

Niedokrwistość w niewydolności serca: częste współwystępowanie z niewydolnością nerek, czyli zespół niedokrwistości sercowo-nerkowej

A. Palazzuoli¹, M. Gallotta¹, F. Iovine¹, R. Nuti¹ i D.S. Silverberg²

¹Department of Internal Medicine and Metabolic Diseases, Section of Cardiology, Le Scotte Hospital, Siena, Włochy

²Department of Nephrology, Tel Aviv Medical Center, Tel Aviv, Izrael

Przedrukowano za zgodą z: *International Journal of Clinical Practice* 2008; 62: 281–286

Streszczenie

Wstęp: *Chociaż na podstawie licznych badań wykazano znaczną częstość niedokrwistości u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca (CHF), w niewielu dokonano dokładnej analizy zależności między CHF a występowaniem niedokrwistości i przewlekłej niewydolności nerek (CRF). Pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek, nasiloną niedokrwistością, uogólnioną miażdżycą, chorobą układu oddechowego i w podeszłym wieku systematycznie wyłączało z większości randomizowanych badań klinicznych.*

Metody: *Zarówno niedokrwistość, jak i niewydolność nerek, często rozpoznawane jednocześnie, wiążą się ze zwiększoną śmiertelnością, chorobowością oraz częstością hospitalizacji wśród pacjentów z CHF. Upośledzenie funkcji nerek łączy się z niepomyślnym rokowaniem, ponieważ jest wykładnikiem współistniejącej choroby i bardziej nasilonej miażdżycy naczyń. U chorych z CHF postępująca dysfunkcja nerek prowadzi do spadku stężenia erytropoetyny (EPO) i upośledzenia erythropoezy szpikowej. Można tym tłumaczyć obserwowane często w praktyce klinicznej skojarzenie CHF, CRF i niedokrwistości. Normalizacja stężenia hemoglobiny (Hb) po zastosowaniu EPO u chorych z CHF i CRF prowadzi do zwiększenia wydolności wysiłkowej poprzez wzrost podaży tlenu oraz poprawę czynności serca.*

Wniosek: *Autorzy opisują mechanizmy odpowiadające za związek niedokrwistości, CRF i CHF, prognostyczne znaczenie każdej z tych chorób, skutki terapeutyczne oraz potencjalne korzyści wynikające z zastosowania EPO. (Folia Cardiologica Excerpta 2008; 3: 264–270)*

Słowa kluczowe: niewydolność serca, niewydolność nerek, niedokrwistość

Kryteria artykułu

Artykuł przygotowano na podstawie wyników najważniejszych badań opublikowanych w ciągu ostatnich 4 lat, obejmujących pacjentów z zastoinową niewydolnością serca oraz przewlekłą niewydolnością nerek i towarzyszącą anemią.

Komunikat kliniczny

Normalizacja stężenia hemoglobiny u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca może prowadzić do: zwiększenia wydolności wysiłkowej dzięki wzrostowi podaży tlenu, a także do skrócenia hospitalizacji i poprawy wskaźników wydolności serca

Adres do korespondencji: Alberto Palazzuoli, MD, PhD, Department of Internal Medicine and Metabolic Diseases, Section of Cardiology, Le Scotte Hospital, Viale Bracci, 53100 Siena, Italy, tel. +39577585363-585461; faks +39577233480, e-mail: palazzuoli2@unisi.it

Tłumaczenie: dr med. Katarzyna Sikorska

Blackwell Publishing Ltd. nie odpowiada za poprawność tłumaczenia.

według klasyfikacji NYHA. Na podstawie wielu badań przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że zastosowanie w leczeniu erytropoetyny może poprawić funkcję lewej komory i chronić mięsień sercowy przed niedokrwieniem oraz uszkodzeniem w przebiegu reperfuzji.

Wstęp

Na zespół niedokrwistości sercowo-nerkowej składają się przewlekła niewydolność nerek (CRF, *chronic renal failure*), obniżenie stężenia hemoglobiny (Hb) i spadek liczby erytrocytów oraz zastoinowa niewydolność serca (CHF, *congestive heart failure*). Zwykle zespół ten występuje u osób w starszym wieku, chorych hospitalizowanych i u pacjentów z nasilonymi objawami niewydolności serca według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*) [1]. Niedokrwistość prawdopodobnie jest skutkiem skojarzonego wpływu kilku czynników, do których należą:

- postępująca dysfunkcja nerek prowadząca do spadku stężenia erytropoetyny (EPO) i upośledzenia erytropoezy szpikowej;
- wzrost stężenia cytokin w osoczu, zwłaszcza czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF α , *tumor necrosis factor alpha*) i interleukiny 6;
- upośledzenie wchłaniania z powodu obrzęku przewodu pokarmowego; niedożywienie, w tym zmniejszenie podaży żelaza z powodu utraty apetytu w przebiegu CHF;
- stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) i antagonistów receptora angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blocker*) hamujących produkcję oraz aktywność angiotensyny; wymienione czynniki mogą wywoływać anemię, gdyż angiotensyna jest silnym stymulatorem erytropoezy;
- cukrzyca często towarzysząca CHF; hiperglikemia może uszkadzać komórki nerek produkujące EPO, prowadząc do zmniejszenia jej produkcji; średnio, niezależnie od funkcji nerek, stężenie Hb u chorych na cukrzycę jest o 1 g/dl niższe niż u pacjentów bez objawów tej choroby;
- leki przeciwplatekcyjne, kwas acetylosalicylowy, antykoagulanty; mogą one prowadzić do utajonego lub jawnego krwawienia z przewodu pokarmowego [2, 3].

W aktualnych wytycznych dotyczących CHF nie zawarto szczegółowych rekomendacji dotyczących oceny i leczenia niedokrwistości u pacjentów

z CHF i przewlekłą niewydolnością nerek. Jednak w praktyce klinicyści często mają do czynienia ze skojarzeniem tych patologii, co w konsekwencji powoduje trudności w ocenie klinicznej oraz w terapii. W niniejszym artykule przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat zespołu niedokrwistości sercowo-nerkowej i wykazano potencjalne korzyści wynikające z podejmowania leczenia niedokrwistości w opisywanym zespole chorobowym.

Rokowanie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i zastoinową niewydolnością serca

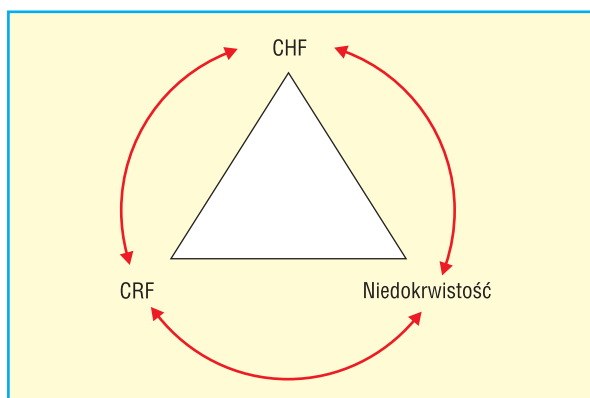
Jak wykazano w badaniu HOPE, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z rozpoznaniem łagodnej lub umiarkowanej niewydolności nerek jest około 2-krotnie wyższa w porównaniu z chorymi z niezmienną funkcją nerek. Odsetek zgonów wzrasta proporcjonalnie do stopnia niewydolności tych narządów. W niniejszym badaniu podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy i mikroalbuminuria były niezależnymi czynnikami predykcyjnymi śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca bądź udaru. Nasilenie objawów uogólnionej miażdżycy naczyń w niewydolności serca silnie koreluje ze stopniem upośledzenia funkcji nerek. Przewlekła niewydolność nerek może bezpośrednio sprzyjać rozwojowi miażdżycy, czego dowiedziono w obserwacji dializowanych pacjentów z zaawansowaną i schyłkową niewydolnością nerek [4]. Także niewydolność nerek w stopniu umiarkowanym niezależnie wiąże się ze wzrostem ryzyka ogólnej śmiertelności i progresji niewydolności serca u chorych z bezobjawowym i objawowym upośledzeniem kurczliwości lewej komory [4]. Jest to skutek współistnienia wielu patologii, niezależnie pogarszających rokowanie, takich jak: nadciśnienie, cukrzyca, hiperlipidemia, hiperfibrinogenemia, homocystynemia, nadaktywność układu współczulnego i układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), stres oksydacyjny, wtórna nadczynność przytarczyc i odkładanie się depozytów wapnia oraz fosforanów w tkankach i naczyniach krwionośnych [4, 5].

Niedokrwistość i zastoinowa niewydolność serca

Do skutków anemii u pacjentów z CHF dotychczas nie przykładano wystarczającej wagi, a w wynikach kilku dużych badań interwencyjnych nawet nie określano stężenia hematokrytu. Jednak

w *Framingham Study* wykazano, że niedokrwistość jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju CHF [6]. Mimo związku niedokrwistości z CHF jej znaczenia nie uwzględniono w zaleceniach dotyczących leczenia zastoinowej niewydolności serca [7], a w wielu pracach anemię rozważa się jedynie jako rzadką przyczynę hospitalizacji w przebiegu CHF [8, 9]. Okazuje się jednak, że niedokrwistość powszechnie towarzyszy CHF i często wiąże się z CRF. Udowodniono, że wraz z pogarszaniem się CHF średnie stężenie Hb obniża się z 13,7 g/dl w łagodnej postaci CHF (I klasa wg NYHA) do 10,9 g/dl w ciężkiej postaci CHF (IV klasa wg NYHA), a częstość obserwacji stężenia Hb poniżej 12 g/dl wzrasta w zaawansowanych stadiach CHF [10]. W ostatnio przeprowadzonej analizie retrospektywnej zgromadzonych w bazie danych wyników badań prowadzonych u chorych z lewokomorową niewydolnością serca ujawniono wyraźny związek między wartościami hematokrytu a śmiertelnością pacjentów z upośledzoną czynnością lewej komory [11]. W zaawansowanej niewydolności nerek dochodzi do obniżenia stężenia EPO z późniejszym spadkiem wytwarzania erytrocytów w szpiku kostnym.

Wiadomo, że anemia u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek wiąże się z wystąpieniem różnych powikłań kardiologicznych, do których należą przerost lewej komory, rozstrzeń lewej komory i CHF [9, 10]. Niedokrwistość, nawet u zdrowych osób, może istotnie wpływać na fizjologię układu sercowo-naczyniowego, wywołując wzrost częstości akcji i objętości wyrzutowej serca, ograniczenie czynności nerek prowadzące do zwiększenia objętości osocza, co w efekcie skutkuje wzrostem obciążenia serca [5, 12, 13]. Ponadto w anemii często występuje nadaktywność hormonalna w zakresie układów współczulnego, RAA, wazopresyny i endoteliny, z których wszystkie charakteryzują się bezpośrednią miokardiotoksycznością oraz mogą wywoływać przerost miokardium, a także retencję wody i sodu [14, 15]. Częsta obserwacja w CHF nieadekwatnie niskich stężeń Hb wiąże się nie tylko z CRF, ale także z reakcją zapalną towarzyszącą zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów z objawami CHF stwierdza się podwyższone stężenia TNF α mogącego hamować hematopoezę [15]. Dane eksperymentalne potwierdzają tę hipotezę. Wydolność proliferacyjną komórek progenitorowych myszy z CHF ulegała zmniejszeniu pod wpływem TNF α o około 50% w porównaniu z grupą kontrolną. Anemia u pacjentów z CHF może wynikać również z hemodylucji spowodowanej retencją sodu i wody (ryc. 1) [16].

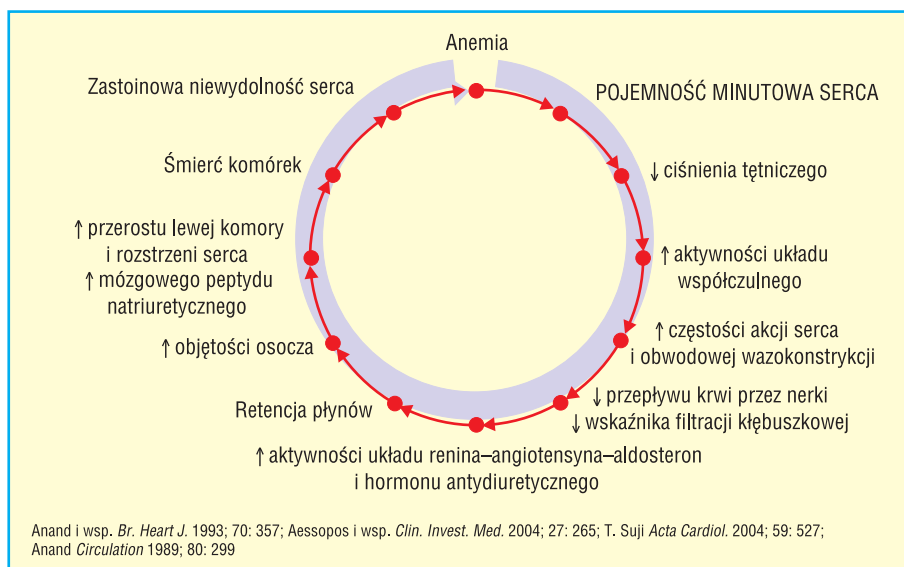


Rycina 1. Niedokrwistość i progresja choroby sercowo-naczyniowej, CHF (*congestive heart failure*) — zastoinowa niewydolność serca, CRF (*chronic renal failure*) — przewlekła niewydolność nerek

Mechanizmy łączące upośledzenie funkcji nerek i niedokrwistość w przebiegu zastoinowej niewydolności serca

Ograniczenie perfuzji nerkowej występuje proporcjonalnie do zmniejszenia objętości wyrzutowej serca. We wczesnych fazach CHF niski wyrzut serca prowadzi do zmniejszenia przepływu krwi przez nerki, ale filtracja kłębuszkowa nie zmienia się dzięki skurczowi eferentnych tętniczek nerkowych, zapewniającemu stabilizację ciśnienia hydrostatycznego w kłębku. Ponieważ ciśnienie w tętniczkach eferentnych i naczyniach rdzeniowych jest obniżone, a ciśnienie onkotyczne w nich wzrasta, dochodzi do zwiększenia absorpcji sodu i wody z cewek do krwi [17, 18]. Nasilenie zwrotnego wchłaniania sodu i wody do krwi jest także skutkiem przesunięcia filtracji w kierunku od powierzchniowych do głębiej położonych nefronów korowych posiadających dłuższe pętle Henlego. Te zmiany redystrybucji w perfuzji nerkowej są wynikiem aktywacji układu neuroendokrynnego: układu renina–angiotensyna, układu współczulnego i układu endotelina–wazopresyna [19, 20].

Anemia wśród pacjentów z CHF częściej pojawia się u chorych na cukrzycę, u osób w starszym wieku, hospitalizowanych i z objawami zaawansowanej niewydolności serca według klasyfikacji NYHA [21]. Wiąże się ona z cięższym klinicznym stanem kardiologicznym, poważniejszą dysfunkcją skurczowo-rozkurczową serca, wyższymi stężeniami mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP, *brain natriuretic peptide*), zwiększeniem objętości płynów pozakomórkowych i objętości osocza, pogorszeniem jakości



Rycina 2. W jaki sposób niewydolność serca prowadzi do retencji płynów i niedokrwistości

życia oraz wzrostem kosztów opieki medycznej [22–24]. Niedokrwistość może bezpośrednio uruchamiać mechanizmy patofizjologiczne w CHF — wywołuje zmniejszenie objętości transportowej tlenu, kompensowanej przez wzrost częstości akcji i objętości wyrzutowej serca, co ma zapewnić wzrost pojemności minutowej serca i utrzymanie dostarczania tlenu do tkanek. Jednak te mechanizmy adaptacyjne podlegają ograniczeniom u osób z chorobą wieńcową i CHF [10, 22]. Niedotlenienie mięśnia sercowego lub tkanek może skutkować nasileniem obwodowej wazodylatacji, która prowadzi do obniżenia oporu naczyniowego i spadku wartości ciśnienia tętniczego, a w konsekwencji — do ograniczenia perfuzji nerkowej (ryc. 2) [23].

We wszystkich przeprowadzonych badaniach niedokrwistość określano jako czynnik ryzyka postępu choroby nerek; ostatnio jednak udowodniono jej związek z gwałtowniejszą progresją choroby nerek obserwowaną u pacjentów z CHF, a czynnikiem modyfikującym powyższe ryzyko jest wyjściowy stopień funkcjonalności nerek [24]. Anemia przyczynia się do szybszej progresji niewydolności nerek poprzez mechanizmy niedotlenienia, upośledzenia podaży tlenu do komórek cewek nerkowych, co w efekcie prowadzi do przewlekłego niedokrwienia i ostatecznej utraty nefronu. Hipoksja może również zwiększać aktywność fibroblastów śródmiąższu nerek i nasilać uszkodzenia narządu. Zmniejszenie perfuzji nerkowej uruchamia aktywację kaskady neurohormonalnej, która zwiększa przepływ nerkowy krwi oraz prowadzi do retencji wody i sodu. Ponadto angiotensyna, wywołująca przebudowę

i uszkodzenie mięśnia sercowego, wraz z noradrenaliną, która bezpośrednio toksycznie działa na miokardiocyty, wywołują apoptozę i włóknienie mięśnia sercowego. Zarówno angiotensyna II, jak i noradrenalina również wpływają na przerost lewej komory, co wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością [19, 23]. W ten sposób tworzy się błędne koło z CHF powodującą lub nasilającą objawy anemii i CRF, z CRF wywołującą lub pogarszającą CHF i anemię, wreszcie — z anemią prowadzącą do/lub nasilającą CHF i CRF (zespół niedokrwistości sercowo-nerkowej). Zastosowanie właściwego leczenia CHF połączonego z wyrównaniem niedokrwistości pozwoliłoby uniknąć opisanego błędnego koła.

Wspólne leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i zastoinową niewydolnością serca

Przeżycie chorych z niewydolnością serca można wydłużyć poprzez zastosowanie inhibitorów ACE, ARB, beta-adrenolityków i spironolaktonu. We wszystkich ważnych zaleceniach dotyczących niewydolności serca jako standardowe leczenie u pacjentów z CHF i dysfunkcją lewej komory rekomenduje się inhibitory ACE [25].

Osoby przyjmujące inhibitory ACE, u których klirens kreatyniny jest równy lub wyższy od 60 ml/min, osiągają lepsze wskaźniki przeżycia niż pacjenci z większym upośledzeniem funkcji nerek. Mimo to inhibitory ACE zmniejszają śmiertelność i chorobowość także u chorych, u których klirens kreatyniny nie przekracza 60 ml/min. U pacjentów

nietolerujących inhibitorów ACE z powodu kaszlu można wydłużyć czas przeżycia, stosując ARB. Niestety, u osób, u których rozwija się hiperkaliemia lub pogarsza się funkcja nerek w trakcie leczenia inhibitorami ACE, prawdopodobnie będą występować te same powikłania w czasie przyjmowania ARB.

Na podstawie badań klinicznych z użyciem bisoprololu, karwedilolu, nebiwololu i metoprololu stwierdzono, że stosowanie beta-adrenolityków zmniejsza śmiertelność o 35% u pacjentów z niewydolnością serca i dysfunkcją lewokomorową, przy czym nie podano wystarczających danych na temat funkcji nerek. Minutowa pojemność wyrzutowa serca i przepływ krwi przez nerki mogą się zmniejszyć po rozpoczęciu leczenia beta-adrenolitykami, co prowadzi do hipotensji i pogorszenia funkcji nerek na kilka dni do kilku tygodni. Jednak po pewnym czasie wzrasta frakcja wyrzutowa, a parametry przepływu krwi przez nerki mogą nawet się poprawić w porównaniu z wartościami wyjściowymi [26–28]. Pozostają pytania, które wymagają wyjaśnienia: chociaż inhibitory ACE i beta-adrenolityki stanowią podstawę leczenia CHF, nie wiadomo, które leki są wskazane w grupie pacjentów ze skojarzeniem CHF, CRF i niedokrwistości. Jakie są rekomendowane dawki? Czy leczenie przeciwpłytkowe mogłoby upośledzać funkcję nerek i/lub nasilić anemię?

Osoczone stężenia EPO są niekiedy podwyższone u pacjentów z CHF, a to wiąże się z gorszym rokowaniem, niezależnie od stężenia Hb. Stężenia EPO słabo korelują z Hb. Mimo wspomnianego, nieznacznego podwyższenia stężenia EPO, nadal odbiegają one od znacznie wyższych, obserwowanych w niedokrwistości u zdrowych osób. To sugeruje, że w CHF następuje blokowanie produkcji erytropoetyny.

Potencjalne skutki leczenia erytropoetyną

Erytropoetyna jest glikoproteinowym czynnikiem wzrostu, produkowanym przez nerki i regulującym wytwarzanie krwinek czerwonych. W chorobach przewlekłych, takich jak CRF czy schyłkowa niewydolność nerek, leczenie rekombinowaną ludzką beta-EPO lub darbepoetyną — długodziałającym stymulatorem hormonu — zwiększa stężenie Hb i poprawia jakość życia. We wcześniej opublikowanym doniesieniu dotyczącym pacjentów z objawami ciężkiej CHF, odpornej na maksymalne, tolerowane dawki standardowych leków, użycie EPO w połączeniu z doustnym lub dożylnym podawaniem żelaza pozwoliło uzyskać redukcję dawek diuretyków i zmniejszyć częstość hospitalizacji

[29–31]. Normalizacja stężenia Hb u pacjentów z CHF może skutkować wzrostem wydolności wysiłkowej przez zwiększenie podaży tlenu, skróceniem czasu hospitalizacji i korzystniejszym sklasyfikowaniem w grupie według NYHA [7, 29, 30]. W wielu badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że leczenie za pomocą EPO umożliwia uzyskanie poprawy funkcji lewej komory i ochronę miokardium przed niedokrwieniem oraz uszkodzeniem w wyniku reperfuzji. W innym doniesieniu wskazywano, że stosowanie EPO w terapii CHF prowadzi do redukcji masy lewej komory i wzrostu frakcji wyrzutowej [32].

Ostatnio autorzy dwóch prac wykazali korelację stężeń krążącej EPO z bardziej zaawansowaną niewydolnością serca według NYHA oraz z wyższymi stężeniami BNP, co ich zdaniem wskazuje na stężenie EPO jako czynnika mogącego służyć przewidywaniu chorobowości i śmiertelności w CHF. Jednak podwyższone stężenia osoczowej EPO wiążą się ze złym rokowaniem, niezależnie od stężenia Hb, z którym słabo korelują [33, 34]. Powyższe dane, wyraźnie kontrastujące z wynikami cytowanych badań, wskazywały jedynie na fakt, że aktywacja mechanizmów neurohormonalnych, zapalnych i oksydacyjnych u pacjentów z bardziej nasilonymi objawami CHF prowadzi do endogennej oporności na EPO [34].

Oczywiście, określenie miejsca EPO w wyrównaniu niedokrwistości w CHF wymaga przeprowadzenia dużych, randomizowanych, kontrolowanych badań metodą podwójnie ślepej próby, których wyniki pozwoliłyby ocenić wpływ leku na chorobowość i śmiertelność. Obecnie trwa próba RED-HF, której celem jest oszacowanie redukcji zdarzeń po zastosowaniu darbepoetyny alfa w niewydolności serca. Obejmuje ona prawie 4000 pacjentów i będzie trwać kilka lat [35].

Stosowanie w leczeniu EPO, poprzez osiągnięcie wzrostu stężenia Hb, może ograniczyć efekty uboczne nadaktywności neurohormonalnej na poziomie serca i naczyń obwodowych, zwiększyć metabolizm mięśniowy oraz podaż i wymianę tlenu. Wzrost liczby czerwonych krwinek również przyczynia się do zmniejszenia stresu oksydacyjnego i dysfunkcji śródbłonna poprzez zmiatanie wolnych rodników tlenowych [32]. Ponadto ostatnio wykazano na modelach zwierzęcych, że EPO może wywoływać neowaskularyzację w CHF po zawale serca [36]. Leczenie za pomocą EPO chroni przed zmniejszeniem gęstości sieci naczyń włosowatych po wystąpieniu zawału serca i prowadzi do jej odbudowy, zapobiega także istotnie apoptozie komórek serca [37]. Ekspresja receptora dla EPO następuje na komórkach śródbłonna, więc protekcja

przed apoptozą tych właśnie komórek również może chronić znajdujące się pod nimi komórki mięśniowe. Częściowo poprawa funkcji komórek endotelium wynika z faktu, że EPO zwiększa produkcję i aktywność endotelialnych komórek progenitorowych pochodzących ze szpiku, które mają zdolność zastępowania i reperowania uszkodzonych komórek śródbłonna [38]. Stymulacja i proliferacja komórek endotelium usprawnia angiogenezę, a to powoduje wzrost gęstości sieci naczyń włosowatych i stosunku kapilar do miocytów.

Zastosowanie żelaza podawanego dożylnie w leczeniu niedokrwistości

Jak wspomniano, u pacjentów z CHF i anemią często obserwuje się niedobór żelaza. Można go zdiagnozować zarówno za pomocą badań krwi, w których wykazuje się zmniejszenie procentowego wysycenia transferyny, niedokrwistość niedobarwliwą, wysokie stężenie rozpuszczalnego receptora dla transferyny i niskie stężenie ferrytyny w surowicy oraz poprzez stwierdzenie braku żelaza w szpiku kostnym [39, 40]. W dwóch badaniach interwencyjnych z użyciem żelaza podawanego dożylnie (bez EPO) uzyskano polepszenie parametrów krwi, a to wiązało się z poprawą stanu kardiologicznego w klasyfikacji NYHA, zwiększeniem tolerancji wysiłku, wzrostem frakcji wyrzutowej, zmniejszeniem kardiomegalii, spadkiem stężenia BNP, redukcją częstości hospitalizacji i poprawą jakości życia [41, 42]. Być może tej względnie niekosztownej formie leczenia będzie można przyznać ważne miejsce w wyrównywaniu anemii. Należy jednak przeprowadzić więcej długoterminowych badań, aby potwierdzić bezpieczeństwo stosowania dożylnych preparatów żelaza w zastoinowej niewydolności serca.

Wnioski

Niedokrwistość i CRF często współistnieją z CHF, zwłaszcza u pacjentów w starszym wieku, chorych hospitalizowanych i u osób z objawami zaawansowanej niewydolności serca według NYHA. Wspólne występowanie tych trzech chorób zwiększa ryzyko śmiertelności, chorobowości i hospitalizacji. Jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój anemii jest zmniejszenie produkcji EPO i oporność na nią. Leczenie zespołu niedokrwistości sercowo-nerkowej poprzez zastosowanie żelaza podawanego dożylnie i/lub EPO może prowadzić do poprawy w zakresie choroby serca i krążenia obwodowego oraz zredukować ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.

Oświadczenie

Autorzy artykułu oświadczają, że nie istnieje żaden konflikt interesów dotyczący niniejszej pracy.

Piśmiennictwo

1. Celik T., Iyisoy A., Kursaklioglu H., Gungor M., Yuksel U.C. Anemia and cardio-renal syndrome: A deadly association? *Int. J. Cardiol.* 2007 (publikacja elektroniczna, przed drukiem).
2. Silverberg D.S., Wexler D., Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2002; 4: 681–686.
3. Dries D.L., Exner D.V., Domanski M.J. i wsp. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 681–689.
4. Mann J.F., Gerstein H.C., Pogue J., Bosch J., Yusuf S.; for the HOPE Investigator. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial. *Ann. Int. Med.* 2001; 134: 629–636.
5. Akhter M.W., Aronson D., Bitar F. i wsp. Effect of elevated admission serum creatinine and its worsening on outcome in hospitalised patients with decompensated heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 957–960.
6. Kannel W. Epidemiology and prevention of cardiac heart failure: Framingham Study insights. *Eur. Heart J.* 1987; 8 (supl. F): 23–29.
7. Packer M., Cohn J.N. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 1A–38A.
8. Opasich C., Febo O., Riccardi P.G. i wsp. Concomitant factors of decompensation in chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78: 354–357.
9. Ghali J.K., Kadakia S., Cooper R., Ferlinz J. Precipitating factors leading to decompensation of heart failure. Traits among urban blacks. *Arch. Intern. Med.* 1988; 148: 2013–2016.
10. Felker G.M., Adams K.F. Jr, Gattis W.A., O'Connor C.M. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 959–966.
11. Al-Ahmad A., Rand W., Manjunath G. i wsp. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 955–962.
12. Tanner H., Moschovits G., Kuster G.M. i wsp. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2002; 86: 115–121.
13. Varat M.A., Adolph R.J., Fowler N.O. Cardiovascular effects of anemia. *Am. Heart J.* 1972; 83: 415–426.
14. Anand I.S., Chandrashekar Y., Ferrari R., Poole-Wilson P.A., Harris P.C. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *Br. Heart J.* 1993; 70: 357–362.
15. Gottlieb S.S., Abraham W., Butler J. i wsp. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J. Card. Fail.* 2002; 8: 136–141.
16. Westenbrink B.D., Visser F.W., Voors A.A. i wsp. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 166–171.
17. Sparks H.V., Kopald H.H., Carriere S. i wsp. Intrarenal distribution of blood flow in patient with chronic congestive heart failure. *Am. J. Physiol.* 1972; 223: 840–846.

18. Stumpe K.O., Solle H., Klein H., Kruck F. Mechanism of sodium and water retention in rats with experimental heart failure. *Kidney Int.* 1973; 4: 309–317.
19. Hillege H., Gribes A.R.J., de Kam P.J. i wsp. Renal function neurohormonal activation and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 203–210.
20. Ichikawa I., Pfeffer J.M., Pfeffer M.A., Hostetter T.N., Brenner B.M. Role of angiotensin II in the altered function in congestive heart failure. *Circ. Res.* 1984; 55: 669–675.
21. Kosiborod M., Smith G.L., Radford M.J., Foody J.M., Krumholz H.M. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *Am. J. Med.* 2003; 114: 112–119.
22. Silverberg D.S., Wexler D., Iaina A. i wsp. The interaction between heart failure and other heart diseases, renal failure, and anemia. *Semin. Nephrol.* 2006; 26: 296–306.
23. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. i wsp. The interaction between heart failure renal failure and anemia: the cardiorenal anemia syndrome. *Blood Purif.* 2004; 22: 277–284.
24. Bansal N., Tighiouart H., Weiner D. i wsp. Anemia as a risk factor for kidney function decline in individuals with heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 1137–1142.
25. Shlipak M.G. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 917–924.
26. Metra M., Giubbini R., Nodali S. i wsp. Differential effects of beta blockers in patients with heart failure: A prospective randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 2000; 102: 546–551.
27. Olsen S.L., Gilbert E.M., Renlund D.G. i wsp. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: A double-blind randomised study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 1225–1231.
28. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J.S. i wsp. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur. Heart J.* 2005; 26: 215–225.
29. Palazzuoli A., Silverberg D.S., Iovine F. i wsp. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. *Am. Heart J.* 2006; 152: 1096e9–1096e15.
30. Mancini D., Kats S.D., Lamanca J., Huaihed A., Androne A.S. Effects of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 294–299.
31. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. i wsp. 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 hospitalisations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 1737–1744.
32. van der Meer P., Lipsic E., Henning R.H. i wsp. Erythropoietin induces neovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 125–133.
33. van der Meer P., Voors A.A., Lipsic E., Smilde T.D., van Gilst W.H., van Veldhuisen D.J. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 63–67.
34. George J., Patal S., Wexler D. i wsp. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure: Comparison with neurohormonal and inflammatory markers. *Arch. Intern. Med.* 2005; 13: 165.
35. van Veldhuisen D.J., McMurray J.J.V. Are erythropoietin stimulating proteins safe and efficacious in heart failure? Why we need an adequately powered randomized outcome trial. *Eur. Heart J.* 2007; 9: 110–112.
36. Hirata A., Minamino T., Asanuma H. i wsp. Erythropoietin enhances neovascularization of ischemic myocardium and improves left ventricular dysfunction after myocardial infarction in dogs. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 176–184.
37. Ribatti D., Presta M., Vacca A. i wsp. Human erythropoietin induces a pro angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and stimulates neovascularization *in vivo*. *Blood* 1999; 93: 2627–2636.
38. Lipsic E., Schoemaker R., Van der Meer P. i wsp. Protective effects of erythropoietin in cardiac ischemia from bench to bedside. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 2161–2167.
39. Opasich C., Cazzola M., Scelsi L. i wsp. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2232–2237.
40. Nanas J.N., Matsouka C., Karageorgopoulos D. i wsp. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 2485–2489.
41. Bolger A.P., Bartlett F.P., Penston H.S. i wsp. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 1225–1227.
42. Toblli J., Lombrana A., Di Gennaro F., Duarte P. IV iron reduces proBNP in elderly anemic patients with heart failure and renal insufficiency. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 1657–1665.