

Obravnava anemije pri bolnikih s srčnim popuščanjem

Treatment of anemia in heart failure patients

Miran Šebeštjen, Irena Keber, Borut Jug

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Klinični oddelek za žilne bolezni

Korespondenca/ Correspondence:

Miran Šebeštjen
Klinični oddelek za žilne bolezni, SPS Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7/VI, 1000 Ljubljana
Telefon: 01 522 80–29; 051 388 004, Telefaks: 01 522 80 70
e-naslov: miran.sebestjen@kclj.si

Ključne besede:

srčno popuščanje, anemija, zdravljenje, železo, eritropoetin

Key words:

heart failure, anemia, treatment, iron, erythropoetin

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2010; 79: 134–145

Prispelo: 26. avg. 2009,
Sprejeto: 28. okt. 2009

Izvleček

Anemija je pri bolnikih z napredovalim sistoličnim srčnim popuščanjem pogosta. Zasledimo jo pri več kot polovici bolnikov. Obstaja več mehanizmov, kako srčno popuščanje prispeva k nastanku anemije: hemodilucija, kronična ledvična bolezen, prisotnost provnetnih citokinov, slaba prehranjenost, slabša eritropoeza v kostnem mozgu in vpliv zdravil za zdravljenje srčnega popuščanja, med katerimi je največ dokazov zlasti za zaviralce angiotenzinske konvertaze. Znižana koncentracija hemoglobina je neodvisni napovednik za obolevnost (pogostost hospitalizacij) in umrljivost bolnikov s srčnim popuščanjem. Zdravljenje anemije izboljša simptome in znake srčnega popuščanja. Anemije pri srčnem popuščanju zdravimo na več načinov: s transfuzijo koncentriranih eritrocitov, z infuzijami železa in z analogi eritropoetina. Pred uvedbo analogov eritropoetina moramo izključiti druge vzroke anemije (krvavitve iz prebavil, slabo prehranjenost, pomembno ledvično popuščanje, krvne in rakave bolezni), nato določimo zaželeno koncentracijo feritina je okoli 250 ng/mL. Če zdravljenje z železom ni učinkovito, se odločimo za učinkovine, ki spodbujajo eritropoezo. Trenutno imamo na razpolago štiri: epoetin α (Eprex®), epoetin β (NeoRecormon®), darbepoetin α (Ara-

nesp®) in metoksipolietilenglikol epoetin β (Mircera®). Anemijo zdravimo pri bolnikih v funkcijskem razredu III in IV po NYHA in z vrednostjo hemoglobina pod 110 g/L. O zdravljenju naj se odloči kardiolog. Ciljna vrednost hemoglobina naj bi bila med 120 in 130 g/L.

Abstract

The prevalence of anemia in patients with advanced heart failure is significant and is present in more than 50 % of this patient population. The exact pathophysiologic mechanism of anemia in heart failure is still not known – it could be a direct consequence of the heart failure or it could be caused by some other disease in this population of polymorbid patients. There are several mechanisms through which heart failure could contribute to the development of anemia. The most plausible among them are hemodilution, renal insufficiency, increased proinflammatory cytokines, malnutrition, decreased erythropoiesis in bone marrow and heart-failure medications (predominantly ACEI). Anemia is an independent risk factor for recurrent hospitalizations and increased mortality. Several small-scale studies demonstrated that the treatment of anemia in heart-failure patients decreased heart failure signs and symptoms in this patient

population. Anemia in heart-failure patients can be treated with: blood transfusion, iron replacement therapy, or with synthetic analogues of erythropoietin. Before the treatment with synthetic analogues of erythropoietin is started, other causes of anemia (gastrointestinal bleeding, malnutrition, renal insufficiency, hematological diseases and malignancies) have to be excluded. Iron blood levels, ferritin, transferrin and TIBC also have to be determined. If body iron stores are depleted, iron has to be replaced intravenously, the target levels of ferritin being around 250 ng/mL. If anemia persists after 2 weeks of iron replacement therapy,

treatment with erythropoietin is indicated. Currently 4 erythropoietin analogues are available: epoetin α (Eprex®), epoetin β (NeoRecormon®), darbepoetin α (Aranesp®) and metoksipolietilenglikol epoetin β (Mircera®). Anemia needs to be treated in all NYHA III and IV heart failure patients and hemoglobin levels below 110 g/dL. The treatment of anemia with erythropoietin and the adjustment of its doses should be done by heart-failure specialist. Patient follow up and regular CBC screening can be done by general practitioners. The Hb target values are between 120 and 130 g/dL.

Uvod

Oskrba bolnikov s srčnim popuščanjem je v zadnjih desetletjih pomembno zmanjšala njihovo zbolewnost in umrljivost. Kljub temu ostaja pomemben izziv kako še izboljšati kakovost življenja ter zmanjšati pogostost hospitalizacij in umrljivost teh bolnikov.^{1,2} Kaže, da smo z zdravili, ki vplivajo na prevzdražene nevrohormonalne osi, dosegli plato.³ To je vodilo k iskanju mehanizmov, ki so odgovorni za še vedno veliko obolewnost in umrljivost teh bolnikov. Izkazalo se je, da je anemija pri bolnikih s srčnim popuščanjem zelo pogosta in hkrati povezana z neugodnim potekom bolezni.⁴⁻⁶ Nedavne raziskave so nas spodbudile k razmišljanju, da lahko z zdravljenjem anemije dodatno izboljšamo oskrbo bolnikov s srčnim popuščanjem, kljub temu pa zadnje smernice za zdravljenje srčnega popuščanja^{7,8} namenjajo razmeroma malo pozornosti odkrivanju in zdravljenju anemije pri teh bolnikih.

Pojavnost anemije pri srčnem popuščanju

Različne raziskave so pokazale, da anemija prizadane od 4 do 61 % bolnikov s srčnim popuščanjem in oslabilnim iztisnim deležem levega prekata.^{4-6,9-17} Tako velike razlike v oceni pogostosti anemije pri bolnikih s srčnim popuščanjem so posledica različnih meril, ki so jih uporabili za oceno anemije, ter tudi posledica zelo velike hete-

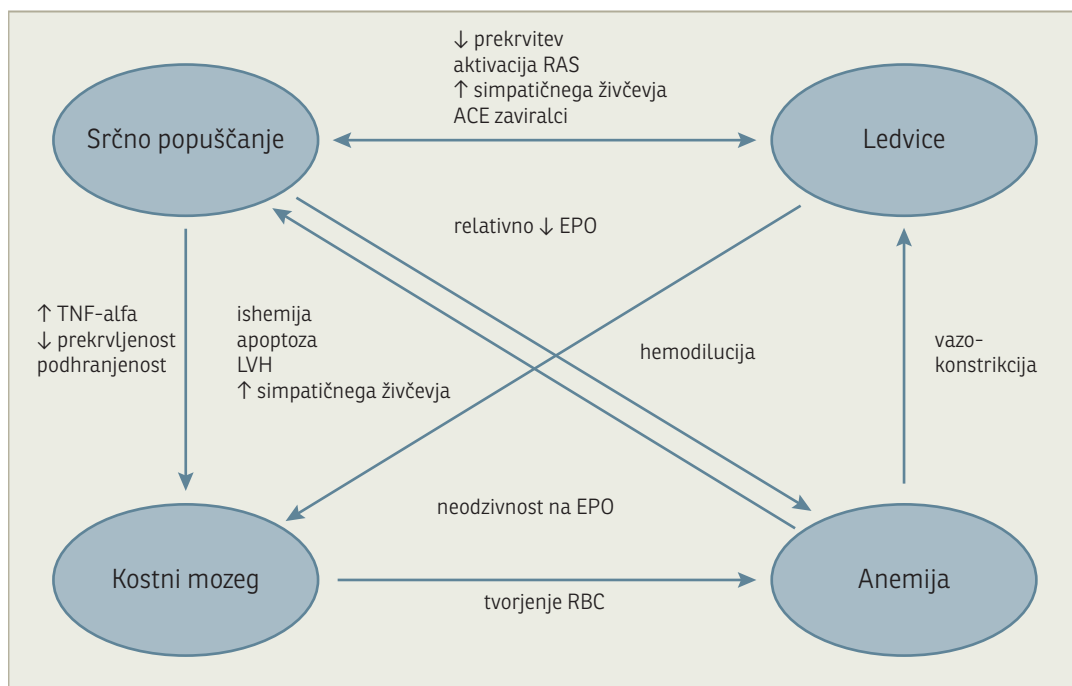
rogenosti populacij v različnih raziskavah. Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) v svoji definiciji anemije (koncentracija hemoglobina < 130 g/L pri moških in < 120 g/L pri ženskah) upošteva znane razlike v koncentraciji hemoglobina med spoloma,¹⁸ medtem ko druge definicije tega ne upoštevajo, saj opredeljujejo anemijo kot koncentracijo hemoglobina < 120 g/L pri moških in ženskah po menopavzi.¹⁹ Kljub pomanjkljivostim v opredelitvah anemije pa se je v večini raziskav izkazalo, da se pogostost anemije povečuje pri bolnikih s spremljajočimi boleznimi, kot so kronična ledvična bolezen in kronična obstruktivna pljučna bolezen, pri bolnikih, ki so starejši, ter pri bolnikih z bolj izraženimi simptomi in znaki srčnega popuščanja (o do 61 %), zlasti v primerjavi z bolniki z manj simptomi, ki jih je mogoče voditi ambulantno (4 do 23 %). Tudi pri bolnikih s srčnim popuščanjem in ohranjeno sistolično funkcijo je pojavnost anemije velika.²⁰⁻²²

Vzroki anemije

Čeprav je anemija pri bolnikih s srčnim popuščanjem pogosta, še vedno ni povsem jasno, ali je njena visoka pojavnost neposredna posledica srčnega popuščanja ali pa je povezana z ostalimi pridruženimi boleznimi, ki so pri bolnikih s srčnim popuščanjem pogoste in številne. Srčno popuščanje je namreč bolezen starejših ljudi, pri katerih je pogostost anemije velika, ne glede na to, ali imajo srčno popuščanje ali ne.²³ Le redke

Slika 1: Koncept mehanizmov, vključenih v medsebojno delovanje pri srčnem popuščanju, ledvičnem delovanju, kostnem mozgu in anemiji.

ACE – zaviralec angiotenzinske konvertaze;
EPO – eritropoetin; LVH – hipertrofija levega prekata; RAS – renin-angiotenzinski sistem; RBC – eritrociti, TNF – dejavnik tumorske nekroze



raziskave so se ukvarjale z iskanjem vzroka anemije pri bolnikih s srčnim popuščanjem. V eni od raziskav¹¹ so kar pri 58 % bolnikov ugotavljali, da gre za anemijo v sklopu kroničnih bolezni. Glavna omejitev omenjene raziskave je njen retrospektivni značaj, zato sedaj poteka prospektivna raziskava STAMINA-HFP (Study of anemia in a heart failure population),²⁴ ki proučuje pogostost, vzroke in mehanizme anemije pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

Čeprav so vzročne povezave med srčnim popuščanjem in anemijo slabo poznane, obstaja več možnih mehanizmov, preko katerih bi lahko srčno popuščanje prispevalo k nastanku anemije pri teh bolnikih. Najbolj verjetni mehanizmi so hemodilucija, kronična ledvična bolezen, provnetni citokini, slaba prehranjenost, slabša eritropoeza v kostnem mozgu in tudi zdravila za zdravljenje srčnega popuščanja, med katerimi je največ dokazov za zaviralce ACE. Verjetno pri nastanku anemije pri bolnikih s srčnim popuščanjem sodeluje več omenjenih mehanizmov hkrati in je ta rezultat medsebojnega delovanja oslabiljenega delovanja levega prekata, neurohormonske prevzdraženosti, vnetnega dogajanja, delovanja ledvic in funkcijske sposobnosti kostnega mozga. To medsebojno povezanost imenujemo »sindrom srčno-ledvične anemije«, ki ga prikazuje Slika 1.²⁵

Pomanjkljivo delovanje eritropoetina

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je prisotnih več dejavnikov, ki lahko zmanjšajo delovanje eritropoetina, ki se v ledvicah sprošča kot odgovor na hipoksijo. Čeprav je raven eritropoetina pri bolnikih s srčnim popuščanjem povišana in v sorazmerju z napredovanjem bolezni, ta raven verjetno ne zadostuje stopnji hipoksije v ledvicah.²⁶ To je verjetno posledica kronične ledvične bolezni, ki pogosto spremlja srčno popuščanje. Lahko se razvije začarani krog, v katerem srčno popuščanje poslabša anemijo, ki nato še poslabša srčno popuščanje. Kronična ledvična bolezen je pogosto prisotna pri bolnikih s srčnim popuščanjem in je neodvisni napovednik za pojavljanje in stopnjo anemije. Pri bolnikih z zmerno do hudo kronično ledvično boleznijo (glomerularna filtracija (GFR) < 60 mL/min) brez srčnega popuščanja nastaja manj eritropoetina in vrednost hemoglobina se postopno zmanjšuje, kar je premočrtno povezano z zmanjševanjem GFR.²⁷ Kronična ledvična bolezen prizadene približno 20–40 % bolnikov s kroničnim srčnim popuščanjem.¹¹

Nezadostni porast koncentracije eritropoetina je lahko tudi posledica povečanega nastajanja provnetnih citokinov (dejavnik

tumorske nekroze α – TNF- α , interleukin-6 – IL-6) pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Renin-angiotenzinski sistem igra odločilno vlogo pri uravnavanju količine eritrocitov v volumnu plazme. Povečana koncentracija angiotenzina II vpliva na koncentracijo kisika v peritubulnem sistemu, ki vpliva na nastajanje in izločanje eritropoetina.^{28,29} Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je koncentracija eritropoetina nesorazmerno malo zvišana glede na precejšnjo aktivacijo renin-angiotenzinskega sistema.³⁰ Zdravljenje z zaviralci ACE je temeljni kamen pri zdravljenju srčnega popuščanja.¹ Vendar pa zaviranje renin-angiotenzinskega sistema bodisi z zaviralci ACE bodisi z antagonisti angiotenzinskih receptorjev zmanjša tvorbo eritropoetina v ledvicah.^{31,32} Dokazali so namreč, da zaviralci ACE v terapevtskih odmerkih zmanjšajo nastajanje eritropoetina tako pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo³³ in kronično ledvično boleznijo³⁴ kot tudi pri bolnikih s srčnim popuščanjem.³⁵ Poleg tega so bolniki s srčnim popuščanjem pogosto neodzivni na endogeni eritropoetin.³⁶⁻³⁸ V to naj bi bila vpletena povečana vrednost (pro)vnetnih citokinov,³⁹⁻⁴¹ predvsem TNF- α , preko zaviranja perifernih učinkov eritropoetina.^{42,43}

Pomanjkanje železa

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem pomanjkanje železa pogojuje več dejavnikov. Pogosta je slabša prehranjenost.^{44,45} Slabša absorpcija, uremični gastritis in jemanje antiagregacijskih in antikoagulacijskih zdravil, kar je pri bolnikih s srčnim popuščanjem zelo pogosto, še dodatno prispevajo k pomanjkanju železa. Slednje lahko vodi tudi h krvavitvam iz prebavil. V teh primerih gre običajno za mikrocitno anemijo, medtem ko gre v primeru slabše prehranjenosti in posledičnega pomanjkanja folne kisline in vitaminov skupine B za makrocitno anemijo. Povečana količina provnetnih citokinov lahko tudi poveča koncentracijo hepcidina, ki z reakcijami s ferroportinom in drugimi prenašalci za železo v enterocitih zavira absorpcijo železa in s tem njegovo razpoložljivost za sintezo hemoglobina.^{49,50}

Vnetje

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je prisotna povečana količina provnetnih citokinov, ki so pri srčnem popuščanju dejavnik tveganja za pogostejše hospitalizacije in večjo umrljivost.⁵¹⁻⁵³ Provnetna citokina, TNF- α in IL-6 imata neposreden učinek na kostni mozeg in sta vpletena v nastanek anemije pri vseh kroničnih vnetnih boleznih, med katere spada tudi srčno popuščanje.⁵⁴ Povečana količina provnetnih citokinov zmanjša tako nastajanje eritropoetina v ledvicah kot tudi njegovo učinkovitost v kostnem mozgu. Glede na to, da sta vnetje in anemija bolj izražena pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem, je zanimiva hipoteza, da je vnetje najbolj pomembno pri nastanku anemije pri teh bolnikih. Z eno od raziskav so potrdili, da imajo bolniki s srčnim popuščanjem in pridruženo anemijo močno povečane vrednosti tako TNF- α kot tudi topnih receptorjev TNF 1 in 2 v primerjavi z bolniki brez anemije.⁵⁵ Anemija je tudi povezana z manjšim indeksom telesne mase, kar nakazuje, da je anemija povezana tudi s srčno kaheksijo, ki pa je po drugi strani povezana s povečano koncentracijo provnetnih citokinov.⁵⁶

Hemodilucija

Povečanje volumna plazme zaradi zadrževanja soli in tekočine je eden od temeljnih kompenzacijskih mehanizmov, s katerimi telo poskuša nadomestiti zmanjšano krčljivost levega prekata in tako zagotoviti zadovoljivo prekrvitev organov. Tako je v teh primerih anemija posledica hemodilucije, ne pa pravega pomanjkanja eritrocitov.^{57,58} Ne glede na to, ali je anemija posledica hemodilucije ali gre za pravo anemijo zaradi zmanjšanja količine eritrocitov, je to povezano s slabšo napovedjo za bolnike, vendar pa so v nekoliko slabšem položaju tisti, pri katerih je anemija povzročena s hemodilucijo.¹⁰

Anemija kot napovedni dejavnik

Koncentracija hemoglobina v krvi je pomemben dejavnik, ki določa količino kisika, ki je na razpolago skeletnim mišicam med telesno dejavnostjo. Pri bolnikih s srčnim po-

puščanjem je aerobna zmogljivost zmanjšana že pri manjši stopnji anemije.⁵⁹ V več raziskavah so potrdili povezanost med zmanjšano koncentracijo hemoglobina in hujšo stopnjo srčnega popuščanja, opredeljenega po klasifikaciji NYHA.^{10,12} Kalra in sodelavci⁶⁰ so ugotovili, da je koncentracija hemoglobina neodvisni napovednik za maksimalno porabo kisika (VO_2 max) tudi po tem, ko so upoštevali iztisni delež levega prekata, starost in ledvično funkcijo. Več raziskav je pokazalo, da je znižana koncentracija hemoglobina neodvisno povezana s povečanim tveganjem za hospitalizacijo in z umrljivostjo.^{4-6,9-15} Zdi se, da obstaja povsem jasna povezava med potekom bolezni pri bolnikih s srčnim popuščanjem in anemijo. Vendar moramo te raziskave razlagati previdno, saj gre večinoma za retrospektivne raziskave. Tako vzročna povezava med anemijo in neugodnim potekom srčnega popuščanja ni nedvoumna. Anemija je namreč lahko le kazalec bolj napredovalega srčnega popuščanja oz. prisotnosti drugih bolezni. V eni od raziskav so pri 552 bolnikih z novo nastalim srčnim popuščanjem ugotovili, da ima kar 18 % preiskovancev anemijo z vrednostmi hemoglobina pod 115 g/l, vendar niso našli povezave med anemijo in slabšim potekom bolezni.⁶¹ Avtorji so sklepali, da je anemija v zgodnji fazi srčnega popuščanja verjetno posledica drugih bolezni in ne srčnega popuščanja.

Možnosti zdravljenja

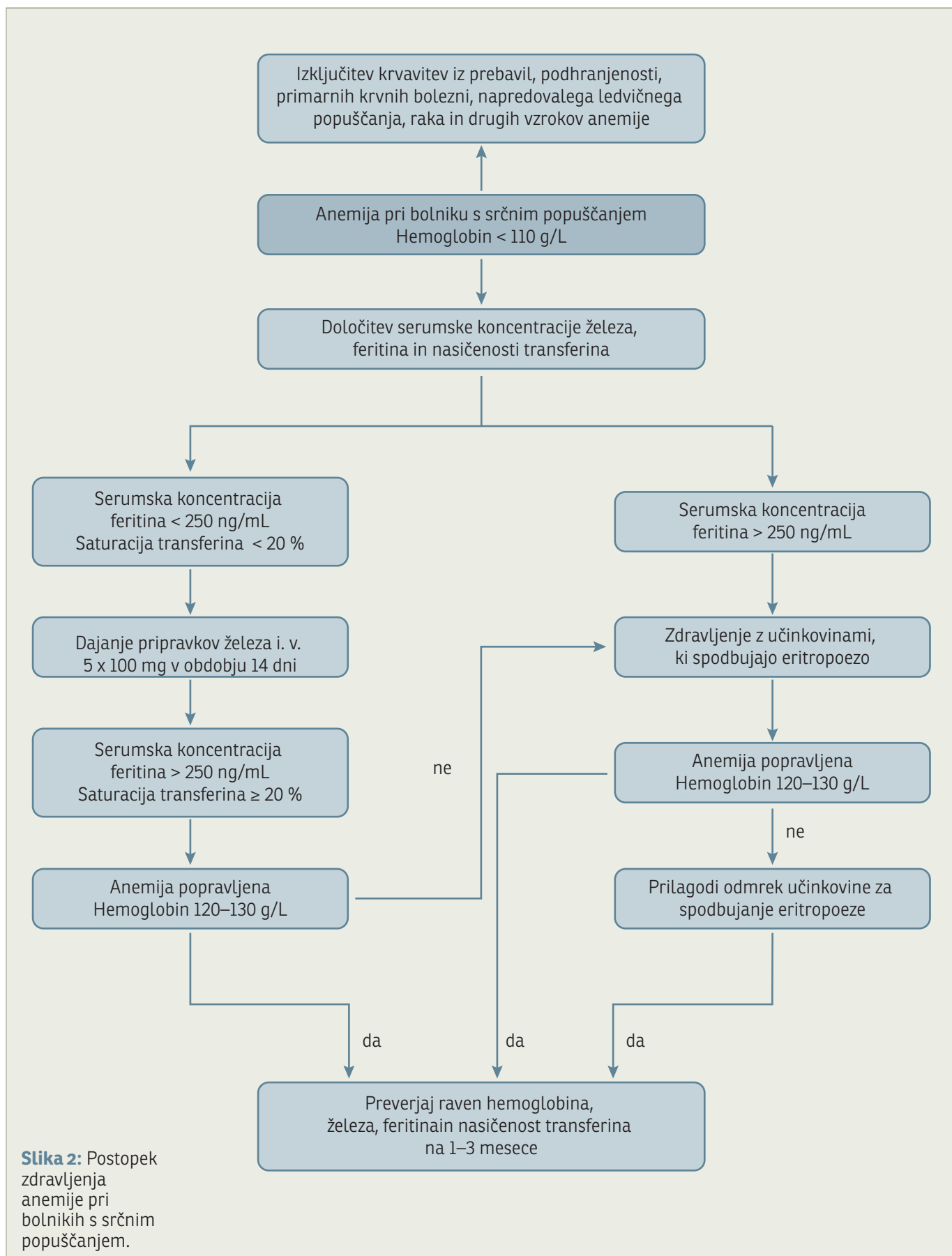
Glede na to, da je anemija povezana s slabšo napovedjo izida bolnikov s srčnim popuščanjem, je vedno več zanimanja, ali zdravljenje anemije prispeva k izboljšanju napovedi izida za bolnike s srčnim popuščanjem. Zdravljenje anemije obsega več možnosti: transfuzijo koncentriranih eritrocitov, zdravljenje z infuzijami železa in zdravljenje z analogi eritropoetina. Predvideni postopek zdravljenja anemije pri bolniku s znanim srčnim popuščanjem povzema Slika 2.

Vpliv transfuzije koncentriranih eritrocitov na izid bolezni srca in ožilja ni dorečen. Čeprav velja, da je prag za transfuzijo koncentriranih eritrocitov vrednost hematokrita, manjša kot 30 %, pa to ne temelji na »z dokazi podprti medicini«, ampak bolj na so-

glasju priznanih strokovnjakov.⁶² Transfuzija koncentriranih eritrocitov pomeni povečano nevarnost okužbe, alergične reakcije in čezmerne obremenitve z železom.^{63,64} Glede na vse to in glede na sorazmerno visoko ceno se zdi, da transfuzije koncentriranih eritrocitov niso primerna oblika zdravljenja anemije pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

Rekombinantni humani eritropoetin (rHuEPO) je temeljni kamen zdravljenja anemije pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic.⁶⁵⁻⁶⁸ Poleg z dokazi podprtega izboljšanja kakovosti življenja in preživetja rezultati zdravljenja anemije z rHuEPO pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic kažejo tudi na izboljšanje nekaterih kazalcev prizadetosti srca, kot je zmanjšanje hipertrofije levega prekata, izboljšanje iztisnega deleža levega prekata in minutnega volumna srca.⁶⁹⁻⁷¹ Podobne rezultate so prikazali tudi v raziskavah, v katerih so z rHuEPO zdravili tudi predializne bolnike z anemijo in sočasno strukturno boleznijo srca.^{72,73} Trenutno imamo na razpolago štiri učinkovine za spodbujanje eritropoeze, s katerimi lahko zdravimo anemijo: epoetin α (Eprex®), epoetin β (NeoRecormon®), darbepoetin α (Aranesp®) in metoksipolietilenglikol epoetin β (Mircera®).⁷⁴ Razpolovni čas rHuEPO po vbrizganju v veno je 5 do 134 ur, odvisno od zdravila. Po vbrizganju v podkožje se resorbira približno 25 % odmerka.^{75,76} Darbepoetin alfa je dolgodelujoči analog humanega eritropoetina. V primerjavi z naravnim in rekombinantnim eritropoetinom ima večjo afiniteto za eritropoetinske receptorje, podaljšano razpolovno dobo na okoli 48 ur, kar pomeni, da je dajanje potrebno na 1–2 tedna (77, 78). Metoksipolietilenglikol epoetin β je prav tako dolgodelujoči analog humanega eritropoetina in ima razpolovno dobo 139 ur; vbrizgamo ga lahko enkrat mesečno.

Doslej so objavili že nekaj raziskav, ki so proučevale vpliv zdravljenja anemije z rekombinantnim eritropoetinom pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Svedberg in sodelavci⁷⁹ so v svoji raziskavi dokazali izboljšanje iztisnega deleža levega prekata, izboljšanje funkcijskega razreda NYHA in zmanjšano potrebo po hospitalizaciji po zdravljenju z rHuEPO in intravenskim železom v skupini 26 bolnikov s srčnim popuščanjem v funkcijskem razredu



NYHA III in IV. Odmerek rHuEPO so prilagajali tako, da je bila dosežena vrednost hemoglobina 120 g/L. Podobne rezultate so isti raziskovalci dobili v randomizirani raziskavi pri 32 bolnikih s srčnim popuščanjem, prav tako v funkcijskem razredu NYHA III in IV.⁸⁰ Pomankljivost obeh raziskav je poleg majhnega števila preiskovancev tudi dejstvo, da v prvi raziskavi ni bilo skupine s placebom in nobena raziskava ni bila slepa. Mancini in sodelavci⁸¹ so v enojno slepi, randomizirani, s placebom nadzorovani raziskavi pokazali, da trimesečno zdravljenje z rHuEPO pri 26 bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem privede do povečanja $VO_2\text{max}$. Ugotavljali so povezanost med povečanjem koncentracije hemoglobina med zdravljenjem z rHuEPO in povečanjem $VO_2\text{max}$. Izboljšanje ni bilo odvisno od tega, ali je bila anemija posledica zmanjšanje mase eritrocitov ali hemodilucije. Bolnike so zdravili z rHuEPO 5000 i.e. 3-krat tedensko oziroma v tolikšnem odmerku, da so dosegli vrednost hematokrita, večjo kot 45 %. Bolniki, ki so jih zdravili z rHuEPO, so dobivali tudi železo in folno kislino, oboje peoralno. Pri bolnikih z anemijo kot posledico povečanega volumna plazme je bilo povečanje hematokrita pri zdravljenju z rHuEPO predvsem posledica zmanjšane volumna plazme. Ker se odmerjanje diuretikov med študijo ni spreminjalo, lahko sklepamo, da eritropoetin posredno ali neposredno vpliva na ledvično uravnavanje plazemskega volumna. Učinek zdravljenja z darbepoetinom α (0,7 $\mu\text{g/kg}$ s. c. vsake dva tedna 26 tednov) na izboljšanje zmogljivosti so proučevali v randomizirani klinični študiji pri 41 bolnikih s srčnim popuščanjem in anemijo (hemoglobin 90–120 g/L).⁷² Pri bolnikih sta se izboljšali telesna zmogljivost in kakovost življenja.⁸² Trenutno poteka velika multicentrična študija z darbepoetinom α , ki bo odgovorila na vprašanje, ali zdravljenje anemije zmanjša obolevnost in umrljivost pri bolnikih s srčnim popuščanjem (RED-HF).⁸³

Trenutna priporočila Evropskega združenja za kardiologijo (ESC) še ne omenjajo eritropoetinov, saj velika študija, ki proučuje preživetje bolnikov s srčnim popuščanjem ob zdravljenju anemije, še poteka. Manjše raziskave pa so pokazale nedvomno korist zdravljenja kardiorrenalne anemije. V vseh

raziskavah so epoetine uporabljali v subkutani obliki.

Izključno (absolutno) pomanjkanje železa je redek vzrok anemije pri bolnikih s srčnim popuščanjem, medtem ko razmeroma pogosto zasledimo funkcijsko pomanjkanje železa, ki ga označuje zmanjšana dostopnost do zalog železa za eritropoezo.¹⁸ Dve majhni raziskavi sta pokazali, da intravensko nadomeščanje železa brez dodatka eritropoetina zmanjša koncentracijo natriuretičnih peptidov, izboljša iztisni delež levega prekata, funkcijski razred srčnega popuščanja in kakovost življenja pri bolnikih s srčnim popuščanjem.^{84,85} Trenutna priporočila National Kidney Foundation svetujejo uporabo intravenskega železa za vzdrževanje koncentracije feritina med 100 in 800 ng/mL ter nasičenosti transferina 20 do 50 %, saj se s tem izboljša odgovor na učinkovine, ki spodbujajo eritropoezo.¹⁸ Vendar pa ta priporočila veljajo za bolnike s kroničnim ledvičnim popuščanjem, medtem ko za bolnike s srčnim popuščanjem teh podatkov nimamo. Vsekakor je železo potrebno nadomeščati intravensko, saj pride zaradi edema v prebavilih pri peoralnem nadomeščanju do zelo majhne absorpcije in je zato neučinkovito. Trenutno je pri nas dosegljiv železov saharat (Venofer®).

Seveda pa ob tem ne smemo pozabiti tudi na pleotropne učinke rHuEPO, ki sicer še niso povsem jasno dokazani, še manj pa je jasen njihov vpliv na napoved izida pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Receptorji za eritropoetin se v srčno-žilnem sistemu nahajajo v endotelijskih, gladkomišičnih in srčno-mišičnih celicah. V endoteliju ima rHuEPO antiapoptotične mitogene in angiogene lastnosti. Na drugi strani pa ima tudi negativne učinke, kot sta povečana tvorba PAI-1 in endotelina v endotelijskih celicah.⁸⁶

Nevarnosti zdravljenja anemije

Kot pri vsakem zdravljenju moramo tudi pri zdravljenju anemije pretehtati koristi v primerjavi s potencialnimi neželenimi učinki. V raziskavi »Normal hematocrit treatment« pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na hemodializnem zdravljenju z ishemično boleznijo srca ali srčnim popuščanjem, ki so jih zdravili z rHuEPO, je bila

v skupini s ciljnim hematokritom 42 % umrljivost nepomembno večja kot pri bolnikih s ciljnim hematokritom 30 %, zaradi česar so raziskavo predčasno prekinili.⁸⁷ Čeprav statistično neznatno, pa je bilo tveganje za smrt ali neusodni srčni infarkt pri bolnikih z višjim ciljnim hematokritom večje za 30 %. Paradokсно pa je bila umrljivost v vseh skupinah pri bolnikih z višjim hematokritom nižja, kar govori proti temu, da bi bil višji hematokrit kot tak vzrok za večjo umrljivost. Tudi v velikih raziskavah, ki so primerjale različne ciljne ravni hematokrita, se je kot boljši izkazal nižji hematokrit, saj je bila v skupinah z višjim hematokritom umrljivost večja ali pa razlik ni bilo.^{88,89} Teh rezultatov ne moremo povsem pojasniti le z višjim hematokritom, saj je bila v skupinah z večjim hematokritom izpostavljenost železu večja, prav tako pa so bili večji tudi odmerki eritropoetina.⁸⁷ Povečana pojavnost neželenih srčno-žilnih dogodkov, kot so tromboza v žilnem pristopu, možganska kap ali srčni infarkt, pa so bili povezani tudi s hitrim porastom hemoglobina,⁹⁰ kar seveda poveča viskoznost krvi, možen pa je tudi neposredni učinek eritropoetina na trombocite ali endotelijske celice.^{91,92} Arterijska hipertenzija se razvija ali poslabša pri približno 20–30 % bolnikov s končno ledvično odpovedjo, ki jih zdravimo z rHuEPO.⁹³ Porast arterijskega krvnega tlaka je ponavadi dobro obvladljiv, hipertenzivna encefalopatija pa se razvije le redko.⁹⁴ Povečanje arterijskega krvnega tlaka je lahko posledica povečane viskoznosti krvi ali povečane dejavnosti endotelija zaradi izboljšanja anemije, po drugi strani pa lahko rHuEPO vodi tudi do povečanega izločanja kateholaminov in aktivacije renin-angiotenzinske osi. Pri priporočilih glede zdravljenja z rHuEPO ostaja veliko neodgovorjenih vprašanj: kakšna je optimalna raven hemoglobina, ki ga želimo doseči, pa tudi, kako pomemben je relativni porast hemoglobina. Dokler na ta vprašanja ne moremo ponuditi zadovoljivega odgovora, moramo biti pri zdravljenju z rHuEPO zelo previdni. Trenutno imamo premalo podatkov, da bi lahko priporočili odločno zdravljenje anemije. Vsekakor moramo bolnikom ponuditi natančno diagnostično obravnavo, s katero lahko odkrijemo potencialno popravljivi vzrok

anemije, kot so krvavitev iz prebavil, slaba prehranjenost in drugi.⁹⁵ Čeprav so rezultati raziskav, ki so proučevale vpliv zdravljenja anemije z rHuEPO pri bolnikih s srčnim popuščanjem, spodbudni, sta glavni omejitvi nizko število vključenih bolnikov in nerandomiziranost ter pri nekaterih odsotnost kontrolne skupine. Zato zaenkrat ne moremo priporočiti zdravljenja blage anemije pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Za bolnike s srčnim popuščanjem z zmerno do hudo anemijo (hemoglobin pod 110 g/l) in ob izključitvi vseh drugih dejavnikov, ki bi lahko povzročali anemijo, je priporočljivo najprej nadomeščati železo in s tem doseči vrednost feritina okoli 250 ng/ml, če pa to ne sovпада s pričakovanim izboljšanjem anemije, pričnemo zdraviti z eno od učinkovin, ki spodbujajo eritropoezo.

Zelo redek, vendar potencialno zelo nevaren stranski učinek vseh analogov humane eritropetina je tudi popolna aplazija rdečih krvnih celic; v tem primeru moramo zdravljenje nemudoma prekiniti.

Zaključek

Anemija ni le spremljajoča bolezen pri bolnikih s srčnim popuščanjem, ampak se tudi aktivno vpleta v patofiziologijo in je lahko tako posledica kot tudi vzrok srčnega popuščanja. Je skupek zapletenega medsebojnega delovanja srčnega popuščanja, delovanja ledvic, odzivnosti kostnega mozga, spremljajočih bolezni in različnih zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje tako samega srčnega popuščanja kot tudi za zdravljenje spremljajočih bolezni. Številne presečne študije so pokazale, da je anemija pri bolnikih zelo pogosta in da je povezana z napredovanjem bolezni. Tudi raziskave, ki so proučevale vpliv zdravljenja anemije na potek srčnega popuščanja, so pokazale, da je zdravljenje anemije povezano z izboljšanjem napovedi izida bolezni in tudi izboljšanjem kakovosti življenja. Pomanjkljivost teh raziskav je majhno število vključenih bolnikov ter dejstvo, da raziskave večinoma niso bile randomizirane in nadzorovane s kontrolno skupino. Prav tako tudi še nimamo ciljne vrednosti hemoglobina, ki bi bila optimalna pri teh bolnikih.

Kljub vsem tem pomanjkljivostim pa se zdi, da je prav zdravljenje anemije prihodnost farmakološkega zdravljenja srčnega popuščanja, saj smo predvsem z zdravili, ki vplivajo na nevrohormonsko aktivacijo, dosegli plato. Seveda pa moramo, preden priporočimo zdravljenje tudi blage anemije, počakati na raziskave, ki bodo dokončno potrdile dolgoročno varnost in učinkovitost takšnega pristopa.

Literatura

1. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429–35.
2. The MERIT-HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–7.
3. Mehra MR, Uber PA, Francis GS. Heart failure therapy at a crossroad: are there limits to the neurohormonal model? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1606–10.
4. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation*. 2005; 112: 1121–7.
5. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation*. 2004; 110: 149–54.
6. O'Meara, T. Clayton, M. B. McEntegart, J. J.V. McMurray, C. C. Lang, S. D. Roger, et al for the CHARM Committees and Investigators. *Clinical Correlates and Consequences of Anemia in a Broad Spectrum of Patients With Heart Failure: Results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program* *Circulation*. 2006; 113: 986–94.
7. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. 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: 1115–40.
8. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult—Summary Article: A Report of the Am 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 Am College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005; 112: 1825–52.
9. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 955–62.
10. Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003; 107: 226–9.
11. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003; 107: 223–5.
12. 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: 1933–9.
13. Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, Kaczmarek A, Reczuch K, Kalra PR, et al. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2003; 90: 303–8.
14. 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: 112–9.
15. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkovic C, Presley R. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 1928–36.
16. Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM, Hullin R, Pfiiffner D, Hess OM, et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2002; 86: 115–21.
17. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, Adams KF, Cuffe MS, Gheorghide M, et al. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2003; 92: 625–8.
18. McCullough PA, Lepor NE. Anemia: a modifiable risk factor for heart disease. *Introduction*. *Rev Cardiovasc Med*. 2005; 6 Supl. 3: S1–S3.
19. IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37: S182–S238.

20. Berry C, Hogg K, Norrie J, Stevenson K, Brett M, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: a hospital cohort study. *Heart*. 2005; 91: 907–913.
21. Brucks S, Little WC, Chao T, Rideman RL, Upadhyaya B, Wesley-Farrington D, et al. Relation of anemia to diastolic heart failure and the effect on outcome. *Am J Cardiol*. 2004; 93: 1055–7.
22. Klapholz M, Maurer M, Lowe AM, Messineo F, Meisner JS, Mitchell J, et al. Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction: results of the New York Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1432–8.
23. Cromie N, Lee C, Struthers AD. Anaemia in chronic heart failure: what is its frequency in the UK and its underlying causes? *Heart*. 2002; 87: 377–8.
24. Adams KF, Patterson JH, Pina I, et al. STAMINA-HFP (Study of Anemia in a Heart Failure Population) registry: rationale, design, and patient characteristics. *J Card Failure* 2003; 9: 73.
25. Chatterjee B, Nydegger UE, Mohacsi P. Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE-inhibitors or AT(1) antagonists. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 393–8.
26. 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: 681–6.
27. McCullough PA, Lepor NE. Piecing together the evidence on anemia: the link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med*. 2005; 6 Supl. 3: S4–S12.
28. Katz SD. Mechanisms and treatment of anemia in chronic heart failure. *Congest Heart Fail*. 2004; 10: 243–7.
29. Donnelly S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38: 415–425.
30. Jensen JD, Eiskjaer H, Bagger JP, Pedersen EB. Elevated level of erythropoietin in congestive heart failure relationship to renal perfusion and plasma renin. *J Intern Med*. 1993; 233: 125–130.
31. Fyhrquist F, Karppinen K, Honkanen T, Saijonmaa O, Rosenlof K. High serum erythropoietin levels are normalized during treatment of congestive heart failure with enalapril. *J Intern Med*. 1989; 226: 257–60.
32. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, Gilbertson DT, Collins AJ, Yusuf S, et al. 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: 391–9.
33. Griffing GT, Melby JC. Enalapril (MK-420) and the white cell count and haematocrit. *Lancet* 1982; 319: 1361.
34. Kamper AL, Nielsen OJ. Effect of enalapril on haemoglobin and serum erythropoietin in patients with chronic nephropathy. *Scan J Clin Lab Invest* 1990; 50: 611–8.
35. Fyhrquist F, Karppinen K, Honkanen T, Saijonmaa O, Rosenlof K. High serum erythropoietin levels are normalized during treatment of congestive heart failure with enalapril. *J Intern Med* 1989; 226: 257–60.
36. Anker SD, Volterrani M, Pflaum CD, Strasburger CJ, Osterziel KJ, Doehner W, et al. Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure: implications for therapy with growth hormone. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 443–52.
37. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997; 96: 526–34.
38. Doehner W, Rauchhaus M, Godsland IF, Egerer K, Niebauer J, Sharma R, et al. Insulin resistance in moderate chronic heart failure is related to hyperleptinaemia, but not to norepinephrine or TNF-alpha. *Int J Cardiol* 2002; 83: 73–81.
39. Anker SD, Egerer KR, Volk HD. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1426–30.
40. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 3060–7.
41. Gullestad L, Aukrust P. The cytokine network in heart failure: pathogenic importance and potential therapeutic targets. *Heart Fail Monit* 2001; 2: 8–13.
42. 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: 206–10.
43. Sharma R, Anker SD. Cytokines, apoptosis and cachexia: the potential for TNF antagonism. *Int J Cardiol* 2002; 85: 161–71.
44. Witte KK, Clark AL. Nutritional abnormalities contributing to cachexia in chronic illness. *Int J Cardiol* 2002; 85: 23–31.
45. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003; 361: 1077–83.
46. Silagy CA, McNeil JJ, Donnan GA, Tonkin AM, Worsam B, Campion K. Adverse effects

- of low-dose aspirin in a healthy elderly population. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 84–9.
47. Parsi A, Kleber FX. Anaemia in heart failure: its diagnosis and management. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 3–4.
48. Capes SE, Gerstein HC, Negassa A, Yusuf S. Enalapril prevents clinical proteinuria in diabetic patients with low ejection fraction. *Diabetes Care* 2000; 23: 377–80.
49. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hcpidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004; 306: 2090–3.
50. Ganz T. Hcpidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003; 102: 783–8.
51. 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: 236–41.
52. Deswal A, Peterson MJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation* 2001; 103: 2055–9.
53. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies Of LeftVentricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996;27: 1201–6.
54. Voulgari PV, Kolois G, Papadopoulos GK, Katsaraki A, Seferiadis K, Drosos AA. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* 1999; 92: 153–60.
55. Bolger AP, Haehling S, Doehner W, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Anemia and inflammation in chronic heart failure. *J Card Failure* 2003; 9: 33.
56. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation*. 2006; 113: 2454–61.
57. Kalra PR, Anagnostopoulos C, Bolger AP, Coats AJ, Anker SD. The regulation and measurement of plasma volume in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1901–8.
58. Anand IS, Chandrasekhar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of oedema in chronic anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *Br Heart J* 1993; 70: 357–62.
59. Katz SD, Maskin C, Jondeau G, Cocke T, Berkowitz R, LeJemtel T. Near-maximal fractional oxygen extraction by active skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *J Appl Physiol*. 2000; 88: 2138–42.
60. Kalra PR, Bolger AP, Francis DP, Genth-Zotz S, Sharma R, Ponikowski P, et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men. *Am J Cardiol*. 2003; 91: 888–891.
61. P. Kalra, T. Collier, M. Cowie, K. Fox, D. Wood, P. Poole-Wilson, et al. Haemoglobin concentration and prognosis in new cases of heart failure. *Lancet* 2003; 362: 211–2.
62. Welch HG, Meehan KR, Goodnough LT. Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med* 1992; 116: 393–402.
63. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA*. 2002; 288: 1499–1507.
64. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, Aubuchon JP. Transfusion medicine: first of two parts– blood transfusion. *N Engl J Med*. 1999; 340: 438–47.
65. Winearls CG. Recombinant human erythropoietin: 10 years of clinical experience. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 Suppl. 2: 3–8.
66. Erslev AJ. Erythropoietin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1339–44.
67. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987; 316: 73–8.
68. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 1989; 111: 992–1000.
69. Goldberg N, Lundin AP, Delano B, Friedman EA, Stein RA. Changes in left ventricular size, wall thickness, and function in anemic patients treated with recombinant human erythropoietin. *Am Heart J* 1992; 124: 424–7.
70. London GM, Zins B, Pannier B, Naret C, Berthelot JM, Jacquot C, et al. Vascular changes in hemodialysis patients in response to recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 36: 878–82.
71. Levin A. Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: a review of the current state of knowledge. *Kidney Int* 2002; 61 Suppl. 80: 35–8.
72. Portoles J, Torralbo A, Martin P, Rodrigo J, Herrero JA, Barrientos A. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 541–8.
73. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, Togawa M, Okada N, Tsubakihara Y, et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis pa-

- tients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 250–6.
74. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011–23.
 75. Fisher JW. Erythropoietin: physiology and pharmacology update. *Exp Biol Med Maywood* 2003; 228: 1–14.
 76. Macdougall IC, Cooper AC. Erythropoietin resistance: the role of inflammation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Supl. 11: 39–43.
 77. Locatelli F, Canaud B, Giacardy F, Martin-Malo A, Baker N, Wilson J. Treatment of anemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEpo). *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 362–9.
 78. Macdougall IC, Matcham J, Gray SJ. Correction of anaemia with darbepoetin alfa in patients with chronic kidney disease receiving dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 576–81.
 79. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000; 3 : 1737–44.
 80. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R., et al. 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: 1775–80.
 81. Mancini DM, Katz SD, Lamanca J, Lamanca J, Hudaihed A, Androne AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 294–9.
 82. Cleland JG, Coletta AP, Clark AL, Velavan P, Ingle L. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Heart Failure meeting and the Am College of Cardiology: darbepoetin alfa study, ECHOS, and ASCOT-BPLA. *Eur J Heart Fail.* 2005; 7: 937–9.
 83. van Veldhuisen D, McMurray J. Are erythropoietin stimulating proteins safe and efficacious in heart failure? Why we need an adequately powered randomised outcome trial. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9: 110–2.
 84. Bolger A, Bartlett F, Penston H, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R, et al. Intravenous Iron Alone for the Treatment of Anemia in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 1225–7.
 85. Toblli J, Lombraña 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: 1657–65.
 86. Pacher R, Stanek B, Hülsmann M, Koller-Strametz J, Berger R, Schuller M, et al. Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 633–41.
 87. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339: 584–90.
 88. Druke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt K-U, Macdougall I C, Tsakiris D, Burger H-U, Scherhag, A, the CREATE Investigators. *Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia.* *N Engl J Med* 2006; 355: 2071–84.
 89. Singh AK, Szczec L, Tang KL., Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D, the CHOIR Investigators. *Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease.* *N Engl J Med* 2006; 355: 2085–98.
 90. Abramowicz M. Darbepoetin (Aranesp)—A long-acting erythropoietin. *Med Lett* 2001; 43: 109–10.
 91. Valles J, Santos MT, Aznar J, Martinez M, Moscardo A, Pinon M, et al. Platelet-erythrocyte interactions enhance alpha(IIb)beta(3) integrin receptor activation and P-selectin expression during platelet recruitment: down-regulation by aspirin ex vivo. *Blood* 2002; 99: 3978–84.
 92. Diaz-Ricart M, Etebanell E, Cases A, Lopez-Pedret J, Castillo R, Ordinas A, et al. Erythropoietin improves signaling through tyrosine phosphorylation in platelets from uremic patients. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1312–17.
 93. Maschio G. Erythropoietin and systemic hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 Supl. 2: 74–9.
 94. Bleyer AJ, Burkart JM. Seizures: II. *Semin Dialysis* 1994; 7: 41–5.
 95. Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 44: 959–66.