Ханюков А.А., Песоцкая Л.А., Сапожниченко Л.В., Пампуха А.А.
Днепропетровский государственный медицинский университет, Днепр, Украина

Khanyukov A., Pesotskaia L., Sapozhnychenko L., Pampukha A.
Dnepr State Medical University, Dnepr, Ukraine

Лечение анемии и дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Treatment of Anemia and Iron Deficiency
in Patients with Chronic Heart Failure

Резюме

Введение. Дефицит железа широко распространен среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и ассоциирован у таких пациентов со сниженной способностью к физическим нагрузкам, ухудшением качества жизни и худшим прогнозом независимо от наличия анемии, поэтому коррекция дефицита железа – актуальный вопрос в контексте лечения пациентов с ХСН.

Цель. Провести обзор литературы, содержащей современные данные о лечении анемии и дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Материалы. В данной работе представлен обзор литературы, посвященной лечению анемии и дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Результаты. Клинические исследования внутривенной терапии железом пациентов с симптомной ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка демонстрируют, что коррекция дефицита железа ассоциирована со значительным увеличением толерантности к физической нагрузке, уменьшением симптомов, улучшением качества жизни и снижением частоты госпитализаций. Использование железа карбоксимальтозата у пациентов с декомпенсацией ХСН позволяет предупредить последующие декомпенсации. Относительно пероральной терапии препаратами железа, которая часто используется как первая линия терапии дефицита железа у пациентов с ХСН, можно отметить, что применение такой лекарственной формы не имеет достаточных клинических данных, которые подтверждали бы ее эффективность.

Выводы. Своевременная диагностика и лечение позволяют улучшить качество жизни, повысить толерантность к физической нагрузке и снизить частоту госпитализаций у пациентов с ХСН.

Ключевые слова: анемия, дефицит железа, хроническая сердечная недостаточность, лечение.

Abstract

Introduction. Iron deficiency is widespread among patients with chronic heart failure (CHF) and associated with reduced ability to exercise, deterioration of the quality of life, worse prognosis, regardless of the presence of anemia. Correction of iron deficiency is an actual issue in the context of treatment of patients with CHF.

Purpose. Review of literature illustrating current data about treatment of anemia and iron deficiency in patients with chronic heart failure.

Methods. This work presents the review of literature about treatment of anemia and iron deficiency in patients with chronic heart failure.

Results. Clinical studies of intravenous iron therapy in patients with symptomatic CHF and decreased left ventricular ejection fraction demonstrate that correction of iron deficiency is associated with significant increase of exercise tolerance, decrease of the symptoms and hospital admissions, improvement of the quality of life. The use of iron carboxymaltosate in patients with CHF decompensation prevents subsequent decompensations. As for oral therapy with iron preparations, which is often used as the first line of therapy for iron deficiency in patients with CHF, treatment with such a dosage form does not have sufficient clinical data to confirm its effectiveness.

Conclusion. Timely diagnostics and treatment can improve the quality of life, increase exercise tolerance, and reduce the frequency of hospitalizations in patients with CHF.

Keywords: anemia, iron deficiency, chronic heart failure, treatment.

■ ВВЕДЕНИЕ

Дефицит железа широко распространен среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и ассоциирован у таких пациентов со сниженной способностью к физическим нагрузкам, ухудшением качества жизни и худшим прогнозом независимо от наличия параллельно анемии, поэтому коррекция дефицита железа становится актуальным вопросом в контексте лечения пациентов с ХСН.

Менеджмент анемии, как правило, направлен в первую очередь на определение ее этиологии, патогенеза и дальнейшего лечения в соответствии с первопричиной, но довольно распространенная проблема определения первопричины обуславливает сложности дальнейшего лечения [1].

Существующие актуальные рекомендации мировых ассоциаций кардиологов по лечению дефицита железа у пациентов с ХСН (табл. 1) сформированы на основе двух рандомизированных исследований [2, 3] и метаанализа рандомизированных клинических исследований [4].

Согласно рекомендациям ведущих ассоциаций кардиологов в Европе и Америке, внутривенная терапия препаратами железа показана пациентам с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка ($<40\%$) и дефицитом железа (ферритин <100 мкг/л или ферритин = $100\text{--}299$ мкг/л, если сатурация трансферрина $<20\%$) (табл. 1).

Исследование AFFIRM-AHF дополнительно к рекомендациям, которые касаются стабильной ХСН, подтверждает целесообразность начала устранения дефицита железа непосредственно после эпизода декомпенсации ХСН с целью снижения риска последующих госпитализаций [9]. Алгоритм лечения таких пациентов представлен на рис. 3.

По рекомендациям Европейской ассоциации кардиологов (2016) пациентам с симптоматической СН со сниженной ФВ и дефицитом железа показано введение железа карбоксимальтозата.

Противопоказаниями для его назначения являются следующие: гиперчувствительность к действующему веществу либо любому из дополнительных компонентов препарата, известная повышенная чувствительность к другим препаратам железа для парентерального

Таблица 1**Общие рекомендации по терапии препаратами железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [5]****Table 1****General recommendations for iron therapy in heart failure [5]**

Ассоциация	Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Американский колледж кардиологии / Американская кардиологическая ассоциация / Американская ассоциация сердечной недостаточности (2017) [6]	У пациентов с СН II и III классов по классификации NYHA и с дефицитом железа (ферритин <100 нг/мл или ферритин = 100–300 нг/мл, если сатурация трансферрина <20%) внутривенное заместительное лечение может быть целесообразно с целью улучшить функциональное состояние и качество жизни	IIb	B
Европейская ассоциация кардиологов (2016) [7]	Внутривенное введение железа карбоксимальтозата может быть рассмотрено у пациентов с симптоматической СН со сниженной ФВ и дефицитом железа (ферритин <100 нг/мл или если ферритин = 100–299 нг/мл и сатурация трансферрина <20%) для уменьшения симптомов СН и улучшения перенесения физических нагрузок и качества жизни	IIa	A
Канадская ассоциация кардиологов (2017) [8]	Рекомендуется рассмотреть возможность внутривенной терапии железом пациентов с СН со сниженной ФВ и дефицитом железа с целью повышения толерантности к физическим нагрузкам, улучшения качества жизни и снижения частоты госпитализаций	Сильная рекомендация	Среднее качество

Примечания: СН – сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса; NYHA – New York Heart Association Functional Classification.

Notes: HF – heart failure; EF – ejection fraction; NYHA – New York Heart Association Functional Classification.

использования, наличие анемии, не связанной с дефицитом железа, наличие данных о перегрузке железом или нарушениях всасывания железа [10]. Важно отметить, что эффективность и безопасность внутривенной терапии железа карбоксимальтозатом не оценивались у пациентов с уровнем гемоглобина >15 г/дл, поэтому препарат не следует использовать в этой группе пациентов.

Кроме того, внутривенное железо следует с осторожностью применять у пациентов с острыми или хроническими инфекциями и следует прекратить прием у пациентов с установленной бактериемией [10].

Железа карбоксимальтозат содержит 50 мг железа в 1 мл. Уровень дефицита железа исчисляется по формуле Ганзони [11]: масса тела, кг × (целевой уровень гемоглобина, г/дл – существующий уровень гемоглобина, г/дл) × 2,4 + 500.

Максимальная доза железа карбоксимальтозата составляет 1000 мг железа (20 мл) в неделю. Внутривенное введение можно обеспечить путем инъекций или инфузий. Во время инъекции препарат вводят неразведенным медленно (100 мг/мин или 1000 мг/15 мин). При введении путем инфузии нужно обратить внимание на разведение препарата, так

Таблица 2
План разведения железа карбоксимальтозата для внутривенной инфузии [12]

Table 2
Dilution plan of ferric carboxymaltose for intravenous infusion [12]

Доза железа	Объем железа карбокси-мальтозата	Максимальное количество физиологического раствора	Минимальное время введения
500 мг	10 мл	100 мл	6 минут
1000 мг	20 мл	250 мл	15 минут

Рис. 1. Алгоритм скрининга/диагностики и лечения/наблюдения пациентов с дефицитом железа и стабильной хронической сердечной недостаточностью [12]

Примечания: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса; NYHA – New York Heart Association Functional Classification; Hb – уровень гемоглобина.

Fig. 1. Algorithm for screening/diagnostics and treatment/follow-up of iron deficiency in patients with chronic heart failure [12]

Notes: CHF – chronic heart failure; EF – ejection fraction; NYHA – New York Heart Association Functional Classification; Hb – haemoglobin level.

Рис. 2. Алгоритм скрининга/диагностики и лечения/наблюдения пациентов с дефицитом железа, анемией и стабильной хронической сердечной недостаточностью [14]

Примечания: СН – сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; NYHA – New York Heart Association Functional Classification; ББ – бета-блокаторы; Нб – уровень гемоглобина; м. – мужчина; ж. – женщина; ЭМ – эритроцитарная масса; Д – день; ЖК – железа карбоксимальтозат; нед. – неделя; СТ – сатурация трансферрина; * если необходимо.

Fig. 2. Algorithm for screening/diagnostics and treatment/follow-up of iron deficiency in patients with stable chronic heart failure [14]

Notes: HF – heart failure; LV EF – left ventricle ejection fraction; NYHA – New York Heart Association Functional Classification; BB – beta-blocker; Hb – level of haemoglobin; m – male; f – female; RBC – red blood cells; D – day; FCM – ferric carboxymaltose; W – week; ST – saturation of transferrin; * if necessary.

Рис. 3. Алгоритм лечения дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью после эпизода декомпенсации [15]

Примечания: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ДЖ – дефицит железа; Hb – уровень гемоглобина; ЖК – железа карбоксимальтозат; СТ – сатурация трансферрина.

Fig. 3. Algorithm for treatment of iron deficiency in patients with chronic heart failure after decompensation [15]

Notes: CHF – chronic heart failure; LVEF – left ventricle ejection fraction; ID – iron deficiency; Hb – level of hemoglobin; FCM – ferric carboxymaltose; ST – saturation of transferrin.

как уровень разведения влияет на стабильность препарата. План разведения железа карбоксимальтозата для внутривенной инфузии представлен в табл. 2.

Диагностика, лечение, а также сроки проверки эффективности лечения и последующие наблюдения представлены в алгоритмах на рис. 1–4. Важно помнить, что необходимо избегать ранней переоценки статуса железа (в течение 4 недель после внутривенного введения железа), так как уровень ферритина в сыворотке может значительно

Рис. 4. Алгоритм диагностики и лечения анемии и дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [16]

Примечания: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – New York Heart Association Functional Classification; ДЖ – дефицит железа; Hb – уровень гемоглобина; м. – мужчина; ж. – женщина; СТ – сатурация трансферрина; Ф – ферритин; СРБ – С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек.

Fig. 4. Algorithm for diagnostics and treatment of anemia and iron deficiency in patients with chronic heart failure [16]

Notes: CHF – chronic heart failure; NYHA – New York Heart Association Functional Classification; ID – iron deficiency; Hb – level of hemoglobin; m – male; f – female; ST – saturation of transferrin; F – ferritin; CRP – C-reactive protein; CRCL – creative clearance; CKD – chronic kidney disease.

повышаться после введения железа внутривенно и не может использоваться как маркер статуса железа в этот период.

Клинические исследования показали, что внутривенное введение железа карбоксимальтозата хорошо переносится пациентами с ХСН [2, 3]. Наиболее частые побочные эффекты, которые встречались с частотой >0,1% до 10%, – это головокружение, головная боль, гипертония, гипофосфатемия, реакция в месте инъекции, тошнота. Риск гиперчувствительности – от 0,1% до 1% [10].

Относительно пероральной терапии препаратами железа, которая часто используется как первая линия терапии дефицита железа

у пациентов с ХСН, следует отметить, что использование такой лекарственной формы не имеет достаточных клинических данных, которые бы подтверждали ее эффективность. В клиническом исследовании IRONOUT-HF, в котором сравнивали эффект от перорального лечения препаратами железа по сравнению с плацебо у пациентов с ХСН, продемонстрировано, что пероральные препараты минимально восстанавливают запасы железа, не улучшают перенесение физической нагрузки и не уменьшают симптомы сердечной недостаточности [13].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сформулируем основные выводы исходя из проведенного обзора литературы, посвященной лечению анемии и дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью:

1. Клинические исследования внутривенной терапии железом пациентов со стабильной симптоматической ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка демонстрируют, что коррекция дефицита железа ассоциирована со значительным улучшением перенесения физической нагрузки, уменьшением симптомов, улучшением качества жизни и уменьшением частоты госпитализаций.
2. Подтверждена целесообразность лечения дефицита железа у пациентов непосредственно после эпизода декомпенсации.
3. Пероральная терапия препаратами железа, которая часто используется как первая линия терапии дефицита железа у пациентов с ХСН, не имеет достаточных клинических данных, которые бы подтверждали ее эффективность.

Вклад авторов: концепция и дизайн статьи, редактирование – Ханюков А.А., Песоцкая Л.А.; дизайн статьи, написание текста, редактирование – Сапожниченко Л.В.; дизайн статьи, сбор материала, обработка, написание текста – Пампуха А.А.

Author's contribution: concept and design of the article, editing – Khanyukov A., Pesotskaya L.; article design, text writing, editing – Sapozhnicenko L.; article design, material collection, processing, text writing – Pampukha A.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gonzalez-Costello J. (2020) Use of intravenous iron in patients with iron deficiency and chronic heart failure: Real-world evidence. *European Journal of Internal Medicine*, no 80, pp. 91–98. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.031
2. Anker S.D. (2009) Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *New England Journal of Medicine*, no 361(25), pp. 2436–2448. doi: 10.1056/nejmoa0908355
3. Ponikowski P. (2015) Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *European Heart Journal*, no 36(11), pp. 657–668. doi: 10.1093/eurheartj/ehu385
4. Jankowska E.A. (2015) Effects of Intravenous Iron Therapy in Iron Deficient Patients With Systolic Heart Failure: Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Journal of the American College of Cardiology*, no 65 (10), p. A854. doi: 10.1016/s0735-1097(15)60854-3
5. Walther C.P., Triozzi J.L. and Deswal A. (2020) Iron deficiency and iron therapy in heart failure and chronic kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension*, no 29 (5), pp. 508–514. doi: 10.1097/MNH.0000000000000630

6. Yancy C.W. (2017) 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509
7. Ponikowski P. (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, no 37 (27), pp. 2129–2200m. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
8. Ezekowitz J.A. (2017) 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Canadian Journal of Cardiology*, no 33 (11), pp. 1342–1433. doi: 10.1016/j.cjca.2017.08.022
9. Ponikowski P. (2020) Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *The Lancet*, no 396 (10266), pp. 1895–1904. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4
10. (2018) Vifor Pharma Ltd. Ferinject (ferric carboxymaltose). *Summary of Product Characteristics*. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24167/SPC/Ferinject>.
11. Magri D. (2019) Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Clinical and Prognostic Role. *Heart Failure Clinics*, no 15 (3), pp. 359–369. doi: 10.1016/j.hfc.2019.02.005
12. McDonagh T. (2018) Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *European Journal of Heart Failure*, no 20 (12), pp. 1664–1672. doi: 10.1002/ejhf.1305
13. Lewis G.D. (2017) Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *The Journal of the American medical association*, no 317 (19), pp. 1958–1966. doi: 10.1001/jama.2017.5427
14. Nikolaou M. (2019) Management of iron deficiency in chronic heart failure: Practical considerations for clinical use and future directions. *European Journal of Internal Medicine*, no 65, pp. 17–25. doi: 10.1016/j.ejim.2019.05.011
15. Mareev Y.V. (2021) Expert consensus regarding treatment of iron deficiency in stable and decompensated patients with heart failure. *Kardiologiya*, no 61 (4), pp. 73–78. doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1639
16. Tim Goodnough L. (2017) Management of anemia in patients with congestive heart failure. *American Journal of Hematology*, no 92 (1), pp. 88–93. doi: 10.1002/ajh.24595

Подана/Submitted: 29.08.2021

Принята/Accepted: 11.09.2021

Контакты/Contacts: lpesotskaya23@gmail.com