, реакции в области инъекции/инфузии.**

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Вифор (Интернэшнл) Инк., Рехенштрассе 37, CH-9014 Ст. Галлен, Швейцария.

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «Такеда Фармасьютикалс», 19048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1, Тел. +7 (495) 933 55 11. Факс: +7 (495) 502 16 25. www.takeda.com/russia

Дата утверждения краткой инструкции: 09.01.2020

* Более подробная информация о расчете дозы и технике введения приводится в полной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

** Полный перечень нежелательных явлений приводится в полной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

125047, Россия, Москва, ул. 3-я Тверская-Ямская, 44
тел.: +7 (495) 564-82-66
e-mail: info.mo@viforpharma.com
www.viforpharma.com



включавших больных с ХСН, свидетельствовали о том, что переливание крови сопровождалось утяжелением клинических проявлений заболевания и прогноза, несмотря на то, что в ходе выполнения небольших исследований отмечалась безопасность переливания крови и даже его преимущество по сравнению с больными со сходными характеристиками, которым кровь не переливали [45, 46]. Учитывая, что риск развития острых гемолитических реакций, инфекций, остро повреждения легких, аллергических реакций и отсутствие преимуществ более расширенных показаний к переливанию крови, в настоящее время рекомендуют более строгий подход к определению показаний к гемотрансфузиям (например, при пороговом уровне гемоглобина в крови 7–8 г/дл [47]).

Применение средств, влияющих на эритропоэз

Экзогенное введение эритропоэтина одобрено к применению для лечения анемии, которая обусловлена ХБП или применением химиотерапии. Эффективность лечения анемии у больных с ХСН с помощью препаратов, стимулирующих эритропоэз, изучалась в ходе выполнения РКИ RED-HF (Reduction of Events by Darbepoetin Alfa in Heart Failure), в которое было включено 2278 больных [48]. В этом исследовании больных с ХСН и клиническими проявлениями, у которых ФВЛЖ составляла 40% или менее, а также анемией (уровень гемоглобина от 9 до 12 г/дл) распределяли в группу применения дарбепоетина альфа (с целью повышения концентрации гемоглобина до 13–14,5 г/дл) или плацебо. Следует отметить, что в обеих группах допускалась сопутствующая терапия препаратами железа (как принимаемыми, так и вводимыми внутривенно). В группе вмешательства увеличивалась медиана концентрации гемоглобина, но в отсутствие статистически значимого влияния на основной комбинированный показатель общей смертности или частоты госпитализаций по поводу утяжелений ХСН, как и других неблагоприятных исходов. В то же время в группе дарбепоетина альфа по сравнению с плацебо отмечалось увели-

чение частоты развития ишемического инсульта на 1,7% ($p=0,03$), а также эмболических или тромботических осложнений на 3,5% ($p=0,009$) [48, 49].

Заключение

Таким образом, несмотря на то, что анемия и ДЖ часто сочетаются, изолированный ДЖ имеет высокую распространенность у больных с ХСН, а преимущества терапии препаратами железа, по-видимому, обусловлены не только влиянием на кроветворение. Однако, учитывая имеющиеся данные, по мнению экспертов [1], считается обоснованным наблюдение за параметрами обмена железа у всех больных с ХСН, независимо от концентрации гемоглобина. Наиболее обоснованным подходом к терапии ДЖ у пациентов с ХСН, с учетом имеющейся доказательной информации (результаты РКИ) следует считать внутривенное применение железа карбоксимальтозата [25, 26].

Анемия у больных с ХСН остается клинически значимым сопутствующим феноменом несмотря на то, что результаты большинства клинических исследований не подтверждают эффективность устранения анемии как таковой в таких случаях. Несмотря на обоснованность поиска определенной причины анемии у больных с ХСН, отсутствуют доказательства эффективности повышения уровня гемоглобина с помощью препаратов, стимулирующих эритропоэз. Применение такой терапии не влияло на риск смерти или частоту повторных госпитализаций по поводу утяжеления ХСН, но приводило к увеличению частоты развития ишемического инсульта, что нивелирует небольшое положительное влияние эритропоэтина на клинические проявления ХСН.

В то же время внутривенное применение препаратов железа при железодефицитной анемии у больных с ХСН представляется наиболее перспективным подходом к лечению анемии в таких случаях, причем эффект терапии в таких случаях нельзя объяснить только увеличением уровня гемоглобина в крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beverborg N.G., van Veldhuisen D.J., van der Meer P. Anemia in Heart Failure. Still Relevant? J Am Coll Cardiol HF 2018;6:201–208. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.08.023.
2. van Veldhuisen D.J., Anker S.D., Ponikowski P., Macdougall I.C. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. Nat Rev Cardiol 2011;8:485–493. DOI: 10.1038/nrcardio.2011.77.
3. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2016; 37:2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
4. Beard J.L. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. J Nutr 2001;131:568S–580S. DOI: 10.1093/jn/131.2.568S
5. Anker S.D., Colet J.C., Filippatos G., Willenheimer R., Dickstein K., Drexler H., Lüscher T.F., Mori C., von Eisenhart Rothe B., Pocock S., Poole-Wilson P.A., Ponikowski P.; FAIR-HF committees and investigators. 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 J Heart Fail 2009;11:1084–1091. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp140.
6. Okonko D.O., Mandal A.K., Missouris C.G., Poole-Wilson P.A. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. J Am Coll Cardiol 2011;58:1241–1251. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.040.

7. Jankowska E.A., Rozentryt P., Witkowska A., Nowak J., Hartmann O., Ponikowska B., Borodulin-Nadzieja L., von Haehling S., Doehner W., Banasiak W., Polonski L., Filippatos G., Anker S.D., Ponikowski P. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail* 2011;17:899–906. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.08.003.
8. Haas J.D., Brownlie T. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr* 2001;131:676S–690S. DOI: 10.1093/jn/131.2.676S.
9. Enjuanes C., Bruguera J., Grau M., Cladellas M., Gonzalez G., Meroño O., Moliner-Borja P., Verdú J.M., Farré N., Comín-Colet J. Iron status in chronic heart failure: impact on symptoms, functional class and submaximal exercise capacity. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016;69:247–255. DOI: 10.1016/j.rec.2015.08.018.
10. Comín-Colet J., Enjuanes C., Gonzalez G., Torrens A., Cladellas M., Meroño O., Ribas N., Ruiz S., Gómez M., Verdú J.M., Bruguera J. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1164–1172. DOI: 10.1093/eurjhf/hft083.
11. Enjuanes C., Klip I.T., Bruguera J., Cladellas M., Ponikowski P., Banasiak W., van Veldhuisen D.J., van der Meer P., Jankowska E.A., Comín-Colet J. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol* 2014;174:268–275. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.03.169.
12. Nunez J., Comín-Colet J., Minana G., Núñez E., Santas E., Mollar A., Valero E., García-Blas S., Cardells I., Bodí V., Chorro F.J., Sanchis J. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:798–802. DOI: 10.1002/ejhf.513.
13. Klip I.T., Comín-Colet J., Voors A.A., Ponikowski P., Enjuanes C., Banasiak W., Lok D.J., Rosentryt P., Torrens A., Polonski L., van Veldhuisen D.J., van der Meer P., Jankowska E.A. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* 2013;165:575–582.e3. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.01.017.
14. Jankowska E.A., Rozentryt P., Witkowska A., Nowak J., Hartmann O., Ponikowska B., Borodulin-Nadzieja L., Banasiak W., Polonski L., Filippatos G., McMurray J.J., Anker S.D., Ponikowski P. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010;31:1872–1880. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq158.
15. Nanas J.N., Matsouka C., Karageorgopoulos D., Leonti A., Tsolakis E., Drakos S.G., Tsagalou E.P., Maroulidis G.D., Alexopoulos G.P., Kanakakis J.E., Anastasiou-Nana M.I. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2485–2489. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.034.
16. 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;4:599–606. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.960906.
17. Yeo T.J., Yeo P.S., Ching-Chiew Wong R., Ong H.Y., Leong K.T., Jaufeerally F., Sim D., Santhanakrishnan R., Lim S.L., Chan M.M.Y., Chai P., Low A.F., Ling L.H., Ng T.P., Richards A.M., Lam C.S. Iron deficiency in a multi-ethnic Asian population with and without heart failure: prevalence, clinical correlates, functional significance and prognosis. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1125–1132. DOI: 10.1002/ejhf.161.
18. von Haehling S., Gremmler U., Krumm M., Mibach F., Schön N., Taggeselle J., Dahm J.B., Angermann C.E. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: The PrEP Registry. *Clin Res Cardiol* 2017;106:436–443. DOI: 10.1007/s00392-016-1073-y.
19. Grote Beverborg N., Klip I.T., Meijers W.C., Voors A.A., Vegter E.L., van der Wal H.H., Swinkels D.W., van Pelt J., Mulder A.B., Bultstra S.K., Vellenga E., Mariani M.A., de Boer R.A., van Veldhuisen D.J., van der Meer P. Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients. *Circ Heart Fail* 2018;11(2):e004519. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004519.
20. Anker S.D., Kirwan B.A., van Veldhuisen D.J., Filippatos G., Comín-Colet J., Ruschitzka F., Lüscher T.F., Arutyunov G.P., Motro M., Mori C., Roubert B., Pocock S.J., Ponikowski P. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2018;20:125–133. DOI: 10.1002/ejhf.823.
21. Cacoub P., Vandewalle C., Peoc'h K. Using transferrin saturation as a diagnostic criterion for iron deficiency: A systematic review. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2019;56:526–532. DOI: 10.1080/10408363.2019.1653820.
22. Lewis G.D., Semigran M.J., Givertz M.M., Malhotra R., Anstrom K.J., Hernandez A.F., Shah M.R., Braunwald E. Oral iron therapy for heart failure with reduced ejection fraction: design and rationale for oral iron repletion effects on oxygen uptake in heart failure. *Circ Heart Fail* 2016;9:e000345. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.000345.
23. Toblli J.E., Lombrana A., Duarte P., Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1657–1665. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.029.
24. Okonko D.O., Grzeslo A., Witkowski T., Mandal A.K., Slater R.M., Roughton M., Foldes G., Thum T., Majda J., Banasiak W., Missouris C.G., Poole-Wilson P.A., Anker S.D., Ponikowski P. 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;51:103–112. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.036.
25. Anker S.D., Comín-Colet J., Filippatos G., Willenheimer R., Dickstein K., Drexler H., Lüscher T.F., Bart B., Banasiak W., Niegowska J., Kirwan B.A., Mori C., von Eisenhart Rothe B., Pocock S.J., Poole-Wilson P.A., Ponikowski P., FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436–2448. DOI: 10.1056/NEJMoa0908355.
26. Ponikowski P., Van Veldhuisen D.J., Comín-Colet J., Ertl G., Komajda M., Mareev V., McDonagh T., Parkhomenko A., Tavazzi L., Levesque V., Mori C., Roubert B., Filippatos G., Ruschitzka F., Anker S.D., CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36:657–668. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu385.
27. van Veldhuisen D.J., Ponikowski P., van der Meer P., Metra M., Böhm M., Doletsky A., Voors A.A., Macdougall I.C., Anker S.D., Roubert B., Zakin L., Cohen-Solal A., EFFECT-HF Investigators. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation* 2017;136:1374–1383. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497.
28. McDonagh T., Damy T., Doehner W., Lam C.S.P., Sindone A., van der Meer P., Cohen-Solal A., Kindermann I., Manito N., Pfister O., Pohjantähti-Maaroos H., Taylor J., Comín-Colet J. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1664–1672. DOI: 10.1002/ejhf.1305.
29. Adlbrecht C., Kommata S., Hülsmann M., Szekeres T., Bieglmayr C., Strunk G., Karanikas G., Berger R., Mörtl D., Kletter K., Maurer G., Lang I.M., Pacher R. 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;29:2343–2350. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn359.
30. Grote Beverborg N., Verweij N., Klip I.T., van der Wal H.H., Voors A.A., van Veldhuisen D.J., Gansevoort R.T., Bakker S.J., van der Harst P., van der Meer P. Erythropoietin in the general population: reference ranges and clinical, biochemical and genetic correlates. *PLoS One* 2015;10:e0125215.
31. Groenveld H.F., Januzzi J.L., Damman K., van Wijngaarden J., Hillage H.L., van Veldhuisen D.J., van der Meer P. Anemia and mortality in heart failure patients. a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:818–827. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.061.

32. Tang W.H., Tong W., Jain A., Francis G.S., Harris C.M., Young J.B. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:569–576. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.094.
33. Waldum B., Westheim A.S., Sandvik L., Flønæs B., Grundtvig M., Gullestad L., Hole T., Os I. Baseline anemia is not a predictor of all-cause mortality in outpatients with advanced heart failure or severe renal dysfunction. Results from the Norwegian Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:371–378. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.10.864.
34. Nanas J.N., Matsouka C., Karageorgopoulos D., Leonti A., Tsolakis E., Drakos S.G., Tsagalou E.P., Maroulidis G.D., Alexopoulos G.P., Kanakakis J.E., Anastasiou-Nana M.I. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2485–2489. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.034.
35. van der Meer P., Lok D.J., Januzzi J.L., de la Porte P.W., Lipsic E., van Wijngaarden J., Voors A.A., van Gilst W.H., van Veldhuisen D.J. Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anaemic heart failure patients. *Eur Heart J* 2008;29:1510–1515. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn205.
36. Westenbrink B.D., Visser F.W., Voors A.A., Smilde T.D., Lipsic E., Navis G., Hillege H.L., van Gilst W.H., van Veldhuisen D.J. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J* 2007;28:166–171. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl419.
37. Westenbrink B.D., Voors A.A., De Boer R.A., Schuringa J.J., Klinkenberg T., van der Harst P., Vellenga E., van Veldhuisen D.J., van Gilst W.H. Bone marrow dysfunction in chronic heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2010;12:676–684. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq061.
38. van der Meer P., Voors A.A., Lipsic E., Smilde T.D., van Gilst W.H., van Veldhuisen D.J. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:63–67. doi: 10.1016/j.jacc.2004.03.052.
39. van der Meer P., Lipsic E., Westenbrink B.D., van de Wal R.M., Schoemaker R.G., Vellenga E., van Veldhuisen D.J., Voors A.A., van Gilst W.H. Levels of hematopoiesis inhibitor N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline partially explain the occurrence of anemia in heart failure. *Circulation* 2005;112:1743–1747. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.549121.
40. Ishani A., Weinhandl E., Zhao Z., Gilbertson D.T., Collins A.J., Yusuf S., Herzog C.A. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:391–399. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.10.038.
41. Komajda M., Anker S.D., Charlesworth A., Okonko D., Metra M., Di Lenarda A., Remme W., Moullet C., Swedberg K., Cleland J.G., Poole-Wilson P.A. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J* 2006;27:1440–1446. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl012.
42. Weiskopf R.B., Viele M.K., Feiner J., Kelley S., Lieberman J., Noorani M., Leung J.M., Fisher D.M., Murray W.R., Toy P., Moore M.A. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998;279:217–221. DOI: 10.1001/jama.279.3.217.
43. Weiskopf R.B., Viele M.K., Feiner J., Kelley S., Lieberman J., Noorani M., Leung J.M., Fisher D.M., Ebner N., Jankowska E.A., Ponikowski P., Lainscak M., Elsner S., Sliziuk V., Steinbeck L., Kube J., Bekfani T., Scherbakov N., Valentova M., Sandek A., Doehner W., Springer J., Anker S.D., von Haehling S. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure. *Int J Cardiol* 2016;205:6–12. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.11.178.
44. Klip I.T., Jankowska E.A., Enjuanes C., Voors A.A., Banasiak W., Bruguera J., Rozentryt P., Polonski L., van Veldhuisen D.J., Ponikowski P., Comin-Colet J., van der Meer P. The additive burden of iron deficiency in the cardiorenal-anaemia axis: scope of a problem and its consequences. *Eur J Heart Fail* 2014;16:655–662. DOI: 10.1002/ejhf.84.
45. Garty M., Cohen E., Zuchenko A., Behar S., Boyko V., Iakobishvili Z., Mittelman M., Battler A., Shotan A., Gottlieb S., Caspi A., Hasdai D. Blood transfusion for acute decompensated heart failure—friend or foe? *Am Heart J* 2009;158:653–658. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.08.001.
46. Kao D.P., Kreso E., Fonarow G.C., Krantz M.J. Characteristics and outcomes among heart failure patients with anemia and renal insufficiency with and without blood transfusions (public discharge data from California 2000–2006). *Am J Cardiol* 2011;107:69–73. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.08.046.
47. Qaseem A., Humphrey L.L., Fitterman N., Starkey M., Shekelle P.; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Treatment of anemia in patients with heart disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2013;159:770–779. DOI: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00009.
48. Swedberg K., Young J.B., Anand I.S., Cheng S., Desai A.S., Diaz R., Maggioni A.P., McMurray J.J., O'Connor C., Pfeffer M.A., Solomon S.D., Sun Y., Tendera M., van Veldhuisen D.J.; RED-HF Committees; RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013;368:1210–1219. DOI: 10.1056/NEJMoa1214865.
49. Bello N.A., Lewis E.F., Desai A.S., Anand I.S., Krum H., McMurray J.J., Olson K., Solomon S.D., Swedberg K., van Veldhuisen D.J., Young J.B., Pfeffer M.A. Increased risk of stroke with darbepoetin alfa in anaemic heart failure patients with diabetes and chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1201–1207. DOI: 10.1002/ejhf.412.