

Анемия и сърдечна недостатъчност

д-р Красимира Христова, дм, НКБ, София

Анемията се среща често при пациентите с хронична сърдечна недостатъчност (СН) и бе определена като нова терапевтична цел при тази популация през последните години. Приблизителни оценки за разпространението на анемия при пациенти със СН и ниска фракция на изтласкване варират в широки граници от 4% до 61% (средно 18%). Тази вариабилност при разпространението се дължи отчасти на използването на противоречиви дефиниции на анемия в отделните доклади. Определението на Световната здравна организация за анемия: **концентрация на хемоглобина < 13,0 g/dl при мъжете и <12.0 g/dl при жените**, отчита известни полови различия в разпределението на стойностите на хемоглобина, докато National Kidney Foundation определя анемията при стойности на хемоглобин ≤ 12 g/dl при мъжете и при жени след менопауза. Тези стандартни определения за анемия не се основават на добре установени физиологични норми.

Публикуваните проучвания при пациентите със СН са използвани тези и други специфични определения на анемия (включително произволна или статистически дефинирана за хемоглобина и хематокрита категории, както и административно-диагностични кодове). Въпреки тези несъответствия в дефиницията на анемията, повечето проучвания показват, че разпространението на анемията се увеличава в популацията от пациенти със СН и съпътстващи бъбречни заболявания, напреднала възраст и по-тежки симптоми (от 30% до 61%) в сравнение с по-малко симптоматично амбулаторната популация (от 4% до 23%). При пациенти със застойна СН и запазена фракция на изтласкване са малкото публикуваните данни, които показват, че анемията е също силно разпространена в тази група от пациенти.

Основната причина за анемията е недостиг на ново производство на еритроцити спрямо скоростта на отстраняване на остарелите еритроцити. Еритропоетинът е гликопротеинов фактор, произвеждан предимно от бъбреците и е ключов компонент на хомеостатичната система за регулиране на червени кръвни клетки и кислород на доставка в тъканите.(21,22) Еритропоетинът не позволява програмираната клетъчна смърт на еритроцитните прогениторни клетки и по този начин се стимулира тяхното разпространение, съзряване и деференциация.(23). Всякаква аномалия, която намалява бъбречната секреция на или отговора на костния мозък за синтез на еритропоетин може да доведе до анемия.

Недостигът на желязо се наблюдава в над 30% на анемичните пациенти със СН, като по-голямата част от наблюдаваната анемия е нормоцитна, често класифицирана като анемия при хронично заболяване. Клиничната характеристика на свързаните с повишен риск от анемия пациенти от популацията със СН са изброени в таблица 1.

Табл.1. Клинична характеристика на асоциираните с повишен риск от анемия състояния.

възраст
женски пол
ХБН (понижена GFR)
Намален ВМІ
Употреба на АСЕ инхибитори
Повишено югуларно венозно налягане
Периферен едем

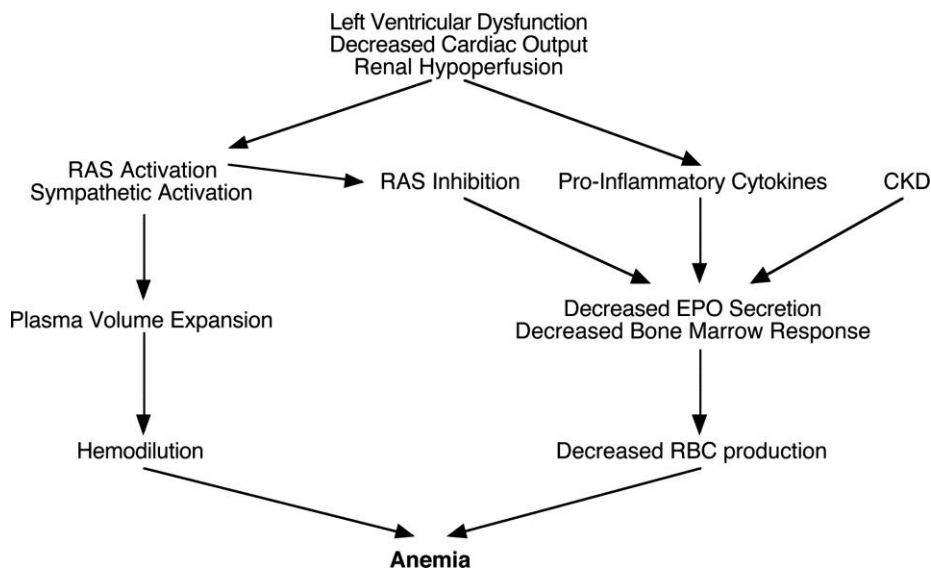
Въпреки че рисковите фактори за анемия, публикувани в проучвания, не дават доказателства за наличието на причинно-следствена връзка, се доказва, че няколко различни механизми могат да допринасят за анемия при пациенти със СН. Някои от най-важните потенциални причинни пътища ще бъдат обсъдени накратко по-долу и са обобщени във фигура 1.

Хроничната бъбречна недостатъчност е обща коморбидност при пациенти със СН и е силен независим предиктор на повишен риск от анемия. При хронична бъбречна недостатъчност без сърдечна недостатъчност, (определена като скорост на гломерулната филтрация [GFR]<60 мл/мин) се свързва с понижена продукция на еритропоетин и прогресивно намаляване на хемоглобина, което е линейно свързано с намаляване на GFR.

Анемията е често свързана с понижен индекс на телесна маса в публикуваните проучвания, което подсказва, че пациенти с кахексия са с по-голям риск от анемия. Серумните нива на провъзпалителни цитокини са повишени при пациенти с кахексия и СН и могат да допринесат за развитие на анемия по няколко механизма. Проинфламаторни цитокини, включително тумор-некротичен фактор- α (TNF- α), интерлевкин-1, интерлевкин-6 са показали, че могат да нарушат еритропоезата, включително и да причинят намаляване на бъбречната секреция на еритропоетин, потискане на еритропоетин в кръвните клетъчни прекурсори в костния мозък, както и намаляване на бионаличността на желязните депа за хемоглобина (28-31), увеличено ниво на проинфламаторни цитокини в черния дроб, като hepcidin.(32,33) Hcpidin взаимодейства с феропоетин и други желязо-транспортни протеини в еритроцита и инхибира в червата абсорбцията на желязо и по този начин намалява бионаличността на желязо за хемоглобина.(32,33) В модел на сърдечна недостатъчност, индуцирана от инфаркт на миокарда, анемията е свързана с активиране на TNF- α (34) като броят на прогениторни клетки в костния мозък и пролиферативен капацитет на тези клетки се намалява с 40% до 50% при мишки със сърдечна недостатъчност, в сравнение с контролните животни. Временното увеличение в апоптозата сред прогениторните клетки е значително свързано с увеличението на TNF- α /Fas в костния мозък и естествени T-killer клетки.(34) При пациенти със СН, повишените нива на проинфламаторни цитокини (TNF- α и TNF-рецептори) и други маркери на възпалението (С-реактивен протеин) са обратно пропорционално свързани с нивото на хемоглобина.

Системата ренин-ангиотензин играе съществена роля в нормалното регулиране на обема на плазмата и червените кръвни клетки. Повишеното ниво на ангиотензин II в бъбреците променя перитубуларната кислородно съдържание, което е ключов фактор за регулиране на секрецията на еритропоетин.(21,24) При намалено съдържание на кислород в перитубуларната фибробласти на бъбречната кора се свързва с увеличено активиране на хипоксия-индуцируем-фактор-1 (HIF-1) и еритропоетин гена експресия. От друга страна ангиотензин II увеличава еритропоетиновата секреция чрез намаляване на бъбречния кръвен поток и увеличаване на реабсорцията в проксималните бъбречни каналчета.(21) Ангиотензин II може да има директен стимулиращ ефект върху костния мозък и еритроцитните прекурсори.(37) Нивата на еритропоетин се увеличават слабо при пациенти със СН.(38) Инхибиране на ренин-ангиотензиновата система или с ACE инхибитори или ангиотензин рецепторни блокери се свързва с намаляване на производството на еритропоетин и намалени нива на хемоглобина.(12,39,40) ACE-инхибиторите също така катализират разграждането на Ac-SDKP, тетрапептид, който е инхибитор на еритропоезата. При пациенти с анемия и СН с ниска серумна ACE-активност и провеждащи лечение с ACE/APB, нивата на Ac-SDKP са увеличени в сравнение с пациентите без анемия и СН.(41) При пациенти с анемия и СН и с високи нива на Ac-SDKP се потиска образуването на еритроцитни прекурсори, в сравнение със серум от неанемични със СН пациенти или здрави индивиди. Механизмите на ACE-инхибиране на хематокрита са сложни, като ACE-то може да намали производството на червени кръвни клетки, а също така и намаляване на плазмения обем. В клинични проучвания фармакологично инхибиране на системата ренин-

ангиотензин е свързано с малко, но статистически значително намаляване на нивата на хемоглобина.(12 , 40,42)



Фиг. 1 По Tang Y, and Katz S D Circulation. 2006;113:2454-2461

Анемията е често свързана с клинични симптоми на СН, което подсказва, че увеличаването на плазмения обем може да допринесе за проява на анемия при СН чрез процес на хемодилуция. В амбулаторни анемични пациенти с CHF, но без оточен синдром се демонстрира 46% от пациентите с ниски стойности на хематокрита и са имали нормална обем на червените кръвни клетки, така че анемията се дължи изцяло на увеличен плазмения обем и последваща хемодилуция. Пациентите с хемодилуция са клинично подобни на пациенти с намален обем на червените кръвни клетки, но са с по-голям риск за смъртност по време на проследяването. Приложението на стимулиращи еритропоезата средства за увеличаване на червената кръвна маса при пациенти с хемодилуция биха могли допълнително да увеличат общия обем на кръвта с възможни нежелани клинични последици. Алтернативно по-агресивното лечение с диуретици може да намали обема на плазмата и ефективно анемията при пациентите с хемодилуция.

Патофизиология на анемията при СН

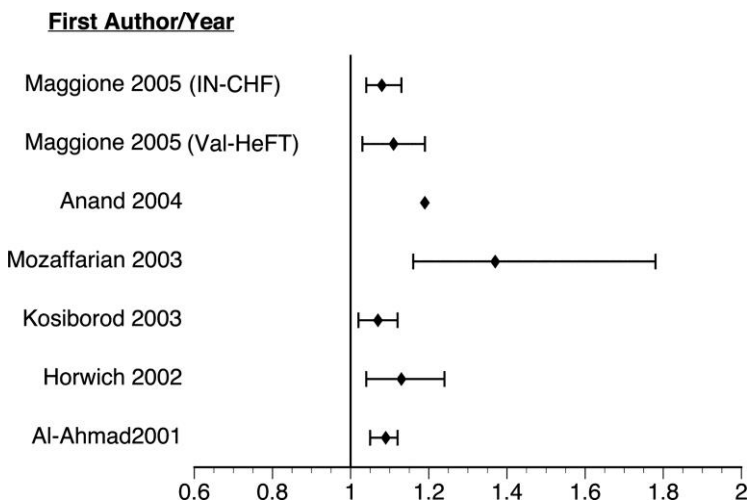
Значимата редукция на хемоглобина (4 до 5 gr/dl) се свързва с увеличено задържане на вода и натрий, намаляване на бъбречния кръвоток и скоростта на гломерулната филтрация и неврохормонална активация в отсъствие на органично сърдечно заболяване.(43) При пациенти с β -таласемия СН е често срещано усложнение, което вероятно е свързано с хемодинамични и неврохормонални последици от тежка хронична анемия и натрупване на желязо вследствие на хроничната хемотрансфузия. Агресивната желязо-заместителна терапия значително намалява, но не елиминира риска от сърдечна недостатъчност при тези пациенти.

Съдържанието на хемоглобин в кръвта е важен определящ фактор за доставяне на кислород към скелетната мускулатура по време на физическо натоварване. Пациентите със СН нямат нормален физиологичен резерв, за да компенсират пониженото ниво на хемоглобин и се наблюдава намален аеробен капацитет в отговор на лекостепенна анемия.(48) Калра и сътр.(50) съобщават за линейна връзка между намалените стойности на хемоглобин и пикова консумация на кислород при анемични пациенти със СН и хемоглобин < 13,0 gr/dl.

Сърдечната маса се увеличава с 25% при хронична анемия.(51) Обратнопропорционална връзка между стойностите на хемоглобин или хематокрит и левокамерна хипертрофия също е описана в

клинични проучвания при пациенти на диализа – и преддиализен хронична бъбречна недостатъчност.(52)

Анемията при пациенти със СН е независимо свързана с повишен риск от хоспитализация и смъртност (2-6,8,9,11-13, 15,19,42,49) (Фигура 2).



Фиг.2 По Tang Y, and Katz S D Circulation. 2006;113:2454-2461

Потенциалните механизми за обвързване на анемията с повишен риск от смъртност при СН не са определени, но могат да бъдат свързани с промени в условията камерното пълнене и сърдечната структура, промени в неврохормонална активация или намаление на свободните радикали. Възможно е също анемията да бъде маркер на по-тежко основно миокардно заболяване.

Лечение

Клиничната полза от хемотранфузията при пациенти с анемия и сърдечно-съдово заболявания е спорно. Според насоките от Американския колеж по кардиология и на Американското дружество по анестезиология гранично се приема нивото на хемоглобина за пациенти без известни рискови фактори за сърдечно заболяване в диапазона от 6 до 8 g/dL.(55) При 78 974 възрастни пациенти, хоспитализирани с остър инфаркт на миокарда, преливане на кръв е било свързано със значително по-нисък процент на 30–дневна смъртност сред пациенти с хематокрит $\leq 30\%$. (56) При 838 пациенти в критично състояние (26% със сърдечно-съдови заболявания), поддържането на хемоглобина от 10 до 12 gr/dl не показва допълнителни ползи за 30-дневната смъртност в сравнение с поддържането на хемоглобина на 7 до 9 g/dL.(57) Хемотранфузията може да бъде свързана с други нежелани ефекти, включително имunosупресия с повишен риск от инфекции, чувствителност към HLA антигени и наднормено ниво на желязо.(58,59) Предвид този профил на рискове и ползи хемотранфузията може да се счита за интензивно лечение на тежка анемия на индивидуална основа, но не и да бъде жизнено необходима терапевтична стратегия за дългосрочно лечение на хронична анемия при СН.

Въпреки че нивата на еритропоетин са леко повишени при пациенти със СН, увеличението е малко от това, което се наблюдаван при пациентите с анемия.(27,38,60) Съответно анемията при СН може да има добър отговор към екзогенна добавка на еритропоетин. Основният механизъм, по който еритропоетин стимулира производството на червени кръвни клетки, е инхибиране на апоптозата на костен мозък на прогениторните клетки на еритроцитите.(23) Еритропоетиновия рецептор е част от клас I цитокиновите рецептори.(61) Като лиганд на еритропоетина, еритропоетин цитокиновия рецептор активира антиапоптотичен отговор.(23,62) Намиращите се в костния мозък еритроцитни стволови клетки могат да „избягат“ от процеса на апоптозата и се да се размножават, което води до

узряването на проеритробласти и нормобласти. Впоследствие на това, ретикулоцитозата се повишава, което води до повишена концентрация на хемоглобина.

Към момента са налични три вида еритропоетин за лечение на анемия: епоетин- α , епоетин- β (които са рекомбинантен човешки еритропоетин [rHuEpo]) и дарбепоетин – (α .31 rHuEpo). Ранните проучвания при пациенти на диализа с хронично бъбречно заболяване показват, че интравенозно или подкожно приложение от 150 до 200IU/kg на седмица (в 1 до 3 разделени дози) повишава концентрацията на хемоглобин от 10 до 12gr/dl в 83% до 90% при пациентите с анемия и хронична бъбречна недостатъчност. Плазменият полуживот на rHuEpo след интравенозно дозиране е 8 часа. Приблизително 25% от приложената доза се абсорбира след подкожно приложение, като плазменият полуживот се повишава до > 24 hours.(65) Количеството на подкожен rHuEpo, необходимо за постигане на прицелните нива на хемоглобина при пациенти с хронично бъбречно заболяване е приблизително 25% по-малко от необходимо за интравенозно приложение.(65) Darbepoetin- α е дългодействащ, N-свързан аналог на човешки еритропоетин, одобрен от FDA за лечение на анемия при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Той е рекомбинантен еритропоетин, има силен афинитет към рецепторите на еритропоетин и по-дълъг плазмен полуживот от около 48 часа, с последващо повече дозиращи интервали от 1 до 2 седмици по време на поддържаща терапия.

Ефектът от лечението rHuEpo на анемични пациенти със СН бе съобщено за първи път от Силвърбърг и колеktiv в проучване с дизайн от 26 пациенти с анемия и хронична СН (NYHA клас III-IV и хемоглобин < 12gr/dl), които са били лекувани с подкожен rHuEpo (средна доза 5277IU/седмично) и интравенозно желязо (средна доза 185 мг/МО) с 4 до 15 месеца проследяван (средно 7 месеца). Терапията с rHuEpo повишава средно нивото на хемоглобин от 10.02-12.01gr/dl и е свързано с подобрена функция NYHA клас (3.7 ± 0.5 в началото на 2.7 ± 0.7 , $P<0.05$), с повишаване на левокамерна фракция на изтласкване ($28\pm 5\%$ в началото на $35\pm 8\%$, $P<0.001$) и намаляване на необходимостта от перорално и интравенозно приложение на furosemide. Авторите впоследствие съобщават рандомизирано отворено проучване със среден период на проследяване от 8 месеца, при което сравнят ефекта на частична корекция на анемията с rHuEpo подкожно и интравенозно желязо в сравнение с обичайните грижи при 32 пациенти с тежка ЗСН и анемия (NYHA клас III - IV и хемоглобин < 11,5gr/dl) в сравнение с обичайните грижи.

Потенциалните рискове на терапията, стимулираща еритропоезата

Приложението на стимулиращи еритропоезата средства се свързва с повишен риск от тромбоза, както и дълбока венозна тромбоза, риск от развитие на миокарден инфаркт. Повишен риск от тромбоза може да се дължи отчасти на влиянието на повишените нива на хемоглобина на вискозитета на кръвта или тромбоцитите. В ретроспективно проучване на анемични пациенти с рак на шийката на матката хронична терапия rHuEpo е свързано с повишен риск от дълбока венозна тромбоза.

Хронична терапия rHuEPO често се свързва с повишено артериално налягане.(83,84) Повишено кръвно налягане по време на хронична еритропоетинна терапия може да се дължи на повишения вискозитет на кръвта поради повишена еритроцитна маса, променена неврохормонална среда, както и директни ефекти върху микросъдово структура и функция.(84,85) При пациентите с хронично бъбречно заболяване рисковите фактори за хипертония включват бързо повишаване на хематокрита по време на лечението. Други рядко наблюдавани при терапия rHuEPO сериозни странични ефекти включват припадъци и чиста аплазия на еритроцитите, причинени от образуването на антитела срещу еритропоетина. Приложението на интравенозно желязо в много редки случаи може да доведе до алергична реакция, констипация, метален вкус в устата.

Терапевтичен ефект от медикаменти, съдържащи желязо

Недостигът на желязо е основна причина също за анемията при пациентите със СН, но само малка част от анемични пациенти със СН се установява функционален дефицит на желязо, което се дължи на намалена наличност на тъканните желязни депа за еритропоеза.(86) Въз основа на налични малки проучвания при пациенти с анемия и СН се демонстрира значителна полза за повишаване на стойностите на хемоглобина в отговор на терапия с еритропоети (rHuEpo) с интравенозен или перорален прием на желязо.(69,70) Настоящите препоръки на ESC и National Kidney Foundation препоръчват използване на интравенозно желязо, за да се поддържа нивото на серумния феритин на 100-800 нг/мл и насищането на трансферин от 20% до 50%, за да се оптимизира клиничния отговор към еритропоетинов агент.(17) Съвременните дългодействащи форми на интравенозно желязо не са свързани с анафилаксия и обикновено се понася добре при пациентите с хронични бъбречни заболявания. В проучване с 459 пациенти Анкер и съвт. проследяват в продължение на 24 седмици приложението на интравенозно желязо – карбомалтоза 200мг при пациенти със СН и анемия. На 24-та седмица се установява с 50% подобрене на симптоматиката по отношение на функционален клас по NYHA в пациентската група в сравнение с групата на плацебо до 28%. Установява се подобрене и чрез 6 минутен walking-тест с оглед оценка качеството на живот при пациентите с анемичен синдром и СН, както и тези без анемичен синдром и СН. Авторите обобщават, че приложението на интравенозно желязо значително подобрява симптоматиката, функционалния капацитет и качеството на живот при пациентите със СН и анемичен синдром.

Препоръки за терапевтично поведение

Въз основа на последните препоръки за поведение при пациентите със СН на ESC (2012) възможностите за лечение на анемия при СН включва приложението на интравенозно желязо. Въз основа на данните се препоръчва проследяване на хемоглобина при пациенти със СН на 6-месечни интервали, за да се идентифицира подгрупата на пациенти с анемия, които могат да се възползват от по-нататъшна оценка и лечение. При пациенти с анемия (дефинирана по критерии на Световната здравна организация), трябва да се извършва по-нататъшна оценка, включително оценка за желязо или други хранителни дефицити и оценка на скоростта на гломерулна филтрация. За подгрупата на пациенти със СН с умерена до тежка анемия (хемоглобин < 1gr/dl) и съпътстващо умерена до тежка степен на хронично бъбречно заболяване (изчислена скорост на гломерулна ≤ 60 мл/мин филтрация), настоящите насоки препоръчват лечение с еритропоетин и допълнително желязо при хемоглобин от 12gr/dl.(17,27) Основната цел на лечението е да се подобри качеството на живот; няма клинични проучвания за резултатите в преддиализния период на пациентите с хронично бъбречно заболяване, които да подкрепят употребата на стимулиращи еритропоезата средства. Като се има предвид липсата на данни за дългосрочните клинични резултати при пациенти със СН и опасенията, изразени от констатацията на повишени нива на смъртност при анемичен синдром, лечението с еритропоетин при пациенти със СН и по-леки степени на анемия и запазена бъбречна функция не се препоръчва поради липса на данни за безопасността и ефикасността.

Заклучение

Предварителните проучвания показват потенциалните благоприятните ефекти от лечението на анемия при СН с еритропоетин и интравенозно желязо за подобряване на физическия капацитет и качеството на живот. Необходими са допълнителни изследвания, за да се определи оптималният праг за започване на лечение и нивото на хемоглобин по време на терапията, оптимален режим на дозиране, ролята на интравенозно или перорално приемане на желязо, както и дългосрочната безопасност на стимулиращи еритропоезата средства в анемични пациенти със СН.

Литература:

1. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, Brosh D, Laniado S, Schwartz D, Yachnin T, Shapira I, Gavish D, Baruch R, Koifman B, Kaplan C, Steinbruch S, Iaina A. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of 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; 35: 1737–1744. Abstract/FREE Full Text
2. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 955–962. Abstract/FREE Full Text
3. Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, Mancini DM. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 2003; 107: 226–229. Abstract/FREE Full Text
4. 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: 223–225. Abstract/FREE Full Text
5. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1933–1939. Abstract/FREE Full Text
6. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 1780–1786. Abstract/FREE Full Text
7. 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: 377–378. FREE Full Text
8. Kosiborod M, Smith GL, Radford MJ, Foody JM, Krumholz HM. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *Am J Med.* 2003; 114: 112–119. CrossRefMedline
9. 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: 1928–1936. Abstract/FREE Full Text
10. Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM, Hullin R, Pfiiffner D, Hess OM, Mohacsi P. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2002; 86: 115–121. CrossRefMedline
11. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, Adams KF, Cuffe MS, Gheorghide M, O'Connor CM. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2003; 92: 625–628. CrossRefMedline
12. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A, Chiang YT, Aknay N, Maggioni AP, Opasich C, Latini R, Cohn JN. 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: 1121–1127. Abstract/FREE Full Text
13. Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, Kaczmarek A, Rezcuch K, Kalra PR, Piepoli MF, Anker SD, Banasiak W, Ponikowski P. Anemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2003; 90: 303–308. CrossRefMedline
14. Wexler D, Silverberg D, Sheps D, Blum M, Keren G, Iaina A, Schwartz D. Prevalence of anemia in patients admitted to hospital with a primary diagnosis of congestive heart failure. *Int J Cardiol.* 2004; 96: 79–87. CrossRefMedline
15. Maggioni AP, Opasich C, Anand I, Barlera S, Carbonieri E, Gonzini L, Tavazzi L, Latini R, Cohn J. Anemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice. *J Card Fail.* 2005; 11: 91–98. CrossRefMedline
16. McCullough PA, Lepor NE. Anemia: a modifiable risk factor for heart disease. Introduction. *Rev Cardiovasc Med.* 2005; 6 (Suppl 3): S1–S3. CrossRef
17. IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37: S182–S238. Medline
18. 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. Abstract/FREE Full Text
19. Brucks S, Little WC, Chao T, Rideman RL, Upadhy B, Wesley-Farrington D, Sane DC. Relation of anemia to diastolic heart failure and the effect on outcome. *Am J Cardiol.* 2004; 93: 1055–1057. CrossRefMedline
20. Klapholz M, Maurer M, Lowe AM, Messineo F, Meisner JS, Mitchell J, Kalman J, Phillips RA, Steingart R, Brown EJ Jr, Berkowitz R, Moskowitz R, Soni A, Mancini D, Bijou R, Sehhat K, Varshneya N, Kukin M, Katz SD, Sleeper LA, Le Jemtel TH. 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: 1432–1438. Abstract/FREE Full Text
21. Katz SD. Mechanisms and treatment of anemia in chronic heart failure. *Congest Heart Fail.* 2004; 10: 243–247. Medline
22. Bauer C, Kurtz A. Oxygen sensing in the kidney and its relation to erythropoietin production. *Annu Rev Physiol.* 1989; 51: 845–856. CrossRefMedline
23. Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Intern Med.* 2004; 43: 649–659. CrossRefMedline
24. Donnelly S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38: 415–425. Medline
25. McCullough PA, Lepor NE. Piecing together the evidence on anemia: the link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med.* 2005; 6 (suppl 3): S4–S12.
26. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 681–689. Abstract/FREE Full Text
27. Foley RN. Myocardial disease, anemia, and erythrocyte-stimulating proteins in chronic kidney disease. *Rev Cardiovasc Med.* 2005; 6 (Suppl 3): S27–S34. Medline
28. Deswal A, Petersen NJ, 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: 2055–2059. Abstract/FREE Full Text
29. 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: 206–210. CrossRefMedline
30. Macdougall IC, Cooper AC. Erythropoietin resistance: the role of inflammation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17 (Suppl 11): 39–43. Abstract
31. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1011–1023. CrossRefMedline
32. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science.* 2004; 306: 2090–2093. Abstract/FREE Full Text
33. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood.* 2003; 102: 783–788. Abstract/FREE Full Text

34. Iversen PO, Woldbaek PR, Tonnessen T, Christensen G. Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002; 282: R166–172. Abstract/FREE Full Text
35. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, Niebauer J, Hooper J, Volk HD, Coats AJ, Anker SD. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000; 102: 3060–3067. Abstract/FREE Full Text
36. Ebert BL, Bunn HF. Regulation of the erythropoietin gene. *Blood.* 1999; 94: 1864–1877. FREE Full Text
37. Mrug M, Stopka T, Julian BA, Prchal JF, Prchal JT. Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *J Clin Invest.* 1997; 100: 2310–2314. Medline
38. 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. Medline
39. 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: 257–260. Medline
40. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, Gilbertson DT, Collins AJ, Yusuf S, Herzog CA. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 391–399. Abstract/FREE Full Text
41. van der Meer P, Lipsic E, Westenbrink BD, van de Wal RM, Schoemaker RG, Vellenga E, van Veldhuisen DJ, Voors AA, van Gilst WH. Levels of hematopoiesis inhibitor N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline partially explain the occurrence of anemia in heart failure. *Circulation.* 2005; 112: 1743–1747. Abstract/FREE Full Text
42. Sharma R, Francis DP, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J.* 2004; 25: 1021–1028. Abstract/FREE Full Text
43. Anand IS, Chandrashekar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC. 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. Abstract/FREE Full Text
44. Anand IS, Chandrashekar Y, Wander GS, Chawla LS. Endothelium-derived relaxing factor is important in mediating the high output state in chronic severe anemia. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25: 1402–1407. Abstract
45. Ni Z, Morcos S, Vaziri ND. Up-regulation of renal and vascular nitric oxide synthase in iron-deficiency anemia. *Kidney Int.* 1997; 52: 195–201. Medline
46. Anand IS. Pathogenesis of anemia in cardiorenal disease. *Rev Cardiovasc Med.* 2005; 6 (Suppl 3): S13–S21.
47. Hahalis G, Alexopoulos D, Kremastinos DT, Zoumbos NC. Heart failure in beta-thalassemia syndromes: a decade of progress. *Am J Med.* 2005; 118: 957–967. CrossRefMedline
48. 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: 2138–2142. Abstract/FREE Full Text
49. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, Burton PB. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation.* 2004; 110: 149–154. Abstract/FREE Full Text
50. Kalra PR, Bolger AP, Francis DP, Genth-Zotz S, Sharma R, Ponikowski PP, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men. *Am J Cardiol.* 2003; 91: 888–891. CrossRefMedline
51. Rakusan K, Cicutti N, Kolar F. Effect of anemia on cardiac function, microvascular structure, and capillary hematocrit in rat hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; 280: H1407–H1414. Abstract/FREE Full Text
52. Levin A. Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: a review of the current state of knowledge. *Kidney Int Suppl.* 2002; 35–38.
53. Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zagari MJ, Frei D. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 2180–2189. Abstract/FREE Full Text
54. Roger SD, McMahon LP, Clarkson A, Disney A, Harris D, Hawley C, Healy H, Kerr P, Lynn K, Parnham A, Pascoe R, Voss D, Walker R, Levin A. Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 148–156. Abstract/FREE Full Text
55. Practice Guidelines for blood component therapy: A report by the Am Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology.* 1996; 84: 732–747. CrossRefMedline
56. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1230–1236. CrossRefMedline
57. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care: Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1999; 340: 409–417. CrossRefMedline
58. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, Meier-Hellmann A, Nollet G, Peres-Bota D. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA.* 2002; 288: 1499–1507. Abstract/FREE Full Text
59. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine: first of two parts—blood transfusion. *N Engl J Med.* 1999; 340: 438–447. CrossRefMedline