

Анемия при хронична сърдечна недостатъчност

д-р Борислав Георгиев, д-р Вера Байчева, доц. Нина Гочева

Университетска национална кардиологична болница

Анемията се наблюдава често при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и се смята за важно и лечимо състояние. Въпреки познанията за разпространението ѝ, етиологичните фактори и патофизиологичните връзки на анемията с хроничната сърдечна недостатъчност, все още има малко препоръки за терапия, базирани на доказателства.

Хроничната сърдечна недостатъчност е основен проблем на общественото здравеопазване, който достигна епидемични размери. Съвременните терапевтични стратегии целят блокиране на невро-хормоналните пътища, които са патологично хиперактивирани. Въпреки въвеждането на медикаменти за неврохормонална блокада чрез приложението на бета-блокери и АСЕ-инхибитори/АРБ, заболеваемостта и смъртността при болните с хроничната сърдечна недостатъчност остават неприемливо високи, което показва, че тези стратегии са достигнали максималната си ефективност. Идентификацията на модифицируемите рискови фактори, които допринасят за неоптималните резултати на съвременните терапевтични режими, и разработването на нови лечебни стратегии са ключовите фактори за оптимизирането на терапията на хроничната сърдечна недостатъчност.

Анемията е често срещан и мощен независим прогностичен фактор за хоспитализация и настъпване на смърт при голям брой пациенти със систолна¹⁻³ и диастолна дисфункция,^{4, 5} с новопоявила се сърдечна недостатъчност⁶ и напреднала хронична сърдечна недостатъчност.^{1, 2}

Разпространение на анемията при застойна сърдечна недостатъчност

Разпространението на анемията при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност варира между 4 и 61% (средно 18%).⁷ Тази широка вариация има две възможни обяснения. Първо, анемията не е прецизно дефинирана при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. Световната здравна организация (СЗО) дефинира анемията като ниво на хемоглобина <130 g/L при мъже и <120 g/L при

жени след менопаузата. Националната бъбречна фондация на САЩ дефинира анемията като ниво на хемоглобина <120 g/L при мъже и жени след настъпване на менопаузата. Тези две дефиниции са използвани в различни публикации и обясняват отчасти разпространението на анемията. Илюстрация на това е анализът на данните от проучването Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD).³ При дефиниция на анемията като хематокрит <39% (приблизителна концентрация на хемоглобина 130 g/L) разпространението ѝ възлиза на 22%. При дефиниция на анемията като хематокрит <35% (приблизителна концентрация на хемоглобина 120 g/L) разпространението ѝ е 4%.⁸ Тази разлика подчертава необходимостта от разработване на единна дефиниция за клинично сигнификантната анемия в популацията на пациентите с хронична недостатъчност. Второ, широката вариация в разпространението на анемията при пациентите с хронична сърдечна недостатъчност може да се отгледва на хетерогенността на клиничните характеристики на изследваните популации пациенти. Вероятността за наличие на анемия е най-висока при пациенти със сърдечна недостатъчност и функционален клас IV по NYHA (фиг. 1), рефрактерни на ле-

| | % с Hb < 120 | |
|--------------|------------------------------|-----------------------------|
| | Silverberg et al. n = 142 | Wisniacki et al. n = 201 |
| NYHA класове | | |
| I | 9 | 0 |
| II | 19 | 36 |
| III | 52 | 52 |
| IV | 79 | 65 |
| % с анемия | 55 | 49 |

Фиг. 1. Честота на нисък Hb <120 g/L при болни със застойна сърдечна недостатъчност (Wisniacki et al. Heart 2001, Silverberg DS, Wexler D et al. JACC 2000; 35:1737)

чение. Разпространението на анемията в тази група пациенти достига 80%.⁹ Разпространението на анемията при пациентите с функционален клас I-II клас по NYHA е <10%.^{3,9}

Тежестта на анемията се повишава успоредно с тежестта на хроничната сърдечна недостатъчност. В проучването на Silverberg et al.⁹ средното ниво на хемоглобина се понижава прогресивно от 136 g/L при функционален клас I до 109 g/L при функционален клас IV по NYHA.

Освен тежестта на хроничната сърдечна недостатъчност, фактори, които се свързват с високото разпространение на анемията, са съпътстващите бъбречни заболявания, напредналата възраст, женският пол и афро-американският етнос.^{3, 8} Трябва да се отбележи, че при пациентите със сърдечна недостатъчност, диастолна дисфункция и нормална левокамерна фракция на изтласкване честотата на анемията също е висока.⁴ Felker et al. изследват ретроспективно 4951 пациенти със симптоматична хронична сърдечна недостатъчност, насочени за диагностична сърдечна катетеризация.⁴ 3093 пациенти от популацията имат нормална левокамерна фракция на изтласкване, а 1858 имат диагностицирана сърдечна недостатъчност и абнормна систолна функция. Разпространението на анемията по дефиницията на СЗО е 38% при пациентите с диастолна дисфункция и 41% при пациентите със систолна дисфункция.

Етиология на анемията при хронична сърдечна недостатъчност

Въпреки високата ѝ честота и важността от повлияване на подлежащите етиологични причини с оптимална терапия, малко проучвания са изследвали причините за анемията при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. Като цяло етиологията ѝ е мултифакторна.

Дефицит на желязо и хематин. Железният дефицит е важна причина за развитие на анемия при хронична сърдечна недостатъчност.^{6, 11} Той е свързан с редуцирано усвояване на желязо, фолиева киселина и витамин В12, а така също и с недоимъчно хранене, малабсорция и кахексия.¹² Железният дефицит може да бъде резултат от патологичното освобождаване на желязо от клетките.¹³ Терапията с аспирин и орални антикоагуланти може да доведе до микроскопични гастроинтестинални кръвоизливи и развитие на анемия в дългосрочен план. Оценката на желязната хомеостаза при пациентите с хронична сърдечна недостатъчност е предизвикателство. Концентрацията на някои маркери, като феритин и трансферин, които са острофазови протеини, се променя при възпалителни състояния. В наскоро публикувано проучване бе определено нивото на желязото в аспирати от костен мозък на 37 пациенти с анемия и терми-

нална сърдечна недостатъчност.¹⁴ Желязо-дефицитна анемия е била потвърдена при 27 пациенти (73%), дилюционна анемия при 2 пациенти (5.4%) и медикаментозно-индуцирана анемия при 1 пациент (2.7%). При 7 пациенти (18.9%) не са установени специфични причини за анемия, свързана със сърдечната недостатъчност. При пациенти с дефицит на желязо серумното ниво на феритина не е достоверен маркер за железния дефицит. Нови маркери, като разтворим трансферинов рецептор, могат да бъдат полезни в диагностиката на железния дефицит при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност.

Бъбречна недостатъчност. Хроничната бъбречна недостатъчност е важен фактор за развитие на анемия при пациентите с хронична сърдечна недостатъчност. В отсъствие на сърдечна недостатъчност умерената до тежка бъбречна болест, дефинирана като степен на гломерулна филтрация <60 mL/min, е свързана с понижена продукция на еритропоедин и прогресивно понижение на концентрацията на хемоглобина, което е в линейна зависимост с понижението на степента на гломерулна филтрация.¹⁵ 25–50% от пациентите с хронична сърдечна недостатъчност имат влошена гломерулна филтрация <60 mL/min.¹⁶ Silverberg et al.¹⁷ предложиха термина „кардио-ренален анемичен синдром“, където хроничната сърдечна недостатъчност води до развитие на бъбречна недостатъчност, а двете състояния допринасят за развитие на анемия. Анемията при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност се асоциира независимо и с понижено ниво на бъбречната функция и перфузия.¹⁸

Хемодилуция. Анемията може да се развие в резултат и от повишението на плазменния обем (хемодилуция) поради задръжка на сол и вода при хронична сърдечна недостатъчност. Androne et al.¹⁹ съобщават за разпространение на хемодилуционната анемия при 46% при пациенти с анемия и напреднала хронична сърдечна недостатъчност. В наскоро публикувано проучване хемодилуцията се оказва в независима връзка с понижената концентрация на хемоглобина при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност.¹⁸

Хронични заболявания и възпаление. Понижена концентрация на хемоглобина често се наблюдава при възпалителни състояния. При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност повишеното ниво на проинфламаторни цитокини и други маркери на възпалението, като С-реактивния протеин, са в негативна корелация с нивото на хемоглобина.²⁰ Серумната концентрация на проинфламаторните цитокини може да способства на развитие на анемия по няколко механизма. Тумор-некротичният фактор α , интерлевкин-1 и интерлевкин-6 блокират множество механизми на еритропоезата чрез понижено ниво на бъбречната секреция на еритропоедин, чрез супресия на активността на еритропоедин в костния мозък и чрез понижено ниво на бионаличността на желязото за синтез на хемоглобин.^{21, 22} Експерименти при

мишки със сърдечна недостатъчност показва, че много прогениторни костно-мозъчни клетки и пролиферативният им капацитет са редуцирани с 40–50%, което води до повишена експресия на T-клетки и естествени убийци в костния мозък, свързана с тумор-некротичния фактор α /Fas.²³

Ренин-ангиотензинова система. Ангиотензин II повишава секрецията на еритропоетин чрез понижение на бъбречния кръвоток и повишение на проксималната тубулна реабсорбция и стимулира пролиферацията на нормални ранни еритроидни прогениторни клетки.²⁴ Инхибицията на ренин-ангиотензиновата система с АСЕ-инхибитори или ангиотензин-рецепторни блокери е свързана с понижение на продукцията на еритропоетин и понижение на концентрацията на хемоглобина.²⁵ Концентрацията на инхибитора на хемопоезата Acetyl-N-Ser-Asp-Lys-Pro (AcSDKP), който се разгражда почти изключително от АСЕ, е сигнификантно повишена при пациенти с анемия и хронична сърдечна недостатъчност и може да обясни наличието на анемия, наблюдавана при пациенти на терапия с АСЕ-инхибитори.²⁶

Патофизиологични последици от анемията

Хроничната, тежка анемия (хематокрит 9–16%) може да доведе до развитие на сърдечна недостатъчност при отсъствие на подлежащо сърдечно заболяване.¹⁷ Тъканната хипоксия, дължаща се на тежко понижение на концентрацията на хемоглобина, предизвиква вазодилатация. В резултат на това системното артериално налягане се понижава и се активира симпатиковата нервна система, предизвиквайки тахикардия и бъбречна вазоконстрикция. Бъбречната вазоконстрикция предизвиква понижение на бъбречния кръвоток и степента на гломерулна филтрация и активира ренин-ангиотензин-алдостероновата система, което води до задръжка на течности, изразяваща се чрез централни и периферни отоци и сърдечна дилатация. Продължителната дилатация на сърдечните кухини в комбинация с хиперактивността на симпатиковата нервна система и ренин-ангиотензин-алдостероновата система води до прогресивно сърдечно ремоделиране и хронична сърдечна недостатъчност. При пациенти с подлежаща хронична сърдечна недостатъчност нискостепенната анемия може да предизвика допълнително влошаване чрез активация на нервни-хормонални механизми.²⁷ Ефектът на анемията върху сърдечното ремоделиране е изследван в експериментални условия. При плъхове анемията индуцира ексцентрична хипертрофия, съпроводена с нарастваща капилярна пролиферация и повишение на сърдечната маса с 50%.²⁸ Връзката между анемията и сърдечното ремоделиране е изследвана и при пациенти с бъбречно заболяване. При пациенти с бъбречно заболяване в ранен етап Levin et al. са наблюдавали понижение на концентрацията на

хемоглобина, асоциирано с повишение на индекса на левокамерната маса,²⁹ докато при пациенти с терминално бъбречно заболяване Foley et al.³⁰ установяват, че всеки 10 g/L понижение на концентрацията на хемоглобина се свързва независимо с наличието на левокамерна дилатация и с развитието на сърдечна недостатъчност, рекурентна или de novo. При група пациенти от проучването Randomized Etanercept North American Strategy to Study Antagonism of Cytokines (RENAISSANCE) повишението на концентрацията на хемоглобина с 10 g/L е асоциирано с понижение на левокамерната маса с 4.1 g/m². От друга страна, индексът на левокамерната маса е повишен при пациенти, чиито хемоглобинови нива не се променят или се понижават.¹⁰ При някои пациенти с хронична бъбречна недостатъчност на терапия с еритропоетинови медикаменти не се установява асоциация между повишението на хемоглобиновото ниво и понижението на левокамерната хипертрофия.

Анемия и клинична прогноза

Много проучвания потвърдиха, че анемията е силен, независим прогностичен фактор за повишена честота на хоспитализациите и смъртността при пациентите със систолна^{1–3} и диастолна^{4, 5} дисфункция, развитие на сърдечна недостатъчност de novo⁶ и тежка хронична сърдечна недостатъчност.^{1, 2} В анализ на хемоглобиновото ниво като непрекъсната променлива понижението на концентрацията на хемоглобина с 10 g/L е в независима асоциация със сигнификантното повишение на риска за настъпване на смърт. В проучване на Norwich et al.,¹ включващо пациенти с напреднала сърдечна недостатъчност, рискът за настъпване на смърт нараства с 13% за повишението на концентрацията на хемоглобина с всеки 10 g/L. Проучване на Mozaffarian et al.,² включващо пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, установи, че понижението на хематокрита с всеки 1% е асоциирано с повишение на риска за настъпване на смърт с 11% при пациенти с изходни стойности на хематокрита <37.5%.

При пациенти със систолна дисфункция анемията се асоциира с по-висок функционален клас по NYHA,^{1, 9} с понижение на физическия капацитет,^{1, 11, 32} скъсяване на разстоянието, изминато при 6-минутния тест с ходене,¹¹ понижена пикова кислородна консумация по време на кардио-пулмонарен тест,¹¹ понижена бъбречна функция,^{1, 9} по-бърза прогресия на бъбречното заболяване и нарушена хемодинамика – ниско артериално налягане, висока сърдечна честота и високо белодробно артериално налягане на вклиняване.¹ При пациентите с диастолна дисфункция анемията се асоциира с повишена смъртност,⁴ повишена честота на хоспитализациите,⁵ повишена серумна концентрация на мозъчния натриуретичен пептид, понижен физически капацитет и удължаване на периода на хоспитализация.¹¹ Трябва да се отбележи, че при го-

ляма популация от пациенти с хронична сърдечна недостатъчност, включително пациенти с диастолна дисфункция, 70% от пациентите са с лимфопения, което показва широко разпространение на хематопоезата при някои пациенти, вероятно дължащо се на супресията на костния мозък под действие на повишените нива на цитокините.³³

Подлежащите механизми на зависимостта между анемията и фаталните инциденти остават неизяснени. Възможни механизми са неврохормоналната хиперактивност, промените в условията на камерното натоварване и понижения капацитет за свързване на свободните радикали.⁷

Терапия на анемията

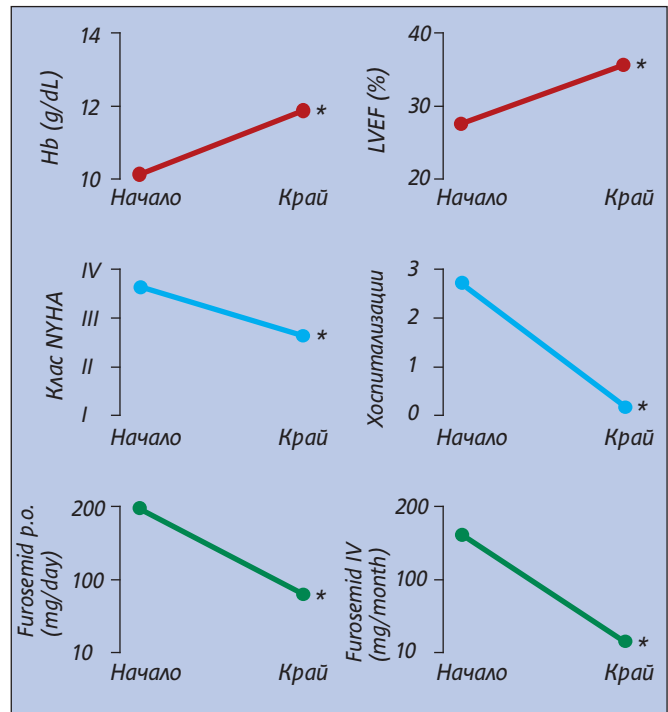
Зависимостта между анемията и нежеланата прогноза доведе до хипотезата за подобрене на прогнозата при пациенти със сърдечна недостатъчност чрез лечение на анемията. Предлагат се следните специфични терапевтични режими: 1) суплементация с желязо; 2) подкожно приложение на медикаменти, стимулиращи продукцията на еритропоетин. Еритропоетинът, продуциран от бъбрека в отговор на хипоксия, стимулира костния мозък към пролиферация на еритроидни прекурсори и повишава продукцията на еритроцити. Нов аналог на еритропоетина – дарбепоетин- α , притежава два допълнителни N-свързани възлехидратни остатъци, които удължават 3 пъти серумния му полуживот, което позволява удължаване и на интервалите на дозиране.

От проведените до момента проучвания се налага тезата за ползите от приложението на препарати, съдържащи Fe. Лечението на анемията при застойна сърдечна недостатъчност с желязо води до повишаване на хемоглобина, подобряване на левокамерната фракция на изтласкване, намалени нужди от венозен и перорален фуросемид, преминаване на болните в по-нисък клас СН по NYHA и намаление на броя на хоспитализациите (фиг. 2).

Известно е, че парентералната апликация на желязо е по-ефикасна от пероралното приложение. Може да се предложи следния протокол за употреба на желязо за корекция на анемията при сърдечна недостатъчност:

1 ген – 2 амп. Venofer® (1 амп. съдържа 100 mg Fe), разредени в максимално 200 ml физиологичен разтвор, приложени за 30 мин.

2 ген – 3 амп., разредени в макс. 300 ml физиологичен разтвор, приложени за 40 мин.



Фиг. 2 Отговор на пациентите със застойна сърдечна недостатъчност към лечение с IV желязо (Silverberg DS, Wexler D, et al. JACC 2000; 35:1737)

На 7 ден след апликацията терапията продължава по преценка на лекуващия лекар с перорален железен препарат Maltofer или при необходимост курсът на лечение с Venofer® се повтаря.

Заклучение

Анемията и хроничната бъбречна болест често съпътстват хроничната сърдечна недостатъчност, като всяко от тези състояния може да допринесе за екзацербацията на останалите (кардио-релативен анемичен синдром). Железният дефицит е най-честата причина за развитиена анемия при сърдечна недостатъчност. Анемията е силен прогностичен фактор за повишение на честотата на хоспитализациите и смъртността при пациенти със сърдечна недостатъчност. Няколко малки проучвания показаха, че прогнозата при пациенти с анемия и сърдечна недостатъчност се подобрява при суплементация с желязо, подкожно приложение на еритропоетин-стимулиращи агенти или и двете. Анемията може да се окаже модифицируем фактор за оптималната терапия на хроничната сърдечна недостатъчност.

Книгопис

1. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1780–1786.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.