

# Südamepuudulikkus ja aneemia

Rein Teesalu, Tiina Ristimäe – TÜ kardioloogia kliinik

## krooniline südamepuudulikkus, aneemia, erütropoetiin

**Südamepuudulikkusega haigetel esineb sageli mõningane aneemia, mille põhjused pole päris selged. Aneemia on südamepuudulikkusega haigetel ka oluline suremuse riskitegur, mis seni on pälvinud vähest tähelepanu. Esialgsetel andmetel on kroonilise südamepuudulikkuse puhul esineva aneemia korrigeerimisega erütropoetiini ja rauapreparaatidega saavutatud sümptomite vähenemine, kusjuures haiged taluvad niisugust ravi hästi. Ülevaateartiklis on lähemalt käsitletud aneemia tekkemehhanisme südamepuudulikkuse korral ning selle ravivõimalusi.**

Aneemiaga tüsistuvad paljud kroonilised põletikulised ja degeneratiivsed haigused. Eriti sage on aneemia kroonilise neerupuudulikkusega haigetel (1), kellel lisaks kroonilise haiguse toimele esineb erütropoetiini defitsiit (2). Aneemia on kroonilise neerupuudulikkusega haigetel vasaku vatsakese hüpertroofia arenemise ja kardiovaskulaarsete komplikatsioonide tekkimise sõltumatu riskitegur (1, 3). Neeruhaiguste lõppstaadiumis on kardiovaskulaarsed haigused suremuse peamine põhjus, kusjuures südamehaigused põhjustavad 40% surmadest (4).

Aneemia (eelkõige kroonilise neerupuudulikkusega seotud aneemia) ja südame-veresoonkonnahaiguste seos ei seisne siiski mitte ainult selles, et aneemia võib kardiovaskulaarseid haigusi esile kutsuda. Krooniline südamepuudulikkus võib ise aneemia põhjuseks olla. Südamepuudulikkusega haigetel esineb sageli mõningane aneemia, mis südamepuudulikkuse progresseerumisel süveneb. Aneemia kui oluline komponent südamepuudulikkuse kliinilises pildis ja suure tähendusega tegur haiguse progresseerumas raskenemises on seni pälvinud vähest tähelepanu (5). Ühel kolmandikul kuni pooltel südamepuudulikkuse haigetest on hemoglobiinisaldus veres madalam kui 12 g/dL (6). Naistel esineb aneemiat sagedamini kui meestel (7). Koormustaluvuse languse põhjuseks südamepuudulikkuse haigel on kardiopulmonaalse reservi vähenemine ja perifeersete lihaste võimetus

efektiivselt kasutada hapnikku (8). Aneemia vähendab koormustaluvust veelgi mõlema ülalnimetatud mehhanismi mõjustamise kaudu. Seos koormustaluvuse ja hemoglobiini taseme vahel on täheldatav juba hemoglobiini väärtuste puhul alla 14,5 g/dL (9). Epidemioloogilised uurimused on näidanud, et aneemia on südamepuudulikkusega haigetel suremuse sõltumatu riskitegur (10). Suur mitmes keskuses tehtud uurimus (SOLVD) näitas, et hematokriti vähenemisega ühe ühiku võrra kaasneb suremuse riski 6,4% kasv (11).

Aneemia põhjused südamepuudulikkusega haigel ei ole päris selged. Kõige olulisem roll arvatakse olevat neerupuudulikkusel ja tsütokiinide ülemäärasel aktiivsusel. Neerupuudulikkust põhjustab südamepuudulikkusega haigel neerude kestev isheemia, mille kutsus esile reaalne vasokonstriksioon. Kahjustatud süda sekreteerib tuumori nekroositegurit  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), mis võib põhjustada aneemiat kolmel erineval viisil: 1) vähendades erütropoetiini produtseerimist neerudes; 2) mõjustades erütropoetiini aktiivsust luuüdis ja 3) pärssides raua vabanemist retiikuloendoteliaalsüsteemist, takistades nii raua kättesaadavust luuüdis hemoglobiini sünteesimisel (6). Seega, südamepuudulikkus kutsus esile nii aneemia kui neerupuudulikkuse. Neerupuudulikkus süvendab aneemiat, aneemia ja neerupuudulikkus raskendavad südamepuudulikkust, mis omakorda põhjustab nii aneemia kui

neerupuudulikkuse süvenemise jne. Toimib *circulus vitiosus*. Seda seost on nimetatud kardiorenaalse aneemia sündroomiks (6). Sellest kontseptsioonist tuleneb aneemia ravimise vajadus südamepuudulikkuse haigel, sest aneemia püsimise ja süvenemise korral areneb reageerimatus südamepuudulikkuse ravi suhtes ja progresseerub nii südamepuudulikkus kui neerupuudulikkus (6). Aneemia tekkimises mängib kindlasti rolli hemodilatsioon, sest südamepuudulikkusega haigetel on vereplasma maht suurenenud (12). Hemodilatsiooniga aneemia korral on prognoos halvem kui ilma hemodilatsioonita aneemikutel, selle võimalikuks põhjuseks peetakse mahu ülekoormust (7). Kuna aneemia konkreetne põhjus jääb südamepuudulikkusega haigetel enamikul juhtudel kindlaks tegemata, räägitakse "raske haiguse aneemiast" (10). Südamehaigete süda on aneemia kahjustava toime suhtes tundlikum kui tervetel (13). Normaalne hemodünaamiline vastus kroonilisele aneemiale on südame minutimahu suurenemine, süsteemse vaskulaarse vastupanu vähenemine, hapniku arterio-venoosse diferentsi laienemine ja vereplasma mahu suurenemine. Südamepuudulikkusega haigetel on perifeersetele kudedele adekvaatse hapnikuhulga transportimise säilitamise võimalused piiratud, kuna südame minutimahu suurenemine vastuseks sümpaatilisele stimulatsioonile ja vasodilatatoorne reserv on vähenenud, hapniku ekstraktsioon skeletilihastes on juba maksimaalne ka mitteaneemilistel südamepuudulikkuse haigetel (14). Aneemiast tingitud hemodünaamilise koormuse suurenemine võib halvasti toimida südamevatsakeste struktuurile ja funktsioonile. Venokonstriksioonist ja plasmamahu suurenemisest tulenev eelkoormuse tõus võib soodustada vasaku vatsakese remodelleerimist ja võimendada eelkoormusest sõltuvat mitraalregurgitatsiooni. Koronaarhaigetel ja vasaku vatsakese hüpertroofiaga haigetel võib aneemia esile kutsuda müokardiisheemia tekke (15).

Erütropoetiiniga on saadud häid tulemusi aneemia ravimisel neerupuudulikkusega haigetel. Erütropoetiin on hormoon, mida produtseeritakse

neerudes. Ta on osa homeostaatilisest mehhanismist, mis reguleerib punaliblede hulka ja hapniku transporti perifeeriasse. Erütropoetiini produtseeritakse neerude koorolluse peritubulaarsetes fibroblastides vastuseks lokaalsele hüpoksiale (16). Südamepuudulikkusega haigel on erütropoetiini tase tõusnud proportsionaalselt südamepuudulikkuse raskusega. Niisugust erütropoetiini taseme tõusu ei esine teiste krooniliste haigustega kaasneva aneemia korral. Kuigi erütropoetiini produtseerimist reguleerivad mehhanismid ei ole täpselt teada, arvatakse selle erinevuse põhjused olevat tingitud muutustest neerude verevarustuses südamepuudulikkuse haigetel. Neerude koorolluse peritubulaarsetes kapillaarides on struktuurid, mis tunnevad hapniku osarõhu väikesi muutusi. Hapniku osarõhk neerude koorolluses sõltub neerude verevoolust ja hapnikutarbimisest, mis on olulisel määral determineeritud naatriumi tagasiimendumise kiirusega proksimaalsetes tuubulites. Südamepuudulikkusega haigetel esinev neerude verevoolu vähenemine ja reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi aktiveerumisest tingitud intensiivne naatriumi tagasiimendumine proksimaalsetes tuubulites võibki olla selleks põhjuseks, mis kutsub esile erütropoetiini produtseerimise suurenemise (17). Kuigi südamepuudulikkusega haigetel erütropoetiini tase on tõusnud, ei ole see siiski piisav, võttes arvesse aneemia taset, mistõttu räägitakse erütropoetiini relatiivsest defitsiidist (18).

Uurimused raske südamepuudulikkusega haigetel on näidanud, et aneemia ravi tulemusena südamepuudulikkuse raskusaste väheneb (19). Erütropoetiini subkutaanne ja rauapreparaatide i/v manustamine tagab aneemia korrigeerimise, millega kaasneb südamepuudulikkuse vähenemine (NYHA klass väheneb), vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni paranemine, hospitaliseerimiste sageduse ja kestuse vähenemine. Haigete elukvaliteet paraneb, maksimaalse koormuse ajal hapniku tarbimine suureneb, diureetikumide vajadus väheneb ja stabiliseerub ka neerufunktsioon. Erütropoetiini süstitakse nahaalusi 4000 kuni 10 000 rahvusvahelist ühikut (IU) üks kord nädalas

ning rauda (Venofer 200 mg) veeniseselt üks kord ühe kuni kolme nädala tagant sõltuvalt raua tasemest veres. Rauapreparaadi manustamist peetakse vajalikuks, sest see võimaldab kasutada suhteliselt väiksemat erütropoetiini doosi ja väldib raua defitsiidi teket, kui erütropoetiini toimel erütrotsüütide produktsioon järsult intensiivistub. Rauapuuduse korral areneb vaatamata erütropoetiini üha suuremate dooside kasutamisele hüpokroomne mikrotsütaarne aneemia (6). On kasutatud ka teistsugust raviskeemi, kus patsient saab 5000 IU erütropoetiini kolm korda nädalas naha alla kolme kuu jooksul, kusjuures rauda 325 mg ja folaati 1 mg antakse suu kaudu üks kord päevas. Aneemia raviks kroonilise neerupuudlikkusega haigetel on kasutusel rekombinantse humaanerütropoetiini asemel tema derivaat darbepoetiin-alfa, mille poolväärtusaeg (*half-life*) on pikem ja seetõttu manustamise vaheajad pikemad (17). Enne erütropoetiinravi alustamist tuleb välistada gastrointestinaalne verejooks (aga ka muud hemorraagiad) kui aneemia põhjus (5).

Aneemia korrigeerimist peetakse oluliseks kardialse kahheksiaga haigetel, kellel niisugune ravi parandab söögiisu ja suurendab vereplasma albumiinisaldust (6). Aneemia korrigeerimine erütropoetiiniga vähendab oksüdatiivset stressi, mis kaasneb aneemiaga (20). On leitud, et enalapriili suure doosi kasutamine hemodialüüsil

oleva haige raviks segab erütropoetiini anti-aneemilist toimet (21) ja ravi angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite või angiotensiini retseptori antagonistidega pidurdab endogeense erütropoetiini sünteesi (22). Kuigi praegu ei saa kindlalt välistada võimalust, et südamepuudlikkuse raviks kasutatud AKE inhibiitorid võivad mängida teatud rolli aneemia tekkimises, on siiski leitud, et erütropoetiin on efektiivne aneemia korrigeerimisel ka nendel südamepuudulikkusega haigetel, kellel raviks kasutatakse AKE inhibiitorit (6). SOLVD-uurimuses ilmnes küll AKE inhibiitorite kasutamisel erütropoetiini taseme langus, aga samaaegset hematokriti vähenemist ei esinenud (23).

Kroonilise südamepuudulikkuse puhul esineva aneemia korrigeerimisega on saavutatud sümptomite vähenemine, kusjuures haiged taluvad niisugust ravi hästi (6, 17). Lahtine on küsimus, kuidas toimib aneemia südamepuudulikkusega haigete prognoosile. Konkreetseid andmeid suurtest uurimustest selle kohta ei ole, kuigi sümptomite vähenemise ja südamepuudulikkuse süvenemise patogeneetiliste ahelate pidurdumise alusel on loogiline eeldada soodsat toimet ka prognoosile. Wexleri jt (6) arvates on saabunud aeg, et arstid pööraksid aneemia ravile samasugust tähelepanu nagu arteriaalse hüpertensiooni, düslipideemia ja diabeedi korrigeerimisele.

## Kirjandus

1. Locatelli F, Pozzoni P, Vecchio LD, Tentori F. Effect of anaemia on left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Eur J Heart Failure* 2003;2/2 (Suppl):207–12.
2. Nissenson AR, Nimer SD, Wolcott D. Recombinant human erythropoietin and renal anemia: molecular biology, clinical efficacy, and nervous system effects. *Ann Int Med* 1991;114:402–16.
3. Metiver F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 (Suppl 3):1418.
4. Drexler H, Swedberg K. Welcome address. *Eur J Heart Failure* 2003;2/2 (Suppl), xi.
5. Parsi A, Kleber FX. Anaemia in heart failure: its diagnosis and management. *Eur J Heart Failure* 2003;5(1):3–4.
6. Wexler D, Siverberg D, Sheps D, Iaina A. The importance of correction of anemia with erythropoietin and intravenous iron in severe resistant congestive heart failure. *Eur J Heart Failure* 2003;2/2(Suppl): 225–30.
7. Anker SD, Sharma R, Francis D, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Anemia and survival in 3044 patients with chronic heart failure (CHF) in the ELITE II trial. *Circulation* 2002;106(Suppl):II-472.
8. Larsen AI, Lindal S, Aukrust P, Toft I, Aarsland T, Dickstein K. Effect of exercise training on skeletal muscle fibre characteristics in men with chronic heart failure. Correlation between skeletal muscle alterations, cytokines and exercise capacity. *Int J Cardiol* 2002;83(1):25–32.

9. Coats AJS. The pathophysiological basis of anaemia in chronic heart failure. *Eur J Heart Failure* 2003;2/2 (Suppl):213-6.
10. 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(2):223-5.
11. Anker SD, Steinborn W. Definition, type, frequency and prognostic impact of anaemia in chronic heart failure. *Eur J Heart Failure* 2003;2/2 (Suppl):217-20.
12. Androne A-S, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, Mancini D M. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;107:226-9.
13. Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin RM, Spence JA, Trout R, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996;348:1055-60.
14. Katz SD, Zheng H. Peripheral limitations of maximal aerobic capacity in patients with chronic heart failure. *J Nucl Cardiol* 2002;9:215-25.
15. 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;39:1780-6.
16. Donnelly S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney function as a critmeter. *Am J Kidney Dis* 2001;38:415-25.
17. Katz SD, Mancini D, Androne AS, Hryniewicz K. Treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Failure* 2003;2/2 (Suppl):221-4.
18. Jensen JD, Eiskjaer H, Bagger JP, Pedersen EB. Elevated level of erythropoietin in congestive heart failure relationship to renal perfusion and plasma renin. *J Intern Med* 1993;233(2):125-30.
19. Mancini DM. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003;107(2):294-9.
20. Grune T, Sommerburg O, Siems WG. Oxidative stress in anemia. *Clin Nephrol* 2000; 53(Suppl):S18-S22.
21. Albitar S, Genin R, Fen Chong M, Serveauz MO, Bourgeon B. High dose enalapril impairs the response to erythropoietin treatment in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1206-10.
22. Chatterjee B, Nydegger UE, Mohacsi P. Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE-inhibitors or AT1 antagonists. *Eur J Heart Failure* 2000;2:393-8.
23. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Kostam MA, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:955-62.

## Summary

### Heart failure and anemia

Anemia is common in heart failure patients and is associated with increased mortality risk. Anemia is multifactorial regarding its etiology. Hemodynamic consequences of anemia may contribute to the progression of heart failure symptoms and ventricular remodelling. Preliminary trials in patients with chronic heart failure

demonstrate that erythropoietin therapy is well-tolerated and associated with short-term clinical benefits. The effects of long-term erythropoietic therapy on clinical outcomes are still unknown.

rein.teesalu@klinikum.ee