

Znaczenie kliniczne i prognostyczne niedokrwistości u chorych z niewydolnością serca

Clinical significance and prognostic value of anemia in heart failure patients

Agnieszka Grzesło, Ewa Anita Jankowska, Tomasz Witkowski, Jolanta Petruk-Kowalczyk, Waldemar Banasiak, Piotr Ponikowski

Ośrodek Chorób Serca, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

Kardiologia Pol 2007; 65: 184-191

Wstęp

Niedokrwistość towarzyszy wielu chorobom przewlekłym, zwłaszcza w stadiach zaawansowanych [1–4]. Współistnieje także z niewydolnością serca (HF), aczkolwiek jej patogeneza w przebiegu tego zespołu nie jest do końca poznana [5]. Problem wydaje się ważny, istnieją bowiem dane wskazujące na znaczenie kliniczne oraz rokownicze anemii w HF [5–10]. Aktualne wytyczne postępowania u pacjentów z HF nie precyzują zaleceń dotyczących rozpoznawania i leczenia towarzyszącej HF anemii. Tymczasem istnieją przesłanki wskazujące, że niedokrwistość może się stać jednym z potencjalnych celów terapeutycznych w tej grupie chorych [5, 6, 11].

Częstość występowania niedokrwistości u chorych z HF

W piśmiennictwie nie ma jednolitych kryteriów rozpoznawania niedokrwistości w ogóle, także w HF. Według Światowej Organizacji Zdrowia anemię rozpoznaje się, jeśli poziom hemoglobiny wynosi <13 g/dL u mężczyzn oraz <12 g/dL u kobiet [12]. Inną definicję niedokrwistości proponują nefrologi (wg Narodowej Fundacji Nefrologicznej), przyjmując za graniczny poziom hemoglobiny 12,5 g/dL u mężczyzn i kobiet po menopauzie [13].

Brak ujednoczonych kryteriów diagnostycznych oraz zróżnicowanie badanych populacji chorych z HF powoduje, że publikowane prace podają znacznie róż-

niące się dane dotyczące częstości występowania niedokrwistości wśród chorych z HF (Tabela I). W niewyselekcjonowanych populacjach chorych z HF częstość anemii waha się od 4 do 17% [8, 10, 14, 15], natomiast wśród pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby niedokrwistość stwierdza się znacznie częściej (19–61%) [6, 16–18].

Charakterystyka anemii u chorych z HF

Uznaje się, że anemia w HF stanowi rodzaj tzw. „niedokrwistości chorób przewlekłych” (ang. *anaemia of chronic disease*, ACD). Jest to postać niedokrwistości towarzysząca chorobom infekcyjnym, zapalnym, nowotworowym, w przebiegu których dochodzi do przewlekłej aktywacji układu immunologicznego [19]. Anemia w przebiegu chorób przewlekłych ma umiarkowane nasilenie, jest normochromiczna, normocytowa, charakteryzuje się zaburzeniami w zakresie reutilizacji żelaza oraz nieadekwatną w stosunku do stopnia niedokrwistości erytropoezą. W badaniach dodatkowych stwierdza się najczęściej: hipoferremię, hipotransferynemię, podwyższony lub prawidłowy poziom ferrytyny w surowicy [20, 21].

W badaniu Ezekowitza i wsp. w grupie >12 tys. chorych z HF anemię rozpoznano u 17% badanych, z czego w 58% przypadków anemia spełniała kryteria niedokrwistości chorób przewlekłych, u 21% chorych była spowodowana niedoborem żelaza, u 8% osób była wtórna do innych niedoborów [19]. W analizie Opasicha i wsp., którzy prze-

Adres do korespondencji:

Agnieszka Grzesło, Ośrodek Chorób Serca, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny, ul. Weigla 5, 50-981 Wrocław, tel./faks: +48 71 766 02 50, e-mail: a.grzeslo@onet.eu

Praca wpłynęła: 31.08.2006. Zaakceptowana do druku: 13.09.2006.

Tabela I. Częstość występowania niedokrwistości u chorych z HF

Badanie	Liczba pacjentów	Charakterystyka badanej populacji	Definicja niedokrwistości	Częstość występowania niedokrwistości [%]
Al-Ahmad A, et al. [8] (SOLVD)	6563	EF <35%	1) Ht <35%; 2) Ht <39%	1) 4; 2) 22
Maggioni AP, et al. [9] (ValHeFT)	5010	klasa NYHA II–IV, EF <40%	Hb <11 g/dL (K); Hb <12 g/dL (M)	10
Szachniewicz J, et al. [14]	176	klasa NYHA I–IV	Hb ≤12 g/dL	10
Cromie N, et al. [34]	269	klasa NYHA IV	Hb ≤11 g/dL	14
Tanner H, et al. [15]	193	klasa NYHA I–IV	Hb <12 g/dL	15
Anker SD, et al. [10] (ELITE II)	3044	klasa NYHA II–IV, EF <40%	Hb <12,5 g/dL	17
Anker SD, et al. [16] (COPERNICUS)	2286	klasa NYHA IV, EF <25%	Hb <12,5 g/dL	19
Mozaffarian D et al. [74] (PRAISE)	1130	klasa NYHA III–IV, EF <30%	Ht <37,6%	20
Horwich TB, et al. [6]	1061	klasa NYHA III–IV, EF <40%	Hb <12,3 g/dL	25
McClellan WM, et al. [24]	665	HF wg ICD-9	Ht <36%	47
Kosiborod M, et al. [35]	2281	klasa NYHA I–IV, wiek ≥65 lat	Ht ≤37%	48
Felker GM, et al. [17] (OPTIME-CHF)	949	zdekompensowana HF	Hb <12 g/dL (K); Hb <13 g/dL (M)	49
Silverberg DS, et al. [23]	142	klasa NYHA III–IV	Hb <12 g/dL	56
Androne AS, et al. [18]	196	zakwalifikowani do przeszczepu serca	Ht <38% (K); Ht <41% (M)	61

HF – niewydolność serca, EF – frakcja wyrzutowa lewej komory, Hb – poziom hemoglobiny, Ht – hematokryt, M – mężczyźni, K – kobiety

badali 148 chorych z HF i anemią, anemię mikrocytarną (MCV <80 fL) stwierdzono u 21% badanych, anemię makrocytarną (MCV >100 fL) związaną z niedoborem kwasu foliowego – u 5%, zaś normocytarną – u większości chorych z HF (71%). W 57% przypadków postawiono rozpoznanie ACD, a w tej podgrupie u 92% chorych stwierdzono upośledzoną produkcję endogennej erytropoetyny [22].

Parametry kliniczne zwiększające ryzyko niedokrwistości u chorych z HF

W populacji chorych z HF niedokrwistość częściej występuje u kobiet [6, 14, 19] oraz u osób w starszym wieku [14, 23–25] z niskim BMI [6, 15, 26, 27].

Istnieje ścisły związek pomiędzy częstością występowania niedokrwistości a zaawansowaniem HF ocenianym za pomocą klasy NYHA [6, 9, 10, 14, 25, 28] oraz stężeniem BNP (ang. *B-type natriuretic peptide*) w osoczu [29, 30]. Ponadto chorzy z niedokrwistością mają gorszą tolerancję wysiłku ocenianą obiektywnie za pomocą szczytowego zużycia tlenu [6, 31–33]. Kalra i wsp. wykazali, że w grupie chorych z HF z towarzyszącą niedokrwistością poziom hemoglobiny koreluje ze szczytowym zużyciem tlenu, wskazując, że zwłaszcza w tej grupie poziom hemoglobiny jest ważną determinantą wydolności fizycznej [31]. W grupie chorych z HF anemia często współistnieje z niewydolnością nerek [6, 19, 34], cukrzycą [8, 14, 17, 35] oraz nadciśnieniem tętniczym [19].

Etiologia i patofizjologia niedokrwistości w przebiegu HF

Związek przyczynowy pomiędzy HF a rozwojem niedokrwistości, choć postulowany, nie został jednoznacznie potwierdzony. Istnieje wiele potencjalnych mechanizmów, które, współdziałając, sprzyjają powstaniu anemii u chorych z HF [11].

Anemia w HF a uogólniony proces zapalny

W przebiegu HF dochodzi do aktywacji układu immunologicznego i rozwoju ogólnoustrojowego przewlekłego procesu zapalnego, charakteryzującego się m.in. podwyższonym poziomem krążących mediatorów zapalenia. W grupie chorych z HF istnieją ujemne korelacje pomiędzy poziomem hemoglobiny a krążącymi cytokinami prozapalnymi (czynnikiem martwicy nowotworów – ang. *tumor necrosis factor*, TNF), rozpuszczalnymi receptorami dla TNF (ang. *soluble TNF receptors*, sTNF-R) oraz wskaźnikiem procesów zapalnych (ang. *high-sensitivity C-reactive protein*, hsCRP) [36–38].

W przebiegu chorób przewlekłych cytokiny pozapalne (interleukina 6, TNF, interferon γ) prowadzą do rozwoju anemii poprzez:

- 1) zmniejszenie wytwarzania erytrocytów (zaburzona erythropoeza) oraz
- 2) zwiększenie rozpadu erytrocytów (skrócenie czasu ich przeżycia) [39].

Przypisuje się im m.in. następujące działania:

- a) zmniejszenie odpowiedzi szpiku kostnego (oporność) na erytropoetynę [39];
- b) upośledzenie proliferacji i różnicowania komórek progenitorowych w szpiku [4, 39];
- c) zaburzenia w zakresie gospodarki żelazowej [39] (m.in. stymulowana interleukiną 6 wątrobowa synteza hepcydyny [40], peptydu regulującego homeostazę żelaza poprzez zmniejszone wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego oraz zahamowanie jego uwalniania z komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego [41], co w konsekwencji prowadzi do czynnościowego niedoboru żelaza w organizmie).

Dokładne znaczenie procesów immunologicznych w patogenezie anemii w przebiegu HF jest nieznane.

Anemia w HF a niewydolna erytropoeza szpikowa

Erytropoetyna (EPO) jest glikoproteinowym hormonem produkowanym głównie w nerkach. Pobudza wzrost i różnicowanie komórek prekursorowych erytropoezy w szpiku kostnym [42, 43], a najważniejszym czynnikiem pobudzającym produkcję EPO jest tkankowa hipoksja [44, 45].

Wśród chorych z HF poziom krążącej EPO jest podwyższony, koreluje ze stopniem zaawansowania HF, jest także czynnikiem złego rokowania [46–49].

Głównymi czynnikami nasilającymi syntezę EPO u chorych z HF są hipoperfuzja nerek i towarzysząca jej hipoksja. U tych chorych wykazano istnienie związków pomiędzy podwyższonym poziomem krążącej EPO a obniżonym przepływem nerkowym, obniżoną frakcją filtracji kłębuszkowej oraz podwyższoną aktywnością reninową osocza [38, 50, 51].

Wzrost stężenia EPO jest jednak nieproporcjonalnie mały w stosunku do stopnia występującej niedokrwistości, tzn. uważa się, że przy analogicznym niedoborze hemoglobiny wydolny aparat przykłębuszkowy produkowałby więcej EPO. Można więc mówić o względnym niedoborze EPO [47, 51]. Niezależnie od względnego niedoboru EPO, sugeruje się, że komórki efektorowe są przynajmniej częściowo odporne na EPO, co jest w dużej mierze wynikiem niekorzystnego oddziaływania mediatorów zapalnych, tak jak ma to miejsce w przebiegu chorób przewlekłych [4, 52].

Czynnikami odpowiedzialnymi za dodatkowe upośledzenie erytropoezy w przebiegu HF mogą być również zmniejszona perfuzja szpiku kostnego oraz niedobory pokarmowe (niedożywienie, zaburzenia wchłaniania żelaza, witaminy B₁₂, kwasu foliowego), wtórne m.in. do hipoperfuzji przewodu pokarmowego [11].

Anemia w HF a zaburzona równowaga kataboliczno-anaboliczna

Istnieją dane wskazujące, iż niedokrwistość stwierdzana w przebiegu HF może być wtórna do zaburzonej równowagi pomiędzy procesami anabolicznymi a katabolicznymi z przewagą tych ostatnich. Okonko i wsp. odnotowali związek pomiędzy obniżonym poziomem hemoglobiny a podwyższonym stosunkiem krążących kortyzolu i dehydroepiandrosteronu [53]. W naszych badaniach wykazaliśmy, że stężenie testosteronu całkowitego w surowicy jest niezależną determinantą poziomu hemoglobiny u mężczyzn z HF, a wśród chorych w klasie NYHA III–IV stężenie androgeny gonadalnego wyczerpuje aż 30% wariacji poziomu hemoglobiny. Anemia występuje 3-krotnie częściej wśród chorych z niedoborem krążącego testosteronu całkowitego (<3 ng/mL) niż w grupie z prawidłowym poziomem tego hormonu (24% vs 7%, p <0,05). Wśród mężczyzn z HF i z anemią częstość występowania gonadalnej andropenii sięga 54%, podczas gdy w grupie chorych bez towarzyszącej niedokrwistości – tylko 21% (p <0,05) [54].

Anemia w HF a stosowane leczenie

Paradoksalnie leki, których stosowanie stanowi podstawę leczenia HF, tj. inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) [55–58], antagoniści receptora angiotensyny [59] oraz karwedilol [60], mogą prowadzić do obniżenia poziomu hemoglobiny. Już w latach 80. ubiegłego wieku zaobserwowano, że chorzy stosujący ACE-I mają obniżony poziom hemoglobiny [61, 62]. Mechanizmem tłumaczącym to zjawisko wydaje się być zmniejszone stężenie angiotensyny II, która *in vitro* stymuluje proliferację komórek progenitorowych [63]. Ponadto N-acetylseryl-aspartyl-lysyl-proline (Ac-SDKP), silny inhibitor erytropoezy, jest hydrolizowany niemal wyłącznie przez enzym konwertujący angiotensynę (ACE). Stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny prowadzi zatem do wzrostu jego stężenia i wtórnie do zahamowania erytropoezy [64, 65]. Wykazano, że terapia ACE-I zmniejsza produkcję endogennej EPO u chorych z HF [11, 49] oraz obniża stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 pobudzającego erytropoezę [66, 67].

Ponadto, istnieje związek pomiędzy zmniejszonym napięciem układu współczulnego a rozwojem normochromicznej, normocytarnej anemii, głównie poprzez zahamowanie syntezy EPO [68]. W badaniu eksperymentalnym Obayashi i wsp. chemiczna sympatektomia zastosowana u szczurów prowadziła do rozwoju normocytarnej i normochromicznej niedokrwistości, obniżonej odpowiedzi EPO na krwawienie [69]. Tym samym nie można wykluczyć, że stosowana standardowo u chorych z HF β -blokady może mieć negatywny wpływ na erytropoezę i prowadzić do rozwoju niedokrwistości [70].

Komórki produkujące EPO w nerkach są bogato unerwione współczulnie, także na komórkach progenitorowych znajdują się receptory α , β_1 , β_2 [71]. Wzrost aktywności współczulnej nasila produkcję krwinek czerwonych poprzez zwiększenie produkcji EPO oraz bezpośredni wpływ na proliferację komórek progenitorowych. Blokada receptorów β_2 , ale nie β_1 lub α , znosi ten pobudzający wpływ na erytropoezę.

W badaniu COMET zaobserwowano, że karwedilol może powodować niewielki, ale istotny spadek hemoglobiny w porównaniu z metoprololem. Podobne wyniki występowały w badaniach COPERNICUS i CHRISTMAS (karwedilol vs placebo). Karwedilol blokuje receptory α , β_1 i β_2 , podczas gdy metoprolol jest β_1 -selektywny, co może tłumaczyć ich odmienny wpływ na erytropoezę [72].

Anemia w HF a hemodylucja

Aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron obserwowana w przebiegu HF prowadzi do wzrostu reabsorpcji sodu w cewkach proksymalnych nerek i retencji wody, a w konsekwencji do rozcieńczenia elementów morfotycznych krwi i rozwoju tzw. niedokrwistości z rozcieńczenia (hemodylucji), której nie towarzyszy bezwzględna redukcja wartości morfotycznych krwi [49]. Według Androne'a i wsp. częstość występowania anemii z hemodylucji wśród pacjentów z zaawansowaną HF sięga 46% i wiąże się ze szczególnie niekorzystnym rokowaniem [18].

stości z rozcieńczenia (hemodylucji), której nie towarzyszy bezwzględna redukcja wartości morfotycznych krwi [49]. Według Androne'a i wsp. częstość występowania anemii z hemodylucji wśród pacjentów z zaawansowaną HF sięga 46% i wiąże się ze szczególnie niekorzystnym rokowaniem [18].

Niedokrwistość a rokowanie u chorych z HF

Anemia stanowi niezależny czynnik zwiększonego ryzyka zgonu, zarówno u chorych z bezobjawową dysfunkcją lewej komory [8, 73], jak i u chorych z objawową HF [6, 8–10, 14, 18, 30, 73].

W większości badań – zarówno retro-, jak i prospektywnych – obserwowano, iż równolegle ze zmniejszaniem się poziomu hemoglobiny u chorych z HF obserwuje się wzrost częstości hospitalizacji oraz wyższą śmiertelność, zarówno spowodowaną przyczynami sercowo-naczyniowymi, jak i ogólną (Tabela II) [5–7, 74]. Niemniej jednak zależność pomiędzy poziomem hemoglobiny a śmiertelnością może nie być proporcjonalna w całym zakresie wartości poziomu hemoglobiny u chorych z HF.

Tabela II. Niedokrwistość jako czynnik zwiększonego ryzyka hospitalizacji i/lub zgonu u chorych z HF

Badanie	Liczba pacjentów	Charakterystyka badanej populacji	Średni okres obserwacji	Ryzyko hospitalizacji i/lub zgonu
Ezekowitz JA, et al. [19]	12 065	rozpoznanie HF wg ICD-9	573 dni	1- oraz 5-letnia śmiertelność ogólna – 38% i 59% u chorych z anemią vs 27% i 50% u chorych bez anemii (obydwa $p < 0,0001$)
Al-Ahmad A, et al. [8] (SOLVD)	6997	EF $\leq 35\%$	33 mies.	\downarrow Ht o 1% \rightarrow \uparrow śmiertelność ogólna o 2,7%
Maggioni AP, et al. [9] (ValHeFT)	5010	klasa NYHA II–IV, EF $< 40\%$	23 mies.	śmiertelność ogólna 30% u chorych z anemią w porównaniu z 18,5% u chorych bez anemii ($p < 0,0001$) \downarrow Hb o 1 g% \rightarrow \uparrow śmiertelność ogólna o 7,8%
Anker SD, et al. [10] (ELITEII)	3044	klasa NYHA II–IV, EF $< 40\%$	24 mies.	śmiertelność ogólna – 17%, 25,2%, 21,7%, odpowiednio dla Hb 14,0–15,0 g/dL, $< 12,5$ g/dL, $> 15,0$ g/dL
Kosiborod M, et al. [35]	2281	rozpoznanie HF, wiek ≥ 65 lat	12 mies.	\downarrow Ht o 1% \rightarrow \uparrow śmiertelność ogólna o 2%
Horwich TB, et al. [6]	1061	klasa NYHA III–IV, EF $< 40\%$	5 lat	śmiertelność ogólna – 44,4%, 36,1%, 28,6% i 25,6% odpowiednio dla Hb $< 12,3$ g/dL, 12,3–13,6 g/dL, 13,7–14,8 g/dL, $> 14,8$ g/dL \downarrow Hb o 1 g% \rightarrow \uparrow śmiertelność ogólna o 13%
Golden JS, et al. [99]	239	rozpoznanie HF	23 mies.	częstość hospitalizacji – 53% vs 21% – chorzy z vs bez anemii śmiertelność ogólna – 5,1% vs 3,6% – chorzy z vs bez anemii
Szachniewicz J, et al. [14]	176	klasa NYHA I–IV	18 mies.	śmiertelność ogólna – 33% vs 13% – chorzy z vs bez anemii ($p = 0,02$)
Androne AS, et al. [18]	114	zakwalifikowani do przeszczepu serca	12 mies.	śmiertelność ogólna – 59% vs 37% – chorzy z vs bez anemii ($p < 0,05$)

HF – niewydolność serca, EF – frakcja wyrzutowa lewej komory, Hb – poziom hemoglobiny, Ht – hematokryt

Według danych z badania ELITE II, związek ten jest raczej U-kształtny – począwszy od poziomu hemoglobiny 14,5 g/dL, obniżony poziom hemoglobiny wiąże się ze stopniowym wzrostem śmiertelności, ale jednocześnie zwiększoną śmiertelność obserwuje się u chorych z HF z poziomem hemoglobiny >15,4 g/dL [10, 75] (tej obserwacji nie potwierdziły jednak wyniki kolejnych badań).

Warto zwrócić uwagę, że u pacjentów z HF nawet niewielkie obniżenie poziomu hemoglobiny w kolejnych pomiarach wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością w 12-miesięcznej obserwacji. W badaniu VaLHeFT, w grupie chorych, u których spadek wartości hemoglobiny był największy (o 1,6 g/dL w ciągu roku), ryzyko hospitalizacji oraz ryzyko zgonu były, odpowiednio, 1,5- oraz 1,6-krotnie wyższe niż w grupie badanych, którzy mieli nieznaczne zmiany poziomu hemoglobiny [30].

Leczenie anemii u chorych z HF

Związek pomiędzy niedokrwistością a zaawansowaniem HF oraz niekorzystnym rokowaniem stał się przyczyną zainteresowania anemią jako potencjalnym celem terapeutycznym. W leczeniu ukierunkowanym na korektę niedokrwistości stosowano: transfuzje masy erytrocytarnej, rekombinowaną ludzką erytropoetynę oraz substytucję żelaza.

Nie ma danych pochodzących z dużych badań klinicznych z grupą kontrolną, dotyczących skuteczności transfuzji masy erytrocytarnej u chorych z HF. W jedynym badaniu z randomizacją przetaczanie krwi krytycznie chorym (spośród których 26% stanowili pacjenci ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego) zarówno przy restrykcyjnych (Hb 7 g/dL), jak i liberalnych (Hb 10 g/dL) wskazaniach do transfuzji, nie przyniosło różnicy w 30-dniowej śmiertelności [76]. Biorąc pod uwagę wątpliwą skuteczność takiego leczenia, ryzyko związane z transfuzją (infekcje, immunizacja) oraz koszty, nie wydaje się, aby stało się ono rutynowym postępowaniem u chorych z niedokrwistością i HF.

Silverberg i wsp. pierwsi zastosowali rekombinowaną ludzką erytropoetynę (ang. *recombinant human erythropoietin*, rHuEpo) w połączeniu z żelazem podawanym dożylnie w grupie 26 chorych z HF (NYHA III–IV) przez okres 7,2±5,5 mies. Zastosowane leczenie spowodowało wzrost poziomu hemoglobiny (10,2±1,0 vs 12,1±1,2 g/dL, $p < 0,001$), poprawę klasy NYHA (3,7±0,5 vs 2,7±0,7; $p < 0,05$), wzrost frakcji wyrzutowej (EF) (28±5 vs 35±8%, $p < 0,001$), zmniejszenie częstości hospitalizacji oraz zmniejszenie dawek stosowanych diuretyków [23].

Ta sama grupa badaczy rok później ogłosiła wyniki – tym razem otwartego badania z randomizacją, w którym średnio 8-miesięczna terapia rHuEpo i żelazem podawanym dożylnie w grupie 32 chorych z HF

(klasa NYHA III–IV, EF ≤40%, poziom hemoglobiny ≤11,5 g/dL) spowodowała poprawę wartości morfologii z 10,3±1,2 g/dL do 12,9±1,1 g/dL, EF z 30,8±12,6% do 36,3±11,9%, zmniejszenie liczby dni hospitalizacji z 13,8±7,2 do 2,9±6,6 oraz ilości stosowanych diuretyków z 132,2±38,9 do 64,4±39,1 mg furosemidu na dobę [77].

Okonko i wsp. w badaniu z randomizacją, z grupą kontrolną, podawali pacjentom z HF oraz niedoborem żelaza (niezależnie od obecności niedokrwistości) dożylnie preparat żelaza, uzyskując poprawę wydolności fizycznej ocenianą testem spiroergometrycznym oraz zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych HF. Korzyści wynikające z leczenia były większe w grupie pacjentów z anemią niż w grupie bez anemii [78].

Mancini i wsp. oceniali wpływ 3-miesięcznej terapii erytropoetyną stosowaną podskórnie (w dawce 15 tys. – 30 tys. IU tygodniowo) oraz żelazem stosowanym doustnie u 27 chorych z zaawansowaną HF (klasa NYHA III–IV) i niedokrwistością (hematokryt <35%) na tolerancję wysiłku fizycznego ocenianą obiektywnie w teście spiroergometrycznym (badanie z randomizacją, z placebo i podwójnie ślepą próbą). Pod wpływem zastosowanego leczenia uzyskano wzrost poziomu hemoglobiny (11,0±0,5 vs 14,3±1,0 g/dL, $p < 0,05$), wzrost szczytowego zużycia tlenu (11,0±1,8 vs 12,7±2,8 mL/min/kg, $p < 0,05$) oraz wydłużenie czasu trwania wysiłku (590±107 vs 657±119 s, $p < 0,004$) [33].

Nasze obserwacje (badanie z randomizacją, z placebo) pokazują, że 26-tygodniowa terapia darbepoetyną α (białkiem stymulującym erytropoezę zbliżonym strukturalnie do EPO o dłuższym czasie działania) u chorych z HF, z niedokrwistością (EF ≤40%, poziom hemoglobiny ≥9,0 g/dL oraz ≤12,0 g/dL) spowodowała wzrost poziomu hemoglobiny (o 2,2±0,3 g/dL vs 0,7±0,3 g/dL, $p = 0,002$, odpowiednio: grupa leczona vs nieleczona), wydłużenie czasu wysiłku (wzrost o 42±59 s vs spadek o 67±63 s, odpowiednio: grupa leczona vs nieleczona) oraz trend do zwiększenia szczytowego zużycia tlenu [79].

Korzystne efekty rHuEpo wiąże się przede wszystkim ze stymulującym wpływem na proliferację i różnicowanie komórek macierzystych szpiku kostnego, ale jej działanie nie jest ograniczone tylko do pobudzania erytropoezy [80, 81]. Istnieje coraz więcej danych (głównie z badań eksperymentalnych) dotyczących znaczenia plejotropowych właściwości EPO [45], takich jak: cytotropekcyjny wpływ na tkanki nerwową [82] i mięśniową (również na niedokrwione miokardium) [83–86], stymulacja *in vitro* proliferacji oraz hamowanie apoptozy kardiomiocytów [85, 87], wzrost aktywności Na^+/K^+ ATPazy [88], indukcja angiogenezy w tkankach obwodowych (m.in. w mięśniach szkieletowych i mięśniu sercowym) [42, 89], działanie antagonizujące efekt cytokin prozapalnych w warunkach *in vitro* [90].

Potencjalne korzyści wynikające z leczenia rHuEpo czy żelazem mogą być związane także z pewnym ryzykiem. Ryzyko to obejmuje:

- w wypadku terapii rHuEpo – rozwój nadciśnienia tętniczego [91], wzrost ryzyka zakrzepicy [92, 93] (wtórny do aktywacji płytek oraz zwiększonej lepkości krwi [93–95]); nie jest do końca wyjaśniony potencjalny pobudzający wpływ EPO na procesy nowotworowe [96, 97];
- w wypadku podawania żelaza drogą dożylną – zwiększone ryzyko infekcji, nasilenie produkcji wolnych rodników i związany z tym rozwój miażdżycy [98].

Podsumowanie

Niedokrwistość często współistnieje z HF, zwłaszcza w jej zaawansowanych stadiach, wiąże się z upośledzeniem tolerancji wysiłku, zwiększa ryzyko hospitalizacji oraz zgonu. Etiologia anemii w przebiegu HF jest złożona i nie do końca poznana. Jak wynika z kilku niewielkich pilotażowych badań, niedokrwistość może stanowić potencjalny nowy cel terapeutyczny w grupie chorych z HF. Niemniej jednak potrzebne są duże, wielośrodkowe badania kliniczne z randomizacją, aby ostatecznie rozstrzygnąć kwestie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia niedokrwistości w tej grupie chorych.

Piśmiennictwo

1. Cartwright GE. The anemia of chronic disorders. *Semin Hematol* 1966; 3: 351-75.
2. Matzner Y, Levy S, Grossowicz N, et al. Prevalence and causes of anemia in elderly hospitalized patients. *Gerontology* 1979; 25: 113-9.
3. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev* 2002; 16: 87-96.
4. Means RT Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep* 2003; 2: 116-21.
5. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004; 110: 149-54.
6. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, 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. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1780-6.
7. Alexander M, Grumbach K, Remy L, et al. Congestive heart failure hospitalizations and survival in California: patterns according to race/ethnicity. *Am Heart J* 1999; 137: 919-27.
8. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 955-62.
9. Maggioni AP, Latini R, Anand I, et al. Prevalence and prognostic role of anemia in patients with heart failure in the IN-CHF Registry and the Val-HeFT trial (Abstract). *Eur Heart J* 2002; 4 (Suppl): S1480.
10. Anker SD, Sharma R, Francis D, et al. Anemia and survival in 3044 patients with chronic heart failure (CHF) in the ELITE II Study (Abstract). *Circulation* 2002; 106 (Suppl): S2335.
11. Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA, et al. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 959-66.
12. Izaks GJ, Westendorp RG, Knook DL. The definition of anemia in older persons. *JAMA* 1999; 281: 1714-7.
13. IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (Suppl 1): S182-237.
14. Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, et al. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2003; 90: 303-8.
15. Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM, et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2002; 86: 115-21.
16. Anker S, Coats AJ, Roecker EB, et al. Hemoglobin level is associated with adverse outcomes in patients with severe chronic heart failure: Results from the COPERNICUS Study (Abstract). *J Card Fail* 2003; 9 (Suppl 1): S206.
17. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, et al. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 92: 625-8.
18. Androne AS, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; 107: 226-9.
19. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. 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.
20. Kumar P, Clark M. Clinical Medicine. 5th ed. *WB Saunders*, Philadelphia 2002.
21. Beers MH, Porter RS, Jones TV (eds.), et al. The Merck Manual of diagnosis and therapy 18th edition. *Merck & Co*, 2006.
22. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 2232-7.
23. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. 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. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1737-44.
24. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, 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.
25. Kalra PR, Collier T, Cowie MR, et al. Haemoglobin concentration and prognosis in new cases of heart failure. *Lancet* 2003; 362: 211-2.
26. Trovato GM, Catalano D, Vitale M, et al. Malnutrition and anemia in heart failure (CHF) without renal insufficiency. (Abstract). *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 1): S138.
27. Ceresa M, Capomolla S, Febo O, et al. Anemia in chronic heart failure patients: clinical significance and prognostic value. (Abstract). *Eur Heart J* 2003; 24 (Suppl): S1930.

28. Wisniacki N, Aimson P, Lyle M. Is anemia a cause of heart failure in the elderly? (Abstract). *Heart* 2001; 85 (Suppl I): S4.
29. Uber PA, Park MH, Scott RL, et al. B-Type natriuretic peptide levels are closely associated with anemia in chronic heart failure independent of underlying renal function. (Abstract). *J Card Fail* 2003; 9 (Suppl 1): S133.
30. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation* 2005; 112: 1121-7.
31. Kalra PR, Bolger AP, Francis DP, et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men. *Am J Cardiol* 2003; 91: 888-91.
32. Mancini DM, Ronan N, Ascheim D. Predictors of survival in end stage heart failure. (Abstract). *Circulation* 2002; 106 (suppl II): S3354.
33. Mancini DM, Katz SD, Lang C, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 294-9.
34. Cromie N, Lee C, Struthers AD. Anaemia in chronic heart failure: what is its frequency in the UK and its underlying causes? *Heart* 2002; 87: 377-8.
35. Kosiborod M, Smith GL, Radford MJ, et al. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *Am J Med* 2003; 114: 112-9.
36. Bolger AP, Doehner W, Sharma R, et al. Anemia in chronic heart failure: the relationship to inflammatory cytokine expression and prognostic importance. *Circulation* 2002; 106 (Suppl): I1570-1.
37. Abromeit S, Knies C, Schmidt HB, et al. Systemic inflammation and anaemia in heart failure: a pathophysiological link? (Abstract). *Eur Heart J* 2003; 24 (Suppl): S2593.
38. Okonko DO, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms. *J Card Fail* 2004; 10 (1 Suppl): S5-9.
39. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-23.
40. Nemeth E, Valore EV, Territo M, et al. Hpcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003; 101: 2461-3.
41. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 8780-5.
42. Smith KJ, Bleyer AJ, Little WC, et al. The cardiovascular effects of erythropoietin. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 538-48.
43. Jelkmann W, Wagner K. Beneficial and ominous aspects of the pleiotropic action of erythropoietin. *Ann Hematol* 2004; 83: 673-86.
44. Maiese K, Li F, Chong ZZ. New avenues of exploration for erythropoietin. *JAMA* 2005; 293: 90-5.
45. Ponikowski P, Jankowska EA, Banasiak W. Erythropoietin – a novel therapeutic option for cachectic patients. In: Anker SD, Hofbauer K (eds). *Pharmacotherapy of Cachexia*. CRC Press 2006.
46. Pham I, Andrivet P, Sediame S, et al. Increased erythropoietin synthesis in patients with COLDF or left heart failure is related to alterations in renal haemodynamics. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 103-9.
47. Katz SD. Mechanisms and treatment of anemia in chronic heart failure. *Congest Heart Fail* 2004; 10: 243-7.
48. van der Meer P, Voors AA, Lipsic E, et al. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 63-7.
49. Volpe M, Tritto C, Testa U, et al. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic, and hormonal profiles. *Am J Cardiol* 1994; 74: 468-3.
50. Donnelly S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 415-25.
51. Jensen J, Eiskjaer H, Bagger JP, et al. Elevated level of erythropoietin in congestive heart failure relationship to renal perfusion and plasma renin. *J Intern Med* 1993; 233: 125-30.
52. Means RT Jr, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992; 80: 1639-47.
53. Okonko DO, Crosato M, Kalra PR, et al. Association of deranged adrenal steroid metabolism with anemia in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 96: 101-3.
54. Jankowska EA, Grzesło A, Biel B, et al. Anemia in men with chronic heart failure: an element of multiple anabolic depletion. *Eur J Heart Fail* 2006; S: 132.
55. Plata R, Cornejo A, Arratia C, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition therapy in altitude polycythaemia: a prospective randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 663-6.
56. Albitar S, Genin R, Fen-Chong M, et al. High dose enalapril impairs the response to erythropoietin treatment in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1206-10.
57. Iversen PO, Waldbaek PR, Tonnessen T, et al. Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282: R166-72.
58. Macdougall IC. The role of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in the response to epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1836-41.
59. Yildiz A, Cine N, Akkaya V, et al. Comparison of the effect of enalapril and losartan on posttransplantation erythrocytosis in renal transplant recipients: prospective randomized study. *Transplantation* 2001; 72: 542-5.
60. Komajda M, Cleland J, Di Lenarda A, et al. COMET Investigators. Clinical profile and outcome of anaemic patients with chronic heart failure in the COMET trial. *Eur Heart J* 2005; 25: S651.
61. Cleland JG, Dargie HJ, Hodsman GP, et al. Captopril in heart failure. A double blind controlled trial. *Br Heart J* 1984; 52: 530-5.
62. Cleland JG, Gillen G, Dargie HJ. The effects of frusemide and angiotensin-converting enzyme inhibitors and their combination on cardiac and renal haemodynamics in heart failure. *Eur Heart J* 1988; 9: 132-41.
63. Mrug M, Stopka T, Julian BA, et al. Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *J Clin Invest* 1997; 100: 2310-4.
64. Azizi M, Rousseau A, Ezan E, et al. Acute angiotensin converting enzyme inhibition increases the plasma level of the natural stem cell regulator N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline. *J Clin Invest* 1996; 97: 839-44.
65. van der Meer P, Lipsic E, Westenbrink BD, et al. Levels of hematopoiesis inhibitor N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline partially explain the occurrence of anemia in heart failure. *Circulation* 2005; 112: 1743-7.

66. Wang AY, Yu AW, Lam CW, et al. Effects of losartan or enalapril on hemoglobin, circulating erythropoietin, and insulin-like growth factor-1 in patients with and without posttransplant erythrocytosis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 600-8.
67. Morrone LF, Di Paolo S, Logoluso F, et al. Interference of angiotensin-converting enzyme inhibitors on erythropoiesis in kidney transplant recipients: role of growth factors and cytokines. *Transplantation* 1997; 64: 913-8.
68. Biaggioni I, Robertson D, Krants S, et al. The anemia of primary autonomic failure and its reversal with recombinant erythropoietin. *Ann Intern Med* 1994; 121: 181-6.
69. Obayashi K, Ando Y, Terazaki H, et al. Mechanism of anemia associated with autonomic dysfunction in rats. *Auton Neurosci* 2000; 82: 123-9.
70. Vasu S, Kelly P, Lawson WE. Anemia in heart failure – a concise review. *Clin Cardiol* 2005; 28: 454-8.
71. Cole J, Dilek Ertoy, Lin H, et al. Lack of angiotensin II-facilitated erythropoiesis causes anemia in angiotensin-converting enzyme-deficient mice. *J Clin Invest* 2000; 106: 1391-8.
72. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J* 2006; 27: 1440-6.
73. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 391-9.
74. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1933-9.
75. Sharma R, Francis DP, Pitt B, et al. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1021-8.
76. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 409-17.
77. Silverberg DS, 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. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1775-80.
78. Okonko DO, Grzesło A, Witkowski T, et al. Effect of Intravenous Iron Sucrose on Exercise Tolerance in Anemic and Non-anemic Patients with Symptomatic Chronic Heart Failure and Iron Deficiency (FERRIC-HF): A Randomized, Controlled, Observer-blinded Trial (submitted).
79. Ponikowski P, Anker S, Szachniewicz J, et al. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, controlled trial (submitted).
80. Macdougall IC. Meeting the challenges of a new millennium: optimizing the use of recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl 2): 23-7.
81. Winearls CG. Recombinant human erythropoietin: 10 years of clinical experience. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl 2): 3-8.
82. Cerami A, Brines M, Ghezzi P, et al. Neuroprotective properties of epoetin alfa. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 1): 8-12.
83. Tramontano AF, Muniyappa R, Black AD, et al. Erythropoietin protects cardiac myocytes from hypoxia-induced apoptosis through an Akt-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308: 990-4.
84. Cai Z, Manalo DJ, Wei G, et al. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury. *Circulation* 2003; 108: 79-85.
85. Parsa CJ, Matsumoto A, Kim J, et al. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart. *J Clin Invest* 2003; 112: 999-1007.
86. Moon C, Krawczyk M, Ahn D, et al. Erythropoietin reduces myocardial infarction and left ventricular functional decline after coronary artery ligation in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 11612-7.
87. Parsa CJ, Kim J, Riel RU, et al. Cardioprotective effects of erythropoietin in the reperfused ischemic heart: a potential role for cardiac fibroblasts. *J Biol Chem* 2004; 279: 20655-62.
88. Wald M, Gutnisky A, Borda E, et al. Erythropoietin modified the cardiac action of ouabain in chronically anaemic-uraemic rats. *Nephron* 1995; 71: 190-6.
89. Lappin TR, Maxwell AP, Johnston PG. EPO's alter ego: erythropoietin has multiple actions. *Stem Cells* 2002; 20: 485-92.
90. Chong ZZ, Kang JQ, Maiese K. Hematopoietic factor erythropoietin fosters neuroprotection through novel signal transduction cascades. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 503-14.
91. Mann JF. Hypertension and cardiovascular effects – long-term safety and potential long-term benefits of r-HuEPO. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (Suppl 2): 80-84.
92. Wolf RF, Gilmore LS, Friese P, et al. Erythropoietin potentiates thrombus development in a canine arterio-venous shunt model. *Thromb Haemost* 1997; 77: 1020-4.
93. Taylor JE, McLaren M, Henderson IS, et al. Prothrombotic effect of erythropoietin in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 235-9.
94. Tang WW, Stead RA, Goodkin DA. Effects of Epoetin alfa on hemostasis in chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1998; 18: 263-73.
95. Macdougall IC, Davies ME, Hallett I, et al. Coagulation studies and fistula blood flow during erythropoietin therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 862-7.
96. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2201-16.
97. Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255-60.
98. Cavill I. Intravenous iron as adjuvant therapy: a two-edged sword? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl 8): VIII24-8.
99. Golden JS, Fallick CC, Josephson SR, et al. Baseline hematocrit predicts clinical outcomes in heart failure. (Abstract). *Circulation* 2002; 106 (Suppl): S3358.