

Received: 2005.01.31
Accepted: 2005.06.13
Published: 2005.07.21

Erytropoetyna – czy nowe perspektywy w leczeniu niewydolności serca?

Erythropoietin: New perspectives in treating cardiac insufficiency?

Grażyna Snopek¹, Agata Popielarz-Grygalewicz¹, Marek Dąbrowski²

¹ Kliniczny Oddział Kardiologii, Szpital Bielański w Warszawie

² Zespół Badawczo-Leczniczy Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN im. M. Mossakowskiego w Warszawie

Streszczenie

Erytropoetyna – hormon stymulujący erytropoezę w szpiku – od lat znajduje zastosowanie kliniczne w terapii chorych z niewydolnością nerek. Badania ostatnich lat dowodzą, iż może wywierać korzystne działanie także u chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Udowodniono, iż erytropoetyna zapobiega apoptozie w przebiegu zawału mięśnia sercowego. Może także łagodzić objawy chorych z zastoinową niewydolnością serca i współistniejącą anemią. Konieczne są dalsze prace eksperymentalne i kliniczne w celu oceny mechanizmów i efektów klinicznych leczenia.

Słowa kluczowe:

erytropoetyna • apoptoza • niewydolność serca

Summary

Erythropoietin, a hormone known to be a stimulator of erythropoiesis, is widely used in the treatment of anemia in patients with chronic renal failure. The latest experiments proved that it can also bring beneficial effects in patients with cardiovascular disease. It prevents cardiomyocyte apoptosis during myocardial infarction and can relieve disease symptoms in patients with congestive heart failure and anemia. Further experiments and clinical trials are necessary to investigate the pathophysiological mechanisms and clinical effects of this treatment.

Key words:

erythropoietin • apoptosis • heart failure

Full-text PDF:

http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_59/7731.pdf

Word count:

1229

Tables:

–

Figures:

–

References:

25

Adres autorki:

dr n. med. Grażyna Snopek, Kliniczny Oddział Kardiologii Szpital Bielański, ul. Cegłowa 80, 01-809 Warszawa;
 e-mail: snopek@mp.pl

WSTĘP

Erytropoetyna jest glikoproteinowym hormonem syntetyzowanym przez komórki śródmiąższowe nerki, a w niewielkiej ilości (do około 10%) również przez hepatocyty.

Stężenie endogennej erytropoetyny u ludzi zdrowych wynosi 6–32 $\mu\text{m/ml}$ i wykazuje, podobnie jak inne hormony, rytm dobowy, z najwyższymi wartościami w godzinach nocnych i najniższymi w godzinach porannych.

Głównym czynnikiem regulującym szybkość wytwarzania erytropoetyny w nerce jest stężenie tlenu. A więc w stanach hipoksemii oraz niedokrwistości dochodzi do wzrostu biosyntezy tego hormonu. Zaobserwowano, że hormony tarczycy i kwas retinowy zwiększają syntezę erytropoetyny w warunkach hipoksji. Ze względu na brak możliwości wewnątrzkomórkowego magazynowania erytropoetyny, szybkość jej wydzielania zależy wyłącznie od szybkości wytwarzania [20].

Przez wiele lat sądzono, iż jedyną rolą erytropoetyny jest stymulacja erythropoezy w szpiku. Od niedawna wiadomo, że receptory erytropoetyny znajdują się również w innych tkankach, między innymi w neuronach i komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych, fibroblastach oraz kardiomiocytach, a sam hormon wywiera istotny wpływ na funkcjonowanie różnych tkanek i narządów [25]. Kilkanaście lat doświadczeń klinicznych stosowania erytropoetyny u chorych dializowanych i prace eksperymentalne wskazują na potencjalnie korzystne działania EPO u chorych z niewydolnością serca.

NIEDOKRWISTOŚĆ A NIWYDOLNOŚĆ SERCA

Doświadczenie ośrodków nefrologicznych przed erą leczenia erytropoetyną dowodzą, iż niedokrwistość w przebiegu niewydolności nerek jest jednym z głównych czynników nasilających przerost mięśnia lewej komory oraz niewydolność serca. U chorych dializowanych istnieje ścisła zależność pomiędzy stopniem niedokrwistości a śmiertelnością z powodu chorób układu krążenia. Wykazano, iż korekacja niedokrwistości u dializowanych chorych w wyniku terapii erytropoetyną powoduje istotny statystycznie wzrost wskaźnika sercowego, obniżenie oporu obwodowego i wskaźnika masy lewej komory [7].

Wiadomo jednak, iż niedokrwistość jest częstym zjawiskiem towarzyszącym niewydolności serca – różne opracowania podają częstość współistnienia anemii w populacji badanych grup chorych z niewydolnością serca na 4–55% [8]. Stopień niedokrwistości wykazuje istotną korelację ze stopniem zaawansowania choroby i wiekiem chorych [2,19]. Zarówno retrospektywne analizy rejestrów chorych, jak i niedawno przeprowadzone badania prospektywne wskazują, że niedokrwistość jest czynnikiem ryzyka zgonu i złego rokowania u chorych z niewydolnością serca. W niedawno opublikowanym badaniu ośrodka wrocławskiego wykazano, iż niedokrwistość pozostaje u tych chorych prognostycznym czynnikiem zgonu, niezależnie od klasy hemodynamicznej według NYHA i frakcji wyrzutowej lewej komory [24].

Niedokrwistość towarzysząca niewydolności serca jest wynikiem działania kilku mechanizmów. Obejmują one: nie-

dobory składników pokarmowych (żelaza i witamin) wywołane zaburzeniami wchłaniania, toksyczne działanie na szpik czynników toksycznych i zapalnych (szczególnie TNF alfa), współistniejącą często z niewydolnością serca niewydolność nerek, leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny, a także mikrokrwawienia spowodowane działaniem antykoagulantów i leków przeciwplatekcyjnych [22]. Anemia towarzysząca niewydolności serca nasila hipoksję w obrębie mięśnia sercowego i innych, i tak niedostatecznie perfundowanych tkanek.

Wyniki leczenia erytropoetyną pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca (klasa III i IV wg NYHA, EF <40%) i współistniejącą anemią (poziom Hb 10,0–11,5 g/dl) zostały po raz pierwszy opublikowane przez Silwberga i wsp. [23]. Badanie obejmowało 32 pacjentów, z których połowa oprócz typowego leczenia otrzymywała dodatkowo rekombinowaną erytropoetyną oraz żelazo do czasu uzyskania wzrostu średniego poziomu hemoglobiny o około 2 g/dl. Po prawie 8 miesięcznym okresie obserwacji w grupie leczonej stwierdzono znamienne poprawę stanu klinicznego, sklasyfikowaną wg NYHA, a także wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory (średnio o 5,5%, podczas gdy w grupie kontrolnej zanotowano spadek EF o 5,4%), znamienne mniejszą częstość hospitalizacji i poprawę jakości życia.

Kolejne badanie kliniczne wykazało, iż erytropoetyna zastosowana u chorych z niewydolnością serca i towarzyszącą jej niedokrwistością poprawia tolerancję wysiłku, co zostało zobiektywizowane w badaniu spiroergometrycznym zwiększeniem szczytowego pochłaniania tlenu ($\text{VO}_2 \text{ max}$). W grupie leczonej stwierdzono także istotne wydłużenie dystansu marszu w teście 6 minut [12].

KARDIOPROTEKCYJNE DZIAŁANIE ERYTROPOETYNY

Apoptoza jest występującym samoistnie zaprogramowanym procesem autodestrukcji komórki. Procesy apoptozy kardiomiocytów mogą być indukowane przez czynniki, takie jak niedokrwienie, hipoksja czy czynniki toksyczne, które występując w większym nasileniu wywołują martwicę. Apoptoza jest procesem odpowiedzialnym za utratę komórek mięśnia sercowego na różnych etapach niewydolności serca [15].

W przebiegu zawału mięśnia sercowego apoptoza miocytów występuje w strefie otaczającej obszar martwicy. Prace kliniczne i eksperymentalne dowodzą, iż reperfuzja niedokrwionego mięśnia ogranicza obszar martwicy, nie wpływa natomiast na liczbę komórek ulegających apoptozie, a uwalniane w trakcie reperfuzji wolne rodniki i wzrost wewnątrzkomórkowego wapnia sprzyjają temu procesowi [9,21]. Wykazano również, iż rozwój wczesnej pozawałowej niewydolności serca jest związany ze zwiększonym wskaźnikiem apoptozy komórek mięśnia sercowego [1]. Tak więc, ograniczenie apoptozy kardiomiocytów występującej w okresie niedokrwienia/reperfuzji w przebiegu świeżego zawału serca może się przyczynić do zmniejszenia liczby utraconych kardiomiocytów, a w rezultacie najogólniej mówiąc do zapobieżenia rozwojowi pozawałowej niewydolności serca. Apoptoza jest także odpowiedzialna za proces utraty kardiomiocytów w schyłkowej niewydolności serca, być może jako odpowiedź na zjawisko przerostu [14].

W ostatnich latach wykonano wiele badań eksperymentalnych dokumentujących korzystne wyniki stosowania erytropoetyny w świeżym zawału serca. Parsa i wsp. wykazali, iż podanie jednorazowej dawki erytropoetyny u zwierząt doświadczalnych jednocześnie z podwiązaniem tętnicy wieńcowej, skutkuje lepszą kurczliwością mięśnia lewej komory w 3 dobie zawału w porównaniu z grupą kontrolną. Z kolei podanie dawki erytropoetyny w okresie niedokrwienia, jak i reperfuzji spowodowało istotne zmniejszenie liczby komórek ulegających apoptozie. Na uwagę zasługuje to, iż opisane działania nie wywoływały podwyższenia hematokrytu ani zwiększenia krzepliwości krwi [16,17].

Do tej pory nie przeprowadzono jednak badań klinicznych dokumentujących działanie erytropoetyny u pacjentów ze świeżym zawałem serca. Podawano jednak erytropoetynę grupie chorych z udarem niedokrwinnym o.u.n, stwierdzając korzystny wpływ na wielkość i przebieg kliniczny udaru [4].

Inne korzystne właściwości erytropoetyny w niedokrwieniu mięśnia serca to poprawa przepływu wieńcowego oraz stymulacja angiogenezy porównywalna z działaniem VEGF [25].

CYTOKINY A NIWYDOLNOŚĆ SERCA – WPŁYW ERYTROPOETyny?

W przebiegu niewydolności serca dochodzi do aktywacji procesów zapalnych i stymulacji wydzielania czynników zapalnych i cytokin, m.in. TNF- α i interleukiny 6. TNF- α wywołuje proliferację mięśni gładkich tętnic z wtórnym niedokrwieniem mięśnia sercowego, nasila procesy zapalne i przyspiesza apoptozę, działa prokoagulatoryjnie i antyfibrynolitycznie [10], a także poprzez indukcję lokalnej proteinyazy stymuluje proces remodelingu mięśnia sercowego [5]. Wykazano, iż duże stężenie TNF- α oraz jego receptorów błonowych w surowicy jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w przebiegu niewydolności serca [18]. Jednak, jak wspomniano wcześniej, TNF- α ma niekorzystny wpływ na procesy hematopoezy w szpiku, bezpośrednio hamując wytwarzanie erytropoetyny oraz pośrednio, hamując wytwarzanie interferonu beta, który wywiera

działanie antyproliferacyjne na komórki szpiku kostnego [13]. Niestety, kliniczne próby zastosowania antagonistów TNF- α w leczeniu niewydolności serca nie przyniosły spodziewanych, korzystnych efektów [3].

IL-6 jest cytokiną o działaniu prozapalnym, której stężenie w surowicy wykazuje dodatnią korelację ze stężeniem TNF- α w surowicy. Wzrost stężenia IL-6 w surowicy jest niezależnym czynnikiem zgonu w niewydolności serca [10].

Wykazano, że EPO podawana chorym z niewydolnością nerek w niewielkich dawkach, niewpływających jeszcze na stężenie hemoglobiny, obniżała stężenie IL-6 i TNF- α [6]. Nie można wykluczyć, iż podobny mechanizm mógłby odgrywać korzystną rolę również w niewydolności serca – zagadnienie to nie było jednak dotychczas badane.

ZAKOŃCZENIE

Pozawałowa niewydolność serca, mimo coraz szerszego stosowania angioplastyki i innych skutecznych metod rewaskularyzacji w okresie okołozawałowym, stanowi coraz poważniejszy problem epidemiologiczny w starzejącym się społeczeństwie. Pomimo ogromnego postępu, jaki dokonał się w ciągu minionych lat w farmakoterapii zastoinowej niewydolności serca (ACE-inhibitory, beta-bloker, antagoniści aldosteronu), wyniki leczenia, zwłaszcza w zaawansowanych postaciach choroby są nadal niezadowalające [11]. Dlatego doniesienia o możliwości ograniczenia utraty kardiomiocytów w przebiegu zawału serca oraz o potencjalnych korzystnych działaniach erytropoetyny u chorych z rozwiniętą zastoinową niewydolnością serca budzą zrozumiałe zainteresowanie. Należy jednak pamiętać, iż przewlekłe leczenie erytropoetyną może prowadzić do wzrostu ciśnienia tętniczego, zwiększenia hematokrytu i ryzyka zakrzepicy. Tak więc przed ewentualnym szerszym zastosowaniem hormonu zarówno u chorych z niewydolnością serca, jak i w przebiegu świeżego zawału serca jest konieczne prowadzenie dalszych intensywnych badań eksperymentalnych i klinicznych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abbate A., Biondi-Zoccai G.G., Bussani R., Dobrina A., Camilot D., Feroce F., Rossiello R., Baldi F., Silvestri F., Biasucci L., Baldi A.: Increased myocardial apoptosis in patients with unfavorable left ventricular remodeling an early symptomatic post-infarction heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003; 41: 753–760
- [2] Anand I., McMurray J.J., Whitmore J., Warren M., McCamish M.A., Burton P.B.: Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation*, 2004; 110: 149–154
- [3] Bachetti T., Comini L., Pasini E., Ferrari R.: Anti-cytokine therapy in chronic heart failure: new approaches and unmet promises. *Eur. Heart J.* 2004; 6(Suppl.F): F16–F21
- [4] Bogoyevitch M.A.: An update on the cardiac effects of erythropoietin cardioprotection by erythropoietin and the lessons learnt from studies in neuroprotection. *Cardiovascular Res.*, 2004; 63: 208–216
- [5] Bradham W.S., Moe G., Wendt K.A., Scott A.A., König A., Romanowa M., Naik G., Spiale F.G.: TNF alpha and myocardial matrix metalloproteinases in heart failure: relationship to LV remodeling. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2002; 282: H1288–H1295
- [6] Dębska-Ślizień A., Rutkowski B., Manitus J., Zdrojewski Z., Szolkiewicz M., Bułto B., Lizakowski S., Myśliwska J., Myśliwski A., Bryl E., Trzonkowski P., Bąkowska A., Rachoń D.: Wpływ erytropoetyny na układ immunologiczny u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. *Pol. Merkuriusz Lek.*, 2003; 15: 326–327
- [7] Eckardt K.U.: Cardiovascular consequences of renal anaemia and erythropoietin therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1999; 14: 1317–1323
- [8] Felker G.M., Adams K.F.Jr., Gattis W.A., O'Connor C.M.: Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004; 44: 959–966
- [9] Gottlieb R.A., Bureson K.O., Kloner R.A., Babior B.M., Engler R.L.: Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes. *J. Clin. Invest.*, 1994; 94: 1621–1628
- [10] Halawa B.: Rola cytokin w patogenezie niewydolności krążenia. *Kardiologia Polska*, 2001; 55: 242
- [11] Korewicki J., Tendera M., Cieślński A.: Leczenie chorych z niewydolnością serca na podstawie wyników badań Improvement i Euroheart Failure Study. *Folia Cardiol.*, 2004; 11: 789–797
- [12] Mancini D.M., Katz S.D., Lang C.C., LaManca J., Hudaihed A., Androne A.S.: Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation*, 2003; 107: 294–299
- [13] Means R.T.Jr., Krantz S.B.: Progress in understanding the pathogenesis of the anemia in chronic disease. *Blood*, 1992; 80: 1639–1647
- [14] Narula J., Haider N., Virmani R., DiSalvo T.G., Kolodgie F.D., Hajjar R.J., Schmidt U., Semigran M.J., Dec G.W., Khaw B.A.: Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 335: 1182–1189

- [15] Narula J., Kharbanda S., Khaw B.A.: Apoptosis and the heart. *Chest*, 1997; 112: 1358–1362
- [16] Parsa C.J., Kim J., Riel R.U., Pascal L.S., Thompson R.B., Petrofski J.A., Matsumoto A., Stamler J.S., Koch W.J.: Cardioprotective effects of erythropoietin in the reperfused ischemic heart: a potential role for cardiac fibroblasts. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 20655–20662
- [17] Parsa C.J., Matsumoto A., Kim J., Riel R.U., Pascal L.S., Walton G.B., Thompson R.B., Petrofski J.A., Annex B.H., Stamler J.S., Koch W.J.: A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart. *J. Clin. Invest.*, 2003; 112: 999–1007
- [18] Rauchhaus M., Doehner W., Francis D.P., Davos C., Kemp M., Liebenthal C., Niebauer J., Hooper J., Volk H.D., Coats A.J., Anker S.D.: Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2000; 102: 3060–3067
- [19] Rich M.W., Beckham V., Wittenberg C., Leven C.L., Freedland K.E., Carney R.M.: A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1190–1195
- [20] Rutkowski B. [red.]: Erytropoetyna – od odkrycia do zastosowań klinicznych. Wydawnictwo Medyczne MAKmed, Gdańsk, 2001
- [21] Saraste A., Pulkki K., Kallajoki M., Henriksen K., Parvinen M., Voipio-Pulkki L.M.: Apoptosis in human acute myocardial infarction. *Circulation*, 1997; 95: 320–323
- [22] Silverberg D.S., 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
- [23] Silverberg D.S., Wexler D., Sheps D., Blum M., Keren G., Baruch R., Schwartz D., Yachnin T., Steinbruch S., Shapira I., Laniado S., Iaina A.: 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: 1775–1780
- [24] Szachniewicz J., Petruk-Kowalczyk J., Majda J., Kaczmarek A., Reczuch K., Kalra P.R., Piepoli M.F., Anker S.D., Banasiak W., Ponikowski P.: Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int. J. Cardiol.*, 2003; 90: 303–308
- [25] van der Meer P., Voors A.A., Lipsic E., van Gilst W.H., van Veldhuisen D.J.: Erythropoietin in cardiovascular diseases; *Eur. Heart J.*, 2004; 25: 285–291