

Анемия — независимый фактор риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у женщин

С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, Т.М. Ускач

Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава. Москва, Россия

Anemia — an independent risk factor of adverse cardiovascular outcomes in women

S.N. Tereshchenko, I.V. Zhironov, T.M. Uskach

Moscow State Medico-Stomatological University, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Анемия является состоянием, наиболее часто встречающимся у женщин. Наличие анемии служит независимым предиктором неблагоприятного исхода при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Разобраны основные способы коррекции анемии у пациенток с ССЗ, приведены достоинства и недостатки различных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: анемия, женщины, ишемия миокарда, сердечная недостаточность, эритропоэтин.

Anemia, more prevalent in women than in men, is an independent predictor of cardiovascular disease (CVD) adverse outcomes. Principal methods for anemia correction in CVD patients are discussed; benefits and disadvantages of various therapeutic strategies are considered.

Key words: Anemia, women, myocardial ischemia, heart failure, erythropoietin.

По данным National Center for Health Statistics анемия встречается приблизительно у 3,4 млн. жителей США, при этом распространенность ее у женщин в несколько раз выше, чем у мужчин [1]. Снижение содержания гемоглобина (Hb) ухудшает способность крови поддерживать надлежащий уровень тканевого дыхания. Это имеет особое значение в случаях снижения кровотока в каком-либо органе, например в сердце при ишемической болезни сердца (ИБС). Таким образом, анемия способна увеличить ишемию миокарда и провоцировать появление соответствующей клинической симптоматики. Наличие данного фактора потенциально ухудшает прогноз почти при любом сердечно-сосудистом заболевании (ССЗ). В таблице 1 представлены результаты исследований по изучению прогностической связи между анемией и ССЗ.

Основное внимание в настоящем обзоре будет уделено проблеме хронической сердечной недостаточности (ХСН), ишемии миокарда, а также путям коррекции анемии у пациентов с ССЗ.

Ишемия миокарда

Боль в грудной клетке, обусловленная ишемией, возникает вследствие дисбаланса между потреб-

ностью миокарда в кислороде и возможностью его доставки. Это, в основном, связано с атеросклеротическим поражением эпикардиальных коронарных артерий (КА). Тем не менее, эндотелиальная дисфункция или нарушения в системе микроциркуляции способны вызывать ангинозные приступы у женщин даже при отсутствии ангиографических изменений в КА [7]. В многочисленных клинических исследованиях показано, что анемия у пациенток, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ), является независимым предиктором неблагоприятного прогноза [2,3,8]. Прогностическое же значение сниженного Hb у пациенток с ИБС без очаговых изменений миокарда изучено меньше. В 2004г были опубликованы результаты работы по исследованию Hb в качестве предиктора неблагоприятных клинических исходов у пациенток, госпитализированных в стационар с болями в грудной клетке [9].

В исследование были включены 936 женщин, доставленных в стационар с ангинозными болями; средний возраст $58,4 \pm 11,6$ лет, срок наблюдения составил в среднем $3,3 \pm 1,7$ лет (2831 человеко-лет). У 60% диагностирована артериальная гипертензия (АГ), у 55% — дислипидемия, у 25% — сахарный диабет. Анемия ($Hb < 12$ г/дл) определялась у 184 (21%) жен-

Таблица 1

Результаты исследований прогностической связи между анемией и ССЗ

Тип популяции	n (%) женщин	Результаты
Общая популяция	14410 (57)	Анемия является ФР ИМ, коронарной реваскуляризации, сердечно-сосудистой смерти [2]
Госпитализированные с ИМ	78974 (54)	У пациентов с низким Ht достоверно выше показатель 30-дневной смертности [3]
Дисфункция ЛЖ	6635 (14)	Нарушения функции почек и анемия являются ФР смертности [4]
Новые случаи ХСН	12065 (51)	Анемия является независимым ФР смертности [5]
Почечная недостаточность, гемодиализ	100 (46)	Коррекция анемии позволяет снизить частоту ССО [6]

Примечание: ССО – сердечно-сосудистые осложнения.

шин. Следует отметить, что только у 39% пациенток при коронароангиографии (КАГ) выявлено сужение просвета хотя бы одной КА >50%, и у 64% >20%. Не обнаружено каких-либо корреляций между уровнем Hb и наличием или тяжестью коронарного атеросклероза. Неблагоприятные исходы в течение периода наблюдения были определены у 155 (18%) пациенток, причем в 35 случаях количество событий > 1. У 6% женщин с анемией наступила сердечно-сосудистая смерть по сравнению с 2,6% женщин в контрольной группе ($p=0,03$). Наличие анемии достоверно повышало риск развития первого сердечно-сосудистого события ($p<0,001$), риск смерти по любой причине – 10,3% vs 5,4% ($p=0,02$), а также общее количество неблагоприятных исходов – 26% vs 16% ($p<0,01$). У пациенток с анемией также выявлено достоверно большее содержание креатинина в крови – 1,1 vs 0,8 мг/дл ($p<0,01$). При одиночном регрессионном анализе показано, что каждое снижение Hb на 1 г/дл ассоциировано с повышением риска общей смертности на 27% – отношение шансов (ОШ) = 1,27 ($p=0,01$). При множественном анализе с применением модели Сох отмечено, что низкие уровни Hb достоверно связаны с повышением частоты неблагоприятных исходов (ОШ = 1,20; $p=0,002$). Снижение Hb только на 1 г/дл ведет к увеличению данного показателя на 20%. У женщин с анемией было повышено содержание С-реактивного белка ($p=0,02$), интерлейкина-6 ($p<0,001$), фактора некроза опухоли-альфа ($p=0,006$).

Исторически обусловленная анемией сердечная дисфункция объясняется дилатацией левого желудочка (ЛЖ) как ответ на повышение сердечного выброса, снижение вязкости крови, гипоксически индуцированную вазодилатацию, снижение активности оксида азота [9-11]. Однако в этих работах впервые продемонстрировано влияние анемии на факторы воспаления, являющиеся ключевым звеном атерогенеза. Таким образом, анемия служит значимым и независимым ФР неблагоприятных клинических исходов у женщин, госпитализированных в стационар с симптомами ишемии миокарда.

ХСН

Несмотря на то, что, установленным является факт повышения заболеваемости у пациентов с ХСН и анемией, целенаправленно значение уровня Hb на симптоматику и выживаемость у пациентов

данной группы изучено гораздо меньше. Вместе с тем, в последние годы стали известны результаты нескольких работ, убедительно доказавших данную взаимосвязь. При изучении 1061 пациента с ХСН III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) и фракцией выброса ЛЖ < 40% все больные были разделены на четыре группы в зависимости от уровня Hb: <12,3; 12,3-13,6; 13,7-14,8; >14,8 г/дл [12]. Низкий Hb ассоциировался с более высоким содержанием креатинина и мочевины в крови, общего холестерина, более низкой концентрацией альбумина и индексом массы тела. В группе наименьшего содержания Hb достоверно чаще встречались женщины с IV ФК ($p<0,0001$). У этих пациенток было также наименьшим пиковое потребление кислорода ($p<0,0001$). Годичная выживаемость по группам составила 55,6%, 63,9%, 71,4% и 74,4% соответственно. При множественном анализе, скорректированном по другим известным факторам прогрессирования ХСН, снижение Hb является независимым предиктором смертности – относительный риск (ОР) 1,13, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,05-1,22 для снижения на каждый 1 г/дл.

Таким образом, снижение Hb (более частое у женщин) ассоциировано не только с ухудшением функциональной способности пациентов с ХСН, но и с достоверным повышением смертности.

Целью другого ретроспективного когортного исследования являлось определение взаимосвязи между хроническими заболеваниями почек, анемией и риском смерти у пациентов с ХСН [13]. В исследование включили 665 пациентов с диагнозом ХСН ишемической этиологии; средний возраст – 75,7 лет; 60% женщины. В момент поступления в стационар анемия диагностирована у 30,3% пациентов. Показано, что годовая смертность колебалась от 31,2% (наивысший квинтиль) до 50,0% (наименьший квинтиль). При этом различия между каждым из квинтилей являются достоверными ($p<0,007$). Анемия являлась независимым фактором, повышающим риск смерти во время периода наблюдения даже после коррекции по другим ФР.

Неблагоприятное влияние анемии на клинические исходы при ХСН, частота которой выше у женщин, описано и другими авторами в работах с различным дизайном [14-17].

В 2006г были опубликованы результаты работы, изучавшей взаимосвязь между анемией и тяжестью ИБС у пациентов с ХСН [18]. Авторы обследовали 4951 пациента с ХСН (ФК > II) без признаков первичных клапанных поражений и врожденной патологии. Показано, что в изучаемой популяции существует достоверная взаимосвязь между уровнем Hb и тяжестью ИБС по данным КАГ ($p=0,003$). Анемия чаще наблюдалась у женщин ($p<0,0001$). При анализе результатов исследования делается вывод о том, что анемия ухудшает прогноз при ХСН не только вследствие усиления ишемии миокарда, но и воздействием на другие, пока не определенные, факторы.

Способы коррекции анемии у пациенток с заболеваниями сердца

Переливание крови. Выполнено большое количество исследований по эффективности переливания крови у пациентов с анемией и коронарной болезнью сердца [19-22]. Полученные результаты свидетельствуют о несомненной эффективности данного метода. В наиболее крупное исследование были включены 78974 больных ОИМ > 65 лет; из них 54,1% женщин [3]. При поступлении в стационар больные делились на группы в зависимости от уровня гематокрита (Ht): 5,0-24,0%; 24,1-27,0%; 27,1-30,0%; 30,1-33,0%; 33,1-36,0%; 36,1-39,0%; 39,1-48,0%. Показатель 30-дневной смертности достоверно отрицательно коррелировал со значением Ht. Переливание крови достоверно уменьшало данный показатель у пациентов в группах, начиная с 5,0-24,0% (ОШ=0,22, 95% ДИ 0,11-0,45) до 30,1-33,0% (ОШ=0,69; 95% ДИ 0,53-0,89). Таким образом, в лечении острых форм ИБС переливание крови может способствовать улучшению краткосрочного прогноза. Вместе с тем, в последнее время все чаще встречаются противоположные сообщения о том, что переливание крови не является эффективным способом лечения ИБС и может даже иметь неблагоприятные последствия [18,23]. Использование такого способа терапии анемии при ХСН или хронической ИБС, по всей видимости, лишено клинического смысла.

Препараты железа. Дефицит железа при хронических заболеваниях сердечно-сосудистой системы связан со снижением потребления пищи (сердечной кахексией) [24], синдромом мальабсорбции [25], использованием аспирина в профилактических целях [26,27]. Наличие хронической почечной недостаточности ведет к снижению всасывания железа с пищей и возникновению, так называемой, кардиоренальной анемии [28-30]. Крупные, рандомизированные

исследования по изучению эффективности препаратов железа в качестве монотерапии при анемии у пациентов с хронической сердечной патологией не проводились. По результатам меньших и нерандомизированных исследований можно сделать вывод о том, что пероральные формы железа для коррекции такого состояния малоэффективны [31-32]. Абсолютно доказанным является способность внутривенных (в/в) форм железа потенцировать действие эритропоэтина, что повышает переносимость (меньшая частота возникновения АГ) и снижает эффективную дозу эритропоэтина [31-34].

Эритропоэтин. В настоящее время доказано, что коррекция анемии у пациентов с хронической кардиоваскулярной патологией при назначении эритропоэтина не только нормализует уровень Hb, но и позитивно изменяет функциональные способности сердечно-сосудистой системы, улучшая качество жизни пациента [35-40]. Это связано с тем, что эритропоэтин способен улучшать функциональную способность кардиомиоцитов [41,42], стимулирует рост клеток миокарда [42,43]. Степень выраженности данных эффектов не зависит от его способности корригировать анемию. Эритропоэтин оказывает значительное влияние на формирование тканей сердца *in utero* [43], а также улучшает функцию эндотелия [44]. Эритропоэтин стимулирует образование и высвобождение из костного мозга молодых клеток, что позволяет сдвинуть кривую диссоциации Hb вправо. При этом в тканях высвобождается большее количество кислорода, чем при коррекции анемии переливанием эритроцитарной массы, состоящей из старых клеток [45].

Стоимость годичного курса совместного введения эритропоэтина и в/в препаратов железа не превышает 3000\$ на одного пациента, что значительно меньше стоимости лечения больного при его госпитализации с осложнением ИБС или ХСН [46].

По-видимому, использование эритропоэтина позволяет не только купировать имеющийся симптом — снижение Hb, но и оптимизировать клиническое состояние пациента, тем самым улучшая его прогноз.

Таким образом, наличие анемии достоверно ухудшает клинические исходы у пациентов с различными ССЗ. Такое неблагоприятное сочетание в большей степени характерно для женщин. С позиций доказательной медицины наилучшим способом коррекции анемии у пациентов данной группы является применение эритропоэтина в качестве монотерапии или в сочетании с в/в введением препаратов железа.

Литература

1. National Center for Health Statistics. Available at: <http://www.cdc.gov>. Accessed on December 14, 2005.
2. Sarnak M, Tighiouart H, Manjunath G, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. JACC 2002; 40: 27-33.
3. Wu W, Rathore S, Wang Y, et al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. N Engl J Med 2001; 345: 1230-6.
4. Al-Ahmed A, Rand W, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. JACC 2002; 39: 1780-6.
5. Ezekowitz J, McAlister F, Armstrong P. Anemia is common in

- heart failure and is associated with poor outcomes: insight from a cohort of 12,065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003; 107: 223-5.
6. Hampl H, Sternberg C, Berweck S, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients is possible. *Clin Nephrol* 2002; 58(Suppl 1): S73-96.
 7. Reis S, Holubkov R, Smith CA, et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J* 2001; 141: 735-41.
 8. Al Falluji N, Lawrence-Nelson J, Kostis J, et al. Myocardial Infarction Data Acquisition System (MIDAS#8) Study Group. Effect of anemia on 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002; 144: 636-41.
 9. Arant C, Wessel T, Olson M, et al. Hemoglobin Level Is an Independent Predictor for Adverse Cardiovascular Outcomes in Women Undergoing Evaluation for Chest Pain. Results From the National Heart, Lung, and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study. *JACC* 2004; 43: 2009-14.
 10. Foley R, Parfrey P, Harnett J, et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 53-61.
 11. Metivier F, Marchais A, Guerin A, et al. Pathophysiology of anemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(Suppl 3): 14-8.
 12. Horwich T, Fonarow G, Hamilton M, et al. Anemia Is Associated With Worse Symptoms, Greater Impairment in Functional Capacity and a Significant Increase in Mortality in Patients With Advanced Heart Failure. *JACC* 2002; 39: 1780-6.
 13. McClellan W, Flanders W, Langston R, et al. Anemia and Renal Insufficiency Are Independent Risk Factors for Death among Patients with Congestive Heart Failure Admitted to Community Hospitals: A Population-Based Study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1928-36.
 14. Ezekowitz J, McAlister F, Armstrong P. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003; 107: 223-5.
 15. Androne A, Katz S, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; 107: 226-9.
 16. Ezekowitz J, Franjic N, Chang W, et al. What is the relationship between anemia and survival in patients with CHF? A population-based analysis of 29302 patients. *Circulation* 2002; 106(Suppl II): II-472.
 17. Cromie N, Lee C, Struthers A. Anaemia in chronic heart failure: what is its frequency in the UK and its underlying causes? *Heart* 2002; 87: 377-8.
 18. Felker G, Stough W, Shaw L, et al. Anaemia and coronary artery disease severity in patients with heart failure. *Eur J Heart Failure* 2006; 8: 54-7.
 19. Hubert P, Wells G, Blajchman M, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340: 409-17.
 20. Ely E, Bernard G. Transfusions in critically ill patients. *N Engl J Med* 1999; 340: 467-8.
 21. Welch H, Meehan K, Goodnough L. Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med* 1992; 116: 393-402.
 22. Practice guidelines for blood component therapy: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996; 84: 732-47.
 23. Rao S, Jollis J, Harrington R, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292: 1555-62.
 24. Schwengel R, Gottlieb S, Fisher M. Protein-energy malnutrition in patients with ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy and congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1994; 73: 908-10.
 25. King D, Smith M, Chapman T, et al. Fat malabsorption in elderly patients with cardiac cachexia. *Age Ageing* 1996; 25: 144-9.
 26. Weil J, Colin J, Langman M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *Br Med J* 1995; 310: 827-30.
 27. Silagy C, McNeil J, Donnan G, et al. Adverse effects of low-dose aspirin in a healthy elderly population. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 84-9.
 28. Donnelly S, Posen G, Ali M. Oral iron absorption in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Clin Invest Med* 1991; 14: 271-6.
 29. Goch J, Birgegard G, Danielson B, et al. Iron absorption in patients with chronic uremia on maintenance hemodialysis and in healthy volunteers measured with a simple oral iron load test. *Nephron* 1996; 73: 403-6.
 30. Kooistra M, Niemantsverdriet E, van Es A, et al. Iron absorption in erythropoietin-treated haemodialysis patients: effects of iron availability, inflammation and aluminum. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(1): 882-8.
 31. Macdougall I, Tucker B, Thompson J, et al. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1996; 50: 1694-9.
 32. Fishbane S, Frei G, Maesaka J. Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 41-6.
 33. Silverberg D, Blum M, Peer G, et al. Intravenous ferric saccharate as an iron supplement in dialysis patients. *Nephron* 1996; 72: 413-7.
 34. Silverberg D, Blum M, Agbaria Z, et al. Intravenous iron for the treatment of predialysis anemia. *Kidney Int* 1999; 55(Suppl 69): 79-85.
 35. Silverberg D, Wexler D, Sheps D, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *JACC* 2001; 37: 1775-80.
 36. Mancini D, Katz S, Lang C. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 294-9.
 37. Linde T, Wikstrom B, Andersson L. Renal anaemia treatment with recombinant human erythropoietin increases cardiac output in patients with ischaemic heart disease. *Scand J Urol Nephrol* 1996; 30: 115-20.
 38. Low-Friedrich I, Grutzmacher P, Marz W. Therapy with recombinant human erythropoietin reduces cardiac size and improves heart function in chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1991; 11: 54-60.
 39. Goldberg N, Lundin A, Delano B. Changes in left ventricular size, wall thickness, and function in anemic patients treated with recombinant human erythropoietin. *Am Heart J* 1992; 124: 424-7.
 40. Foley R, Parfrey P, Morgan J, et al. A randomized controlled trial of complete vs partial correction of anemia in hemodialysis patients with asymptomatic concentric LV hypertrophy or LV dilatation. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 208-10.
 41. Wald M, Gutnisky A, Borda E. Erythropoietin modified the cardiac action of ouabain in chronically anaemic uraemic rats. *Nephron* 1995; 71: 190-6.
 42. Wald M, Borda E, Sterin-Borda L. Mitogenic effect of erythropoietin on neonatal rat cardiomyocytes: signal transduction pathways. *J Cell Physiol* 1996; 167: 461-8.
 43. Wu H, Lee S, Liu X. Inactivation of erythropoietin leads to defects in cardiac morphogenesis. *Development* 1999; 126: 3597-605.
 44. Kuriyama S, Hopp L, Yoshida H, et al. Evidence for amelioration of endothelial cell dysfunction by erythropoietin therapy in predialysis patients. *Am J Hypertens* 1996; 9: 426-31.
 45. Sowade O, Gross J, Sowade B, et al. Evaluation of oxygen availability with oxygen status algorithm in patients undergoing open heart surgery treated with epoetin beta. *J Lab Clin Med* 1997; 129: 97-105.
 46. Silverberg DS, Wexler D, Blum M. The Use of Subcutaneous Erythropoietin and Intravenous Iron for the Treatment of the Anemia of Severe, Resistant Congestive Heart Failure Improves Cardiac and Renal Function and Functional Cardiac Class, and Markedly Reduces Hospitalizations. *JACC* 2000; 35: 1737-44.

Поступила 14/04-2006