

Zaburzenia hematologiczne u chorych z ostrym zespołem wieńcowym – punkt widzenia hematologa

Hematological disorders in acute coronary syndrome patients – viewpoint of a hematologist

Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Post Kardiol Interw 2008; 4, 4 (14): 159-163

Słowa kluczowe: niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia, ostry zespół wieńcowy

Key words: anemia, trombopenia, neutropenia, acute coronary syndrome

Wstęp

Zaburzenia hematologiczne, które manifestują się niedokrwistością, małopłytkowością lub granulopenią, wynikają z uszkodzenia lub nieprawidłowej funkcji hematopoety albo niszczenia krwinek we krwi obwodowej. Cytopenia ma różne stopnie nasilenia, aż po stany zagrożające życiu. Współistnienie niedokrwistości, skazy krwotocznej lub granulocytopenii, lub agranulocytozy z chorobami innych tkanek i narządów może nasilać objawy tych chorób. Szczególną sytuacją jest współistnienie zaburzeń układu krwiotwórczego i ostrego zespołu wieńcowego.

Niedokrwistość

Niedokrwistość jest stanem chorobowym, w którym dochodzi do obniżenia masy krwinek czerwonych i stężenia hemoglobiny poniżej wartości optymalnych dla prawidłowego utlenowania tkanek i narządów. Najlepszym sposobem określenia możliwości przenoszenia tlenu przez erytrocyty jest ustalenie masy krążących krwinek czerwonych. Pomiar masy krwinek czerwonych nie jest badaniem stosowanym na co dzień w warunkach klinicznych. Praktycznie stopień niedokrwistości ustalany jest na podstawie stężenia hemoglobiny w surowicy (Hgb). Według WHO niedokrwistość rozpoznaje się, jeśli stężenie Hgb obniża się poniżej normy. Łagodny stopień niedokrwistości stwierdza się, gdy stężenie Hgb jest poniżej normy, lecz >10 g/dl; średni – gdy stężenie Hgb wynosi od 8–10 g/dl; ciężki – gdy stężenie Hgb wynosi 6,5–7,9 g/dl; niedokrwistość zagrażającą życiu rozpoznaje się przy stężeniu Hgb

$<6,5$ g/dl. Należy pamiętać, że zmiany objętości osocza mogą wpływać na mylną interpretację wartości Hgb. Zwiększenie objętości osocza, np. w ciąży, może zostać zinterpretowane jako niedokrwistość (niższe stężenie Hgb), mimo że nie zmieniła się masa krwinek czerwonych. Odwrotnie, zmniejszenie objętości osocza (np. wstrząs hipowolemiczny) może spowodować niewykazanie obniżenia wartości Hgb przy obniżeniu masy krwinek czerwonych

Tabela 1. Czynniki kliniczne zwiększające krytyczne stężenie hemoglobiny

Table 1. Clinical factors that may increase the critical hemoglobin concentration

Zmniejszenie dostarczania tlenu
I. Zmniejszony rzut serca
a) choroby współistniejące, np. choroba niedokrwienna serca, wada zastawkowa serca
b) hipowolemia, np. wzrost przeciekania kapilarów
c) zaburzenia rytmu serca, np. migotanie przedsionków
d) zatorowość płucna
II. Hipoksemia wtórna do ostrej niewydolności oddechowej
a) ostre uszkodzenie płuc (ARDS)
Wzrost zużycia tlenu
a) ból, stres
b) dreszcze
c) gorączka
d) ciężkie zakażenie
e) posocznica
f) uraz
g) leczenie chirurgiczne
h) oparzenia
i) leki adrenergiczne
j) drgawki

Adres do korespondencji/Corresponding author: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek, Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02-090 Warszawa, tel.: +48 22 572 01 01, faks: +48 22 572 01 66, e-mail: jadwiga.dwilewicz-trojaczek@wum.edu.pl
Praca wpłynęła: 20.11.2008, przyjęta do druku 23.11.2008.

[1]. Obniżenie stężenia Hgb, które prowadzi do obniżenia dostawy tlenu, powoduje wzrost konsumpcji tlenu w tkankach i narządach, lecz ta konsumpcja jest ograniczona. Pojawia się krytyczne stężenie Hgb, które wynosi około 4 g/dl (doświadczenia na zwierzętach). Należy pamiętać, że współistniejące choroby lub leczenie mogą zwiększać zapotrzebowanie tkanek na dostarczenie tlenu, tak więc **krytyczne wartości Hgb** u poszczególnych osób mogą mieć różne wartości. W tabeli 1. przedstawiono czynniki, które mogą wpływać na podwyższenie krytycznego stężenia Hgb u ludzi.

Badania na ludziach wykazały, że obniżenie wartości Hgb do 5–7 g/dl może powodować obniżenie odcinka ST, które jest odwracalne i asymptomatyczne. Foley i wsp. [2] stwierdzili u chorych z niewydolnością nerek, że każde obniżenie Hgb o 1 g/dl prowadzi do powiększenia lewej komory i rozwoju *de novo* lub nawrotu niewydolności serca. Obniżenie stężenia Hgb <11 g/dl powoduje wzrost ryzyka hospitalizacji lub zgonu [3]. Objawy niedokrwistości zależą od upośledzenia utlenowania tkanek i narządów. Prowadzi to do ich dysfunkcji oraz od zmian adaptacyjnych, co dotyczy przede wszystkim układu sercowo-naczyniowego. Niedotlenienie tkanek i narządów powoduje rozszerzenie naczyń obwodowych, obniżenie ich oporu, wzrost wyrzutu serca w wyniku przyspieszenia czynności serca i zwiększenie objętości wyrzutowej. Prowadzi to do przerostu lewej komory serca i rozwoju niewydolności serca. Hipoksja mięśnia serca u osób z wcześniej istniejącą chorobą niedokrwinną serca zależy nie tylko od nasilenia niedokrwistości, lecz także od aktualnego stanu naczyń wieńcowych.

Ostry zespół wieńcowy może wystąpić u chorego z niedokrwistością, której przyczyny są różne. Niedokrwistość może być spowodowana nadmierną utratą krwi (ostry krwotok) lub przewlekłymi krwawieniami, przetokami tętniczo-żylnymi. Inną przyczyną jest nieprawidłowe wytwarzanie erytrocytów i/lub hemoglobiny. Należą tu niedokrwistości niedoborowe (żelazo, witamina B₆, B₁₂, kwas foliowy, witamina E, miedź), niedokrwistości spowodowane nieprawidłowym wykorzystaniem lub wadliwym metabolizmem żelaza (np. niedokrwistość towarzysząca chorobom przewlekłym), niedokrwistości hipo- lub aplastyczne. Do rozwoju anemii prowadzi także nadmierny rozpad krwinek czerwonych (anemie hemolityczne) spowodowany mechanizmami autoimmunizacyjnymi lub są to niedokrwistości bez autoimmunizacji. Ustalenie przyczyny niedokrwistości może mieć istotne znaczenie dla jej leczenia, które musi zostać podjęte łącznie z leczeniem ostrego zespołu wieńcowego. Ostry zespół wieńcowy prawdopodobnie sam może przyczynić się do rozwoju niedokrwistości, podobnie jak inne zespoły ostre. Patomechanizm tej niedokrwistości może przypominać rozwój niedokrwistości towarzyszącej chorobom przewlekłym. Niedokrwistość zależy od zaburzeń reutilizacji żelaza, względnego niedoboru erytropoetyny endogennej (war-

tość erytropoetyny wzrasta, lecz nieadekwatnie do stopnia niedokrwistości) i hipoplazji układu erytroidalnego. Odpowiedzialne za ten stan są cytokiny prozapalne (zarówno w niedokrwistości towarzyszącej stanom ostrym, jak i przewlekłym). Interleukina 1 (IL-1), TNF- α i interferony hamują uwalnianie żelaza z magazynów ustrojowych. Do zaburzeń wchłaniania żelaza w przewodzie pokarmowym i upośledzenia uwalniania z makrofagów i hepatocytów przyczynia się hepcydyna, wytwarzana pod wpływem IL-1 i IL-6; IL-1, TNF- α i TGF- α zmniejszają wytwarzanie erytropoetyny endogennej. Cytokiny prozapalne wywierają także działanie antyproliferacyjne na komórki progenitorowe erytropoezy w szpiku, w sposób pośredni (TNF- α zwiększa wytwarzanie INF- β , który działa bezpośrednio antyproliferacyjnie, podobnie jak IL-1, TGF- α i INF- γ) [4]. Rozwija się niedokrwistość normocytowa, normobarwliwa. Stężenie żelaza w surowicy jest obniżone, stężenie transferyny prawidłowe lub obniżone, wysycenie transferyny żelazem obniżone, wartości ferrytyny (białka magazynującego żelazo) prawidłowe lub obniżone. Inną przyczyną rozwoju niedokrwistości w ostrym incydencie wieńcowym może być krwawienie spowodowane leczeniem przeciwkrzepliwym i antyagregacyjnym, które poprawiają wyniki leczenia zespołu wieńcowego, lecz stwarzają ryzyko krwawienia. Ryzyko krwawienia wzrasta wraz z dawką leków przeciwkrzepliwych, kojarzeniem różnych leków przeciwkrzepliwych i antyagregacyjnych, długością ich stosowania, a także z wiekiem, niewydolnością nerek, niską wagą ciała, u płci żeńskiej, z zastosowaniem procedur inwazyjnych, zależy także od wartości Hgb [5]. Krwawienie o znacznym nasileniu wymaga przerwania leczenia przeciwkrzepliwego i antyagregacyjnego oraz zastosowania leczenia zapewniającego odpowiednią hemostazę. O leczeniu niedokrwistości mowa będzie w dalszej części pracy.

Niezależnie od przyczyny niedokrwistość pogarsza rokowanie u chorego z ostrym zespołem wieńcowym. Wywołuje zaburzenie równowagi między zapotrzebowaniem na tlen a jego dostarczeniem do miejsca niedokrwionego lub zawałem, co może prowadzić do poszerzenia strefy zawału, rozwoju zaburzeń rytmu serca, nasilenia hipotensji i pogorszenia rokowania. Stężenie Hgb u osób z zawałem serca i wstrząsem kardiogenym poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) jest niezależnym czynnikiem przepowiadającym śmiertelność w ciągu pierwszego roku obserwacji [6]. Spośród chorych, u których wystąpił wstrząs kardiogeny, 40% zmarło, w tym 93% zgonów stwierdzono w ciągu pierwszych 30 dni. Najwyższa śmiertelność (64%) dotyczyła chorych ze stężeniem Hgb <9,6 g/dl; w grupie z wartością Hgb 9,6–12 g/dl zmarło 46% chorych. Śmiertelność była najniższa (35%) u chorych, u których nie stwierdzono niedokrwistości ($p=0,007$). Badania Valeur i wsp. [7] wykazały, że niedokrwistość jest niezależnym czynnikiem przepowiadającym śmiertelność u chorych z zaburzeniami funkcji skur-

czowej lewej komory serca, z zawałem serca. Śmiertelność wzrastała z nasileniem anemii i była najwyższa w pierwszym roku obserwacji. Obniżenie stężenia Hgb o 1 g/dl zwiększało śmiertelność o 17%. Niedokrwistość występowała częściej u osób starszych, z podwyższonym stężeniem kreatyniny, niższym indeksem masy ciała i niewydolnością serca III i IV klasy według NYHA. Zindrou i wsp. [8] wykazali, że chorzy poddani pomostowaniu tętniczemu rokowali gorzej, gdy występowała u nich anemina. Wyższą śmiertelność stwierdzono u chorych z wartościami Hgb ≤ 10 g/dl. Śmiertelność była najwyższa w pierwszych 2 tygodniach po zabiegu. Co ciekawe, przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) nie wpłynęło na śmiertelność.

Czy należy leczyć niedokrwistość u chorego z ostrym zespołem wieńcowym? Trzeba stwierdzić, że niewątpliwie tak, biorąc pod uwagę przyczynę rozwoju niedokrwistości, stopień jej nasilenia i objawy towarzyszące. Niedokrwistość z niedoboru żelaza leczy się preparatami żelaza. Należy podkreślić, że nasilone objawy towarzyszące tej anemii spowodowane są w dużym stopniu niedoborem żelaza. Żelazo bierze udział w metabolizmie tlenowym komórek. Po kilkudniowym leczeniu preparatami żelaza metabolizm komórek poprawia się i objawy ustępują mimo braku poprawy wartości Hgb (co ma miejsce po 3–4 tygodniach leczenia). Preparaty żelaza podajemy zwykle doustnie. W razie niedoborów witaminy B₁₂ uzupełniamy je, podając witaminę parenteralnie. Konieczne jest podanie preparatu dożylnego, gdyż iniekcja domięśniowa jest przeciwwskazana u chorych otrzymujących leki przeciwkrzepliwne. Niedobory kwasu foliowego uzupełniamy, podając preparaty doustne. Poważnym problemem jest wystąpienie ostrego zespołu wieńcowego u chorego na anemię autoimmunohemolityczną dużego stopnia lub w przełomie hemolitycznym, co stwarza bezpośrednie zagrożenie życia. Niedokrwistość autoimmunohemolityczna (AINH) może występować u osób z chorobami z autoagresji i z chłoniakami. Wartości Hgb mogą obniżyć się do jej punktu krytycznego (4 g/dl) lub poniżej. Przetaczanie KKCz może być nieskuteczne, gdyż przetoczone krwinki także ulegają rozpadowi. Poleca się podawanie glikokortykoidów początkowo w dużych dawkach: np. metylprednizolon *i.v.* w pulsach – 1500 mg, 1000 mg, 500 mg odpowiednio przez kolejne trzy dni. Następnie podawany jest prednizon 1–2 mg/kg ciężaru ciała/dobę (doustnie). Jeśli takie postępowanie jest niewystarczające, wykonuje się plazmaferezę, aby usunąć przeciwciała skierowane przeciw erytrocytom. Plazmaferezę należy powtarzać codziennie aż do czasu zahamowania rozpadu krwinek czerwonych. Zabiegi interwencyjne u chorych z ostrym zespołem wieńcowym muszą zostać odłożone do ustabilizowania się wartości Hgb na poziomie co najmniej 8–9 g/dl. Na szczęście takie sytuacje zdarzają się niezmiernie rzadko.

W niedokrwistości dużego stopnia wskazane jest przetoczenie KKCz. Ta metoda leczenia u chorych z ostrym zespołem wieńcowym budzi kontrowersje. Przetoczenie KKCz u chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST zwiększa ryzyko zgonu. Ostatnie zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego są następujące: dobrze tolerowana niedokrwistość stwierdzana u chorego, u którego rozpoznano ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST, nie jest wskazaniem do przetoczenia KKCz. Należy brać pod uwagę stan hemodynamiczny [5]. Dotyczy to chorych z wartościami hematokrytu $>25\%$. Należy przypomnieć, że niedokrwistość przyczynia się do przyspieszenia czynności serca, zaburzeń rytmu serca, niewydolności serca. Trzeba zawsze rozważyć, które z ww. objawów są następstwem choroby naczyń wieńcowych, a które wywołuje niedokrwistość. Czasami jest to niemożliwe. Pogorszenie stanu hemodynamicznego jest w tej sytuacji wskazaniem do przetoczenia KKCz. Przetaczanie KKCz wiąże się z możliwością wystąpienia powikłań, w tym ciężkich. Należy wymienić: ryzyko przeniesienia zakażeń wirusowych HBV, HCV, CMV, EBV, HIV, zakażeń bakteryjnych, prionowych; rozwój ostrych i opóźnionych reakcji hemolitycznych, niekardio-geny obrzęk płuc. Preparaty krwi (KKCz, koncentrat krwinek płytkowych – KKP) przetaczane osobom z wrodzonymi i nabytymi zaburzeniami odporności (leczenie immunosupresyjne z powodu chorób z autoagresji, po przeszczepie narządów, stosowanie cytostatyków o działaniu immunosupresyjnym, np. kladrybiny, fludarybiny, chorzy na AIDS) powinny być napromieniane. Napromienianie zapobiega rozwojowi poprzetoczeniowej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi, która w ponad 90% przypadków jest śmiertelna. Tak więc leczenie KKCz zawsze powinno być uzasadnione. Z drugiej strony nieprzetoczenie KKCz u osób wymagających takiego leczenia powoduje ciężkie powikłania w postaci niewydolności wielonarządowej i może prowadzić do zgonu. W związku z ograniczeniami leczenia preparatami krwi rozważane jest leczenie białkami stymulującymi erytropoezę (BSE): epoetynami rekombinowanymi alfa, beta lub darbepoetyną alfa (dłuższy czas półtrwania). Leczenie BSE chorych na ostry zespół wieńcowy z towarzyszącą niedokrwistością ma uzasadnienie, gdyż jak o tym pisano powyżej, w tym typie niedokrwistości stwierdza się względny niedobór erytropoetyny endogennej. Ograniczeniem tej metody jest opóźniona odpowiedź na BSE, której najwcześniej można się spodziewać po 4–6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Próby leczenia białkami stymulującymi erytropoezę przynoszą dobre rezultaty u chorych z niewydolnością serca. Zastosowanie darbepoetyny alfa w tej grupie chorych spowodowało istotny wzrost wartości Hgb (1,5 g/dl) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [9].

Małopłytkowość

Ostry zespół wieńcowy może wystąpić u chorego z małopłytkowością lub małopłytkowość może rozwinąć się w wyniku stosowanych leków w ostrym zespole wieńcowym. Przyczyn małopłytkowości jest wiele, wynikają one z niewydolności megakariopoezy (np. po zastosowaniu cytostatyków, RTG, terapii) wówczas istnieje wskazanie do przetaczania KKP. Inną przyczyną małopłytkowości jest skrócony czas przeżycia płytek w wyniku działania auto-przeciwciał skierowanych przeciw antygenom płytkowym (choroby z autoagresji, np. toczeń trzewny, **immunologiczna plamica małopłytkowa**). W małopłytkowości wywołanej autoimmunizacją stosunkowo rzadko pojawia się skaza krwotoczna. Sytuacja szczególna ma miejsce u chorych na immunologiczną plamicę małopłytkową, gdy liczba płytek jest bardzo niska ($<10\ 000$ w mm^3), występują objawy skazy krwotocznej, a chorzy mają bezwzględne wskazania do zabiegu inwazyjnego. Poleca się wówczas podanie metylprednizolonu w dawce 1,0 g/dobę i.v. przez kolejne trzy dni i/lub dużych dawek immunoglobulin (1 g/kg masy ciała/dobę przez kolejne dwa dni). Postępowaniem wspomagającym jest wykonanie plazmaferezy w celu usunięcia krążących autoprzeciwciał. W sytuacjach wyjątkowych łącznie z ww. postępowaniem przetacza się KKP lub podaje się rekombinowany czynnik VII w dawce 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ masy ciała co 2 godz. aż do uzyskania poprawy [10].

Zakrzepowa plamica małopłytkowa

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. *thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP) stanowi również poważny problem kliniczny, sytuacja szczególna pojawia się, gdy towarzyszy jej ostry zespół wieńcowy. Do rozwoju TTP prowadzi obecność w osoczu wielkich multimerów czynnika von Willebranda, które wiążą się z glikoproteiną Ib/IX i IIb/IIIa. Dochodzi do uszkodzenia śródbłonna naczyń i rozwoju zakrzepicy w naczyniach włosowatych i małych tętniczkach z towarzyszącą małopłytkowością i anemią hemolityczną oraz objawami niedokrwienia różnych narządów, najczęściej ośrodkowego układu nerwowego. Obecność wielkich multimerów czynnika von Willebranda spowodowana jest brakiem metaloproteinazy ADAMTS-13. W postaci ostrej TTP stwierdza się obecność przeciwciał przeciw metaloproteinazie. Przeciwciała te mogą pojawiać się u chorych po transplantacji narządów, w przebiegu ciężkich zakażeń bakteryjnych, w zespołach z autoagresji, u chorych na nowotwory, u kobiet w ciąży lub w wyniku stosowania: chininy, cyklosporyny, tiklopidyny, cytostatyków. Jeśli nie można ustalić przyczyny, rozpoznaje się postać samoistną choroby [10]. W przebiegu TTP u około 5% osób występują objawy choroby niedokrwiennej serca, natomiast w badaniach autopsyjnych prawie w 100% stwierdza się agregaty płytkowe z niewielką domieszką fibryny w małych tętniczkach i naczyniach włosowatych. Wywołuje to

ogniskową martwicę mięśnia serca. Jeśli zmiany zakrzepowe występują w naczyniach układu bódzoprzewodzącego, pojawiają się bradyarytmie [11]. Śmiertelność u chorych nieleczonych wynosi 90%, u leczonych 20%. Leczeniem z wyboru jest podawanie świeżo mrożonego osocza 40–60 mg/kg masy ciała/dobę w celu uzupełnienia niedoboru metaloproteinazy ADAMTS-13. Jednocześnie wykonuje się plazmaferezę w celu usunięcia przeciwciał. Stosuje się także leczenie immunosupresyjne: metylprednizolon 0,75 mg/kg masy ciała/dobę, jeśli glikokortykoidy są nieskuteczne, podaje się leki takie jak cyklofosfamid, winkrystyna, azatiopryna, przeciwciała monoklonalne anti-CD20 – rituksymab (tu efekt terapeutyczny opóźniony). Nie poleca się przetaczania KKP, gdyż powoduje to nasilenie procesów zakrzepowych.

Neutropenia

Szczególnie ciężka jej postać – agranulocytoza (neutrofile <500 w mm^3) może prowadzić do rozwoju ciężkich zakażeń bakteryjnych (posocznica, zapalenie płuc), grzybiczych: *candidoza*, *aspergilloza*, *mucormycosa* lub gorączki neutropenicznej. Konieczne jest wówczas stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum przeciwbakteryjnym, a jeśli gorączka utrzymuje się powyżej 5–7 dób, dołącza się lek przeciwgrzybiczy. Jeśli agranulocytoza jest wynikiem chemioterapii lub radioterapii, należy podawać czynnik wzrostu dla granulopoezy (G-CSF).

Podsumowanie

Ciężkie cytopenie mają różną etiologię i powinny być leczone w sposób odpowiedni, zależnie od przyczyny. W ostrym zespole wieńcowym stosowane są leki przeciw-płytkowe, leki przeciwzakrzepowe, które same mogą być przyczyną krwawień lub rozwoju np. małopłytkowości. Ciężka niedokrwistość, małopłytkowość lub agranulocytoza stanowią bezpośrednio zagrożenie życia, mogą być szczególnie niebezpieczne u chorych z ostrym zespołem wieńcowym. Konieczne jest szybkie ustalenie przyczyny chorób „hematologicznych”, aby podjąć jak najprędzej próbę odpowiedniej terapii. Jest tu miejsce dla współpracy kardiologa i hematologa, często także kardiochirurga i transfuzjologa.

Piśmiennictwo

1. McLellan SA, McClelland DB, Walsh TS. Anemia and red blood cell transfusion in the critically ill patient. *Blood Rev* 2003; 17: 195-208.
2. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD i wsp. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 53-61.
3. Collins AJ, Ma JZ, Ebben J. Impact of hematocrit on morbidity and mortality. *Semin Nephrol* 2000; 20: 345-349.
4. Dwilewicz-Trojaczek J. Niedokrwistości towarzyszące chorobie nowotworowej. *Zwalczenie Nowotworów* 2002; 1: 212-217.
5. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-1660.

6. Vis MM, Sjauw KD, van der Schaaf RJ i wsp. Prognostic Value of Admission Hemoglobin Levels in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Presenting With Cardiogenic Shock. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1201-1202.
7. Valeur N, Nielsen OW, McMurray JJ i wsp. Anaemia is an independent predictor of mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction following acute myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 577-584.
8. Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Preoperative haemoglobin concentration and mortality rate after coronary artery bypass surgery. *Lancet* 2002; 359: 1747-1748.
9. Cleland JG, Coletta AP, Clark AL i wsp. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Heart Failure meeting and American College of Cardiology: Darbepoetin alfa study, ECHOS, and ASCOT-BPLA. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 937-939.
10. Zawilska K. Zaburzenia hemostazy. In: Szczekliki A. (red.). *Choroby Wewnętrzne*, tom II. 2006; 1555-1565.
11. Lapp H, Shin DI, Kroells W i wsp. Cardiogenic shock due to thrombotic thrombocytopenic purpura. *Z Kardiol* 2004; 93: 486-492.