

Изводите за клиничната практика:

- Entresto (sacubitril/valsartan) е утвърден и показан за лечение на пациенти със СНрФИ, като в тази група съществено понижава хоспитализациите по повод СН, сърдечносъдовата и общата смъртност
- Допълнителен положителен ефект от терапията с ARNI е редуция на риска за ВСС
- Този ефект може да се обясни с положително повлияване на ЛК ремоделиране на фона на лечение със sacubitril/valsartan, което е по-изразено в сравнение с ефектите на ACEi/ARB върху процесите на ремоделиране на ЛК
- Освен това, модулацията на натриуретичните пептиди води до положителни промени на миокардните електрофизиологични качества, което обяснява антиаритмичните ефекти на ARNI

*Доц. д-р Яна Симова**д-р Инна Царева**д-р Георги Добрев**проф. д-р Иво Петров**Аджибадем Сити Клиник Сърдечносъдов център –
Университетска болница, София*

Статията се издава с подкрепата на Новартис

***Използвани съкращения:**

PARADIGM-HF - Prospective Comparison of ARNI with ACEi to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure

Използвани източници:

1. Ponikowski P., Voors A., Anker S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal 2016 doi:10.1093/eurheartj/ehw128 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/27/2129/1748921>

2. Entresto (sacubitril/valsartan) SPC, EMA 12.07.2018 достъпно на <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>
3. McMurray J., Packer M., Desai A. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004 www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1409077
4. Jhund P., McMurray J. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. Heart. 2016; 102(17):1342-7 <https://heart.bmj.com/content/102/17/1342.long>
5. Srivastava P., Claggett B., Solomon S. et al. Estimated 5-year number needed to treat to prevent cardiovascular death or heart failure hospitalization with angiotensin receptor-neprilysin inhibition vs standard therapy for patients with heart failure with reduced ejection fraction. An analysis of data from the PARADIGM-HF Trial. JAMA Cardiol. 2018 Nov 28 doi:10.1001/jamacardio.2018.3957 <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/article-abstract/2716298>
6. Desai A. et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. European Heart Journal 2015; 36:1990-1997 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/36/30/1990/2398127>
7. Levine Y., Rosenberg M., Mittleman M. et al. B-type natriuretic peptide is a major predictor of ventricular tachyarrhythmias. Heart Rhythm 2014; 11:1109-1116 [www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271\(14\)00452-4/fulltext](http://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271(14)00452-4/fulltext)
8. Seegers J., Bergau L., Exposito P. et al. Prediction of appropriate shocks using 24-hour Holter variables and T-wave alternans after first implantable cardioverter-defibrillator implantation in patients with ischemic or nonischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2016; 118:86-94 [www.ajconline.org/article/S0002-9149\(16\)30497-0/fulltext](http://www.ajconline.org/article/S0002-9149(16)30497-0/fulltext)
9. Trayanova N., Constantino J., Gurev V. Models of stretch-activated ventricular arrhythmias. J Electrocardiol 2010; 43:479-485 www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022073610002104?via%3Dihub
10. Wong M., Staszewsky L., Latini R. et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 2002;40(5):970-975 www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109702002063?via%3Dihub
11. Tatli E., Kurum T. A controlled study of the effects of carvedilol on clinical events, left ventricular function and proinflammatory cytokines levels in patients with dilated cardiomyopathy. Can J Cardiol 2005; 21(4):344-348 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15838561
12. Chan A., Sanderson J., Wang T. et al. Aldosterone receptor antagonism induces reverse remodeling when added to angiotensin receptor blockade in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2007; 50(7):591-596 www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109707017044?via%3Dihub
13. von Lueder T., Wang B., Kompa A. et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy. Circ Heart Fail 2015; 8:71-78 www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001785
14. Iborra-Egea O., Galvez-Monton C., Roura S. et al. Mechanisms of action of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling: a systems biology approach. NPJ Syst Biol Appl 2017; 3:12 www.nature.com/articles/s41540-017-0013-4
15. Martens P., Belien H., Dupont M. et al. The reverse remodeling response to sacubitril/valsartan therapy in heart failure with reduced ejection fraction. Cardiovasc Ther. 2018; 36(4):e12435 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1755-5922.12435>
16. Gonzalez-Torres L., De Diego C., Centurion R. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition further reverses cardiac remodeling as compared to angiotensin inhibition in reduced heart failure patients. Clin Cardiol J 2018; 2(1):6-9 www.pulsus.com/scholarly-articles/angiotensin-neprilysin-inhibition-further-reverses-cardiac-remodeling-as-compared-to-angiotensin-inhibition-in-reduced-he.pdf
17. Симова Я., Царева И., Добрев Г., Цонев С., Петров И. Клиничен опит с приложение на sacubitril/valsartan – акцент върху фракция на изтласкване. Кардио Д 2018; 4 (42):26-28
18. Изисквания на НЗОК при лечение със sacubitril/valsartan на симптоматична хронична сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване в извънболничната помощ – в сила от 01 март 2017 г., достъпни на <https://www.nhif.bg/page/207>
19. de Diego C., Gonzalez-Torres L., Nunez J. et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. Heart Rhythm 2018; 15:395-402 [www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271\(17\)31331-0/fulltext](http://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271(17)31331-0/fulltext)
20. Sarrias A., Bayes-Genis A. Is Sacubitril/Valsartan (Also) an Antiarrhythmic Drug? Circulation. 2018; 138:551-553 www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034755
21. Kalla M., Herring N., Paterson D. Cardiac sympatho-vagal balance and ventricular arrhythmia. Auton Neurosci 2016; 199:29-37 [www.autonomicneuroscience.com/article/S1566-0702\(16\)30153-9/fulltext](http://www.autonomicneuroscience.com/article/S1566-0702(16)30153-9/fulltext)



АНЕМИЯ И ЖЕЛЕЗЕН ДЕФИЦИТ ПРИ СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Анемията е често срещан и мощен независим прогностичен фактор за хоспитализация и настъпване на смърт при пациенти със систолна и диастолна дисфункция, с новопоявила се сърдечна недостатъчност (СН) и напреднала хронична СН. За анемия се считат стойности на хемоглобина под 130 g/l за мъже и 120 g/l за жени ⁽¹⁾.

Анемия се наблюдава по-често при болните в III-IV функционален клас (ФК) по NYHA, като в тази група пациенти честотата ѝ достига 80%. В групата с ФК I-II по NYHA честотата е <10%.

Тежестта на анемията се повишава успоредно с тежестта на хроничната СН, а средното ниво на хемоглобина се понижава прогресивно от 136 g/l при функционален клас I до 109 g/l при функционален клас IV по NYHA ⁽²⁾.

Освен тежестта на хроничната СН, фактори, които се свързват с високото разпространение на анемията, са съпътстващите бъбречни заболявания, напредналата възраст и женския пол. При пациентите със СН, диастолна дисфункция и нормална левокамерна фракция на изтласкване честотата на анемията също е висока ⁽¹⁾.

Етиология

Дефицитът на желязо е основна причина за развитие на анемия при хронична СН. Той е свързан с намалено усвояване на желязо, фолиева киселина и витамин В12, а така също и с недоимъчно хранене, недостатъчна резорбция и кахексия ⁽²⁾.

Железният дефицит може да бъде резултат от патологичното освобождаване на желязо от клетките. При хората със сърдечни заболявания антиагрегантите и пероралните антикоагуланти могат да доведат до микроскопични гастро-

интестинални кръвоизливи и развитие на анемия в дългосрочен план ⁽²⁾.

Понижено серумно желязо се наблюдава при около половината от болните със СН. Това влошава допълнително техния физически капацитет и качеството им на живот.

За диагностиката на желязодефицитна анемия се отчитат нивата на белтъчно свързаното желязо под формата на феритин (мъже: 18–270 mcg/l, жени: 18–160 mcg/l), сатурацията на трансферина (20–50%) или желязо-свързващия капацитет (мъже 52–77, жени: 49–89 mcg/l).

При намален внос на желязо с храната или при повишена загуба (кървене) първо намалява серумният феритин. Патологичното понижаване на серумния феритин доказва наличието на абсолютен железен дефицит.

Успоредно, нивото на трансферина, отговарящ за транспорта на желязо, се покачва и неговата сатурация намалява. За абнормно ниски се приемат стойности на феритина – по-малки от 100 mcg/l или между 100 и 300 mcg/l и сатурация на трансферина под 20% ⁽³⁾.

Установяването на железен дефицит при СН може да е затруднено. В канадско проучване с над 12 000 участници с новодиагностицирана СН се оказва, че едва 20% са с абсолютен железен дефицит ⁽⁴⁾.

Друго проучване, при което е използвана костномозъчна биопсия, показва недоимък на желязо при 73%, дилуционна анемия при 5.4% и медикаментозно-индуцирана анемия при 2.7%. В 18.9% не са установени специфични причини за анемия, свързана със СН ⁽⁵⁾.

Хроничните бъбречни заболявания (ХБЗ) са важен фактор за развитие на анемия при пациентите с хронична СН. Умерено до тежко ХБЗ се дефинира при гломерулната филтрация <60 ml/min.

ХБЗ е свързано с редуцирана продукция на еритропоетин и прогресивно понижаване на концентрацията на хемоглобина, което е в линейна зависимост с намалението на степента на гломерулна филтрация ⁽⁶⁾.

25–50% от пациентите с хронична СН имат влошена гломерулна филтрация <60 ml/min. Използва се термина „кардио-ренален анемичен синдром“, където хроничната СН води до разви-

тие на бъбречна недостатъчност, а двете състояния допринасят за развитие на анемия. От друга страна, анемията при болни с хронична СН се асоциира независимо и с понижаване на бъбречната функция и перфузия ⁽⁶⁾.

Релативна анемия може да се развие в резултат от повишението на плазменния обем (хемодилуция) поради задръжка на сол и вода при хронична СН. Хемодилуционна анемия може да се наблюдава при голяма част хората с напреднала хронична СН особено при недостатъчна диуретична терапия ⁽²⁾.

Ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) играе роля в хемопоезата. Ангиотензин II повишава секрецията на еритропоетин чрез понижаване на бъбречния кръвоток и повишаване на проксималната тубулна реабсорбция, и стимулира пролиферацията на нормални ранни еритроидни прогениторни клетки ⁽⁷⁾.

Инхибицията на РААС с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (ACEi) или ангиотензин-рецепторни блокери (ARB) е свързана с понижаване на продукцията на еритропоетин и намалена концентрация на хемоглобина.

Патопфизиология

Хроничната, тежка анемия (хематокрит <16%) може, сама по себе си, да доведе до развитие на СН при отсъствие на подлежащо сърдечно заболяване. Тези патопфизиологични механизми са отговорни и за влошаването на СН при развитие на анемия.

Ниската концентрация на хемоглобина води до тъканна хипоксия, която предизвиква вазодилатация. В резултат на това, системното артериално налягане се понижава и се активира симпатиковата нервна система, предизвиквайки тахикардия и бъбречна вазоконстрикция.

Бъбречната вазоконстрикция предизвиква понижаване на бъбречния кръвоток и степента на гломерулна филтрация, и активира РААС, което води до задръжка на течности, изразяваща се чрез централни и периферни отоци и сърдечна дилатация.

Продължителната дилатация на сърдечните кухини, в комбинация с хиперактивността на симпатиковата нервна система и РААС, води до про-

гресивно сърдечно ремоделиране и хронична СН ^(1,2).

Анемия и протичане на СН

При пациенти със систолна дисфункция, анемията се асоциира с висок ФК по NYHA, понижаване на физическия капацитет и на бъбречната функция, по-бърза прогресия на бъбречното заболяване и нарушена хемодинамика – ниско артериално налягане, висока сърдечна честота и високо белодробно артериално налягане на вклиняване ⁽²⁾.

При пациентите с диастолна дисфункция анемията се свързва с повишена смъртност, повишена честота на хоспитализациите, повишена серумна концентрация на мозъчния натриуретичен пептид (BNP), понижен физически капацитет и удължаване на периода на хоспитализация ⁽²⁾.

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

Лечение на железния дефицит

Компенсирането на анемичните състояния води до повишаване на възможността за физическо натоварване, намалява честотата на хоспитализации по повод на изострена СН и редуцира сърдечносъдовата смъртност. Поради по-голямата честота и възможността за повлияване на голяма част от болните, ще се спрем по-подробно на състоянията свързани с недоимък на желязо.

Железният дефицит се коригира основно чрез внасяне на желязо в организма. Въпреки че по-бързо и задоволително се компенсират нивата на желязо с интравенозно приложение, то изисква извършване от медицинско лице в амбулатория. Някои съвременни перорални препарати биха могли да са приемлива алтернатива.

Лечението с желязо на застойна СН води до повишаване на хемоглобина, подобряване на левокамерната фракция на изтласкване, намалени нужди от венозен и перорален фу-



Поддържа баланса!

Феросулфат, 320 mg таблетки с удължено освобождаване



Решение за профилактика и лечение на желязо-дефицитна анемия

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Дата на последно одобрена КХП на продукта – 29.10.2018 г.
Моля, преди да предпишете Сорбифер Дурулес®, прочетете кратката характеристика на продукта. ИАЛ 8324/20.02.2019

За пълна информация: ТП ЕГИС ФАРМАСЮТИКЪЛС
София 1113, ул. Александър Женгов №6, ет. 6, тел: 02/ 987 60 40, www.egis.bg



земид, преминаване на болните в по-нисък клас СН по NYHA и намаление на броя на хоспитализациите.

Перорално желязо се приема под формата на железен сулфат (ferrous sulfate). От съществено значение е лекарствената форма на пероралния препарат. В червата желязото е в йонизирана форма Fe^{2+} и се абсорбира в сравнително ниска степен, когато се приема като обикновени таблетки.

Някои форми с пореста матрица и удължено освобождаване постигат добра резорбция и по-стабилни плазмени концентрации на желязо, като същевременно се намаляват страничните ефекти – метален вкус, гастроинтестинален дискомфорт, гадене, метеоризъм...

Резорбцията на желязо е по-висока на гладно и железните препарати трябва да се приемат половин до един час преди храна. Обичайната дневна доза е 100-200 mg. За терапевтичен успех се приема покачване на хемоглобина и ретикулоцитите съответно за една и три седмици, но запълването на депата изисква продължаване на лечението от два до шест месеца.

Две клинични изпитвания разглеждат корекцията на железния недоимък с перорално желязо при хора със СН. IRON 5^{*} е единственото проучване, сравняващо перорален и парентерален прием на желязо при СН⁽⁸⁾. То включва болни с анемия и влошена левокамерна систолна функция – фракция на изтласкване $\leq 40\%$.

Участниците са разпределени в три групи: първа с прием на железен сулфат таблетки 200 mg три пъти на ден и венозно плацебо, втора с перорално плацебо и интравенозно желязо три пъти в седмицата по 200 mg, и трета с венозен и таблетен прием на плацебо.

Данните трябва да се интерпретират предпазливо, поради това че студията е прекратена предсрочно, заради трудности с набиране на пациенти – анализирани болни (n=23) са значително по-малко от предварително зададената група (n=107).

Повишаване на пиковата кислородна консумация се отчита само за интравенозната група. Тъканната сатурация се подобрява с 10% в парентералната - с 5 и с 2% в парентералната и в плацебо групата на третия месец. Феритинът се покачва съответно от 115+/-141

Изводите за клиничната практика:

- Анемията значително влошава симптоматиката и функционалния капацитет при болни със СН
- Най-честата причина за анемия при СН е железният дефицит, но при голяма част от хората е засегната и бъбречната функция, което допълнително нарушава хемопоезата - кардио-ренален анемичен синдром
- Парентералното приложение на

желязо е с по-добри резултати, но е необходимо да се прилага от медицинско лице

- Пероралните железни препарати могат да са алтернатива за лечение в домашни условия, но трябва да се назначават форми с удължено освобождаване, за да се подобри резорбцията и да се ограничат нежеланите реакции

на 218+/-189 mcg/l за осем седмици при таблетния прием и от 167+/-149 mcg/l на 293+/-270 mcg/l за пет седмици при парентерално приложение.

IRONOUT-HF^{*} показва, че пероралният железен полизахарид не подобрява физическия капацитет на пациентите със СН в сравнение с плацебо при 16-седмично лечение⁽⁹⁾.

Тук участниците са 261, разпределени да приемат орално желязо 150 mg два пъти дневно или плацебо. Средната фракция на изтласкване (ФИ) е 25%. Освен за физическия капацитет, липса на повлияване се отчита също за качеството на живот, както и за останалите вторични крайни точки⁽⁹⁾.

Липсата на ползи в IRONOUT-HF изглежда е свързана с ниското поемане на желязо в циркулацията – серумното ниво на феритин на 16-ата седмица не се различава в групата с активно лечение и тази на плацебо. Трансфериновата сатурация се повишава с 3%, което е статистически значимо, но явно клинично несигнификантно.

Много по-категорични са данните от проучването EFFECT^{*}. Участниците са 172 и те получават желязна карбоксималтоза в доза от поне 100 mcg/l или плацебо при рандомизация, на 6-ата и на 12-ата седмица. Средната ФИ на лява камера (ЛК) в групата е 32%. Парентералното лечение с железен препарат значимо подобрява физическия капацитет на шестия месец⁽¹⁰⁾.

При хора, нежелаещи да приемат интравенозно лечение, за да се компенсира железният недоимък, алтернатива остават само перорални лекарствени форми с повишена резорбция.

Sorbifer Durules (Egis) е железен препарат, при който технологията Durules позволява удължено освобождаване на ferrous sulfate от порестата матри-

ца, осигурявайки стабилна плазмена концентрация. При доза 100 mg два пъти дневно, усвояването на желязо е до 30% по-ефективно в сравнение с обикновените железни таблетки.

доц. д-р Яна СИМОВА
д-р Николай МАРИНОВ
проф. д-р Иво ПЕТРОВ
Аджибадем Сити Клиник
Сърдечносъдов център –
Университетска болница, София

Използвани съкращения:

IRON 5 - Short Term Oral Iron Supplementation in Systolic Heart Failure Patients Suffering From Iron Deficiency Anemia
IRONOUT - Oral Iron Repletion Effects On Oxygen Uptake in Heart Failure
EFFECT - Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency

Използвани източници:

1. Groenveld H., Januzzi J., Damman K. et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2008;52:818-827 www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510970802113X?via%3Dihub
2. Tang Y., Katz S. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. Circulation. 2006;113:2454-2461 www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.583666?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr:pub%3Dpubmed
3. von Haehling S., Gremmler U., Krumm M. et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: The PrEP registry. Clin Res Cardiol 2017; 106:436-43 <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-017-016-1073-y>
4. Kip I., Comin-Colet J., Voors A. et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. Am Heart J 2013;165:575-82 www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870313000744?via%3Dihub
5. Go A., Yang J., Ackerson L. et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risk of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: The Anemia in Chronic Heart Failure Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. Circulation. 2006;113:2713-2723 www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.577577?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr:pub%3Dpubmed
6. Opasich C., Cazzola M., Scelsi L. et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anemia in patients with chronic heart failure. Eur Heart J. 2005;26:2232-2237 <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehi388>
7. O'Meara E., Clayton T., McEntegart M. et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. Circulation. 2006;113(7):986-994 www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582577?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr:pub%3Dpubmed
8. Beck-da-Silva L., Piardi D., Soder S. et al. IRONHF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. Int J Cardiol 2013;168:3439-42 [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S01675273\(13\)00848-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S01675273(13)00848-6)
9. Lewis G., Malhotra R., Hernandez A. et al., for the NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial. JAMA 2017;317: 1958-66 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2626574>
10. van Veldhuisen D., Ponikowski P., van der Meer P. et al., for EFFECT-HF Investigators. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. Circulation 2017;136:1374-83 www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr:pub%3Dpubmed