



Etiopatogeneza, učestalost i značaj anemije u srčanoj insuficijenciji

Etiopathogenesis, Frequency and Significance of Anemia in Heart Failure

Snežana Ćirić Zdravković

Klinika za kardiologiju, UKC Niš, Niš, Srbija

ORCID iD: Snežana Ćirić Zdravković

 <https://orcid.org/0000-0002-3133-237X>

Apstrakt

Anemija i nedostatak gvožđa česti su komorbiditeti kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom (HF). Kod pacijenata sa HF, prevalencija anemije i nedostatka gvožđa varira u zavisnosti od ispitivane populacije. U SOLVD studiji, 22% pacijenata imalo je hematokrit $\leq 39\%$, a 4% je imalo vrednosti ispod 35%. Čini se da se incidenca anemije povećava sa pogoršanjem funkcionalne klase (sa 9% za NYHA klasu na 79% za NYHA klasu IV). Simptomi smanjene isporuke kiseonika usled anemije generalno se javljaju samo kod teške anemije, ali se mogu javiti i kod manje ozbiljno sniženih nivoa hemoglobina kod pacijenata sa HF. Dijagnostika anemije kod pacijenata sa HF treba da uključi razmatranje etiologije povezane sa HF, ali i druge uzroke. Predloženo inicijalno testiranje uključuje: kompletnu krvnu sliku, uključujući indekse crvenih krvnih zrnaca, broj retikulocita i procenu razmaza periferne krvi, merenje gvožđa, C-reaktivni protein, sedimentaciju, nivo vitamina B12 i folata u serumu. Nedostatak gvožđa treba korigovati i istražiti uzrok. Kod pacijenata sa HF koji nemaju simptome koji se mogu pripisati anemiji, predlaže se upotreba restriktivne strategije transfuzije crvenih krvnih zrnaca. Intravensko davanje gvožđa dovodi do poboljšanja simptoma i poboljšanja prognoze u smislu smanjenja broja hospitalizacija. Takvi benefiti nisu uočeni kod bolesnika koji dobijaju oralne preparate gvožđa. Prisustvo anemije kod srčane slabosti je prediktor loše prognoze, te je treba dijagnostikovati i adekvatno lečiti.

Ključne reči: anemija, srčana slabost, nedostatak gvožđa

Abstract

Anemia and iron deficiency are common comorbidities in patients with heart failure (HF). In patients with HF, the prevalence of anemia and iron deficiency varies depending on the population studied. In the SOLVD study, 22% of patients had a hematocrit $\leq 39\%$, and 4% had values below 35%. The incidence of anemia appears to increase with worsening functional class (from 9% for NYHA class to 79% for NYHA class IV). Symptoms of reduced oxygen delivery due to anemia generally occur only in severe anemia, but may also occur with less severely decreased hemoglobin levels in patients with HF. Diagnosis of anemia in patients with HF should include consideration of HF-related etiology as well as other causes. Suggested initial testing includes: complete blood count, including red blood cell counts, reticulocyte count, and peripheral blood smear evaluation, measurement of iron, C-reactive protein, sedimentation, vitamin B12, and serum folate levels. Iron deficiency should be corrected and the cause investigated. In patients with HF who do not have symptoms attributable to anemia, the use of a restrictive red cell transfusion strategy is suggested. Intravenous administration of iron leads to improvement of symptoms and improvement of prognosis in terms of reduction in the number of hospitalizations. Such benefits were not observed in patients receiving oral iron preparations. The presence of anemia in heart failure is a predictor of poor prognosis and should be diagnosed and adequately treated.

Key words: anemia, heart failure, iron deficiency

Uvod

Iako je prepoznavanje tipičnih slučajeva srčane slabosti (HF) prilično jasno u kliničkoj preksi, ne postoji jednostavna, idealna definicija srčane slabosti koja bi obuhvatila sve aspekte ovog problema. Srčana insuficijencija jeste da je klinički sindrom, patofiziološko stanje u kojem zbog strukturnih i/ili funkcionalnih oštećenja dolazi do slabosti srčanog mišića koji nije u mogućnosti da obezbedi potreban minutni volumen tj dovoljno kiseonika za metaboličke potrebe organizma. Postoji veći broj podela srčane insuficijencije (HF) pa tako u odnosu na simptome i toleranciju fizičkog napora, kao vrlo praktična, koristi se podela srčane insuficijencije prema Njujorškoj asocijaciji za srce (New York Heart Associated, NYHA) na 4 klase: Klasa I bolesnik nema ograničenja fizičke aktivnosti tj. uobičajeno fizičko opterećenje ne dovodi do zamora, gušenja ili palpitacija. Klasa II postoji manje ograničenje fizičke aktivnosti, tj. bolesnik se oseća dobro kad miruje, ali uobičajne aktivnosti izazivaju zamor, gušenje ili palpitacije. Klasa III bolesnik ima značajno ograničenje fizičke aktivnosti, oseća se dobro u mirovanju, ali male uobičajene fizičke aktivnosti dovode do tegoba. Klasa IV pri najmanjoj fizičkoj aktivnosti javljaju se tegobe ili su simptomi srčane slabosti prisutni u mirovanju, a pogoršavaju se pri najmanjem fizičkom naporu.

Anemija i nedostatak gvožđa su česti su komorbiditeti kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom (HF) (1). Kod pacijenata sa HF, prevalencija anemije i nedostatka gvožđa varira u zavisnosti od ispitivane populacije (1). U ispitivanju SOLVD, 22% pacijenata je imalo hematokrit $\leq 39\%$, a 4% je imalo vrednosti ispod 35% (2). Slična stopa anemije (17%) zabeležena je u populacijskoj kohorti od 12.065 pacijenata sa novodijagnostikovanom HF (3). Čini se da se incidenca anemije povećava sa pogoršanjem funkcionalne klase (sa 9% za NYHA klasu na 79% za NYHA klasu IV u jednom izveštaju) (4).

Klinička prezentacija

Simptomi povezani sa anemijom mogu biti posledica smanjene isporuke kiseonika u tkiva, a kod pacijenata sa akutnim, teškim krvarenjem dodatnog učinka hipovolemije. Simptomi anemije, kao što su dispneja i umor, teško se razlikuju od simptoma HF. Simptomi smanjene isporuke kiseonika usled anemije generalno se javljaju samo kod teške anemije, ali se mogu javiti i kod manje ozbiljno sniženih nivoa hemoglobina kod pacijenata sa HF. Pošto se ekstrakcija kiseonika u tkivima može povećati sa 25% na približno 60% sa anemijom ili hipoperfuzijom, kod osoba sa normalnom hemodinamikom, normalna isporuka kiseonika je očuvana samo ekstrakcijom do koncentracije hemoglobina od približno 8 g/dL. Hemodinamski efekti hronične anemije su proce-

njeni u studiji kateterizacije desnog srca (5). Normalna srčana hemodinamika je održavana kod pacijenata sa vrednostima hemoglobina od čak 7 g/dL; srčani minutni volumen je povećan pri nižim koncentracijama hemoglobina.

Kod zdravih osoba, akutno, izovolemičko smanjenje koncentracije hemoglobina indukuje niz kompenzatornih promena, uključujući povećanje srčane frekvencije, udarnog volumena i srčanog indeksa, zajedno sa pojačanom ekstrakcijom kiseonika iz tkiva (6). Neto efekat je da se isporuka kiseonika može održavati u mirovanju pri koncentraciji hemoglobina od čak 5 g/dL (ekvivalentno hematokritu od 15%), ako se održava intravaskularni volumen. Kod pacijenata sa HF, isporuka kiseonika može biti poremećena usled smanjenog minutnog volumena srca, pa se simptomi mogu javiti na višim nivoima hemoglobina kod pacijenata sa anemijom i HF.

Teška anemija je redak uzrok HF sa visokim udarnim volumenom. Srčana slabost sa visokim udarnim volumenom u kontekstu anemije javlja se u uslovima poremećene srčane rezerve povezane sa osnovnom srčanom abnormalnošću, kao što je bolest srčanih zalistaka ili disfunkcija leve komore. Samo teški stepeni anemije (tj. hemoglobin < 5 g/dL) mogu da izazovu HF u odsustvu osnovne srčane bolesti („srčana insuficijencija sa velikim udarnim volumenom”).

Dijagnostička obrada kod pacijenata sa anemijom i srčanom slabošću

Dijagnostika anemije kod pacijenata sa HF treba da uključi razmatranje etiologije povezane sa HF, ali i druge uzroke. Predloženo inicijalno testiranje predviđa: kompletnu krvnu sliku, uključujući indekse crvenih krvnih zrnaca, broj retikulocita i procenu razmaza periferne krvi, merenje gvožđa (serumsko gvožđe, transferin, zasićenost gvožđem, feritin), funkciju bubrega (npr. kreatinin u serumu, klirens kreatinina), C-reaktivni protein, sedimentaciju (korisna kod graničnih vrednosti feritina za procenu inflamacije kao faktora), nivo vitamina B12 i folata u serumu. Ako preliminarno testiranje ne otkrije specifičnu dijagnozu, trebalo bi uputiti pacijenta hematologu na dodatne procene, kao što je pregled koštane srži za moguću mijelodisplastični sindrom ili testiranje na hemolizu.

Potencijalni uzroci anemije u srčanoj slabosti

Potencijalni uzroci anemije u vezi sa srčanom insuficijencijom ili faktori koji mogu doprineti razvoju anemije kod pacijenata sa HF prepoznaju se po njihovoj učestalosti i povezanosti sa HF, iako uzročne veze ostaju uglavnom nedokazane. Upala može doprineti anemiji koja se javlja kod hronične HF. Ovo gledište je podržano nalazom o povećanju ni-

voa cirkulišućih citokina, kao što su faktor nekroze tumora-alfa i interleukina-6 kod pacijenata sa HF, i povećanih nivoa reaktanata akutne faze: C-reaktivnog proteina, brzine sedimentacije eritrocita i serumskog feritina (7–13). Takve promene su u skladu sa onima koje se nalaze kod pacijenata sa anemijom u hroničnim bolestima/anemijom kod upale (ACD/AI), kao i kod nekih starijih osoba sa neobjašnjivom anemijom. Dok regulatorni peptid hepcidin igra centralnu ulogu u anemiji kod inflamacije, njegova uloga u anemiji uočenoj kod pacijenata sa HF je nejasna (13–15). Pojedinci sa HF mogu imati povećan volumen plazme koji uzrokuje smanjenje hemoglobina, uprkos normalnoj masi crvenih krvnih zrnaca, što se naziva dilucionarna anemija (16). U istraživanju na 37 pacijenata sa HF i anemijom, kod kojih je zapremina plazme direktno određena korišćenjem albumina obeleženog jodom-131, njih 17 je imalo anemiju na osnovu hemodilucije (tj. povećanja zapremine plazme) (17). Čini se da pacijenti sa hemodilucijom imaju lošiju prognozu. U drugoj studiji na 99 pacijenata sa HF, oni sa anemijom imali su značajno povećan volumen plazme i nisu imali značajno smanjenje zapremine crvenih krvnih zrnaca, što je mereno testom sa hromom-51 (18). Čini se da i upotreba inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), koji produžava preživljavanje pacijenata sa HF, takođe izaziva anemiju kod nekih pacijenata. Ovi lekovi, takođe, smanjuju hematokrit nakon transplantacije bubrega i korišćeni su za lečenje eritrocitoze kod ovih pacijenata. Uticaj ACE inhibitora je procenjen u izveštaju iz ispitivanja SOLVD u kome su pacijenti sa disfunkcijom leve komore nasumično randomizovani na enalapril ili placebo (19, 20). Godinu dana nakon randomizacije, stopa novonastale anemije (hematokrit $\leq$ 39% kod muškaraca i $\leq$ 36% kod žena) bila je značajno viša u grupi koja je primala enalapril (11,3% naspram 7,9% sa placebom, OR 1,56). Razlika u hematokritu između dve grupe bila je evidentna već nakon šest nedelja. Efekat ACE inhibitora na hematokrit može biti posredovan Ac-SDKP (goralatidom), tetrapeptidom koji inhibira eritropoezu. Ac-SDKP se metaboliše pomoću ACE i očekuje se da se akumulira u prisustvu ACE inhibitora, čime se inhibira eritropoeza.

Smanjena funkcija bubrega je vrlo česta kod HF. Srednji nivo kreatinina u serumu je bio povišen u brojnim studijama anemičnih pacijenata sa HF, uključujući i one sa kardioresnalnim sindromom (10, 21–25).

Drugi faktori koji doprinose anemiji mogu uključivati nedijagnostikovanu talasemiju, koja izaziva mikrocitnu anemiju i preopterećenje gvoždem, deficite u ishrani (1, 9), druga stanja povezana sa anemijom kod hronične bolesti/anemiju kod zapaljenja (ACD/AI), mijelodisplastični sindrom (MDS) ili monoklonalne gamopatije, kao što je multipli mijelom.

Poseban osvrt na dijagnostičke kriterijume za anemiju u srčanoj slabosti

Kod pacijenata sa HF definicija anemije je ista kao i za opštu populaciju. Kao i u opštoj populaciji, nalaz anemije bi u većini slučajeva trebalo da podstakne traganje za konkretnim uzrokom. Nedostatak gvožđa se dijagnostikuje korišćenjem laboratorijskih analiza, uz upozorenje da je serumski feritin reaktant akutne faze i da može biti povećan kod nekih osoba sa komorbiditetima, kao što je HF. Serumski feritin < 41 ng/mL ili zasićenje transferina (TSAT) $< 20\%$ snažno sugerišu na nedostatak gvožđa kod pacijenata sa HF (26). Prag feritina je nešto viši nego kod osoba koje nemaju hronična inflamatorna stanja, jer je feritin reaktant akutne faze. Za pojedince sa vrednostima iznad ovog praga, za koje postoji jaka sumnja na nedostatak gvožđa, dodatno testiranje, kao što je određivanje nivoa solubilnog receptora transferina može biti korisno. Kada se može identifikovati specifičan uzrok anemije (npr. nedostatak gvožđa, vitamina B12 ili folata), treba uvesti odgovarajući tretman kako bi se zamenio nedostatak gvožđa ili vitamina. Nedostatak folata je sve ređi kod osoba koje konzumiraju uravnoteženu ishranu; brašnu i žitaricama se rutinski dodaje folna kiselina u mnogim zemljama. Ispitivanja agensa koji stimulišu eritropoezu (ESA; eritropoetin) kod pacijenata sa HF nisu utvrdila nikakvu korist i povećan je rizik od tromboembolije. Podaci o upotrebi transfuzije kod pacijenata sa HF su ograničeni.

Terapija anemije kod bolesnika sa HF

Nedostatak gvožđa treba korigovati i istražiti uzrok. Kod pacijenata sa HF koji nemaju simptome koji se mogu pripisati anemiji, predlaže se upotreba restriktivne strategije transfuzije crvenih krvnih zrnaca (rezervisanje transfuzije za niži nivo hemoglobina umesto transfuzije na višem nivou hemoglobina). Generalno, transfuziju treba razmotriti kada je hemoglobin ≤ 7 do 8 g/dL, iako pacijenti sa HF i drugim stanjima (npr. gastrointestinalno krvarenje) mogu imati koristi od transfuzije na višim pragovima. Nekim pacijentima može biti potrebna transfuzija kod viših nivoa hemoglobina, ako imaju simptome povezane sa anemijom, kao što su ishemijski bol u grudima ili znaci hemodinamskog kompromisa zbog anemije. Transfuzija je prikladna kada su simptomi izraženi i jasno povezani sa anemijom, a ne sa HF ili drugim komorbiditetom. Kada je potrebna transfuzija crvenih krvnih zrnaca kod pacijenata sa HF, preporučuje se posebna pažnja na status volemije, uključujući prilagođavanje brzine transfuzije i dodatne diuretike po potrebi, kako bi se izbeglo preopterećenje volumenom (27). Ne postoje veća ispitivanja koja se bave ulogom transfuzije kod pacijenata sa HF.

Pacijenti sa HF koji imaju anemiju sa nedostatkom gvožđa ili nedostatak gvožđa bez anemije treba da primaju gvožđe i treba pronaći uzrok nedostatka.

Za većinu pacijenata sa HF koji imaju nedostatak gvožđa, intravenozno gvožđe je poželjnije nego oralni suplementi gvožđa ili dijetetske intervencije. U ispitivanjima pacijenata sa HF, ferit karboksimaltoza je bila formula koja se najčešće proučava. Međutim, gvožđe karboksimaltoza može izazvati hipofosfatemiju, a odgovarajuća procena rizika za hipofosfatemiju i praćenje su potrebni za bezbednu upotrebu, ako se daje više doza. Druge formulacije intravenskog gvožđa su verovatno efikasne, a oralno gvožđe je, takođe, razumna opcija za početnu terapiju, ako se toleriše. Intervencije u ishrani nisu dovoljne za lečenje nedostatka gvožđa. Kada se zalihe gvožđa popune, treba prestati sa uzimanjem suplemenata gvožđa, jer je taloženje gvožđa kardiotskično. Kod pacijenata kod kojih se nedostatak gvožđa ne poboljšava oralnim suplementacijama, intravensko davanje gvožđa je sledeći korak u lečenju. Pored toga, potrebno je izvršiti sveobuhvatnu procenu uzroka nedostatka gvožđa, a sve uzroke anemije treba adekvatno lečiti kako bi se sprečila ponovna anemija.

Vodiči kardioloških udruženja sugerišu da je suplementacija gvožđa razumna za pacijente sa HF koji imaju nedostatak gvožđa, ali se razlikuju u prednostima suplementacije. Naime, smernice Američkog udruženja za srce sugerišu da suplementi gvožđa mogu poboljšati kvalitet života, dok smernice Evropskog kardiološkog društva sugerišu da terapija gvožđem može smanjiti broj hospitalizacija (28, 29). Klinički pristup se zasniva na shvatanju da nedostatak gvožđa treba lečiti, ali i na dokazima koji ukazuju na manji rizik od rehospitalizacije uz dodatak gvožđa kod pacijenata sa HF sa smanjenom ejekcionom frakcijom leve komore (HFrEF). Intravensko i oralno gvožđe nisu direktno poređeni kod pacijenata sa HF. Međutim, u ispitivanjima koja su pokazala korisne efekte suplementacije gvožđem koristilo se intravensko gvožđe. Većina pacijenata uključenih u ispitivanja suplementacije gvožđem imala je HFrEF. Manje se zna o efektima suplementacije gvožđa kod pacijenata sa HF sa očuvanom ejekcionom frakcijom (HFpEF).

Intravenozno davanje gvožđa u anemiji kod HF bolesnika

U ispitivanju koje je uključivalo 1105 pacijenata sa LVEF $\leq$ 45%, simptomima NYHA klase II ili III i nedostatkom gvožđa (tj. serumski feritin $<$ 100 ng/mL ili zasićenost transferina $<$ 20% sa feritinom u serumu od 100 do 299 ng/mL), pacijenti koji su bili lečeni ferit-karboksimaltozom ili placebo (u fiziološkom rastvoru) imali su slične stope mortaliteta (9 naspram 10 smrtnih slučajeva na 100 pacijent-godina) i hospitalizacija, zbog HF (26,4 naspram 25,6 prijema na 100 pacijent-godina) (30). Promena u distanci pre-

denoj za 6 minuta 6 MWD bila je slična između grupa (povećanje od 27,2 m sa gvožđem u odnosu na povećanje od 19,7 m kod placeba; 95% CI za razliku od 1,44 do 22,9). Analize podgrupa, uključujući analizu zasićenosti transferinom (ispod 20%), pokazale su slične rezultate, kao što su i rezultati glavnog ispitivanja. U poređenju sa prethodnim ispitivanjima suplementacije gvožđem, pacijenti u ovom ispitivanju verovatno su primali višu kumulativnu dozu gvožđa, koja je davana do tri godine nakon uključivanja, osim ako hemoglobin ili feritin pacijenta nisu premašili relativno visoke unapred određene pragove (hemoglobin $>$ 16 g/dL, feritin $>$ 800 ng/mL).

U randomizovanom ispitivanju od 39 pacijenata sa HFpEF i nedostatkom gvožđa, pacijenti kojima je dodeljena ferit karboksimaltoza imali su veće poboljšanje u 6 MWD testu, u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo (medijana razlika 49 metara, 95% CI 5–93 metra) (31). Poboljšanja su bila slična kod pacijenata sa anemijom i bez nje, što ukazuje na to da je korekcija nedostatka gvožđa (umesto anemije) bila ključna intervencija. Bila je jedna hospitalizacija u grupi sa gvožđem i pet u grupi koja je primala placebo. Rezultati ispitivanja su bili neubedljivi zbog ranog prekida ispitivanja, malog uzorka i izostanka merenja udaljenosti hoda u 24. nedelji.

Metaanaliza koja je uključivala podatke iz tri randomizovana ispitivanja (4501 pacijent) otkrila je da tretman sa ferit karboksimaltozom smanjuje stopu kardiovaskularnih hospitalizacija (23 naspram 26%; [RR] 0,83, 95% CI 0,73–0,91), ali ne i stopu smrti (12% svih uzroka); 95% CI 0,78–1,1) u odnosu na placebo (32).

U ispitivanju (HEART-FID) koje je uključivalo 3065 pacijenata sa HFrEF i nedostatkom gvožđa, pacijenti koji su nasumično raspoređeni na ferit karboksimaltozu ili na placebo imali su slične promene u pređenoj distanci tokom šest minuta hoda, odnosno 6 MWD (povećanje od 8 naspram 4 metra), stope mortaliteta (8,6 naspram 10,3% intrahospitalnog mortaliteta), i (16 naspram 17,3 neželjenih događaja na 100 pacijent-godina; [HR] 0,93, 96% CI 0,81–1,06) (33). Primarni kompozitni ishod ispitivanja (tj. mortalitet, hospitalizacija zbog HF ili 6 MW distanca) nije jasno favorizovao tretman sa ferit karboksimaltozom.

U ispitivanju IRONMAN iz 2022. godine, koje je uključivalo 1869 pacijenata sa HF i LVEF $\leq$ 45% i ili sa feritinom u serumu $<$ 100 mcg/L ili sa zasićenošću transferina (TSAT) $<$ 20%, pacijenti kojima je dodeljena intravenska ferit-derizomaltoza ili uobičajeno lečenje imali su sličnu stopu smrtnosti (21% vs. 24%, HR 0,86, 95% CI 0,67–1,1) i hospitalizacije zbog HF (17 naspram 21 prijema na 100 pacijent-godina; OR 0,8, 95% CI 0,62–1,03) (34). Uticaj dodatka gvožđa na kvalitet života bio je nejasan; fizički domen upitnika za život sa srčanom insuficijencijom iz Minesote (MLHFK) bio je viši u grupi koja je primala terapiju gvožđem, ali je ukupan MLHFK rezultat bio sličan između dve grupe nakon 20 meseci.

Ispitivanje AFFIRM-AHF iz 2020. pokazalo je korist od intravenskog gvožđa u smanjenju hospitalizacija kod osoba sa nedostatkom gvožđa i smanjenom LVEF (35). Ispitivanjem je nasumično randomizovano 1132 osoba koje su hospitalizovane sa akutnom HF i istovremenim nedostatkom gvožđa (ferritin < 100 ng/mL ili TSAT < 20%) da primaju intravensku feri karboksimaltozu (FCM) ili placebo. Hospitalizacije tokom 52-nedeljnog ispitivanja bile su niže u FCM grupi (RR 0,74, 95% CI 0,58–0,94); kardiovaskularni mortalitet je bio sličan između grupa. Oni koji su dodeljeni FCM-u imali su srednji porast hemoglobina od 0,8 g/dL, u poređenju sa 0,3 g/dL u placebo grupi. Terapija se dobro podnosila, sa ozbiljnim neželjenim događajima, uglavnom srčanim, koji su se javljali kod 45% onih koji su primali FCM i 51% onih koji su primali placebo.

Peroralna primena preparata gvožđa u anemiji kod HF bolesnika

Za razliku od intravenoznog gvožđa, ispitivanja oralnih suplemenata gvožđa nisu pokazala poboljšanje zdravstvenih ishoda i pokazala su minimalno poboljšanje zaliha gvožđa. Naime, u meta-analizi koja je uključivala 10 studija, osam studija je koristilo intravensku formulaciju gvožđa, a dva ispitivanja su procenjivala oralno gvožđe i nisu pokazala statistički značajnu korist (36). Randomizovano ispitivanje koje je upoređivalo oralno gvožđe u odnosu na placebo kod 225 osoba sa HFrEF (LVEF ≤ 40%) i nedostatkom gvožđa (ferritin < 100 ng/ml ili ferritin od 100 do 299 ng/ml plus TSAT < 20%) nije pokazalo statistički napredak u distanci tokom 6 MWT; 95% CI-32 do 6 metara) (37). Prosečna osnovna vrednost hemoglobina bila je 12,6 g/dl. Nakon 16 nedelja posmatranja došlo je do nešto većeg povećanja nivoa ferritina kod pacijenata koji su primali oralno gvožđe (18 prema 1 ng/mL). Promena nivoa hemoglobina nije prijavljena. Ograničenja su uključivala relativno visok početni nivo hemoglobina, malu veličinu uzorka, kratko trajanje praćenja i visoku stopu napuštanja studije (22 osobe [10%]).

Dostupni dokazi ne podržavaju upotrebu lekova stimulatora eritropoeze (ESA) za lečenje blage do umerene anemije kod pacijenata sa HF i ukazuju na povećan rizik od venske tromboembolije (38). ESA se mogu koristiti kod pacijenata sa HF koji imaju druge indikacije za ESA (npr. hronična bolest bubrega).

Najbolji dokazi o nedostatku efikasnosti i riziku od komplikacija takvog lečenja u ovoj populaciji dolaze iz studije Reduction of Events bi Darbepoetin Alfa in Heart Failure (RED-HF), koja je randomizovala 2278 pacijenata sa HFrEF na lečenje, bilo darbepoetinom alfa (da bi se postigao ciljni hemoglobin od 13g/L) ili placebo (39). Grupe koje su primale darbepoetin alfa i placebo imale su slične stope (50,7% i 49,6%) primarnog ishoda smrti od bilo kog uzroka ili ho-

spitalizaciju, zbog pogoršanja HF tokom prosečnog praćenja u 28 meseci. Stope moždanog udara nisu se značajno razlikovale u dve grupe (3,7% i 2,7%), ali su tromboembolijski neželjeni događaji bili češći u grupi koja je primala darbepoetin alfa (13,5% prema 10%).

Nalaz o značajno većoj stopi tromboembolijskih događaja, zajedno sa neznačajno većom stopom moždanog udara u grupi koja je primala darbepoetin alfa u ispitivanju RED-HF, sličan je rezultatima studije TREAT, koja je upoređivala darbepoetin alfa sa placebo terapijom kod 4038 pacijenata sa dijabetesom, hroničnom bubrežnom bolešću i anemijom (1/3 sa HF) (40, 41). U ispitivanju TREAT, grupa koja je primala darbepoetin alfa imala je značajno veću stopu tromboembolije, kao i značajno veću stopu moždanog udara u poređenju sa placebo grupom. Mogući mehanizmi za neželjeni efekat terapije eritropoetinom uključuju pogoršanje hipertenzije, povećan rizik od trombotičnih događaja i povećano oslobađanje endotelina (1). Meta-analiza 17 ispitivanja sa ESA kod pacijenata sa srčanim oboljenjima (HF ili koronarna bolest srca), uključujući ispitivanje RED-HF, otkrila je da ESA nisu pružile doslednu kliničku korist, ali su bile povezane sa povećanim rizikom od tromboembolije (38). Analiza ograničena na ispitivanja kod pacijenata sa HF dala je slične nalaze. Američke smernice još iz 2013. godine su protiv upotrebe ESA kod pacijenata sa blagom do umerenom anemijom i HF ili koronarnom bolešću (42).

Uticaj anemije na prognozu bolesnika sa srčanom slabošću

Kod pacijenata sa HF, anemija je povezana sa povećanim mortalitetom, iako ostaje neizvesno da li su anemija ili nedostatak gvožđa nezavisni prediktor ishoda ili odražavaju uznapređovalu bolest i veći broj prisutnih komorbiditeta. U metaanalizi iz 2021. godine koja je obuhvatila preko 50.000 osoba sa HF, rizik od mortaliteta kod osoba sa prisutnom anemijom bio je 1,43 (95% CI 1,29–1,84) (43).

Brojne retrospektivne studije procenile su vezu između anemije i mortaliteta kod pacijenata sa HF (1–3, 7, 20, 44–55). Tri studije otkrile su vezu tipa J ili U krivulje između mortaliteta i hemoglobina, uz povećan mortalitet, povezan sa nivoima hemoglobina < 13 do 14 ili > 15 do 17 g/dL (54–56). Neke studije sugerišu da anemija nezavisno predviđa lošije ishode (1–3, 7) u HF. Međutim, najveća opservaciona studija koja je kontrolisala najveći broj mogućih pridruženih varijabli otkrila je da anemija nije nezavisni prediktor ishoda [53]. Nezavisni prognostički značaj anemije kod pacijenata sa HF je sugerisan u revijskom radu sa 1061 pacijenta sa HF i NYHA klasom III ili IV i ejekcionom frakcijom leve komore < 40% (7). Nađeno je da su niže koncentracije hemoglobina bile povezane sa lošijom hemodinamikom, višim koncentracijama azota, uree u krvi i kreatinina u serumu i nižom kon-

centracijom albumina u serumu. Pacijenti sa nižim koncentracijama hemoglobina ($< 13,6$ g/dL) imali su značajno veću učestalost HF NYHA klase IV i nižu maksimalnu potrošnju kiseonika. U multivarijantnoj analizi niska koncentracija hemoglobina bila je nezavisni prediktor mortaliteta (relativni rizik 1,13 za svaki pad koncentracije hemoglobina od 1 g/dL). Slično, u analizi iz ispitivanja SOLVD, niska koncentracija hemoglobina bila je nezavisni prediktor mortaliteta (2). U proseku praćenja od 33 meseca, svaki procentualni poen smanjenja hematokrita je bio povezan sa povećanjem mortaliteta za 3 procenta. Ovi efekti su primećeni kod pacijenata lečenih enalaprilom ili placebo. Kao što je već navedeno, incidencija anemije bila je veća u grupi koja je primala enalapril (20).

Čini se da vremenski tok anemije utiče na njen prognostički značaj. U revijskom radu sa 6159 pacijenata sa hroničnom HF, anemija je bila prisutna na početku kod 17,2% (52). Tokom šestomesečnog praćenja, perzistentna anemija je bila povezana sa većim rizikom od smrtnosti nego kada nije bilo dijagnostikovane anemije (58% naspram 31%), dok prolazna anemija, koja je bila prisutna kod skoro polovine anemičnih pacijenata, nije bila pokazatelj povišenog rizika od smrtnosti.

Ove analize, međutim, ne utvrđuju uzročnu ulogu anemije u lošijim ishodima kod HF. Među mogućim pridruženim varijablama/komorbiditetima postoji mogućnost da uznapredovala HF pogoršava anemiju. Da je to slučaj, anemija bi bila marker uznapredovale bolesti. Dve studije su procenjivale pacijente sa novonastalom HF, kod kojih je manja verovatnoća da će anemija biti posledica HF. Rezultati ovih opservacionih studija bili su oprečni u pogledu toga da li je anemija (3) ili nije (57) nezavisni prediktor ishoda. U većoj studiji, anemija nije bila nezavisni prediktor ishoda kod preko 50.000 pacijenata sa HF ≥ 65 godina koji su primljeni u bolnicu sa glavnom dijagnozom HF, bilo novonastalom ili rekurentnom (53). Iako je anemija bila značajan prediktor jednogodišnjeg mortaliteta, ona je, takođe, bila povezana sa širokim spektrom mogućih doprinosećih faktora, uključujući srčane i nesrčane komorbiditete, indeksom težine HF, starošću, polom i boravkom u staračkom domu. U multivarijantnoj analizi koja je uključivala ove varijable, nije bilo razlike u jednogodišnjem mortalitetu između pacijenata sa normalnim hematokritom (od 40% do 44%) i kod onih sa teškom anemijom (hematokrit $\leq 24\%$). Autori su sugerisali da su prethodne studije bile ograničene kriterijumima isključenja, malom veličinom uzorka i, što je najvažnije, neuspehom da se uključi širok spektar mogućih doprinosećih faktora.

Niske koncentracije hemoglobina primećene kod pacijenata sa HF povezane su sa povišenim koncentracijama eritropoetina u plazmi u nekim studijama (58–60). Povišen eritropoetin u plazmi je u korelaciji sa nižom stopom preživljavanja. Ovo je ilustrovano u studiji na 74 pacijenta sa HF; otprilike jedna trećina su bili NYHA klase II, III i IV (61). Dvogodišnji

mortalitet bio je značajno veći kod pacijenata sa povišenim ($\geq 22,6$ mU/mL) eritropoetinom u plazmi (32% prema 16%). I koncentracija hemoglobina i eritropoetin u plazmi su nezavisno predviđali preživljavanje.

Uticaj promena u hemoglobinu tokom vremena procenjen je retrospektivnom analizom iz Val-HeFT ispitivanja. Nezavisno od prisustva ili odsustva anemije na početku, promene hemoglobina tokom jednogodišnjeg perioda bile su obrnuto povezane sa morbiditetom i mortalitetom (49). Naime, pacijenti u kvartilu sa najvećim prosečnim smanjenjem hemoglobina (od 14,2 do 12,6 g/dL) imali su, u poređenju sa kvartilom sa malom promenom hemoglobina (od 13,7 do 1,8 g/dL), značajno povećan rizik od morbiditeta i smrti (HR 1,4 i 1,6). S druge strane, povećanje hemoglobina je bilo povezano sa značajno nižom stopom mortaliteta kod pacijenata sa anemijom i bez nje na početku (HR 0,78 i 0,79).

Hronična anemija može ukazivati na rizik od razvoja HF kod pacijenata sa terminalnim stadijumom bolesti bubrega (62, 63). U jednoj studiji sa 432 takva pacijenta, svako smanjenje hemoglobina od 1 g/dL bilo je nezavisno povezano sa dilatacijom leve komore, razvojem HF i mortalitetom (62).

Zasićenost transferinom (TSAT), koji je normalan u rasponu od 20% do 50%, može da se smanji na $< 20\%$ i kod nedostatka gvožđa, anemije, hronične bolesti/anemije kod upale, u kojoj nedostaje bioraspoloživo gvožđe. U jednoj studiji sa 157 pacijenata sa HF, TSAT je bio $< 20\%$ kod 16, 72 i 100% onih sa NYHA funkcionalnom klasom I ili II, III i IV (64). TSAT $< 20\%$ je bio povezan sa nižom vršnom potrošnjom kiseonika i povećanim rizikom od mortaliteta tokom srednjeg dvogodišnjeg praćenja (HR 3,4, 95% CI 1,5–7,7) i predviđenog mortaliteta nezavisno od hemoglobina. Prema tome, niska bioraspoloživost gvožđa (nedostatak gvožđa, anemija kod hronične bolesti/upala ili oboje) kod pacijenata sa HF je povezana i sa smanjenim kapacitetom za vežbanje i smanjenim preživljavanjem.

Neki su pretpostavili da nedostatak gvožđa može direktno uticati na funkciju miokarda. Gvožđe je neophodna komponenta mitohondrijalnih proteina kritična za proizvodnju energije miokarda. Preliminarna studija je otkrila niži sadržaj gvožđa i niže nivoe mRNK receptora transferina tipa 1 u tkivu miokarda iz šest eksplantiranih srca sa HF u poređenju sa tkivom iz pet neiskorišćenih srca donora (65). Potrebno je dalje istraživanje da bi se utvrdilo da li postoji veza između nedostatka gvožđa u miokardu i HF.

Zaključak

Anemija je česta kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom (HF). Kod svakog od ovih pacijenata može biti prisutno više uzročnih faktora, uključujući povećan nivo cirkulišućih citokina, hemodilucija, ne-

dostatak gvožđa, upotreba inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), smanjena funkcija bubrega i malnutricija. Dijagnoza anemije kod pacijenata sa HF treba da uključi razmatranje etiologije povezane sa HF, kao i druge uzroke. Predloženo početno testiranje uključuje: kompletnu krvnu sliku, uključujući indekse crvenih krvnih zrnaca, broj retikulocita i procenu razmaza periferne krvi; ispitivanje vezano za gvožđe (serumsko gvožđe, zasićenje transferinom [TSAT], feritin); određivanje funkcije bubrega (kreatinin u serumu, klirens kreatinina); C-reaktivni protein i brzinu sedimentacije eritrocita (može biti korisno, ako je feritin granični za procenu upale kao faktora); određivanje nivoa vitamina B12 i folata u serumu. Ako preliminarno testiranje ne otkrije specifičnu dijagnozu, možda bi bilo prikladno uputiti pacijenta hematologu na dodatne procene, kao što je pregled koštane srži za mogući mijelodisplastični sindrom ili testiranje na hemolizu. Kod pacijenata sa HF, definicije anemije su iste kao one za opštu populaciju. Feritin u serumu < 41 ng/mL ili TSAT < 20% značajno ukazuju na nedostatak gvožđa kod pacijenata sa HF. Za pojedince sa vrednostima iznad ovih pragova za koje

postoji jaka sumnja na nedostatak gvožđa, dodatno testiranje kao što je koncentracija rastvorljivog receptora transferina može biti prikladno.

Predlaže se korišćenje restriktivne strategije transfuzije crvenih krvnih zrnaca (npr. kod praga hemoglobina od 7 do 8 g/dL), umesto liberalnijeg praga (kao što je < 10 g/dL) kod pacijenata sa HF. S obzirom na dostupne dokaze, Američko udruženje kardiologa predlaže da se odluke o transfuziji zasnivaju zasebno za svakog pacijenta na osnovu kliničke procene, uključujući i to da li pacijent ima simptome anemije.

Pacijenti sa HF koji imaju anemiju zbog nedostatka gvožđa ili nedostatak gvožđa bez anemije treba da dobiju suplemente gvožđe i treba da se ispita uzrok tog nedostatka. Za većinu pacijenata sa HF koji imaju nedostatak gvožđa, predlaže se intravensko davanje gvožđa, tipično feri karboksimaltoze, umesto oralnih suplemenata gvožđa ili dijetetskih intervencija.

Među pacijentima sa HF, neizvesno je da li su anemija ili nedostatak gvožđa nezavisni prediktori povećanog mortaliteta ili odražavaju uznapredovalu bolest i prisustvo više komorbiditeta.

Literatura

1. Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(5): 959-66.
2. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(4):955-62.
3. 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(2):223-5.
4. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(7): 1737-44.
5. Brannon ES, Merrill AJ, Warren JV, Stead EA. The cardiac output in patients with chronic anemia as measured by the technique of right atrial catheterization. *J Clin Invest* 1945; 24(3):332-6.
6. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998;279(3):217-21.
7. 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(11):1780-6.
8. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996;27(5):1201-6.
9. Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(7): 501-11.
10. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(12):2485-9.
11. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361(25):2436-48.
12. Toblli JE, Lombraña A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(17):1657-65.
13. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34(11): 827-34.
14. Matsumoto M, Tsujino T, Lee-Kawabata M, et al. Iron regulatory hormone hepcidin decreases in chronic heart failure patients with anemia. *Circ J* 2010;74(2):301-6.
15. Divakaran V, Mehta S, Yao D, et al. Hepcidin in anemia of chronic heart failure. *Am J Hematol* 2011;86(1):107-9.
16. Montero D, Lundby C, Ruschitzka F, Flammer AJ. True Anemia-Red Blood Cell Volume Deficit-in Heart Failure: A Systematic Review. *Circ Heart Fail* 2017;10(5):e003610.
17. Androne AS, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;107(2): 226-9.
18. Adlbrecht C, Kommata S, Hülsmann M, et al. Chronic heart failure leads to an expanded plasma volume and pseudoanaemia, but does not lead to a reduction in the body's red cell volume. *Eur Heart J* 2008;29(19):2343-50.
19. Grote Beverborg N, Klip IT, Meijers WC, et al. Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients. *Circ Heart Fail* 2018;11(2): e004519.
20. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(3):391-9.
21. Comin-Colet J, Ruiz S, Cladellas M, Rizzo M, Torres A, Bruguera J. A pilot evaluation of the long-term effect of combined therapy with intravenous iron sucrose and erythropoietin in elderly patients with advanced chronic heart failure and cardio-renal anemia syndrome: influence on neurohormonal activation and clinical outcomes. *J Card Fail* 2009;15(9):727-35.

22. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Schwartz D. The correction of anemia in patients with the combination of chronic kidney disease and congestive heart failure may prevent progression of both conditions. *Clin Exp Nephrol* 2009;13(2):101-6.
23. Pagourelas ED, Koumaras C, Kakafika AI, et al. Cardiorenal anemia syndrome: do erythropoietin and iron therapy have a place in the treatment of heart failure?. *Angiology* 2009;60(1):74-81.
24. Usmanov RI, Zueva EB, Silverberg DS, Shaked M. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. *J Nephrol* 2008;21(2):236-42.
25. Lu KJ, Kearney LG, Hare DL, et al. Cardiorenal anemia syndrome as a prognosticator for death in heart failure. *Am J Cardiol* 2013;111(8):1187-91.
26. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Redefining Iron Deficiency in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation* 2024;150(2):151-61.
27. Carson JL, Stanworth SJ, Guyatt G, et al. Red Blood Cell Transfusion: 2023 AABB International Guidelines. *JAMA* 2023;330(19):1892-902.
28. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022;145(18):e895-e1032.
29. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129-200.
30. Anker SD, Friede T, Butler J, et al. Intravenous Ferric Carboxymaltose in Heart Failure With Iron Deficiency: The FAIR-HF2 DZHK05 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2025;333(22):1965-76.
31. von Haehling S, Doehner W, Evertz R, et al. Ferric carboxymaltose and exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction and iron deficiency: the FAIR-HFpEF trial. *Eur Heart J* 2024;45(37):3789-800.
32. Ponikowski P, Mentz RJ, Hernandez AF, et al. Efficacy of ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2023;44(48):5077-91.
33. Mentz RJ, Garg J, Rockhold FW, et al. Ferric Carboxymaltose in Heart Failure with Iron Deficiency. *N Engl J Med* 2023;389(11):975-86.
34. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet* 2022;400(10369):2199-209.
35. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2020;396(10266):1895-904.
36. Zhou X, Xu W, Xu Y, Qian Z. Iron Supplementation Improves Cardiovascular Outcomes in Patients with Heart Failure. *Am J Med* 2019;132(8):955-63.
37. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317(19):1958-66.
38. Kansagara D, Dyer E, Englander H, Fu R, Freeman M, Kagen D. Treatment of anemia in patients with heart disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;159(11):746-57.
39. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013;368(13):1210-9.
40. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361(21):2019-32.
41. Marsden PA. Treatment of anemia in chronic kidney disease--strategies based on evidence. *N Engl J Med* 2009;361(21):2089-90.
42. Qaseem A, Humphrey LL, Fitterman N, Starkey M, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Treatment of anemia in patients with heart disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2013;159(11):770-9.
43. Xia H, Shen H, Cha W, Lu Q. The Prognostic Significance of Anemia in Patients With Heart Failure: A Meta-Analysis of Studies From the Last Decade. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:632318.
44. He SW, Wang LX. The impact of anemia on the prognosis of chronic heart failure: a meta-analysis and systemic review. *Congest Heart Fail* 2009;15(3):123-30.
45. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004;110(2):149-54.
46. 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(11):1933-9.
47. 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(2):112-9.
48. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, et al. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92(5):625-8.
49. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation* 2005;112(8):1121-7.
50. Maggioni AP, Opasich C, Anand I, et al. Anemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice. *J Card Fail* 2005;11(2):91-8.
51. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J* 2006;27(12):1440-6.
52. Tang WH, Tong W, Jain A, Francis GS, Harris CM, Young JB. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(5):569-76.
53. Kosiborod M, Curtis JP, Wang Y, et al. Anemia and outcomes in patients with heart failure: a study from the National Heart Care Project. *Arch Intern Med* 2005;165(19):2237-44.
54. Dunlay SM, Weston SA, Redfield MM, Killian JM, Roger VL. Anemia and heart failure: a community study. *Am J Med* 2008;121(8):726-32.
55. Go AS, Yang J, Ackerson LM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation* 2006;113(23):2713-23.
56. 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(12):1021-8.
57. Kalra PR, Collier T, Cowie MR, et al. Haemoglobin concentration and prognosis in new cases of heart failure. *Lancet* 2003;362(9379):211-2.
58. Volpe M, Tritto C, Testa U, et al. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic, and hormonal profiles. *Am J Cardiol* 1994;74(5):468-73.
59. Chatterjee B, Nydegger UE, Mohacsi P. Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE-inhibitors or AT(1) antagonists. *Eur J Heart Fail* 2000;2(4):393-8.
60. Guo L, Wang AH, Sun YL, Lv L, Xu CE. Serum erythropoietin level predicts the prognosis of chronic heart failure with or without anemia. *Exp Ther Med* 2013;6(5):1327-31.

61. van der Meer P, Voors AA, Lipsic E, Smilde TD, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(1):63-7.
62. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28(1):53-61.
63. Silberberg JS, Rahal DP, Patton DR, Sniderman AD. Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Am J Cardiol* 1989;64(3):222-4.
64. Okonko DO, Mandal AK, Missouris CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(12):1241-51.
65. Maeder MT, Khammy O, dos Remedios C, Kaye DM. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(5):474-80.