

АНЕМИЯ, СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ И ПРИЛОЖЕНИЕ НА ЕРИТРОПОЕЗА- СТИМУЛИРАЩИ АГЕНТИ

Мария Димова, Елена Маринова,
Лилия Стоянова

*Катедра по пропедевтика на вътрешните
болести, Медицински университет – Варна
Клиника по вътрешни болести,
МБАЛ „Св. Марина“ – Варна*

ANEMIA, HEART FAILURE AND TREATMENT WITH ERYTHROPOIESIS-STIMULATING AGENTS

Mariya Dimova, Elena Marinova,
Liliya Stoyanova

*Department of Propedeutics of Internal Diseases,
Medical University of Varna
Clinic of Internal Medicine,
St. Marina University Hospital, Varna,*

РЕЗЮМЕ

Анемията е често съпътстващо заболяване при пациентите със сърдечна недостатъчност и причина за влошаване на прогнозата и лошият изход от болестта. Анемията сред популацията на пациентите със сърдечна недостатъчност е много по-често срещана, отколкото в останалото население. Счита се, че тя варира между 17 и 70% в зависимост от това дали става въпрос за хоспитализирани или амбулаторни болни. Честотата на анемията сред български пациенти, хоспитализирани за остра сърдечна недостатъчност, според едно проучване е 32,7%. Лечението на тази съпътстваща коморбидност се определя от етиологията, като чести причини са желязодефицитната анемия, анемията при хронично заболяване, наличие на хронично бъбречно заболяване. Лечението на анемия с еритропоезинови препарати първоначално е било обещаващо, но последващите резултати се оказват разочаровачни. Еритропоеза-стимулиращите агенти увеличават тромбоемболичния риск, честотата на инсултите, макар да се наблюдава покачване в стойността на хемоглобина.

Ключови думи: анемия, сърдечна недостатъчност, рекомбинантен еритропоетин

Анемията е често съпътстващо заболяване при пациентите със сърдечна недостатъчност (СН) и е причина за утежняване на състоянието и за лош изход от болестта (1,2,3). Различните проучвания дават различна честота на анемия сред пациентите със сърдечна недостатъчност, от 17 до 70%. При всички положения тя е по-висока от честотата в останалото население, която се счита, че е около 10% (4) – според дефиницията на Световната здравна организация (СЗО). Макар тези стойности, хемоглобин <120 г/л за жени и <130 г/л за мъже, никога да не са били валидирани, стойността на еритропоезина се покачва експоненциално под тези нива (5).

Информация за честотата на анемията като ко-

ABSTRACT

Anemia is a common concomitant disease in patients with heart failure and is a cause for deteriorating prognosis and poor outcome of the disease. Anemia in the population of patients with heart failure is much more common than in the general population. It is estimated that it varies between 17 and 70% depending on whether the patients are hospitalized or not. The incidence of anemia among the hospitalized for acute heart failure patients in one Bulgarian study is 32.7%. The treatment of this concomitant state is defined by its etiology. The most common causes of anemia in heart failure are iron deficiency, chronic inflammation and chronic kidney disease. The treatment of anemia with erythropoiesis-stimulating agents was initially promising, but the results that came out later showed disappointing data. Erythropoiesis-stimulating agents increase the thrombotic risk, the incidence of stroke, although an increase in the level of hemoglobin is found.

Keywords: anemia, heart failure, recombinant erythropoetin

Anemia is a common co-morbidity in patients with heart failure (HF) and is a cause of deterioration of the condition and the prognosis of patients (1,2,3). The incidence of anemia among the population of HF varies in the different studies from 17 to 70%. In any case, it is higher than the incidence in the non-HF population, which is estimated to be about 10% (4) according to the WHO definition. Although these values, hemoglobin <120 g/L for women and <130 g/L for men, have never been validated, erythropoietin rises exponentially below these levels (5). We have obtained our information on the incidence of anemia among the Bulgarian population of patients with HF from the retrospective study of Angelov (6). A total of 324 consecutive patients at an average age of 67.6 ± 11.2 years (118, 36.4% were women) hospitalized for acute HF were enrolled, 32.7% of whom had anemia. It was higher among women (40.7%) than

морбидно състояние сред българската популация пациенти със СН имаме от ретроспективното изследване на Ангелов (6). Обхванати са общо 324 последователни болни, хоспитализирани за остра СН, на средна възраст $67,6 \pm 11,2$ години (118, 36,4% са жени), като общо в цялата кохорта анемия се среща в 32,7%. По-висока е тя сред жените – 40,7%, отколкото сред мъжете – 28,2%, $p=0,03$. В друг, отново ретроспективен анализ на 444 болни с остра СН, разглеждащ възрастовата разлика в честота на анемията, се отчита по-висока честота при по-възрастните болни: при тези на възраст над 75 г. е 42%, а при тези под 75 г. е 27% (7). И още една интересна тенденция е отбелязана в същия анализ – покачване на честотата на анемията при болните на възраст над 80 г. за 5-годишен период – от 31% през 2006 г., на 40% през 2011 г., като подобна тенденция е налице и за други съпътстващи заболявания – захарен диабет, хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). И въпреки тази висока и с тенденция за покачване честота на анемията сред хоспитализираните пациенти със сърдечна недостатъчност, се оказва, че тя не е предиктор за рехоспитализация (8). От 314 хоспитализирани болни по повод остра СН с анемия са 29,9%, рехоспитализирани за една година са 21,3%. След прилагане на многофакторен регресионен анализ се установява, че предиктори за рехоспитализация са ХОББ, захарен диабет, лечение с бета-блокери, но не и анемия (8).

Лечението на анемията при СН зависи много от етиологията на това състояние. Най-честата причина е желязодефицитната анемия, но хроничното възпаление, което се наблюдава при пациентите със СН, е също често срещано. Немалка част от тези пациенти са и с ХБЗ.

Лечението на анемията при пациенти със СН с **рекомбинантен еритропоетин** беше задълбочено изследвано през последните няколко години. За съжаление, тези препарати не са показали първоначално очаквания благоприятен ефект, а дори се оказа, че могат да доведат до значими странични ефекти.

За периода между 2000 и 2010 г. са проведени 13 малки или рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания, които целят да установят ефекта на лекарства, стимулиращи еритропоезата върху стойността на хемоглобина. Освен чистото цифрово изражение на тази стойност, оценявана е и клиничната стойност на лечението, като при по-голямата част от тези проучвания се отчита и подобряване на симптомите на пациентите със СН.

among men (28.2%), $p = 0.03$. Another retrospective analysis of 444 acute HF patients showed age difference in the incidence of anemia - a higher rate in older patients: 42% were 75 years or older and 27% - below 75 years (7). Another interesting trend was established in the same analysis - an increase in the incidence of anemia in patients aged 80 years and over for a 5-year period - from 31% in 2006 to 40% in 2011. The same trend was noticed for other concomitant diseases - diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic kidney disease. Despite this high and increasing incidence of anemia among hospitalized patients with HF, it appears that it is not a predictor of rehospitalization for HF (8). Of the 314 hospitalized patients for acute HF anemic were 29.9%, and re-hospitalized for a one-year period were 21.3%. With multifactorial regression analysis applied, the predictors of rehospitalization turned out to be COPD, diabetes mellitus, treatment with beta blockers, but not anemia (8).

The treatment of anemia in HF patients depends much on the etiology of this condition. The most common cause is iron deficiency anemia, but there is also anemia in chronic conditions and HF is considered to be such condition. There are many patients with chronic kidney disease in this population as well.

The treatment of anemia in patients with HF with **recombinant erythropoietin** has been extensively studied over the last few years. Unfortunately, these agents did not show the initially expected beneficial effect, and even led to some significant side effects. Between 2000 and 2010, 13 small or randomized, placebo-controlled trials studying the effect of erythropoiesis-stimulating drugs on the level of hemoglobin were performed. In addition to that, clinical improvement in the symptoms of HF was also assessed. A meta-analysis based on 11 randomized clinical trials (9) studying the effect of erythropoietin in HF patients and anemia included a total of 794 patients followed-up for periods between 2 and 12 months. Part of these patients were treated with erythropoietin and part of them with placebo. Two of the studies were placebo-controlled, and five - double blind. In five of the studies, epoetin was the erythropoiesis-stimulating agent and in six - darbepoetin. The results showed an improvement in functional capacity with an increase of 96.8 s in physical exercise duration ($p=0.04$) as well as an increase in the distance in the 6-minute walking test by 69.3 m ($p=0.009$) compared to controls. Significant changes were also observed in oxygen consumption, in the NYHA functional class, which decreased on average by -0.73, ($p<0.001$), left ventricular ejection fraction, BNP value (-227 pg/mL, $p<0.001$), as well

Метаанализът, който се базира на 11 рандомизирани клинични проучвания (9) и разглежда ефекта от лечение с еритропоетин при пациенти с анемия и СН, включва общо 794 пациенти, лекувани между 2 и 12 месеца с еритропоетин или плацебо. Две от проучванията са плацебо-контролирани, а пет – двойно слепи. При пет от проучванията е използван като медикамент епоетин, а при шест – дарбопоетин. Резултатите показват подобрение във функционалния капацитет с увеличение на продължителността на физическото натоварване с 96,8 сек ($p=0,04$) и увеличение на 6-минутния тест с 69,3 м ($p=0,009$) в сравнение с контроли. Значими промени се наблюдават също и в кислородната консумация, във функционалния клас по NYHA, който намалява средно с $-0,73$, ($p<0,001$), левокамерната фракция на изтласкване, стойността на BNP (-227 pg/ml, $p<0,001$), както и показателите за качество на живот при средно покачване на хемоглобина с 20 г/л. Хоспитализациите по повод СН са намалени с 44% ($p=0,005$), но смъртността по всякакви причини е с гранична значимост ($p=0,047$). Страничните ефекти от лечението с еритропоетин са редки, без значимо влошаване на контрола на хипертонията, без увеличаване честотата на миокардния инфаркт, инсулта и на тромбоемболичните инциденти. Редно е да се отбележи обаче, че в проучването STAMINA-HeFT (Study of Anemia in Heart Failure Trial)(10), лечението с дарбопоетин не е довело до подобрение във функционалния капацитет, а това е проучването с най-голям брой пациенти ($n=319$) от тази група малки проучвания.

През 90-те години вниманието е било насочено към изясняване наличието на допълнителна полза, освен нормализирането на стойностите на хемоглобина при пациенти с ХБЗ, при лечение с еритропоетин. Проучването, което показва покачване на риска от смърт, нефатален миокарден инфаркт, тромбоза на съдовия достъп при пациенти на хронична диализа и лечение с епоетин- α , е Normal Hematocrit Cardiac Trial (NHCT) (11). Рандомизирани са общо 1223 пациенти със СН или исхемична болест на сърцето на хронична диализа, като при половината от пациентите е прилаган епоетин за достигане и поддържане нива на хематокрит 42%, а другата половина – епоетин до нива 30%, при средна продължителност на лечение 14 месеца. Първична крайна цел на лечението е времето до получаване на миокарден инфаркт или смърт. След 29 месеца на проследяване са регистрирани 183 смъртни случая и 19 нефатални миокардни инфаркта в групата с нормален хематокрит (42%)

as the quality of life at an average increase in hemoglobin of 20 g/L. HF hospitalizations were reduced by 44% ($p = 0.005$), but mortality for all causes was with borderline significance ($p=0.047$). The side effects of erythropoietin therapy were rare, with no loss of hypertension control, without increasing the incidence of myocardial infarction, stroke and thromboembolic events. It should be noted, however, that in the STAMINA-HeFT (Study of Anemia in Heart Failure Trial) (10), treatment with darbepoetin did not result in an improvement in functional capacity, and this is the largest study, comprising $n=319$ patients, in this group of small-scale studies.

In the 1990s, the studies with erythropoietin agents aimed to identify additional beneficial effects of this treatment above just normalizing hemoglobin levels. The study that showed increased risk of death, non-fatal myocardial infarction, thrombosis in chronic dialysis patients with epoetin- α treatment was Normal Hematocrit Cardiac Trial (NHCT) (11). A total of 1223 patients with HF or ischemic heart disease were randomized. Half of them received epoetin to achieve and maintain hematocrit levels of 42% and the other half received epoetin to achieve hematocrit of 30% with an average treatment duration of 14 months. The primary endpoint of treatment was the time to myocardial infarction or death. After 29 months of follow-up, 183 deaths and 19 non-fatal myocardial infarctions were observed in the normal hematocrit (42%) group and 150 deaths and 14 non-fatal myocardial infarctions, respectively, in the lower hematocrit group (30%). The study was terminated earlier for safety reasons. The investigators concluded that for patients with HF or ischemic heart disease (IHD) and end-stage renal failure on dialysis, it is not recommended to raise the hematocrit level to 42% when treated with epoetin.

Later, two other studies - CREATE (Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment) (12) and CHOIR (13) also raised the concern about cardiovascular safety with treatment with erythropoietin.

CREATE is a three-year clinical trial that randomized 603 patients with eGFR 15-30 mL/min/1.73 m² and mild anemia - hemoglobin value of 110-125 g/L. The patients were divided into two arms: patients in the first arm received epoetin beta at randomization in order to reach hemoglobin level 130 -150g/L while in the second arm they received epoetin only if hemoglobin level dropped below 105g/L. The primary endpoints of the study were a composite of eight cardiovascular events and there were no differences between the two groups. The secondary endpoints - left ventricular hypertrophy and progression of renal disease did not

и 150 смъртни случая и 14 нефатални миокардни инфаркта съответно в групата с по-ниска стойност на хематокрита (30%). Проучването е прекратено преждевременно от съображение за сигурност. Изводът е, че при пациенти с клинично изявена СН или ИБС на хронична диализа не се препоръчва достигане на нива на хематокрит до 42% с епоетин.

След NHCT са изнесени и резултатите на още две проучвания – CREATE (Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment) (12) и CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) (13), които потвърждават опасенията относно сърдечно-съдовата безопасност при използване на еритропоетин.

CREATE е клинично изпитване, проведено за период от три години, в което са рандомизирани 603 пациенти с eGFR 15-30 мл/мин/1,73 м² и с леко-степена анемия със стойност на хемоглобина 110-125 г/л и които са разделени на две рамена: в първото, пациентите получават епоетин-бета още при рандомизация до достигане на хемоглобинови нива 130-150 г/л, а във второто – получават епоетин, ако хемоглобинът им при включване е под 105 г/л. Резултатите по отношение на първичните крайни цели, които са композитен показател от осем сърдечно-съдови инцидента, не показва разлики в двете групи за проследявания период. Вторичните крайни цели – левокамерна хипертрофия и прогресия на бъбречното заболяване, също са без разлика между двете групи, докато качеството на живот и функционалният капацитет – сигнификантно подобрение в първата, с по-високи целеви стойности на хемоглобина група. Не се установява разлика по отношение на страничните ефекти, но епизодите на повишено кръвно налягане и главоболие са били по-чести в първата група. Изводите са, че ранното и пълно коригиране на анемичния синдром при пациенти с напреднала бъбречна недостатъчност не води до намаляване на сърдечно-съдовите събития.

CHOIR е проучване с подобен дизайн и включва 1432 пациенти с ХБЗ, рандомизирани поравно на епоетин- α до достигане на хемоглобин 135 г/л или 113 г/л. Проучването е продължило 16 месеца и е прекратено по-рано от първоначално предвидения срок поради съображение за липса на положителни и полезни резултати. Обратното, резултатите говорят за увеличение на композитната крайна цел – смърт, миокарден инфаркт, хоспитализация за сърдечна недостатъчност и мозъчен инсулт, с 34% ($p=0,03$) в групата, поддържана на по-високи хемоглобинови нива.

demonstrate any differences between the two groups, while the quality of life and functional capacity had significant improvement in the first arm of patients. There was no difference in side effects, but episodes of increased blood pressure and headache were more common in the first group. The conclusion was that early and complete correction of anemia in patients with advanced renal failure did not reduce cardiovascular events. CHOIR was a study with similar design comprising 1 432 CKD patients split into two equal in number of patients arms to be treated with epoetin- α to reach level of hemoglobin of 135 g/L or 113 g/L. The study lasted 16 months and was terminated earlier due to lack of positive results. Not even that but the results indicated an increase in the composite endpoint of death, myocardial infarction, hospitalization for HF and stroke by 34% ($p = 0.03$) in the group maintained at higher hemoglobin levels.

The Phrommintikul meta-analysis (14) based on nine studies gives information about the data on the mortality and levels of hemoglobin in patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin. The results revealed increased relative risk of all-cause mortality by 17% ($p=0.03$), thrombosis of arteriovenous shunt by 34% ($p=0.0001$) and worse control of the blood pressure by 27% ($p=0.004$). The meta-analysis showed once again the same concerns about cardiovascular safety when higher levels of hemoglobin were reached.

TREAT (15) was a large study that compared 4038 patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease split into two groups – one on darbepoetin and the other on placebo treatment. Patients were divided into two groups - the first, n-2012 randomized to darbepoetin therapy to reach a hemoglobin level of about 130g/L, and the second, n-2026 patients where treated with darbepoetin when the hemoglobin drops below 90g/L. Patients were followed-up for 29.1 months. Previous studies compared the effect of erythropoietin therapy when reaching higher or lower hemoglobin levels, and TREAT is placebo-controlled and compares the effect of erythropoietin versus placebo. The primary endpoints are two-composite cumulative death or cardiovascular events (non-fatal myocardial infarction, congestive HF, stroke or hospitalization for ischemic heart disease) and death or end-stage renal disease. Darbepoetin shows a neutral effect in both primary endpoints, but the risk of stroke is doubled: 5% in the active treatment arm and 2.6% in the placebo arm (HR, 1.92; 95% CI, 1.38-2.68, $p < 0.001$).

Following the outcomes of the above study, a new meta-analysis (Post-TREAT meta-analysis) (16) was carried out, which included nine studies and focused

В метаанализа на Phrommintikul (14) се прави взаимовръзка на събраните до момента данни за смъртността и достигнатите стойности на хемоглобин при лечение с еритропоетин при пациенти с анемия и ХБЗ. Девет са включените проучвания и резултатите показват увеличение на релативния риск от смърт по всякакви причини със 17% ($p=0,03$), тромбоза на артерио-венозния достъп с 34% ($p=0,0001$) и по-лош контрол на кръвното налягане с 27% ($p=0,004$). Потвърждават се същите притеснения относно сърдечно-съдовата безопасност вследствие на покачването на хемоглобина. TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy) (15) е следващото (най-мощно в тази насока) проучване, което сравнява 4038 пациенти със захарен диабет и ХБЗ, разделени на две групи – едната на дарбопоетин, а другата на плацебо лечение. Нивата на хемоглобин са 125г/л срещу 106г/л. Пациентите са разделени на две групи – първата, $n=2012$ е рандомизирана на лечение с дарбопоетин до достигане на хемоглобинови нива около 130г/л, а втората, $n=2026$ пациенти, получават дарбопоетин единствено при спадане на хемоглобина под 90г/л. Проследяването е било за среден период от 29,1 месеца. Разликата с предходните проучвания е, че те сравняват ефекта от лечението с еритропоетин до постигане на по-високи или по-ниски нива на хемоглобина, а TREAT е плацебо-контролирано и се сравнява ефектът от лечение с еритропоетин спрямо плацебо. Първичните крайни цели са две – композитен сбор от смърт или сърдечно-съдово събитие (нефатален миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, инсулт или хоспитализация за исхемична болест на сърцето) и смърт или достигане до краен стадий на бъбречно заболяване. Дарбопоетин показва неутрален ефект и в двете първични крайни цели, но рискът от мозъчен инсулт е двойно увеличен: 5% е той в рамото с активно лечение и 2,6% е в рамото на плацебо с (HR, 1,92; 95% CI, 1,38-2,68; $p<0,001$).

След излизането на резултатите от горното проучване е направен нов метаанализ – Post-TREAT meta-analysis (16), който включва девет проучвания и е с акцент върху пациентите със СН на лечение с еритропоетин-стимулиращи агенти (ЕСА). Резултатите показват неутрален ефект на ЕСА по отношение на смъртност (95% CI: 0,89-1,21, $p=0,68$), влошаване на СН (95% CI: 0,82-1,10, $p=0,46$) спрямо плацебо лечението.

Следващото, изцяло насочено към пациенти със СН голямо двойно сляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано клинично изпитване, с общо 2278

on HF patients treated with erythropoietin-stimulating agents (ESA). The results show a neutral effect of ESA on mortality (95% CI: 0.89-1.21, $p=0.68$) or worsening of HF (95% CI: 0.82-1.10, $p=0.46$) vs. placebo.

The next big trial is RED-HF - double-blind, placebo-controlled, randomized, clinical trial comprising 2278 patients with HF with reduced ejection fraction (EF), NYHA class II-IV and hemoglobin levels 90-120 g/L (17). All patients were treated according to the current recommendations for the treatment of patients with HF. Patients with iron deficiency, defined as transferrin saturation $<15\%$, were not included in the study or were included after iron deficiency had been corrected. Exclusion criteria were history of bleeding, creatinine > 3 mg/dL, blood pressure more than 160/100mmHg. Patients were evenly split to receive either darbepoetin alfa to reach hemoglobin up to 130g/L or placebo. Patients in the actively treated group were given darbepoetin at a starting dose of 0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ every two weeks until a hemoglobin of 130 g/L was achieved in two consecutive measurements; then the darbepoetine was administered once a month to maintain this value without exceeding hemoglobin levels of 145g/L. Iron status was checked every three months and if transferrin saturation dropped below 20%, oral or intravenous iron was administered. The mean age of the patients was 72 years, 41% were women, 65% were in NYHA class III or IV and mean EF was 31%, mean glomerular filtration rate was 45.7mL/m² the mean hemoglobin value for both groups was 112g/L. One month after randomization and throughout the whole period of follow-up, the hemoglobin level achieved with darbepoetin was about 15 g/L higher (between 124 and 134 g/L) compared to the placebo group (107-122 g/L), $p<0.001$. Patients were monitored for 28 months, and darbepoetin did not change the primary endpoint of the study, which was all-cause mortality and hospitalization for HF - HR 1.01; 95% CI, 0.90-1.13; $P = 0.87$.

The lack of difference in the results between the two groups was also taken into account in the subgroup analysis. There was no significant difference in the secondary endpoints either - fatal or non-fatal myocardial infarction, fatal or non-fatal stroke, hypertension and HF. In fact, stroke was more common in the darbepoetin group, although the difference was not significant. Overall, thromboembolic events were significantly more in active treatment group compared to the placebo group - 13.5% versus 10% ($p = 0.01$). The incidence of neoplastic diseases was the same in both groups. Despite this lack of difference in clinical status, darbepoetin patients reported an improvement in the quality of life as assessed by the Kansas City Car-

пациенти, е проучването RED-HF (17). Резултатите от проучването са публикувани през 2013 г., като критериите за включване в него са били наличие на редуцирана фракция на изтласкване (ФИ)<40%, NYHA клас II-IV и стойности на хемоглобина между 90 и 120 г/л. Всички пациенти са лекувани според актуалните по това време препоръки за лечение на СН. Пациенти с желязен дефицит, дефиниран като сатурация на трансферина <15%, не са включени в проучването или са включени след коригиране на показателя. Изключващи критерии са били още анамнеза за кръвоизливи, креатинин >3 мг/дл, АН>160/100 mmHg. Пациентите са били разделени поравно да получават или дарбепоедин-алфа за достигане на хемоглобина до 130 г/л, или плацебо. Пациентите на активно лечение получават дарбепоедин в стартова доза 0,75 µг/кг на всеки две седмици до достигане на хемоглобин 130 г/л при две последователни измервания; след това дарбепоединът се прилага веднъж месечно за поддържане на тази стойност, без да превишават нива на хемоглобина 145 г/л. Показателите на желязния статус са оценявани на всеки три месеца и при спадане на трансфериновата сатурация под 20% е прилагано желязо, перорално или интравенозно. Средната възраст на пациентите е била 72 години, 41% са били жени, 65% са били в NYHA клас III или IV, а средната стойност на ФИ е била 31%, средната стойност на гломерулната филтрация е била 45,7 мл/м², средната стойност на хемоглобина и за двете групи е 112 г/л. Един месец след рандомизацията и по време на цялото проследяване стойността на хемоглобина, достигната с дарбепоедин, е с около 15 г/л по-висока (между 124 и 134 г/л) в сравнение с плацебо групата (107-122 г/л), p<0,001. Пациентите са проследявани за 28 месеца и се оказва, че дарбепоедин не променя първичната крайна цел на проучването, която е смърт по всякаква причина и хоспитализация във връзка с декомпенсиране на СН – HR 1.01; 95% CI, 0.90–1.13; P=0.87.

Тази липса на разлика в резултатите между двете групи се отчита и при детайлизирането на субгрупите. Не се установява сигнификантна разлика и във вторичните крайни точки при лечение с дарбепоедин, които са фатален или нефатален миокарден инфаркт, фатален или нефатален инсулт, хипертония и СН. Всъщност мозъчният инсулт е по-чест в групата с дарбепоедин, макар и разликата да не е сигнификантна. Като цяло, тромбемболичните състояния са сигнификантно повече в активно лекуваната група в сравнение с плацебо групата – 13,5% срещу 10% (p=0,01). Честотата

diomyopathy Questionnaire, although of borderline significance. It is important to note that all patients have been treated with iron supplements. The darbepoetin group received a larger dose of iron supplementation due to the higher requirements of erythropoiesis. There was no iron deficiency in either group. As a whole, RED-HF, a large and important study, failed to demonstrate the benefit of treating patients with HF and anemia with erythropoietin. Although the increase in hemoglobin was associated with a slight improvement in quality of life, this was not entirely convincing, partly due to the increased incidence of thromboembolic events in the darbepoetin arm. TREAT-like RED-HF patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus (18) was a combination group between TREAT study patients (15) plus 816 patients from the RED-HF study (17) meeting the inclusion criteria of the TREAT study. Combination analysis of 4854 patients confirmed a nearly twice as high risk of stroke with HR 1.94, 95% CI 1.43-2, higher hemoglobin levels with darbepoetin, and neutral mortality, with HR 1.00, 95% CI 0.89-1.12 versus the placebo group. The incidence rate of stroke among these 816 TREAT-like RED-HF patients with diabetes mellitus, HF and chronic kidney disease was similar to that of the TREAT study - 5.4% vs. 2.4% (HR 2.07, 95% CI 0.98-4.38). Fig. 1 shows the incidence of cardiovascular events and mortality in the three stud-

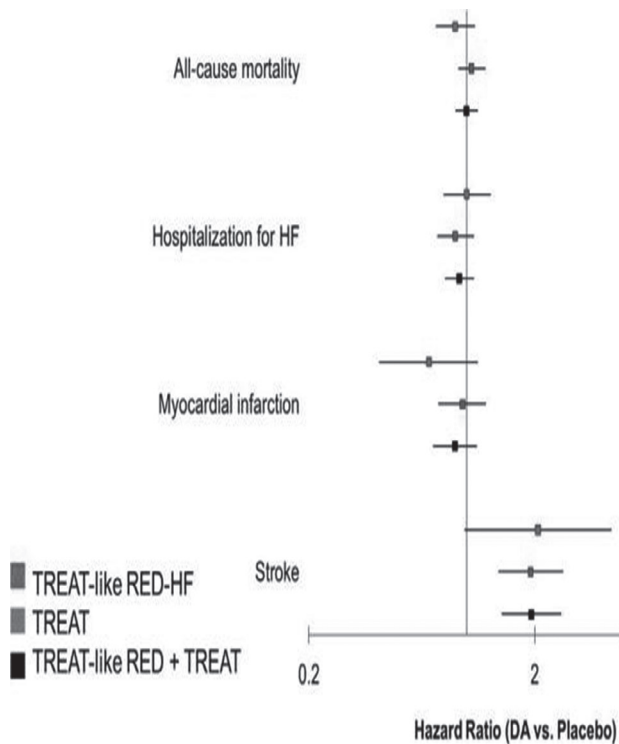


Fig. 1. Cardiovascular events and mortality in the three studies, TREAT, TREAT-like RED-HF, and TREAT-like RED-HF + TREAT, DA- darbepoetin-alfa (18)

на неопластични заболявания е еднаква и в двете групи. Въпреки липсата на разлика по отношение на клиничните показатели, пациентите на дарбопоедин отчитат подобрене на качеството на живот, оценено чрез Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, макар и с гранична значимост. Важно е да се отбележи, че всички пациенти са получавали лечение с желязни препарати. Групата на дарбопоедин е получавала по-голяма доза желязен препарат поради по-големите изисквания от страна на еритропоезата. Не е допуснат желязен дефицит в нито една от двете групи.

Като цяло, RED-HF е голямо и като обем, и като значимост проучване, но не успява да докаже ползата от лечение на пациенти със СН и анемия с еритропоедин. Макар и повишението в стойността на хемоглобина да се свързва с леко подобрене в качеството на живот, това не е напълно убедително, донякъде и заради повишената честота на тромбоемболичните инциденти в рамките на дарбопоедин.

TREAT like patients with CKD and diabetes mellitus in RED-HF (18) е комбинирана група между пациентите от TREAT (15) плюс 816 пациенти от проучването RED-HF (17), отговарящи на включващите критерии за TREAT. Анализът на комбинираната група от 4854 болни потвърждава близо двукратно по-високия риск от инсулт с HR 1,94, 95%CI 1,43-2, при поддържане на по-високи стойности на хемоглобина с дарбопоедин, и неутралния ефект по отношение на смъртността, с HR 1,00, 95%CI 0,89-1,12, спрямо плацебо групата. Данните за честотата на инсулта само сред тези 816 пациенти от RED-HF с характеристиката на пациентите от TREAT – захарен диабет, сърдечна недостатъчност и ХБЗ, са сходни с тези от проучването TREAT – 5,4% срещу 2,4% (HR 2,07, 95% CI 0,98-4,38). На Фиг. 1 е представена честотата на сърдечно-съдовите събития и смъртността в трите проучвания: TREAT, TREAT like inRED-HF и TREAT like inRED-HF + TREAT.

Тези данни са категорични, че увеличаването на хемоглобина до относително високи нива с еритропоедин е свързано или с неутрален ефект или води до влошаване на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност, до увеличение на тромботичния риск и на риска от инсулт, като значение има и първоначалната, постигнатата и големината на промяната в стойността на хемоглобина (19). Настоящото становище на Американската администрация за храни и лекарства (20) от 2017 г. по отношение приложението на еритропоедин-стимулиращите агенти съдържа някои сериозни опа-

ries, TREAT, TREAT-like RED-HF, and TREAT-like RED-HF + TREAT.

These data show clearly that increasing hemoglobin to relatively high levels of erythropoietin has either a neutral or negative effect - deteriorating cardiovascular morbidity and mortality, an increase in thrombotic risk, and a risk of stroke (19). The US Food and Drug Administration (FDA) position from 2017 on the use of erythropoietin stimulating agents contains some serious concerns and warnings (20): "... 1. In controlled studies with erythropoietin, patients had a higher risk of death, serious side-effects of cardiovascular disease and stroke when hemoglobin is elevated to values higher than 110 g/L; 2. There is no defined level of hemoglobin, erythropoietin dose or dose strategy established in any study that does not increase this risk; 3. Use this dose of erythropoietin that is sufficient enough to reduce the need of hemotransfusions. The statement of the American Initiative on the Outcome of Kidney Disease and Quality of Life (KDOQI) (21) regarding the treatment of anemic syndrome is similar - discontinue treatment with erythropoietin at hemoglobin levels above 110 g / with CKD."

In summary, the FDA and KDIGO recommendations on the initiation of erythropoietin is to start this treatment in hemoglobin below 100 g/L in patients undergoing chronic dialysis and an individualized approach in patients with CKD who are not yet on dialysis treatment.

Taking into consideration the data from all small and short-term studies, large studies and meta-analyses of erythropoietin use in HF suggest that correcting anemia with erythropoietin does not improve the outcome of the disease and even increases the risk of thromboembolic events. The data do not support the use of erythropoiesis-stimulating agents to increase the level of hemoglobin in HF patients with reduced ejection fraction and mild to moderate anemia. This is the reason why the recommendations of the European Society of Cardiology (22) and the American Heart Association (23) for management of patients with HF place them in Class III, i. e. not recommended.

Address for correspondence:

Mariya Dimova
Faculty of Medicine
Medical University of Varna
55 Marin Drinov St
9002 Varna
e-mail: mdimovabg@yahoo.fr

сения и предупреждения: “...1. В контролираните проучвания с еритропоедин пациентите са имали по-голям риск от смърт, сериозни странични сърдечно-съдови реакции и инсулт, когато хемоглобинът е повишаван до стойности, по-високи от 110 г/л. 2. В нито едно проучване не е установена стойност на хемоглобина, доза на еритропоедин или дозова стратегия, която да не увеличава този риск. 3. Да се използва тази доза еритропоедин, която е достатъчна да намали необходимостта от кръвопреливане”. Становището на Американската инициатива за изхода от бъбречни заболявания и качество на живот (KDIGO) (21) по отношение лечението на анемичния синдром е сходно – да се прекрати лечението с еритропоедин при стойности на хемоглобина над 110 г/л при пациенти с ХБЗ.

В обобщен вид, препоръките на FDA и KDIGO са за започване на еритропоединово лечение при хемоглобин под 100 г/л при пациенти на хронична диализа и индивидуализиран подход при пациенти с ХБЗ, които все още не са на диализно лечение. Вземайки в съображение данните от малките и краткосрочните проучвания, големите проучвания и метаанализите от приложението на еритропоедин при сърдечна недостатъчност се заключава, че коригирането на анемия с еритропоедин не подобрява изхода от заболяването, а дори се увеличава рискът от тромбоемболични събития. Данните не подкрепят употребата на агенти, стимулиращи еритропоезата, за повишаване на стойността на хемоглобина при пациенти със СН с редуцирана фракция на изтласкване и с лека до умерена анемия. Това е и причината, поради която препоръките за лечение на СН и на Европейското кардиологично дружество (22), и на Американската кардиологична асоциация (23) ги поставят в клас III, т.е. не се препоръчва.

Адрес за кореспонденция:

Мария Димова
Факултет по медицина
Медицински университет – Варна
ул. „Марин Дринов“ 55
9002 Варна
e-mail: mdimovabg@yahoo.fr

REFERENCES

1. Von Haehling S, van Veldhuisen DJ, Roughton M, et al. Anaemia among patients with heart failure and preserved or reduced ejection fraction: results from the SENIORS study. *Eur J Heart Fail* 2011;13:656-63.
2. Ghali JK. Anemia and heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2009;24:172-8.
3. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:818–827
4. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 2006;107:1747–50
5. Grote Beverborg N, Verweij N, Klip IT, et al. Erythropoietin in the general population: reference ranges and clinical, biochemical and genetic correlates. *PLoS One* 2015;10:e0125215.
6. Ангелов А., Йотов Й. Клинична характеристика и медикаментозно лечение при болни хоспитализирани с остра сърдечна недостатъчност. Разлики между двата пола. *Българска кардиология* 2013; 19: 46-50.
7. Мирчева Л., А. Кишева, А. Ангелов, О. Кунчев, Й. Йотов. Особенности в протичането на сърдечната недостатъчност при възрастни пациенти в болнични условия. *Списание „Известия на Съюза на учените“ – Варна* 2012; 17: 25-28.
8. Ангелов А., Й. Йотов. Честотата и рискови фактори за рехоспитализация при болни със сърдечна недостатъчност. *Българска Кардиология* 2013; 19: 26-31.
9. Kotecha D, Ngo K, Walters JA, Manzano L, Palazzuoli A, Flather MD. Erythropoietin as a treatment of anemia in heart failure: systematic review of randomized trials. *Am Heart J*. 2011;161:822–831
10. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H, Massie BM, Wasserman SM, Trotman ML, Sun Y, Knusel B, Armstrong P; Study of Anemia in Heart Failure Trial (STAMINA-HeFT) Group. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation*. 2008;117:526–535
11. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA. 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.
12. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A; CREATE Investigators. Normalization of hemoglo-

- bin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006;355:2071–2084
13. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;
 14. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;369:381–388.
 15. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2019–2032
 16. Desai A, Lewis E, Solomon S, McMurray JJ, Pfeffer M. Impact of erythropoiesis-stimulating agents on morbidity and mortality in patients with heart failure: an updated, post-TREAT meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:936–942.
 17. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, Maggioni AP, McMurray JJ, O'Connor C, Pfeffer MA, Solomon SD, Sun Y, Tendera M, van Veldhuisen DJ; RED-HF Committees; RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013
 18. Bello N, Lewis E, Desai A, Anand I, Krum I, McMurray J, Olson K, Solomon S, Swedberg K, Veldhuisen D, Young J, Pfeffer M, Increased Risk of Stroke with Darbepoetin Alfa in Anaemic Heart Failure Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease *European Journal of Heart Failure* (2015)17,1201–1207
 19. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt KU, Lin J, Burdmann EA, de Zeeuw D, Ivanovich P, Levey AS, Parfrey P, Remuzzi G, Singh AK, Toto R, Huang F, Rossert J, McMurray JJ, Pfeffer MA; Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) Investigators. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363:1146–1155
 20. US Food and Drug Administration. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.
 21. Kliger AS, Foley RN, Goldfarb DS, Goldstein SL, Johansen K, Singh A, Szczech L. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for anemia in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:849–859
 22. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37 (27): 2129-2200
 23. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136:e137–e161.