

64. Loun B, Black A, Moore F.D. Digitalis, electrolytes and the surgical patient. *Am J Cardiol* 1960; 6: 309–311.

65. Asplund J, Edbag O, Mogensen L. et al. Four cases of massive digitalis poisoning. *Acta Med Scand* 1971; 189: 293–297.

66. Reza MJ, Kovick RB, Shine KI, Pearce ML. Massive intravenous digoxin overdosage. *N Engl J Med* 1974; 291: 777–778.

## Сердечно-сосудистые последствия почечной анемии и терапия эритропоэтином

Кай-Уве Екард

Отделение нефрологии и интенсивной медицины, Шарите,  
Университет Гумбольдта, Берлин, Германия

## Cardiovascular consequences of renal anaemia and erythropoietin therapy

Kai-Uwe Eckardt

Ключевые слова: анемия, кардиальная ишемия, уремическая кардиомиопатия, эритропоэтин.

### История болезни 1

Больной 37 лет. В возрасте 30 лет впервые была диагностирована хроническая почечная недостаточность

(ХПН). Биопсия почки не производилась. 7 лет спустя развилась терминальная ХПН (ТХПН), и был начат программный гемодиализ (ГД) в режиме 3 раза в неделю. До начала ГД имела место умеренная артериальная гипертензия. После начала диализной терапии она уменьшилась и далее хорошо контролировалась малыми дозами метопролола. Гемоглобин крови (Hb) к началу ГД составлял 7–7,5 г/дл, в связи с чем через 4 мес. после начала диализа была начата терапия рекомбинантным эритропоэтином (Эпо). В результате уровень Hb быстро повысился до 10 г/дл и затем постепенно нормализовался. Доза Эпо составляет в настоящее время 6000 МЕ в неделю. Пациент часто путешествует, получая ГД в других диализных центрах. Во время путешествий Эпо-терапия, как правило, прерывается, ибо, по мнению большинства врачей этих центров, целевой Hb должен быть более низким. Как следствие, уровень Hb у пациента значительно и необычным образом варьирует. Сам пациент отмечает, что при снижении Hb ниже 12 г/дл его трудоспособность и

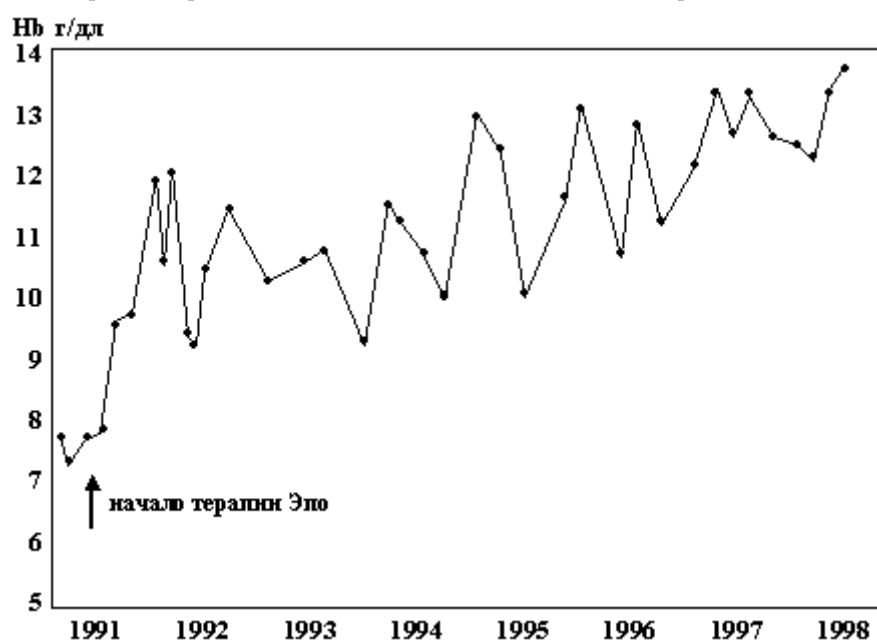


Рис. 1. Динамика уровня гемоглобина у гемодиализного пациента, которому лечение р-Еро было начато через 4 месяца после начала ГД (случай 1). Случай демонстрирует повышение уровня целевого Hb по мере увеличения продолжительности терапии. Необычно резкие колебания уровня Hb в основном связаны с перерывами во введении препарата (см. текст)

\* Публикуется по согласованию с автором и с разрешения Oxford University Press.

\*\* Перевод Н.А. Томилиной, А.С. Бирюковой

Адрес для переписки: Department of Nephrology and Medical Intensive Care, Charite, Campus Virchow Klinikum, Augustenburger Platz, 1 D-13353, Berlin, Germany

физическая активность снижаются, становясь субоптимальными. Тем не менее, он вполне трудоспособен, и будучи кандидатом наук и занимаясь интеллектуальной деятельностью, работает полный рабочий день. Ангинозные приступы и одышка его не беспокоят. По данным эхокардиограммы, выполненной через 7 лет после начала ГД, размеры левого желудочка, толщина перегородки и задней стенки левого желудочка не изменены, дисфункция миокарда отсутствует.

### **История болезни 2**

Больной 72 лет. Доставлен в клинику в связи с нарастающей тошнотой и рвотой. Во время войны он перенес травматическую ампутацию левой ноги. В течение нескольких лет страдает сахарным диабетом и получает внутрь антигипергликемические препараты. Кроме того, в анамнезе – артериальная гипертония, которая плохо контролировалась. Пациент не знал о наличии у себя поражения почек, но при поступлении выявилась далекозашедшая почечная недостаточность, по поводу которой был начат ГД. Вначале наметилась тенденция к восстановлению функции почек, однако 4 месяца спустя была сформирована артериовенозная фистула, и больной был включен в ГД-программу. В связи с неэффективностью гликемического контроля был назначен инсулин. Одновременно больной получал Эпо, на фоне которого Hb крови повысился с 8,5 до 11,5–12,3 г/дл. Тем не менее, после начала ГД состояние больного постепенно ухудшилось – появились и стали частыми боли в грудной клетке и одышка. «Сухой вес» больного в течение 6 мес. ГД-лечения снизился с 60 до 52 кг. В связи с нестабильной стенокардией он был госпитализирован для коронарографии, которая выявила тяжелое поражение трех коронарных артерий, не подлежащее хирургической коррекции как бесперспективное. Еще при первом поступлении пациента в клинику было отмечено также отсутствие артериальной пульсации на правой голени. После катетеризации (в связи с коронарографией) правой бедренной артерии развилась ишемическая гангрена правой стопы, обусловленная, по-видимому, болезнью периферических сосудов и холестериновой эмболией. Произведена ампутация правой голени. За этот период, несмотря на продолжавшуюся терапию Эпо, Hb крови упал ниже 10 г/дл, что потребовало гемотрансфузии. Последние несколько облегчали течение стенокардии, но состояние больного, тем не менее, ухудшалось. Он плохо ел, выполнение процедур ГД становилось все более сложным из-за тяжелой гипотензии. Пациент умер от тяжелой сердечной недостаточности примерно через 10 мес. после начала диализной терапии.

Описанные случаи представляют собой примеры двух противоположных крайних состояний, возможных у диализных больных: с одной стороны, молодой человек с первичным заболеванием почек и минимальной сопутствующей патологией, практически полноценный глава семьи, живущий почти полной профессиональной жизнью, а с другой стороны, пожилой пациент с ХПН, обусловленной длительным сахарным диабетом и артериальной гипертонией, инвалидизация которого связана с дополнительными осложнениями, включая поражение коронарных и периферических артерий, умерший менее чем через 1 год после начала

диализа. Однако при всех очевидных различиях анамнеза и сопутствующей патологии общим для обоих случаев является тот факт, что фатальная уремия и у первого, и у второго пациентов была устранена. В то же время, во втором случае смерть наступила вследствие кардиоваскулярной патологии, которая и для первого больного может быть весьма вероятным (по крайней мере, статистически вероятным) фактором, сокращающим срок его жизни.

Патогенез кардиоваскулярной патологии при ХПН сложный и комплексный. Он включает факторы, присущие общей популяции (например, курение или нарушения со стороны липопротеинов), механизмы, связанные с природой поражения почек (сахарный диабет), а также влияния, специально обусловленные почечной недостаточностью и не зависящие от ее причины (например, сами по себе артериальная гипертония и стойкая длительная уремия). Именно высокая кардиоваскулярная летальность не позволяет считать прогноз при ТХПН более благоприятным, чем при многих злокачественных заболеваниях [1].

Вместе с тем два приведенных примера показывают, что это утверждение, применимое ко всей диализной популяции в целом, далеко не однозначно, когда речь идет о прогнозе в конкретных случаях. И тем не менее, в настоящее время можно считать доказанным повышенный риск сердечно-сосудистой патологии для каждого диализного пациента, независимо от того, проявилась ли уже эта патология клинически. Появление человеческого рекомбинантного Эпо сделало почечную анемию потенциально курабельным осложнением ХПН. Одновременно это вызвало повышенный интерес к проблеме кардиоваскулярных последствий нефрогенной анемии и к возможности их коррекции.

### **Патогенез поражений сердца у больных с ХПН**

Изменения геометрии и сократимости левого желудочка (уремическая кардиомиопатия) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) являются двумя главными проявлениями поражения сердца при ХПН.

#### **Уремическая кардиомиопатия**

Расширение внеклеточного объема, высокий кровоток по артериовенозной фистуле и анемия создают объемную перегрузку сердца, в то время как артериальная гипертония является первичной причиной перегрузки давлением. Адаптация сердца к этим стимулам первоначально носит функциональный характер, но продолжающееся напряжение индуцирует его гипертрофию. При этом в ответ на объемную перегрузку формируется, как правило, эксцентрическая гипертрофия, а в ответ на перегрузку давлением – концентрическая. Кроме того, в механизме изменений архитектуры сердца и потери сократительной функции миокарда могут участвовать также факторы, специфично ассоциированные с ХПН, такие как белково-энергетическая недостаточность, гиперпаратиреоз, повышение производства кальция на фосфор и присутствие плохо идентифицируемых уремических токсинов. На экспериментальных моделях и на материалах аутопсий было показано, что эти факторы и сами по себе, при отсутствии ИБС, приводят

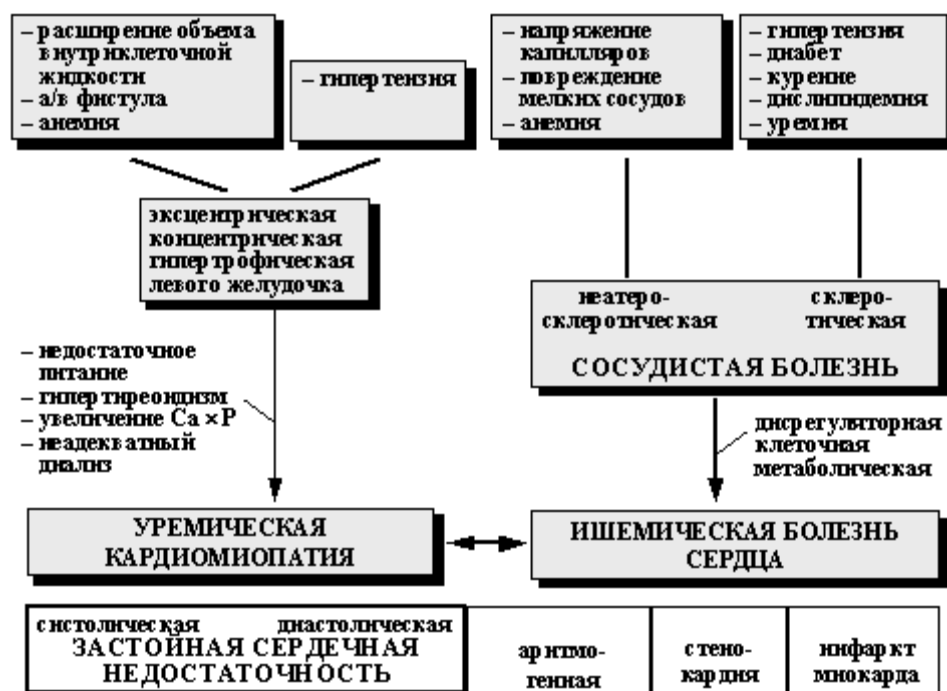


Рис. 2. Упрощенная схема патогенеза и основных факторов вовлечения сердечно-сосудистой системы при ХПН

не только к значимому увеличению веса сердца, но и к значительному интерстициальному фиброзу миокарда.

### Ишемическая болезнь сердца

Изменения структуры и функции миокарда часто сочетаются и усиливаются снижением его перфузии и связанным с этим уменьшением доставки кислорода [4, 5]. Артериальная гипертензия, диабет, курение, дислипидемия и, по-видимому, уремия являются факторами риска развития коронарного атеросклероза. Кроме того, перфузия сердца может быть также нарушена вследствие снижения плотности капилляров в миокарде и болезни мелких сосудов сердца [6]. В таких случаях, особенно у больных с предрасполагающей коронарной болезнью и сниженным коронарным резервом, анемия может еще более уменьшать доставку кислорода к миокарду. Наконец, экспериментально показано, что дополнительно к редукции коронарной перфузии и сниженной доставке кислорода кровью недостаточность оксигенации миокарда может усугубляться также в результате нарушения утилизации кислорода кардиомиоцитами [7].

### Клинические проявления

В связи со сложным характером патогенеза клинические проявления поражений сердца при ХПН весьма вариабельны. Это могут быть ангинозные приступы в виде стабильной стенокардии, инфаркт миокарда, аритмии или застойная сердечная недостаточность. Уже к началу диализа примерно половина пациентов имеет клинические признаки и симптомы кардиоваскулярной патологии [8], и лишь менее чем у 20–30% больных эхокардиограмма бывает нормальной [8, 9]. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является независимым предиктором сердечно-сосудистой патологии, и продолжительность жизни диализных больных, имеющих

ГЛЖ, значительно ниже, чем пациентов с нормальной эхокардиограммой [10, 11]. Отдаленная выживаемость после острого инфаркта миокарда при ХПН хуже, чем в общей популяции [12]. В общем и целом патология сердца является единственным наиболее важным фактором риска у пациентов, получающих длительную диализную терапию, и является причиной почти 50% летальных исходов [13]. И в настоящее время кардиоваскулярная смертность диализных больных, хоть и постепенно снижается в течение нескольких последних лет, все еще остается высокой и достигает 20%, а продолжительность жизни больных находится в пределах 20–40% от таковой в общей популяции при оценке ее в подгруппах, сопоставимых по полу и возрасту [13].

### Роль анемии

Комплексный генез поражений сердца при ХПН требует оценки патогенетической значимости отдельных факторов. Это весьма существенно при решении вопроса об эффективности устранения как изолированного действия каждого из них, так и их сочетанного влияния. Что касается анемии, то про нее известно:

- 1) при отсутствии поражения почек анемия сама по себе может быть причиной значимой патологии сердца;
- 2) при ХПН анемия является независимым фактором риска кардиальных осложнений;
- 3) коррекция анемии с помощью Эпо может повысить доставку кислорода к миокарду и способствовать регрессии патологических изменений геометрии левого желудочка.

### Адаптация сердца и осложнения не-рентальной анемии

Основные механизмы кардиоваскулярной адаптации к анемии выступают наиболее демонстративно в экспериментах на животных. Так, было установлено, что изоволевическое удаление эритроцитов крови, достигавшееся флеботомией, даже если оно и ведет к снижению функции кислородного транспорта (гематокрит менее 10%), не приводит обычно к снижению поглощения кислорода во всем организме [14, 15]. Это обусловлено действием двух адаптивных механизмов: 1) увеличением экстракции кислорода, что доказывается значительным падением насыщения кислородом смешанной венозной крови; 2) заметным увеличением сердечного выброса. Повышение сердечного выброса, стимулированное усиленной симпатической активностью и падением

Таблица 1

**Независимый вклад анемии  
в эхокардиографические и клинические результаты  
у ГД-пациентов (эффект уменьшения среднего  
уровня Hb на 1 г/дл)**

Исход	P
Концентрическая гипертрофия левого желудочка	не коррелирует
Дилатация левого желудочка	1,49 (0,039)
Систолическая дисфункция	1,55 (0,048)
	Относительный риск (P)
Сердечная недостаточность <i>de novo</i> или рецидивирующая <i>de novo</i> <i>recurrent</i>	1,28 (0,003) 1,24 (0,028) 1,31 (0,093)
Ишемическая болезнь сердца <i>de novo</i> или рецидивирующая <i>de novo</i> <i>recurrent</i>	не коррелирует не коррелирует не коррелирует
Смерть	1,25 (0,037)

периферического сосудистого сопротивления, вначале обусловлено учащением сердечных сокращений, но по мере удлинения срока анемии его главным механизмом становится увеличение ударного объема.

Действие этих адаптивных механизмов в клинике было продемонстрировано у больных с тяжелой анемией, вызванной дефицитом  $V_{12}$ , железа или фолиевой кислоты [16, 17]. Коррекция соответствующего дефицита приводила к быстрому (в течение недель) нарастанию гематокрита, что сопровождалось увеличением периферического сосудистого сопротивления и снижением сердечного выброса.

Если анемия не корригируется и гипердинамическое состояние персистирует, может возникать гипертрофия миокарда. Это было показано в эксперименте на модели так называемой нутриционной анемии [18], а также у человека при анемиях разной этиологии, в том числе пернициозной и серповидно-клеточной [16].

### Связь между патологией сердца и степенью анемии при ХПН

Еще до широкого внедрения в клиническую практику рекомбинантного Эпо, в литературе появились сообщения о значимой обратной корреляции между массой левого желудочка, оцененной по эхокардиограмме, и степенью анемии у диализных больных [11, 19]. Позднее было показано, что в преддиализной стадии риск ГЛЖ возрастает по мере снижения концентрации гемоглобина. Кроме того, выяснилось также, что распространенность анемии у больных с эксцентрической гипертрофией миокарда выше, чем при концентрической гипертрофии, или в случаях, когда ГЛЖ отсутствует [20]. Дальнейшие доказательства связи между анемией и поражениями сердца были получены в проспективном Канадском исследовании, которое охватывает материалы наблюдений 430 больных, поступивших в три Канадские клиники в период между 1982 и 1991 гг. и прослеженных в среднем в течение 41 мес. после начала диализа. В этом исследовании выяснилось, что снижение Hb в среднем на 1 г/дл сопровождается значимым повышением риска развития дилатации левого желудочка, сердечной недостаточности (*de novo* или рецидива) и летальности. Важно подчеркнуть, что эта закономерность прослеживалась в группах больных, сопоставимых по возрасту, уровню АД и сывороточного альбумина, а также по наличию сахарного диабета [21] (табл. 1). Исследования, выполненные в Новой Зеландии, также показали, что анемия вместе с артериальной гипертензией и сахарным диабетом является наиболее важным и значимым независимым предиктором ГЛЖ [9]. Большой ретроспективный анализ, выполненный в США по материалам наблюдений почти 22 000 гемодиализных больных, выявил двукратное повышение риска смерти у больных с концентрацией Hb ниже 8 г/дл по сравнению с теми, у кого этот показатель составляет 10–11 г/дл [22]. В этих работах значения уровня Hb определяются тем, что Эпо-терапия стала доступной лишь незадолго до начала или во время периода исследований, и цели этой терапии еще не были стандартизованы. Поэтому трудно исключить вероятность того, что повышение риска в связи с более низким уровнем Hb частично может быть обусловлено непрямыми влия-

ниями, например, менее интенсивной медицинской помощью в целом или резистентностью к Эпо-терапии вследствие воспалительных осложнений. Тем не менее, эти данные содержат важные указания на роль анемии в интеркуррентной заболеваемости и летальности гемодиализных больных, что далее подтвердилось многими наблюдениями над эффектом коррекции анемии.

### Влияние коррекции анемии на кардиоваскулярную функцию

#### Улучшение доставки кислорода к сердцу

Клинический опыт свидетельствует о том, что повышение уровня Hb при ИБС у больных с анемией может уменьшить признаки и симптомы ишемии миокарда (случай 2). Это же относится и к пациентам с ренальной анемией, получающих лечение Эпо [23, 24]. Улучшение доставки кислорода к миокарду после частичной коррекции уремии может иметь и отдаленный эффект, снижая частоту и тяжесть осложнений ИБС, хотя клинически это и не продемонстрировано. Кроме прямого эффекта на оксигенацию миокарда, уменьшение анемии может также влиять на сердечный выброс и, таким образом, на поглощение кислорода, а также на геометрию левого желудочка.

#### Регрессия гипертрофии левого желудочка

В 1971 г., почти за 20 лет до широкого клинического внедрения Эпо, Neff и соавт. продемонстрировали значительное снижение сердечного выброса у уремических пациентов, у которых в результате повторных гемотрансфузий возрастал уровень Hb. Эти данные позволили авторам утверждать, что «... высокий сердечный выброс при уремии обусловлен преимущественно анемией и он может быть снижен и гемотрансфузиями» [25]. Это утверждение было затем подтверждено более чем 30 исследованиями, которые показали также, что при частичной коррекции анемии в результате Эпо-терапии одновременно со снижением сердечного выброса возрастает и периферическое сосудистое сопротивление. Важно, что по данным эхокардиографических исследований, включая одно контролируемое рандом-





**Рис. 3.** Нивелирование положительного эффекта коррекции анемии на гипертрофию левого желудочка и доставку кислорода к миокарду при неконтролируемой гипертензии

мизированное исследование [26] (табл. 2), регрессия состояния высокого сердечного выброса сопровождается примерно 20% снижением объема левого желудочка [24, 26–39] и, хотя и менее закономерно, небольшим уменьшением толщины сердечной стенки [26, 28, 33, 36–39]. Эти результаты согласуются с данными других исследований, полученных у других категорий больных и свидетельствующих о том, что гипертрофия левого желудочка может регрессировать, например, после хирургической коррекции порока клапанов сердца [40] или при эффективном лечении артериальной гипертензии [41]. Хотя эхокардиографические исследования больных, леченных Эпо, включают лишь менее 20–25 наблюдений, наклон линии регрессии индекса массы левого желудочка в течение 12–78 недель наблюдения после коррекции анемии, полученный разными авторами, поразительно одинаков [42]. Большинство авторов отмечают также неполную регрессию гипертрофии левого желудочка. Это неудивительно, если принять во внимание длительное ее формирование у многих больных, характерный для нее интерстициальный фиброз, постоянное присутствие других факторов, участвующих в патогенезе гипертрофии левого желудочка и, возможно, неполную коррекцию анемии.

Недавно регрессия анемии в условиях терапии Эпо была продемонстрирована у преддиализных больных [43], и в будущем важно проследить, возможно ли снижение частоты осложнений ХПН и до какой степени – при раннем применении Эпо-терапии и предупреждении выраженной анемии.

под влиянием гемотрансфузий. Эти данные позволили авторам сделать вывод о том, что «анемия ХПН может фактически защищать больных от разрушительных эффектов гипертензии» [25]. Ряд соображений позволяют считать, что такая интерпретация справедлива для большинства пациентов, у которых Эпо вызывает повышение АД, и что последнее обусловлено скорее ослаблением гипоксической вазодилатации, нежели прямым эффектом Эпо. Во-первых, в исследованиях

### Артериальная гипертензия

Кардиоваскулярный эффект Эпо-терапии у уремических больных осложняется тем обстоятельством, что примерно у одной трети из них лечение вызывает или усугубляет артериальную гипертензию [44, 45]. Однако в контролируемых исследованиях эффективности Эпо повышение АД было отмечено также у некоторых больных в плацебо-группе, поэтому частота гипертензивного эффекта, обусловленного непосредственно действием Эпо, может быть несколько ниже [44, 45]. Патогенез гипертензивного действия Эпо рассматривался во многих исследованиях и обзорах. Интересно, что Neff и соавт. наблюдали повышение АД и

*Таблица 2*  
**Эхокардиографические и гемодинамические параметры пациентов, леченых Эпо в течение 12 месяцев (средний гематокрит 33%) по сравнению с контрольной группой (средний Hct 25%) – рандомизированное контролируемое исследование**

	Контр. группа (n=19)	Эпо (n=19)	P
Сердечный индекс (л/мин/м <sup>2</sup> )	4,2 ± 1,1	3,2 ± 0,8	0,002
Общее периферическое сопротивление (TPR)	1330 ± 390	1769 ± 471	0,004
Систолическое давление	152,1 ± 18,1	151,6 ± 25,6	-
Диастолическое давление	93,9 ± 10,5	92,9 ± 12,4	-
Число сердечных сокращений (уд./мин)	78,5 ± 10,8	77,6 ± 11,8	-
Конечный диастолический диаметр левого желудочка (LVEDd)	52,9 ± 4,1	47,9 ± 4,9	0,002
Конечный систолический диаметр левого желудочка (LVEDs)	32,6 ± 3,8	31,1 ± 5,4	-
Толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (LVPWTd)	9,73 ± 0,7	9,05 ± 0,06	0,004
Толщина задней стенки левого желудочка в систолу (LVPWTs)	16,2 ± 1,5	15,4 ± 1,1	-
Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (LVSd)	13,4 ± 1,7	12,4 ± 0,9	0,03
Толщина межжелудочковой перегородки в систолу (LVSs)	17,8 ± 1,8	16,9 ± 1,4	-
Объем в конце диастолы (EDV)	135,8 ± 23,7	108,7 ± 26,9	0,002
Объем в конце систолы (ESV)	43,8 ± 11,8	39,9 ± 17,5	-
Индекс массы левого желудочка (LVMID) по Devereux	171,8 ± 28,1	133,8 ± 23,8	0,001

*in vivo* прямой гипертензивный эффект Эпо показать не удалось. Во-вторых, гипертензивное действие препарата наблюдается только при заболеваниях почек и не отмечено у других категорий больных, получавших даже намного более высокие дозы. В-третьих, сосудистое сопротивление у уремиков возрастает не только при коррекции анемии, но и при кислородных ингаляциях. В частности, влияние на сосудистый тонус только повышения рО<sub>2</sub> (без лечения анемии) также оказывается наиболее значительным в случаях, когда Эпо-терапия сопровождается гипертензивным эффектом [48]. Наконец, хотя некоторые исследователи и сообщили о заслуживающем внимания прямом эффекте Эпо на клетки сосудистой стенки, тем не менее дозы, вызывающие такой эффект, обычно в несколько раз выше, чем применяемые при лечении анемии [49–55].

Важно, чтобы гипертензия, независимо от ее причины, устранялась антигипертензивными препаратами и/или снижением сухого веса. В противном случае вызываемое ею увеличение постнагрузки сердца может нивелировать положительный эффект коррекции анемии на гипертрофию левого желудочка. Весьма вероятно, что для достижения максимального благоприятного эффекта Эпо-терапии на кардиальные осложнения и выживаемость необходим жесткий контроль гипертензии независимо от того, имеет она отношение к Эпо или нет.

### **«Оптимальный» гемоглобин**

Благоприятный эффект Эпо-терапии, включая действие на сердечно-сосудистую систему, был продемонстрирован главным образом у пациентов, у которых уровень Hb возрос с 7 до 10–11 г/дл. Этот успех дал основание надеяться, что еще более значительное повышение Hb (до нормального уровня) позволит и далее улучшить результаты лечения [56]. Уже со времени первых испытаний рекомбинантного Эпо стало ясно, что нормализация Hb в принципе возможна [57]. У большинства больных ни один из патогенетических факторов анемии, за исключением относительного дефицита Эпо, не играет такой значимой роли и не бывает выражен столь значительно, чтобы быть непреодолимым для Эпо-терапии [58]. Отражением все возрастающего опыта, демонстрирующего успехи и малый риск последней, является постепенное повышение уровня рекомендуемого целевого Hb [56]. Примером такой эволюции представлений является динамика Hb в первом из приведенных случаев. Однако нормализация Hb в процессе лечения Эпо еще не стала обычной практикой. Ряд исследований показывает, что с возрастающей коррекцией анемии соотношение между улучшением физиологических функций и концентрацией Hb сглаживается [59], однако для точного определения природы этого соотношения применительно к органам, системам и функциям необходимы дальнейшие исследования.

К примеру, способность выполнять физические нагрузки при ХПН выше у больных с нормальным Hb в сравнении с пациентами, у которых анемия устранена лишь частично, но по сравнению с контролем она все равно остается сниженной, так как ограничена мышечными нарушениями, включая расстройства клеточного

метаболизма и функции мембран [60–62].

Если говорить о влиянии нормализации Hb на частоту кардиоваскулярных осложнений, то в первом многоцентровом исследовании по этому поводу такой эффект подтвердить не удалось [63]. Это исследование, опубликованное недавно, почти через 2 года после того, как его результаты были доложены на конгрессе Американского общества нефрологов, является, по-видимому, самым значительным из когда-либо выполнявшихся испытанием рекомбинантного Эпо. Приблизительно 1200 гемодиализных пациентов в 51 центре США были рандомизированы и получали Эпо таким образом, что их гематокрит либо поддерживался на уровне 30%, либо повышался до 42%. В исследование включались только больные, имевшие клинические признаки застойной сердечной недостаточности (за исключением IV ст. по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов, NYHA) или ИБС. Соответственно, среди прослеженных больных было много страдавших сахарным диабетом и имевших другие осложнения, так что во многих случаях они могли быть похожими на описанного выше второго больного. Результаты оценивались по продолжительности временного периода до смерти больного или до первого нефатального инфаркта миокарда. К сожалению, исследование пришлось прекратить, так как число смертей и нефатальных инфарктов миокарда в группе, в которой предполагалось повысить гематокрит до нормы (согласно методике рандомизации), оказалось выше, чем в группе сравнения. Различие не было статистически значимым, но стало понятным, что дальнейшее исследование уже не выявит преимуществ попыток полной коррекции анемии. Интерпретация этих данных сложна, так как значительное количество больных умерло либо от причин, не связанных с сердечно-сосудистыми осложнениями, либо уже после преждевременного прекращения испытаний. Как следствие, в целом риск смерти не коррелировал с гематокритом. В то же время, во время испытаний летальность в обеих группах обратно коррелировала со средним уровнем гематокрита. Результаты испытаний обусловлены повышенной летальностью, главным образом, тех больных, у кого предполагалось достичь высокого гематокрита, но по каким-то причинам это не удалось (он либо не достигался, либо не удерживался на высоком уровне). Независимо от того, что вопрос остается открытым, трудно согласиться с тем, что данные, полученные у больных с очевидным тяжелым поражением сердца, могут быть интерпретированы как общий вывод, относящийся ко всем больным [64]. Дальнейшие исследования риска и значения полной коррекции анемии для состояния сердца выполняются в Канаде и в Скандинавии, и их результаты могут пролить новый свет. Однако по понятным причинам будет очень трудно доказать или опровергнуть положительный эффект коррекции анемии на частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных с менее тяжелой сердечной патологией, подобным описанному нами первому пациенту, хотя бы потому, что до возникновения этих осложнений проходит гораздо более продолжительный период времени. В обозримом будущем, определяя «оптимальный» целевой Hb, мы все еще должны полагаться на косвенные доказательства и индивидуальные клинические наблюдения.

## Заключение и выводы

Сердечно-сосудистая патология является ведущей причиной смертности больных с ХПН. Поэтому улучшения результатов лечения этих больных требует пристального внимания к факторам риска этой патологии. Доступность человеческого рекомбинантного эритропоэтина сфокусировало интерес на роли хронической анемии в патогенезе кардиоваскулярных нарушений. Доказано, что анемия может способствовать объемной перегрузке сердца и вместе с гипергидратацией, артериовенозной фистулой и перегрузкой давлением в связи с артериальной гипертонией играть роль в развитии гипертрофии миокарда. Как и в общей популяции, при заболеваниях почек гипертрофия левого желудочка является неблагоприятным фактором риска. Кроме того, при ИБС анемия может усугублять плохое кислородное питание миокарда. Этот двойной эффект анемии, по-видимому, объясняет тот факт, что, согласно эпидемиологическим исследованиям, снижение гемоглобина на 1 г/дл является независимым статистически значимым фактором риска кардиальных осложнений и летальности. Клинические наблюдения показали, что частичная коррекция анемии рекомбинантным Эпо может улучшить снабжение кислородом миокарда и способствовать частичной регрессии геометрии левого желудочка. Вместе с тем, хотя такая коррекция закономерно снижает объем левого желудочка, ее влияние на толщину стенки менее значимо. Более того, в недавних исследованиях, проведенных у больных с далеко зашедшей патологией сердца, дальнейшего положительного эффекта полной коррекции анемии выявить не удалось. Поэтому представляется весьма вероятным, что для обеспечения максимально благоприятного эффекта на сердечно-сосудистую систему необходимо раннее назначение Эпо, предупреждающее тяжелую анемию.

В заключение выражаю мою признательность докторам Н. Hampl и С. Fischer за предоставленные данные о двух наблюдаемых ими пациентах и доктору L. McMahon за критическое прочтение рукописи.

## Литература

1. *Pastan S, Bailey J.* Dialysis therapy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1428–1437.
2. *Mall G, Rambausek M, Neumeister A* et al. Myocardial interstitial fibrosis in experimental uremia—implications for cardiac compliance. *Kidney Int* 1988; 33: 804–811.
3. *Mall G, Huther W, Schneider J* et al. Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uremic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 39–44.
4. *Ikrum H, Lynn KL, Bailey RR* et al. Cardiovascular changes in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1983; 24: 371–376.
5. *Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA.* Dialysis-associated ischemic heart disease: Insights from coronary angiography. *Kidney Int* 1984; 25: 653–659.
6. *Anann K, Wiest G, Zimmer G* et al. Reduced capillary density in the myocardium of uremic rats—a stereological study. *Kidney Int* 1992; 42: 1079–1085.
7. *Raine AE, Seymour A-ML, Roberts AFC* et al. Impairment of cardiac function and energetics in experimental renal failure. *J Clin Invest* 1993; 92: 2934–2940.
8. *Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD* et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186–192.
9. *Greaves SC, Gamble GD, Collins JF* et al. Determinants of left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction in chronic renal failure. *Am J Kid Dis* 1994; 24: 768–776.
10. *Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD* et al. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1277–1285.
11. *Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS* et al. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1988; 36: 286–290.
12. *Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ.* Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1998; 339: 799–805.
13. *Renal Data System.* USRDS 1997 annual data report Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 1997; D1–D51.
14. *Neill WA, Oxendine JM, Moore SC.* Acute and chronic cardiovascular adjustments to induced anemia in dogs. *Am J Physiol* 1969; 217: 710–714.
15. *Schwartz S, Frantz RA, Shoemaker WC.* Sequential hemodynamic and oxygen transport responses in hypovolemia, anemia, and hypoxia. *Am J Physiol* 1981; 241: H864–H871.
16. *Roy SB, Bhatia ML, Mathur VS* et al. Hemodynamic effects of chronic severe anemia. *Circulation* 1963; 28: 346–356.
17. *Duke M, Abelmann WH.* The hemodynamic response to chronic anemia. *Circulation* 1969; 39: 503–515.
18. *Olivetti G, Quaini F, Lagrasta C* et al. Myocyte cellular hypertrophy and hyperplasia contribute to ventricular wall remodeling in anemia-induced cardiac hypertrophy in rats. *Am J Pathol* 1992; 141: 227–239.
19. *London GM, Fabiani F, Marchais SJ* et al. Uremic cardiomyopathy: an inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney Int* 1987; 31: 973–980.
20. *Levin A, Singer J, Thompson CR* et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kid Dis* 1996; 27: 347–354.
21. *Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD* et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kid Dis* 1996; 28: 53–61.
22. *Madore F, Lowrie EG, Brugnara C* et al. Anemia in hemodialysis patients: variables affecting this outcome predictor. *JASN* 1997; 8: 1921–1929.
23. *Wizemann V, Kaufmann J, Kramer W.* Effect of erythropoietin on ischemia tolerance in anemic hemodialysis patients with confirmed coronary artery disease. *Nephron* 1992; 62: 161–165.
24. *Macdougall LC, Lewis NP, Saunders MJ* et al. Long-term cardiorespiratory effects of amelioration of renal anemia by erythropoietin. *Lancet* 1990; 335: 489–493.
25. *Neff MS, Kwan EK, Persoff M* et al. Hemodynamics of uremic anemia. *Circulation* 1971; 43: 876–883.
26. *Sikole A, Polenakovic M, Spirovska V* et al. Analysis of heart morphology and function following erythropoietin treatment of anemic dialysis patients. *Artif Organs* 1993; 17: 977–984.
27. *Low-Friedrich I, Grtltzmacher P, Marz W* et al. Therapy with recombinant human erythropoietin reduces cardiac size and improves heart function in chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1991; 11: 54–60.
28. *Cannella G, LaCanna G, Sandrini M* et al. Renormalization of high cardiac output and of left ventricular size following long-term recombinant human erythropoietin treatment of anemic dialyzed uremic patients. *Clin Nephrol* 1990; 34: 272–282.
29. *London GM, Zins B, Pannier B* et al. Vascular changes in hemodialysis patients in response to recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 36: 878–882.
30. *Low I, Grtltzmacher P, Bergmann M* et al. Echocardiographic findings in patients on maintenance hemodialysis substituted with recombinant human erythropoietin. *Clin Nephrol* 1988; 31: 26–30.
31. *Martinez-Vea A, Bardajji A, Garcia C* et al. Long-term myocardial effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin in aged patients on hemodialysis. *Am J Kid Dis* 1992; 19: 353–357.
32. *Fellner SK, Lang RM, Neumann A* et al. Cardiovascular consequences of correction of the anemia of renal failure with erythropoietin. *Kidney Int* 1993; 44: 1309–1315.
33. *Wizemann V, Schafer R, Kramer W.* Follow-up of cardiac changes induced by anemia compensation in normotensive hemodialysis patients with left-ventricular hypertrophy. *Nephron* 1993; 64: 202–206.
34. *Silberberg J, Racine M, Barre P* et al. Regression of left ventricular hypertrophy in dialysis patients following correction of anemia with recombinant human erythropoietin. *Can J Cardiol* 1990; 6: 1–4.
35. *Pernandez A, Vega N, Jimenez F* et al. Effect of recombinant human erythropoietin treatment on hemodynamic parameters in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1992; 12: 207–211.



36. Pascual J, Teruel JJ, Marcen R et al. Hemodynamic and cardiac effects of erythropoietin in patients on regular dialysis. *Int J Artif Organs* 1992; 15: 349–353.
37. Zebmder C, Zuber M, Sulzer M et al. Influence of long-term amelioration of anemia and blood pressure control on left ventricular hypertrophy in hemodialyzed patients. *Nephron* 1992; 61: 21–25.
38. Goldberg N, Lundin P, Delano B et al. Changes in left ventricular size, wall thickness, and function in anemic patients treated with recombinant human erythropoietin. *Am Heart J* 1992; 124: 424–427.
39. Pascual J, Teruel JJ, Moya JL et al. Regression of left ventricular hypertrophy after partial correction of anemia with erythropoietin in patients on hemodialysis: a prospective study. *Clin Nephrol* 1991; 35: 280–287.
40. Monrad ES, Hess OM, Murakami T et al. Time course of regression of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement. *Circulation* 1988; 77: 1345–1355.
41. Cammella G, Paoletti E, Delfino R et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive dialyzed uremic patients on long-term antihypertensive therapy. *Kidney Int* 1993; 44: 881–886.
42. Radermacher J, Koch KM. Treatment of renal anemia by erythropoietin substitution—The effects on the cardiovascular system. *Clin Nephrol* 1995; 44: S56–S60.
43. Potoles J, Torralba A, Martin P et al. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kid Dis* 1997; 29: 541–548.
44. Mann JFE. Hypertension and cardiovascular effects—long term safety and potential long-term benefits of r-HuEPO. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 80–84.
45. Raine AEG, Roger SD. Effects of erythropoietin on blood pressure. *Am J Kid Dis* 1991; 18: 76–83.
46. Radermacher J, Koch KM. Erythropoietin and Hypertension. In: Bauer C., Koch K.M., Scigalla P, Wiecek L eds. *Erythropoietin—Molecular Physiology and Clinical Application*. Marcel, Dekker, New York, Basel, Hong Kong: 1993; 129–150.
47. Touam M, Olivia JP, Zingraff J et al. Does intravenous erythropoietin lead to an immediate, transient increase in arterial blood pressure in dialysis patients? *Nephron* 1994; 67: 240–241.
48. Roger SD, Grasty MS, Baker LRI et al. Effects of oxygen breathing and erythropoietin on hypoxic vasodilatation in uremic anemia. *Kidney Int* 1992; 42: 975–980.
49. Heidenreich S, Rahn K-H, Zidek W. Direct vasopressor effect of recombinant human erythropoietin on renal resistance vessels. *Kidney Int* 1991; 39: 259–265.
50. Tsukada H, Ishimitsu T, Ogawa Y et al. Direct vasopressor effects of erythropoietin in genetically hypertensive rats. *Life Sci* 1993; 52: 1425–1434.
51. Carlini RG, Dusso AS, Obialo CI et al. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) increases endothelin-1 release by endothelial cells. *Kidney Int* 1993; 43: 1010–1014.
52. Neusser M, Tepel M, Zidek W. Erythropoietin increases cytosolic free calcium concentration in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 1233–1236.
53. Katch K, Mizuno K, Hashimoto S et al. Direct evidence for erythropoietin-induced release of endothelin from peripheral vascular tissue. *Life Sci* 1994; 54: PL253–PL259.
54. Gogusev J, Zhu D-L, Heremert T et al. Effect of erythropoietin on DNA synthesis, proto-oncogene expression and phospholipase C activity in rat vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 199: 977–983.
55. Haller H, Christel C, Dammenberg L et al. Signal transduction of erythropoietin in endothelial cells. *Kidney Int* 1996; 50: 481–488.
56. Nissenson AR, Besarab A, Bolton WK et al. Target haematocrit during erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1813–1816.
57. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR et al. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1987; 316: 73–78.
58. Eckardt K-U. Erythropoietin: oxygen-dependent control of erythropoiesis and its failure in renal disease. *Nephron* 1994; 67: 7–23.
59. Canadian erythropoietin study group. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving hemodialysis. *Br Med J* 1990; 300: 573–578.
60. Marrades RM, Roca J, Campistol JM et al. Effects of erythropoietin on muscle O<sub>2</sub> transport during exercise in patients with chronic renal failure. *J Clin Invest* 1996; 97: 2092–2100.
61. Moore GE, Bertocci LA, Painter PL. <sup>31</sup>P-magnetic resonance spectroscopy assessment of subnormal oxidative metabolism in skeletal muscle of renal failure patients. *J Clin Invest* 1993; 91: 420–424.
62. McMahon LP, McKenna MJ, Sangkabutra T et al. Physical performance and associated electrolyte changes after haemoglobin normalization: a comparative study in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; in press.
63. Besarab A, Bolton K, Browne JK et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339: 584–590.
64. Macdougall IC, Ritz E. The normal haematocrit trial in dialysis patients with cardiac disease: are we any the less confused about target haemoglobin? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 3030–3033.