

# Wpływ niedokrwistości na wyniki leczenia interwencyjnego u pacjentów z chorobą wieńcową

Wojciech Wańha<sup>1</sup>, James Cornwall<sup>2</sup>, Wojciech Wojakowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>III Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska

<sup>2</sup>Mount Sinai School of Medicine, New York, USA

Postępowanie Kardiologii Inter 2012; 8, 4 (30): 297–300

DOI: 10.5114/pwki.2012.31910

## Streszczenie

Współwystępowanie choroby wieńcowej i niedokrwistości wiąże się z wysokim ryzykiem zgonu, zawału serca i powikłań krwotocznych. Obecność niedokrwistości niekorzystnie wpływa na wyniki leczenia interwencyjnego, szczególnie w ostrych zespołach wieńcowych (OZW). Częstość występowania niedokrwistości u chorych z OZW jest względnie duża (około 19–30%). Stężenie hemoglobiny przy przyjęciu jest istotnym czynnikiem prognostycznym i powinno być uwzględniane w stratyfikacji ryzyka.

**Słowa kluczowe:** niedokrwistość, choroba wieńcowa, przeszskórna interwencja wieńcowa

## Wstęp

W ostatnich latach zaobserwowano istotny postęp w leczeniu schorzeń serca, w tym choroby wieńcowej. Nowe techniki farmakoterapii oraz zabiegi rewaskularyzacji mięśnia sercowego doprowadziły do zmniejszenia śmiertelności oraz poprawy komfortu życia. Pomimo znacznego postępu w leczeniu choroby wieńcowej stanowi ona nadal najczęstszą przyczynę zgonu u ludzi w średnim i starszym wieku. Oprócz dobrze poznanych czynników ryzyka, takich jak wiek, płeć męska, palenie tytoniu, zaburzenia gospodarki lipidowej, zaburzenia tolerancji glukozy, coraz większe znaczenie przypisuje się zaburzeniom hematologicznym, w szczególności małemu stężeniu hemoglobiny. Według Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) niedokrwistość definiuje się jako redukcję stężenia hemoglobiny poniżej 13 mg/dl u mężczyzn oraz 12 mg/dl u kobiet [1]. Choroba wieńcowa z towarzyszącą niedokrwistością stanowi częsty problem kliniczny. Współwystępowanie tych schorzeń prowadzi do niekorzystnych wzajemnych interakcji, zwiększenia śmiertelności oraz częstości występowania niepożądanych zdarzeń sercowo-mózgowo-naczyniowych (*major adverse cardiac and cerebrovascular events* – MACCE). Niedokrwistość jest jednym z najczęst-

szych zaburzeń hematologicznych u pacjentów z chorobą wieńcową. Występuje u 19–30% osób z ostrym zespołem wieńcowym (*acute coronary syndrome* – ACS) [2], natomiast u starszych pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (*ST-elevation myocardial infarction* – STEMI) w przedziale od 10,5% [3] do 12,8% [4].

## Etiologia i patofizjologia niedokrwistości w przebiegu choroby wieńcowej

Do najczęstszych przyczyn wystąpienia niedokrwistości u osób starszych zalicza się: obecność chorób przewlekłych (35%), niedobór żelaza (15%), utratę krwi (7%), niewydolność nerek, choroby wątroby oraz schorzenia endokrynologiczne (6,5%), choroby rozrostowe układu krwiotwórczego (5,5%), niedobór witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego (5,5%) [5]. Niedokrwistość w przebiegu chorób przewlekłych wiąże się z pobudzeniem układu immunologicznego, zakażeniem oraz procesem zapalnym. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny prowadzi do redukcji ilości tlenu dostarczanego do mięśnia sercowego, szczególnie w obszarze zaopatrywanym przez istotnie zwężoną tętnicę wieńcową [6]. W efekcie dochodzi do kompensacyjnego pobudzenia układu współczulnego, zwiększenia obję-

---

## Adres do korespondencji:

lek. Wojciech Wańha, III Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Złotowa 45/47, 40-635 Katowice-Ochojec, Polska, tel.: +48 504 827 636, e-mail: wojtwanh@wp.pl

**Praca wpłynęła:** 26.07.2012, **przyjęta do druku:** 31.08.2012.

tości wyrzutowej i częstość akcji serca. Niedokrwistość przyczynia się w tym mechanizmie do remodelingu mięśnia sercowego oraz przerostu lewej komory, a ostatecznie do rozwoju niewydolności serca.

### Charakterystyka pacjentów z niedokrwistością i chorobą wieńcową

Grupa pacjentów z chorobą wieńcową oraz towarzyszącą niedokrwistością częściej obejmuje osoby płci żeńskiej [2, 7], chorych w starszym wieku [2, 7–9], z nadciśnieniem tętniczym [8], cukrzycą [7, 8, 10], niewydolnością serca [2, 7, 11–13], tachyarytmiami [2, 7], niewydolnością nerek [2, 7, 14], mniejszą wartością wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI) [7, 11] oraz wyższą klasą Killipa wśród pacjentów z ACS [11]. Rzadziej jednak są to aktywni palacze [2, 7] w porównaniu z osobami z prawidłowym stężeniem hemoglobiny. U pacjentów z niedokrwistością i ACS częściej obserwuje się wielonaczyniową chorobę wieńcową [8, 13], częściej dochodzi do nagłego zatrzymania krążenia [13], zastosowania kontrapulsacji wewnątrz-aortalnej (*intra-aortic balloon pump* – IABP) [13], częściej mają oni w wywiadzie przebyty zawał serca i rewaskularyzację mięśnia sercowego – metodą pierwotnej angioplastyki wieńcowej (*percutaneous coronary intervention* – PCI) lub pomostowania naczyń wieńcowych (*coronary artery bypass surgery* – CABG) [8]. U osób tych rzadziej niż ACS bez uniesienia odcinka ST występuje STEMI [15], a podczas hospitalizacji rzadziej są oni poddawani rewaskularyzacji mięśnia sercowego [2].

### Wyniki leczenia pacjentów z chorobą wieńcową z towarzyszącą niedokrwistością

Współwystępowanie niedokrwistości u pacjentów z ACS, stabilną chorobą wieńcową leczonych metodą PCI lub CABG oraz u osób z niewydolnością serca wiąże się z gorszymi wynikami terapii [1, 16–19]. Zmniejszone stężenie hemoglobiny przy przyjęciu u pacjentów z ACS jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zgon, zawał serca czy krwawienie [4, 7, 8, 17].

Istnieje wiele badań mówiących o niekorzystnym wpływie niedokrwistości, lecz nie ma jednoznacznej oceny wartości progowej stężenia hemoglobiny, poniżej której występują niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Jednym z takich badań jest metaanaliza Sabatine i wsp. [2], oparta na 16 badaniach klinicznych, w których łącznie wzięło udział 39 922 pacjentów. Badacze podjęli próbę oceny wpływu niedokrwistości na częstość występowania niepożądanych zdarzeń sercowych (*major adverse cardiac events* – MACE) w obserwacji 30-dniowej oraz znalezienia wartości progowej stężenia hemoglobiny będącej czynnikiem prognostycznym niekorzystnego rokowania u pacjentów z ACS. Wykazano istnienie zależności między wartościami wyjściowymi stężenia hemoglobiny a wystąpieniem

powikłań sercowo-naczyniowych, której wykresem jest krzywa „J”. Wartość hemoglobiny, poniżej której zaobserwowano wzrost MACE, różniła się dla STEMI oraz zawału serca bez uniesienia odcinka ST (*non ST-elevation myocardial infarction* – NSTEMI) w obserwacji 30-dniowej. U pacjentów ze STEMI przy zmniejszeniu stężenia hemoglobiny poniżej 14 g/dl obserwowano liniowy wzrost śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych przy zmniejszeniu stężenia hemoglobiny o każdy 1 g/dl. W grupie pacjentów z NSTEMI wartość hemoglobiny między 15 g/dl a 16 g/dl była uważana za referencyjną, a przy jej zmniejszeniu o każdy 1 g/dl poniżej 11 g/dl obserwowano wzrost śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawału serca. Tak istotne różnice mogły wynikać z patofizjologii dwóch rodzajów ACS. W STEMI, gdzie nagle dochodzi do całkowitego zamknięcia naczynia poprzez pęknięcie blaszki miażdżycowej, znacząco ogranicza się możliwość rekrutacji kolaterali. W NSTEMI niedokrwienie jest spowodowane przez świeże lub narastające ograniczenie przepływu i przeważnie nie dochodzi do całkowitego zamknięcia tętnicy [2]. Wzrost 30-dniowej śmiertelności wykazano również w retrospektywnym rejestrze Wu i wsp. [20] z udziałem 78 973 pacjentów w wieku 65 lat i więcej hospitalizowanych z powodu zawału serca. Wstrząs, niewydolność serca oraz zgon podczas pobytu w szpitalu obserwowano częściej u pacjentów ze zmniejszoną wartością hematokrytu, a przetoczenie krwi przy HCT  $\leq$  30% wiązało się ze zmniejszeniem 30-dniowej śmiertelności.

W kolejnych analizach porównywano niekorzystny wpływ niedokrwistości u osób po zabiegu PCI. W badaniu CADILLAC [4], do którego włączono 2027 pacjentów z zawałem serca poddanych PCI, niedokrwistość przy przyjęciu wiązała się z większą śmiertelnością podczas hospitalizacji (4,6% vs 1,1%,  $p = 0,0003$ ), w obserwacji 30-dniowej (5,8% vs 1,5%,  $p < 0,0001$ ) oraz 1-roczonej (9,4% vs 3,5%,  $p < 0,0001$ ). Obserwację 2-letnią z udziałem 192 mężczyzn z zawałem serca oraz towarzyszącą niedokrwistością przedstawili Cavusoglu i wsp. [21]. Wśród pacjentów z niedokrwistością (Hb  $<$  13 g/dl) u 64% nie odnotowano zdarzeń niepożądanych (zgon lub zawał), natomiast w grupie pacjentów z prawidłowym stężeniem hemoglobiny (Hb  $>$  13 g/dl) odsetek ten wyniósł 81% ( $p < 0,0065$ ).

Lee i wsp. [8] przeprowadzili analizę w obserwacji 30-dniowej i 1-roczonej u pacjentów po zabiegu PCI. W porównaniu z pacjentami z prawidłowym stężeniem hemoglobiny odnotowano częstsze występowanie MACE w obserwacji 30-dniowej, a także większe wartości stężeń troponiny I oraz aktywności CK-MB po zabiegu PCI i dłuższy pobyt w szpitalu. W zależności od stężenia hemoglobiny pacjentów podzielono na trzy grupy:  $>$  12 g/dl, 10–12 g/dl i  $<$  10 g/dl. Największy odsetek rocznego przeżycia zaobserwowano u pacjentów ze stężeniem hemoglobiny  $>$  12 g/dl, a najgorsze rokowanie przy stężeniu hemoglobiny  $<$  10 g/dl. Reinecke i wsp. [22] wykazali istotnie mniejszą 36-miesięczną przeżywalność mężczyzn z wartościami hemoglo-

biny  $\leq 12,9$  g/dl przed zabiegiem PCI. Z kolei Ronald i wsp. [13] analizowali wpływ niedokrwistości na wyniki PCI w okresie wewnątrzszpitalnym u 48 851 pacjentów. W porównaniu z pacjentami z prawidłowym stężeniem hemoglobiny u osób z niedokrwistością obserwowano większe ryzyko zgonu, zawału serca oraz MACCE w okresie wewnątrzszpitalnym. Zanotowano też różnice dotyczące płci – częściej obserwowano zgon po PCI u mężczyzn oraz zawał serca po PCI u kobiet. Niedokrwistość była niezależnym czynnikiem wpływającym na śmiertelność wewnątrzszpitalną u mężczyzn. Anker i wsp. [9] w analizie badania OPTIMAAL wykazali większą śmiertelność oraz ryzyko rehospitalizacji z powodu niewydolności serca u pacjentów ze STEMI powikłanym niewydolnością serca oraz współistniejącą niedokrwistością. Zauważono, że istotna jest nie tylko niedokrwistość obecna przy przyjęciu, lecz także bezpośrednio po wypisie ze szpitala, która również stanowi niezależny czynnik wpływający na odległe rokowanie. Wartość prognostyczną niedokrwistości u pacjentów ze STEMI i zaburzeniem funkcji lewej komory udokumentowano w badaniu TRACE [23], w którym wzięło udział 1731 chorych z frakcją wyrzutową lewej komory (*left ventricular ejection fraction* – LVEF)  $< 35\%$ . Ciężka niedokrwistość współistniejąca ze zmniejszoną LVEF wiązała się z większą śmiertelnością, w szczególności u pacjentów z niewydolnością serca.

## Krwawienie

Krwawienie jest najczęstszym niekardiologicznym powikłaniem u pacjentów z ACS [8], a niedokrwistość przy przyjęciu – niezależnym czynnikiem wystąpienia krwawienia związanego i niezwiązanego z PCI [4, 24] u pacjentów z ACS, zarówno ze STEMI, jak i NSTEMI. W badaniu OASIS, do którego włączono 32 170 pacjentów z ACS, wykazano odwrotną zależność między stężeniem hemoglobiny przy przyjęciu a ryzykiem dużego krwawienia u pacjentów ze STEMI oraz NSTEMI. Zaobserwowano stopniowy wzrost ryzyka krwawienia proporcjonalnie do zmniejszenia stężenia hemoglobiny wraz z większym prawdopodobieństwem przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, które *per se* już jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Manoukian i wsp. [24] w analizie badania ACUITY porównywali leczenie biwalirudyną oraz heparyną z inhibitorem glikoproteiny IIb/IIIa u 13 919 pacjentów z ACS. Wykazali 30-dniową śmiertelność wynoszącą 7,3% u pacjentów z krwawieniem w porównaniu z 1,2% u osób bez krwawienia. Duże krwawienie wiązało się z większą 30-dniową śmiertelnością, niedokrwieniem i zakrzepicą w stencie w porównaniu z pacjentami bez poważnych krwawień oraz było niezależnym czynnikiem 30-dniowej śmiertelności. W badaniu Nikolsky i wsp. [4] u pacjentów z niedokrwistością przy przyjęciu występowały częstsze wewnątrzszpitalne powikłania krwotoczne (6,2% vs 2,4%,  $p < 0,002$ ) i częściej przetaczano im krew (13,1% vs 3,1%,  $p < 0,0001$ ).

Wybierając odpowiedni dostęp naczyniowy podczas PCI, można istotnie zmniejszyć ryzyko krwawienia. Dostęp przez tętnicę promieniową redukuje o połowę częstość przetaczania krwi oraz wpływa na redukcję śmiertelności 30-dniowej oraz 1-roczonej [25]. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST z 2011 roku zalecają przetaczanie krwi w przypadku znacznego pogorszenia stanu hemodynamicznego chorego lub zmniejszenia poziomu hematokrytu  $< 25\%$  lub stężenia hemoglobiny  $< 7$  g/dl [26].

## Leczenie przeciwplatekcyjne oraz interwencyjne

Jak wynika z rejestrów, leczenie interwencyjne w ACS jest rzadziej stosowane u pacjentów z niedokrwistością pomimo wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań niedokrwiennej [7]. Przy wyborze strategii postępowania należy zwrócić szczególną uwagę na konieczność przedłużonego stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej po angioplastyce wieńcowej ze wszczepieniem stentu. Pomimo korzystnych wyników w stosowaniu podwójnej terapii przeciwplatekowej po PCI (m.in. zapobieganie zakrzepicy w stencie), wiąże się ona z większym ryzykiem krwawienia [27]. Shishehbor i wsp. [28] porównywali zastosowanie stentów metalowych (*bare metal stent* – BMS) ze stentami uwalniającymi lek (*drug-eluting stent* – DES) u pacjentów ze współistniejącą niedokrwistością. U osób ze wszczepionym BMS zanotowano większą śmiertelność w obserwacji 1,8-letniej w porównaniu z pacjentami ze wszczepionym DES (26% vs 17%,  $p < 0,001$ ).

## Wnioski

Współwystępowanie choroby wieńcowej z niedokrwistością wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu, wystąpienia powikłań krwotocznych i przetaczania krwi. Może także spowodować konieczność modyfikacji farmakoterapii oraz decydować o wyborze strategii rewaskularyzacji w tej grupie chorych.

## Piśmiennictwo

1. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. World Health Organ Tech Rep Ser 1968; 405: 5-37.
2. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP i wsp. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005; 111: 2042-2049.
3. Tsujita K, Nikolsky E, Lansky AJ i wsp. Impact of anemia on clinical outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction in relation to gender and adjunctive antithrombotic therapy (from the HORIZONS-AMI trial). *Am J Cardiol* 2010; 105: 1385-1394.
4. Nikolsky E, Aymong ED, Halkin A i wsp. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: analysis from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty

- Complications (CADILLAC) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 547-553.
5. Balducci L, Ershler WB, Krantz S. Anemia in the elderly-clinical findings and impact on health. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 58: 156-165.
  6. Most AS, Ruocco NA Jr, Gewirtz H. Effect of a reduction in blood viscosity on maximal myocardial oxygen delivery distal to a moderate coronary stenosis. *Circulation* 1986; 74: 1085-1092.
  7. Bassand JP, Afzal R, Eikelboom J i wsp. Relationship between baseline haemoglobin and major bleeding complications in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2010; 31: 50-58.
  8. Lee PC, Kini AS, Ahsan C i wsp. Anemia is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 541-546.
  9. Anker SD, Voors A, Okonko D i wsp. Prevalence, incidence, and prognostic value of anaemia in patients after an acute myocardial infarction: data from the OPTIMAAL trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 1331-1339.
  10. Craig KJ, Williams JD, Riley SG i wsp. Anemia and diabetes in the absence of nephropathy. *Diabetes Care* 2005; 28: 1118-1123.
  11. Androne AS, Katz SD, Lund L i wsp. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; 107: 226-229.
  12. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD i wsp. 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: 1928-1936.
  13. McKechnie RS, Smith D, Montoye C i wsp. Prognostic implication of anemia on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2004; 110: 271-277.
  14. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (4 Suppl 3): S192-S240.
  15. Aronson D, Suleiman M, Agmon Y i wsp. Changes in haemoglobin levels during hospital course and long-term outcome after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 1289-1296.
  16. Gitt AK, Bueno H, Danchin N i wsp. The role of cardiac registries in evidence-based medicine. *Eur Heart J* 2010; 31: 525-529.
  17. Eisenstaedt R, Penninx BW, Woodman RC. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. *Blood Rev* 2006; 20: 213-226.
  18. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A i wsp. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure – the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists. *Int Urol Nephrol* 2006; 38: 295-310.
  19. Gillespie TW. Effects of cancer-related anemia on clinical and quality-of-life outcomes. *Clin J Oncol Nurs* 2002; 6: 206-211.
  20. Wu WC, Rathore SS, Wang Y i wsp. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 345: 1230-1236.
  21. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A i wsp. Usefulness of anemia in men as an independent predictor of two-year cardiovascular outcome in patients presenting with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2006; 98: 580-584.
  22. Reinecke H, Trey T, Wellmann J i wsp. Haemoglobin-related mortality in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2003; 24: 2142-2150.
  23. Valeur N, Nielsen OW, McMurray JJ i wsp. Anaemia is an independent predictor of mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction following acute myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 577-584.
  24. Manoukian SV, Feit F, Mehran R i wsp. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1362-1368.
  25. Chase AJ, Fretz EB, Warburton WP i wsp. Association of the arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: the M.O.R.T.A.L study (Mortality benefit Of Reduced Transfusion after percutaneous coronary intervention via the Arm or Leg). *Heart* 2008; 94: 1019-1025.
  26. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S i wsp. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Giornale Italiano di Cardiologia* 2012; 13: 171-228.
  27. Serebruany VL, Malinin AI, Ferguson JJ i wsp. Bleeding risks of combination vs. single antiplatelet therapy: a meta-analysis of 18 randomized trials comprising 129,314 patients. *Fundam Clin Pharmacol* 2008; 22: 315-321.
  28. Shishehbor MH, Filby SJ, Chhatriwalla AK i wsp. Impact of drug-eluting versus bare-metal stents on mortality in patients with anemia. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 329-336.