

Άρθρο Ανασκόπησης

Αναιμία: Ένα Πρόβλημα με Ιδιαίτερο Βάρος και Σημασία στην Καρδιακή Ανεπάρκεια;

ΒΑΡΒΑΡΑ ΤΣΟΥΚΑΚΗ, ΓΙΩΡΓΟΣ ΛΑΤΣΙΟΣ, ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΤΡΙΚΑΣ

*Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑθηνών Η Ελπίς, Αθήνα***Λέξεις ευρετηρίου:**
Αναιμία, καρδιακή
ανεπάρκεια,
ερυθροποιητίνη.*Ημερ. παραλαβής*
εργασίας:
16 Ιανουαρίου 2008
Ημερ. αποδοχής:
10 Δεκεμβρίου 2008*Διεύθυνση*
Επικοινωνίας:
Αθανάσιος Γρ. Τρίκας*Μπιζανίου 52 166 73*
Βούλα
e-mail:
atrikas@otenet.gr

Πολύ συχνά η καρδιακή ανεπάρκεια συνοδεύεται από αναιμία. Ενώ ο επιπολασμός της αναιμίας στο γενικό πληθυσμό δεν ξεπερνάει το 10%, σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να αγγίξει το 55%. Η αναιμία στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι δυσμενής προγνωστικός δείκτης και αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας. Η αναιμία στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια οφείλεται σε πολλούς παράγοντες όπως η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η χρόνια συστηματική φλεγμονή με συνοδό δυσλειτουργία του μυελού των οστών, η αντίσταση στη δράση της ενδογενούς ερυθροποιητίνης, η αιμοαραίωση και οι παρενέργειες των ανταγωνιστών του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και των αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Οι παραπάνω παράγοντες συχνά συνυπάρχουν και επιδρούν ταυτόχρονα.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι σημαντική η διόρθωση της αναιμίας. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν, ότι τόσο η ερυθροποιητίνη, όσο και η δαρβοποιητίνη, ένα ανάλογο της ερυθροποιητίνης, μειώνουν την νοσηρότητα σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Η ανασυνδυσασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη έχει πλειοτροπικές δράσεις. Η χορήγηση ερυθροποιητίνης όχι μόνο βελτιώνει την αναιμία των ασθενών, αλλά έχει ευνοϊκή επίδραση στην καρδιακή δομή και λειτουργικότητα, με συνέπεια την μείωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και την αύξηση του κλάσματος εξωθήσεως. Ωστόσο εκτενέστερες μελέτες είναι απαραίτητες για την επιβεβαίωση αυτών των αποτελεσμάτων.

Είναι γνωστό ότι η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί το σύνδρομο κατά το οποίο η καρδιά αδυνατεί να αντλήσει αίμα με ρυθμό ανάλογο προς τις μεταβολικές απαιτήσεις των ιστών, ή το κατορθώνει μόνο με αύξηση της πίεσεως πλήρωσης.¹ Αποτελεί κοινό κλινικό πρόβλημα, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς. Περίπου πέντε εκατομμύρια άνθρωποι, μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες, πάσχουν από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και περίπου 400.000 νεοδιαγνωσθείσες περιπτώσεις επιπροστίθενται ετησίως.²

Πολλοί ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια πάσχουν από αναιμία. Ενώ ο επιπολασμός της αναιμίας στο γενικό

πληθυσμό δεν ξεπερνάει το 10%,³ σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να αγγίξει το 55%.⁴ Ιδιαίτερα, σε σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια λειτουργικής τάξης IV κατά NYHA, έχει αναφερθεί επιπολασμός της αναιμίας από 20% μέχρι και 80%.^{4,5}

Η αναιμία στους ασθενείς αυτούς αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη και ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας.² Σύμφωνα με τον ορισμό του παγκόσμιου οργανισμού υγείας (WHO) για κάθε 1,0gr/dl μείωση της αιμοσφαιρίνης κάτω από 12 gr/dl, αυξάνεται ανάλογα και η θνησιμότητα.⁶ Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι η θνησιμότητα αυξάνεται σε ασθενείς με αναιμία και χρόνια

καρδιακή ανεπάρκεια, ανεξάρτητα από το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας.^{7,8} Η συνύπαρξη αναιμίας σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αυξάνει τόσο την νοσηρότητα όσο και την θνησιμότητα.⁹ Ταυτόχρονα, η αναιμία είναι δυσμενής προγνωστικός παράγοντας για καρδιαγγειακά συμβλήματα όχι μόνο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια⁶ αλλά και σε ασθενείς μόνο με καρδιακή ανεπάρκεια.^{2,5,10}

Τέλος, η αναιμία προκαλεί ιστική υποξία, μείωση της γλοιότητας του αίματος και μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων με αποτέλεσμα την αύξηση της καρδιακής παροχής. Αυτό μπορεί σταδιακά να οδηγήσει σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.¹¹ Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής θνησιμότητας.¹²

Αιτία αναιμίας στους ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Το ένα τρίτο με ένα δεύτερο των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια πάσχουν από αναιμία.⁴ Η αναιμία στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, οφείλεται στην ταυτόχρονη επίδραση πολλών παραγόντων.

Νεφρική ανεπάρκεια

Η καρδιακή ανεπάρκεια, μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει την προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία, λόγω ελάττωσης της νεφρικής αιμάτωσης και μείωσης του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης.¹³ Η προοδευτική νεφρική ισχαιμία, από τη μία πλευρά ενεργοποιεί τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης και από την άλλη αυξάνει τον τόνο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η ενεργοποίηση αυτών των δύο συστημάτων έχει ως αποτέλεσμα την εκσεσημασμένη αγγειοσύσπαση και οδηγεί σε περαιτέρω ελάττωση της νεφρικής αιματώσεως.¹⁴ Η νεφρική ισχαιμία επίσης ενεργοποιεί κυτοκίνες που με τη σειρά τους καταστρέφουν το νεφρικό παρέγχυμα και οδηγούν σε προοδευτική ίνωση.¹⁴ Νεκροτομικά ευρήματα σε ασθενείς που κατέληξαν λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας επιβεβαίωσαν σοβαρές σπειραματικές αλλοιώσεις με υπεραιμία και μικροανευρύσματα, μεσαγγειακή εκφύλιση και διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα.¹⁵

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συχνά πάσχουν και από νεφρική ανεπάρκεια, η οποία είναι ανεξάρτητος παράγοντας αυξημένου κινδύνου για αναιμία. Μελέτες σε πληθυσμούς με νεφρική ανε-

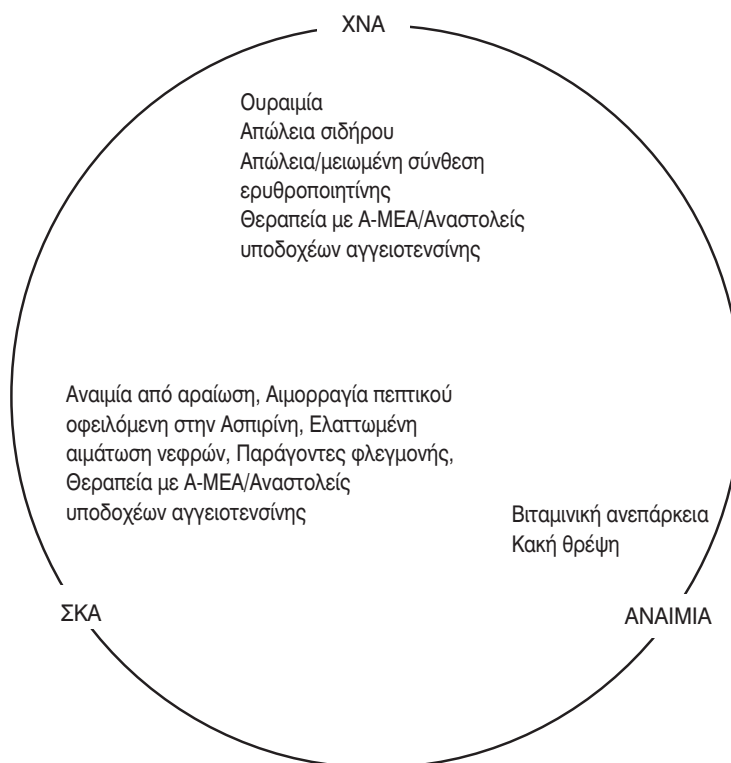
πάρκεια έδειξαν, ότι η μέτριοι έως σοβαρού βαθμού νεφρική νόσος σχετίζεται με μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης και σταδιακή μείωση των τιμών της αιμοσφαιρίνης, η οποία είναι ανάλογη με την μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης (REF).

Το 2002 οι Silverberg et al. εισήγαγαν τον όρο «σύνδρομο κάρδιο-νεφρικής αναιμίας»¹⁶ προκειμένου να περιγράψουν τις σύνθετες αλληλεπιδράσεις μεταξύ της αναιμίας, της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές απεικονίζονται στο σχήμα. Τελικά εγκαθίσταται ένας φαύλος κύκλος κατά τον οποίο, η κάθε μια από τις παραπάνω κλινικές οντότητες προκαλεί ή επιδεινώνει τις άλλες: π.χ. η αναιμία σε ασθενή με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια⁴ μπορεί να επιδεινώσει την ελλοχεύουσα και ασυμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια,¹⁷ η οποία με τη σειρά της επιδεινώνει την αναιμία και επιταχύνει τη πρόοδο της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας,^{18,19} επιβαρύνοντας περαιτέρω την καρδιακή λειτουργία και την αναιμία.²⁰

Διαταραχές της ενδογενούς ερυθροποιητίνης

Ο κυριότερος παράγοντας για τη διέγερση της παραγωγής των ερυθροκυττάρων είναι μία γλυκοπρωτεΐνη, η ερυθροποιητίνη. Η υποξία καθώς και η ελάττωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, προκαλεί εκσεσημασμένη αύξηση της παραγωγής της ερυθροποιητίνης, η οποία με τη σειρά της επιταχύνει την παραγωγή των ερυθροκυττάρων, μέχρι την διόρθωση της υποξίας (αρνητικός ανατροφοδοτικός μηχανισμός).

Περίπου 80-90% της ερυθροποιητίνης παράγεται στους νεφρούς, από μεσαγγειακά κύτταρα στον πόλο του αγγειώδους σπειράματος, τα οποία επεκτείνονται και ανάμεσα στα τριχοειδή του σπειράματος. Ένα ποσοστό 10-20%, παράγεται από άλλους ιστούς, κυρίως από το ήπαρ. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι η υποξία σε άλλα μέρη του σώματος, χωρίς σε αυτά να περιλαμβάνονται οι νεφροί, διεγείρει επίσης την έκκριση ερυθροποιητίνης, γεγονός που παρέχει την ένδειξη για την παρουσία ενός μη νεφρικού ανιχνευτή της τάσης οξυγόνου, από τον οποίο αποστέλλονται σήματα προς τους νεφρούς για την παραγωγή της ορμόνης. Τόσο η νορεπινεφρίνη και η επινεφρίνη, όσο και ορισμένες προσταγλανδίνες διεγείρουν την έκκριση ερυθροποιητίνης. Η τελευταία τελικώς διεγείρει την παραγωγή προερυθροβλαστών, από αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών. Επιπρόσθετα, επιταχύνει τις διεργασίες εξέλιξης αυτών των κυττάρων κατά τα



Σχήμα. Ο φαύλος κύκλος της κάρδιο-νεφρικής αναιμίας

διάφορα ερυθροβλαστικά στάδια και επιταχύνει την παραγωγή των νέων κυττάρων, τα οποία εμφανίζονται στο αίμα μετά από πέντε περίπου ημέρες.²¹

Σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και αναιμία, τα επίπεδα της ερυθροποιητίνης στο αίμα μπορεί να είναι είτε υψηλά, είτε και χαμηλά.²² Στην πρώτη περίπτωση, ο νεφρός απαντά στην υποξία με αυξημένη παραγωγή ερυθροποιητίνης, όμως παρά τα υψηλά της επίπεδα εκδηλώνεται αντίσταση στη δράση της.²³ Η αντίσταση στη δράση της ερυθροποιητίνης είναι συχνή στους ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και άμεσα συνδεδεμένη με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας.²⁴ Στη δεύτερη περίπτωση, όσο περιορίζεται η νεφρική λειτουργία και καταστρέφεται το νεφρικό παρέγχυμα τόσο περιορίζεται και η παραγωγή της ερυθροποιητίνης.¹⁴ Επίσης τα χαμηλά της επίπεδα και η επιδείνωση της αναιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια οφείλονται στην απώλεια της ερυθροποιητίνης, της τρανσφερρίνης και του σιδήρου, με τα ούρα, από τους κατεστραμμένους νεφρούς.²⁵

Χρόνια νόσος-Αύξηση προφλεγμονωδών κιτοκινών

Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να

έχει άμεση κατασταλτική δράση στο μυελό των οστών, ανεξαρτήτως από την νεφρική δυσλειτουργία. Η καρδιακή ανεπάρκεια έχει αποδειχτεί, ότι είναι μια κατάσταση χρόνιας φλεγμονής,²⁶ με συνοδές συστηματικές επιδράσεις.²⁷ Σε πειραματικές μελέτες παρατηρήθηκαν υψηλά επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών όπως του παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (TNF α), της ιντερλευκίνης 6 (IL-6), της ιντερλευκίνης 1 (IL-1) και των υποδοχέων 1 και 2 για τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF-R1 και TNF-R2).²⁸ Οι κυτοκίνες αυτές, ελαττώνουν την βιωσιμότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων, μειώνουν την παραγωγή της ερυθροποιητίνης, αυξάνουν την αντίσταση στη δράση της και καταστέλλουν την απελευθέρωση του σιδήρου από το δίκτυο-ενδοθηλιακό σύστημα.²⁹ Επιπρόσθετα, πρέπει να αναφερθεί και ο ρόλος μίας βασικής σίδηρο-ρυθμιστικής πρωτεΐνης, της επσιδίνης (hepsidin), η παραγωγή της οποίας επάγεται από την ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και δρα καταστέλλοντας την απορρόφηση του σιδήρου από τα ερυθροκύτταρα και τα ηπατοκύτταρα και εμποδίζοντας συγχρόνως την απελευθέρωση του από το δίκτυο-ενδοθηλιακό σύστημα.³⁰

Οι Nanas et al. μελέτησαν τα αίτια της αναιμίας σε ασθενείς με συμπτωματική συμφορητική καρδια-

κή ανεπάρκεια.³¹ Στο 73% των ασθενών αυτών τα επίπεδα φερριτίνης στον ορό ήταν φυσιολογικά ή ελαφρώς αυξημένα και της ερυθροποιητίνης ελαττωμένα. Διαπιστώθηκε σοβαρή ελάττωση των αποθηκών σιδήρου στο μυελό των οστών και αύξησή του στο δίκτυο-ενδοθηλιακό σύστημα. Συγκριτικά με άλλες μελέτες που κατηγοριοποιούν την αναιμία με βάση αιματολογικά και βιοχημικά κριτήρια, η συγκεκριμένη μελέτη θέτει την διάγνωση της αναιμίας στηριζόμενη σε βιοψία μυελού των οστών. Τα φυσιολογικά ή ελαφρώς αυξημένα επίπεδα της φερριτίνης, θα μπορούσαν να ερμηνευτούν λόγω της συστηματικής φλεγμονής που συνοδεύει την καρδιακή ανεπάρκεια.³² Αυτό επιβεβαιώνεται και από τα αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) στους συγκεκριμένους ασθενείς.³²

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν, ότι υπάρχει ευθέως ανάλογη σχέση μεταξύ του σταδίου της καρδιακής ανεπάρκειας και των επιπέδων των φλεγμονωδών δεικτών.³³

Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης - αναστολείς του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης (ACE I/AMEA- ARBs/AT II αναστολείς)

Ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας αποτελεί η καταστολή του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης. Το υπόστρωμα του συστήματος, το *αγγειοτενσινογόνο*, είναι μια α-γλυκοπρωτεΐνη, που απελευθερώνεται από το ήπαρ³⁴ και μετατρέπεται στην κυκλοφορία σε αγγειοτενσίνη I από την ρενίνη: ένα ένζυμο, που παράγεται στην παρασπειραματική συσκευή του νεφρού. Πολλοί παράγοντες εμπλέκονται στην ενεργοποίηση της προρενίνης σε ρενίνη στους νεφρούς, κυριότεροι εκ των οποίων είναι η υπογκαιμία, η υπονατριαιμία και η υπόταση. Η αγγειοτενσίνη I μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη II από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης. Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης είναι μια μεταλλοπρωτεΐνη που συνδέεται με την κυτταρική μεμβράνη και βρίσκεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων της πνευμονικής κυκλοφορίας. Η αγγειοτενσίνη II θεωρείται το βασικό δραστικό πεπτιδίο του άξονα, προκαλεί δε έντονη αγγειοσύσπαση δρώντας μέσω των υποδοχέων αγγειοτενσίνης (κυρίως τους AT I) στα λεία μυϊκά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος και δρα στον φλοιό των επινεφριδίων προς έκκριση αλδοστερόνης. Η αλδοστερόνη με τη σειρά της, προκαλεί κατακράτηση ύδατος και νατρίου από τους νεφρούς και αύξηση του όγκου του εξωκυττάρου υγρού.³⁴

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARBs), ενοχοποιούνται για την πρόκληση αναιμίας με ποικίλους μηχανισμούς δράσης:

α) Οι υποδοχείς της αγγειοτενσίνης (ATI), εκτός από το τοίχωμα των αγγείων ανευρίσκονται και σε πολλά άλλα κύτταρα, μεταξύ των οποίων τα αρχέγονα ερυθροποιητικά κύτταρα. Η σύνδεση αυτών των υποδοχέων με την αγγειοτενσίνη, λειτουργεί σαν επαγωγός αύξησης και διαφοροποίησης των κυττάρων αυτών και προάγει την ερυθροποίηση. Η αναστολή της δράσης της από τους AMEA και ARBs, καταστέλλει την ερυθροποίηση και προκαλεί αναιμία.³⁵

β) Προκαλούν μυελοκαταστολή και παρεμποδίζουν άμεσα τη σύνθεση της ερυθροποιητίνης.^{36,37}

γ) Καταστέλλουν και άλλους επαγωγούς αύξησης της ερυθροποίησης, όπως τα ανδρογόνα³⁸ και τον ινσουλινοειδή αυξητικό παράγοντα IGF-I.³⁹

δ) Αυξάνουν τα επίπεδα της N-ακετύλ-σερούλασπαρτύλ-προλίνης (Ac-SDKP).⁴⁰ Τα αυξημένα επίπεδα της Ac-SDKP έχουν προσφάτως συνδεθεί με αναιμία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, που λαμβάνουν AMEA.⁴¹ Αυτό μπορεί να οφείλεται στην αναστολή της ενεργοποίησης των πολυδύναμων αρχέγονων κυττάρων στον μυελό των οστών από την Ac-SDKP.⁴⁰ Η Ac-SDKP είναι αποδέκτης των τελικών αμινο-(NH₂) ομάδων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Η καταστολή του ενζύμου από τους AMEA, έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της διάσπαση της Ac-SDKP και την αύξηση των επιπέδων της στο πλάσμα.

Μια πρόσφατη μετανάλυση όσον αφορά τους AMEA ως παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αναιμίας σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, έδειξε κλινικά σημαντική αναιμία σε αυτούς τους ασθενείς.⁴² Ωστόσο η μείωση της θνησιμότητας αντισταθμίζει τις παρενέργειες από το αιμοποιητικό σύστημα και δημιουργεί σαφώς ένα όφελος επιβίωσης.⁴² Τίθεται λοιπόν το ερώτημα, εάν οι ευεργετικές επιδράσεις των AMEA, θα μπορούσαν να είναι ακόμη μεγαλύτερες με τη διόρθωση της αναιμίας.

Άλλοι παράγοντες που προκαλούν αναιμία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια συνοδεύεται από κατακράτηση ύδατος και νατρίου και αύξηση του όγκου του εξωκυττάρου υγρού. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αραιώση του αίματος και την ανεύ-

ρση χαμηλότερων τιμών αιμοσφαιρίνης, ιδίως επί συνύπαρξης χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.⁴³ Παρόλο που θα περιέμενε κανείς, αυτή η πτώση του αιματοκρίτη να συνοδεύεται από φυσιολογικό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι επίσης ελαττωμένος.⁴³

Στους άλλους παράγοντες που είτε προκαλούν είτε επιδεινώνουν προϋπάρχουσα αναιμία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συγκαταλέγονται η χρόνια μικροσκοπική απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό σύστημα λόγω λήψης ασπιρίνης και η δυσαπορρόφηση σιδήρου, βιταμίνης Β12 και φυλλικού οξέος λόγω χαμηλής παροχής αίματος στο πεπτικό σύστημα.⁴⁴

Μελέτη των Witte et al, καταλήγει στο συμπέρασμα ότι μικρό ποσοστό των ασθενών με συμπτωματική συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πάσχει από έλλειψη αιμοποιητικών παραγόντων. Συγκεκριμένα, 6% είχαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης Β12, 13% χαμηλά επίπεδα σιδήρου στον ορό και 8% χαμηλή φερριτίνη.⁴⁵

Στην αναιμία η καρδιά αναγκάζεται να χρησιμοποιήσει προσαρμοστικούς μηχανισμούς προκειμένου να ανταπεξέλθει στη χαμηλή παροχή οξυγόνου προς τους ιστούς. Αυτό επιτυγχάνεται με αύξηση της καρδιακής συχνότητας και συσταλτικότητας, που όμως επιβαρύνουν ακόμη περισσότερο την ήδη ανεπαρκή καρδιά.⁴⁶

Η Θεραπεία της αναιμίας σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι σημαντική η διόρθωση της αναιμίας. Αλλά με ποιόν τρόπο; Με μεταγγίσεις συμπτωνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων, ή με χορήγηση ερυθροποιητίνης;

I) Μεταγγίσεις αίματος

Η μετάγγιση συμπτωνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων, αποτελεί την πιο κοινή τακτική διόρθωσης της αναιμίας στα νοσοκομεία, αυξάνοντας άμεσα τον αιματοκρίτη. Η μετάγγιση όμως συνοδεύεται από παρενέργειες που περαιτέρω επιβαρύνουν την καρδιακή λειτουργία των ασθενών. Συγκεκριμένα, αυξάνεται ο ενδαγγειακός όγκος, ενώ τίθεται ο ασθενής στον κίνδυνο μολυσματικών ασθενειών. Επίσης, η μετάγγιση έχει σχετιστεί με την πρόκληση ανοσοκαταστολής, σε ασθενείς με επηρεασμένο ανοσοποιητικό σύστημα⁴⁷ και με τη ραγδαία αύξηση στο πλάσμα των δεικτών φλεγμονής (Πίνακας).⁴⁸

II) Ερυθροποιητίνη

Η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη, δρα, επάγοντας τη διαφοροποίηση των αρχέγονων κυττάρων της ερυθροποίησης και καταστέλλοντας την απόπτωσή τους στον μυελό των οστών.⁴⁹ Χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη περίπου μία εικοσαε-

Πίνακας. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα μεταγγίσεων αίματος και υποδόριας χορήγησης ερυθροποιητίνης.

	ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ	ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ
ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗ	<ul style="list-style-type: none"> • Αυξάνει την αιμοσφαιρίνη • Αυξάνει την ικανότητα άσκησης • Βελτιώνει την λειτουργική τάξη κατά N.Y.H.A • Βελτιώνει το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας • Μειώνει τις ανάγκες για διουρητικά • Βελτιώνει την ποιότητα ζωής • Μειώνει τον αριθμό των νοσηλειών • Ελαττώνει την απόπτωση, Υποστρέφει την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας. 	<ul style="list-style-type: none"> • Καθυστερεί η αύξηση 5-7 ημέρες • Υπέρταση • Θρομβωτικά επεισόδια • Αυξάνει την ενεργοποίηση της ενδοθηλίνης • Έχει υψηλό κόστος
ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ	<ul style="list-style-type: none"> • Άμεση αύξηση της αιμοσφαιρίνης • Άμεση αιμοδυναμική βελτίωση 	<ul style="list-style-type: none"> • Πιθανότητα μετάδοσης μολυσματικών νοσημάτων • Αλλεργικές αντιδράσεις στη μετάγγιση • Ανοσοκαταστολή • Υπερφόρτιση του οργανισμού με σίδηρο από συχνές μεταγγίσεις • Υπερφόρτιση όγκου και καρδιακή κάμψη

τία, κυρίως σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια,⁵⁰ έχοντας βελτιώσει όχι μόνο τις τιμές του αιματοκρίτη και κατ' επέκταση την αναιμία αυτών των ασθενών, αλλά και την καρδιακή δομή και λειτουργικότητα με τη μείωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και την αύξηση του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας.⁵¹

Τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των δύο τρόπων παρατίθενται στον πίνακα.

Οι Silverberg et al⁵² πρώτοι μελέτησαν τις δράσεις της υποδόριας ερυθροποιητίνης και της ενδοφλέβιας χορήγησης σιδήρου, σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη 2,1-2,4 mg/dl), και αναιμία (αιμοσφαιρίνη 9,5-11,5 mg/dl). Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική βελτίωση της λειτουργικής τάξης κατά N.Y.H.A αυτών των ασθενών, αύξηση του κλάσματος εξωθήσεως και ελάττωση του αριθμού των νοσηλειών τους.

Οι Mancini et al⁵³ μελέτησαν σε τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη τις δράσεις της ερυθροποιητίνης και της σιδηροθεραπείας από του στόματος, στην ικανότητα άσκησης ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική αύξηση της ικανότητας άσκησης σε αυτούς τους ασθενείς: αύξηση της απόδοσης οξυγόνου στους ιστούς λόγω αύξησης της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης.

Οι Palazzuoli et al⁵⁴ τυχαιοποίησαν σε δύο ομάδες 40 ασθενείς με μέτριου έως σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια και επίπεδα αιμοσφαιρίνης < 11g/dL. Η πρώτη ομάδα έλαβε υποδοριώς ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη και από του στόματος σιδηροθεραπεία για τρεις μήνες και η δεύτερη ομάδα εικονικό φάρμακο. Η ερυθροποιητίνη βελτίωσε την λειτουργική τάξη της καρδιακής ανεπάρκειας και την νεφρική λειτουργία αυτών των ασθενών και ελάττωσε τα επίπεδα του νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) τα οποία είναι αυξημένα σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και αναιμία.⁵⁵ Σε αυτό το σημείο αξίζει να σημειωθεί ότι η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου χωρίς ταυτόχρονη λήψη ερυθροποιητίνης, ελαττώνει τα επίπεδα του νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) και της συστηματικής φλεγμονής σε ασθενείς με αναιμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και βελτιώνει το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας και την ποιότητα ζωής.⁵⁶

Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα διπλά τυφλής τυχαιοποιημένης μελέτης από τους Ghali et al⁵⁷ (STAMINA HeFT), που συμπεριέλαβε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια λειτουργικής

τάξης II-IV, κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας < 40% και αιμοσφαιρίνη < 12,5 g/dl. Οι ασθενείς της ομάδας της δαρβοποιητίνης έλαβαν το φάρμακο υποδοριώς κάθε δύο εβδομάδες για διάστημα ενός έτους. Παρατηρήθηκε αύξηση της αιμοσφαιρίνης και κλινική βελτίωση των ασθενών.

Σε διπλά τυφλή μελέτη οι Ponikowski et. al⁵⁸ τυχαιοποίησαν 41 ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια ($\dot{V}O_2 \max < 16 \text{ mL/Kg/min}$) και επίπεδα αιμοσφαιρίνης 9-12 g/dL. Η πρώτη ομάδα 19 ασθενών έλαβε δαρβοποιητίνη άλφα κάθε δύο εβδομάδες για 26 εβδομάδες και η δεύτερη ομάδα 22 ασθενών έλαβε εικονικό φάρμακο για το ίδιο διάστημα. Ενώ η θεραπεία με δαρβοποιητίνη οδήγησε σε αύξηση της αιμοσφαιρίνης και βελτίωση της ποιότητας ζωής δεν επηρέασε σημαντικά το $\dot{V}O_2 \max$ αυτών των ασθενών.

Οι Van Veldhuisen et al⁵⁹ μελέτησαν την αποτελεσματικότητα δυο διαφορετικών δόσεων δαρβοποιητίνης άλφα, ανά δύο εβδομάδες για 26 εβδομάδες, σε 165 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (> 3 μήνες), κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας < 40% και επίπεδα αιμοσφαιρίνης 9-12g/dl. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες. Η πρώτη ομάδα (56 ασθενείς) έλαβε δαρβοποιητίνη άλφα ανάλογα με το σωματικό βάρος (0,75 mcg/Kg), η δεύτερη ομάδα (54 ασθενείς) έλαβε σταθερή δόση δαρβοποιητίνης (50 mcg/Kg) ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος και η τρίτη ομάδα (55 ασθενείς) έλαβε εικονικό φάρμακο. Στόχος της αιμοσφαιρίνης ήταν τα 14 g/dl. Η αιμοσφαιρίνη αυξήθηκε παρόμοια και στις δύο ομάδες της δαρβοποιητίνης. Ωστόσο δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική κλινική βελτίωση των ασθενών αυτών, όπως αποδείχθηκε με δοκιμασία κόπωσης 6 λεπτών. Επιπρόσθετα κατά τη διάρκεια της μελέτης, 6 ασθενείς κατέληξαν. Οι 5 ανήκαν στην πρώτη ομάδα, η οποία έλαβε μεγαλύτερες δόσεις δαρβοποιητίνης ανάλογα με το σωματικό τους βάρος. Το συγκεκριμένο γεγονός θα μπορούσε να είναι τυχαίο ή και να οφείλεται στις παρενέργειες της ερυθροποιητίνης: αύξηση της αρτηριακής πίεσης και του κινδύνου θρομβώσεων. Τίθεται όμως ερώτημα για την ασφάλεια της θεραπείας και την δοσολογία σε καρδιαγγειακούς ασθενείς.

Άλλες δράσεις της ερυθροποιητίνης:

Υποδοχείς για την ερυθροποιητίνη έχουν βρεθεί σε πολλούς άλλους ιστούς εκτός από το μυελό των οστών, π.χ. στον αμφιβληστροειδή,⁶⁰ στα μυοκαρδιακά κύτταρα,⁶¹ στον εγκεφαλικό ιστό,⁶² και στα ενδοθη-

λακά κύτταρα.⁶³ Η ερυθροποιητίνη καταστέλλει την απόπτωση των κυττάρων και εμποδίζει τόσο την μυοκαρδιακή όσο και την εγκεφαλική βλάβη.⁶⁴ Σε ζωικά μοντέλα έχει ανευρεθεί ή μείωση του μεγέθους του εμφράγματος του μυοκαρδίου και η βελτίωση του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας, δράσεις ανεξάρτητες από την αύξηση του αιματοκρίτη.⁶⁴ Υψηλότερα επίπεδα ενδογενούς ερυθροποιητίνης ανευρέθηκαν σε μικρότερου μεγέθους εμφράγματα.⁶⁵ Παρόμοιες παρατηρήσεις έχουν γίνει και για τα νευρικά κύτταρα.⁶² Η ερυθροποιητίνη επίσης αυξάνει την νέο-αγγείωση σε καταστάσεις ισχαιμίας.⁶⁶ Τέλος παρουσιάζει αντί-οξειδωτική⁶⁷ και αντί-φλεγμονώδη δράση.⁶⁸

Δαρβοποιητίνη άλφα: Αποτελεί ανάλογο της ερυθροποιητίνης με μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής (48 ώρες), που επιτρέπει την χορήγησή του ανά λιγότερο τακτά χρονικά διαστήματα.⁶⁹

Συμπερασματικά, υπάρχει μείωση της νοσηρότητας σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια τόσο με την ερυθροποιητίνη, όσο και με τη δαρβοποιητίνη. Χρειάζονται ωστόσο μεγαλύτερες διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες για την επιβεβαίωση αυτών των αποτελεσμάτων. Πρόβλημα αποτελεί και ο ακριβής στόχος για τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης. Σε αναιμία χρόνιας νόσου άλλης αιτιολογίας, η εμπειρία έχει δείξει στόχο αιμοσφαιρίνης 11-12 gr/dl.⁷⁰ Η περαιτέρω αύξηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης οδηγεί σε κλινική επιδείνωση των ασθενών.⁷¹ Δεν γνωρίζουμε όμως, αν κάτι τέτοιο ισχύει και για την καρδιακή ανεπάρκεια. Η ερυθροποιητίνη δεν έχει ακόμη θέση στη θεραπεία, με βάση τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.

Βιβλιογραφία

1. Braunwald E. Heart Disease. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001, p. 635.
2. JA Ezekowitz, FA McAlister, PW Armstrong-Anemia is common in heart failure and associated with poor outcomes: Circulation. 2003; 107: 223-225.
3. McCullough PA, Lepor NE. The deadly triangle of anemia, renal insufficiency, and cardiovascular disease: implications for prognosis and treatment. Rev Cardiovasc Med. 2005; 6: 1-10.
4. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The role of anemia in the progression of the congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? J Nephrol. 2004; 17: 749-761.
5. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. Circulation. 2004; 110: 149-154.
6. Herzok CA, Muster HA, Li S, Collins AJ. Impact of congestive heart failure, chronic kidney disease, and anemia on sur-

vival in the Medicare population. J Card Fail. 2004; 10: 467-472.

7. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients >or = 65 years of age. Cardiovascular Health Study. Am J Cardiol. 2001; 87: 413-419.
8. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program Circulation. 2006; 113: 986-994.
9. Sabatin MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of haemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. Circulation. 2005; 111: 2042-2049.
10. 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.
11. Braunwald E. Heart Disease. Philadelphia:WB Saunders Company; 2001, p2307.
12. Levy D, Garrison RG, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N. Engl. J Med 1990; 322: 1561-1566.
13. Laskar SR, Dries DL. The prognostic significance of renal dysfunction in patients with chronic systolic heart failure Curr Cardiol Rep. 2003; 5: 205-210.
14. Fine LG, BandyopadhyayD, Norman JT. Is there a common mechanism for the progression of different types of renal diseases other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia. Kidney Inter Suppl. 2000; 75: S22-26.
15. Yoshida H, Yashimoto M, Liang P, et al. Mesangiolytic glomerulopathy in severe congestive heart failure. Kidney Int 1998; 53: 880-891.
16. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. Eur J Heart Fail. 2002; 4: 681-686.
17. Das SR, Dries DL, Drazner MH, Yancy CW, Chae CU. Relation of lower Hct to progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic heart failure Am J Cardiol. 2005; 96: 827-831.
18. 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: 955-962.
19. Levin A, Djurdjev O, Barret B, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: getting to the heart of the matter. Am J Kidney Dis. 2001; 38: 1398-1407.
20. Luthi JC, Flanders WD, Burnier M, Burnand B, McClellan WM. Anemia and chronic kidney disease are associated with poor outcomes in heart failure patients. BMC Nephrol. 2006; 7: 3.
21. Guyton Arthur G, MD. Medical Physiology WB Saunders Company. 1991; p466-468.
22. Volpe M, Tritto C, 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.
23. Ebert BL, Bunn HF. Regulation of the erythropoietin gene. Blood 1999; 94: 1864-1877.
24. Peter Van Der Meer, Dirk J Lok, Eric Lipsic, et al. Resistance

- to Endogenous Erythropoietin Predicts Survival In Anemic Heart Failure Patients. *Circulation*. 2007; 116: 11-757.
25. Varizi ND. Erythropoietin and transferrin metabolism in nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1-8.
 26. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N. ENG J Med*. 1990; 323: 236-241.
 27. Elgert KD, editor. *Immunology: Understanding the immune system*. New York: Wiley-Liss; 1996.
 28. Iversen PO, Woldbaek PR, Tonnessen T, Christensen G. Decreased haematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure. *Am J Physiol Regul Integr. Comp Physiol* 2002; 282: R 166-172.
 29. Means Jr RT. Advances in the anemia of chronic disease. *Int J Hematol*. 1999; 70: 7-12.
 30. Rossi E. Hepsidin-the iron regulatory hormone. *Clin Biochem Rev* 2005; 26: 47-49.
 31. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 2485-2489.
 32. Bobbio-Pallavicini F, Verde G, Spriano P, et al. Body iron status in critically ill patients: significance of serum ferritin *Intensive Care Med*. 1989; 15: 171-178.
 33. Bolger AP, Doehner W, Sharma R, Coats JS, Anker S. Anemia in chronic heart failure: the relationship to inflammatory cytokine production and prognostic importance. *Circulation* 2002; 106: S2819[Suppl.].
 34. Martin Paul, Ali Poyan Mehr and Reinhold Kreutz. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev*. 2006; 747-803.
 35. Cole J, Entroy D, Lin H, et al. Lack of angiotensin II – facilitated erythropoiesis in the response to epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1836-1841.
 36. Gossman J, Burkhardt R, Harder S, et al. Angiotensin II increases plasma erythropoietin levels via angiotensin II type I receptor-dependent pathway. *Kidney Int* 2001; 60: 83-86.
 37. Freundenthaler SM, Lucht I, Schenk T, Brink M, Gleiter CH. Dose – dependent effect of angiotensin II on human erythropoietin production. *Pflugers Arch*. 2000; 439: 838-844.
 38. Yanase T, Maki T, Nawata H, Kato K, Ibayashi H. Effect of angiotensin II on secretion of androgens. *Endocrinol. Jpn* 1984; 31: 741-774.
 39. Brox AZ, Mangel J, Hanley JA, St Louis G, Mongrain S, Gagnon RF. Erythrocytosis after renal transplantation represents an abnormality of insulin- like growth factor-I and its binding proteins. *Transplantation*. 1998; 66: 1053-1058.
 40. 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.
 41. 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: 1743-1747.
 42. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor as 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: 391-399.
 43. Androne AS, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003; 107: 226-229.
 44. Krack A, Sharma R, Figulla HR, Anker SD. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur Heart J*. 2005; 26: 2368-2374.
 45. Witte K, Desilva R, Chattopadhyay S, Ghosh J, Cleland J, Clark A. Are hematinic deficiencies the cause of anemia in chronic heart failure? *Am Heart J*. 2004; 147.
 46. McBride BF, White CM. Acute decompensated heart failure: a contemporary approach to pharmacotherapeutic management. *Pharmacotherapy*. 2003; 23: 997-1020.
 47. Offner PJ. Age of blood: does it make a difference? *Crit Care*. 2004; S24-26.
 48. Bordin JO, Heddle NM, Blajchman MA. Biologic effect of leukocytes present in transfused cellular blood products. *Blood*. 1994; 84: 1703-1721.
 49. Winearls CG. Recombinant human erythropoietin: 10 years of clinical experience. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13: 23-27.
 50. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, et al. Correction of the anemia of end stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N. Eng J Med*. 1987; 316: 73-78.
 51. Goldberg N, Lundin AP, 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.
 52. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The effect of correction of anemia in diabetics and no diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18: 141-146.
 53. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, Lamanca J, Hudaihed A, Androne Ar. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation*. 2003; 107: 294-299.
 54. Palazzuoli A, Silverberg D, Iovine F, Capobianco S, Gianotti G, Calabro A, Campagna SM, Nuti R. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. *Am Heart J*. 2006; 152: 1096. e9-15.
 55. Ralli S, Horwich T, Fonarow G. Relationship between anemia, cardiac troponin I, and B-type natriuretic peptide levels and mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J*. 2005; 150: 1220-1227.
 56. Toblli J, Lombrana A, Duarte P, Gennaro F. Intravenous Iron Reduces NT-Pro-Brain Natriuretic Peptide in Anemic Patients With Chronic Heart Failure and Renal Insufficiency. *J Am Cardiol*. 2007; 50: 1657-1665.
 57. Ghali JK, Anand I, Abraham WT, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the impact of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic heart failure: results from the Studies of Anemia in Heart Failure Trial (STAMINA-HeFT). *Eur J Heart Fail*. 2006; 5(Suppl. 1): 122.
 58. Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, et al. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 20: 753-762.
 59. Van Veldhuisen DJ, Dickstein K, Cohen-Solal A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. *Eur Heart J*. 2007; 28: 2208-2216 controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 20: 753-762.

60. Grimm C, Wenzel A, Groszer M, et al. HIF-1 induced erythropoietin in the hypoxic retina protects against light-induced retinal degeneration. *Nat Med.* 2002; 8: 718-724.
61. Van Der Meer P, Lipsic E, Boer RA, et al. A functional erythropoietin receptor in a rat heart is linked to anti-apoptotic effects. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 330A.
62. Siren AL, Fratelli M, Brines M, et al. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98: 4044-4049.
63. Anagnostou A, Liu Z, Steiner M, et al. Erythropoietin receptor mRNA expression in human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91: 3974-3978.
64. 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.
65. Namiuchi S, Kagaya Y, Ohta J, et al. High serum erythropoietin level is associated with smaller infarct size in patients with acute myocardial infarction who undergo successful primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 1406-1412.
66. Heeschen C, Aicher A, Lehmann R, et al. Erythropoietin is a potent physiological stimulus for endothelial progenitor cell mobilization. *Blood.* 2003; 102: 1340-1346.
67. Liu J, Narasimhan P, Song YS, et al. EPO protects SOD2-deficient mouse astrocytes from damage by oxidative stress. *Glia.* 2006; 53: 360-365.
68. Liu X, Xie W, Liu P, et al. Mechanism of the cardioprotection of rhEPO pre-treatment on suppressing the inflammatory response in ischemia-reperfusion. *Life Sci.* 2006; 78: 2255-2264.
69. Egrie JC, Dwyer E, Browne JK, et al. Darbepoietin alfa has a longer circulating half-life and greater in vivo potency than recombinant human erythropoietin. *Exp Hematol.* 2003; 31: 290-299.
70. NKF-K/DOQI. Clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000 *Am J Kidney Dis.* 2001; 37(suppl 1): S182-238.
71. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low Hct values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med.* 1998; 339: 584-590.