

Κλινική έρευνα

Η Συμβολή της Ανθρώπινης Ανασυνδυσασμένης Ερυθροποιητίνης και του Σιδήρου στην Πρόγνωση και στη Λειτουργική Κατάσταση Ατόμων με Τελικού Σταδίου Καρδιακή Ανεπάρκεια

ΣΚΕΥΟΣ Κ. ΣΙΔΕΡΗΣ, ΕΥΤΥΧΙΟΣ Ε. ΕΥΤΥΧΙΑΔΗΣ, ΜΙΧΑΛΗΣ Ι. ΜΠΟΝΙΟΣ, ΧΡΙΣΤΙΝΑ Α. ΜΕΛΕΞΟΠΟΥΛΟΥ, ΠΕΤΡΟΣ Χ. ΕΞΑΡΧΟΣ, ΚΩΣΤΑΣ Γ. ΤΣΑΤΙΡΗΣ, ΕΙΡΗΝΗ Σ. ΒΡΑΚΑ, ΣΩΤΗΡΗΣ Κ. ΑΝΥΦΑΝΤΗΣ, ΙΩΑΝΝΗΣ Σ. ΚΟΓΙΑΣ

Καρδιολογική Κλινική Γενικό Νοσοκομείο Καρδίτσας

Λέξεις ευρετηρίου:
Καρδιακή ανεπάρκεια, αναιμία, ερυθροποιητίνη, σίδηρος.

Ημερ. παραλαβής εργασίας:
2 Φεβρουαρίου 2006
Ημερ. αποδοχής:
18 Δεκεμβρίου 2006

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Σκεύος Κ. Σιδερός

Τσακάλωφ 1
431 00 Καρδίτσα
e-mail:
skevos1@otenet.gr

Εισαγωγή: Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα συχνό κλινικό σύνδρομο με ολόένα και αυξανόμενη επίπτωση. Η αναιμία είναι ένα συχνό εύρημα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και σχετίζεται με την επιδείνωση του συνδρόμου αυτού.

Υλικό και μέθοδος: Μελετήσαμε 30 ασθενείς, ηλικίας 73 ± 2 έτη με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας. Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν κλινική επιδείνωση και εμφάνιση αναιμίας ($Hb < 11g/dl$) κατά το τελευταίο έτος. Χορηγήσαμε ανθρώπινη ανασυνδυσασμένη ερυθροποιητίνη (EPO) 50 IU/kg σωματικού βάρους υποδορίως, τρεις φορές την εβδομάδα, και 150 mg στοιχειακού σιδήρου (Fe)/ημέρα per os σε δύο διαιρεμένες δόσεις και παρακολουθήσαμε τους ασθενείς για 1 έτος.

Αποτελέσματα: Με την αύξηση της αιμοσφαιρίνης (Hb) των ασθενών από $10 \pm 0,9$ σε $13 \pm 0,6$ g/dl ($p < 0,001$), βελτιώθηκε το κλάσμα εξώθησης (%) αυτών από $23 \pm 2,2$ σε 28 ± 7 ($p = 0,08$) και η λειτουργική τους κατάσταση κατά New York Heart Association (NYHA) από $4,0 \pm 0,2$ σε $3 \pm 0,4$ ($p < 0,05$), ενώ συγχρόνως υπήρξε βελτίωση της κλινικής τους εικόνας.

Συμπέρασμα: Με τη χορήγηση EPO και Fe υπήρξε βελτίωση της πρόγνωσης και της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών.

Η αντιμετώπιση των ασθενών με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί πολύπλοκο θεραπευτικό στόχο, αφού το σύνδρομο αυτό αποτελεί την κατάληξη πολλών καρδιακών προβλημάτων.¹

Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζει βαθμιαία αυξανόμενη επίπτωση και επιπολασμό στις αναπτυγμένες χώρες.^{2,4,5} Αν και έχει συντελεστεί πρόοδος στις μεθόδους αντιμετώπισής της, ο ετήσιος αριθμός νοσηλειών, και η θνησιμότητα από καρδιακή ανεπάρκεια έχουν αυξηθεί· η ποιότητα ζωής δε των ασθενών βαίνει επιδεινούμενη.³

Έτσι σήμερα, γίνεται προσπάθεια ανάλυσης και αντιμετώπισης των παθοφυσιολογικών διαταραχών που προκαλούν ή επιπλέκουν την καρδιακή ανεπάρκεια.

Μια από τις διαταραχές του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας είναι η συχνή ύπαρξη ήπιας ή μέτριας αναιμίας,^{4,5} η οποία μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια, ακόμη και σε απουσία υποκείμενης καρδιακής νόσου, ενώ η διόρθωσή της να οδηγήσει στη θεραπεία της.⁶ Χρηίζει δε διερεύνησης και το γεγονός ότι και η ίδια η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να συμβάλει στην πρόκληση της αναιμίας.⁷

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η διε-

ρευνήση της συμβολής της αποκατάστασης της αναιμίας⁸ στην πρόγνωση και στη λειτουργική κατάσταση ασθενών με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας.

Υλικό και μέθοδος

Μελετήσαμε 30 ασθενείς (21 άνδρες και 9 γυναίκες), ηλικίας 73 ± 2 ετών με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας και αιμοσφαιρίνη (Hb) $< 11 \text{ g/dl}$. Από τους ασθενείς αυτούς 22 είχαν υποβληθεί σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη, 16 έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη, 21 από αρτηριακή υπέρταση και 19 από υπερλιπιδαιμία. (Πίνακας 1). Το κλάσμα εξώθησης των ασθενών ήταν $23 \pm 2,2 \%$ και το λειτουργικό τους στάδιο ήταν κατά NYHA IV. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς παρουσίαζαν αμετάβλητη κλινική εικόνα για πάνω από πέντε χρόνια από την εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου τους και το λειτουργικό τους στάδιο ήταν κατά NYHA III και IV περιπατητικό, ενώ κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους εμφάνισαν κλινική επιδείνωση με κύρια συμπτώματα την εύκολη κόπωση, τη δύσπνοια στην κόπωση και τέλος το οξύ πνευμονικό οίδημα. Αποτέλεσμα όλων αυτών ήταν οι συχνές νοσηλείες στο νοσοκομείο και η μείωση της ποιότητας της ζωής τους. Όλοι οι ασθενείς προ της κλινικής τους επιδείνωσης ευρίσκονταν στη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή με α -ΜΕΑ, διουρητικά, β -αναστολείς και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, ενώ από τη στιγμή της κλινικής τους επιδείνωσης απαιτήθηκε η μείωση ή ακόμη και η διακοπή των β -αναστολέων και των α -ΜΕΑ σε κάποιους από τους ασθενείς.

Κοινό εργαστηριακό εύρημα των ασθενών ήταν η χαμηλή αιμοσφαιρίνη (Hb $< 11 \text{ g/dl}$), εύρημα που δεν υπήρχε πριν την επιδείνωση των συμπτωμάτων τους καθώς το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών είχε Hb $\geq 11 \text{ g/dl}$.

Πίνακας 1. Επιδημιολογικά στοιχεία μελέτης.

Χαρακτηριστικά των ασθενών	Αριθμός ασθενών
Ηλικία (έτη)	73 ± 2
Άνδρες / γυναίκες	21 / 9
BMI (kg/m^2)	$23 \pm 4,1$
Κλάσμα εξώθησης (%)	$23 \pm 2,2$
Σακχαρώδης διαβήτης	16
Αρτηριακή υπέρταση	21
Υπερλιπιδαιμία	19
Αορτοστεφανιαία παράκαμψη	22
Όχι αορτοστεφανιαία παράκαμψη	8

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ερυθροποιητίνη (EPO) και σίδηρο (Fe). Συγκεκριμένα χορηγήθηκε ερυθροποιητίνη 50 IU/kg σωματικού βάρους υποδορίως, τρεις φορές την εβδομάδα, και 150 mg στοιχειακού σιδήρου/ημέρα per os σε δύο διαιρεμένες δόσεις. Αν κατά τη διάρκεια της χορήγησης της ερυθροποιητίνης τα επίπεδα της Hb υπερέβαιναν τα 13 g/dl , τότε η χορήγηση της ερυθροποιητίνης διεκόπτετο μέχρι τα επίπεδα της Hb να γίνουν $\leq 12 \text{ g/dl}$. Στους ασθενείς μπορούσε να γίνει μετάγγιση αίματος αν τα επίπεδα της Hb μειωνόντουσαν κάτω από 9 g/dl . Οι ασθενείς υποβάλλονταν σε μηνιαία κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση με γενική αίματος, μέτρηση κρεατινίνης ορού, φερριτίνης ορού και σιδήρου ορού.

Η επιτροπή δεοντολογίας του νοσοκομείου ενέκρινε τη μελέτη για την οποία οι ασθενείς ενημερώθηκαν αναλυτικά και έδωσαν την έγγραφη συγκατάθεσή τους για τη συμμετοχή τους.

Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με τη δοκιμασία t-test κατά ζεύγη και η πιθανότητα $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS 12.0 for Windows.

Αποτελέσματα

Τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης (baseline) και στο τέλος αυτής φαίνονται στον πίνακα 2.

Όπως φαίνεται από τον πίνακα 2, η μέση τιμή της Hb (g/dl) αυξήθηκε μετά τη χορήγηση EPO και Fe από $10 \pm 0,9$ σε $13 \pm 0,6$ ($p < 0,001$), ενώ ο Ht (%) αυξήθηκε από $30 \pm 0,9$ σε 39 ± 2 ($p < 0,001$). Ποσοστό 93% των ασθενών πέτυχε το στόχο των 13 g/dl Hb σε διάστημα 2 μηνών, ενώ 13% διατήρησε την Hb $\geq 12 \text{ g/dl}$ και μετά τη διακοπή της EPO για τουλάχιστον 6 μήνες.

Επίσης, η μέση τιμή της φερριτίνης του ορού ($\mu\text{g/l}$) αυξήθηκε από 180 ± 60 σε 260 ± 100 ($p = 0,01$), ενώ ο Fe του ορού ($\mu\text{g}\%$) αυξήθηκε από 60 ± 18 σε 72 ± 20 ($p = 0,03$). Ακόμα παρατηρήθηκε μια πτώση της μέσης τιμής κρεατινίνης (Cr) του ορού ($\text{mg}\%$) από $2,7 \pm 1$ σε $1,6 \pm 0,2$ ($p = 0,01$). Κατά τη διάρκεια της μελέτης η λειτουργική κατάσταση των ασθενών κατά NYHA μειώθηκε από $4,0 \pm 0,2$ σε $3 \pm 0,4$ ($p < 0,001$), ενώ το κλάσμα εξώθησης (%) αυξήθηκε από $23 \pm 2,2$ σε 28 ± 7 ($p = 0,08$). Τέλος ο μέσος αριθμός νοσηλειών ανά ασθενή ένα έτος προ της

Πίνακας 2. Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη και 1 έτος μετά τη χορήγηση EPO.

	baseline	1 έτος μετά	p
Ht (%)	30 ± 2,2	39 ± 2	0,001
Hb (g/dl)	10 ± 0,9	13 ± 0,6	0,001
Φεριτίνη ορού (μg/l)	180 ± 60	260 ± 100	0,01
Fe ορού (μg%)	60 ± 18	72 ± 20	0,03
Cr ορού (mg%)	2,7 ± 1	1,6 ± 0,2	0,01
Κλάσμα εξώθησης (%)	23 ± 2,2	28 ± 7	0,08
NYHA (0-4)	4,0 ± 0,2	3 ± 0,4	0,001

έναρξης αγωγής με ερυθροποιητίνη και σίδηρο ήταν 10,8 ενώ ένα έτος μετά την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής ήταν 5,6 ($p < 0,001$).

Κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στη μέση τιμή της αρτηριακής πίεσης, ενώ δεν υπήρξαν θρομβωτικά επεισόδια. Επίσης, δεν απαιτήθηκε η διενέργεια μεταγγίσης αίματος σε κανένα ασθενή.

Συζήτηση

Η παθοφυσιολογία της σχέσης της καρδιακής ανεπάρκειας και της αναιμίας διερευνήθηκε αρχικά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.⁹ Είναι γνωστό ότι η αναιμία μπορεί να προκαλέσει καρδιακή ανεπάρκεια ακόμη και χωρίς την παρουσία υποκείμενης καρδιακής νόσου.⁸ Ο ρόλος της στην ανάπτυξη όσο και στην επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας αναδεικνύει έναν μηχανισμό αλυσίδας μεταβολών, όπου η αναιμία προκαλεί καρδιακή ανεπάρκεια.^{10,11,12} Η αναιμία προκαλεί ιστική υποξία και ακολουθεί περιφερική αγγειοδιαστολή, πτώση της αρτηριακής πίεσης, διέγερση του συμπαθητικού συστήματος, μείωση της νεφρικής αιμάτωσης λόγω της αγγειοσύσπασης, διέγερση του άξονα ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης – αντιδιουρητικής ορμόνης, κατακράτηση υγρών, αύξηση του όγκου του πλάσματος, αύξηση των νατριουρητικών πεπτιδίων ANP και BNP, διάταση και υπερχροφία της αριστερής κοιλίας, κυτταρικό θάνατο και τελικά καρδιακή ανεπάρκεια.

Ένας φαύλος κύκλος τίθεται σε κίνηση, με την καρδιακή ανεπάρκεια να προκαλεί νεφρική ανεπάρκεια, η οποία προκαλεί αναιμία, που επιδεινώνει την καρδιακή ανεπάρκεια. Οι σύγχρονες απόψεις υποστηρίζουν ότι τα χαμηλά επίπεδα Hb οφείλονται κυρίως σε ενεργοποίηση φλεγμονωδών παραγόντων, που καταστέλλουν την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων από το μυελό των οστών. Ιδιαίτερα έχει

ενοχοποιηθεί ο παράγοντας TNFα, κινητοποιώντας εξάλλου και την παραγωγή ιντερλευκινών IL-1 και IL-6. Από την άλλη, η ερυθροποιητίνη είναι ίσως το μόνο μόριο, που μπορεί να προστατεύσει το μυοκαρδιακό κύτταρο από τη βλάβη.^{13,14} Το γεγονός ότι οι ασθενείς της παρούσας μελέτης κατόρθωσαν να βελτιώσουν τη λειτουργική τους κατάσταση παρά τη μικρή αύξηση του κλάσματος εξώθησης που παρατηρήθηκε, πιθανόν να αποδίδεται στη γενικότερη βελτίωση του νευροορμονικού προφίλ που επιτυγχάνεται από τη δράση της ερυθροποιητίνης και τη διόρθωση της αναιμίας από το συνδυασμό ερυθροποιητίνης - σιδήρου.

Εκτός από τις φλεγμονώδεις διεργασίες, που θεωρούνται πλέον οι κύριες αιτίες της αναιμίας,¹⁵ ενοχοποιούνται και παράγοντες διαιτητικοί (ανεπάρκεια σιδήρου από πλημμελή διατροφή ή δυσαπορρόφηση¹⁶), φαρμακευτικοί (αρνητική επίδραση των αΜΕΑ στο μυελό των οστών¹⁷) και κυκλοφορικοί (αιμοραϊώση από έκπτυξη του όγκου πλάσματος¹⁶).

Επομένως, η πολύπλοκη παθογένεια της καρδιακής ανεπάρκειας, οδηγεί τη θεραπευτική προσέγγιση σε νέο επίπεδο. Η ευεργετική συμβολή της χορήγησης ερυθροποιητίνης είναι αξιολογημένη.^{18,19}

Στόχος της αντιμετώπισης, που επιβεβαιώνει η θεραπεία με ερυθροποιητίνη, εκτός από την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, η καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου, και ο περιορισμός των εισαγωγών στο νοσοκομείο, με τα ανάλογα ευεργετικά υγειονομικά, κοινωνικά και οικονομικά επακόλουθα.

Η παρουσία αναιμίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αυξημένη θνητότητα, όπως έχουν δείξει αναδρομικές μελέτες.^{20,21} Ερωτηματικά υπάρχουν στο κατά πόσο η διόρθωση της αναιμίας των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια μεταφράζεται σε αύξηση της επιβίωσης αλλά και στο ρόλο του σιδήρου και της ερυθροποιητίνης ξεχωριστά ως παράγοντες διόρθωσης της αναιμίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Αυτό το οποίο επισημάνθηκε και από τη δική μας μελέτη, είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και της λειτουργικής τους κατάστασης συμπεράσμα με το οποίο συνηγορούν και ευρήματα προηγούμενων μελετών.

Συμπέρασμα

Στην παρούσα μελέτη είναι εμφανής η κλινική βελτίωση των ασθενών με τη συνδυασμένη χορήγηση EPO και Fe και την αποκατάσταση της αναιμίας τους.

Βιβλιογραφία

1. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D: The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 6A.
2. Handeman GA, Croft JB, Giles WH, Rashid A: Hospitalization of patients with heart failure: National Hospital Discharge Survey, 1985 to 1995. *Am Heart J* 1999; 137: 352-360.
3. Mehra MR, Uber PA, Francis GS: Heart failure therapy at a crossroad: are there limits to the neurohormonal model? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1606-1610.
4. 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: 377-378.
5. Tanner H, Moschovits G, Kuster GM: The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2002; 86: 115-121.
6. Anand IS, Chandrashekar Y, Ferrari R, et al: Pathogenesis of oedema in chronic anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamics and plasma hormones. *Br Heart J* 1993; 70: 357-362.
7. Iverson PO, Wolbaek PR, Tonnesset T, Christensen G: Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure. *Am J Physiol* 2002; 282: R166-172.
8. Καλλέργης Ελ, Μαυράκης Ηρ, Βάρδας Παν, Αναϊμία και Καρδιακή Ανεπάρκεια: Αποτελεί η διόρθωσή της θεραπευτικό στόχο; Ο ρόλος της Ερυθροποιητίνης. *Ελλ. Καρδ. Επιθ.* 2005; 46: 265-269.
9. Αντωνικούδης Χαρ, Βυσσούλης Γρηγ: Ο ρόλος της αναϊμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια. *Καρδιακή Ανεπάρκεια* 2004; 4: 259-266.
10. L Ahmad A, Rand WM, Majunth 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: 955-962.
11. Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al: Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in haemoglobin. *Am J Kid Dis.* 1999; 34: 125-135.
12. Karla PR, Bolger AP, Sharma R, et al: The relationship between haemoglobin and exercise capacity in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106(suppl): II-570.
13. Bolger AP, Doehner W, Sharma R, et al: Anaemia in chronic heart failure: the relationship to inflammatory cytokine expression and prognostic importance. *Circulation* 2002; 106(suppl): 570-571.
14. 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: 468-473.
15. Chatterjee B, Nydegger UE, Mohacs P: Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE-inhibitors or AT (1) antagonists. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 393-398.
16. Okonko DO, Anker SD: Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms. *J Card Fail* 2004; 10: S5-S9.
17. Besarab A, Bolton WK, 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.
18. Mancini DM, Katz SD, Lamanca J, Lamanca J, Hudaihed A, Androne AS: Effects of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 294-299.
19. Silverberg D, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, 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: 1737-1744.
20. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J: 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: 1780-1786.
21. 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: 625-628.