

Aktualne spojrzenie na parametry czerwonokrwinkowe w niewydolności serca

Current approach to red blood cell parameters in heart failure

Agata Galas, Paweł Krześciński, Grzegorz Gielera

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

STRESZCZENIE

Niewydolność serca (HF) jest narastającym problemem i dotyczy obecnie 1–2% populacji, a jej objawy stanowią główną przyczynę hospitalizacji u osób powyżej 65. roku życia. W ocenie skuteczności leczenia HF są stosowane parametry kliniczne (np. duszność, obrzęki, zmiana masy ciała) oraz laboratoryjne (np. peptydy natriuretyczne), wśród których coraz więcej uwagi poświęca się parametrom czerwonokrwinkowym. Wartości hemoglobiny i hematokrytu to przede wszystkim podstawa rozpoznania niedokrwistości, która często towarzyszy HF i pogarsza rokowanie w tej chorobie. Okazuje się jednak, że parametry te mogą być również przydatne w monitorowaniu zmian wolemii związanej ze stosowaniem diuretyków, umożliwiając identyfikację chorych opornych na leczenie moczopędne. Ocena zjawiska hemokoncentracji może być przydatna w optymalizacji dawkowania diuretyków oraz interpretacji często obserwowanych w przebiegu leczenia zaostrzeń HF wahań stężenia parametrów nerkowych. Celem prezentowanej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat możliwości wykorzystania parametrów czerwonokrwinkowych w ocenie chorych na HF.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (4), 201–206

Słowa kluczowe: niewydolność serca, niedokrwistość, hemoglobina, hematokryt, przewodnienie, niedobór żelaza, diuretyki

Adres do korespondencji:

lek. Agata Galas
Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128, 04–141 Warszawa
e-mail: agalas@wim.mil.pl

ABSTRACT

Heart failure (HF) is a growing problem and currently affects 1–2% of the population and its symptoms are the leading cause of hospitalization among people over 65 years of age. Clinical parameters (e.g. dyspnea, edema, weight change) and laboratory (e.g. natriuretic peptides) are used to assess the efficacy of treatment for heart failure, among which more attention is paid to the parameters of red blood cell. Hemoglobin and hematocrit are primarily the basis for the diagnosis of anemia, which often accompanies HF and worsens prognosis in this disease. It appears, however, that these parameters may also be useful in monitoring diuretic changes related to diuretics, allowing the identification of patients with diuretic therapy. Evaluation of hemocentration may be useful in optimizing diuretic dosage and interventions frequently observed in the treatment of exacerbation of HF of fluctuations in renal function. The aim of the study is to present current knowledge on the possibility of using red blood cell parameters in the assessment of patients with HF.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (4), 201–206

Key words: heart failure, anemia, hemoglobin, hematocrit, fluid overload, iron deficiency, diuretics

WPROWADZENIE

Objawy niewydolności serca (HF, *heart failure*) stanowią główną przyczynę hospitalizacji u osób powyżej 65. roku życia [1, 2]. U ponad 95% chorych

przyjmowanych do szpitala z powodu zaostrzenia HF dominują przewodnienie i objawy zastoju, co zazwyczaj wymaga dożylnego stosowania diuretyków [3]. Jednak w badaniu Adamsa i wsp. [4] wykazano, że jedynie u 50% pacjentów zmniejszenie masy ciała w trakcie hospitalizacji wynosi powyżej 2 kg, co wskazuje, że najpewniej pozostali nie uzyskują odpowiedniego stopnia odwodnienia. Fakt ten potwierdzają rejestry, według których część pacjentów jest wypisywanych ze szpitala z utrzymującym się przewodnieniem [5, 6]. Jest to jedna z głównych przyczyn ponownych zaostrzeń choroby — blisko 1/4 pacjentów trafia do szpitala w ciągu 30 dni od wypisania [7].

W ocenie skuteczności leczenia diuretycznego stosuje się proste parametry kliniczne, takie jak: ustąpienie duszności, zmniejszenie zmian osłuchowych nad płucami, redukcja obrzęków, ujemny bilans płynów, zmniejszenie masy ciała [3]. Obecnie do monitorowania skuteczności leczenia można również stosować ocenę stężenia peptydów natriuretycznych, w tym N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal B-type natriuretic propeptide*), którego dodatkową zaletą jest wartość rokownicza [8]. Należy jednak podkreślić, że większość badań z wykorzystaniem NT-proBNP dotyczyła monitorowania chorych na przewlekłą HF, a nie jej zaostrzenia [9–12].

Okazuje się jednak, że zarówno wymienione wskaźniki kliniczne (np. zmniejszenie masy ciała, bilans płynów), jak i laboratoryjne (obniżenie stężenia NT-proBNP) w ograniczonym stopniu korelują z objawami przewodnienia (dusznością) [13, 14]. W związku z tym nadal poszukuje się tanich i łatwo dostępnych metod obiektywnej oceny efektów leczenia moczo-pędnego, które umożliwiłyby dobór optymalnych i bezpiecznych dawek diuretyków. Dlatego celem niniejszego opracowania jest przedstawienie obecnego stanu wiedzy na temat przydatności hemoglobiny (Hb) i hematokrytu (Hct) w ocenie chorych na HF, ze szczególnym uwzględnieniem monitorowania zmian wolemii u tych pacjentów.

ZNACZENIE NIEDOKRWISTOŚCI I NIEDOBORU ŻELAZA U CHORYCH NA HF

Niedokrwistość jest jedną z chorób najczęściej współistniejących z HF. Może być elementem jej obrazu klinicznego, a także objawem innego procesu patologicznego. Częstość występowania niedokrwistości

w HF waha się od kilkunastu do nawet 70% [15, 16]. Jedną z jej przyczyn jest niedobór żelaza, który u chorych na HF wskazuje na ciężkość choroby i jest niezależnym czynnikiem rokowniczym [17, 18]. Występowanie niedokrwistości wiąże się z przebudową mięśnia sercowego, stanem zapalnym oraz przewodnieniem [3, 19]. Patomechanizm niedokrwistości w grupie pacjentów z HF jest złożony. Najczęściej przyczynami są współistniejąca przewlekła choroba nerek (CKD, *chronic kidney disease*) (prowadząca do obniżenia stężenia erytropoetyny i upośledzenia erytropoezy szpikowej) oraz wzrost stężenia cytokin zapalnych w osoczu, zwłaszcza czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α *tumor necrosis factor alpha*) i interleukiny 6 (IL-6) [15]. Nie należy zapominać o upośledzonym wchłanianiu żelaza i innych substancji odżywczych z powodu obrzęku śluzówki przewodu pokarmowego, a także zmniejszenia podaży żelaza wynikającej z utraty apetytu.

Niedocenianą przyczyną niedokrwistości jest stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) i antagonistów receptora angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blocker*), które — hamując produkcję oraz aktywność angiotensyny — wpływają depresyjnie na erytropoezę (angiotensyna jest silnym stymulatorem erytropoezy) [20, 21]. Powodem niedokrwistości może być również jawne lub utajone krwawienie z przewodu pokarmowego, któremu sprzyja konieczność stosowania podwójnej terapii przeciwplytkowej i leczenia antykoagulacyjnego, często stosowanego w HF z powodu schorzeń współistniejących (choroba wieńcowa, zaburzenia rytmu serca) [22, 23]. Wśród innych czynników ryzyka wystąpienia niedokrwistości u chorych na HF wymienia się: płeć żeńską, starszy wiek, niski status społeczno-ekonomiczny, ostrą HF, zaawansowaną HF, kacheksję, CKD, cukrzycę, chorobę wrzodową, zwiększone stężenia NT-proBNP i białka C-reaktywnego oznaczonego metodą wysokoczułą (hsCRP, *high-sensitivity C-reactive protein*) [17, 24].

Z klinicznego punktu widzenia obecność niedokrwistości nasila objawy HF, ale nawet izolowany niedobór żelaza u chorych na HF wiąże się ze złym rokowaniem [15, 25]. Co istotne, w badaniach potwierdzono, że dożylna suplementacja żelaza u chorych na HF i z jego niedoborem (ocenianym za pomocą stężenia osocznego ferrytyny i saturacji transferry) poprawiała wydolność fizyczną (klasę niewydolności

wg *New York Heart Association* [NYHA], dystans w teście 6-minutowego marszu) [26].

PLASMA REFILL RATE

Początkowo zjawisko *plasma refill rate* obserwowano u chorych dializowanych, u których pod koniec dializy, kiedy osiągnęli suchą masę ciała, dochodziło do hipotensji. Wynikało to ze zbyt gwałtownego lub masywnego odwodnienia przestrzeni wewnątrznaczyniowej i jeszcze niewystarczającego przemieszczenia płynów z przestrzeni zewnątrznaczyniowej do wnętrza naczyń [27]. Podobna sytuacja zachodzi w czasie leczenia moczopędnego chorych ze zdekompenowaną HF. Odwodnienie prowadzi do zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej, jeśli objętość usuniętego płynu jest większa od objętości napływającej z przestrzeni pozanaczyniowej — dochodzi wówczas do zagęszczenia składników morfotycznych krwi, na przykład erytrocytów, oraz innych substancji, w tym hemoglobiny, albumin, co nosi nazwę hemokoncentracji [28]. Zjawisko hemokoncentracji badano w monitorowaniu leczenia nerkozastępczego, w celu uniknięcia hipotensji w trakcie dializ.

PARAMETRY CZERWONOKRWINKOWE W OCENIE EFEKTÓW LECZENIA

W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) oraz Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA/ACC [*American Heart Association/American College of Cardiology*]) dotyczących diagnostyki i leczenia HF rekomenduje się ścisłą kontrolę przyjmowanych płynów, diurezy, bilansu płynów, masy ciała, parametrów życiowych, ocenę stężenia elektrolitów, czynności nerek w celu ustalenia dawkowania diuretyków [3, 29, 30]. Okazuje się jednak, że również zmiany stężenia wskaźników morfotycznych krwi w trakcie intensywnego leczenia diuretycznego mogą posłużyć jako mierniki efektywnej diurezy, zwłaszcza że są łatwo dostępne i stosunkowo tanie.

Dotychczas ocena morfologii krwi obwodowej służyła przede wszystkim do rozpoznania niedokrwistości i stanu zapalnego (leukocytoza i rozmaz morfotyczny). Dopiero niedawno zaobserwowano możliwość ich wykorzystania jako wskaźników zagęszczenia krwi (hemokoncentracji) u chorych z ostrą HF [31], co wskazuje na potencjalną przydatność w ustalaniu intensywności leczenia diuretycznego.

Po raz pierwszy zjawisko hemokoncentracji u chorych na HF opisali Testani i wsp. [32]. Na podstawie analizy *post* badania ESCAPE (*Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness*) dowiedziono, że chorzy hospitalizowani z powodu zaostrzenia HF, u których w czasie hospitalizacji wystąpiła hemokoncentracja, otrzymywali większe dawki diuretyków i uzyskiwali większą redukcję masy ciała. Niemniej, następowało to kosztem pogorszenia funkcji nerek. Mimo tego niekorzystnego rokowniczo zjawiska wystąpienie hemokoncentracji było związane z poprawą przeżycia w ciągu kolejnych 180 dni. Podobne obserwacje przyniosło badanie PROTECT [33] w którym oceniano efekt stosowania rolofiliny (selektywnego antagonisty receptora dla adenozyiny) i zaobserwowano, że hemokoncentracja wiązała się z poprawą rokowania, mimo łagodnego pogorszenia funkcji nerek.

Z danych uzyskanych z koreańskiego rejestru HF (KorHF, *Korean Heart Failure*) [34] wywnioskowano, że hemokoncentracja jest korzystnym czynnikiem prognostycznym w ostrej HF. Chorzy, u których wystąpiło zjawisko hemokoncentracji (definiowane jako wzrost stężenia Hb od dnia przyjęcia do wypisania), stanowili 43,1% pacjentów. Byli to częściej mężczyźni, a w badaniach laboratoryjnych obserwowano w tej grupie wyższe stężenie sodu. Dodatkowo stwierdzono, że hemokoncentracja częściej występuje u chorych z nieniedokrwinną etiologią HF oraz że towarzyszą jej niższe stężenia Hb, glukozy oraz cholesterolu całkowitego. W obserwacji odległej w grupie chorych z hemokoncentracją odnotowano istotnie mniej punktów końcowych (zgon z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF). Hemokoncentracja była niezależnym, korzystnym czynnikiem rokowniczym, zarówno w grupie pacjentów z niedokrwistością, jak i bez niej. To w grupie pacjentów z hemokoncentracją uzyskano w trakcie hospitalizacji większą redukcję masy ciała, przewodnienia i objawów zastoju. Co ciekawe, najlepsze było rokowanie chorych, u których wystąpiła łagodna hemokoncentracja (wzrost stężenia Hb 0–2 g/dl). W badaniu Davila i wsp. [35] grupa z hemokoncentracją charakteryzowała się wyższym ciśnieniem tętniczym, częstszym stosowaniem beta-adrenolityku, młodszym wiekiem, niższym przesączaniem kłębuszkowym (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) oraz niższym stężeniem Hb. Niemniej, podobnie

jak we wcześniejszych badaniach, hemokoncentracja wiązała się z niższą śmiertelnością.

W podobny sposób jak stężenie Hb można również wykorzystywać Hct i stężenie białek osocza [32]. W badaniu Breidthardt i wsp. [36] za hemokoncentrację uznano wzrost co najmniej trzech z czterech parametrów (Hb, Hct, albuminy, białko całkowite), powyżej wartości stwierdzanych przy przyjęciu, w jakimkolwiek momencie hospitalizacji. Tak zdefiniowane zjawisko hemokoncentracji wystąpiło u 38,5% badanych. U chorych, u których obserwowano hemokoncentrację, niższe były stężenia Hb, białka całkowitego i albumin oraz wartość Hct, a objawy ustępowania zastoju (zmniejszenie stężenia peptydu natriuretycznego typu B [BNP, *B-type natriuretic peptide*]) w trakcie leczenia były u nich wyraźniej nasilone. Co ciekawe, w tej grupie chorych dużo częściej dochodziło do pogorszenia czynności nerek, zazwyczaj poprzedzonej wcześniejszym wystąpieniem hemokoncentracji. Jedynie u 19% chorych hemokoncentracja występowała po wzroście stężenia parametrów nerkowych.

Z kolei w badaniu Van der Meer i wsp. [37] niedokrwistość występowała u 50,3% chorych, a 18,2% pacjentów zmarło w trakcie obserwacji. Wzrost Hb zanotowano u 69,1% chorych i wyjściowo wiązał się on z lepszą funkcją nerek, większą utratą masy ciała w trakcie leczenia, ale także zaostrzeniem CKD w trakcie hospitalizacji, natomiast zużycie diuretyku u chorych, u których wystąpiła hemokoncentracja, było mniejsze.

Dodatkowo analiza interakcji wykazała, że większa utrata masy ciała i lepsza czynność nerek wiązały się z szybszym wzrostem stężenia Hb. Niezależnym czynnikiem rokowniczym była zmiana stężenia Hb, a nie samo jej bezwzględne stężenie. Zaobserwowano, że wzrost stężenia Hb w pierwszym tygodniu jest korzystnym czynnikiem rokowniczym, nawet mimo nieznacznego pogorszenia czynności nerek [37].

Istotną rolę odgrywa także czas, w którym występuje hemokoncentracja. W badaniu Testani i wsp. [38] pacjenci z później występującą hemokoncentracją (po 4 dniach) wymagali większych dobowych dawek diuretyków, osiągalni większą redukcję masy ciała, ale równocześnie byli krócej hospitalizowani i rokowanie było u nich lepsze. Natomiast wczesne wystąpienie hemokoncentracji nie poprawiało rokowania. W tej grupie chorych często wczesna hemokoncentracja była przejściowa, z następczą hemodylucją i powro-

tem stężenia Hb do wartości wyjściowych. Autorzy pracy sugerują, że to właśnie szybkie zmniejszenie objętości śródnaczyniowej przed pożądaną redystrybucją płynu z przestrzeni pozanaczyniowej do światła naczyń może być klinicznie niekorzystne [38].

FUNKCJA NEREK A PARAMETRY CZERWONOKRWINKOWE

Funkcja nerek ma istotne znaczenie w rokowaniu chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia HF [39]. Co istotne, ważnym ograniczeniem stosowania diuretyków jest właśnie potencjalny wzrost stężenia parametrów retencji azotowej, choć planowanie leczenia diuretycznego na podstawie zmian stężenia kreatyniny czy mocznika nie jest właściwe [39]. W badaniu DOSE [40] porównywano cztery grupy chorych z zaostrzeniem HF — pierwsze dwie otrzymywały mniejsze dawki furosemidu (równoważność dotychczas stosowanej dawki), podawane albo w dwóch bolusach albo we wlewie ciągłym, w kolejnych dwóch natomiast podawano 2,5-krotność dotychczas stosowanej dawki w postaci wlewu ciągłego lub dwóch wstrzyknięć dożylnych. W grupach, w których stosowano większe dawki leku, obserwowano znacznie pogorszenie czynności nerek, choć nie wpływało to na rokowanie [41]. Istotną rolę w ocenie znaczenia zmian stężenia parametrów retencji azotowej ma odpowiedź na leczenie diuretyczne. Pacjenci z dużą wrażliwością na diuretyki często reagują przejściowym wzrostem stężenia kreatyniny, ale ma to udowodnione korzystne znaczenie rokownicze [31]. Sytuacja przedstawia się inaczej u chorych z opornością na diuretyki. Jeżeli w tej grupie chorych obserwuje się wzrost stężenia kreatyniny, to mimo braku redukcji masy ciała rokowanie jest bardzo złe [42, 43]. Dlatego łączna ocena dynamiki stężenia parametrów retencji azotowej oraz parametrów czerwonych krwinek może dostarczyć dodatkowych informacji na temat rokowania chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia HF [31].

PODSUMOWANIE

Pomiary Hb i Hct, jako oznaczenia wykonywane rutynowo u chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia HF, mogą służyć zarówno ocenie niedokrwistości, która ma znaczenie rokownicze, jak i monitorowaniu efektów leczenia diuretycznego w czasie hospitalizacji [44–47]. Należy podkreślić, że wystąpienie hemokoncentracji w trakcie leczenia zaostrzenia

HF wiąże się zazwyczaj z korzystniejszym rokowaniem i niższym ryzykiem ponownej hospitalizacji. Wyniki dotychczasowych prac pozostawiają jednak wiele wątpliwości i zachęcają do dalszych badań nad powiązaniem zjawiska hemokoncentracji z hemodynamiką układu krążenia.

FINANSOWANIE

Pracę wykonano w ramach projektu statutowego WIM/MNiSW (nr 213).

PIŚMIENNICTWO

- Karasek D, Kubica A, Sinkiewicz W, et al. Epidemia niewydolności serca — problem zdrowotny i społeczny starzejących się społeczeństw Polski i Europy. *Folia Cardiol Excerpta*. 2008; 3(5): 242–248.
- Gierczynski J, Gryglewicz J, Karczewicz E. Niewydolność serca — analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego, Warszawa 2013: 1–54.
- Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. *Kardiologia Pol*. 2016; 74(10): 1037–1147, doi: [10.5603/kp.2016.0141](https://doi.org/10.5603/kp.2016.0141), indexed in Pubmed: [27748494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27748494/).
- Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005; 149(2): 209–216, doi: [10.1016/j.ahj.2004.08.005](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.08.005), indexed in Pubmed: [15846257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15846257/).
- O'Connor CM, Stough W, Gallup D, et al. Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT-HF Registry. *J Cardiac Failure*. 2005; 11(3): 200–205, doi: [10.1016/j.cardfail.2004.08.160](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2004.08.160).
- Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(8): 768–777, doi: [10.1016/j.jacc.2007.04.064](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.064), indexed in Pubmed: [17707182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707182/).
- Ranasinghe I, Wang Y, Dharmarajan K, et al. Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. *JAMA*. 2013; 309(4): 355–363, doi: [10.1001/jama.2012.216476](https://doi.org/10.1001/jama.2012.216476), indexed in Pubmed: [23340637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23340637/).
- Passantino A, Guida P, Lagioia R, et al. Predictors of long-term mortality in older patients hospitalized for acutely decompensated heart failure: clinical relevance of natriuretic peptides. *J Am Geriatr Soc*. 2017; 65(4): 822–826, doi: [10.1111/jgs.14561](https://doi.org/10.1111/jgs.14561), indexed in Pubmed: [27889914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27889914/).
- Porapakkham P, Porapakkham P, Zimmet H, et al. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2010; 170(6): 507–514, doi: [10.1001/archinternmed.2010.35](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.35), indexed in Pubmed: [20308637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20308637/).
- Berger R, Moertl D, Peter S, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3-arm, prospective, randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(7): 645–653, doi: [10.1016/j.jacc.2009.08.078](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.078), indexed in Pubmed: [20170790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20170790/).
- Januzzi JL, Rehman SU, Mohammed AA, et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(18): 1881–1889, doi: [10.1016/j.jacc.2011.03.072](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.072), indexed in Pubmed: [22018299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22018299/).
- Singer AJ, Birkhahn RH, Guss D, et al. Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatients Trial (REDHOT II): a randomized controlled trial of the effect of serial B-type natriuretic peptide testing on patient management. *Circ Heart Fail*. 2009; 2(4): 287–293, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.826685](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.826685), indexed in Pubmed: [19808351](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19808351/).
- Kociol RD, McNulty SE, Hernandez AF, et al. Markers of decongestion, dyspnea relief, and clinical outcomes among patients hospitalized with acute heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012; 6(2): 240–245, doi: [10.1161/circheartfailure.112.969246](https://doi.org/10.1161/circheartfailure.112.969246).
- Mehta RH, Rogers JG, Hasselblad V, et al. Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) Trial Investigators. Association of weight change with subsequent outcomes in patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2009; 103(1): 76–81, doi: [10.1016/j.amjcard.2008.08.041](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.08.041), indexed in Pubmed: [19101234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19101234/).
- Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J*. 2014; 35(36): 2468–2476, doi: [10.1093/eurheartj/ehu235](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu235), indexed in Pubmed: [24927731](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24927731/).
- Tang YD, Katz SD. The prevalence of anemia in chronic heart failure and its impact on the clinical outcomes. *Heart Fail Rev*. 2008; 13(4): 387–392, doi: [10.1007/s10741-008-9089-7](https://doi.org/10.1007/s10741-008-9089-7), indexed in Pubmed: [18246424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18246424/).
- Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013; 165(4): 575–582.e3, doi: [10.1016/j.ahj.2013.01.017](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.01.017), indexed in Pubmed: [23537975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23537975/).
- Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J*. 2013; 34(11): 816–829, doi: [10.1093/eurheartj/ehs224](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs224), indexed in Pubmed: [23100285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23100285/).
- O'Meara E, Rouleau JL, White M, et al. ANCHOR Investigators. Heart failure with anemia: novel findings on the roles of renal disease, interleukins, and specific left ventricular remodeling processes. *Circ Heart Fail*. 2014; 7(5): 773–781, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001100](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001100), indexed in Pubmed: [25027873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25027873/).
- Palazzo A, Gallotta M, Iovine F, et al. Niedokrwistość w niewydolności serca: częste współwystępowanie z niewydolnością nerek, czyli zespół niedokrwistości sercowo-nerkowej. *Folia Cardiol Excerpta*. 2008; 3(5): 264–270.
- Grote Beverborg N, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Anemia in heart failure: still relevant? *JACC Heart Fail*. 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.jchf.2017.08.023](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.08.023), indexed in Pubmed: [29128254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29128254/).
- Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Anemia and cardio-renal syndrome: a deadly association? *Int J Cardiol*. 2008; 128(2): 255–256, doi: [10.1016/j.ijcard.2007.04.017](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.04.017), indexed in Pubmed: [17559955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17559955/).
- 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(6): 681–686, indexed in Pubmed: [12453537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12453537/).
- Jankowska EA, Rozentny P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010; 31(15): 1872–1880, doi: [10.1093/eurheartj/ehq158](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq158), indexed in Pubmed: [20570952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20570952/).

25. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2013; 34(11): 827–834, doi: [10.1093/eurheartj/ehs377](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs377), indexed in Pubmed: [23178646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23178646/).
26. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009; 361(25): 2436–2448, doi: [10.1056/NEJMoa0908355](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908355), indexed in Pubmed: [19920054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19920054/).
27. Raja RM, Po CL. Plasma refilling during hemodialysis with decreasing ultrafiltration. Influence of dialysate sodium. *ASAIO J*. 1994; 40(3): M423–M425, indexed in Pubmed: [8555550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8555550/).
28. Boyle A, Sobotka PA. Redefining the therapeutic objective in decompensated heart failure: hemoconcentration as a surrogate for plasma refill rate. *J Card Fail*. 2006; 12(4): 247–249, doi: [10.1016/j.cardfail.2006.01.011](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.01.011), indexed in Pubmed: [16679255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16679255/).
29. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2017; 23(8): 628–651, doi: [10.1016/j.cardfail.2017.04.014](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2017.04.014), indexed in Pubmed: [28461259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28461259/).
30. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(16): e147–e239, doi: [10.1016/j.jacc.2013.05.019](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019), indexed in Pubmed: [23747642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23747642/).
31. Vaduganathan M, Greene SJ, Fonarow GC, et al. Hemoconcentration-guided diuresis in heart failure. *Am J Med*. 2014; 127(12): 1154–1159, doi: [10.1016/j.amjmed.2014.06.009](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.06.009), indexed in Pubmed: [24937157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24937157/).
32. Testani JM, Chen J, McCauley BD, et al. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation*. 2010; 122(3): 265–272, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933275](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933275), indexed in Pubmed: [20606118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20606118/).
33. Ter Maaten JM, Valente MAE, Damman K, et al. Combining diuretic response and hemoconcentration to predict rehospitalization after admission for acute heart failure. *Circ Heart Fail*. 2016; 9(6), doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002845](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002845), indexed in Pubmed: [27266853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27266853/).
34. Oh J, Kang SM, Hong N, et al. Hemoconcentration is a good prognostic predictor for clinical outcomes in acute heart failure: data from the Korean Heart Failure (KorHF) Registry. *Int J Cardiol*. 2013; 168(5): 4739–4743, doi: [10.1016/j.ijcard.2013.07.241](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.241), indexed in Pubmed: [23958420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23958420/).
35. Davila C, Reyentovich A, Katz SD. Clinical correlates of hemoconcentration during hospitalization for acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2011; 17(12): 1018–1022, doi: [10.1016/j.cardfail.2011.08.004](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.08.004), indexed in Pubmed: [22123365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22123365/).
36. Breidthardt T, Weidmann ZM, Twerenbold R, et al. Impact of hemoconcentration during acute heart failure therapy on mortality and its relationship with worsening renal function. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19(2): 226–236, doi: [10.1002/ejhf.667](https://doi.org/10.1002/ejhf.667), indexed in Pubmed: [27758007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27758007/).
37. van der Meer P, Postmus D, Ponikowski P, et al. The predictive value of short-term changes in hemoglobin concentration in patients presenting with acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(19): 1973–1981, doi: [10.1016/j.jacc.2012.12.050](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.12.050), indexed in Pubmed: [23500313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23500313/).
38. Testani JM, Brisco MA, Chen J, et al. Timing of hemoconcentration during treatment of acute decompensated heart failure and subsequent survival: importance of sustained decongestion. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(6): 516–524, doi: [10.1016/j.jacc.2013.05.027](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.027), indexed in Pubmed: [23747773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23747773/).
39. Brandimarte F, Vaduganathan M, Mureddu GF, et al. Prognostic implications of renal dysfunction in patients hospitalized with heart failure: data from the last decade of clinical investigations. *Heart Fail Rev*. 2013; 18(2): 167–176, doi: [10.1007/s10741-012-9317-z](https://doi.org/10.1007/s10741-012-9317-z), indexed in Pubmed: [22572909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22572909/).
40. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011; 364(9): 797–805, doi: [10.1056/NEJMoa1005419](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1005419), indexed in Pubmed: [21366472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21366472/).
41. Felker GM, Mentz RJ. Diuretics and ultrafiltration in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(24): 2145–2153, doi: [10.1016/j.jacc.2011.10.910](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.10.910), indexed in Pubmed: [22676934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22676934/).
42. Valente MAE, Voors AA, Damman K, et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *Eur Heart J*. 2014; 35(19): 1284–1293, doi: [10.1093/eurheartj/ehu065](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu065), indexed in Pubmed: [24585267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24585267/).
43. Testani JM, Brisco MA, Turner JM, et al. Loop diuretic efficiency: a metric of diuretic responsiveness with prognostic importance in acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail*. 2014; 7(2): 261–270, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000895](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000895), indexed in Pubmed: [24379278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24379278/).
44. Porapakham P, Porapakham P, Zimmet H, et al. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2010; 170(6): 507–514, doi: [10.1001/archinternmed.2010.35](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.35), indexed in Pubmed: [20308637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20308637/).
45. Berger R, Moertl D, Peter S, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3-arm, prospective, randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(7): 645–653, doi: [10.1016/j.jacc.2009.08.078](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.078), indexed in Pubmed: [20170790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20170790/).
46. Januzzi JL, Rehman SU, Mohammed AA, et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(18): 1881–1889, doi: [10.1016/j.jacc.2011.03.072](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.072), indexed in Pubmed: [22018299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22018299/).
47. Savarese G, Musella F, D'Amore C, et al. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2014; 2(2): 148–158, doi: [10.1016/j.jchf.2013.11.007](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.11.007), indexed in Pubmed: [24720923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24720923/).