

**Ewa Ciesiółka**

**OCENA PRZYDATNOŚCI OZNACZENIA WSKAŹNIKA  
ROZKŁADU OBJĘTOŚCI KRWINEK CZERWONYCH (RDW)  
W OKREŚLENIU ROKOWANIA U PACJENTÓW  
Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA**

**PRACA DOKTORSKA**

**Promotor: dr hab. n. med. Ewa Straburzyńska-Migaj**

**I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii  
Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**

**Poznań 2012**

*Podziękowania dla  
mojej Rodziny i Bliskich  
za okazane wsparcie*

## SPIS TREŚCI

### Spis treści

<b>Wykaz skrótów używanych w pracy</b> .....	2
<b>1. Wstęp</b> .....	5
<b>1.1. Epidemiologia i rokowanie w niewydolności serca</b> .....	7
1.1.1. Dane epidemiologiczne.....	7
1.1.2. Rokowanie w niewydolności serca.....	7
1.1.2.1. Peptydy natriuretyczne.....	9
1.1.2.2. Kwas moczowy.....	11
1.1.2.3. Niedokrwistość a rokowanie w niewydolności serca.....	12
1.1.2.4. Wskaźniki testu spiroergometrycznego.....	13
<b>1.2. Wskaźnik rozkładu objętości krwinek czerwonych (RDW)</b> .....	14
1.2.1. Definicja RDW.....	14
1.2.2. Znaczenie RDW w ocenie rokowania u chorych z niewydolnością serca.....	15
1.2.3. Znaczenie RDW w innych chorobach sercowo-naczyniowych.....	17
<b>2. Cel pracy</b> .....	19
<b>3. Materiał i metodyka</b> .....	20
<b>3.1. Materiał</b> .....	20
<b>3.2. Metodyka</b> .....	21
3.2.1. Badanie echokardiograficzne.....	21
3.2.2. Badanie spiroergometryczne.....	21
3.2.3. Badania laboratoryjne.....	22
<b>3.3. Obliczenia statystyczne</b> .....	23
<b>4. Wyniki</b> .....	24
<b>4.1. Charakterystyka badanej grupy</b> .....	24
4.1.1. Dane demograficzne i kliniczne analizowanej grupy pacjentów.....	24
4.1.2. Parametry laboratoryjne analizowanej grupy pacjentów.....	25
4.1.3. Parametry badania spiroergometrycznego analizowanej grupy pacjentów.....	27
<b>4.2. Charakterystyka badanej grupy z podziałem na dwie podgrupy w zależności od poziomu RDW (<math>\leq 14</math>; <math>&gt;14</math>)</b> .....	27
4.2.1. Dane demograficzne i kliniczne analizowanych podgrup pacjentów.....	27
4.2.2. Parametry laboratoryjne analizowanych podgrup pacjentów.....	29
4.2.3. Parametry badania spiroergometrycznego analizowanych podgrup pacjentów.....	31

<b>4.3. Charakterystyka badanej grupy w zależności od wystąpienia punktu końcowego: zgon z przyczyn ogólnych/transplantacja serca.....</b>	<b>31</b>
4.3.1. Dane demograficzne i kliniczne w zależności od wystąpienia punktu końcowego.....	31
4.3.2. Parametry laboratoryjne w zależności od wystąpienia punktu końcowego.....	32
4.3.3. Parametry badania spiroergometrycznego w zależności od wystąpienia punktu końcowego.....	34
<b>4.4. Korelacje Spearmana.....</b>	<b>35</b>
<b>4.5. Modele regresji Coxa.....</b>	<b>36</b>
4.5.1. Jednowymiarowy model regresji Coxa.....	36
4.5.2. Wielowymiarowy model regresji Coxa.....	38
<b>4.6. Wyniki analizy ROC (receiver operating characteristic curves).....</b>	<b>38</b>
<b>4.7. Analiza przeżycia oszacowana przy pomocy testu log-rank i krzywych Kapłana-Meiera.....</b>	<b>42</b>
<b>5. Dyskusja.....</b>	<b>47</b>
<b>6. Wnioski.....</b>	<b>62</b>
<b>7. Streszczenie.....</b>	<b>63</b>
<b>8. Piśmiennictwo.....</b>	<b>69</b>

## WYKAZ SKRÓTÓW UŻYWANYCH W PRACY

- ACD – niedokrwistość towarzysząca chorobom przewlekłym (ang. anemia of chronic diseases)
- ACEI – inhibitor enzymu konwertującego angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitor)
- ALT - aminotransferaza alaninowa
- AST - aminotransferaza asparaginianowa
- ARB – antagonist receptoru angiotensyny II (ang. angiotensin II receptor blocker)
- BMI - wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
- BNP - peptyd natriuretyczny typu B (ang. B-type natriuretic peptide)
- CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. coronary artery bypass graft)
- CHF – przewlekła niewydolność serca (ang. chronic heart failure)
- ChNS – choroba niedokrwienności serca
- CPET - test spiroergometryczny (ang. cardiopulmonary exercise test)
- CRP – białko C-reaktywne (ang. C- reactive protein)
- CRT-D – stymulator resynchronizujący z funkcją kardiowertera-defibrylatora (ang. cardiac resynchronization therapy defibrillator)
- DCM – kardiomiopatia rozstrzeniowa (ang. dilated cardiomyopathy)
- ESC - Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. European Society of Cardiology)
- eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (szacowany) (ang. estimated glomerular filtration rate)
- HCT – hematokryt (ang. hematocrit)
- HFPEF - niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzucania lewej komory (ang. heart failure with preserved ejection fraction)
- HFREF - niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzucania lewej komory (ang. heart failure with reduced ejection fraction)
- HGB – hemoglobina (ang. hemoglobine)
- HTX – transplantacja serca (ang. heart transplantation)
- ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator serca (ang. implantable cardioverter defibrillator)
- IL – interleukina (ang. interleukin)

IZW- infekcyjne zapalenie wsierdzia

LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction)

MCV - średnia objętość krwinki czerwonej (ang. mean corpuscular volume)

NS – niewydolność serca

NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (ang. N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide)

NYHA - klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association (NYHA)

OB - odczyn Biernackiego

ONS – ostra niewydolność serca

PCI – przezskórna interwencja wieńcowa (ang. percutaneous coronary intervention)

peakVO<sub>2</sub> – szczytowe zużycie tlenu (ang. peak oxygen uptake)

PLT - płytki krwi (ang. platelets)

PNS – przewlekła niewydolność serca

POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc

RBC - krwinki czerwone (ang. red blood cell)

RDW – wskaźnik rozkładu objętości krwinek czerwonych (ang. red blood cell distribution width)

RER – współczynnik wymiany oddechowej (ang. respiratory exchange ratio)

TIBC – całkowita zdolność wiązania żelaza (ang. total iron binding capacity)

TNF- $\alpha$  – czynnik martwicy nowotworu alfa (ang. tumor necrosis factor alpha)

UA – kwas moczowy (ang. uric acid)

VCO<sub>2</sub> – produkcja dwutlenku węgla (ang. carbon dioxide output)

WBC - krwinki białe (ang. white blood cell)

VE – wentylacja minutowa (ang. minute ventilation)

VE/VCO<sub>2</sub>slope – wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej (ang. ventilation equivalent for carbon dioxide))

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

## **1. WSTĘP**

Choroby układu krążenia stanowią obecnie dominującą przyczynę zgonów w Polsce i w krajach rozwiniętych na świecie [1-3]. Rokowanie w tych chorobach zależy od ich etiologii, objawów, wieku pacjenta oraz chorób współistniejących [2,3]. Dla oceny zaawansowania choroby, zaplanowania leczenia oraz określenia rokowania, wykorzystywane są w praktyce klinicznej liczne wskaźniki odnoszące się do czynności serca, wydolności fizycznej, elektrokardiograficzne, echokardiograficzne i laboratoryjne. Określenie wielu z nich wymaga wykonania czasochłonnych i/lub drogich badań. Nie ustają próby określenia prostego i łatwego w użyciu wskaźnika rokowniczego.

W ostatnim okresie pojawiły się publikacje, w których wykazano, że podwyższona wartość wskaźnika rozkładu objętości krwinek czerwonych (RDW) może być przydatna w ocenie rokowania u pacjentów z niewydolnością serca. Są to obiecujące obserwacje, zwłaszcza że RDW jest parametrem podawanym w każdym wyniku badania morfologii krwi. Jest to, więc badanie proste, ogólnie dostępne i tanie. Zanim jednak ten nowy marker zostanie włączony do praktyki klinicznej, niezbędne jest potwierdzenie jego przydatności w kolejnych badaniach oceniających szeroką populację chorych.

### **1.1. Epidemiologia i rokowanie w niewydolności serca.**

#### **1.1.1. Dane epidemiologiczne.**

Uważa się, że w XXI w. niewydolność serca (NS) osiągnęła rozmiar epidemii, a zapadalność i częstość występowania w populacji ogólnej tej jednostki chorobowej stale się zwiększa [4-6]. Poprawa rokowania chorych z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową powoduje wzrost populacji osób w wieku podeszłym, która jest w wysokim procencie narażona na rozwój NS. Na wzrost wskaźników zachorowalności na NS może mieć także wpływ częstsze występowanie czynników ryzyka rozwoju NS, takich jak nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzyca [7]. Według wytycznych ESC z 2008 roku, w Europie na niewydolność serca choruje ponad 15 mln ludzi, co stanowi ok 4% populacji. NS jest też powodem ok 5% nagłych przyjęć do szpitala, a wśród pacjentów hospitalizowanych występuje u 10% z nich [8]. Częstość występowania NS

wzrasta wraz z wiekiem, co powoduje że w populacji 70 - i 80 -latków NS występuje u 10% do 20%. W grupie młodszych pacjentów NS jest częstsza wśród mężczyzn, co jest wynikiem częstszego i wcześniejszego występowania choroby niedokrwiennej serca w tej grupie chorych. Wśród starszych pacjentów częstość występowania NS jest podobna u obu płci. W tej grupie chorych występuje często niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzucania lewej komory serca (HFPEF). Ta forma NS nie jest tak dobrze poznana jak niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzucania lewej komory (HFREF) i jest w ostatnich latach przedmiotem intensywnych badań.

Najczęstszą przyczyną NS ze zmniejszoną frakcją wyrzucania lewej komory jest uszkodzenie mięśnia sercowego jako następstwo ostrego lub przewlekłego niedokrwienia, długoletniego nadciśnienia tętniczego, lub jako efekt tachyarytmii np. migotania przedsionków. Szacuje się, że choroba niedokrwienna serca jest powodem rozwoju NS u 70% pacjentów. Choroby zastawkowe są powodem rozwoju NS u 10%, a kardiomiopatie u kolejnych 10% pacjentów. Wśród innych rzadszych przyczyn rozwoju NS należy wymienić toksyczne działanie leków, alkoholu, zaburzenia endokrynologiczne i choroby układowe.

### **1.1.2. Rokowanie w niewydolności serca.**

Pomimo znaczącego postępu w terapii NS, rokowanie w tej chorobie pozostaje nadal bardzo niekorzystne, wiąże się z dużą chorobowością, obniżoną jakością życia i śmiertelnością [9,10]. Pięcioletnie przeżycie w NS wynosi ok. 25-28% i jest mniejsze niż w chorobach nowotworowych, gdzie wynosi ok. 50% [11,12].

Dotychczas opisano ponad 100 parametrów, które uznane zostały za niezależne czynniki rokownicze, jednak tylko nieliczne z nich mają wykorzystanie w codziennej praktyce klinicznej. Wśród parametrów badania podmiotowego o największym znaczeniu w stratyfikacji ryzyka zgonu u pacjentów z NS jest starszy wiek (szczególnie >60 rż.) [8,13,14], etiologia niedokrwienna NS [8,15], nagłe zatrzymanie krążenia w przeszłości oraz wcześniejsza hospitalizacja z powodu NS [8,16]. Wśród innych czynników wymieniana jest także niewydolność nerek, cukrzyca, niedokrwistość, przewlekła obturacyjna choroba płuc i depresja [8,13,14,17-22]. Parametrami badania przedmiotowego o silnym znaczeniu rokowniczym jest hipotensja i klasa niewydolności NYHA III-IV, natomiast o mniejszym znaczeniu: tachykardia, zastój nad polami płucnymi, stenoza



aortalna, niski wskaźnik masy ciała oraz zaburzenia oddychania podczas snu [8,13,14,17-20,23]. W stratyfikacji ryzyka u pacjentów z NS wykorzystywane są także parametry badania elektrokardiograficznego, a wśród nich największe znaczenie ma załamek Q, szeroki zespół QRS, cechy przerostu mięśnia lewej komory, złożone arytmie komorowe oraz tachykardia [8]. Spośród parametrów badań czynnościowych najsilniejsze i najlepiej potwierdzone w badaniach, niekorzystne znaczenie ma zmniejszone szczytowe pochłanianie tlenu ( $\text{peakVO}_2$ ) [8,24]. Według wytycznych ESC z 2008 roku parametrami o mniejszym znaczeniu rokowniczym są krótki dystans w teście 6-minutowego marszu, oraz duży wskaźnik wzmożonej wentylacji ( $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$ ). Jednak wydaje się, że znaczenie rokownicze  $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$  w ostatnim okresie znacznie wzrasta, gdyż pojawiło się wiele doniesień, w których wykazano dużą przydatność  $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$  w określeniu rokowania i ocenie stanu klinicznego u pacjentów z NS [25,26]. W określeniu rokowania w NS wykorzystywane są także badania laboratoryjne, a wśród nich najbardziej istotne to: zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych (BNP i NT-proBNP), hiponatremia, podwyższone stężenie troponin i markerów stymulacji neurohormonalnej [8,27,28,29,30]. Parametrami laboratoryjnymi o mniejszym znaczeniu rokowniczym są: zwiększone stężenie we krwi obwodowej kreatyniny, bilirubiny, kwasu moczowego, oraz obniżone stężenie hemoglobiny [8,22,31-34]. Bardzo istotne w ocenie rokowania jest także badanie echokardiograficzne. Parametrem o najsilniejszym znaczeniu rokowniczym jest frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF), ale brane pod uwagę są także inne parametry m.in.: zwiększona objętość lewej komory, podwyższone ciśnienie napełniania lewej komory, restrykcyjny charakter napływu mitralnego czy nadciśnienie płucne [8,13,20]. Nowością w wytycznych ESC z 2012 roku, w odniesieniu do tych z roku 2008, jest uwzględnienie RDW jako czynnika rokowniczego u pacjentów z NS [35].

Cały czas na świecie toczy się wiele badań mających na celu zidentyfikowanie prostego, łatwego w użyciu i najbardziej przydatnego w praktyce klinicznej wskaźnika rokowniczego.

#### **1.1.2.1. Peptydy natriuretyczne.**

W ostatniej dekadzie wiele badań potwierdziło przydatność oznaczania stężeń peptydów natriuretycznych (BNP i NT-proBNP) w praktyce klinicznej przy stawianiu diagnozy i określeniu rokowania u pacjentów z chorobami układu krążenia, zwłaszcza z niewydolnością serca [27-29,36-39]. Peptydy natriuretyczne są hormonami, które uczestniczą w regulacji gospodarki wodno-sodowej i utrzymaniu homeostazy układu sercowo-naczyniowego. Działanie peptydów

natriuretycznych jest antagonistyczne w stosunku do układu renina-angiotensyna-aldosteron i układu współczulnego. Zwiększone ich wydzielanie przez kardiomiocyty występuje przy wzroście obciążenia wstępnego lub następczego. Poza chorobami serca, wzrost ich wydzielania występuje także m.in. w zatorowości płucnej czy niewydolności nerek [8,28]. BNP jest przekształcany w aktywną formę z proBNP po odłączeniu fragmentu N-końcowego (NT-proBNP). Ze względu na dłuższy okres półtrwania NT-proBNP, oznaczane w surowicy krwi stężenia tego peptydu są wyższe niż BNP.

Liczne prace dowodzą, że siła rokownicza peptydów natriuretycznych jest porównywalna lub nawet większa od takich uznanych markerów jak LVEF, czy szczytowe pochłanianie tlenu w teście spiroergometrycznym (peakVO<sub>2</sub>) [27]. Według wytycznych ESC z 2008 roku, oznaczanie peptydów natriuretycznych jest zalecane przy różnicowaniu NS z innymi stanami chorobowymi [8]. Wartość BNP <100 pg/mL (lub NT-proBNP <400 pg/ml) świadczy, że rozpoznanie NS jest mało prawdopodobne (2%), natomiast wartość BNP >400 pg/ml (lub NT-proBNP >2000 pg/ml) mówi, że rozpoznanie NS jest bardzo prawdopodobne (95%). W wytycznych z 2012 roku zmieniono wartości progowe stężeń peptydów natriuretycznych służących do wykluczenia NS oraz zróżnicowano te wartości w zależności od tego czy objawy zaostrzenia wystąpiły nagle, czy narastały stopniowo [35]. U pacjentów, u których nagle doszło do zaostrzenia objawów NS, za optymalną wartość progową uznano stężenie BNP <100 pg/ml lub NT-proBNP <300 pg/ml. Natomiast u pacjentów w stabilnym stanie NS, optymalną wartością progową wykluczającą jest BNP <35 pg/ml lub NT-proBNP <125 pg/ml.

W wytycznych ESC jak i wielu pracach zwrócono uwagę, że stężenie peptydów natriuretycznych zwiększa się z wiekiem, ale może się obniżać u otyłych pacjentów [40-42]. Z tego też powodu Daniels i wsp. [41], zaproponowali w swoim badaniu, aby w przypadku osób otyłych za punkt odcięcia dla rozpoznania ostrej NS uznać BNP >54 pg/ml, natomiast u osób szczupłych celem zwiększenia specyficzności testu należy podnieść ten próg do wartości BNP >170 pg/ml. Natomiast Januzzi i wsp. [43] przeanalizowali specyficzność i czułość różnych wartości NT-proBNP w zależności od wieku pacjenta. Na podstawie swojego badania stwierdzili, że w grupie pacjentów poniżej 50 rż. optymalną wartością progową NT-proBNP dla rozpoznania ostrej NS jest stężenie >450 pg/ml, w grupie pacjentów między 50 a 75 rż. stężenie >900 pg/ml, natomiast u pacjentów powyżej 75 rż. >1800 pg/ml.

Mimo, że podwyższone stężenie peptydów natriuretycznych jest uznanym parametrem złego rokowania u pacjentów z NS, wytyczne ESC nie podają jaka jest ich wartość progowa,

powyżej której ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych wyraźnie wzrasta. Dlatego też, wielu badaczy próbuje określić najlepszą wartość rokowniczą u pacjentów z NS. Logeart i wsp. [44] w swoim badaniu na podstawie analizy ROC oraz krzywych Kaplana-Meiera stwierdzili, że najlepszą wartością odcięcia BNP dla określenia zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon lub ponowna hospitalizacja) jest stężenie BNP >350 pg/ml. W grupie pacjentów z BNP >350 pg/ml ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych wynosiło 23,5% w okresie 1 miesiąca i 79,4% w okresie 6 miesięcy od wypisania ze szpitala. Dla porównania w grupie pacjentów z BNP <350 pg/ml ryzyko to wynosiło odpowiednio 0% i 12,7%. Kolejnym badaniem, jest praca Fonarow i wsp. [45], w którym badacze porównali częstość wystąpienia zgonu wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia NS w zależności od stężenia BNP przy przyjęciu. Dzieląc analizowaną grupę na 4 podgrupy (Q1 <430 pg/ml; Q2 430-839 pg/ml; Q3 840-1729 pg/ml; Q4 >1730 pg/ml) stwierdzili, że wraz ze wzrostem stężenia BNP istotnie rosła śmiertelność (Q1=1,9%; Q2=2,8%; Q3=3,8%; Q4=6,0%). Schou i wsp. [46] w swoim badaniu dowiedli natomiast, że najlepszą wartością NT-proBNP dla oszacowania ryzyka zgonu w grupie pacjentów z NS jest stężenie NT-proBNP > 1381 pg/ml.

Zbadano także znaczenie spadku stężenia tych peptydów w trakcie leczenia, w ocenie rokowania u pacjentów z NS [29,39,47]. Michtalik i wsp. [47] w swojej pracy dowiedli, że w grupie pacjentów z NS spadek stężenia NT-proBNP w trakcie leczenia szpitalnego <50%, wiąże się ze znacznie większym ryzykiem zgonu lub ponownej hospitalizacji, niezależnie od wieku, płci, chorób współistniejących, LEVF, poziomu NT-proBNP przy przyjęciu oraz długości pobytu .

Mimo, że peptydy natriuretyczne są uznanymi parametrami wykorzystywanymi przy stawianiu rozpoznania i określaniu rokowania w NS, nadal prowadzone są liczne badania mające na celu identyfikację ich optymalnych wartości odcięcia oraz ocenę ich przydatności w prowadzeniu leczenia [28,37].

#### **1.1.2.2. Kwas moczowy.**

Kolejnym obiecującym parametrem, którego przydatność w ocenie rokowania u pacjentów z NS opisano w ostatnich latach, jest kwas moczowy (UA) [33,34,48-53]. Podwyższone stężenie UA uznane zostało jako niezależny czynnik prognostyczny zwiększonej śmiertelności i chorobowości w NS. Patofizjologia wzrostu stężenia UA w NS jest złożona i jak na razie nie do końca wyjaśniona. Jednym z mechanizmów wzrostu stężenia UA może być wzrost jego produkcji,

m.in. przez nadmierną aktywację enzymu oksydazy ksantynowej, pod wpływem stresu oksydacyjnego. Z drugiej strony za wzrost jego stężenia może odpowiadać jego zmniejszone wydalanie z moczem jako efekt upośledzenia czynności nerek [48,49]. Pojawiły się także prace, w których udowodniono korelację podwyższonego poziomu UA ze stanem zapalnym [33,54,55]. Jak dotychczas, nie udowodniono korzystnego wpływu korekcji podwyższonego poziomu UA za pomocą allopurinolu [52], lecz badania w tym kierunku nadal trwają. Należy także pamiętać, że podwyższony poziom UA nie jest specyficzny tylko dla NS, występuje także w nadciśnieniu tętniczym, otyłości, cukrzycy, chorobach nerek oraz jako efekt leczenia lekami moczopędnymi [56].

### **1.1.2.3. Niedokrwistość a rokowanie w niewydolności serca.**

Badania ostatnich lat wykazały, że niedokrwistość jest częsta u pacjentów z NS, a jej występowanie wiąże się z gorszym rokowaniem i wzrostem śmiertelności [31,32,57-67]. Według różnych opracowań, niedokrwistość może występować nawet u ponad 50% pacjentów z NS, a częstość jej występowania wzrasta wraz ze wzrostem klasy niewydolności NYHA, wiekiem pacjenta, a także w przypadku współistnienia niewydolności nerek [68-70]. Mimo udokumentowanego związku między niedokrwistością a rokowaniem w NS, nadal niejasne pozostaje, czy niedokrwistość jest tylko odzwierciedleniem stopnia zaawansowania choroby, czy też współistniejącym stanem patologicznym, który wpływa na pogorszenie rokowania i występowanie powikłań.

Etiologia niedokrwistości w NS jest wieloczynnikowa i nie do końca poznana [71-74]. Do jej rozwoju u chorych z NS może przyczynić się przewlekłe stosowanie aspiryny i antykoagulantów, złe odżywianie, jak i zaburzenia wchłaniania jelitowego, kacheksja sercowa czy upośledzona czynność nerek [75,76]. Rozwój niedokrwistości może być także spowodowany przewlekłą terapią ACE-I/ARB [77,78]. W ostatnich latach pojawiło się wiele doniesień, w których wykazano związek niedokrwistości w NS z niedokrwistością chorób przewlekłych (ACD) [79-82]. U pacjentów z niedokrwistością i NS stwierdzono podwyższony poziom cytokin zapalnych takich jak TNF-alfa i IL-6 [83-85]. Cytokiny te odpowiedzialne są za blokowanie żelaza w układzie siateczkowo-śródbłonkowym, a tym samym powodują, że jest ono niedostępne do produkcji krwinek czerwonych. Zaobserwowano, że pacjenci z niedokrwistością i NS mają podobny układ parametrów gospodarki żelazowej jak pacjenci z niedokrwistością towarzyszącą

chorobom przewlekłym (ACD): obniżony poziom żelaza, prawidłowy lub obniżony poziom TIBC, podwyższony poziom ferrytyny. W ostatnim okresie zwrócono uwagę na rolę hepcydyny w rozwoju ACD [86,87]. Hecpodyna jest polipeptydem produkowanym w wątrobie, którego synteza wzrasta w procesach zapalnych oraz przy wzroście zapasów żelaza. Według badań, które ukazały się w ostatnich kilku latach, hepcodyna ma bardzo istotne znaczenie w regulacji gospodarki żelazowej, a wzrost jej stężenia pełni kluczową rolę w rozwoju ACD [88,89]. Z tego też względu podjęto badania w celu określenia związku pomiędzy niedokrwistością a poziomem hepcydyny u pacjentów z NS [90-92]. Divakaran i wsp. [90] porównali stężenie hepcydyny w grupie pacjentów z NS i niedokrwistością w stosunku do grupy pacjentów z NS bez niedokrwistości oraz grupy kontrolnej. Stwierdzili, że grupa pacjentów z NS, zarówno z jak i bez niedokrwistości miała niższe stężenie hepcydyny w stosunku do grupy kontrolnej. Niższe stężenie hepcydyny wśród pacjentów z NS zaobserwowali także w swoim badaniu Przybyłowski i wsp. [92]. Wyniki tych prac przeczą tezie, że niedokrwistość w NS jest równoważna niedokrwistości chorób przewlekłych.

Mimo że etiologia niedokrwistości w NS nie jest do końca wyjaśniona, to związek niedokrwistości z gorszym przebiegiem NS jest niezaprzeczalny. Z tego też powodu podjęto próby oceny czy korekcja niedokrwistości wpłynie na stan kliniczny pacjentów z NS. W kilku badaniach oceniono różne strategie terapeutyczne, m.in. suplementację żelazem i/lub leki stymulujące erytropoezę. Pojedyncze badania wykazały korzystny wpływ takiego leczenia na frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF), klasę niewydolności NYHA, wydolność wysiłkową, zmniejszenie stężenia peptydów natriuretycznych oraz poprawę czynności nerek [93-95]. Pojawiły się także prace, w których wyniki były mniej korzystne, zaobserwowano w nich tylko trend w kierunku poprawy objawów i zmniejszenia częstości hospitalizacji u pacjentów leczonych darbepoetyną alfa [96-98]. Biorąc pod uwagę, że leczenie niedokrwistości wiąże się z pewnymi działaniami niepożądanymi (wzrost ciśnienia tętniczego krwi, zakrzepica), potrzebne są duże wielośrodkowe badania potwierdzające skuteczność tego leczenia zanim zostanie ono włączone do standardów postępowania.

#### **1.1.2.4. Wskaźniki testu spiroergometrycznego.**

Poza badaniami laboratoryjnymi, dla oceny rokowania u pacjentów z niewydolnością serca, wykorzystuje się także badania czynnościowe, w tym test spiroergometryczny. Badanie to

dostarcza ponadto dodatkowych informacji na temat tolerancji wysiłku chorego oraz pozwala ocenić wpływ zastosowanego leczenia [99-101]. Test spiroergometryczny należy do zestawu podstawowych badań wykonywanych przed kwalifikacją pacjenta do przeszczepu serca [102-104]. Parametrem testu spiroergometrycznego, który jest szeroko uznany w ocenie rokowania u pacjentów z niewydolnością serca jest szczytowe pochłanianie tlenu ( $\text{peakVO}_2$ ) [24,104-106]. Wartość  $\text{peakVO}_2 < 14 \text{ ml/kg/min}$  uznana została za wartość odcięcia przy kwalifikacji pacjenta do przeszczepu serca. W ostatnich latach, pod wpływem badań potwierdzających poprawę rokowania podczas leczenia betaadrenolitykami, skorygowano tę wartość na  $\text{peakVO}_2 < 12 \text{ ml/kg/min}$ , jako wartość odcięcia w kwalifikacji do przeszczepu serca u osób stosujących te leki [107-110]. Należy pamiętać, że warunkiem posłużenia się wskaźnikiem  $\text{peakVO}_2$  w kwalifikacji do przeszczepu serca jest przeprowadzenie maksymalnego testu wysiłkowego, tzn. takiego w którym współczynnik wymiany gazowej (RER) przekracza wartość 1, a najlepiej 1,15 [106,111-113]. Jest to pewnym ograniczeniem w wykorzystaniu tego parametru, gdyż w codziennej praktyce klinicznej u znacznej liczby chorych, zwłaszcza starszych, nie udaje się tej wartości uzyskać. Te ograniczenia stosowania  $\text{peakVO}_2$  spowodowały, że zwrócono uwagę na inne parametry testu spiroergometrycznego, w tym szczególnie na wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej ( $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$ ). W licznych pracach wykazano dużą przydatność  $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$  w określeniu rokowania i ocenie stanu klinicznego u pacjentów z niewydolnością serca [25,26,99,100]. Wartość  $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$  jest parametrem ocenianym na podstawie danych z przebiegu całego wysiłku, a nie tak jak  $\text{peakVO}_2$ , które ocenia się na szczycie wysiłku [114]. Tym samym, wartość rokownicza  $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$  jest nadal istotna nawet w przypadku gdy pacjent nie wykona maksymalnego wysiłku [102,106,113]. W licznych badaniach podjęto próbę wyznaczenia wartości odcięcia dla  $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$ , która najlepiej określałaby rokowanie u chorych z NS. Najczęściej podawaną wartością odcięcia  $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$  jest 34 lub 35 [101,115-120]. Według niektórych autorów wskaźnik ten wydaje się być lepszym parametrem rokowniczym niż  $\text{peakVO}_2$ .

## **1.2. Wskaźnik rozkładu objętości krwinek czerwonych (RDW).**

### **1.2.1 Definicja RDW.**

RDW jest miarą zróżnicowania wielkości krwinek czerwonych (anizocytozy). Jest to cecha statystyczna obliczana najczęściej automatycznie bądź manualnie ze wzoru:

$$\text{RDW}\% = \text{SD} / \text{MCV} \times 100\%$$

(SD-odchylenie standardowe objętości krwinek czerwonych).

Prawidłowy poziom RDW waha się między 11,5-14,5%. Znacznie podwyższona wartość RDW świadczy o dużej różnorodności erytrocytów. RDW stanowi kryterium podziału niedokrwistości na jednorodną i niejednorodną oraz służy łącznie z parametrem MCV (średnia objętość krwinki czerwonej) do klasyfikacji niedokrwistości. RDW jako pierwszy pokazuje zmiany w wielkości populacji krwinek czerwonych. Przykładowo, pojawienie się niewielkiej liczby małych erytrocytów powoduje wzrost poziomu RDW, podczas gdy wartość MCV nie ulega jeszcze zmianie. Poza niedokrwistościami poziom RDW ulega także podwyższeniu po przetoczeniu krwi, w przypadku występowania hemolizy, a także w chorobach wątroby, niewydolności nerek, alkoholizmie oraz przewlekłych procesach zapalnych [121-126].

### **1.2.2. Znaczenie RDW w ocenie rokowania u chorych z niewydolnością serca.**

W ostatnim okresie pojawiły się pojedyncze publikacje, w których wykazano, że podwyższona wartość RDW wiąże się z gorszym rokowaniem u pacjentów z ostrą i przewlekłą niewydolnością serca [127-133]. W wytycznych ESC z 2012 roku poziom RDW został po raz pierwszy wymieniony jako parametr rokowniczy w NS [35].

Pierwszym dużym badaniem identyfikującym RDW jako potencjalny nowy laboratoryjny marker prognostyczny w przewlekłej niewydolności serca była praca Felkera i wsp. [131], która ukazała się w 2007 roku. Badacze przeprowadzili analizę z wykorzystaniem dwóch dużych populacji pacjentów: w oparciu o badanie CHARM (2679 pacjentów) i badanie Duke Databank (2140 pacjentów). W populacji CHARM oceniano związek 36 parametrów (m.in. hemoglobiny, RDW, kwasu moczowego, wieku pacjenta, klasy NYHA, oraz frakcji wyrzutowej lewej komory) z częstością występowania złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca). Stwierdzono, że RDW było wśród parametrów, które najsilniej korelowały z częstością występowania złożonego punktu końcowego. Miało silniejszy związek statystyczny niż wiele tradycyjnie wykorzystywanych parametrów, takich jak klasa niewydolności NYHA czy frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF). Spośród 36 badanych parametrów tylko wiek pacjenta i powiększenie jam serca miało mocniejszy od RDW, niezależny związek z osiągnięciem złożonego punktu końcowego. W populacji Duke Databank oceniano zależność między RDW, a wystąpieniem zgonu. Wykazano, że RDW było

drugim (po wieku) najsilniejszym czynnikiem prognostycznym ogólnej śmiertelności.

W kolejnym badaniu analizowano dwie grupy chorych z NS: STAMINA-HFP (1082 pacjentów) dla oceny związku pomiędzy poziomem RDW a rokowaniem, oraz UNITE-HF (291 pacjentów) dla oceny zależności poziomu RDW z parametrami gospodarki żelazowej, odczynu zapalnego i aktywacji neurohormonalnej [133]. W czasie średniego okresu obserwacji, który wynosił 1 rok ( $\pm$  0,3 roku), zmarło 77 pacjentów, a 292 było co najmniej jeden raz hospitalizowanych. Stwierdzono, że RDW było silnym niezależnym czynnikiem prognostycznym zgonu z przyczyn ogólnych oraz wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgonu i/lub hospitalizacji).

Znaczenie rokownicze RDW w przewlekłej NS potwierdzili też inni autorzy [130,132,134]. Al-Najjar i wsp. [130] udowodnili, że poziom RDW ma istotne znaczenie w określeniu rokowania u pacjentów z NS, a jego siła rokownicza jest porównywalna do NT- proBNP . W pracy Föhrécz i wsp. [135] stwierdzili natomiast, że siła rokownicza RDW u pacjentów z NS jest nawet większa od stężenia NT-proBNP.

Znaczenie RDW w określeniu rokowania potwierdzono także u pacjentów z ostrą NS [127,128,134,136]. Jackson i wsp. [134] analizowali w swoim badaniu w szczególności czy ten nowy biomarker dostarcza dodatkowych informacji prognostycznych w odniesieniu do BNP i hemoglobiny. Badanie przeprowadzono w grupie 707 pacjentów z ostrą niewydolnością serca i podwyższonym stężeniem BNP ( $>100$  pg/ml). Pacjentów podzielono na dwie grupy w zależności od poziomu RDW:  $RDW \geq 14,5\%$  i  $RDW < 14,5\%$ . W okresie obserwacji, który wynosił średnio 421 dni, zmarło 212 pacjentów. Zaobserwowano, że w grupie pacjentów z wyższym poziomem RDW występował istotny statystycznie wzrost ryzyka śmiertelności w porównaniu z grupą pacjentów z niższym poziomem RDW. W przeprowadzonej analizie jednowymiarowej badacze wykazali wartość prognostyczną wszystkich trzech analizowanych parametrów: RDW, BNP i hemoglobiny. W modelu wielowymiarowym wartość prognostyczna potwierdziła się tylko w przypadku RDW i BNP.

W ostatnim okresie pojawiło się także kilka prac, w których oceniono wpływ na rokowanie w NS, nie tylko podwyższonego poziomu RDW, ale także zmianę jego poziomu w czasie. Jednym z takich badań jest badanie Cauthen i wsp. [137], w którym stwierdzono, że zarówno wyjściowy wysoki poziom RDW, jak i jego wzrost w czasie wiąże się z częstszym występowaniem zgonu lub transplantacji serca. Pacjenci, u których zaobserwowano spadek poziomu RDW, zamiennie rzadziej osiągnęli punkt końcowy (zgon lub transplantacja serca). Kolejną pracą analizującą jaki



wpływ na rokowanie w niewydolności serca ma zmiana poziomu RDW jest badanie Makhoul i wsp. [136]. Badanie to zostało przeprowadzone na grupie pacjentów ze zdekompensowaną niewydolnością serca. Poziom RDW badano przy przyjęciu pacjenta do szpitala oraz przed jego wypisaniem. W badaniu oceniano częstość występowania zgonu z przyczyn ogólnych lub ponownej hospitalizacji związanej z NS. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że wzrost poziomu RDW w trakcie hospitalizacji wiąże się ze znamienne częstszym występowaniem zgonu lub ponownej hospitalizacji, a spadek poziomu RDW koreluje ze zmniejszeniem częstości zgonu lub hospitalizacji w czasie rocznej obserwacji. Wyniki tych prac sugerują, że nie tylko wysoki poziom RDW, ale także jego zmiana w czasie może mieć znaczenie w określeniu rokowania u pacjentów w niewydolnością serca.

W piśmiennictwie dostępna jest także jedna praca, która porównuje poziom RDW z parametrami badania spiroergometrycznego u pacjentów z NS [138]. Van Craenenbroeck i wsp. w swoim badaniu przeprowadzili analizę wpływu regularnego wysiłku fizycznego na wartość  $\text{peakVO}_2$  oraz poziom RDW. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzili, że regularny 6 miesięczny wysiłek powoduje istotny wzrost wartości  $\text{peakVO}_2$  (+11%;  $p < 0,0001$ ) oraz istotny spadek poziomu RDW (-5%;  $p < 0,0001$ ). Wyniki tej pracy potwierdzają istotny związek wzrostu poziomu RDW z upośledzoną tolerancją wysiłku u pacjentów z NS.

W cytowanych przeze mnie pracach zwrócono uwagę, że RDW jest „darmowym” i ogólnie dostępnym testem, w przeciwieństwie do NT-proBNP, który jest testem stosunkowo drogim i w praktyce klinicznej nie zawsze możliwym do wykonania [139]. Istotne jest także to, że potwierdzone w literaturze wartości diagnostyczne RDW były zbieżne z górnymi granicami normy odpowiednimi dla danych laboratoriów.

### **1.2.3. Znaczenie RDW w innych chorobach sercowo-naczyniowych.**

W literaturze światowej pojawiły się pojedyncze doniesienia o znaczeniu prognostycznym RDW także w innych chorobach układu krążenia. W badaniu grupy pacjentów z świeżym zawałem serca Dabbah i wsp. [140] zaobserwowali, że zarówno wysoki poziom RDW, jak i jego wzrost w trakcie hospitalizacji, wiążą się ze wzrostem śmiertelności po wypisie pacjentów ze szpitala. Związek ten występował zarówno u chorych z- jak i bez niedokrwistości. Nabais i wsp. [141] stwierdzili natomiast w swoim badaniu, że RDW jest wskaźnikiem prognostycznym wystąpienia zawału serca lub zgonu w okresie 6 miesięcy od epizodu ostrego zespołu

wieńcowego. Przydatność RDW w ocenie rokowania została opisana, zarówno w niestabilnej postaci choroby wieńcowej [142,143], jak i w postaci stabilnej [144].

Wyniki pojedynczego badania wskazują, że RDW jest niezależnym czynnikiem prognostycznym zgonu u pacjentów z nadciśnieniem płucnym, o silniejszym statystycznie znaczeniu niż NT-proBNP [146].

Podwyższony poziom RDW jest wskaźnikiem wystąpienia udaru mózgu oraz zgonu z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych u chorych z rozpoznaniem udarem [147,148]. Jest to również marker ryzyka zgonów w populacji ogólnej [149,150].

## **2. CEL PRACY**

Celem pracy jest ocena przydatności oznaczenia wskaźnika rozkładu objętości krwinek czerwonych (RDW) w określeniu rokowania u chorych z przewlekłą niewydolnością serca, w porównaniu z BNP i kwasem moczowym, a w podgrupie chorych, u których wykonano test spiroergometryczny – w porównaniu z peakVO<sub>2</sub> i VE/VCO<sub>2</sub>slope. Dodatkowym celem jest ocena powiązań między wybranymi parametrami gospodarki żelazowej i wskaźnikami zapalnymi, a wartością RDW.

### 3. MATERIAŁ I METODYKA

#### 3.1. Materiał.

Grupę badaną stanowiło 146 pacjentów (24 kobiety) w wieku 21-83 lat (śr.  $55 \pm 15$ ) z przewlekłą niewydolnością serca w przebiegu dysfunkcji skurczowej lewej komory (LVEF <45%, klasa NYHA  $\geq$  II), hospitalizowanych w I Klinice Kardiologii w Szpitalu Klinicznym Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, celem kwalifikacji do przeszczepu serca lub wszczepienia ICD/CRT-D. Do badania włączono chorych z rozpozną od co najmniej 6 m-cy przewlekłą niewydolnością serca na podłożu choroby niedokrwiennej serca (94 pacjentów, co stanowi 65% analizowanej grupy) lub na innym podłożu m.in. kardiomiopatii rozstrzeniowej, kardiomiopatii pozapalne (51 pacjentów - 35%). Rozpoznanie NS stawiano w oparciu o kryteria Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [8]. W momencie włączenia do badania chorzy byli stabilni klinicznie, optymalnie leczeni.

W pracy przyjęto następujące kryteria wykluczenia:

- istotne wady zastawkowe, stan po leczeniu operacyjnym wad zastawkowych
- rewaskularyzacja (PCI lub CABG) w ostatnich 3 mies.
- współistnienie aktywnego procesu nowotworowego
- współistnienie aktywnego procesu zapalnego (np. IZW)
- schyłkowa niewydolność nerek (eGFR <15 ml/min/kg)
- niewydolność wątroby
- zaawansowana niedokrwistość (HGB <6,5 mmol/l)
- przetoczenie krwi
- brak zgody pacjenta na udział w badaniu

Wszystkie osoby wyraziły świadomą, pisemną zgodę na udział w badaniu. Protokół badawczy został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała Nr 476/10).

Dane dotyczące wystąpienia w analizowanej grupie punktu końcowego (zgon z przyczyn ogólnych lub transplantacja serca) zbierano telefonicznie od pacjentów lub ich rodzin. Średni czas obserwacji wynosił 14 miesięcy ( $\pm 4$  mies.).

### **3.2. Metodyka.**

U pacjentów wykonano: badanie podmiotowe i przedmiotowe, badanie echokardiograficzne, badanie spiroergometryczne, badania laboratoryjne.

#### **3.2.1. Badanie echokardiograficzne.**

Przezskatkowe badanie echokardiograficzne wykonano aparatem VIVID 7 firmy GE Medical System w Pracowni Echokardiografii I Kliniki Kardiologii Katedry Kardiologii Poznańskiego Uniwersytetu Medycznego w ułożeniu lewobocznym pacjenta, w prezentacji dwuwymiarowej oraz M-mode z zastosowaniem metody Dopplera zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego wspólnie z Europejskim Towarzystwem Echokardiograficznym [151,152]. Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) oceniana była przy zastosowaniu metody Simpsona za pomocą programu obliczeniowego echokardiografu.

#### **3.2.2. Badanie spiroergometryczne.**

U 116 chorych wykonano maksymalny test wysiłkowy z analizą gazów wydechowych na bieżni ruchomej według zmodyfikowanego protokołu Bruce'a (poprzez dodanie do standardowego protokołu Bruce'a etapu wstępnego trwającego 3 minuty z przesuwem bieżni 1,7 km/godz i 5% nachyleniem) lub test typu RAMP (w którym przesuw bieżni i nachylenie zwiększają się tak, by następował przyrost obciążenia o ok. 0,5 MET/min). Każde badanie wysiłkowe poprzedzono spirometrią spoczynkową, w której oceniano natężoną pojemność życiową płuc (FVC), natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (FEV1) oraz wyliczano wskaźnik Tiffenau (FEV1/FVC). Wszystkich badanych zachęcano do kontynuowania wysiłku do czasu uzyskania wartości współczynnika wymiany oddechowej (RER) powyżej wartości 1. Czas trwania badania był limitowany wystąpieniem duszności, bólu dławicowego, objawów zmęczenia lub maksymalnego limitu tętna. Przez cały czas trwania badania monitorowany był w sposób ciągły zapis elektrokardiograficzny, natomiast pomiaru ciśnienia krwi dokonywano co 2 min przy użyciu sfigmomanometru. Pochłanianie tlenu ( $VO_2$ ), wytwarzanie dwutlenku węgla ( $VCO_2$ ) oraz wentylację minutową (VE) mierzono metodą „oddech za oddechem” za pomocą przystawki metaboliczno-spirometrycznej Vmax29 Sensor Medics. Szczytowe pochłanianie tlenu ( $peakVO_2$ ) obliczano jako średnią z ostatnich 20 sekund wysiłku. W analizie uwzględniono również wartość wskaźnika wzmożonej wentylacji wysiłkowej ( $VE/VCO_{2slope}$ ) wyliczoną przy pomocy

oprogramowania aparatu. Przed każdym testem kalibrowano przepływomierz i analizator gazów standardową mieszaniną gazową.

Badanie spiroergometryczne wykonano u 116 pacjentów. Odstąpiono od badania u pacjentów z ograniczeniami w zakresie układu ruchu.

### **3.2.3. Badania laboratoryjne.**

Próbki krwi żyłnej do badań laboratoryjnych zostały pobrane po 15 min odpoczynku w pozycji leżącej przed wykonaniem procedur diagnostycznych czy leczniczych. Wszystkie analizy laboratoryjne zostały wykonane w Centralnym Laboratorium Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego w Poznaniu.

U wszystkich pacjentów włączonych do badania wykonano podstawowe badanie morfologii krwi na aparacie ABX Pentra DF 120 firmy Horiba.

RDW było wyliczane automatycznie przy pomocy oprogramowania aparatu wg wzoru:

$$RDW\% = SD / MCV \times 100\%$$

(SD-odchylenie standardowe objętości krwinek czerwonych).

Za prawidłowy poziom RDW uznano 11,5-14%.

Poziom stężenia BNP oznaczono przy użyciu analizatora AxSYM firmy Abbott Laboratories.

Stężenie CRP oznaczono metodą immunoenzymatyczną korzystając z aparatu Dimension RxL firmy Siemens.

Poziom żelaza oznaczono metodą kalorymetryczną, a poziom ferrytyny metodą immunologiczną przy użyciu aparatu biochemicznego Dimension RxL firmy Siemens.

Pozostałe badania biochemiczne (kwas moczowy, kreatynina, mocznik, AST, ALT, bilirubina, TIBC) wykonano przy użyciu aparatu biochemicznego Dimension RxL firmy Siemens.

Szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) wyliczono ze wzoru Cockcrofta-Gaulta.

### 3.3. Obliczenia statystyczne.

Obliczenia statystyczne przeprowadzono przy zastosowaniu programu STATISTICA 10.0PL (StatSoft) oraz programu MedCalc version 10.3.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) w Zakładzie Informatyki i Statystyki Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Korzystając z testu Shapiro-Wilka, stwierdzono brak normalności dla większości danych i porównywano je przy użyciu testów nieparametrycznych (test U Manna-Whitneya).

Dla analizy zmiennych nominalnych zastosowano test niezależności  $\chi^2$  lub dokładny test Fishera.

Przy pomocy jedno- i wielowymiarowego modelu regresji Coxa wyznaczono ryzyko względne z przedziałami ufności dla wybranych czynników w przewidywaniu wystąpienia punktu końcowego (zgon z przyczyn ogólnych lub transplantacja serca).

Analizę przeżycia pomiędzy badanymi grupami porównywano przy pomocy testu log-rank oraz wyznaczono krzywe Kaplana-Meiera.

Oceny wartości diagnostycznej badanych parametrów do przewidywania wystąpienia punktu końcowego dokonano za pomocą analizy ROC (ang. receiver operating characteristic curves).

Zmienne interwałowe przedstawiono jako średnie arytmetyczne z odchyleniem standardowym.

Zmienne kategoryjne podano jako wartość bezwzględną i odpowiadającą jej wartość procentową.

Dla oceny związku pomiędzy parami parametrów obliczono współczynniki korelacji rang Spearmana.

Wszystkie testy były analizowane na poziomie istotności  $\alpha = 0,05$ .

## 4. WYNIKI

### 4.1. Charakterystyka badanej grupy.

#### 4.1.1. Dane demograficzne i kliniczne analizowanej grupy pacjentów.

Dane demograficzne i kliniczne wszystkich pacjentów włączonych do badania przedstawiono w Tabeli 1.

**Tabela 1.** Charakterystyka demograficzna i kliniczna badanej grupy.

PARAMETR	Grupa badana (n=146)
Wiek (lata)	55 ± 12
Mężczyźni (%)	122 (84%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28 ± 5
NYHA ≥ III (%)	72 (49%)
LVEF (%)	25 ± 7
Rytm zatokowy (%)	119 (82%)
Choroba niedokrwienna serca (%)	95 (65%)
Nadciśnienie tętnicze (%)	59 (40%)
Cukrzyca (%)	38 (26%)
POChP (%)	12 (8%)
Niewydolność nerek (%)	33 (22%)
Udar mózgu w wywiadzie (%)	9 (6%)
Aktualnie palący papierosy (%)	18 (12%)
Palenie papierosów w wywiadzie (%)	87 (60%)
Wszczepiony ICD (%); w tym CRT (%)	108 (74%); 28 (19%)

BMI – wskaźnik masy ciała; NYHA – klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association; LVEF- frakcja wyrzutowa lewej komory; POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; ICD - wszczepialny kardiowerter-defibrylator serca; CRT - stymulator z funkcją resynchronizacji.



Średni wiek badanych wynosił 55 lat, kobiety stanowiły niewielki odsetek grupy (16%). Połowa grupy była sklasyfikowana jako III lub IV stopień niewydolności serca wg NYHA, a ponad 60% pacjentów miało frakcje wyrzucania lewej komory <25%. U 65% pacjentów była rozpoznana choroba niedokrwienna serca, natomiast nadciśnienie tętnicze u 40%. Większość chorych miała rytm zatokowy. Pacjenci byli leczeni lekami z grupy ACEI/ARB (97%), betaadrenolityków (98%), inhibitorów aldosteronu (90%), diuretyków (88%), statyn (69%). Aspirynę pobierało 64% pacjentów, natomiast leki przeciwkrzepliwe 30% chorych. Wśród grupy badanej 74% pacjentów było zabezpieczonych wszczepionym ICD, w tym 19% z funkcją resynchronizującą.

#### **4.1.2. Parametry laboratoryjne analizowanej grupy pacjentów.**

W analizowanej grupie pacjentów średnie stężenie peptydu natriuretycznego BNP wynosiło 906,4 pg/ml. Niedokrwistość wg WHO stwierdzono u 16% pacjentów. Średni poziom RDW wynosił 13,4%, natomiast RDW > 14% stwierdzono u 29% pacjentów. Niewydolność nerek rozpoznano u 25% badanych, przy czym średnie stężenie kreatyniny w badanej grupie wynosiło 105,8 umol/L, a średni szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynosił 79,2 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Wyniki badań laboratoryjnych analizowanej grupy pacjentów zestawiono w Tabeli 2.

**Tabela 2.** Charakterystyka laboratoryjna badanej grupy.

PARAMETR	Grupa badana (n=146)
Peptyd natriuretyczny	
BNP (pg/ml)	906,4 ± 912,1
Parametry morfologii krwi	
HGB (mmol/l)	8,9 ± 0,9
HCT (%)	42,7 ± 4,3
WBC (tys/ul)	7,1 ± 1,7
RBC (mln/ul)	4,8 ± 0,6
RDW (%)	13,4 ± 2,1
MCV (fl)	90,3 ± 6,5
PLT (tys/ul)	212,9 ± 60,5
Retikulocyty (‰)	8,5 ± 4,3
Parametry gospodarki żelazowej	
Żelazo (ug/dL)	82,9 ± 41,9
Ferrytyna (ug/L)	188,8 ± 191,4
TIBC (ug/dL)	353,6 ± 76,1
Parametry określające stopień odżywienia	
Białko całkowite (g/l)	72,1 ± 5,9
Albuminy (%)	55,5 ± 4,4
CholT (mmol/L)	4,4 ± 1,0
Parametry określające wydolność nerek i wątroby	
Kreatynina (umol/L)	105,8 ± 30,1
eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	79,2 ± 31,2
Mocznik (mmol/L)	7,8 ± 3,3
AST (U/L)	29,4 ± 14,9
ALT (U/L)	29,6 ± 19,8
Bilirubina (umol/L)	18,1 ± 2,7
Pozostałe badane parametry biochemiczne	
CRP (mg/l)	7,7 ± 13,8
OB (mm/h)	11,1 ± 12,3
Kwas moczowy (mg/dL)	7,5 ± 2,4
Glukoza (mmol/L)	6,3 ± 2,5

BNP - peptyd natriuretyczny typu B; HGB - hemoglobina; HCT - hematokryt; WBC - krwinki białe; RBC - krwinki czerwone; RDW - wskaźnik rozkładu objętości krwinek czerwonych; MCV - średnia objętość krwinki czerwonej; PLT - płytki krwi; TIBC - całkowita zdolność wiązania żelaza; eGFR - szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; AST - aminotransferaza asparaginianowa; ALT - aminotransferaza alaninowa; CRP - białko C-reaktywne; OB - odczyn Biernackiego;

#### 4.1.3. Parametry badania spiroergometrycznego analizowanej grupy pacjentów.

Badanie spiroergometryczne wykonano u 116 pacjentów. Grupa chorych, u których nie wykonano testu wysiłkowego była starsza ( $61 \pm 11$  lat vs  $54 \pm 12$  lat) oraz w grupie tej częściej stwierdzano choroby współistniejące (m.in. nadciśnienie tętnicze, POCHP). Obydwie te grupy nie różniły się jednak pod względem uzyskania punktu końcowego zgon/transplantacja ( 15,5% w grupie z CPET vs 20% w grupie bez CPET;  $p=0,5549$ ).

Wybrane parametry badania spiroergometrycznego przedstawiono w Tabeli 3. Średnie zużycie tlenu w badanej grupie wynosiło  $17,2 \pm 5,1$  ml/kg/min, średnie VE/VCO<sub>2</sub>  $33,1 \pm 8$ , średni RER – 1,0.

**Tabela 3.** Wybrane parametry badania spiroergometrycznego w grupie badanej.

PARAMETR	Grupa z CPET (n=116)
peakVO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	$17,2 \pm 5,1$
VE/VCO <sub>2</sub> slope	$33,1 \pm 8$
RER	$1 \pm 0,1$

peakVO<sub>2</sub> - szczytowe pochłanianie tlenu; VE/VCO<sub>2</sub>slope - wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej; RER - współczynnik wymiany oddechowej.

#### 4.2. Charakterystyka badanej grupy z podziałem na dwie podgrupy w zależności od poziomu RDW ( $\leq 14\%$ ; $>14\%$ ).

Dla porównania zależności między poziomem RDW, a parametrami demograficznymi, klinicznymi, laboratoryjnymi i spiroergometrycznymi, podzielono analizowaną grupę na dwie podgrupy w zależności od wartości RDW. Za wartość graniczną uznano 14%, co odpowiada górnej granicy normy w tutejszym laboratorium.

##### 4.2.1. Dane demograficzne i kliniczne analizowanych podgrup pacjentów.

Po dokonaniu porównania grupy pacjentów z RDW  $\leq 14\%$  z grupą pacjentów z RDW  $>14\%$  nie wykazano istotnych różnic demograficznych w zakresie rozkładu wieku, płci,

BMI oraz etiologii niewydolności serca. W obu podgrupach podobne było także występowanie chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, cukrzyca, niewydolność nerek, POCHP, czy przeżyty udar niedokrwieny mózgu.

Analizowane podgrupy różniły się natomiast w zakresie zaawansowania niewydolności serca wg klasyfikacji NYHA. Pacjenci z podwyższonym poziomem RDW byli znacznie częściej klasyfikowani jako NYHA  $\geq$  III ( $p=0,0014$ ). Obie grupy miały jednak podobną frakcję wyrzucania lewej komory (LVEF).

W grupie pacjentów z podwyższonym poziomem RDW istotnie częściej wystąpił punkt końcowy (zgon/transplantacja serca) ( $p=0,0007$ ). (Tabela 4).

**Tabela 4.** Charakterystyka demograficzna i kliniczna badanej grupy w zależności od poziomu RDW.

PARAMETR	RDW $\leq$ 14% (n=103)	RDW>14% (n=43)	p value
Wiek (lata)	55,9 $\pm$ 12,5	53,9 $\pm$ 11,2	0,3896
Mężczyźni (%)	86 (83,5%)	36 (83,7%)	0,9732
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,7 $\pm$ 5,3	27,2 $\pm$ 4,6	0,8008
NYHA $\geq$ III (%)	42 (40,8%)	30 (69,8%)	<b>0,0014</b>
LVEF (%)	25,7 $\pm$ 7,2	23,8 $\pm$ 7,8	0,1472
Rytm zatokowy (%)	85 (82,5%)	34 (79,1%)	0,6241
ICM (%)	64 (62,1%)	31 (72,1%)	0,2500
Nadciśnienie tętnicze (%)	41 (39,8%)	18 (41,9%)	0,8176
Cukrzyca (%)	24 (23,3%)	14 (32,6%)	0,2452
POCHP (%)	10 (9,7%)	2 (4,7%)	0,3105
Niewydolność nerek (%)	23 (22,3%)	10 (23,3%)	0,9030
Udar mózgu w wywiadzie (%)	6 (5,8%)	3 (7,0%)	0,7920
Aktualnie palący papierosy (%)	14 (13,6%)	4 (9,3%)	0,4723
Palenie papierosów w wywiadzie (%)	59 (57,3%)	28 (65,1%)	0,3792
Wszczepiony ICD (%); w tym CRT (%)	79 (86,4%); 21 (20,4%)	29 (67,8%); 7 (16,3%)	0,0924
Zgon/Transplantacja serca (%)	10 (9,7%)	14 (32,6%)	<b>0,0007</b>

BMI – wskaźnik masy ciała; NYHA – klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association; LVEF- frakcja wyrzutowa lewej komory; POCHP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; ICD - wszczepialny kardiowerter-defibrylator serca; CRT - stymulator z funkcją resynchronizacji.

#### **4.2.2. Parametry laboratoryjne analizowanych podgrup pacjentów.**

Jak wynika z Tabeli 5, porównanie grupy pacjentów z poziomem RDW  $\leq 14\%$  do grupy z RDW  $>14\%$  wykazało istotne różnice w zakresie badań laboratoryjnych.

W analizowanych podgrupach stwierdzono znamiennej różnicę w stężeniu peptydu natriuretycznego typu B (BNP). Pacjenci z podwyższonym poziomem RDW mieli istotnie wyższe stężenie tego parametru ( $p < 0,0001$ ).

Po porównaniu parametrów morfologii krwi stwierdzono, że pacjenci z podwyższonym poziomem RDW mieli znacząco niższy poziom hemoglobiny (HGB) ( $p = 0,0216$ ), wyższy poziom krwinek czerwonych (RBC) ( $p = 0,0201$ ), mniejszą średnią objętość krwinek czerwonych (MCV) ( $p < 0,0001$ ). Nie zaobserwowano natomiast istotnej różnicy w zakresie hematokrytu (HCT), poziomu białych krwinek (WBC), płytek krwi (PLT), oraz retikulocytów.

Po przeanalizowaniu gospodarki żelazowej stwierdzono znamiennej różnicę między podgrupami w zakresie wszystkich trzech badanych parametrach: stężeniu żelaza, stężeniu ferrytyny oraz w poziomie całkowitej zdolności wiązania żelaza (TIBC).

Wśród parametrów oceny zaburzeń odżywienia wykazano istotną różnicę w stężeniu albumin i cholesterolu całkowitego w obu podgrupach. Pacjenci z podwyższonym poziomem RDW mieli niższe stężenie albumin ( $p < 0,0001$ ) oraz niższe stężenie cholesterolu całkowitego (CholT) ( $p = 0,0100$ ). Nie stwierdzono natomiast różnicy w stężeniu białka całkowitego.

Analizowane podgrupy nie różniły się w zakresie parametrów niewydolności nerek (kreatynina, eGFR, mocznik) oraz wątroby (ALT, AST). Występowała natomiast znacząca różnica w stężeniu bilirubiny.

Wśród pozostałych badanych parametrów biochemicznych znaczącą różnicę stwierdzono w zakresie białka C-reaktywnego (CRP) ( $p < 0,0001$ ) i kwasu moczowego ( $p < 0,0001$ ).

**Tabela 5.** Charakterystyka laboratoryjna badanej grupy w zależności od poziomu RDW.

PARAMETR	RDW ≤ 14%	RDW > 14%	p value
Peptyd natriuretyczny			
BNP (pg/ml)	671 ± 747,1	1422,2 ± 1031,1	<b>≤0,0001</b>
Parametry morfologii krwi			
HGB ( mmol/l )	8,9 ± 0,8	8,5 ± 1,1	<b>0,0216</b>
HCT (%)	43 ± 4,0	41,9 ± 4,9	0,2273
WBC (tys/ul)	7,2 ± 1,7	7,1 ± 1,7	0,7377
RBC (mln/ul)	4,7 ± 0,6	4,9 ± 0,5	<b>0,0201</b>
MCV (fl)	92,2 ± 5,8	85,7 ± 5,7	<b>≤0,0001</b>
PLT (tys/ul)	206,5 ± 56,8	228,3 ± 67,0	0,1307
Retikulocyty (‰)	8,4 ± 4,5	8,7 ± 3,7	0,3774
Parametry gospodarki żelazowej			
Żelazo (ug/dL)	90,7 ± 43,1	64,7 ± 32,5	<b>0,0001</b>
Ferrytyna (ug/L)	212,7 ± 208,6	132,9 ± 129,8	<b>0,0184</b>
TIBC (ug/dL)	333,9 ± 59,8	401,2 ± 89,9	<b>≤0,0001</b>
Parametry określające stopień odżywienia			
Białko całkowite (g/l)	72,1 ± 5,6	72,4 ± 6,6	0,5400
Albuminy (%)	56,7 ± 3,8	53 ± 4,5	<b>≤0,0001</b>
CholT (mmol/L)	4,5 ± 0,9	4,2 ± 1,3	<b>0,0100</b>
Parametry określające wydolność nerek i wątroby			
Kreatynina (umol/L)	103,5 ± 25,8	111,4 ± 38,7	0,5300
eGFR(ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	82 ± 32,2	72,5 ± 27,9	0,0800
Mocznik (mmol/L)	7,4 ± 2,6	8,6 ± 4,2	0,2100
AST (U/L)	29 ± 15,7	30,4 ± 12,7	0,2300
ALT (U/L)	29,5 ± 16,2	30 ± 26,7	0,3800
Bilirubina (umol/L)	15,2 ± 9,4	25 ± 16,6	<b>≤0,0001</b>
Pozostałe badane parametry biochemiczne			
CRP (mg/l)	6,2 ± 13,6	11,2 ± 13,6	<b>≤0,0001</b>
OB (mm/h)	10,3 ± 9,5	13 ± 17,4	0,8435
Kwas moczowy (mg/dL)	7 ± 1,9	8,9 ± 3,0	<b>≤0,0001</b>
Glukoza (mmol/L)	6 ± 1,4	7,1 ± 4,1	0,7600

BNP - peptyd natriuretyczny typu B; HGB - hemoglobina; HCT - hematokryt; WBC - krwinki białe; RBC - krwinki czerwone; RDW - wskaźnik rozkładu objętości krwinek czerwonych; MCV - średnia objętość krwinki czerwonej; PLT - płytki krwi; TIBC - całkowita zdolność wiązania żelaza; CholT - cholesterol całkowity; eGFR - szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; AST - aminotransferaza asparaginianowa; ALT - aminotransferaza alaninowa; CRP - białko C-reaktywne; OB - odczyn Biernackiego;

#### 4.2.3. Parametry badania spiroergometrycznego analizowanych podgrup pacjentów.

Analiza wybranych parametrów badania spiroergometrycznego wykazała, że szczytowe pochłanianie tlenu ( $\text{peakVO}_2$ ) było istotnie niższe w grupie pacjentów z  $\text{RDW} > 14\%$  ( $p=0,0074$ ). Stwierdzono także znamiennej różnicę w zakresie wskaźnika wzmożonej wentylacji wysiłkowej ( $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{slope}$ ). Nie stwierdzono istotnej różnicy w RER, co świadczy o podobnej intensywności wysiłku w obu grupach. (Tabela 6).

**Tabela 6.** Wybrane parametry badania spiroergometrycznego w grupie badanej w zależności od poziomu RDW.

PARAMETR	$\text{RDW} \leq 14$	$\text{RDW} > 14$	p value
$\text{peakVO}_2$ (ml/kg/min)	$18 \pm 4,8$	$14 \pm 5,3$	<b>0,0074</b>
$\text{VE}/\text{VCO}_2\text{slope}$	$31,2 \pm 6,5$	$37,9 \pm 10,4$	<b>0,0013</b>
RER	$1 \pm 0,1$	$1 \pm 0,1$	0,7378

$\text{peakVO}_2$  - szczytowe pochłanianie tlenu;  $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{slope}$  - wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej; RER - współczynnik wymiany oddechowej.

#### 4.3. Charakterystyka badanej grupy w zależności od uzyskania punktu końcowego: zgon z przyczyn ogólnych/transplantacja serca (ZT).

W okresie obserwacji, który wynosił średnio 14 m-cy ( $\pm 4$  m-ce), u 24 pacjentów (16%) wystąpił punkt końcowy (zgon z przyczyn ogólnych lub transplantacja serca).

##### 4.3.1. Dane demograficzne i kliniczne w zależności od wystąpienia punktu końcowego.

Porównanie grupy pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy z grupą pacjentów żyjących (bez przeszczepu serca), nie wykazało istotnych różnic demograficznych w zakresie rozkładu wieku, płci, BMI oraz etiologii niewydolności serca. W obu podgrupach podobne było także występowanie chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, cukrzyca, niewydolność nerek, POCHP, czy przebyty udar niedokrwienny mózgu. Nie było też istotnej statystycznie różnicy w zakresie stosowanego leczenia (farmakoterapii i urządzeń wszczepialnych) pomiędzy badanymi podgrupami chorych.

Analizowane podgrupy różniły się natomiast w zakresie zaawansowania niewydolności serca wg klasyfikacji NYHA. Pacjenci którzy w czasie obserwacji zmarli lub mieli przeszczepione serce, w momencie włączania do badania byli znacząco częściej klasyfikowani jako NYHA  $\geq$  III ( $p=0,0059$ ) oraz mieli niższą frakcję wyrzutową lewej komory LVEF ( $p=0,0013$ ). (Tabela 8.)

**Tabela 8.** Charakterystyka demograficzna i kliniczna badanej grupy w zależności od osiągnięcia punktu końcowego ZT.

PARAMETR	Grupa ZT (n=24)	Grupa żyjących (n=122)	p value
Wiek (lata)	51,8 $\pm$ 12,3	56,0 $\pm$ 12,1	0,1745
Mężczyźni (%)	22 (91,7%)	100 (82,0%)	0,2412
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,6 $\pm$ 7,7	27,8 $\pm$ 5,3	0,3752
NYHA $\geq$ III (%)	18 (75%)	54 (44,3%)	<b>0,0059</b>
LVEF (%)	20,6 $\pm$ 7,7	26,1 $\pm$ 7,0	<b>0,0013</b>
Rytm zatokowy (%)	17 (70,8%)	102 (83,6%)	0,1407
ICM (%)	16 (66,7%)	79 (64,8%)	0,8574
Nadciśnienie tętnicze (%)	7 (29,2%)	52 (42,6%)	0,2194
Cukrzyca (%)	7 (29,2%)	31 (25,4%)	0,7014
POCHP (%)	0 (0%)	12 (9,84%)	0,1088
Niewydolność nerek (%)	6 (25%)	27 (22,1%)	0,7588
Udar mózgu w wywiadzie (%)	1 (4,17%)	8 (6,56%)	0,6562
Aktualnie palący papierosy (%)	4 (16,7%)	14 (11,5%)	0,4795
Palenie papierosów w wywiadzie (%)	16 (66,7%)	71 (58,2%)	0,4396
Wszczepiony ICD (%); w tym CRT (%)	17 (61%); 3 (13%)	101 (82%); 25 (21%)	0,7152

BMI – wskaźnik masy ciała; NYHA – klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association; LVEF- frakcja wyrzutowa lewej komory; POCHP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; ICD - wszczepialny kardiowerter-defibrylator serca; CRT - stymulator z funkcją resynchronizacji.

#### 4.3.2. Parametry laboratoryjne w zależności od wystąpienia punktu końcowego.

Wyniki badań laboratoryjnych analizowanej grupy pacjentów w zależności od osiągnięcia punktu końcowego zestawiono w Tabeli 9.



**Tabela 9.** Charakterystyka laboratoryjna badanej grupy w zależności od osiągnięcia punktu końcowego ZT.

PARAMETR	Grupa ZT (n=24)	Grupa żyjących (n=122)	p value
Peptyd natriuretyczny			
BNP (pg/ml)	1345,8 ± 920,5	810,5 ± 885,8	<b>0,0010</b>
Parametry morfologii krwi			
HGB (mmol/l)	8,3 ± 1,0	9,0 ± 0,9	<b>0,0032</b>
HCT (%)	40,8 ± 4,6	43,0 ± 4,1	<b>0,0257</b>
WBC (tys/ul)	6,7 ± 1,6	7,2 ± 1,7	0,2708
RBC (mln/ul)	4,6 ± 0,5	4,8 ± 0,6	0,3432
RDW (%)	15,0 ± 2,8	13,0 ± 1,8	<b>0,0006</b>
MCV (fl)	87,8 ± 8,1	90,8 ± 6,1	<b>0,0191</b>
PLT (tys/ul)	234,2 ± 78,1	208,7 ± 55,9	0,2675
Retikulocyty (‰)	8,8 ± 3,3	8,5 ± 4,4	0,3629
Parametry gospodarki żelazowej			
Żelazo (ug/dL)	67,1 ± 43,5	85,8 ± 41,1	<b>0,0070</b>
Ferrytyna (ug/L)	143,2 ± 144,4	197,9 ± 198,9	0,1155
TIBC (ug/dL)	381,1 ± 101,3	348,8 ± 70,1	0,1882
Parametry określające stopień odżywienia			
Białko całkowite (g/l)	73,3 ± 4,9	71,9 ± 6,1	0,2847
Albuminy (%)	54,1 ± 5,3	55,8 ± 4,2	0,3946
CholT (mmol/L)	3,8 ± 0,8	4,5 ± 1,1	<b>0,0037</b>
Parametry określające wydolność nerek i wątroby			
Kreatynina (umol/L)	110,1 ± 20,8	104,9 ± 31,7	0,0778
GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	69,5 ± 18,6	81,1 ± 32,9	0,1649
Mocznik (mmol/L)	7,6 ± 2,9	7,8 ± 3,4	0,6393
AST (U/L)	30,5 ± 11,7	29,2 ± 15,4	0,2669
ALT (U/L)	28,3 ± 13,5	29,9 ± 20,8	0,7616
Bilirubina (umol/L)	27,7 ± 18,0	16,6 ± 10,4	<b>0,0018</b>
Pozostałe badane parametry biochemiczne			
CRP (mg/l)	9,8 ± 11,9	7,3 ± 14,1	<b>0,0254</b>
OB (mm/h)	15,6 ± 22,8	10,2 ± 9,0	0,8132
Kwas moczowy(mg/dL)	8,2 ± 2,2	7,4 ± 2,4	0,0778
Glukoza (mmol/L)	5,8 ± 1,8	6,3 ± 2,3	0,1746

BNP - peptyd natriuretyczny typu B; HGB - hemoglobina; HCT - hematokryt; WBC - krwinki białe; RBC - krwinki czerwone; RDW - wskaźnik rozkładu objętości krwinek czerwonych; MCV - średnia objętość krwinki czerwonej; PLT - płytki krwi; TIBC - całkowita zdolność wiązania żelaza; eGFR - szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; AST - aminotransferaza asparaginianowa; ALT - aminotransferaza alaninowa; CRP - białko C-reaktywne; OB - odczyn Biernackiego;

Porównanie parametrów laboratoryjnych pomiędzy analizowanymi podgrupami (żyjący vs. zgon/transplantacja serca) wykazało istotną różnicę w stężeniu peptydu natriuretycznego typu B (BNP). U pacjentów z podgrupy ZT w porównaniu z żyjącymi istotnie wyższe było stężenie tego peptydu ( $p=0,0010$ ).

Wśród parametrów morfologii krwi istotne różnice stwierdzono w zakresie stężeń hemoglobiny (HGB), wartości hematokrytu (HCT) oraz średniej objętości krwinki czerwonej (MCV). Pacjenci z grupy ZT mieli także znamienne wyższy poziom RDW ( $15\% \pm 2,8$  vs  $13\% \pm 1,8$ ;  $p=0,0006$ ).

Analiza parametrów gospodarki żelazowej wykazała znamienne różnicę tylko w zakresie stężenia żelaza.

Po dokonaniu porównania parametrów stopienia odżywienia stwierdzono istotną różnicę tylko w zakresie stężenia cholesterolu całkowitego (CholT), pacjenci z grupy ZT mieli jego stężenie istotnie niższe.

Analizowane podgrupy nie różniły się w zakresie parametrów niewydolności nerek (kreatynina, eGFR, mocznik) oraz wątroby (ALT, AST). Stwierdzono natomiast istotną różnicę w stężeniu bilirubiny. Wśród pozostałych badanych parametrów biochemicznych wykazano znamienne różnicę w zakresie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) ( $p=0,0254$ ) oraz tendencję do wyższego stężenia kwasu moczowego ( $0,0778$ ). (Tabela 9).

#### **4.3.3. Parametry badania spiroergometrycznego w zależności od wystąpienia punktu końcowego.**

Analiza wybranych parametrów badania spiroergometrycznego wykazała, że w grupie pacjentów ZT szczytowe pochłanianie tlenu ( $\text{peakVO}_2$ ) było istotnie niższe ( $p=0,0020$ ), a wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej ( $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{slope}$ ) był istotnie wyższy ( $p=0,0011$ ). Nie stwierdzono istotnej różnicy w wartości RER, co świadczy o podobnej intensywności wysiłku w obu grupach. (Tabela 10).

**Tabela 10.** Wybrane parametry badania spiroergometrycznego w zależności od osiągnięcia punktu końcowego.

PARAMETR	Grupa ZT (n=24)	Grupa żyjących (n=122)	p value
peakVO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	13,6 ± 4,9	17,8 ± 4,9	<b>0,0020</b>
VE/VCO <sub>2</sub> slope	39,9 ± 10,4	31,9 ± 7,5	<b>0,0011</b>
RER	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,3852

peakVO<sub>2</sub> - szczytowe pochłanianie tlenu; VE/VCO<sub>2</sub>slope - wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej; RER - współczynnik wymiany oddechowej.

#### 4.4. Korelacje Spearmana.

Dla oceny stopnia związku między poziomem RDW i BNP z pozostałymi zmiennymi obliczono współczynnik korelacji Spearmana.

Wzrost RDW był związany ze spadkiem szczytowego pochłaniania tlenu (peakVO<sub>2</sub>) oraz wzrostem wskaźnika wzmożonej wentylacji wysiłkowej (VE/VCO<sub>2</sub>slope). Nie stwierdzono natomiast istotnej zależności między RDW, a frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF).

Wśród badań laboratoryjnych zaobserwowano istotną pozytywną korelację między poziomem RDW, a stężeniami CRP, TIBC, kwasu moczowego, mocznika i bilirubiny. Natomiast zmniejszeniu poziomu RDW odpowiadał wzrost stężenia hemoglobiny, MCV, żelaza, ferrytyny, albumin, eGFR oraz cholesterolu całkowitego. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy RDW i wiekiem badanych.

Wykazano dość silną pozytywną korelację między RDW, a BNP ( $r=0,47$ ;  $p<0,0001$ ).

Wzrost stężenia BNP związany był ze wzrostem wskaźnika wzmożonej wentylacji (VE/VCO<sub>2</sub>slope) oraz spadkiem poziomu szczytowego pochłaniania tlenu (peakVO<sub>2</sub>) i frakcji wyrzutowej lewej komory. Istotną pozytywną korelację stwierdzono także między poziomem BNP, a poziomem TIBC, CRP, mocznika i bilirubiny. Natomiast niższe stężenie BNP wiązało się ze wzrostem hemoglobiny, MCV, żelaza, ferrytyny, albumin, eGFR i cholesterolu całkowitego.

**Tabela 11.** Korelacja Spearmana dla RDW i BNP z wybranymi zmiennymi.

PARAMETR	BNP		RDW	
	r	p value	r	p value
LVEF (%)	-0,35	<b>&lt;0,0001</b>	-0,14	0,0874
peakVO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	-0,39	<b>&lt;0,0001</b>	-0,22	<b>0,0191</b>
VE/VCO <sub>2</sub> slope	0,53	<b>&lt;0,0001</b>	0,32	<b>&lt;0,0001</b>
BNP (pg/ml)			0,47	<b>&lt;0,0001</b>
RDW (%)	0,47	<b>&lt;0,0001</b>		
HGB (mmol/l)	-0,15	0,0797	-0,20	<b>0,0135</b>
MCV fl	-0,22	<b>0,0131</b>	-0,61	<b>&lt;0,0001</b>
Żelazo (ug/dL)	-0,24	<b>0,0052</b>	-0,41	<b>&lt;0,0001</b>
Ferrytyna (ug/dL)	-0,19	<b>0,0396</b>	-0,25	<b>0,0057</b>
TIBC (ug/dL)	0,24	<b>0,0069</b>	0,33	<b>0,0003</b>
CRP (mg/l)	0,31	<b>0,0002</b>	0,33	<b>0,0001</b>
Kw.moczowy(mg/dL)	0,16	0,0702	0,32	<b>0,0001</b>
Albuminy (%)	-0,22	<b>0,0307</b>	-0,42	<b>&lt;0,0001</b>
eGFR(ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	-0,33	<b>0,0001</b>	-0,22	<b>0,0076</b>
Mocznik (mmol/L)	0,26	<b>0,0095</b>	0,24	<b>0,0143</b>
CholT (mmol/l)	-0,42	<b>&lt;0,0001</b>	-0,25	<b>0,0028</b>
Bilirubina (umol/l)	0,49	<b>&lt;0,0001</b>	0,23	<b>0,0067</b>

LVEF- frakcja wyrzutowa lewej komory; peakVO<sub>2</sub> - szczytowe pochłanianie tlenu; VE/VCO<sub>2</sub>slope - wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej; BNP - peptyd natriuretyczny typu B; RDW - wskaźnik rozkładu objętości krwinek czerwonych; HGB - hemoglobina; MCV - średnia objętość krwinki czerwonej; TIBC - całkowita zdolność wiązania żelaza; CRP - białko C-reaktywne; eGFR - szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; CholT - cholesterol całkowity;

#### 4.5. Modele regresji Coxa.

##### 4.5.1. Jednowymiarowy model regresji Coxa.

Przy pomocy jednowymiarowego modelu regresji Coxa wyznaczono ryzyko względne (HR) wystąpienia punktu końcowego (ZT). (Tabela 12)

**Tabela 12.** Jednowymiarowe czynniki rokownicze przeżycia bez transplantacji serca oszacowane na podstawie modelu regresji Coxa.

PARAMETR	HR	95% PU	Chi-kwadrat	P value
Parametry demograficzne i kliniczne				
LVEF (%)	0,88	0,82 - 0,95	12,26	<b><u>0,0005</u></b>
NYHA<III	0,29	0,12-0,75	6,65	<b><u>0,0099</u></b>
Parametry laboratoryjne				
BNP (pg/ml)	1,00	1,00 - 1,00	6,33	<b><u>0,0119</u></b>
RDW (%)	1,32	1,16 - 1,51	16,86	<b><u>&lt;0,0001</u></b>
HGB (mmol/l )	0,49	0,31 - 0,75	10,47	<b><u>0,0012</u></b>
MCV(fl)	0,94	0,89 - 0,99	3,95	<b><u>0,0469</u></b>
HCT (%)	0,89	0,81 - 0,98	5,86	<b><u>0,0154</u></b>
Bilirubina (umol/L)	1,05	1,03 - 1,08	16,92	<b><u>&lt;0,0001</u></b>
CholT (mmol/L)	0,50	0,31 - 0,80	8,17	<b><u>0,0043</u></b>
Kwas moczowy(mg/dl)	1,09	0,97-1,25	2,07	0,1504
Parametry spiroergometryczne				
VE/VCO <sub>2</sub> slope	1,08	1,03 - 1,12	11,86	<b><u>0,0006</u></b>
peakVO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	0,84	0,76 – 0,94	9,17	<b><u>0,0025</u></b>

HR - hazard względny; PU - przedział ufności; LVEF- frakcja wyrzutowa lewej komory; NYHA – klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association; BNP - peptyd natriuretyczny typu B; RDW - wskaźnik rozkładu objętości krwinek czerwonych, HGB – hemoglobina; MCV - średnia objętość krwinki czerwonej; HCT - hematokryt; CholT - cholesterol całkowity; VE/VCO<sub>2</sub>slope - wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej; peakVO<sub>2</sub> - szczytowe pochłanianie tlenu;

Wśród parametrów demograficznych i klinicznych tylko klasa niewydolności NYHA i frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) miały istotne znaczenie rokownicze. Wzrost LVEF o 1% zmniejszał 1,14 - krotnie ryzyko wystąpienia punktu końcowego (ZT). Pacjenci zakwalifikowani jako NYHA III i IV mieli ponad trzykrotnie większe ryzyko osiągnięcia punktu końcowego w porównaniu do grupy zakwalifikowanych jako NYHA II.

Analiza wyników jednowymiarowej regresji Coxa w zakresie parametrów laboratoryjnych wykazała istotne znaczenie rokownicze dla bilirubiny, RDW, hemoglobiny, cholesterolu całkowitego, hematokrytu, trójglicerydów i MCV. Mimo potwierdzenia istotnego znaczenia BNP dla rokowania (p=0,0119), to w tej analizie BNP miał znaczenie obojętne (nie można było

wyznaczyć wartości wzrostu stężenia wiążącej się z gorszym rokowaniem) (HR = 1; 95%PU 1,00-1,00). RDW było wśród parametrów o niekorzystnym znaczeniu rokowniczym, wzrost poziomu RDW o 1% wiązał się z 1,3 - krotnym wzrostem ryzyka zgonu z przyczyn ogólnych czy transplantacji serca.

Spośród parametrów spiroergometrycznych istotne znaczenie rokownicze stwierdzono w przypadku wskaźnika wzmoczonej wentylacji wysiłkowej (VE/VCO<sub>2</sub>slope) oraz szczytowego pochłaniania tlenu (peakVO<sub>2</sub>). Wykazano, że wzrost peakVO<sub>2</sub> o 1 ml/kg/min wiąże się z 1,19 - krotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia punktu końcowego.

#### **4.5.2. Wielowymiarowy model regresji Coxa.**

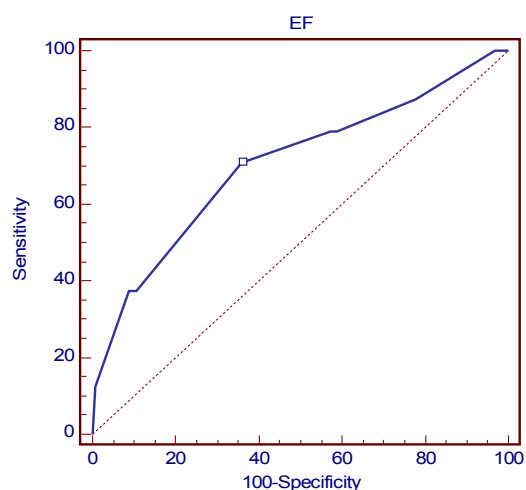
Przy pomocy wielowymiarowego modelu regresji Coxa dokonano porównania siły rokowniczej RDW i BNP w całej grupie badanej oraz RDW, BNP, peakVO<sub>2</sub> i VE/VCO<sub>2</sub>slope w grupie, która miała wykonany test spiroergometryczny.

Porównując BNP i RDW stwierdzono, że tylko poziom RDW miał istotne znaczenie rokownicze. Wzrost poziomu RDW o 1% powodował 1,24 krotny wzrost ryzyka zgonu z przyczyn ogólnych czy transplantacji serca (HR=1,24; 95%PU=1,11-1,39; Chi<sup>2</sup>=14,26; p=0,0002).

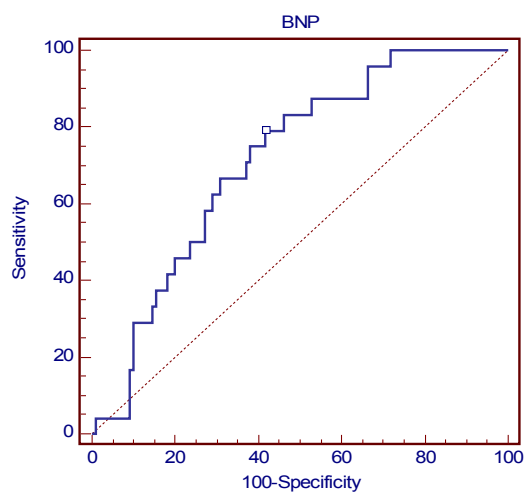
W modelu do którego włączono RDW, BNP, peakVO<sub>2</sub> i VE/VCO<sub>2</sub>slope istotne znaczenie rokownicze miało tylko BNP i VE/VCO<sub>2</sub>slope, przy czym najsilniejszą wartość rokowniczą miało VE/VCO<sub>2</sub>slope (HR=1,06; 95%PU=1,03-1,10; Chi<sup>2</sup>=11,62; p=0,0007).

#### **4.6. Wyniki analizy ROC (receiver operating characteristic curves).**

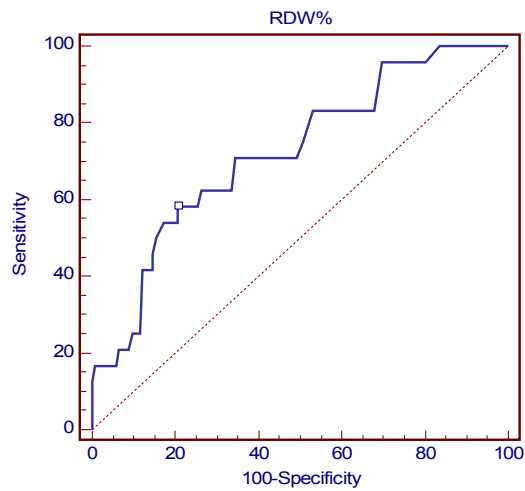
Przy pomocy analizy ROC wyznaczono wartości odcięcia wybranych parametrów, które najlepiej prognozują wystąpienie punktu końcowego (ZT). Analizę ROC przeprowadzono dla LVEF (Rycina 1), BNP (Rycina 2), RDW (Rycina 3), kwasu moczowego (Rycina 4), peakVO<sub>2</sub> (Rycina 5) oraz VE/VCO<sub>2</sub>slope (Rycina 6).



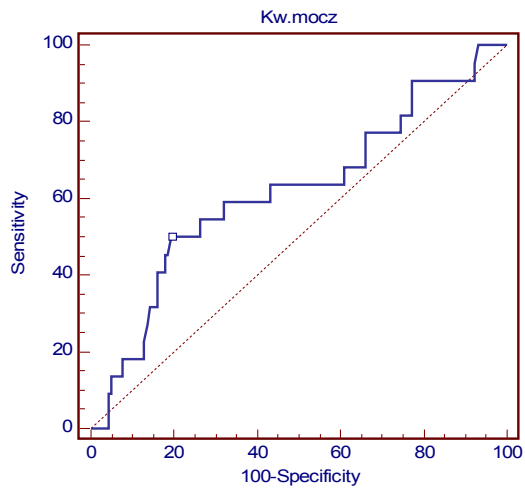
**Rycina 1.** Wykres krzywej ROC dla oceny wartości odcięcia LVEF najlepiej prognozującej wystąpienie zgonu z przyczyn ogólnych lub transplantacji serca.



**Rycina 2.** Wykres krzywej ROC dla oceny wartości odcięcia BNP najlepiej prognozującej wystąpienie zgonu z przyczyn ogólnych lub transplantacji serca.

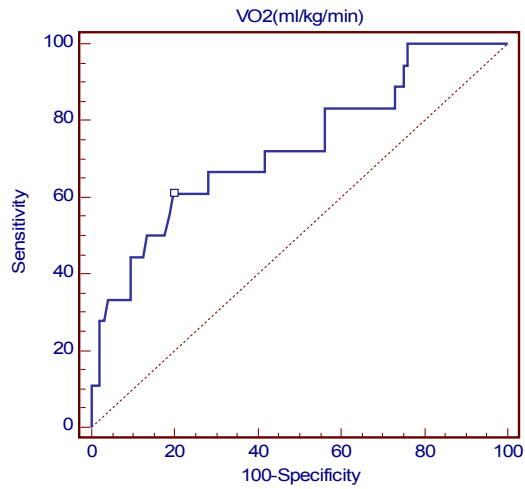


**Rycina 3.** Wykres krzywej ROC dla oceny wartości odcięcia RDW najlepiej prognozującej wystąpienie zgonu z przyczyn ogólnych lub transplantacji serca.

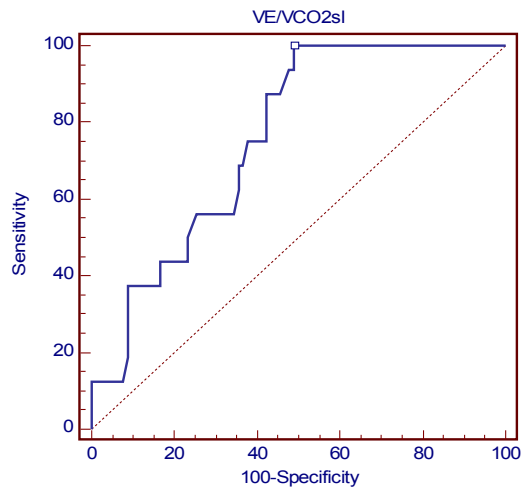


**Rycina 4.** Wykres krzywej ROC dla oceny wartości odcięcia kwasu moczowego najlepiej prognozującej wystąpienie zgonu z przyczyn ogólnych lub transplantacji serca.





*Rycina 5. Wykres krzywej ROC dla oceny wartości odcięcia  $peakVO_2$  najlepiej prognozującej wystąpienie zgonu z przyczyn ogólnych lub transplantacji serca.*



*Rycina 6. Wykres krzywej ROC dla oceny wartości odcięcia  $VE/VCO_2slope$  najlepiej prognozującej wystąpienie zgonu z przyczyn ogólnych lub transplantacji serca*

Wykazano istotność statystyczną w prognozowaniu przeżycia bez transplantacji serca wszystkich analizowanych parametrów za wyjątkiem kwasu moczowego ( $p=0,0829$ ). Siła rokownicza LVEF, BNP, RDW i peakVO<sub>2</sub> była porównywalna (na podstawie wartości pola pod każdą krzywą AUC), natomiast parametrem o największej sile rokowniczej był VE/VCO<sub>2</sub>slope (AUC=0,758). Parametry te różniły się jednak w zakresie czułości i swoistości. Parametrem o największej czułości był VE/VCO<sub>2</sub>slope >29,6, natomiast parametrami o największej swoistości były: peakVO<sub>2</sub> ≤ 13,6 ml/kg/min i RDW ≥ 14,2%. (Tabela 13).

**Tabela 13.** Wyniki analizy ROC.

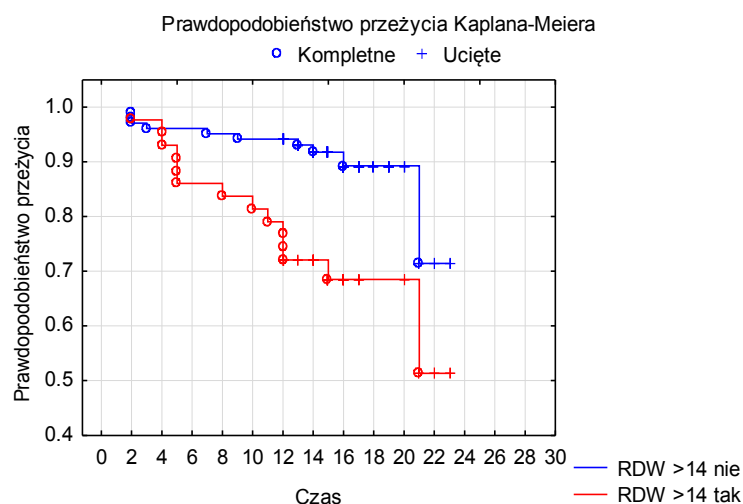
PARAMETR	Wartość odcięcia	Czułość (95% PU)	Swoistość (95% PU)	AUC	p value
LVEF (%)	≤ 20	70,83 (48,9 - 87,3)	63,93 (54,7 - 72,4)	0,704	<b><u>0,0001</u></b>
BNP (pg/ml)	≥ 580,3	79,17 (57,8 - 92,8)	58,18 (48,4 - 67,5)	0,714	<b><u>0,0007</u></b>
RDW (%)	≥ 14,2	58,33 (36,7 - 77,9)	79,51 (71,3 - 86,3)	0,722	<b><u>0,0004</u></b>
Kw.moczowy (mg/dL)	≥ 8,86	50,00 (28,2 - 71,8)	80,51 (72,2 - 87,2)	0,619	0,0829
peakVO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	≤ 13,6	61,11 (35,8 - 82,6)	80,21 (70,8 - 87,6)	0,730	<b><u>0,0001</u></b>
VE/VCO <sub>2</sub> slope	>29,6	100 (79,2-100)	51,11 (40,3-61,8)	0,758	<b><u>0,0004</u></b>

LVEF- frakcja wyrzutowa lewej komory; BNP - peptyd natriuretyczny typu B; RDW - wskaźnik rozkładu objętości krwinek czerwonych; peakVO<sub>2</sub> - szczytowe pochłanianie tlenu; VE/VCO<sub>2</sub>slope - wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej;

#### **4.7. Analiza przeżycia oszacowana przy pomocy testu log-rank i krzywych Kaplana-Meiera.**

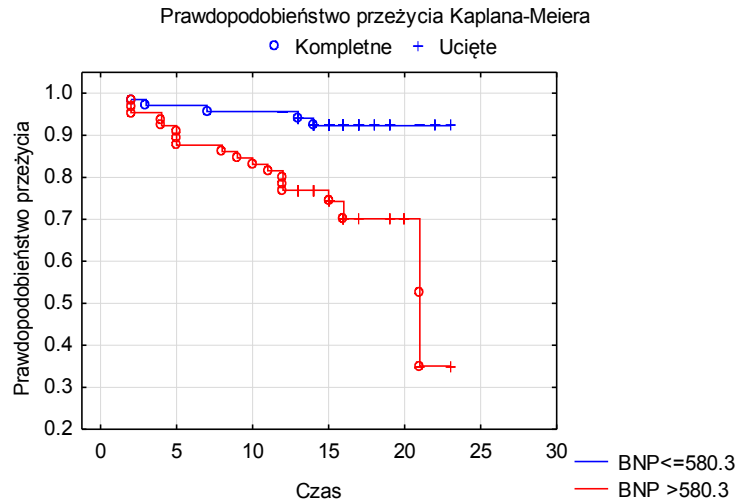
Przy pomocy testu log-rank oraz krzywych Kaplana-Meiera przeprowadzono analizę przeżycia bez przeszczepu serca w badanej grupie chorych, w zależności od wartości RDW, BNP, peakVO<sub>2</sub> i VE/VCO<sub>2</sub> slope.

Pierwszą analizę wykonano w zakresie następujących podgrup pacjentów (grupa I - pacjenci z RDW  $\leq 14\%$  (n=103); grupa II - pacjenci z RDW  $>14\%$  (n=43)). Wykazano, że prawdopodobieństwo przeżycia 12 mies. bez przeszczepu serca w grupie pacjentów z RDW  $\leq 14\%$  wynosiło 94%, natomiast w grupie pacjentów z RDW  $>14\%$  wynosiło 79% (p=0,0014). Krzywe Kaplana-Meiera pokazujące w okresie obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu serca w zależności od poziomu RDW przedstawiono na Rycinie 6.



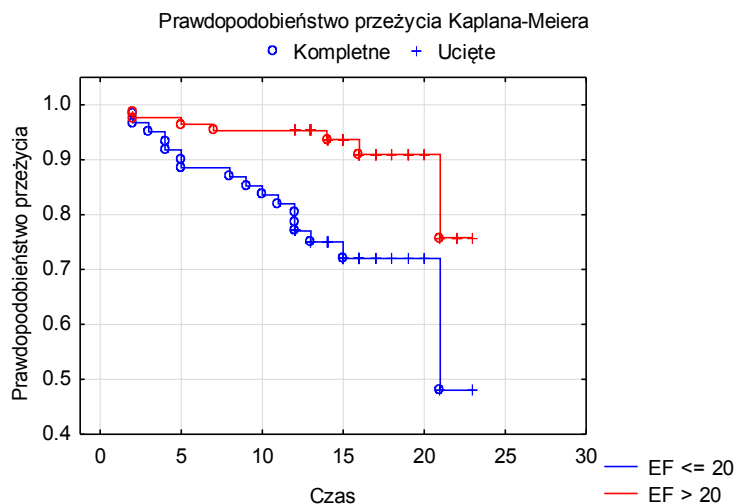
**Rycina 6.** Krzywe Kaplana-Meiera pokazujące w okresie obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu serca w zależności od poziomu RDW.

Korzystając z wyznaczonej w analizie ROC wartości odcięcia dla BNP w prognozowaniu zgonu lub transplantacji serca (580,3 pg/ml), przeprowadzono kolejną analizę przeżycia w dwóch podgrupach pacjentów (grupa I - pacjenci z BNP  $\leq 580,3$  pg/ml (n=69); grupa II pacjenci z BNP  $> 580,3$  pg/ml (n=65)). Prawdopodobieństwo przeżycia 12 mies. bez przeszczepu serca w grupie pacjentów z BNP  $\leq 580,3$  pg/ml wynosiło 95,6%, natomiast w grupie pacjentów z BNP  $> 580,3$  pg/ml wynosiło 81,5% (p=0,0008). Krzywe Kaplana-Meiera pokazujące w okresie obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu serca w zależności od poziomu BNP przedstawiono na Rycinie 7.



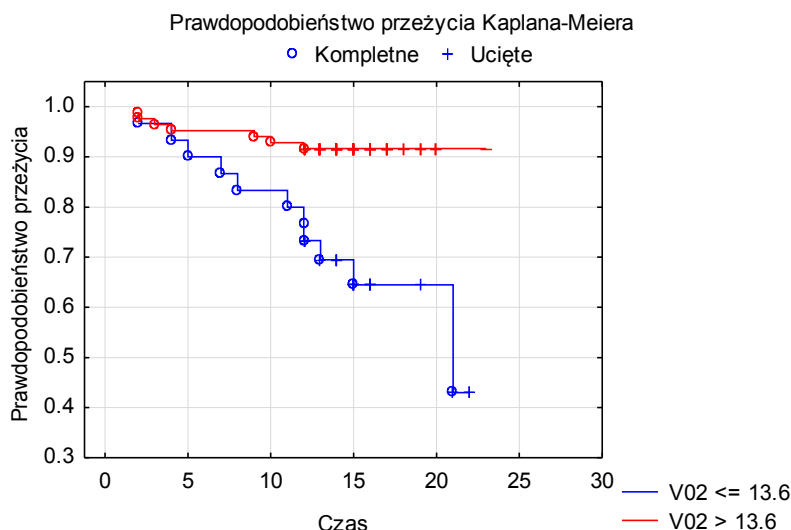
**Rycina 7.** Krzywe Kaplana-Meiera pokazujące w okresie obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu serca w zależności od poziomu BNP.

Kolejną analizę przeżycia przeprowadzono w dwóch podgrupach pacjentów w zależności od wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF). Do podziału badanej grupy na dwie podgrupy wykorzystano wartość LVEF wyznaczoną w analizie ROC. U pacjentów z LVEF >20% (n=85) prawdopodobieństwo przeżycia 12 mies. wynosiło 95,29%, natomiast u pacjentów z LVEF ≤ 20% (n=61) wynosiło 81,96% (p=0,0012). Krzywe Kaplana-Meiera pokazujące w okresie obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu serca w zależności od wartości LVEF przedstawiono na Rycinie 8.



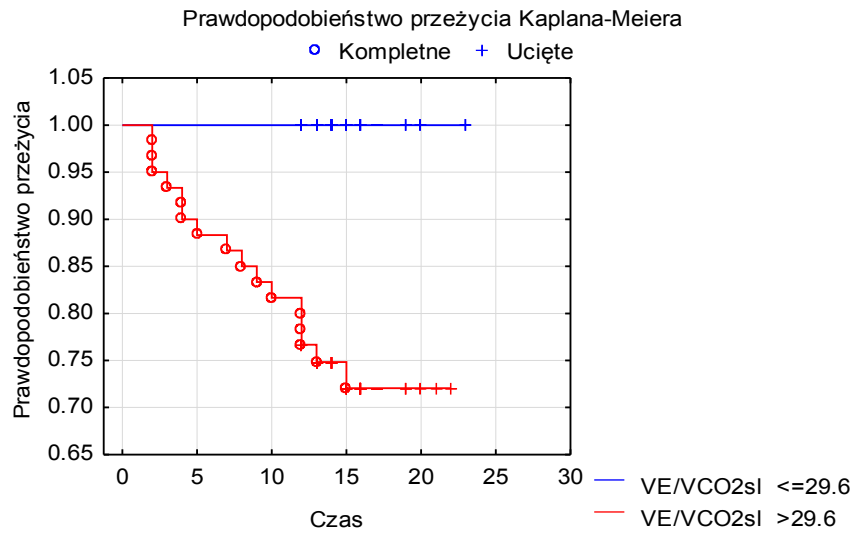
**Rycina 8.** Krzywe Kaplana-Meiera pokazujące w okresie obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu serca w zależności od wartości LVEF.

Przeprowadzono także analizę przeżycia w dwóch podgrupach pacjentów wydzielonych na podstawie poziomu  $\text{peakVO}_2$ . Za wartość odcięcia  $\text{peakVO}_2$  uznano poziom 13,6 ml/kg/min - wartość wyznaczona w analizie ROC. Wykazano, że prawdopodobieństwo przeżycia 12 mies. bez przeszczepu serca w grupie pacjentów z  $\text{peakVO}_2 > 13,6$  ml/kg/min wynosiło 92,85%, natomiast w grupie z  $\text{peakVO}_2 \leq 13,6$  ml/kg/min wynosiło 80% ( $p=0,0008$ ). Krzywe Kaplana-Meiera pokazujące w okresie obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu serca w zależności od poziomu  $\text{peakVO}_2$  przedstawiono na Rycinie 9.



**Rycina 9.** Krzywe Kaplana-Meiera pokazujące w okresie obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu serca w zależności od poziomu  $\text{peakVO}_2$ .

Ostatnią analizę przeprowadzono w dwóch podgrupach pacjentów wydzielonych na podstawie poziomu  $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$ . Do podziału badanej grupy na dwie podgrupy wykorzystano wartość  $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$  wyznaczoną w analizie ROC. U pacjentów z  $\text{VE/VCO}_2\text{slope} \leq 29,6$  prawdopodobieństwo przeżycia 12 mies. bez przeszczepu serca wynosiło 100%, natomiast u pacjentów z  $\text{VE/VCO}_2\text{slope} > 29,6$  wynosiło 81,6% ( $p=0,0002$ ). Krzywe Kaplana-Meiera pokazujące prawdopodobieństwo przeżycia w okresie obserwacji bez przeszczepu serca w zależności od wartości  $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$  przedstawiono na Rycinie 10.



**Rycina 10.** Krzywe Kaplana-Meiera pokazujące w okresie obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu serca w zależności od poziomu VE/VCO<sub>2</sub>slope.

## 5. DYSKUSJA

W wyniku przeprowadzonej analizy stwierdziłam, że podwyższona wartość wskaźnika rozkładu objętości krwinek czerwonych (RDW) jest istotnym parametrem rokowniczym w przewidywaniu ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn ogólnych lub transplantacji serca u stabilnych klinicznie chorych z przewlekłą niewydolnością serca. Ponadto, potwierdziłam istotność rokowniczą następujących parametrów: podwyższone stężenie BNP, obniżona wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), obniżone szczytowe pochłanianie tlenu ( $\text{peakVO}_2$ ) oraz podwyższona wartość wskaźnika wzmożonej wentylacji wysiłkowej ( $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$ ). Nie wykazałam natomiast istotnego znaczenia kwasu moczowego w ocenie rokowania w badanej grupie chorych.

Spośród badanych czynników laboratoryjnych RDW było wśród parametrów o najsilniejszym znaczeniu rokowniczym, silniejszym od BNP.

W grupie pacjentów, u których wykonano test spiroergometryczny, parametrem o najsilniejszym znaczeniu rokowniczym był  $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$ , a jego wartość rokownicza była większa od uznanego parametru  $\text{peakVO}_2$  oraz od RDW. W dostępnej literaturze nie znalazłam badań porównujących siłę rokowniczą RDW z parametrami testu spiroergometrycznego.

Zainteresowanie RDW, jako potencjalnym nowym parametrem rokowniczym w niewydolności serca, datuje się na rok 2007, kiedy to ukazała się praca Felkera i wsp. [131]. Badacze w swojej pracy, po raz pierwszy wykazali, że RDW ma istotne znaczenie w stratyfikacji ryzyka u pacjentów z NS. Swoją analizę przeprowadzili z wykorzystaniem dwóch dużych populacji pacjentów: w oparciu o badanie CHARM (2679 pacjentów) i badanie Duke Databank (2140 pacjentów). W populacji CHARM oceniano związek 36 parametrów (m.in. hemoglobiny, RDW, kwasu moczowego, wieku pacjenta, klasy NYHA, oraz frakcji wyrzutowej lewej komory) z częstością występowania złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca). Stwierdzono, że RDW było wśród parametrów, które najsilniej korelowały z częstością występowania złożonego punktu końcowego. Miało silniejszy związek statystyczny niż wiele tradycyjnie wykorzystywanych parametrów takich jak, klasa niewydolności NYHA czy frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF). W badaniu Felkera i wsp., spośród 36 badanych parametrów, tylko wiek pacjenta i powiększenie jam serca miało mocniejszy od RDW niezależny związek z osiągnięciem złożonego punktu

końcowego. W populacji Duke Databank oceniano zależność między RDW, a wystąpieniem zgonu. Wykazano, że RDW było drugim (po wieku) najsilniejszym czynnikiem prognostycznym ogólnej śmiertelności.

Mimo, że według ESC z 2012 roku poziom RDW uznany został za istotny parametr rokowniczy w NS, w literaturze światowej ukazało się jak dotychczas niewiele prac potwierdzających jego przydatność w stratyfikacji ryzyka u pacjentów z NS. Stąd potrzeba kolejnych badań, które potwierdziłyby przydatność RDW w określaniu rokowania w różnych grupach chorych i wykazałyby czy jest to parametr lepszy od parametrów obecnie używanych w praktyce klinicznej.

W przeprowadzonym przeze mnie badaniu potwierdziłam, że RDW było wśród parametrów o istotnym znaczeniu rokowniczym (obok BNP, LVEF, peakVO<sub>2</sub> i VE/VCO<sub>2</sub>slope). W analizowanej przeze mnie grupie, pacjenci u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy (zgon z przyczyn ogólnych lub transplantacja serca), mieli istotnie wyższy poziom RDW niż żyjący ( $15,0 \pm 2,8\%$  vs  $13,0 \pm 1,8\%$ ;  $p=0,0006$ ). Wyniki te są zbieżne z badaniami dostępnymi w piśmiennictwie. Felker i wsp. [131] wykazali w swoim badaniu, że pacjenci którzy w okresie obserwacji zmarli lub byli ponownie hospitalizowani z powodu NS, mieli istotnie statystycznie wyższy poziom RDW i wynosił on średnio  $15,2\%$  ( $p<0,001$ ). W kolejnym badaniu, Al-Najjar i wsp. [130] zaobserwowali, że u pacjentów, którzy w przeciągu roku zmarli, średni poziom RDW wynosił  $15,0\%$  i był znamienne wyższy od średniego poziomu RDW w grupie pacjentów, którzy przeżyli ( $p<0,001$ ). Pascual-Figal i wsp. [127] także podali poziom RDW  $15\%$  jako średnią wartość w podgrupie pacjentów, którzy zmarli w czasie trwania badania i wykazali, że wartość ta była wyższa od średniego poziomu RDW w podgrupie pacjentów, którzy przeżyli ( $p<0,001$ ).

Przy pomocy testu log-rank oraz krzywych Kaplana-Meiera przeprowadziłam analizę przeżycia bez przeszczepu serca, w zależności od poziomu RDW. Badaną grupę podzieliłam na dwie podgrupy, przy czym za wartość graniczną przyjąłam  $14\%$ , co odpowiada górnej granicy normy dla tego parametru w tutejszym laboratorium. Podgrupa pacjentów z podwyższonym poziomem RDW liczyła 43 chorych. Wykazałam, że prawdopodobieństwo przeżycia 12 mies. bez przeszczepu serca w grupie pacjentów z RDW  $>14\%$  wynosiło  $79\%$ , natomiast w grupie z RDW  $\leq 14\%$  wynosiło  $94\%$  i była to różnica istotna statystycznie ( $p=0,0014$ ). Wyniki mojego badania są zbieżne z pracami, które w ostatnim okresie ukazały się w literaturze światowej [127,134]. Jackson i wsp. [134] dokonali analizy przeżycia w dwóch podgrupach pacjentów, które



wyselekcjonowali, podobnie jak w moim badaniu, w oparciu o górną granicę normy dla RDW, co w przypadku tamtejszego laboratorium wynosiło 14,5%. Badacze wykazali w swojej pracy, że pacjenci z podwyższonym poziomem RDW mieli w okresie obserwacji istotnie wyższe ryzyko zgonu w stosunku do pacjentów z prawidłowym poziomem RDW. Pascual-Figal i wsp. [127] celem analizy przeżycia w swoim badaniu, dokonali podziału pacjentów na dwie podgrupy, przy czym za wartość graniczną przyjęli 14,4% co stanowiło średni poziom RDW w całej badanej populacji. Wykazali, że pacjenci z poziomem RDW powyżej średniej mieli znacząco krótszy czas przeżycia ( $p < 0,001$ ) i wyższe ryzyko zgonu ( $p < 0,001$ , HR 1,89; 95%PU 1,4-2,55). Kilka prac analizowało także związek poziomu RDW na roczne przeżycie dzieląc badaną grupę na kwartyle [128,130,133,137,153]. Przykładem takiego badania jest analiza Al-Najjar i wsp. [130], w której badacze porównali przeżycie w 4 podgrupach pacjentów (Q1 <13,4%; Q2 13,4-14%; Q3 14,1-15,1%; Q4  $\geq 15,2$ ). Wyliczyli, że ryzyko zgonu istotnie rosło wraz ze wzrostem kwartyła i wynosiło odpowiednio Q2=2,1; Q3=3,4; Q4=4,9.

W grupie analizowanej przeze mnie, w okresie obserwacji, który średnio wynosił 14 miesięcy, punkt końcowy (zgon z przyczyn ogólnych lub transplantacja serca) wystąpił u 24 pacjentów co stanowi 16% grupy. Podobną śmiertelność opisywali w swoim badaniu Felker i wsp. [131], z grupy 2140 chorych punkt końcowy (zgon z przyczyn ogólnych) wystąpił u 368 pacjentów, co stanowiło 17% grupy. Porównywalny wynik uzyskali także w swojej pracy Föhrécz i wsp. [135]. Śmiertelność w analizowanej przez nich grupie pacjentów wynosiła 18%. W cytowanych przeze mnie wcześniej pracach opisywana jest także znacząco wyższa śmiertelność [128,134]. W grupie analizowanej przez Jacksona i wsp. [134] śmiertelność wynosiła 30%, natomiast w grupie Kimmenande i wsp. [128] - 31%. Obydwie te analizy dotyczyły jednak populacji chorych z ostrą NS, w której rokowanie jest znamienne gorsze od chorych z przewlekłą NS, co niewątpliwie wpłynęło na zaobserwowaną różnicę w wynikach.

Kolejnym potwierdzeniem wartości rokowniczej RDW była przeprowadzona przeze mnie analiza ROC. Przy pomocy tego testu wyliczyłam, że w badanej grupie pacjentów najlepszą wartością odcięcia dla RDW w prognozowaniu wystąpienia zgonu z przyczyn ogólnych lub transplantacji serca jest poziom 14,2%, co nie odbiega znacząco od górnej wartości normy dla RDW w tutejszym laboratorium (14%). Jest to także wartość zbliżona do wartości podawanych w cytowanych już przeze mnie pracach: 14,4% (co odpowiada w danym badaniu średniej wartości w analizowanej grupie) [127] lub 14,5% (co odpowiada w tym badaniu górnej granicy laboratoryjnej normy) [134]. Tylko w jednej pracy, jako optymalną wartość rokowniczą uznano

wyższy poziom RDW  $\geq 16,5\%$  [154]. Jednak grupa analizowana w tej pracy przez Nishizaki i wsp. znamienne różniła się w zakresie wieku chorych. Badanie to przeprowadzono na pacjentach w wieku  $\geq 80$ r.ż. (średnia wieku  $84,0 \pm 7,5$  lat), podczas gdy moja analiza dotyczyła głównie pacjentów w 5 i 6 dekadzie życia (średnia wieku  $55 \pm 12$  lat). Żaden z cytowanych przeze mnie badaczy nie podjął natomiast próby wyznaczenia w swojej grupie optymalnej wartości rokowniczej RDW na podstawie analizy ROC. Moje badanie jest pierwszą pracą, w której na podstawie analizy ROC potwierdzono, że górna laboratoryjna granica normy dla RDW pokrywa się z optymalną wartością prognostyczną tego parametru.

Przy pomocy jednowymiarowego modelu regresji Coxa wyliczyłam ryzyko względne (HR) dla wystąpienia punktu końcowego. RDW było wśród parametrów o istotnym niekorzystnym znaczeniu rokowniczym. Wzrost poziomu RDW o 1% powodował 1,3 - krotny wzrost ryzyka wystąpienia punktu końcowego (95% PU 1,16-1,51;  $p < 0,0001$ ). Podobny wynik uzyskali także w swojej pracy Felker i wsp. [131] (HR=1,29; 95% PU 1,10-1,25;  $p < 0,001$ ) oraz Al-Najjar i wsp. [130] (HR=1,27; 95% PU 1,22-1,32;  $p < 0,001$ ). Natomiast niższą wartość HR podają w swoim badaniu Allen i wsp. [133] (HR=1,09; 95% PU 1,06-1,13). Jednak grupa analizowana przez tych badaczy różniła się zasadniczo od mojej w zakresie stopnia zaawansowania NS. W grupie Allen i wsp. pacjenci w większości byli sklasyfikowani jako I i II klasa NYHA oraz mieli średnią wartość LVEF 35%, podczas gdy chorzy w mojej grupie w większości byli w klasie III i IV NYHA oraz mieli średnią wartość LVEF 25%. W jednym badaniu uzyskano także wyższą wartość HR (HR=1,61; 95%PU 1,3-2,0;  $p < 0,0001$ ) [135]. Analizowana w tej pracy grupa pacjentów nie różniła się od mojej w zakresie stopnia wydolności serca, pacjenci byli w niej jednak znamienne starsi (śr. 70 lat vs śr. 55 lat) oraz istotnie częstsze było występowanie u nich chorób współistniejących takich jak cukrzyca czy niewydolność nerek.

W przeprowadzonej przeze mnie analizie wielowymiarowej według modelu regresji Coxa, wykonanej celem porównania siły rokowniczej RDW i BNP, wykazałam, że tylko poziom RDW miał istotne znaczenie rokownicze. Wzrost poziomu RDW o 1% powodował 1,24 - krotny wzrost ryzyka zgonu z przyczyn ogólnych czy transplantacji serca (HR=1,24; 95%PU=1,11-1,39;  $\text{Chi}^2=14,26$ ;  $p=0,0002$ ). Odmienne wyniki uzyskali w swojej pracy Al-Najjar i wsp. [137]. Po przeprowadzeniu analizy wielowymiarowej stwierdzili, że zarówno RDW jak i NT-proBNP miało istotne znaczenie rokownicze, a siła rokownicza NT-proBNP była większa od RDW. Niezgodność w wynikach między badaniem Al-Najjara a moim, może być spowodowana innym typem oznaczanego peptydu natriuretycznego, a w szczególności może być wynikiem różnic

w składowych modelu .

Dodatkowym potwierdzeniem przydatności oznaczania RDW w NS są prace, w których badano jaki wpływ na rokowanie ma zmiana poziomu RDW w czasie. Jedną z takich prac jest badanie Cauthen i wsp. [137], w którym to analizowano wpływ na rokowanie u pacjentów z NS wyjściowego poziomu RDW oraz jego zmianę w czasie (powtórne badanie RDW po 100 dniach). Badacze wykazali, że zarówno wyjściowy wysoki poziom RDW jak i jego wzrost w czasie związany był z częstszym występowaniem zgonu lub transplantacji serca. Pacjenci, u których zaobserwowano spadek poziomu RDW znamienne rzadziej osiągnęli punkt końcowy (zgon lub transplantacja serca). Kolejną pracą analizującą jaki wpływ na rokowanie w NS ma zmiana poziomu RDW jest badanie Makhoul i wsp. [136]. Badanie to zostało przeprowadzone na grupie pacjentów ze zdekompensowaną NS. Poziom RDW badano przy przyjęciu pacjenta do szpitala oraz przed wypisem. W badaniu oceniano częstość występowania zgonu z przyczyn ogólnych lub ponownej hospitalizacji z powodu NS. Makhoul zaobserwował, że wzrost poziomu RDW w trakcie hospitalizacji wiązał się ze znamienne częstszym występowaniem zgonu lub ponownej hospitalizacji. Dodatkowo stwierdził, że spadek poziomu RDW w trakcie hospitalizacji wiązał się ze spadkiem częstości zgonu lub hospitalizacji w czasie rocznego okresu obserwacji. Wyniki tych prac sugerują, że nie tylko wysoki poziom RDW, ale także jego zmiana w czasie ma znaczenie w określeniu rokowania u pacjentów w niewydolnością serca.

Kolejnym parametrem, który okazał się istotny w określeniu rokowania w analizowanej przeze mnie grupie pacjentów był peptyd natriuretyczny typu B (BNP). Peptydy natriuretyczne (BNP i NT-proBNP) są uznanymi w praktyce klinicznej parametrami wykorzystywanymi przy stawianiu diagnozy i określeniu rokowania u pacjentów z chorobami układu krążenia, zwłaszcza z niewydolnością serca [8,27,28,35]. Liczne prace dowodzą, że siła prognostyczna peptydów natriuretycznych jest porównywalna lub nawet większa od takich uznanych markerów jak LVEF czy szczytowe zużycie tlenu w teście spiroergometrycznym (peakVO<sub>2</sub>) [27]. Według wytycznych ESC z 2008 roku, oznaczanie peptydów natriuretycznych jest zalecane przy różnicowaniu NS z innymi stanami chorobowymi [8]. Wartość BNP <100 pg/mL (lub NT-proBNP <400 pg/ml) świadczy, że rozpoznanie NS jest mało prawdopodobne (2%), natomiast wartość BNP >400 pg/ml (lub NT-pro-BNP >2000 pg/ml) mówi, że rozpoznanie NS jest bardzo prawdopodobne (95%). W wytycznych z 2012 roku zmieniono wartości progowe peptydów natriuretycznych do wykluczenia NS oraz zróżnicowano te wartości w zależności od tego czy objawy zaostżenia

wystąpiły nagle czy narastały stopniowo [35]. U pacjentów, u których nagle doszło do zaostrzenia objawów NS, za optymalną wartość progową uznano stężenie BNP < 100 pg/ml lub NT-proBNP <300 pg/ml. Natomiast u pacjentów w stabilnym stanie NS, optymalną wartością progową wykluczającą jest BNP <35 pg/ml lub NT-proBNP <125 pg/ml.

W moim badaniu oceniłam związek stężenia BNP z częstością uzyskania punktu końcowego ZT. W podgrupie pacjentów, którzy w okresie obserwacji zmarli lub mieli transplantację serca, stężenie tego peptydu było istotnie wyższe w porównaniu z podgrupą, która przeżyła bez transplantacji serca ( $1345,8 \pm 920,5$  pg/ml vs  $810,5 \pm 885,8$  pg/ml;  $p=0,0010$ ). Istotność statystyczną tego parametru potwierdziłam także w analizie ROC. Przy pomocy tej analizy ustaliłam także, że stężenie BNP wynoszące 580,3 pg/ml jest wartością odcięcia, która najlepiej prognozuje w badanej grupie pacjentów wystąpienie zgonu z przyczyn ogólnych lub transplantacji serca. Stężenie BNP > 580,3 pg/ml prognozowało wystąpienie punktu końcowego z 79% czułością oraz 58% swoistością. Przy pomocy testu log-rank oraz wyznaczając krzywe Kaplana-Meiera przeprowadzono analizę przeżycia roku bez transplantacji serca w podgrupie pacjentów ze stężeniem BNP >580,3 pg/ml ( $n=65$ ) i w podgrupie ze stężeniem BNP  $\leq$  580,3 pg/ml ( $n=69$ ). Prawdopodobieństwo przeżycia 12 m-cy bez transplantacji serca w podgrupie ze stężeniem BNP >580,3 pg/ml wynosiło 81,5%, natomiast w podgrupie ze stężeniem BNP  $\leq$  580,3 pg/ml wynosiło 95,6% ( $p=0,0008$ ).

Mimo, że podwyższone stężenie peptydów natriuretycznych jest uznanym parametrem złego rokowania u pacjentów z NS, wytyczne ESC nie podają jaka jest ich wartość progowa, powyżej której ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych wyraźnie wzrasta. Dlatego też, wielu badaczy próbuje określić najlepszą wartość rokowniczą u pacjentów z NS. Logeart i wsp. [44] w swoim badaniu na podstawie analizy ROC oraz krzywych Kaplana-Meiera stwierdzili, że najlepszą wartością odcięcia BNP dla określenia zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon lub ponowna hospitalizacja) jest stężenie BNP >350 pg/ml. W grupie pacjentów z BNP >350 pg/ml ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych wynosiło 23,5% w okresie 1 miesiąca i 79,4% w okresie 6 miesięcy od wypisania ze szpitala. Dla porównania w grupie pacjentów z BNP <350 pg/ml ryzyko to wynosiło odpowiednio 0% i 12,7%. Kolejnym badaniem, jest praca Fonarow i wsp. [45], w którym badacze porównali częstość wystąpienie zgonu wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia NS w zależności od stężenia BNP przy przyjęciu. Dzieląc analizowaną grupę na 4 podgrupy (Q1 <430 pg/ml; Q2 430-839 pg/ml; Q3 840-1729 pg/ml; Q4 >1730 pg/ml) stwierdzili, że wraz ze wzrostem stężenia BNP istotnie rosła śmiertelność

(Q1=1,9%; Q2=2,8%; Q3=3,8%; Q4=6,0%). Schou i wsp.[46] w swoim badaniu dowiedli natomiast, że najlepszą wartością NT-proBNP dla oszacowania ryzyka zgonu w grupie pacjentów z NS jest stężenie NT-proBNP > 1381 pg/ml.

W przeprowadzonym przeze mnie jednowymiarowym modelu regresji Coxa, BNP było istotne statystycznie ( $p=0,0119$ ), jednak biorąc pod uwagę wyliczoną wartość ryzyka względnego z 95% przedziałami ufności (HR=1; 95% PU 1,0009 – 1,00078) należy stwierdzić, że w analizowanej grupie pacjentów BNP ma znaczenie obojętne w ocenie rokowania. Potwierdziło się to także, w przeprowadzonym przeze mnie wielowymiarowym modelu regresji Coxa, do którego poza BNP włączono także RDW, peakVO<sub>2</sub> i VE/VCO<sub>2</sub>slope (HR=1,0; 95%PU 1,0005-1,0007;  $p=0,0219$ ). Wyniki jednowymiarowego i wielowymiarowego modelu regresji Coxa mojego badania nie pokrywają się z wynikami innych prac, w których dokonano podobnej analizy [128,130,134]. Przyczyną odmiennych wyników może być inny rodzaj oznaczanego peptydu natriuretycznego. W mojej pracy był to peptyd natriuretyczny typu B, podczas gdy w większości prac oznaczano N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (NT-proBNP) [130]. Rozbieżność w wynikach może być także spowodowana różnicami demograficznymi i klinicznymi badanych grup. Moje badanie dotyczyło pacjentów z przewlekłą NS, podczas gdy cytowane przeze mnie wcześniej prace dotyczyły głównie pacjentów z ostrą NS [128,134].

W badaniu oceniałam także stopień związku między poziomem BNP, a wybranymi zmiennymi obliczając współczynnik korelacji Spearmana. Wzrost stężenia BNP związany był ze spadkiem wartości szczytowego pochłaniania tlenu (peakVO<sub>2</sub>) ( $r= - 0,394$ ;  $p<0,0001$ ) oraz wzrostem wskaźnika wzmożonej wentylacji wysiłkowej (VE/VCO<sub>2</sub>slope) ( $r= 0,530$ ;  $p<0,0001$ ). Podobną zależność w swoim badaniu wykazali Van Craenenbroeck i wsp. [138]. Na podstawie korelacji Pearsona oceniali związek między NT-proBNP a peakVO<sub>2</sub> i stwierdzili, że między tymi parametrami występuje istotna odwrotna zależność ( $r= - 0,389$ ;  $p<0,0001$ ). Istotną zależność między BNP, a peakVO<sub>2</sub> wykazali w swoim badaniu Nessler i wsp. [110] ( $r= - 0,30$ ;  $p=0,024$ ). Korelacje te potwierdzają, że peptydy natriuretyczne dobrze odzwierciedlają stopień zaawansowania NS i upośledzenia tolerancji wysiłku.

W ostatnich latach pojawiło się kilka prac, w których wykazano, że podwyższone stężenie kwasu moczowego jest wskaźnikiem złego rokowania u pacjentów z NS [33,34,48-53]. W przeprowadzonym przeze mnie badaniu nie potwierdziłam natomiast, aby ten parametr miał

istotne znaczenie w stratyfikacji ryzyka u pacjentów ze stabilną PNS. Zaobserwowałam jedynie tendencję do wyższego poziomu kwasu moczowego w grupie pacjentów, którzy w okresie obserwacji zmarli lub mieli transplantację serca w porównaniu do grupy pacjentów żyjących ( $8,2 \pm 2,2$  mg/dl vs  $7,4 \pm 2,4$  mg/dl;  $p=0,0778$ ). Jankowska i wsp. [33] dowiedli natomiast, że podwyższone stężenie kwasu moczowego jest istotnie statystycznie związane ze złym rokowaniem u pacjentów z niewydolnością serca. Rozbieżność między wynikami mojego badania, a cytowaną pracą może wynikać z różnic demograficznych i klinicznych między badanymi grupami. Pacjenci w grupie analizowanej przez Jankowską w stosunku do mojej populacji chorych byli znamienne starsi i mieli gorszą wydolność nerek, co może wpływać na podwyższenie stężenia kwasu moczowego. Na stężenie kwasu moczowego ma także wpływ zażywanie leków moczopędnych, które są szeroko stosowane w leczeniu niewydolności serca [48]. Może to dodatkowo wpływać na różnice między wynikami mojego badania a cytowanymi wcześniej pracami.

W swoim badaniu dowiodłam, że jest istotna zależność między stężeniem kwasu moczowego a poziomem RDW. Pacjenci z podwyższonym poziomem RDW mieli istotnie statystycznie wyższe stężenie kwasu moczowego ( $8,9 \pm 3,0$  mg/dl vs  $7,0 \pm 1,9$  mg/dl;  $p<0,0001$ ). Wyniku tego nie mogę porównać z innymi pracami, gdyż jak dotychczas analiza taka nie była opisywana.

W badaniu swoim potwierdziłam istotne znaczenie testu spiroergometrycznego w określeniu rokowania u pacjentów z niewydolnością serca. Oznaczane w teście spiroergometrycznym szczytowe zużycie tlenu ( $\text{peakVO}_2$ ) jest uznanym parametrem rokowniczym w tej jednostce chorobowej [24,35,105,106]. Wartość  $\text{peakVO}_2 < 14$  ml/kg/min (lub  $< 12$  ml/kg/min w przypadku pobierania przez pacjenta betaadrenolityków), jest wartością świadczącą o ciężkim upośledzeniu tolerancji wysiłku i wiąże się ze złym rokowaniem w grupie pacjentów z niewydolnością serca [110]. Jest to także wartość wykorzystywana do kwalifikacji pacjentów do transplantacji serca. W przeprowadzonym przeze mnie badaniu, pacjenci, którzy osiągnęli punkt końcowy (ZT), w porównaniu do grupy żyjących bez transplantacji serca, mieli istotnie statystycznie niższą wartość  $\text{peakVO}_2$  (odpowiednio  $13,6 \pm 4,9$  ml/kg/min vs  $17,8 \pm 4,9$  ml/kg/min;  $p=0,0020$ ). Znaczenie rokownicze tego parametru potwierdziłam także w jednowymiarowej analizie regresji Coxa. Stwierdziłam, że wzrost  $\text{peakVO}_2$  o 1 ml/kg/min powodował 1,19 - krotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia punktu końcowego (ZT). Przy pomocy analizy ROC wyliczyłam, że w badanej grupie wartość 13,6 ml/kg/min najlepiej prognozuje

wystąpienie punktu końcowego (ZT). Przy pomocy testu log-rank oraz krzywych Kaplana-Meiera przeprowadziłam analizę przeżycia bez transplantacji serca w podgrupie pacjentów z  $\text{peakVO}_2 \leq 13,6$  ml/kg/min i w podgrupie z  $\text{peakVO}_2 > 13,6$  ml/kg/min. Stwierdziłam, że prawdopodobieństwo przeżycia roku bez przeszczepu serca w podgrupie z  $\text{peakVO}_2 \leq 13,6$  ml/kg/min wynosiło 80%, podczas gdy w podgrupie z  $\text{peakVO}_2 > 13,6$  ml/kg/min wynosiło 92,85% i była to różnica istotna statystycznie ( $p=0,0008$ ).

W przeprowadzonej przeze mnie analizie wykazałam także istotne znaczenie rokownicze wskaźnika wzmożonej wentylacji wysiłkowej ( $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$ ). Istotność rokowniczą tego parametru potwierdziłam zarówno w jednowymiarowym jak i wielowymiarowym modelu regresji Coxa, a wartość rokownicza tego parametru okazała się większa od  $\text{peakVO}_2$ . W ostatnim okresie pojawiły się liczne prace opisujące bardzo duże znaczenie tego parametru w określeniu rokowania i ocenie stanu klinicznego u pacjentów z niewydolnością serca [25,26,99,100,106]. Wartość  $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$  jest parametrem ocenianym na podstawie danych z przebiegu całego wysiłku, a nie tak jak  $\text{peakVO}_2$ , które ocenia się na szczycie wysiłku [114]. Tym samym, wartość rokownicza  $\text{VE/VCO}_2$  jest nadal istotna, nawet w przypadku gdy pacjent nie wykona maksymalnego wysiłku [102,106,113]. W licznych badaniach podjęto próbę wyznaczenia wartości odcięcia dla  $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$ , która najlepiej określałaby rokowanie u pacjentów z niewydolnością serca. Najczęściej podawaną dla  $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$  jest wartość równa 34 lub 35 [101,115-120]. Są także prace, które dla dokładniejszego określenia rokowania podają kilka progów  $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$ . Przykładowo, Arena i wsp. [99] ocenili w swoim badaniu dwuletnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych dzieląc pacjentów na 4 podgrupy, w zależności od poziomu  $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$ . Stwierdzili, że pacjenci w najniższym kwartylu ( $\text{VE/VCO}_2\text{slope} \leq 29,9$ ) mieli ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych na poziomie  $<5\%$ , a ryzyko to znamienne rosło wraz ze wzrostem  $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$  (odpowiednio 15% dla  $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$  30,0-35,9; 30% dla 36,0-44,9 oraz 50% dla  $\text{VE/VCO}_2\text{slope} \geq 45$ ).

W moim badaniu po przeprowadzeniu analizy ROC wyliczyłam, że wartość  $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$  wynosząca 29,6 najlepiej prognozowała wystąpienie punktu końcowego (ZT). Przy pomocy testu log-rank oraz krzywych Kaplana-Meiera przeprowadziłam analizę przeżycia bez transplantacji serca w podgrupie pacjentów z  $\text{VE/VCO}_2\text{slope} \leq 29,6$  i w podgrupie z  $\text{VE/VCO}_2\text{slope} > 29,6$ . Stwierdziłam, że prawdopodobieństwo przeżycia roku bez przeszczepu serca w podgrupie z  $\text{VE/VCO}_2\text{slope} \leq 29,6$  wynosiło 100%, podczas gdy w podgrupie z  $\text{VE/VCO}_2\text{slope} > 29,6$  wynosiło 81,6% i była to różnica istotna statystycznie ( $p=0,0002$ ).

W pracy swojej porównałam także związek pomiędzy RDW a peakVO<sub>2</sub> i VE/VCO<sub>2</sub>slope. W grupie pacjentów w podwyższonym poziomie RDW > 14% stwierdziłam istotnie niższą wartość peakVO<sub>2</sub> w stosunku do grupy z RDW ≤ 14% (14 ± 5,3 ml/kg/min vs 18 ± 4,8 ml/kg/min; p=0074). Istotna zależność występowała także między poziomem RDW a wartością VE/VCO<sub>2</sub>slope, pacjenci z RDW >14 mieli znacząco wyższą wartość VE/VCO<sub>2</sub>slope (37 ± 10,4 vs 30,8 ± 7,5; p=0,0014). Zależności te potwierdziłam wyznaczając korelacje Spearmana, wzrost poziomu RDW wiązał się ze wzrostem wartości VE/VCO<sub>2</sub>slope oraz spadkiem wartości peakVO<sub>2</sub>.

W piśmiennictwie dostępna jest tylko jedna praca, w której dokonano porównania poziomu RDW z parametrami badania spiroergometrycznego u pacjentów z niewydolnością serca [138]. Van Craenenbroeck i wsp. analizowali wpływ regularnego wysiłku fizycznego na peakVO<sub>2</sub> oraz poziom RDW. Wyniki korelacji RDW z peakVO<sub>2</sub> i VE/VCO<sub>2</sub>slope były podobne do tych uzyskanych w moim badaniu. Dodatkowo badacze stwierdzili, że regularny 6 miesięczny wysiłek powodował istotny spadek poziomu RDW (-5%; p<0,0001), wzrost wartości peakVO<sub>2</sub> (+11%; p<0,0001), a także wiązał się ze spadkiem poziomu NT-proBNP (-27%; p=0,0004) i wzrostem frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) (+18%; p=0,0003). Wyniki mojej pracy oraz pracy Van Craenenbroeck i wsp. potwierdzają istotny związek wzrostu poziomu RDW z upośledzoną tolerancją wysiłku u pacjentów z niewydolnością serca.

W dostępnym piśmiennictwie nie znalazłam badań porównujących siłę rokowniczą RDW z parametrami testu spiroergometrycznego. W badaniu własnym stwierdziłam, że w grupie pacjentów, u których wykonano test spiroergometryczny, parametrem o najsilniejszym znaczeniu rokowniczym był VE/VCO<sub>2</sub>slope, a jego wartość rokownicza była większa od uznanego parametru VO<sub>2</sub>peak oraz od RDW. Porównanie znaczenia rokowniczego RDW z parametrami testu spiroergometrycznego jest ważne ze względów praktycznych. Test spiroergometryczny bowiem jest jeszcze nadal badaniem trudno dostępnym, drogim i czasochłonnym. Prowadzenie i interpretacja tego badania wymaga dużego doświadczenia. RDW natomiast jest badaniem prostym, tanim i szeroko dostępnym. W świetle moich badań wydaje się, że RDW ma podobną wartość jak peakVO<sub>2</sub>. Dalszych badań, na większej grupie chorych wymaga ocena, czy zmierzenie VE/VCO<sub>2</sub>slope u chorych z podwyższonym RDW może mieć dodatkową wartość rokowniczą.

W badaniu porównałam także znaczenie rokownicze podwyższonego poziomu RDW w odniesieniu do frakcji wyrzutowej lewej komory. Kryterium włączenia pacjentów do badania była LVEF <45%, jednak średnia LVEF w badanej grupie była znamienne niższa i wynosiła



25 ± 7%. Nie zaobserwowałam istotnej statystycznie różnicy w wartości LVEF między pacjentami z podwyższonym poziomem RDW w stosunku do pacjentów z poziomem prawidłowym (p=0,1472). Stwierdziłam natomiast, że pacjenci którzy w okresie obserwacji zmarli lub mieli transplantację serca, mieli znacząco niższą wartość LVEF (20,6 ± 7,7% vs 26,1 ± 7%; p=0,0013). Wyznaczone dla LVEF przy pomocy jednowymiarowego modelu regresji Coxa ryzyko względne osiągnięcia punktu końcowego (zgon z przyczyn ogólnych lub transplantacja serca) wynosiło 0,88 (p=0,0005). Wzrost LVEF o jedną jednostkę powodował 1,14 - krotny spadek ryzyka wystąpienia punktu końcowego (ZT). Znaczenie rokownicze tego parametru potwierdziłam także w analizie ROC. Przy pomocy tej analizy ustaliłam, że wartość LVEF wynosząca 20% jest wartością odcięcia, która najlepiej prognozuje w badanej grupie pacjentów wystąpienie zgonu z przyczyn ogólnych lub transplantacji serca. Wartość LVEF ≤ 20% prognozowała wystąpienie punktu końcowego z 71% czułością oraz 64% swoistością. Przy pomocy testu log-rank oraz krzywych Kaplana-Meiera przeprowadziłam analizę przeżycia roku bez transplantacji serca w podgrupie pacjentów z wartością LVEF ≤ 20% (n=61) i w podgrupie z wartością LVEF >20% (n=85). Wyliczyłam, że prawdopodobieństwo przeżycia 12 m-cy bez transplantacji serca wynosiło 95,29 % w grupie z LVEF >20%, natomiast w grupie z LVEF ≤ 20% wynosiło 81,96% (p=0,0012). Porównywalne wyniki do tych, które ja uzyskałam były opisywane przez innych badaczy [133].

Różnice w sile rokowniczej badanych przeze mnie parametrów w porównaniu z innymi pracami mogą wynikać z różnic klinicznych i demograficznych porównywanych prac. W grupie analizowanej przeze mnie, mimo że do badania włączani byli kolejni pacjenci w wieku powyżej 18 lat, podobnie jak w większości innych prac, pacjenci byli znacząco młodsi od tych przedstawianych w piśmiennictwie. Średni wiek w mojej grupie wynosił 55lat, podczas gdy w innych pracach wynosił od 65lat nawet do 84lat. Grupa, którą badałam miała też znacząco niższą średnią wartość LVEF (25 ± 7%), podczas gdy w cytowanych przeze mnie pracach wartość ta wynosiła średnio od 35% do 45%. Istotne znaczenie ma także fakt, że moja grupa pacjentów była w 74% zabezpieczona wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem (ICD) (w tym 19% z funkcją resynchronizującą (CRT-D)). W żadnej z cytowanych przeze mnie prac nie ma natomiast informacji, jaki odsetek pacjentów w badanych grupach był zabezpieczony ICD czy CRT-D.

W swojej pracy poza określeniem siły rokowniczej poziomu RDW w niewydolności serca,

podjęłam także próbę oceny mechanizmów patofizjologicznych leżących u podstaw zależności podwyższonego poziomu RDW ze złym rokowaniem w tej grupie chorych. W dostępnym piśmiennictwie dyskutowane są różne możliwe patomechanizmy tej zależności, takie jak współwystępowanie niedokrwistości, niedoborów pokarmowych, upośledzonej czynności nerek i wątroby, a także przewlekłego stresu zapalnego [133,135].

Niedokrwistość jest częsta u chorych z NS, wg różnych opracowań, może występować nawet u ponad 50% pacjentów z NS, a częstość jej występowania wzrasta wraz ze wzrostem klasy niewydolności NYHA, wiekiem pacjenta, a także w przypadku współistnienia niewydolności nerek [68-70]. W mojej grupie pacjentów niedokrwistość wg definicji WHO (mężczyźni HGB < 13 mg/dl, kobiety < 12 mg/dl) występowała u 16% pacjentów, co jest wartością niższą od tych opisywanych w piśmiennictwie. Różnica ta może być spowodowana znamienne niższym średnim wiekiem pacjentów w mojej grupie.

W badaniu własnym zaobserwowałam także istotny związek między poziomem RDW a stężeniem HGB. Pacjenci z podwyższonym poziomem RDW mieli znamienne niższe jej stężenie ( $8,5 \pm 1,1$  mmol/l vs  $8,9 \pm 0,8$  mmol/l;  $p=0,0216$ ), a także mniejszą średnią objętość krwinek czerwonych (MCV) ( $85,7 \pm 5,7$  fl vs  $92,2 \pm 5,8$  fl;  $p<0,0001$ ). Wyniki mojej pracy są zbieżne z wynikami innych badaczy [128,130]. W pracy swojej zaobserwowałam także, że wzrost poziomu RDW wiązał się ze spadkiem stężenia żelaza, spadkiem stężenia ferrytyny oraz ze wzrostem poziomu TIBC. Taka konfiguracja parametrów hematologicznych i parametrów gospodarki żelazowej (wzrost RDW, spadek HGB, spadek MCV, spadek żelaza, spadek ferrytyny i wzrost TIBC) odpowiada niedokrwistości z niedoboru żelaza. Są jednak prace, które wiążą wzrost poziomu RDW w NS z konfiguracją tych parametrów typową dla niedokrwistości chorób przewlekłych (ACD) (wzrost RDW, spadek HGB, spadek MCV, spadek żelaza, wzrost ferrytyny i spadek TIBC) [133]. W ostatnim okresie zwrócono uwagę na kluczową rolę podwyższonego stężenia hepcydyny w rozwoju ACD [88,89]. Z tego też względu, podjęto badania w celu określenia związku pomiędzy niedokrwistością a poziomem hepcydyny u chorych z NS [90-92]. Divakaran i wsp. [90] w swoim badaniu porównali stężenie hepcydyny w grupie pacjentów z NS i niedokrwistością w stosunku do grupy pacjentów z NS bez niedokrwistości oraz grupy kontrolnej. Stwierdzili, że grupa chorych z NS zarówno z jak i bez niedokrwistości miała niższe stężenie hepcydyny w porównaniu z grupą kontrolną. Niższe stężenie hepcydyny wśród chorych z NS zaobserwowali także w swoim badaniu Przybyłowski i wsp. [92]. Wyniki tych prac przeczą tezie, że niedokrwistość w NS jest równoważna niedokrwistości chorób przewlekłych.

W piśmiennictwie dostępne są także pojedyncze prace, w których analizowano związek poziomu RDW ze stężeniem erytropoetyny [135]. W badaniach tych wykazano że stężenie erytropoetyny jest istotnie wyższe w grupach pacjentów z podwyższonym poziomem RDW.

Udowodnionym jest, że współistnienie niedokrwistości w NS wiąże się z gorszym rokowaniem i wzrostem śmiertelności [31,32,57-59]. Podobne wyniki uzyskałam w swoim badaniu, pacjenci którzy zmarli w okresie obserwacji lub mieli transplantacje serca, mieli znamienne niższe stężenie hemoglobiny ( $8,3 \pm 1$  mmol/l vs  $9,0 \pm 0,9$  mmol/l;  $p=0,0032$ ).

Etiologia niedokrwistości w NS jest wieloczynnikowa i nie do końca poznana [71-74]. Różne mechanizmy są także proponowane, celem wyjaśnienia związku między niedokrwistością, a złym rokowaniem w niewydolności serca, takie jak przewlekły stres zapalny, niedobory pokarmowe, nieadekwatna produkcja erytropoetyny, czy współistnienie chorób towarzyszących [75,76]. Każdy z tych mechanizmów może także powodować wzrost poziomu RDW. Należy więc rozważyć, czy związek podwyższonego poziomu RDW ze złym rokowaniem w NS nie jest właśnie odzwierciedleniem występowania jednego lub współistnienia tych wszystkich wymienionych patologicznych mechanizmów.

Kolejnym z mechanizmów patofizjologicznych, który może odpowiadać za związek podwyższonego poziomu RDW ze złym rokowaniem w NS są zaburzenia stanu odżywienia. W pracy swojej badałam związek między parametrami określającymi stopień odżywienia (białko całkowite, albuminy, cholesterol całkowity) a poziomem RDW oraz częstością występowania zgonu lub transplantacji serca. Zaobserwowałam istotną zależność między tymi parametrami, a wzrostem poziomu RDW. Grupa pacjentów z podwyższonym poziomem RDW miała istotnie niższe stężenie albumin ( $53 \pm 4,5\%$  vs  $56,7 \pm 3,8\%$ ;  $p<0,0001$ ), a także cholesterolu całkowitego ( $4,2 \pm 1,3$  mmol/l vs  $4,5 \pm 0,9$  mmol/l;  $p=0,0100$ ). Podobne wyniki uzyskał w swojej pracy Főrhecz i wsp. [135]. Po porównaniu grupy pacjentów, którzy w okresie obserwacji osiągnęli punkt końcowy (ZT) w stosunku do pozostałych pacjentów, stwierdziłam, że mieli oni istotnie statystycznie niższy poziom cholesterolu całkowitego ( $3,8 \pm 0,8$  mmol/l vs  $4,5 \pm 1,1$  mmol/l;  $p=0,0037$ ). Związek niskiego stężenia cholesterolu całkowitego z niekorzystnym rokowaniem w niewydolności serca opisywał także w swojej pracy Horwich i wsp. [155]. Omawiając zaburzenia stanu odżywienia należy także pamiętać o niedoborach pokarmowych zwłaszcza w zakresie witaminy B12 i kwasu foliowego. Wiadomym jest, że ich niedobór może także wpływać na poziom RDW. Niestety w badaniu przeprowadzonym przeze mnie, nie były badane te parametry.

Podwyższony poziom RDW może być także spowodowany upośledzoną funkcją nerek czy wątroby [121,123,135]. W mojej grupie badanej przewlekła niewydolność nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73<sup>2</sup>) współwystępowała u 25% pacjentów, przy czym średnie eGFR wynosiło 79,2 ± 31,2 ml/min/1,73<sup>2</sup>. Nie stwierdziłam natomiast istotnej statystycznie różnicy w stężeniu kreatyniny, czy w wartości eGFR pomiędzy grupą pacjentów z podwyższonym poziomem RDW w porównaniu do grupy z prawidłowym RDW. Odmienne wyniki uzyskali w swoim badaniu Förhcz i wsp. [135], w grupie pacjentów z podwyższonym poziomem RDW zaobserwował istotnie statystycznie niższy poziom eGFR. Jednakowoż jego grupa badana różniła się od mojej średnim stężeniem kreatyniny, które było istotnie niższe oraz większy procent pacjentów w jego grupie miał przewlekłą niewydolność nerek. Średnie stężenie enzymów wątrobowych w mojej grupie badanej nie odbiegało od normy i nie było zależne od poziomu RDW. Średnie stężenie bilirubiny było znamienne wyższe w grupie z podwyższonym poziomem RDW (25 ± 16,6 umol/l vs 15,2 ± 9,4 umol/l; p<0,0001) oraz w grupie która osiągnęła punkt końcowy (27,7 ± 18 umol/l vs 16,6 ± 10,4 umol/l; p=0,0018). Podobne wyniki były opisywane w innych pracach [135]. Hammarsten i wsp. [132] w swojej pracy zasugerowali, że podwyższona wartość bilirubiny u pacjentów z NS może nie tylko wynikać z zastoju w krążeniu wrotnym i upośledzonej czynności wątroby, ale także być odzwierciedleniem współistniejącego procesu hemolitycznego, a tym samym wpływać na wzrost poziomu RDW. Aby móc odpowiedzieć na pytanie, czy wzrost bilirubiny u pacjentów z NS związany jest ze zwiększonym rozpadem krwinek czerwonych, konieczna jest analiza z uwzględnieniem poziomu retikulocytów i stężeń bilirubiny z rozdziałem na związaną i wolną. Jak dotychczas analiza taka nie była przeprowadzona. W badaniu własnym analizowałam poziom retikulocytów i nie stwierdziłam korelacji między ich poziomem, a wartością RDW oraz nie było istotnej różnicy w ich poziomie w zależności od wystąpienia lub nie punktu końcowego.

Wielu autorów wiąże podwyższony poziom RDW z przewlekłym procesem zapalnym [126,133,135]. Förhcz i wsp. [135] w swojej pracy opisali korelację między wzrostem poziomu RDW, a wzrostem stężenia cytokin prozapalnych (IL-6) i CRP. W moim badaniu także zaobserwowałam znamienne wyższe stężenie CRP w grupie chorych z podwyższonym poziomem RDW ( 11,2 ± 13,6 mg/l vs 6,2 ± 13,6 mg/l; p<0,0001). Stężenie CRP było także wyższe w grupie, która osiągnęła punkt końcowy. Wiadomym jest, że cytokiny prozapalne (IL-6) hamują dojrzewanie erytrocytów i powodują wzrost anizocytozy, a tym samym mogą przyczyniać się do wzrostu poziomu RDW [81].

Wyniki mojej pracy są zbieżne z wynikami badań dostępnymi w piśmiennictwie, a tym samym potwierdzają przydatność oznaczania poziomu RDW w określaniu rokowania u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Doniesienia te są bardzo znaczące zwłaszcza gdy weźmiemy pod uwagę fakt, że RDW jest parametrem szeroko dostępnym dla lekarzy klinicystów jako składowa wyniku morfologii krwi. Oznaczenie poziomu RDW nie jest więc związane z dodatkowymi kosztami, w przeciwieństwie do innych nowych czynników rokowniczych w niewydolności serca, których oznaczenie jest stosunkowo drogie, a także nie zawsze dostępne.

Nadal niejasne są mechanizmy patofizjologiczne leżące u podstaw zależności podwyższonego poziomu RDW ze złym rokowaniem u pacjentów z niewydolnością serca. Na podstawie przeprowadzonych dotychczas badań nie można precyzyjnie odpowiedzieć na pytanie, czy RDW bierze udział w patofizjologii rozwoju NS, czy jest tylko odzwierciedleniem ciężkości choroby. Wydaje się, że wzrost poziomu RDW jest odzwierciedleniem nakładania się wielu mechanizmów takich jak zaburzenia gospodarki żelazowej, przewlekły proces zapalny, niedobory pokarmowe oraz występowanie chorób współistniejących. Poziom RDW może więc być szeroko dostępnym wskaźnikiem integrującym te liczne mechanizmy w jeden prognostyczny parametr, wykorzystywany do oceny rokowania chorych z niewydolnością serca. Zanim jednak ten nowy marker zostanie włączony do szerokiej praktyki klinicznej niezbędne jest potwierdzenie jego przydatności oraz określenie wartości wskazującej na złe rokowanie w wielośrodkowych badaniach oceniających szeroką populację chorych. Konieczne są także dalsze badania umożliwiające zrozumienie procesów patofizjologicznych leżących u podstaw tej zależności.

## 6. WNIOSKI

1. Wskaźnik rozkładu objętości krwinek czerwonych (RDW) jest istotnym parametrem rokowniczym w przewidywaniu ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn ogólnych lub transplantacji serca u stabilnych klinicznie chorych z przewlekłą niewydolnością serca.

2. RDW ma silniejszą niż BNP wartość rokowniczą w stratyfikacji ryzyka u pacjentów z niewydolnością serca.

3. RDW ma porównywalną do  $\text{peakVO}_2$ , natomiast słabszą niż  $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$ , wartość prognostyczną wystąpienia zgonu z przyczyn ogólnych lub transplantacji serca.

4. Potwierdzono, że podwyższona wartość RDW u stabilnych klinicznie chorych z przewlekłą niewydolnością serca związana jest z niedokrwistością z niedoboru żelaza, podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego, z upośledzoną czynnością nerek oraz obniżoną wydolnością wysiłkową.

## 7. STRESZCZENIE

**Wstęp.** Choroby układu krążenia stanowią obecnie dominującą przyczynę zgonów w Polsce i na świecie. Rokowanie w tych chorobach zależy od etiologii choroby, objawów, wieku pacjenta oraz chorób współistniejących. Dla oceny zaawansowania choroby, zaplanowania leczenia oraz określenia rokowania wykorzystywane są w praktyce klinicznej liczne parametry czynności serca, wydolności fizycznej, elektrokardiograficzne, echokardiograficzne i laboratoryjne. Określenie wielu z nich wymaga wykonania czasochłonnych i/lub drogich badań. Nie ustają próby określenia prostego i łatwego w użyciu wskaźnika rokowniczego.

W ostatnim okresie pojawiły się pojedyncze publikacje, w których wykazano, że podwyższona wartość wskaźnika rozkładu objętości krwinek czerwonych (RDW) może być przydatna w ocenie rokowania u pacjentów z niewydolnością serca. Są to obiecujące obserwacje, zwłaszcza, że RDW jest parametrem podawanym w każdym wyniku badania morfologii krwi. Jest to więc badanie proste, ogólnie dostępne i tanie. Zanim jednak ten nowy marker zostanie włączony do praktyki klinicznej, niezbędne jest potwierdzenie jego przydatności w kolejnych badaniach oceniających szeroką populację chorych.

**Celem pracy** była ocena przydatności oznaczenia RDW w określeniu rokowania u chorych z przewlekłą niewydolnością serca, w porównaniu z BNP i kwasem moczowym, a w podgrupie chorych, u których wykonano test spiroergometryczny – w porównaniu z peakVO<sub>2</sub> i VE/VCO<sub>2</sub>slope. Dodatkowym celem była ocena powiązań między wybranymi parametrami gospodarki żelazowej i wskaźnikami zapalnymi, a wartością RDW.

**Materiał i metodyka.** Do badania włączono 146 pacjentów (122 mężczyzn) w wieku 21- 83 lat (śr. 55 ± 12lat) z przewlekłą niewydolnością serca w przebiegu dysfunkcji skurczowej lewej komory (LVEF <45%, klasa NYHA ≥ II), hospitalizowanych w I Klinice Kardiologii w Poznaniu celem kwalifikacji do przeszczepu serca lub wszczepienia ICD/CRT-D. U pacjentów oceniono stężenia BNP, parametry morfologii krwi, w tym RDW, gospodarki żelazowej (żelazo, ferrytyna, TIBC), wydolności nerek i wątroby (kreatynina, eGFR, mocznik, ALT, AST, bilirubina), parametry stopnia odżywienia (białko całkowite, albuminy, cholesterol całkowity) oraz białko C-reaktywne. Dodatkowo u 116 pacjentów wykonano badanie spiroergometryczne (CPET).

W badaniu oceniano częstość wystąpienia w analizowanej grupie punktu końcowego (zgon z przyczyn ogólnych lub transplantacja serca). Średni czas obserwacji wynosił 14 ± 4 mies.

**Wyniki.** Średni poziom RDW w badanej grupie wynosił 13,4%, natomiast RDW > 14%

stwierdzono u 29% pacjentów. Grupa pacjentów z podwyższonym poziomem RDW w stosunku do grupy z jego prawidłową wartością, różniła się istotnie statystycznie w zakresie następujących parametrów laboratoryjnych: BNP ( $1422,2 \text{ pg/ml} \pm 1031,1$  vs  $671 \text{ pg/ml} \pm 747,1$ ;  $p < 0,0001$ ), HGB ( $8,5 \text{ mmol/l} \pm 1,1$  vs  $8,9 \text{ mmol/l} \pm 0,8$ ;  $p = 0,0216$ ), żelaza ( $64,7 \pm 32,5 \text{ ug/dl}$  vs  $90,7 \pm 43,1 \text{ ug/dl}$ ;  $p = 0,0001$ ), ferrytyny ( $132,9 \pm 129,8 \text{ ug/L}$  vs  $212,7 \pm 208,6 \text{ ug/L}$ ;  $p = 0,0184$ ), TIBC ( $401,2 \pm 89,9 \text{ ug/dL}$  vs  $333,9 \pm 59,8 \text{ ug/dL}$ ;  $p < 0,0001$ ), CRP ( $11,2 \pm 13,6 \text{ mg/l}$  vs  $6,2 \pm 13,6 \text{ mg/ml}$ ;  $p < 0,0001$ ). Porównanie parametrów CPET wykazało, że w grupie pacjentów z RDW  $> 14\%$  znamienne niższe było  $\text{peakVO}_2$  ( $14 \pm 5,3 \text{ ml/kg/min}$  vs  $18 \pm 4,8 \text{ ml/kg/min}$ ;  $p = 0,0074$ ) i istotnie wyższe  $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$  ( $37 \pm 10,4$  vs  $30,8 \pm 7,5$ ;  $p = 0,0014$ ).

W okresie obserwacji, który wynosił średnio 14 mies. ( $\pm 4$  mies.) punkt końcowy ZT (zgon z przyczyn ogólnych lub transplantacja serca) wystąpił u 24 pacjentów (16%). Porównanie wybranych parametrów pomiędzy grupą żyjących vs grupa zgon/transplantacja serca, wykazało istotną różnicę w wartości RDW ( $13\% \pm 1,8$  vs  $15\% \pm 2,8$ ;  $p = 0,0006$ ), BNP ( $810,5 \pm 885,8 \text{ pg/ml}$ ; vs  $1345,8 \pm 920,5 \text{ pg/ml}$ ;  $p < 0,001$ ),  $\text{peakVO}_2$  ( $17,8 \pm 4,9 \text{ ml/kg/min}$  vs  $13,6 \pm 4,9 \text{ ml/kg/min}$ ;  $p = 0,0020$ )  $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$  ( $31,5 \pm 8,1$  vs  $39,9 \pm 10,4$ ;  $p = 0,0011$ ). Nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy między tymi grupami w stężeniu kwasu moczowego ( $p = 0,0778$ ). Wśród pozostałych parametrów laboratoryjnych istotną różnicę wykazano także w zakresie HGB ( $9,0 \pm 0,9 \text{ mmol/l}$  w grupie żyjących vs  $8,3 \pm 1,0 \text{ mmol/l}$  w grupie ZT;  $p = 0,0032$ ), żelaza ( $85,8 \pm 41,1 \text{ ug/dL}$  w grupie żyjących vs  $67,1 \pm 43,5 \text{ ug/dL}$  w grupie ZT;  $p = 0,0070$ ), bilirubiny ( $16,6 \pm 10,4 \text{ umol/L}$  w grupie żyjących vs  $27,7 \pm 18,0 \text{ umol/L}$  w grupie ZT;  $p = 0,0018$ ) oraz CRP ( $7,3 \pm 14,1 \text{ mg/l}$  w grupie żyjących vs  $9,8 \pm 11,9 \text{ mg/l}$  w grupie ZT;  $p = 0,0254$ ). Grupy te nie różniły się natomiast w zakresie parametrów wydolności nerek czy wątroby.

Przy pomocy jednowymiarowego modelu regresji Coxa wyznaczono ryzyko względne (HR) wystąpienia punktu końcowego (ZT). Wśród parametrów demograficznych i klinicznych tylko klasa niewydolności NYHA i frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) miały istotne znaczenie rokownicze. Wzrost LVEF o 1% zmniejszał 1,14 - krotnie ryzyko wystąpienia punktu końcowego (ZT). Pacjenci zakwalifikowani jako NYHA III i IV mieli ponad trzykrotnie większe ryzyko osiągnięcia punktu końcowego w porównaniu do grupy zakwalifikowanych jako NYHA II. Jednowymiarowa analiza regresji Coxa wykazała, że parametrami o istotnym znaczeniu w prognozowaniu zgonu z przyczyn ogólnych lub transplantacji serca są: RDW (HR=1,32 95%; PU 1,16 - 1,51;  $p < 0,0001$ ), HGB (HR=0,49; 95% PU 0,31 - 0,75;  $p = 0,0012$ ),  $\text{peakVO}_2$  (HR=0,84; 0,76 - 0,94;  $p = 0,0025$ ),  $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$  (HR=1,08; 95% PU 1,03 - 1,12;  $p = 0,006$ ). Biorąc pod



uwagę wyliczoną dla BNP wartość ryzyka względnego z 95% przedziałami ufności (HR=1; 95% PU 1,0009 – 1,00078) należy stwierdzić, że w analizowanej grupie pacjentów BNP miało znaczenie obojętne w prognozowaniu wystąpienia zgonu lub transplantacji serca. Analiza wielowymiarowa pozwoliła potwierdzić istotne znaczenie predykcyjne RDW, lepsze niż BNP (HR=1,24; 95%PU 1,11-1,39;  $\text{Chi}^2=14,26$ ;  $p=0,0002$ ) natomiast w grupie z CPET wykazała najsilniejsze znaczenie VE/VCO<sub>2</sub>slope (HR=1,06; 95%PU 1,03-1,10;  $\text{Chi}^2=11,62$ ;  $p=0,0007$ ).

Na podstawie analizy ROC wyznaczono dla wybranych parametrów optymalne wartości odcięcia, które w badanej grupie najlepiej prognozowały wystąpienie zgonu z przyczyn ogólnych lub transplantacji serca. Wartości te wynosiły odpowiednio: RDW 14,2% (AUC=0,722), BNP 580,3pg/ml (AUC=0,713), LVEF 20% (AUC=0,704), peakVO<sub>2</sub> 13,6ml/kg/min (AUC=0,730), VE/VCO<sub>2</sub>slope 29,6 (AUC=0,758).

Przy pomocy testu log-rank oraz krzywych Kaplana-Meiera potwierdzono istotny wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu z przyczyn ogólnych lub transplantacji serca wraz ze wzrostem wartości RDW, BNP i VE/VCO<sub>2</sub>slope oraz spadkiem wartości peakVO<sub>2</sub> i LVEF.

**Wnioski.** Na podstawie przeprowadzonego badania postawiłam następujące wnioski:

1. Wskaźnik rozkładu objętości krwinek czerwonych (RDW) jest istotnym parametrem rokowniczym w przewidywaniu ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn ogólnych lub transplantacji serca u stabilnych klinicznie chorych z przewlekłą niewydolnością serca.

2. RDW ma silniejszą niż BNP wartość rokowniczą w stratyfikacji ryzyka u pacjentów z niewydolnością serca .

3. RDW ma porównywalną do peakVO<sub>2</sub>, natomiast słabszą niż VE/VCO<sub>2</sub>slope wartość prognostyczną wystąpienia zgonu z przyczyn ogólnych lub transplantacji serca.

4. Potwierdzono, że podwyższona wartość RDW u stabilnych klinicznie chorych z przewlekłą niewydolnością serca związana jest z niedokrwistością z niedoboru żelaza, podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego, z upośledzoną czynnością nerek oraz obniżoną wydolnością wysiłkową.

## ABSTRACT

**Background.** Cardiovascular diseases contribute to the majority of deaths in Poland and worldwide. Prognosis in such diseases depends on etiology, symptoms, patient's age and coexisting morbidity. In order to assess the disease, plan the treatment and determine prognosis, in clinical practice one uses various heart function parameters, physical capacity, electrocardiographic, echocardiographic and laboratory examinations. Determining many of them requires time-consuming and/or expensive procedures. Attempts to determine a simple and easy to use prognostic indicator has been sought ever since.

Recently, some isolated publications have appeared, in which there has been proved that the higher red blood cell distribution width (RWD) may be useful to determine the prognosis in patients suffering from heart failure. These are promising observations, especially that RWD is a parameter provided in every blood count tests results. As such, it is a simple test, widely available and inexpensive. Yet, before this new marker is introduced to clinical practice, it is crucial to confirm its usefulness in next tests including wide population of patients.

**The aim of the study** was to assess the usefulness of RWD to determine the prognosis in patients with heart failure, in comparison to the BNP and uric acid, and in the subgroup of the patients who were administered cardiopulmonary exercise test – in comparison to peak  $VO_2$  and  $VE/VCO_2$  slope. The additional aim was to assess the influence of the selected iron turnover and inflammatory parameters on RWD indication.

**Material and methods.** The study group consisted of 146 patients (122 males), 21-83 years (mean  $55 \pm 12$  years) with heart failure (LVEF  $<45\%$ , NYHA  $\geq$  II class), who were hospitalized in 1<sup>st</sup> Clinic of Cardiology in Poznan undergoing the process of qualification for heart transplant or ICD/CRT-D implant. The patients were assessed in relation to the concentration of natriuretic peptide type B, blood count parameters (including RWD), iron turnover (iron, ferritin, TIBC), kidney and liver capacity (ceratinine, eGFR, urea, ALT, AST, bilirubin), parameters determining nutrition status (total protein, albumin, total cholesterol), C Reactive Protein and uric acid. In addition, in 116 patients cardiopulmonary exercise tests ( CPET) have been administered.

In the research, the end point has been taken into consideration ( all-cause mortality or heart transplant) (acMT) in relation to their frequency of occurrence. The average follow up was 14 months ( $\pm 4$  months).

**Results.** An average RDW level in the tested group amounted to 13,4%, while RDW level

>14% was found in 29% of the patients. The group of patients with higher RDW level in comparison to the group with the correct RDW level, was statistically significantly different in relation to the following laboratory parameters: BNP ( $1422,2 \text{ pg/ml} \pm 1031,1$  vs  $671 \text{ pg/ml} \pm 747,1$ ;  $p < 0,0001$ ), Hgb concentration ( $8,5 \text{ mmol/l} \pm 1,1$  vs  $8,9 \text{ mmol/l} \pm 0,8$ ;  $p = 0,0216$ ), iron ( $64,7 \pm 32,5 \text{ ug/dl}$  vs  $90,7 \pm 43,1 \text{ ug/dl}$ ;  $p = 0,0001$ ), ferritin ( $132,9 \pm 129,8 \text{ ug/L}$  vs  $212,7 \pm 208,6 \text{ ug/L}$ ;  $p = 0,0184$ ), TIBC ( $401,2 \pm 89,9 \text{ ug/dL}$  vs  $333,9 \pm 59,8 \text{ ug/dL}$ ;  $p < 0,0001$ ), CRP ( $11,2 \pm 13,6 \text{ mg/l}$  vs  $6,2 \pm 13,6 \text{ mg/ml}$ ;  $p < 0,0001$ ). Comparing CPET parameters it has been proven that in the group of patients with  $\text{RDW} > 14\%$   $\text{peakVO}_2$  was significantly lower ( $14 \pm 5,3 \text{ ml/kg/min}$  vs  $18 \pm 4,8 \text{ ml/kg/min}$ ;  $p = 0,0074$ ) and significantly higher  $\text{VE/VCO}_2$  slope ( $37 \pm 10,4$  vs  $30,8 \pm 7,5$ ;  $p = 0,0014$ ).

During the observation period which lasted for 14 months ( $\pm 4$  m-ce) the end point (all-cause mortality or heart transplant) occurred in 24 patients (16%). Comparison of the selected parameters between “the alive” group against the “death/heart transplant” group, has shown a significant discrepancy in RDW concentration ( $13\% \pm 1,8$  vs  $15\% \pm 2,8$ ;  $p = 0,0006$ ), BNP ( $810,5 \pm 885,8 \text{ pg/ml}$ ; vs  $1345,8 \pm 920,5 \text{ pg/ml}$ ;  $p < 0,001$ ),  $\text{peakVO}_2$  ( $17,8 \pm 4,9 \text{ ml/kg/min}$  vs  $13,6 \pm 4,9 \text{ ml/kg/min}$ ;  $p = 0,0020$ )  $\text{VE/VCO}_2$  slope ( $31,5 \pm 8,1$  vs  $39,9 \pm 10,4$ ;  $p = 0,0011$ ). Whereas when uric acid concentration is taken into consideration, there has been no significant difference demonstrated ( $p = 0,0778$ ). Among the others laboratory parameters, a significant difference has been proven in relation to HGB ( $9,0 \pm 0,9 \text{ mmol/l}$  in “alive group” vs  $8,3 \pm 1,0 \text{ mmol/l}$  in (acMT) group;  $p = 0,0032$ ), iron ( $85,8 \pm 41,1 \text{ ug/dL}$  in “alive group” vs  $67,1 \pm 43,5 \text{ ug/dL}$  (acMT) group;  $p = 0,0070$ ), bilirubin ( $16,6 \pm 10,4 \text{ umol/L}$  in “alive group” vs  $27,7 \pm 18,0 \text{ umol/L}$  in (acMT) group;  $p = 0,0018$ ) and CRP ( $7,3 \pm 14,1 \text{ mg/l}$  in “alive group” vs  $9,8 \pm 11,9 \text{ mg/l}$  in (acMT) group;  $p = 0,0254$ ). However, the groups differed in kidneys and liver capacity parameters.

Univariate Cox Regression Model has been used to determine relative risk (HR) of occurrence of the end point (acMT). Among demographic and clinical parameters, only the heart failure class NYHA and left ventricular ejection fraction (LVEF) were significantly meaningful for prognosis. An increase of LVEF by 1% decreased the risk of occurrence of the end point as many as 1,14 times. The probability of occurrence of the end point for those patients who were qualified as NYHA III and IV was three times higher than for those qualified as NYHA II.

Univariate Cox Regression Model demonstrated that the crucial parameters in prognosis of all-cause mortality or heart transplant are: RDW (HR=1,32; 95%CI 1,16 - 1,51;  $p < 0,0001$ ), HGB (HR=0,49; 95%CI 0,31 - 0,75;  $p = 0,0012$ ),  $\text{peakVO}_2$  (HR=0,84; 95%CI 0,76 - 0,94;  $p = 0,0025$ ),

VE/VCO<sub>2</sub>slope (HR=1,08; 95%CI 1,03 - 1,12; p=0,006). Taking into consideration calculated BNP relative risk value with 95% Confidence Interval (HR=1; 95%CI 1,0009 – 1,00078) it shall be stated that, in the analysed group of patients, BNP was neutral in the prognosis of death or heart transplant occurrence. Multivariate analysis allowed to prove apparent predicative significance of RDW, better than for BNP (HR=1,24; 95%CI 1,11-1,39; Chi<sup>2</sup>=14,26; p=0,0002) and in the group with CPET VE/VCO<sub>2</sub>slope, better than for peak VO<sub>2</sub> and BNP (HR=1,06; 95%CI 1,03-1,10; Chi<sup>2</sup>=11,62; p=0,0007).

Based on ROC analysis optimal cut-off values have been defined for the selected parameters, which in the examined group the best forecasted the occurrence of all-cause mortality or heart transplant. The values were respectively: RDW 14,2% (AUC=0,722), BNP 580,3pg/ml (AUC=0,713), LVEF 20% (AUC=0,704), peakVO<sub>2</sub> 13,6ml/kg/min (AUC=0,730), VE/VCO<sub>2</sub>slope 29,6 (AUC=0,758).

By defining Kaplan-Meier Estimate and with the use of log-rank test, it has been confirmed that the probability of occurrence of all-cause mortality or heart transplant rises significantly along with the rise of RDW, BNP i VE/VCO<sub>2</sub>slope values and decrease of peakVO<sub>2</sub> i LVEF values.

**Conclusions.** Based on the research conducted, I have proposed the following conclusions:

1. Red Blood Cell Distribution Width (RWD) is a significant prognosis indicator in forecasting the risk of the occurrence of all-cause mortality or heart transplant among clinically stable patients with heart failure.
2. RDW has stronger than BNP prognostic value in risk stratification in patients with heart failure.
3. RDW has similar to peakVO<sub>2</sub> but weaker than VE/VCO<sub>2</sub>slope prognostic value in predicting all-cause mortality or heart transplant.
4. The study confirmed that the above normal RDW level in clinically stable patients with congestive heart failure is associated with iron deficiency anaemia, elevated concentration of C-reactive protein, renal impairment and poor exercise capacity.

## 8. PIŚMIENNICTWO

1. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, Ford E, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott M, Meigs J, Mozaffarian D, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong N, Wylie-Rosett J, Hong Y. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: 480-486.
2. Podolec P, Jankowska EA, Ponikowski P, Banasiak W. Przewlekła niewydolność serca. *Medycyna Praktyczna* 2009.
3. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83: 596-602.
4. Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J* 1997; 133: 703-712.
5. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JC, Stricker BH. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 1614-1619.
6. Braunwald E. Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997; 337: 1360-1369.
7. Kosiborod M, Krumholz HM. Chapter 2. The epidemic of heart failure. *Heart Failure. The McGraw-Hill Companies* 2007.
8. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson Pa, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC(HFA) and endorsed by European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J*

- Heart Fail 2008; 10: 933-089.
9. O'Connor CM, Gattis WA, Shaw L, Cuffe MS, Califf RM. Clinical characteristics and long-term outcomes of patients with heart failure and preserved systolic function. *Am J Cardiol* 2000; 86: 863-867.
  10. Eichhorn EJ. Prognosis determination in heart failure. *Am J Med* 2001; 110: 14S-36S.
  11. Stewarts S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 315-322.
  12. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993 Jul; 88(1): 107-115.
  13. Potock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusef S, McMurray JJ, Swedberg KB, Ostergren J, Michelson EL, Pieper KS, Granger CB. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 65-75.
  14. Jones RC, Francis GS, Lauer MS. Predictors of mortality in patients with heart failure and preserved systolic function in the Digitalis Investigation Group trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1025-1029.
  15. Martinez-Sellés M, Doughty RN, Poppe K, Whalley GA, Earle N, Tribouloy C, McMurray JJ, Swedberg K, Kober L, Berry C, Squire I. Gender and survival in patients with heart failure: interactions with diabetes and aetiology: results from MAGGIC individual patient meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 473-479.
  16. Setoguchi S, Stevenson LW, Scheweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J* 2007; 154: 260-266.
  17. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population-based study. *Heart* 2000; 83: 505-510.
  18. Mosterd A, Cost B, Hoest AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, Grobbee DE. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001; 22: 1318-1327.
  19. Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HG, Hoes AW. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart* 2003; 89: 605-609.
  20. Brophy JM, Dagenais GR, McSherry F, Williford W, Yusef S. A multivariate model for

- predicting mortality in patients with heart failure and systolic dysfunction. *Am J Med* 2004; 116: 300-304.
21. Dries DL, Sweitzer N, Drazner MH, Stevenson LW, Gersh BJ. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 421-428.
  22. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 681-689.
  23. Anker SD, Sharma R. The syndrome of cardiac cachexia. *Int J Cardiol* 2002; 85: 51-66.
  24. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Do D, Ross H, Fowler MB. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure: 14 ml/kg/min revisited. *Am Heart J* 2000; 139: 78-84.
  25. Corra U, Mezzani A, Bosimini E, Gianuzzi P. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in chronic heart failure. A prognosticating algorithm for the individual patient. *Chest* 2004; 126: 942-950.
  26. Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff S, Brubaker P, Kitzman D, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Forman DE. Defining the optimal prognostic window for cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 405-411.
  27. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2003; 24: 1735-1743.
  28. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, De Maria A, Di Somma S, Filippatos GS, Fonarow GS, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 824-839.
  29. Januzzi Jr JL, Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas J, Kim HN, Baggish AL, Weiner RB, Chen-Tournoux A, Marshall JE, Moore SA, Carlson WD, Lewis GD, Shin J, Sullivan D, Parks K, Wang TJ, Gregory SA, Uthamalingam S, Semigran MJ. Use of amin-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1881-1889.
  30. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Herrmann HC,

- Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure – an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(3): 571-579.
31. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes. *Circulation* 2003; 107: 223-225.
  32. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and significant increase in mortality in patient with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1780-1786.
  33. Jankowska EA, Ponikowska B, Majda J, Zymliński R, Trzaska M, Reczuch K, Borodulin-Nadziejka L, Banasiak W, Ponikowski P. Hyperuricaemia predicts poor outcome in patients with mild to moderate chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2007; 115: 151-155.
  34. Tamariz L, Harzand A, Palacio A, Verma S, Jones J, Hare J. Uric acid as predictor of all-cause mortality in HF: a meta-analysis. *Congest Heart Fail* 2011; 17: 25-30.
  35. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 803-869.
  36. Van Kimmende RR, Januzzi Jr JL. Emerging biomarkers in heart failure. *Clin Chem* 2012; 58: 127-138.
  37. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-1140.
  38. McLean AS, Tang B, Nalos M, Huang SJ, Stewart DE. Increased B-type natriuretic peptide (BNP) level is a strong predictor for cardiac dysfunction in intensive care unit patients. *Anaesth Intensive Care* 2003; 31: 21-27.
  39. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, Aupetit JF, Aumont



- MC, Galinier M, Eicher JC, Cohen-Solal A, Juilliere Y. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1733-1739.
40. Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Harris BC, Frohlich ED. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1590-1595.
41. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Hermann HC, McCullough PA, Maisel AS. How obesity affects the cutpoints for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006; 151: 999-1005.
42. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, Lauchner A, Hildebrandt P, Dargie HJ. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure; a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 269-273.
43. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, Tung R, Cameron R, Nagurney JT, Chae CU, Lloyd-Jones DM, Brown DF, Foran-Melanson S, Sluss PM, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski KB. The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948-954.
44. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, Bouvier E, Solal AC. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 635-641.
45. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1943-1950.
46. Schou M, Gustafsson F, Kistorp CN, Corell P, Kjaer A, Hildebrandt PR. Prognostic usefulness of anemia and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in outpatients with systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1571-1576.
47. Michtalik HJ, Campbell CY, Hag N, Park H, Clarke W, Brotman DJ. Acute changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide during hospitalization and risk of readmission and mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1191-1195.
48. Kaufman M, Guglin M. Uric acid in heart failure: a biomarker or therapeutic target. *Heart*

Fail Rev 2012 May 15.

49. Harzand A, Tamariz L, Hare JM. Uric acid, heart failure survival, and the impact of Xanthine Oxidase Inhibition. *Congest Heart Fail* 2012; 18: 179-182.
50. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, Davos CH, Cicoira M, Shamim W, Segal R, Osterziel KJ, Lewa F, Hetzer R, Ponikowski P, Coats AJ. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107: 1991-1997.
51. Sekai H, Tsutamoto T, Tsutsui T, Ishikawa C, Horie M. Serum level of uric acid, partly secreted from the failing heart, is a prognostic marker in patients with congestive heart failure. *Circ J* 2006; 70: 1006-1011.
52. Wu AH, Ghali JK, Neuberg GW, O'Connor CM, Carson PE, Levy WC. Uric acid level and allopurinol use as risk markers of mortality and morbidity in systolic heart failure. *Am Heart J* 160: 928-933.
53. Leyva F, Anker S, Swan JW, Godsland IF, Wingrove CS, Chua TP, Stevenson JC, Coats AJ. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 858-865.
54. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, Bos AJ, Maggio M, Dixit VD, Lauretani F, Bandinelli S, Senin U, Ferrucci L. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J* 2006; 27: 1174-1181.
55. Leyva F, Anker SD, Godsland IF, Teixeira M, Hellewell PG, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coast AJ. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 1998 ;19: 1814-1822.
56. Fieg DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 23: 1811-1821.
57. Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 501-511.
58. Felker GM, Adams Jr KF, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 959-66.
59. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation* 2006; 113: 2454-2461.
60. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, 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.

61. Jankowska EA, Ponikowski P. Molecular changes in myocardium in the course of anemia or iron deficiency. *Heart Fail Clin* 2010; 6: 295-304.
62. Von Haehling S, Jankowska EA, Ponikowski P, Anker SD. Anemia in heart failure: an overview of current concepts. *Future Cardiol* 2011; 7: 119-129.
63. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004; 110: 149-154.
64. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1933-1939.
65. Kosiborod M, Smith GL, Radford MJ, Foody JM, Krumholz HM. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *Am J Med* 2003; 114: 112-119.
66. Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM, Hullin R, Pfiiffner D, Hess OM, Mohacsi P. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2002; 86: 115-121.
67. Felker GM, Shaw LK, Stough WG, O'Connor CM. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am Heart J* 2006; 151: 457-462.
68. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, Brosh D, Laniado D, Schwartz D, Yachnin T, Shapira I, Gavish D, Baruch R, Koifman B, Kaplan C, Steinbruch S, Iaina A. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J. Am. Coll. Cardiol* 2000; 35: 1737-1744.
69. Silverberg DS, Wexler D, Palazzuoli A, Schwartz. The anemia of heart failure. *Acta Hematol* 2009; 122: 109-119.
70. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Reduced kidney function and anemia as risk factor for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 955-962.
71. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, Tsagalou EP, Maroulidis GD, Alexopoulos GP, Kanakakis JE, Anastasiou-Nana MI. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 2485-2489.
72. Okonko DO, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms. *J Card Fail* 2004; 10: S5-9.

73. Macchia A, Mariani J, Comignani PD, Fuselli JJ, Monte S, Romero M, Tognoni G. Anemia and chronic heart failure: from pathophysiologic mechanisms to clinical trial designs. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7: 139-145.
74. Anand IS. Pathophysiology of anemia in heart failure. *Heart Fail Clin* 2010; 6: 279-288.
75. Palazzuoli A, Gallotta M, Iovine F, Nuti R, Siverberg DS. Anemia in heart failure: a common interaction with renal insufficiency called the cardio-renal anemia syndrome. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 281-286.
76. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 681-686.
77. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, Gilbertson DT, Collins AJ, Yusuf S, Herzog CA. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 391-399.
78. Plata R, Cornejo A, Arratia C, Ariabaya A, Perna A, Dmitrov BD, Remuzzi G, Ruggenentin P, Commission on Global Advancement of Nephrology (COMGAN), Research Subcommittee of the International Society of Nephrology. Angiotensin-converting-enzyme inhibition therapy in altitude polycythemia: a prospective randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 663-666.
79. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 325: 1011-1023.
80. Means RT Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep* 2003; 2: 116-121
81. Jelkmann WE, Fandrey J, Frede S, Pagel H. Inhibition of erythropoietin production by cytokines. Implication for the anemia involved in inflammatory states. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 718: 300-309.
82. Harrington AM, Ward PC, Kroft SH. Iron deficiency anemia, beta-thalassemia minor, and anemia of chronic disease: a morphologic reappraisal. *Am J Clin Pathol* 2008; 129: 466-471.
83. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-241.
84. Torre-Amione G, Bozkurt B, Deswal A, Mann DL. An overview of tumor necrosis factor alpha and the failing human heart. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14: 206-201.
85. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, Niebauer J, Hooper J, Volk HD, Coats AJ, Anker SD. Plasma cytokine parameters and mortality in

- patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 3060-3067.
86. Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102: 783-8.
  87. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by including the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004; 113: 1271-1276.
  88. De Domenico I, Ward DM, Kaplan J. Heparin regulation: ironing out the details. *J Clin Invest* 2007; 117: 1755-8.
  89. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Davaux I, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002; 110: 1037-44.
  90. Divakaran V, Mehta S, Yao D, Hassan S, Simpson S, Wiegerinck E, Swinkels DW, Mann DL, Afshar-Kharghan V. Heparin in anemia of chronic heart failure. *Am J Hematol* 2011 Jan; 86(1): 107-109.
  91. Matsumoto M, Tsujino T, Lee-Kawabata M, Naito Y, Akahori H, Sakoda T, Ohyanagi M, Tomosugi N, Masuyama T. Iron regulatory hormone hepcidin decreases in chronic heart failure patients with anemia. *Circ J* 2010; 74: 301-306.
  92. Przybyłowski P, Malyszko J, Malyszko JS. A possible role of hepcidin in the pathogenesis of anemia in heart allograft recipients. *Transplant Proc* 2010; 42: 1803-1807.
  93. Avni T, Leibovici L, Gafer-Gvili A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 423-429.
  94. Silverberg DS, 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.
  95. Mancini D, Katz SD, Lang CC, LaManca J, Hudaihed A, Androne AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 294-299.
  96. Ghali JK, Anand I, 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.
97. Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, Okonko D, Ledwinge M, Zymlinski R, Ryan E, Wassermann SM, Baker N, Rosser SD, Poole-Wilson PA, Banasiak W, Coats AJ, McDonald K. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 753-762.
  98. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1657-1665.
  99. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Guazzi M. Development of ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation* 2007; 115: 2410-2417.
  100. Francis DP, Shamim W, Davies LC, Piepoli MF, Ponikowski P, Anker SD, Coats AJ. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO<sub>2</sub>slope and peakVO<sub>2</sub>. *Eur. Heart J* 2000; 21: 154-161.
  101. Corra U, Mezzani A, Bosimini E, Scapellato F, Imparato A, Giannuzzi P. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am Heart J* 2002; 143: 418-426 .
  102. Piepoli MF, Corra U, Agostoni PG, Belardinelli R, Cohen-Solal A, Hambrecht R, Vanhees L. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction; recommendations for performance and interpretation. III. Interpretation of cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure and future applications. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 485-494.
  103. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in Adult: a report of the American

- College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: e154-235.
104. Jankowska EA, Petruk-Kowalczyk J, Zymliński R, Witkowski T, Ponikowska B, Sebzda T, Rzczuch K, Borodulin-Nadzieja L, Hańczycowa H, Banasiak W, Ponikowski P. The role of Exercise ventilation in clinical evaluation and risk stratification in patients with chronic heart failure. *Kardiol Pol* 2003; 59: 115-120.
105. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Wilson Jr JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83: 778-786.
106. Straburzyńska-Migaj E. Can ventilatory replace maximal oxygen uptake in the assessment of patients with heart failure. *Kardiol Pol* 2009 Nov; 67: 1274-9.
107. Cohn JN, Fowler MB, Bristow MR, Colucci WS, Gilbert EM, Kinhal V, Krueger SK, Lejemtel T, Narahara KA, Packer M, Young ST, Holcslaw TL, Lukas MA. Safety and efficacy of carvedilol in severe heart failure. The U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *J Card Fail* 1997; 3: 173-179.
108. Parcker M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, Liang CS, Goldscher DA, Freeman I, Kukin ML, Kinhal V, Udelson JE, Klapholz, Gottlieb SS, Pearle D, Cody RJ, Gregory JJ, Kantrowitz NE, LEJemtel TH, Young ST, Lukas MA, Shusterman NH. Double-blind, placebo-controlled study of effect of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial: Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation* 1996; 94: 2793-2799.
109. Zugck C, Haunstetter A, Krüger C, Kell R, Schellberg D, Kübler W, Haass M. Impact of beta-blocker treatment on the prognostic value of currently used risk predictors in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1615-1622.
110. Nessler J, Nessler B, Kitliński M, Gackowski A, Piwowarska W, Stepniowski M. Concentration of BNP, endothelin 1, pro-inflammatory cytokines (TNF-alpha, IL-6) and exercise capacity in patients with heart failure treated with carvedilol. *Kardiol Pol* 2008; 66: 144-151.
111. Jankowska EA, Petruk-Kowalczyk J, Zymliński R, Witkowski T, Ponikowska B, Petruk-

- Kowalczyk J, Szachniewicz J, Reczuch K, Borodulin-Nadzieja L, Banasiak W, Ponikowski P. Kliniczna przydatność oceny wentylacji we wczesnej fazie wysiłku fizycznego u chorych z niewydolnością serca. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2004; 111: 283-289.
112. Ingle L, Witte KK, Cleland JG, Clark AL. The prognostic value of cardiopulmonary exercise testing with peak respiratory exchange ratio of  $<1.0$  in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2008; 127: 88-92.
113. Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for Exercise testing in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 37-45.
114. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Technical considerations related to the minute ventilation carbon dioxide output slope in patients with heart failure. *Chest* 2003; 124: 720-727.
115. Arena R, Myers J, Guazzi M. The clinical and research applications of aerobic capacity and ventilatory efficiency in heart failure: an evidence-based review. *Heart Fail Rev* 2008; 13: 245-269 .
116. Sarullo FM, Fazio G, Brusca I, Fasullo S, Licata PG, Di Pasquale P. Cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure : prognostic comparison from peak  $\dot{V}O_2$  and  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope. *Open Cardiovasc Med J* 2010; 4: 127-134.
117. Arena R, Tevald M, Peberdy MA. Influence of etiology on ventilatory expired gas and prognosis in heart failure. *Int J Cardiol* 2005; 99: 217-223.
118. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1585-1590.
119. Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, Kleemana T, Kilkowski A, Bangert M, Schneider S, Schwarz A, Senges J. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation* 2002; 106: 3079-3084.
120. Ponikowski P, Francis DP, Piepolo MF, Davies LC, Chua TP, Davos CH, Florea V, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation* 2001; 103: 967-972.



121. Seppa K, Sillanaukee P. High Red cell distribution width in alcoholics: not due to liver disease. *JAMA* 1992; 268: 1413.
122. Cakal B, Akoz AG, Ustundag Y, Yalinkilic M, Ulker A, Ankarali H. Red cell distribution width for assessment of activity of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 842-847.
123. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relationship between red cell distribution width and kidney function tests in large cohort of unselected outpatients. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68: 745-748.
124. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *J Emerg Med* 1991; 9: 71-74.
125. Romero AJ, Carbia CD, Ceballo MF, Diaz NB. Red cell distribution width (RDW): its use in the characterization of microcytic and hypochromic anemias. *Medicina (B Aires)* 1999; 59: 17-22.
126. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 628-632.
127. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, Caro C, Manzano-Fernandez S, Sanchez-Mas J, Garrido IP, Valdes M. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 840-846.
128. Van Kimmenade RR, Mohammed AA, Uthamalingam S, Van der Meer P, Felker GM, Januzzi JL Jr. Red blood distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 129-136.
129. Chen PC, Sung FC, Chien KL, Hsu HC, Su TC, Lee YT. Red blood cell distribution width and risk of cardiovascular events and mortality in a community cohort in Taiwan. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 214-220.
130. Al-Najjar Y, Goode KM, Zhang J, Cleland JG, Clark AL. Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 1155-1162.
131. Felker GM, Allen LA, Potock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 40-47.
132. Hammarsten O, Jacobsson S, Fu M. Red cell distribution width in chronic heart failure: a

- new independent marker for prognosis? *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 231-214
- 133.Allen LA, Felker GM, Mehra MR, Chiong JR, Dunlap SH, Ghali JK, Leihan DJ, Oren RM, Wagoner LE, Schwartz TA, Adams KF Jr. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail* 2010; 16: 230-238.
- 134.Jackson CE, Dalzell JR, Bezlyak V, Tsorlalis IK, Myles RC, Spooner R, Ford I, Petrie MC, Cobbe SM, McMurray JJ. Red cell distribution width has incremental prognostic value to B-type natriuretic peptide in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 1152-1154.
- 135.Förhéc Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Jánoskúti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J* 2009; 158: 659-666.
- 136.Makhoul BF, Khourieh A, Kaplan M, Bahouth F, Aronson D, Azzam ZS. Relation between changes in red cell distribution width and clinical outcomes in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol* 2012 May 2.
- 137.Cauthen CA, Tong W, Jain A, Tang WH. Progressive rise in red cell distribution width is associated with disease progression in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2012; 18: 146-152.
- 138.Van Craenenbroeck EM, Pelle AJ, Beckers PJ, Possemiers NM, Ramakers C, Vrints CJ, Van Hoof V, Denollet J, Conraads VM. Red cell distribution width as a marker of impaired exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 54-60.
- 139.Means RT Jr. Free and easy? Red cell distribution width (RDW) and prognosis in cardiac disease. *J Card Fail* 2011; 17: 299-300.
- 140.Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 105: 312-317.
- 141.Nabais S, Losa N, Gaspar A, Rocha S, Costa J, Azevedo P, Basto L, Pereira MA, Correia A. Association between red blood cell distribution width and outcomes at six months in patients with acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol* 2009; 28: 905-924.
- 142.Lippi G, Filippozzi L, Montagnana M, Salvagno GL, Franchini M, Guidi GC, Targher G. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width on admission in patients with acute coronary syndromes. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 352-357.

143. Azab B, Torbey E, Hatoum H, Singh J, Khoueir G, Bachir R, McGinn JT Jr, McCord D, Lafferty J. Usefulness of red cell distribution width in predicting all-cause long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Cardiology* 2011; 119: 72-80.
144. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2008; 117: 163-168.
145. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, Battala VR, Poludasu S, Eng C, Marmur JD. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. *Int J Cardiol* 2010; 28: 141-146.
146. Hampole CV, Mehrota AK, Thenappan T, Gomberg-Maitland M, Shah SJ. Usefulness of red cell distribution width as prognostic marker in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2009; 104: 868-72.
147. Ani C, Ovbiagele B. Elevated red cell distribution width predicts mortality in person with known stroke. *J Neurol Sci* 2009; 277: 103-108.
148. Kim J, Kim YD, Song TJ, Park JH, Lee HS, Nam CM, Heo JH. Red blood cell distribution width is associated with poor clinical outcome in acute cerebral infarction. *Thromb Haemost* 2012; 108: 349-356.
149. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Arch Intern Med* 2009; 169: 588-594.
150. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch Intern Med* 2009; 169: 515-523.
151. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685-713.
152. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group American Society of Echocardiography's

- Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-1463.
153. Zalawadiya SK, Zmily H, Farah J, Daifallah S, Ali O, Ghali JK. Red cell distribution width and mortality in predominantly African-American population with decompensated heart failure. *J Card Fail* 2011; 17: 292-298.
154. Nishizaki Y, Yamagami S, Suzuki H, Joki Y, Takahashi S, Sesoko M, Yamashita H, Kuremoto K, Shinozaki T, Daida H. Red blood cell distribution width as an effective tool for detecting fatal heart failure in super-elderly patients. *Intern Med* 2012; 51: 2271-2276.
155. Horwich TB, Hamicton MA, Maclellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 216-224.