

МЕТОКСИПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ-ЭПОЭТИНА-БЕТА В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Захидова К. Х., Кулиев Ф. А.

Цель. Изучить эритропоэтическую эффективность, безопасность метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета (МЭБ), его влияние на уровень гемоглобина, эритропоэтина, ферритина, NT-proBNP, на цитокины и регресс симптомов ХСН.

Материал и методы. Обследовано 84 больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–IV ФК по NYHA с анемией. Средний возраст больных – 59,7±1,6 года; из них 54 мужчин и 30 женщин. У всех больных диагностировали анемию при уровне гемоглобина (Hb) у мужчин менее 120 г/л и у женщин менее 110 г/л. Причиной ХСН являлась ИБС (постинфарктный кардиосклероз, n=40), либо ИБС с сахарным диабетом (СД 2 типа, n=10), с артериальной гипертензией (АГ, n=14), либо ИБС+АГ+СД, n=10. ФВЛЖ для пациентов II ФК составляла 45% или меньше, для III ФК – 40% или меньше, для IV ФК – 30% и менее. У всех больных определяли уровни ферритина, трансферрина, эритропоэтина, NT-proBNP, патологических цитокинов до и после 6 мес. лечения МЭБ. МЭБ назначали больным без ДЖ. Все больные были рандомизированы на 2 группы: I группа – 44 пациента и II группа – 40 пациентов; I группа больных получала традиционную терапию, включающую ингибиторы АПФ, дигоксин, β-блокаторы, диуретики, а II группа – традиционную терапию и МЭБ в дозе 0,60 мг/кг (50 ЕД) 1 раз в месяц подкожно в течение 6 месяцев.

Результаты. ФВЛЖ в группе МЭБ повысился на 23,3% (p<0,02). Исходно сниженная толерантность к физической нагрузке (по данным теста с 6-минутной ходьбой) в группе МЭБ по сравнению с плацебо оказалась достоверно возросшей на 42,8% (p<0,01). Положительному гемодинамическому эффекту сопутствовал отчетливый положительный клинический эффект снижением на 32–35% суточной потребности в диуретиках, а также улучшением КЖ. Уровень Hb в I группе увеличился достоверно до 104,5 г/л, а во II группе, получавшую терапию МЭБ – достоверно возрос до 113,7 г/л.

В основной группе больных по сравнению с I группой уровень Hb поднялся на 21,9% (p<0,05), а уровень ЭПО поднялся до нормальных цифр по сравнению с контрольной группой. Причем повышение ЭПО сопровождалось недостаточным снижением уровня ферритина до 102,7±21,2 мг/л при насыщении трансферрина более 20%. В основной группе повышение уровня ЭПО в сыворотке крови вызвало подавление цитокиновой активации, наблюдалось снижение ИЛ-6 – на 48,4% (p<0,05), ФНО-α – на 39,7% (p<0,01), а ИЛ-1 был незначительно повышен на 0,97% (p<0,02).

Заключение. Коррекция анемического синдрома при ХСН с применением МЭБ эффективно устраняет эритропоэтиную недостаточность, анемию и цитокиновую агрессию у больных ХСН с анемией.

Российский кардиологический журнал 2013; 3 (101): 74–80

Ключевые слова: сердечная недостаточность, анемический синдром, эритропоэтин, дефицит железа.

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, кафедра кардиологии, Баку, Азербайджан.

Захидова К. Х.* – к. м. н., доцент кафедры кардиологии, Кулиев Ф. А. – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
zahidova-kamala@rambler.ru

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NYHA – New York Heart Association, ФК – функциональный класс, ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, Hb – гемоглобин, ЭПО – эритропоэтин, ДЖ – дефицит железа, КРАС – кардиоренальный анемический синдром, КРАЖД – кардиоренальный анемический железододефицитный синдром, ПН – почечная недостаточность, МЭБ – метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета, ИЛ – интерлейкин, ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа, NT-proBNP – N terminal pro brain natriuretic peptide, СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, MLWHFQ – Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire, КЖ – качество жизни, КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, IVRT – izovolumic relaxation time, КСО – конечный систолический объем, КДО – конечный диастолический объем, ЧСС – число сердечных сокращений, АД – артериальное давление, УД – ударный объем.

Рукопись получена 11.12.2012

Принята к публикации 13.02.2013

Несмотря на то, что ныне анемия занимает важное место в нашем понимании патогенеза сердечной недостаточности, её структура остается тайной, так как наименее изучена. Последняя широко распространена среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) от 7 до 50% и имеет большое клиническое значение [1]. Тем не менее, лечение анемии при ХСН до сих пор не определено. По-видимому, это связано с нечётким представлением о её патогенезе, неоднозначными результатами клинических исследований с использованием препаратов, стимулирующих эритропоэз (эритропоэтинов), и с различными дизайном исследований с применением препаратов железа. Ясно, что анемия при ХСН является независимым предиктором смертности. В исследовании PRAISE установлено, что при снижении гематокрита на 1% риск смерти у больных III–IV ФК ХСН риск смерти возрастает на 11% [2]. Результаты метанализа 20 клинических исследований, опу-

бликованных в 2009 году, доказали достоверную ассоциацию анемии с высоким риском смертельного исхода при СН, при этом данные пациенты имели худшую толерантность к нагрузкам (III–IV ФК) и низкую фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [3]. С одной стороны, клиницисты акцентировали свое внимание на роли эритропоэтина (ЭПО), его дисфункции, т. к. развитие анемии у пациентов с ХСН может быть с низким или повышенным ЭПО [4]. С другой стороны, у больных ХСН в 37% случаев встречается дефицит железа (ДЖ) [5].

Е. А. Yankowska et al. [5] в своих исследованиях показали значительно меньшую выживаемость пациентов ХСН с ДЖ по сравнению с больными без ДЖ. Причём, в этом же исследовании было указано, что пациенты без анемии в 32% случаев имели ДЖ.

Возрастает осознание того, что СН, почечная недостаточность (ПН) и анемия – часто сопутствующие заболевания, которые могут взаимно усугубиться

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

| Показатель | I группа (n=44) | | II группа, получившая терапию МЭБ (n=40) | |
|--|-----------------|------|--|------|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| Возраст, годы | 61,7±1,6 | - | 59,7±1,6 | - |
| Мужчины | 30 | 67,0 | 25 | 57,0 |
| Женщины | 14 | 33,0 | 15 | 43,0 |
| Перенесенный ИМ | 21 | 63,6 | 20 | 50,0 |
| Артериальная гипертензия | 24 | 53,6 | 20 | 45,2 |
| ИБС+АГ | 6 | 13,3 | 14 | 10,0 |
| ИБС+СД2 типа | 8 | 18,1 | 10 | 40,0 |
| ИБС+СД+АГ | 2 | 4,0 | 6 | 15,0 |
| Нарушения ритма сердца: ЖЭ II–IV градации по Lowp | 23 | 52,2 | 14 | 35,0 |
| Перенесенные АКШ | 2 | 4,0 | 5 | 12,5 |
| Ангиопластика КА | 7 | 14,1 | 6 | 15,0 |
| Курение | 12 | 27,2 | 7 | 17,1 |
| Предшествующее лечение: | | | | |
| Ингибиторы АПФ | 12 | 27,2 | 10 | 40,0 |
| Нитраты | 4 | 9,1 | 2 | 5,0 |
| Диуретики | 42 | 94,4 | 37 | 92,5 |
| Дигоксин | 21 | 48,1 | 24 | 51,0 |
| β-блокаторы | 10 | 22,1 | 8 | 20,2 |

Сокращения: МЭБ – метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета, ИМ – инфаркт миокарда, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, КА – коронарные артерии, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

в порочном круге кардиоренального анемического синдрома (КРАС), предложенного D. S. Silverberg [6]. Далее в 2011 году клиницисты дополнили этот синдром прибавлением железодефицита – кардиоренальный анемический железодефицитный синдром (КРАЖДС) [7].

Таким образом, как было указано выше, по данной проблеме много противоречивых мнений, в частности – в терапевтической тактике. По имеющимся литературным данным, у пациентов с ХСН IV ФК уровень ЭПО в плазме возрастает в 6 раз [8].

Цель исследования – изучить эритропоэтическую эффективность, безопасность метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета (МЭБ), его влияние на уровень гемоглобина, ферритина, ЭПО, N terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP), на цитокины и регресс симптомов у больных ХСН.

Материал и методы

Обследовано 84 больных ХСН NYHA II–IV ФК с анемией. Средний возраст больных – 59,7±1,6 года; из них 54 мужчин и 30 женщин (табл. 1). У всех больных диагностировалась анемия при уровне гемоглобина (Hb) у мужчин менее 120 г/л и у женщин менее 110 г/л. Причиной ХСН являлась ишемическая болезнь сердца (постинфарктный кардиосклероз, n=40), либо ИБС с сахарным диабетом (СД 2 типа, n=10), с артериальной гипертензией (АГ, n=14), либо ИБС +АГ+СД, n=10.

ФВЛЖ для пациентов II ФК составляла 45% или меньше, для III ФК – 40% или меньше, для IV ФК –

Таблица 2

Лабораторно-функциональная характеристика обследованных больных

| Лабораторные показатели: | I группа ХСН с анемией исходно | II группа ХСН с анемией исходно |
|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Гемоглобин, г/л | 101,6±10 | 93,2±12 |
| Эритропоэтин, МЕ/мл | 2,03±0,4 | 1,89±0,2 |
| Ферритин плазмы, мкг/л | 104,7±15,1 | 104,319,5 |
| Насыщение трансферрина, % | 27,5±11,3 | 26,8±6,4 |
| ИЛ-1β, пг/мл | 9,47±1,17 | 5,06±0,75 |
| ИЛ-6, пг/мл | 11,41±2,21 | 12,8±2,7 |
| ФНО-α, пг/мл | 9,41±2,91 | 11,67±3,1 |
| С-реактивный протеин, мг/мл | 8,4±4,3 | 9,1±4,3 |
| NT-proBNP фмоль/мл | 334,3±75 | 382,4±54,3 |
| Аланин-аминотрансфераза | 21,4±11,2 | 18,3±7,9 |
| Аспартат-аминотрансфераза | 22,1±9,8 | 21,4±6,8 |
| Креатинин, мг/дл | 0,8±0,02 | 0,7±0,01 |
| Скорость клубочковой фильтрации | 65,2±20,4 | 64,2±20,8 |
| Функциональные показатели: | | |
| ФВЛЖ, % | 29,1±3,5 | 31,8±6,2 |
| Вес, кг | 78,0±13,1 | 76,5±12,8 |
| Артериальное давление, мм Hg | | |
| Систолическое | 118±14 | 119±13 |
| Диастолическое | 70±10 | 72±9 |
| Пульс, уд/мин | 85±10 | 93±3,6 |
| 6-минутный прогулочный тест, м | 232±11 | 231±10 |

Сокращения: ИЛ-1 – интерлейкин-1, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа, NT-proBNP – N terminal pro brain natriuretic peptide, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Таблица 3

Показатели гемодинамики и физической толерантности по данным 6-месячного наблюдения больных ХСН с анемией в I группе (M±m)

| Показатель | I группа ХСН с анемией до лечения (n=44) | I группа ХСН с анемией после 6-месячного наблюдения на фоне базисной терапии (n=44) | Δ, % | p1 |
|-------------------------------|--|---|-------|----------|
| АД, мм рт.ст.: | | | | |
| систолическое | 118±14 | 120±15 | 1,6 | |
| диастолическое | 70±10 | 72±9 | 2,8 | |
| ЧСС, уд/мин | 92 ±3,8 | 79±4,4 | -14,1 | |
| КДР ЛЖ, см | 6,7±0,04 | 5,8±0,01 | -13,4 | p1<0,001 |
| КСР ЛЖ, см | 5,7±0,08 | 5,5±0,03 | -3,5 | p1<0,02 |
| КДО ЛЖ, мг | 141±4,8 | 132±3,0 | -6,3 | p1<0,1 |
| КСО ЛЖ, мл | 84±4,3 | 73±6,0 | -13,1 | p1<0,1 |
| УО, мл | 39±4,1 | 48±3,3 | 23 | p1<0,05 |
| ФВ ЛЖ, % | 30±2,1 | 35±1,4 | 16,6 | p1<0,05 |
| ММ ЛЖ, г | 402±21,4 | 389±12,4 | -3,2 | p1<0,05 |
| IVRT, сек | 115±13,2 | 105±13,2 | -8,6 | p1>0,05 |
| Тест с 6- минутной ходьбой, м | 232±21 | 304±29,0 | 23,6 | p1<0,05 |

Сокращения: АД – артериальное давление, ЧСС – число сердечных сокращений, КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, УО –ударный объем; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, IVRT – isovolumic relaxation time – показатель времени изоволюмического расслабления.

30% и меньше. У всех больных определяли уровни ферритина, трансферрина, эритропоэтина, NT-proBNP, патологических цитокинов до и после 6 мес лечения (табл. 2). Больных разделили на 2 рандомизированные группы: в I группу вошли 44 больных ХСН, получавших базисную терапию, а во II, основную группу, вошли 40 больных ХСН с анемией, получавшие с базисными препаратами МЭБ.

МЭБ назначался больным без ДЖ. ДЖ считался при уровне ферритина менее 100 мкг/л и 299 мкг/л, если насыщение трансферрином менее 20%. Все больные были рандомизированы на 2 группы: основная группа – 40 и плацебо – 44 пациентов.

Согласно протоколу исследования, критериями исключения явились тяжелая или злокачественная АГ, острые нарушения мозгового кровообращения давностью менее 12 мес, острый ИМ давностью 6 мес, острый коронарный синдром, хронические обструктивные заболевания легких, психические расстройства.

Все пациенты, включенные в протокол исследования до начала программы лечения, получали следующую медикаментозную терапию: ингибиторы АПФ, пролонгированные нитраты, диуретики, дигоксин, β-адреноблокаторы; МЭБ назначался больным 1 раз в месяц в дозе 0,60 мкг/кг подкожно (50 ЕД) на протяжении 6 мес. Если уровень гемоглобина увеличивался менее чем на 10 г/л в течение месяца, то дозу увеличивали примерно на 25% каждый месяц, пока не был достигнут индивидуальный целевой уровень Hb. Если скорость увеличения уровня Hb превышает

20 г/л в месяц или концентрация Hb увеличивается и приближается к 120 г/л, то дозу снижали примерно на 25%. Если уровень Hb продолжал увеличиваться, то лечение прерывали до тех пор, пока Hb не начнет снижаться.

Клиническую эффективность, лабораторно-функциональные показатели и безопасность назначения МЭБ оценивали на фоне использования базовой традиционной терапии ХСН. Учитывали самочувствие пациентов, исходный уровень и динамику толерантности к физической нагрузке по данным велоэргометрии и теста с 6-минутной ходьбой.

Наблюдение пациентов в процессе лечения МЭБ продолжали 6 мес. Исходно и через 6 месяцев наблюдения проводили клинико-функциональные и лабораторные исследования, включающие велоэргометрию, тест с 6-минутной ходьбой, биохимические анализы крови (липидный состав, аспартат- и аланин-аминотрансферазы крови, креатинин и глюкоза крови), эхокардиографическую оценку внутрисердечной гемодинамики.

Цитокины сыворотки крови – интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) определяли посредством коммерческих тест-систем с помощью иммуноферментного анализа по стандартной методике на автоматических анализаторах.

Уровень NT-proBNP в крови определяли иммобилизацией антител посредством реактива “Biomedica” (Австрия). Уровень ЭПО и ферритина в крови определяли на автоматических анализаторах иммуноферментным методом.

Таблица 4

Лабораторные показатели пациентов ХСН с анемией после 6-месячной терапии в I группе

| Лабораторные показатели | I группа ХСН с анемией исходно (n=44) | I группа ХСН с анемией после 6-месячного наблюдения на фоне базисной терапии (n=44) | Δ , % | p2 |
|---------------------------------------|--|---|--------------|---------|
| Гемоглобин, г/л | 101,6 \pm 10 | 104,5 \pm 18 | 2,85 | p1>0,05 |
| Эритропоэтин, МЕ/мл | 2,03 \pm 0,4 | 2,12 \pm 0,6 | 4,43 | p1>0,05 |
| Ферритин плазмы, мкг/л | 104,7 \pm 15,1 | 108,8 \pm 16,1 | 3,91 | p1>0,05 |
| Насыщение трансферрина, % | 27,5 \pm 11,3 | Более 20% | Более 20% | |
| ИЛ-1 β , пг/мл | 9,47 \pm 1,17 | 6,01 \pm 1,11 | -36,5 | p1<0,05 |
| ИЛ-6, пг/мл | 11,41 \pm 2,21 | 7,22 \pm 1,8 | -36,7 | p1>0,05 |
| ФНО- α , пг/мл | 9,41 \pm 2,91 | 9,69 \pm 2,7 | 2,9 | p1>0,05 |
| NT-proBNP, фмоль/мл | 334,3 \pm 75 | 211,7 \pm 28,5 | -36,6 | p1>0,05 |
| C-реактивный протеин, мг/мл | 8,4 \pm 1,3 | 6,2 \pm 0,5 | -26,2 | p1<0,1 |
| Аланин-аминотрансфераза | 21,4 \pm 4,2 | 16,8 \pm 3 | -21,4 | p1>0,05 |
| Аспартат-аминотрансфераза | 22,1 \pm 4,8 | 19,1 \pm 3,8 | -13,6 | p1>0,05 |
| Креатинин, мг/дл | 0,8 \pm 0,09 | 0,5 \pm 0,07 | -37,5 | p1<0,05 |
| Скорость клубочковой фильтрации, мл/с | 65,2 \pm 20,4 | 70,1 \pm 18,4 | 7,5 | p1>0,05 |

Сокращения: ИЛ-1 – интерлейкин-1, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа, NT-proBNP – N terminal pro brain natriuretic peptide.

Каждый больной давал свое письменное информированное согласие на участие в исследовании. На протяжении исследования пациенты вели дневники наблюдения, в которых ежедневно фиксировали сведения о самочувствии, толерантности к физической нагрузке, самостоятельно измеренном артериальном давлении и частоте сердечных сокращений. При клинической оценке критериями хорошего эритропоэтического эффекта МЭБ считали повышение уровня Hb, регресс симптоматики СН, снижение суточной потребности в диуретиках, а также повышение толерантности к физической нагрузке – на 30–40% и более, удовлетворительным – на 20–30%, неудовлетворительным – менее чем на 20% по сравнению с исходными данными. Переносимость МЭБ оценивали по следующим градациям: отличная – отсутствие местных и общих эффектов в течение 6-месячного наблюдения; хорошая – при наличии преходящих побочных эффектов, не требующих отмены препарата; неудовлетворительная – при наличии побочных эффектов, при которых требовалась отмена препарата. Качество жизни (КЖ) больных с ХСН оценивали с помощью специализированного Миннесотского опросника по КЖ при СН (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire, MLWHFQ).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью прикладных программ Excel и Statistica. Данные анализировали с использованием парного критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при p<0,05.

Результаты

У всех пациентов отмечена хорошая переносимость МЭБ. В таблицах 3–6 представлены изменения

основных показателей системной и внутрисердечной гемодинамики в обеих группах в процессе 6-месячного проспективного исследования. Систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений в процессе наблюдения фактически нормализовались или остались в норме. Под влиянием МЭБ произошел достоверный (p<0,05) регресс патологического ремоделирования ЛЖ. Так, отмечена тенденция к уменьшению на 26,4% конечного диастолического размера (КДР) в группе МЭБ (p<0,05). Конечный систолический размер (КСР) ЛЖ уменьшился на 8,9% (p<0,02). ФВЛЖ в группе МЭБ повысился на 23,3% (p<0,02). Масса миокарда (ММ) ЛЖ, отражающая компенсаторную гипертрофию сердца, оказалась уменьшенной в группе МЭБ на 8,97% (p<0,05) по сравнению с I группой. Показатель времени изоволюмического расслабления (IVRT) в I группе был снижен на 8,6%, но недостоверно, что указывает на выраженную диастолическую функцию, не поддающуюся коррекции вследствие анемического синдрома. Исходно сниженная толерантность к физической нагрузке (по данным теста с 6-минутной ходьбой) в группе МЭБ по сравнению с I группой оказалась достоверно возросшей на 30% (p<0,001). Положительному гемодинамическому эффекту сопутствовал отчетливый положительный клинический эффект снижением на 32–35% суточной потребности в диуретиках, а также улучшением КЖ. В то же время в I группе КДР уменьшился на 13,4%, КСР – на 3,5%, ММЛЖ – на 3,2%, толерантность к физической нагрузке – на 23,6%.

Уровень Hb в I группе увеличился недостоверно до 104,5 г/л, а в группе, получавшую терапию МЭБ – достоверно возрос до 113,7 г/л. Полученные результаты показаны в таблицах 4, 6.

Таблица 5

Показатели гемодинамики и физической толерантности по данным 6-месячного наблюдения больных ХСН с анемией на фоне терапии МЭБ (M±m)

| Показатель | II группа ХСН с анемией до лечения (n=40) | II группа ХСН с анемией после 6-месячного лечения МЭБ (n=40) | Δ, % | p2 |
|---------------------------------|---|--|-------|----------|
| АД, мм рт.ст.: | | | | |
| систолическое | 119±13 | 125±7,8 | 5 | |
| диастолическое | 72±9 | 75±4,2 | 4 | |
| ЧСС, уд/мин | 93 ±3,6 | 68±3,8 | -26,8 | |
| КДР ЛЖ, см | 6,8±0,3 | 5,0±0,8 | -26,4 | p2<0,05 |
| КСР ЛЖ, см | 5,6±0,4 | 5,1±0,2 | -8,9 | p2<0,02 |
| КДО ЛЖ, мг | 140±4,7 | 128±2,5 | -8,5 | p2<0,001 |
| КСО ЛЖ, мл | 83±3,8 | 68±5,0 | -18 | p2<0,02 |
| УО, мл | 40±3,9 | 52±3 | 30 | p2<0,05 |
| ФВ ЛЖ, % | 30±1,2 | 37±3,3 | 23,3 | p2<0,02 |
| ММЛЖ, г | 401±14,1 | 365±9,8 | -8,97 | p2<0,05 |
| IVRT, сек | 114±5,2 | 100±3,7 | -12,2 | p2<0,05 |
| Тест с 6-ти минутной ходьбой, м | 231±10 | 330±23,0 | 42,8 | p2<0,001 |

Сокращения: АД – артериальное давление, ЧСС – число сердечных сокращений, КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, УО – ударный объем, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, IVRT – isovolumic relaxation time – показатель времени изоволюмического расслабления.

Динамика Нб, ЭПО, ферритина, NT-proBNP и противовоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, α-ФНО в сыворотке крови у больных обеих групп в процессе 6-ти месячной терапии представлены в таблицах 4, 6.

Во II группе больных по сравнению с I группой уровень Нб поднялся до 113,7±25 г/л – на 21,9% (p<0,05), а уровень ЭПО поднялся до 28,9±11,3 МЕ/мл (p<0,01) по сравнению с I группой, где наблюдалась эритропоэтиновая недостаточность. Причем повышение ЭПО сопровождалось недостаточным снижением уровня ферритина до 102,7±21,2 мкг/л при насыщении трансферрина более 20%. Во II группе повышение уровня ЭПО в сыворотке крови вызвало подавление цитокиновой активации, наблюдалось повышение ИЛ-1 на 0,97% (p<0,02) и снижение ИЛ-6 – на 48,4% (p<0,05), ФНО-α – на 39,7% (p<0,01). Происходящие изменения повлияли на уровень NT-proBNP в крови, который снизился на 47,4% (p<0,02). Положительные результаты вызвали уменьшение С-реактивного протеина, креатинина в сыворотке крови, а также повысили скорость клубочковой фильтрации на 30,5%. Причем анализ результатов снижения цитокиновой агрессии показал, что в большей степени МЭБ снизила уровень ИЛ-6 – на 48,4%, На уровень же ИЛ-1 МЭБ не оказывала существенного влияния – отмечалось достоверное повышение его уровня на 0,97% (p<0,02). В целом, снижение активации противовоспалительных цитокинов сопровождалось обратным развитием клинических симптомов СН, регрессом ремоделирования ЛЖ,

в связи с чем КДР ЛЖ уменьшился за 6 мес на 26,4% (p<0,05), в I группе – на 13,4%; ФВЛЖ увеличилась на 23,3% (с 30 ±1,2 до 37,0±3,3) во II группе, а в I группе отмечалось ее повышение на 16,6%; ММЛЖ уменьшилась на 8,97% (p<0,05) по сравнению с I группой, где этот показатель снизился на 3,2%. А исходно весьма низкая толерантность к физической нагрузке по результатам теста с 6-минутной ходьбой возросла в I группе на 23,6%, а во II группе – на 42,8% (p<0,001).

Этим позитивным изменениям внутрисердечной гемодинамики, гуморально-иммунного статуса и повышению уровня Нб сопутствовало явное улучшение КЖ.

Обсуждение

Представленные данные свидетельствуют о важной роли анемического синдрома в патогенезе ХСН. Установленные изменения Нб, ЭПО, ферритина сочетающиеся с повышением NT-proBNP и цитокиновой агрессией, обуславливают низкую эффективность традиционной медикаментозной терапии, либо развивающуюся рефрактерность к ней и неблагоприятный отдаленный прогноз. Действительно, наличие анемического синдрома у больных ХСН сопровождается увеличением тяжести ХСН до IV ФК и явным снижением насосной функции ЛЖ ФВ – 30% и менее и ассоциируется с депрессией инотропной функции сердца и низкой толерантностью к физической нагрузке.

Результаты исследования подтверждают также важное патогенетическое значение противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α) в разви-

Таблица 6

Лабораторные показатели пациентов ХСН с анемией до и после 6-месячной терапии МЭБ

| Лабораторные показатели | I группа исходно (до лечения) (n=40) | II группа после 6-месячного лечения МЭБ (n=40) | Δ , % | p2 |
|---------------------------------------|--|--|--------------|----------|
| Гемоглобин, г/л | 93,2 \pm 7 | 113,7 \pm 5,2 | 21,9 | p2<0,05 |
| Эритропоэтин, МЕ/мл | 1,89 \pm 0,2 | 28,9 \pm 7,3 | 1429 | p2<0,01 |
| Ферритин плазмы, мкг/л | 104,3 \pm 1,5 | 108,8 \pm 2,2 | 4,3 | p2<0,1 |
| Насыщение трансферрина, % | 26,8 \pm 6,4 | Более 20% | | |
| ИЛ-1 β , пг/мл | 5,06 \pm 0,01 | 5,11 \pm 0,02 | 0,97 | p2<0,02 |
| ИЛ-6, пг/мл | 12,8 \pm 2,7 | 6,6 \pm 1,03 | -48,4 | p2<0,05 |
| ФНО- α , пг/мл | 11,7 \pm 3,1 | 7,05 \pm 1,02 | -39,8 | p2<0,01 |
| NT-proBNP, фмоль/мл | 382,4 \pm 54,3 | 201,1 \pm 40,7 | -47,4 | p2<0,02 |
| С-реактивный протеин, мг/мл | 9,1 \pm 1,3 | 3,8 \pm 0,07 | -58,3 | p2<0,001 |
| Аланин-аминотрансфераза | 18,3 \pm 7,9 | 18,4 \pm 7,4 | 0,54 | p2>0,05 |
| Аспартат-аминотрансфераза | 21,4 \pm 6,8 | 17,81 \pm 4,7 | -16,8 | p2>0,05 |
| Креатинин, мг/дл | 0,7 \pm 0,05 | 0,4 \pm 0,02 | -42,9 | p2<0,001 |
| Скорость клубочковой фильтрации, мм/с | 64,2 \pm 4,1 | 83,8 \pm 6,8 | 30,5 | p2<0,05 |

Сокращения: МЭБ – метоксиполиэтиленгликолю-эпоэтин бета, ИЛ-1 – интерлейкин-1, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ФНО – α -фактор некроза опухоли альфа, NT-proBNP – N terminal pro brain natriuretic peptide.

тии эритропоэтиновой рефрактерности и в развитии ремоделирования ЛЖ. При этом повышенная экспрессия ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 ассоциируется с тяжестью ХСН, сниженной сократительной способностью сердца, увеличением ММЛЖ, которые являются неблагоприятными независимыми факторами прогноза ХСН. Этому сопутствовало выраженное снижение толерантности к физической нагрузке.

Многие исследователи сходятся во мнении, что примерная активация противовоспалительных цитокинов отражает неблагоприятное развитие ремоделирования ЛЖ и безостановочное прогрессирование ХСН. Установленные закономерности изменений характера и степени агрессии противовоспалительных цитокинов при развитии ХСН позволяют объективно оценить при этом роль недостаточного эритропоэтинового ответа, который способствует развитию анемического синдрома.

В последнее время появляется все больше сообщений о результатах исследований относительно возможности выявления различных медикаментозных программ с применением того или иного препарата первой линии при лечении ХСН. Так, по данным G. Torre-Amione et al. [9], в исследовании SOLVD у больных с тяжелой ХСН (III–IV ФК) и низкой ФВЛЖ 6-недельная терапия ингибитором АПФ эналаприлом в дозе 20 мг/сут не приводила к достоверному снижению уровня ФНО- α , простагландина E_2 , в то же время уровень С-реактивного протеина в крови снижался. По данным А. Т. Теплякова и соавт. [10] 6-ти месячная терапия $\alpha 1$, $\beta 1$, $\beta 2$ -адреноблокатором карведилолом в дозе 25 мг/сут у больных с тяжелой ХСН (IV ФК) со сниженной ФВЛЖ – менее 30%, увеличенным КДЛЖ и низкой толерантностью к физической

нагрузке ингибировала экспрессию ФНО- α , на 31%, ИЛ-6 – на 25%. При этом, в целом, уровень противовоспалительных цитокинов оставался повышенным по сравнению с нормой. Однако, в данных исследованиях участвовали больные ХСН без анемического синдрома, либо он не учитывался. Таким образом, наличие анемического синдрома, по всей вероятности, является также результатом агрессии противовоспалительных цитокинов.

Роль коррекции анемического синдрома при ХСН с применением МЭБ, способного эффективно корригировать эритропоэтиновую недостаточность, анемию и цитокиновую агрессию у больных ХСН очень важна.

Суммируя представленные выше данные, следует отметить, что МЭБ, в отличие от стандартных ЭПО, при режиме введения 1 раз в месяц оказался безвредным, хорошо переносимым, напоминающим физиологическую стимуляцию рецепторов ЭПО. МЭБ позволял плавно достигать и стабильно удерживать уровень целевого Hb (п/к и в/в), обеспечивать эффективное и наиболее комфортное лечение анемии, восстанавливать нарушенные звенья цитокиновой системы. Все эти свойства МЭБ указывают на перспективность его использования в кардиологической практике для коррекции анемического синдрома при ХСН.

Выводы

1. Терапия больных ХСН с анемией комбинацией базисных препаратов с МЭБ вызывает регресс ремоделирования левого желудочка: КДР ЛЖ уменьшился за 6 мес на 26,4% (p<0,05), ФВЛЖ увеличилась на 23,3% (с 30,3 \pm 3,3 до 37,0 \pm 2,1) (p<0,02), ММЛЖ

уменьшилась на 8,97% ($p < 0,05$), по сравнению с I группой толерантность к физической нагрузке по результатам теста с 6-минутной ходьбой повысилась на 42,8% ($p < 0,001$).

2. В процессе 6-месячного проспективного наблюдения на фоне базовой традиционной терапии ХСН с дополнительным включением МЭБ положительная динамика общеклинических показателей приводит к достоверному снижению частоты обострений и тяжести сердечной недостаточности, уменьшению суточной потребности в мочегонных препаратах на 32–35%, повышению толерантности к физической нагрузке на 30%, улучшению качества жизни.

3. Под влиянием МЭБ регистрировались достоверные положительные изменения гематологических и гуморальных показателей, взаимосвязанных с тяжестью ХСН: увеличивался уровень гемоглобина на 21,9%, в результате нормализации или повышения

уровня эритропоэтина в сыворотке крови на 1429% происходило снижение уровней в сыворотке крови ФНО- α на 39,7%, ИЛ-6 — на 48,4%, что сопровождалось снижением NT-proBNP в сыворотке крови больных ХСН II–IV ФК на 47,4%.

4. МЭБ достоверно снижает уровень патологических цитокинов, высоко достоверно и значимо тормозит избыточную экспрессию ИЛ-6 и ФНО- α , что очень важно при стимуляции эритропоэтиновых рецепторов. Положительной динамике гематологических показателей сопутствовали регресс симптомов хронической сердечной недостаточности и улучшение качества жизни.

Таким образом, для коррекции анемического синдрома при лечении ХСН ишемической этиологии в комплексе с базисными препаратами необходимо назначение МЭБ, который эффективно устраняет эритропоэтиновую недостаточность, анемию и цитокиновую агрессию.

Литература

1. Stamos T. D. Silver M. A. Management of anemia in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2010; 25:148–54.
2. Silverberg D. S., Wexler D., Blum M. et al. The effect of correction of anemia in diabetic and non diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:141–6.
3. He S. W., Wang L. X. The impact of anemia of the prognosis chronic heart failure: a meta-analysis and systemic review. *Congest Heart Failure* 2009; 15 (3):123–30.
4. Suenivas Iyengar M. D., William T., Abraham M. D. Anemia in chronic heart failure: Can EPO reduce death? *Cleveland clinic journal of medicine* 2005; 72 (11):1027–32.
5. Yankowska E. A., Rozentryt P., Witkowska A. et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010; 31 (15): 1872–6.
6. Silverberg D. S., Wexler D., Blum M. et al. The cardio renal anemia syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal functional and reduce hospitalizations. *Clin. Nephrol* 2003; 60 (1):93–102.
7. Silverberg D. S., Wexler D., Iaing A. et al. Correction of iron deficiency in the cardio renal syndrome *Int. J. Nephrol* 2011;365: p.301
8. Gorg J., Patal S., Wexler D. et al. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure: comparison with neurohormonal and inflammatory markers. *Arch Intern Med* 2005 Jun13; 165 (11):1304–9.
9. Torre-Amione G., Bourge R., Colucci S. W. et al. A study to assess the effects of a broad-spectrum immune modulatory therapy on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the ACCLAIM trial rationale and design. *Canad j cardiol*. 2007; 23 (5):369–76.
10. Teplyakov A. T., Dibirov M. M., Bolotskaya L. A. The modulatory effect of carvedilol on cytokines activation and regress of heart failure in patients with postinfarction disfunction of heart. *Cardiology* 2004; 9:50–7. Russian (Тепляков А. Т., Дибиров М. М., Болотская Л. А. Модулирующее влияние карведилола на активацию цитокинов и регресс сердечной недостаточности у больных с постинфарктной дисфункцией сердца. *Кардиология* 2004; 9:50–7).

Methoxy polyethylene glycol epoetin beta and the treatment of anaemia in chronic heart failure

Zakhidova K. Kh., Kuliev F. A.

Aim. To study erythropoietic activity and safety of methoxy polyethylene glycol epoetin beta (MEB) and its effects on haemoglobin (Hb), erythropoietin, ferritin, NT-proBNP, cytokines, and chronic heart failure (CHF) symptoms and signs.

Material and methods. In total, 84 patients with Functional Class (FC) II–IV (NYHA) CHF and anaemia were examined (mean age $59,7 \pm 1,6$ years; 54 men and 30 women). Anaemia criteria were Hb levels < 120 g/l in men and < 110 g/l in women. CHF was due to coronary heart disease, CHD (post-infarction cardiosclerosis; $n=40$); to CHD in combination with Type 2 diabetes mellitus, DM-2 ($n=10$), and arterial hypertension, AH ($n=14$); and to the combination of CHD, AH, and DM-2 ($n=10$). Left ventricular ejection fraction (LVEF) in CHF patients with FC II, III, and IV was $\leq 45\%$, $\leq 40\%$, and $\leq 30\%$, respectively. At baseline and after 6 months of MEB treatment, the levels of ferritin, transferrin, erythropoietin, NT-proBNP, and pathologic cytokines were assessed. MEB was administered to patients without iron deficiency. All participants were randomised into two groups: Group I ($n=44$) received standard treatment with ACE inhibitors, digoxin, beta-blockers, and diuretics; Group II ($n=40$) received standard therapy and subcutaneous MEB (0,60 mg/kg (50 U) once a month, for 6 months).

Results. LVEF in Group II increased by 23,3% ($p < 0,02$). Exercise capacity (6-minute walk test), decreased at baseline, also significantly increased in patients receiving MEB, compared to individuals receiving placebo ($+42,8\%$; $p < 0,01$). Positive

hemodynamic effects were accompanied by a marked clinical improvement, as demonstrated by a reduced need for diuretics ($-32-35\%$) and by the quality of life improvement. In Group I, mean Hb levels significantly increased and reached 104,5 g/l, while in Group II, this significant increase was even higher (up to 113,7 g/l).

Group II, compared to Group I, demonstrated an increase in Hb levels by 21,9% ($p < 0,05$) and normalisation of erythropoietin levels. Of note, an increase in erythropoietin levels was accompanied by a slight reduction in ferritin levels (up to $102,7 \pm 21,2$ mg/l) in participants with ferritin saturation $> 20\%$. In Group II, the increase in erythropoietin levels was associated with suppressed cytokine activation, decreased levels of interleukin-6 ($-48,4\%$; $p < 0,05$) and tumour necrosis factor-alpha ($-39,7\%$; $p < 0,01$), and a slight increase in interleukin-1 levels ($+0,97\%$; $p < 0,02$).

Conclusion. The use of MEB for the anaemic syndrome correction in CHF patients effectively treats erythropoietin deficiency, anaemia, and cytokine activation.

Russ J Cardiol 2013; 3 (101): 74-80

Key words: heart failure, anaemic syndrome, erythropoietin, iron deficiency.

A. Aliev Azerbaijani State Institute of Post-diploma Medical Education, Cardiology Department, Baku, Azerbaijan.