

Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью: современное состояние проблемы

С.Р. Гиляревский^{1*}, М.В. Голишми¹, И.М. Кузьмина², Н.Г. Бенделиани³

Кафедра клинической фармакологии и терапии

¹ ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
Российская Федерация, 125993 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

² ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»
Российская Федерация, 129090 Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

³ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева»
Российская Федерация, 121552 Москва, Рублевское ш., д. 135

* Контактная информация: Гиляревский Сергей Руджерович, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии РМАНПО. E-mail: sgilarevsky@gmail.com

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрена современная тактика лечения больных с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей анемией. Обсуждаются результаты наиболее важных рандомизированных клинических исследований, которые стали основанием для разработки подходов к лечению анемии в таких случаях. Уделяется внимание и нерешенным проблемам лечения анемии у больных с сердечной недостаточностью (СН). Приводятся данные о внутривенном введении препаратов железа как наиболее эффективном подходе к лечению анемии у больных с сердечной недостаточностью при наличии дефицита железа. Рассматриваются основные положения современных клинических рекомендаций по тактике ведения больных с СН и анемией.

Ключевые слова:

хроническая сердечная недостаточность, анемия, препараты железа

Ссылка для цитирования

Гиляревский С.Р., Голишми М.В., Кузьмина И.М., Бенделиани Н.Г. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью: современное состояние проблемы. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2019; 8(1): 68–73. DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-1-68-73

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарности

Исследование не имеет спонсорской поддержки

РКИ — рандомизированное клиническое исследование

СН — сердечная недостаточность

ХБП — хроническая болезнь почек

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка

У больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) отмечается в различной степени выраженности недостаточное поступление 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 дефицитом железа (примерно у 50% больных) и анемией (примерно у 40% больных) [1, 2]. В течение многих лет причиной анемии у больных с ХСН считался дефицит железа. Однако результаты относительно недавно выполненных крупных исследований, которые были направлены на устранение либо анемии, либо дефицита железа, 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 дефицита железа приводит к существенным клиническим преимуществам, в том числе и у больных с ХСН в отсутствие анемии.

Такие данные могут быть основанием для вопроса о том, можно ли считать устранение низкого уровня гемоглобина целью терапии или такой уровень просто указывает на выраженность заболевания или наличие

таких сопутствующих заболеваний, как, например, почечная недостаточность или дефицит железа. То есть оставалось неясным, влияет ли сама по себе анемия на течение ХСН. Для уточнения роли анемии при ХСН целесообразно обратиться к данным литературы.

ПРОБЛЕМА ДИАГНОСТИКИ 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 эти показателя зависят от степени сгущения крови и у больных с ХСН при наличии перегрузки объемом часто развивается так называемая псевдоанемия, обусловленная гемодилюцией [3].

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 [4]. По данным разных исследований, отмечалась 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 [5–7].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ РАЗВИТИЯ АНЕМИИ ПРИ ХСН

Этиология анемии при ХСН считается многофакторной. Наиболее высокий риск развития анемии отмечается у больных с хронической болезнью почек (ХБП) или сахарным диабетом, а также у больных преклонного возраста [6, 7]. ХСН может обуславливать развитие анемии за счет разных механизмов; при этом у анемии и ХСН могут быть несколько общих факторов риска.

У больных с ХСН часто возникает дефицит железа, который отмечается примерно у 50% больных [8–10]. Наличие хронического воспаления при ХСН рассматривается как важная причина «функционального» дефицита железа и устойчивости к действию эритропоэтина [11]. Недостаточный уровень эритропоэтина, напротив, часто отмечается у больных с сопутствующей хронической болезнью почек (ХБП), так как эритропоэтин образуется в почках [12]. Кроме того, недостаточная чувствительность костного мозга к эритропоэтину вследствие внутренних дефектов костного мозга еще в большей степени предрасполагает к анемии [13]. Следствием этого становится чрезмерное повышение концентрации эритропоэтина в крови у больных с сердечной недостаточностью (СН) и сохранной продукцией эритропоэтина. У таких больных повышенный уровень эритропоэтина в крови сопровождается увеличением риска развития неблагоприятного исхода [14]. Следует также отметить, что активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводит к задержке натрия и жидкости, обуславливая развитие так называемой псевдоанемии [3, 12].

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 [15, 16]. Кроме того, имеются данные о том, что прием карведилола может снизить концентрацию гемоглобина за счет блокады β_2 -адренорецепторов [17].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С 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, то есть и за счет механизмов, которые нарушены у больных с ХСН [18]. Следовательно,

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 [19].

Результаты крупного мета-анализа, включавшие в целом данные о 153 180 больных с ХСН, свидетельствовали об увеличении риска смерти при наличии анемии (стандартизованное отношение риска 1,46 при 95% доверительном интервале от 1,26 до 1,69) в отсутствие различий по влиянию на прогноз между больными со сниженной или сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) [5]. Результаты двух обсервационных исследований свидетельствовали о разрешении анемии более чем у 40% амбулаторных больных с ХСН [6, 7]. Причем прогноз у таких больных не отличался от прогноза у больных без анемии, в то время как сохранение анемии сопровождалось снижением выживаемости. Следует отметить, что частота применения препаратов железа и средств, стимулирующих эритропоэз, была относительно низкой, составляя 21% и 8% соответственно, а уменьшение выраженности анемии или ее исчезновение объясняли в основном влиянием лечения ХСН, в частности, уменьшением перегрузки жидкостью, что устраняло псевдоанемию [6]. У больных с ХСН часто отмечается сочетание анемии, ХБП и/или дефицита железа, что сопровождается прогрессированием как ХБП, так и ХСН и неблагоприятным прогнозом [20]. Однако остается неясным, приводит ли сама анемия к утяжелению ХСН и ухудшению прогноза или она лишь отражает наличие более тяжелой ХСН [1].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

ТРАНСФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ

При наличии тяжелой анемии, которая имеет клинические проявления, часто рассматривают возможность переливания эритроцитарной массы [1]. Однако имеются лишь ограниченные данные об эффективности такой тактики у 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, 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 [21, 22]. Учитывая риск развития острых гемолитических реакций, инфекций, острого 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 [23]).

ПРИМЕНЕНИЕ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЭРИТРОПОЭЗ

Экзогенное введение эритропоэтина одобрено к применению для лечения больных с хронической анемией, которая обусловлена ХБП или применением химиотерапии. Эффективность лечения анемии у

больных с ХСН с помощью препаратов, стимулирующих эритропоэз, изучалась в ходе выполнения рандомизированного клинического исследования (РКИ) *RED-HF (Reduction of Events by Darbepoetin Alfa in Heart Failure)*, в которое были включены 2278 больных [24]. В этом исследовании больных с клиническими проявлениями ХСН, у которых ФВЛЖ составляла 40% или менее, а также с наличием анемии (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 группу плацебо. Причем в обеих группах допускалась сопутствующая терапия препаратами железа (как принимаемыми внутрь, так и вводимыми внутривенно). Медиана концентрации гемоглобина в группе вмешательства увеличивалась, но в отсутствие какого-либо 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 группой плацебо отмечалось статистически значимое увеличение частоты развития ишемического инсульта на 1,7% ($p=0,03$) и эмболических или тромботических осложнений на 3,5% ($p=0,009$) [24, 25].

ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА

Препараты железа первоначально применяли как сопутствующую терапию в исследованиях по оценке терапии, стимулирующей эритропоэз [24]. Позднее осознание высокой распространенности дефицита железа (примерно у 70% больных с анемией и в целом примерно у 50% больных с ХСН), а также установление отрицательных клинических последствий дефицита железа и доступность новых препаратов железа для внутривенного введения, стало основанием для разработки исследований по оценке эффективности применения препаратов железа в отсутствие применения средств, стимулирующих эритропоэз. Вначале в такие исследования включали больных с анемией, но затем стали включать больных с дефицитом железа независимо от наличия или отсутствия анемии. Несмотря на то, что прием препаратов железа внутрь имеет практические преимущества по сравнению с их внутривенным введением, при ХСН это имеет ограничения в связи с недостаточной степенью соблюдения предписанной терапии из-за побочных эффектов, связанных с влиянием на желудочно-кишечный тракт и нарушенной всасываемостью железа, что было отмечено в ходе выполнения исследования II фазы *IRON-OUT (Oral Iron Repletion Effects On Oxygen Uptake in Heart Failure)* [26].

Эффективность внутривенного введения железа изучалась в ходе выполнения нескольких РКИ [27–30]. Во все такие исследования больных включали на основании определенного уровня ферритина и насыщения трансферрина. Несмотря на различия в тактике лечения и особенностях 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 статистически значимое

увеличение концентрации гемоглобина в крови, но эффект терапии был сходным как при наличии анемии, так и в ее отсутствие [29, 30]. 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 карбоксимальтозы железа по сравнению со стандартным лечением у больных с ХСН ($n=172$) и дефицитом железа свидетельствовали об увеличении максимального потребления кислорода в группе внутривенного введения карбоксимальтозы железа по сравнению с группой контроля без терапии [31].

Таким образом, несмотря на то, что анемия и дефицит железа часто сочетаются, изолированный дефицит железа имеет высокую распространенность у больных с ХСН, а преимущества терапии препаратами железа, по-видимому, обусловлены не только влиянием на кроветворение. Влияние внутривенного введения препаратов железа на риск развития неблагоприятных клинических исходов еще предстоит установить. Учитывая такие данные, по мнению экспертов [1], считается обоснованным наблюдать за уровнем железа в крови у всех больных с ХСН, независимо от концентрации гемоглобина. В крупных РКИ дефицит железа обычно диагностировали при сочетании определенного насыщения трансферрина и уровня ферритина в крови (концентрация ферритина менее 100 мг/л или концентрация ферритина в диапазоне от 100 до 300 мг/л в сочетании с насыщением трансферрина менее 20%). Следует отметить, что обоснованность таких критериев никогда формально не подтверждалась, а уровень ферритина в крови может быть ненадежным показателем, так как ферритин представляет собой белок острой фазы. В то же время относительно недавно представлены результаты исследования, в ходе выполнения которого была подтверждена обоснованность использования такого показателя, как насыщение трансферрина менее 20% (при использовании в качестве «золотого стандарта» окраски костного мозга на железо) [32]. Так что уровень ферритина в крови не имеет диагностического значения [1]. Такое мнение подтверждается данными о том, что низкое насыщение ферритина, но не низкий уровень ферритина, было связано с увеличением риска смерти. Кроме того, на обоснованность такой гипотезы указывают и результаты мета-анализа, в ходе выполнения которого были получены данные об отсутствии улучшения прогноза за счет применения препаратов железа у больных с ХСН при насыщении ферритина 20,1% и более, но об улучшении прогноза у больных с ХСН и менее высоким уровнем насыщения ферритина [33].

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И АНЕМИЕЙ

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 [34, 35]. При лечении анемии у таких больных основное внимание обращают на возможное устранение причин анемии, несмотря на то, что в большинстве случаев не удается найти определенную причину анемии. Особая роль в лечении отводится устранению дефицита желе-

за с помощью внутривенного введения карбоксимальтозы железа. Эксперты Европейского общества кардиологов у больных с ХСН не рекомендуют применение препаратов, стимулирующих эритропоэз [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью остается клинически значимым сопутствующим феноменом, несмотря на то, что результаты большинства клинических исследований не подтверждают эффективность устранения анемии как таковой в подобных случаях. Анемия диагностируется примерно у 30% больных с хронической сердечной недостаточностью; причем прогноз и качество жизни у больных с анемией и хронической сердечной недостаточностью менее благоприятные. Наличие анемии может указывать на наличие сопутствующих заболеваний или осложнений, например, на дефицит питания, болезнь почек или объемную перегрузку, хотя в последнем случае анемию обозначают как псевдоанемию.

ЛИТЕРАТУРА

- Grote Beverborg N, van Veldhuisen D.J., van der Meer P. Anemia in Heart Failure. Still Relevant? ACC Heart Fail. 2018; 6(3): 201–208. PMID: 29128254. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.08.023.
- 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(9): 485–493. PMID: 21629210. DOI: 10.1038/nrcardio.2011.77.
- Adlbrecht C., Kommata S., Hülsmann M., et al. Chronic heart failure leads to an expanded plasma volume and pseudoanaemia, but does not lead to a reduction in the body's red cell volume. Eur. Heart J. 2008; 29(19): 2343–2350. PMID: 18701467. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn359.
- Grote Beverborg N., Verweij N., Klip I.T., et al. Erythropoietin in the general population: reference ranges and clinical, biochemical and genetic correlates. PLoS One. 2015; 10(4): e0125215. PMID: 25915923. DOI: 10.1371/journal.pone.0125215.
- Groenveld H.F., Januzzi J.L., Damman K., et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. J. Am. Coll. Cardiol. 2008; 52(10): 818–827. PMID: 18755344. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.061.
- Tang W.H., Tong W., Jain A., et al. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 2008; 51(5): 569–576. PMID: 18237687. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.094.
- Waldum B., Westheim A.S., Sandvik L., et al. 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(4): 371–378. MID: 22261159. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.10.864.
- Klip I.T., Comin-Colet J., Voors A.A., et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. Am. Heart J. 2013; 165(4): 575–582.e3. PMID: 23537975. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.01.017.
- 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(12): 1241–1251. PMID: 21903058. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.040.
- Nanas J.N., Matsouka C., Karageorgopoulos D., et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 48(12): 2485–2489. PMID: 17174186. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.034.
- van der Meer P., Lok D.J., Januzzi J.L., et al. Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anaemic heart failure patients. Eur. Heart J. 2008; 29(12): 1510–1515. PMID: 18495690. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn205.
- Westenbrink B.D., Visser F.W., Voors A.A., et al. 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(2): 166–171. PMID: 17158825. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl419.
- Westenbrink B.D., Voors A.A., De Boer R.A., et al. Bone marrow dysfunction in chronic heart failure patients. Eur. J. Heart Fail. 2010; 12(7): 676–684. PMID: 20427614. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq061.
- van der Meer P., Voors A.A., Lipsic E., et al. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 44(1): 63–67. PMID: 15234408. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.03.052.
- van der Meer P., Lipsic E., Westenbrink B.D., et al. Levels of hematopoiesis inhibitor N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline partially explain the occurrence of anemia in heart failure. Circulation. 2005; 112(12): 1743–1747. PMID: 16172283. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.549121.
- Ishani A., Weinhandl E., Zhao Z., et al. 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(3): 391–399. PMID: 15680718. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.10.038.
- Komajda M., Anker S.D., Charlesworth A., et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. Eur. Heart J. 2006; 27(12): 1440–1446. PMID: 16717081. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl012.
- Weiskopf R.B., Viele M.K., Feiner J., et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. JAMA. 1998; 279(3): 217–221. PMID: 9438742.
- Ebner N., Jankowska E.A., Ponikowski P., et al. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the studies investigating comorbidities aggravating heart failure. Int. J. Cardiol. 2016; 205: 6–12. PMID: 26705670. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.11.178.
- Klip I.T., Jankowska E.A., Enjuanes C., et al. The additive burden of iron deficiency in the cardiorenal-anaemia axis: scope of a problem and its consequences. Eur. J. Heart Fail. 2014; 16(6): 655–662. PMID: 24644024. DOI: 10.1002/ejhf.84.
- Garty M., Cohen E., Zuchenko A., et al. Blood transfusion for acute decompensated heart failure—friend or foe? Am. Heart J. 2009; 158(4): 653–658. PMID: 19781427. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.08.001.
- 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(1): 69–73. PMID: 21146689. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.08.046.
- Qaseem A., Humphrey L.L., Fitterman N., et al. 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(11): 770–779. PMID: 24297193. DOI: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00009.
- Swedberg K., Young J.B., Anand I.S., et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. N. Engl. J. Med. 2013; 368(13): 1210–1219. PMID: 23473338. DOI: 10.1056/NEJMoa1214865.
- Bello N.A., Lewis E.F., Desai A.S., et al. Increased risk of stroke with darbepoetin alfa in anaemic heart failure patients with diabetes and chronic kidney disease. Eur. J. Heart Fail. 2015; 17(11): 1201–1207. PMID: 26423928. DOI: 10.1002/ejhf.412.
- Lewis G.D., Semigran M.J., Givertz M.M., et al. 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(5): pii: e000345. PMID: 27140203. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFA.115.000345.
- 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(17): 1657–1665. PMID: 17950147. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.029.

28. Okonko D.O., Grzeslo A., Witkowski T., et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51(2): 103–112. PMID: 18191732. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.036.
29. Anker S.D., Comin Colet J., Filippatos G., et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(25): 2436–2448. PMID: 19920054. DOI: 10.1056/NEJMoa0908355.
30. Ponikowski P., Van Veldhuisen D.J., Comin-Colet J., et al. 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(11): 657–668. PMID: 25176939. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu385.
31. van Veldhuisen D.J., Ponikowski P., van der Meer P., et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation.* 2017; 136(15): 1374–1383. PMID: 28701470. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497.
32. Grote Beverborg N., van der Meer P., Klip T., Voors A. Definition of iron deficiency based on the gold standard of bone marrow iron staining in heart failure patients *Circulation Heart Fail.* 2018; 11(2): e004519. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004519.
33. Anker S.D., Kirwan B.A., van Veldhuisen D.J., et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalizations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2018; 20(1): 125–133. PMID: 28436136. DOI: 10.1002/ehf.823.
34. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016; 37(2): 2129–2200. PMID: 27206819. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
35. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62(16): e147–239. PMID: 23747642. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.

REFERENCES

1. Grote Beverborg N., van Veldhuisen D.J., van der Meer P. Anemia in Heart Failure. Still Relevant? *ACC Heart Fail.* 2018; 6(3): 201–208. PMID: 29128254. 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(9): 485–493. PMID: 21629210. DOI: 10.1038/nrcardio.2011.77.
3. Adlbrecht C., Kommata S., Hülsmann M., et al. Chronic heart failure leads to an expanded plasma volume and pseudoanaemia, but does not lead to a reduction in the body's red cell volume. *Eur Heart J.* 2008; 29(19): 2343–2350. PMID: 18701467. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn359.
4. Grote Beverborg N., Verweij N., Klip I.T., et al. Erythropoietin in the general population: reference ranges and clinical, biochemical and genetic correlates. *PLoS One.* 2015; 10(4): e0125215. PMID: 25915923. DOI: 10.1371/journal.pone.0125215.
5. Groenveld H.F., Januzzi J.L., Damman K., et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(10): 818–827. PMID: 18755344. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.061.
6. Tang W.H., Tong W., Jain A., et al. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(5): 569–576. PMID: 18237687. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.094.
7. Waldum B., Westheim A.S., Sandvik L., et al. 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(4): 371–378. PMID: 22261159. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.10.864.
8. Klip I.T., Comin-Colet J., Voors A.A., et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013; 165(4): 575–582.e3. PMID: 23537975. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.01.017.
9. Okonko D.O., Mandal A.K., Missouri 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(12): 1241–1251. PMID: 21903058. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.040.
10. Nanas J.N., Matsouka C., Karageorgopoulos D., et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(12): 2485–2489. PMID: 17174186. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.034.
11. van der Meer P., Lok D.J., Januzzi J.L., et al. Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anaemic heart failure patients. *Eur Heart J.* 2008; 29(12): 1510–1515. PMID: 18495690. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn205.
12. Westenbrink B.D., Visser F.W., Voors A.A., et al. 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(2): 166–171. PMID: 17158825. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl419.
13. Westenbrink B.D., Voors A.A., De Boer R.A., et al. Bone marrow dysfunction in chronic heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12(7): 676–684. PMID: 20427614. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq061.
14. van der Meer P., Voors A.A., Lipsic E., et al. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44(1): 63–67. PMID: 15234408. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.03.052.
15. van der Meer P., Lipsic E., Westenbrink B.D., et al. Levels of hematopoiesis inhibitor N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline partially explain the occurrence of anemia in heart failure. *Circulation.* 2005; 112(12): 1743–1747. PMID: 16172283. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.549121.
16. Ishani A., Weinhandl E., Zhao Z., et al. 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(3): 391–399. PMID: 15680718. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.10.058.
17. Komajda M., Anker S.D., Charlesworth A., et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J.* 2006; 27(12): 1440–1446. PMID: 16717081. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl012.
18. Weiskopf R.B., Viele M.K., Feiner J., et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA.* 1998; 279(3): 217–221. PMID: 9438742.
19. Ebner N., Jankowska E.A., Ponikowski P., et al. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the studies investigating comorbidities aggravating heart failure. *Int J Cardiol.* 2016; 205: 6–12. PMID: 26705670. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.11.178.
20. Klip I.T., Jankowska E.A., Enjuanes C., et al. The additive burden of iron deficiency in the cardiorenal-anaemia axis: scope of a problem and its consequences. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16(6): 655–662. PMID: 24644024. DOI: 10.1002/ehf.84.
21. Garty M., Cohen E., Zuchenko A., et al. Blood transfusion for acute decompensated heart failure — friend or foe? *Am Heart J.* 2009; 158(4): 653–658. PMID: 19781427. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.08.001.
22. 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(1): 69–73. PMID: 21146689. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.08.046.
23. Qaseem A., Humphrey L.L., Fitterman N., et al. 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(11): 770–779. PMID: 24297193. DOI: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00009.
24. Swedberg K., Young J.B., Anand I.S., et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013; 368(13): 1210–1219. PMID: 23473338. DOI: 10.1056/NEJMoa1214865.
25. Bello N.A., Lewis E.F., Desai A.S., et al. Increased risk of stroke with darbepoetin alfa in anaemic heart failure patients with diabetes and chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17(11): 1201–1207. PMID: 26423928. DOI: 10.1002/ehf.412.
26. Lewis G.D., Semigran M.J., Givertz M.M., et al. 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(5): pii: e000345. PMID: 27140203. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.000345.
27. Toblli J.E., Lombraña 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(17): 1657–1665. PMID: 17950147. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.029.
28. Okonko D.O., Grzeslo A., Witkowski T., et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(2): 103–112. PMID: 18191732. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.036.
29. Anker S.D., Comin Colet J., Filippatos G., et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009; 361(25): 2436–2448. PMID: 19920054. DOI: 10.1056/NEJMoa0908355.
30. Ponikowski P., Van Veldhuisen D.J., Comin-Colet J., et al. 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(11): 657–668. PMID: 25176939. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu385.
31. van Veldhuisen D.J., Ponikowski P., van der Meer P., et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation.* 2017; 136(15): 1374–1383. PMID: 28701470. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497.

32. Grote Beverborg N., van der Meer P., Klip T., Voors A. Definition of iron deficiency based on the gold standard of bone marrow iron staining in heart failure patients. *Circulation Heart Fail.* 2018; 11(2): e004519. PMID: 29382661. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004519.
33. Anker S.D., Kirwan B.A., van Veldhuisen D.J., et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalizations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(1): 125–133. PMID: 28436136. DOI: 10.1002/ejhf.823.
34. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37(2): 2129–2200. PMID: 27206819. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
35. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(16): e147–239. PMID: 23747642. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

- Гиляревский Сергей Руджерович** доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии РМАНПО, ORCID 0000-0002-8505-1848.
- Голшмид Мария Владимировна** кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии РМАНПО, ORCID: 0000-0002-9865-4998.
- Кузьмина Ирина Михайловна** кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ORCID: 0000-0001-9458-7305.
- Бенделиани Нана Георгиевна** доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научно-консультативного отделения института коронарной и сосудистой хирургии (ИКИСХ) консультативно-диагностического центра (КДЦ) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерство здравоохранения РФ ГБУЗ «НМИЦССХ им. А.Н.Бакулева» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3102-1958.

Received on 20.06.2018

Accepted on 24.09.2018

Поступила в редакцию 20.06.2018

Принята к печати 24.09.2018

Anemia in Patients with Heart Failure: Current State of the Problem

S.R. Gilyarevsky^{1*}, M.V. Golshmid¹, I.M. Kuzmina², N.G. Bendeliani³

Department of Clinical Pharmacology and Therapy

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation

2/1 BARRIKADNAYA ST., MOSCOW 125993, RUSSIAN FEDERATION

² N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department

3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow 129090, Russian Federation

³ A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery

8 Leninsky Ave., Moscow 117931, Russian Federation

* **Contacts:** Sergey R. Gilyarevsky, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy of RMACPE. Email: sgilyarevsky@gmail.com

ABSTRACT The article reports the modern tactics of treating patients with chronic heart failure and concomitant anemia. The results of the most important randomized clinical trials that are the basis for developing approaches to the treatment of anemia in such cases are discussed. Attention is also paid to unresolved problems in the treatment of anemia in patients with heart failure. The data on the intravenous administration of iron preparations as the most effective approach to the treatment of anemia in patients with heart failure in the presence of iron deficiency are given. The main provisions of modern clinical guidelines on the management of patients with heart failure and anemia are considered.

Keywords: chronic heart failure, anemia, iron preparations

For citation Gilyarevsky S.R., Golshmid M.V., Kuzmina I.M., Bendeliani N.G. Anemia in patients with heart failure: current state of the problem. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2019; 8(1): 68–73. DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-1-68-73 (In Russian)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments The study had no sponsorship

Affiliations

- Sergey R. Gilyarevsky Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy of RMACPE, ORCID: 0000-0002-8505-1848.
- Maria V. Golshmid Cand. Med. Sci., Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy of RMACPE, ORCID: 0000-0002-9865-4998.
- Irina M. Kuzmina Cand. Med. Sci., Leading Researcher, Department of Emergency Cardiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID: 0000-0001-9458-7305.
- Nana G. Bendeliani Dr. Med. Sci., Senior Researcher of Scientific Advisory Department of the Institute of Coronary and Vascular Surgery (ICVS) Consultative and Diagnostic Center (CDC), A.N. Bakulev NMRCVS of the Ministry of Health of Russian Federation, ORCID: 0000-0003-3102-1958.