

PÉČE O NEMOCNÉ S CHRONICKÝM SRDEČNÍM SELHÁNÍM A SNÍŽENOU FUNKCÍ LEDVIN

MUDr. Filip Málek, MUDr. Martin Havrda

3. LF UK, Praha

Výskyt chronického srdečního selhání a chronických onemocnění ledvin se sníženou renální funkcí v populaci stoupá. Spojení srdečního selhání a chronického onemocnění ledvin je v literatuře označováno jako kardiorenální syndrom. Kardiorenální syndrom má společné rizikové faktory kardiovaskulárního a renálního poškození. Jedním z hlavních principů nefarmakologické léčby je u pacientů s kardiorenálním syndromem kontrola příjmu tekutin a soli. Při výběru farmakoterapie pacientů se srdečním selháním a sníženou funkcí ledvin je nutné použít léky, pro které máme důkazy o kardioprotektivního účinku a známe jejich farmakokinetiku. Péče o nemocné s kardiorenálním syndromem spočívá v interdisciplinárním přístupu založeném na spolupráci kardiologa a nefrologa.

Klíčová slova: chronické srdeční selhání, snížená funkce ledvin, nefarmakologická léčba, farmakoterapie.

MANAGEMENT OF THE PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND DECREASED RENAL FUNCTION

The prevalence of chronic heart failure and renal insufficiency is increasing. The association of heart failure and kidney disease is in the literature described as a "cardiorenal syndrome". The cardiorenal syndrome has common risk factors of cardiovascular and renal impairment. One of the main principals of the non-pharmacological treatment of the cardiorenal syndrome patients is control of the fluid and salt intake. For the medical therapy of the patients with heart failure and decreased renal function it is necessary to use drug with the evidence of the cardioprotective properties and knowledge of its pharmacokinetics. Management of the patients with the cardiorenal syndrome is realized with the interdisciplinary approach based on the cooperation of cardiologist and nephrologist.

Key words: chronic heart failure, impaired renal function, non-pharmacological treatment, pharmacotherapy.

Interní Med. 2008; 10 (6): 281–284

I. Úvod

Rizikové faktory kardiovaskulárního a renálního poškození

Výskyt chronického srdečního selhání a výskyt renálních onemocnění spojených se sníženou funkcí ledvin v populaci stoupá. Stoupá i podíl pacientů s chronickým srdečním selháním, u nichž dochází ke snížení funkce ledvin. Spojení srdečního selhání a snížené funkce ledvin má velmi špatnou prognózu. Někteří autoři označují spojení chronického srdečního selhání (CHSS) a snížené funkce ledvin jako „kardiorenální syndrom“ – SCRS (Severe Cardiorenal Syndrom) (4, 24).

Rozvoji kardiovaskulárního a renálního poškození předcházejí některé stavy zvyšující riziko vzniku kardiorenálního syndromu. Již mírný pokles renálních funkcí je spojen s významným vzestupem kardiovaskulárního rizika. Vzestup koncentrace kreatininu, pokles glomerulární filtrace a přítomnost proteinurie jsou významnými a nezávislými rizikovými faktory vzniku kardiovaskulárních onemocnění a srdečního selhání (23). Riziko kardiovaskulárních onemocnění vzniká ještě před dosažením konečného stadia onemocnění ledvin. Hlavními rizikovými faktory, které jsou spojené s rizikem vzniku ischemické choroby srdeční (ICHS) a CHSS, jsou hypertenze, kouření cigaret a diabetes mellitus. K rozvoji CHSS u pacientů se sníženou funkcí ledvin přispívají dále faktory specifické pro chronické onemocnění ledvin se sníženou

renální funkcí: anémie, volumové přetížení a poruchy kalcio-fosfátového metabolismu (13). Dyslipidemie je významný rizikový faktor vzniku a progresu renálního poškození u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem a dosud zachovalou nebo jen mírně sníženou funkcí ledvin. Hypolipidemická terapie statiny u pacientů s vysokým rizikem kardiovaskulárních onemocnění má nepochybně nefroprotektivní účinek, který je závislý na dávce použitého léku (1).

Výskyt snížené funkce ledvin u pacientů se srdečním selháním

Na stoupajícím výskytu kardiorenálního syndromu v populaci se podílí stárnutí populace a pokroky v léčbě pacientů s kardiovaskulárními onemocněními. Snížená funkce ledvin je u pacientů s chronickým srdečním selháním (CHSS) častá a představuje u těchto nemocných ukazatel nepříznivé prognózy. Středně závažný pokles funkce ledvin s odhadem glomerulární filtrace (GFR) < 60 ml/min/1,73 m², respektive < 1 ml/s/1,73 m² se vyskytuje až u jedné třetiny pacientů s CHSS (6, 16). Snížení funkce ledvin je také významným rizikovým faktorem mortality u pacientů se srdečním selháním. Riziko úmrtí u pacientů s CHSS a pokročilejším stupněm renálního poškození je až třikrát vyšší než u jedinců s méně pokročilým snížením renálních funkcí (11).

Problematika kardiorenálního syndromu zahrnuje především nemocné, jejichž úroveň renálních funkcí

nevyžaduje zatím metody náhrady funkce ledvin. Jedná se o nemocné s chronickým onemocněním ledvin (CKD) stadia II–IV, tedy nemocné se sníženou glomerulární filtrací (30–90 ml/min/1,73 m²). Nefrologickou problematiku v našem přehledu omezuje na sníženou glomerulární filtraci a její důsledky.

II. Péče o nemocné s chronickým srdečním selháním a sníženou funkcí ledvin

Nefarmakologická léčba nemocných s kardiorenálním syndromem

Příjem soli a tekutin

Pro nemocné s kardiorenálním syndromem je charakteristický sklon k nestabilitě hydratace. Je pro ně typická retence sodíku a vody se vznikem otoků. Snaha o léčbu otoků však často vede k přílišné dehydrataci s rozvojem hypovolémie. Oba extrémy jsou škodlivé. Hypervolémie vede k hypertenzi a k rozvoji srdečního selhání s dušností a hypoxémií. S tím se může pojít i snížení funkce ledvin v důsledku hypoperfuze a zvýšení žilního tlaku s poklesem arteriovenózního tlakového gradientu v ledvinách. Hypovolémie způsobuje naopak hypotenzi, snížení mozkové perfuze s následným zhoršením projevů mozkové aterosklerózy a rovněž snížení funkce ledvin. Hypervolémie i hypovolémie se často rozvíjejí rychle a bez zjevné

příčiny, někdy však je příčinou nepřiměřený příjem soli a tekutin nemocným. Výše uvedený problém je nemožné vyřešit bez aktivního přístupu nemocného. Osvědčil se následující přístup:

1. Nemocného nebo jeho partnera důkladně poučít o způsobech, jakými může hodnotit stav své hydratace. Jedná se o komplexní hodnocení na základě:
 - a) pravidelného vážení
 - b) pravidelného měření krevního tlaku domácím přístrojem
 - c) hodnocení typických klinických projevů hypervolémie (otoky, dušnost) a hypovolémie (závratě, únava).
2. Nemocného nebo jeho partnera poučít o nutnosti trvalého omezení příjmu soli. Neuvádíme přitom žádné číselné hodnoty v g/den, protože pro většinu nemocných by takové údaje byly matoucí. Doporučujeme:
 - a) nepřisolovat jídlo na talíři, omezit polévky, polotovary, konzervy, slané sýry
 - b) zcela vyloučit uzeniny
 - c) použití soli při vaření omezit na minimum
 - d) omezit stravování v restauracích a jídelnách
 - e) nepoužívat speciální soli pro kardiaky – část chloridu sodného v nich bývá nahrazena chlořidem draselným, proto mohou při snížení funkce ledvin způsobit hyperkalémii.
3. Naučit nemocného nebo jeho partnera, jaká opatření má provést při hrozící hypervolémii, zejména:
 - a) omezit příjem tekutin až na 750 ml/24 h
 - b) úplně vyloučit polévky
 - c) upravit dávku diuretik (viz farmakologická léčba)
 - d) obdobné, ale opačně zaměřené kroky provést při hrozící hypovolémii.
4. Udržovat s nemocnými podle potřeby telefonické spojení mezi kontrolami. Tento úkol má na starosti ambulantní sestra, které nemocní telefonují v případě zhoršení stavu nebo v případě, že si s nastalou situací nevědí rady. U zvláště labilních nemocných jsou telefonické konzultace pravidelné.

Jiná dietní opatření

Ostatní dietní opatření vycházejí z individuální situace nemocného ve vztahu k jeho komorbiditám (diabetes aj.) a ke stupni poškození ledvin. Zejména se jedná o důraz na:

1. adekvátní příjem bílkovin – bílkoviny neomezujeme pro riziko katabolismu a malnutrice
2. adekvátní příjem draslíku – u většiny nemocných to znamená omezení příjmu draslíku, řídíme se pacientovou kalémií. Omezení draslíku znamená zejména omezit některé druhy zeleniny (rajčata,

papriky), ovoce (meruňky, švestky, třešně, banány, pomeranče, veškeré sušené ovoce), džusy, vyvarovat se jídel obsahujících směs draslíkem bohatých surovin (česká bramboračka – brambory, mrkev, petržel, celer, houby). U nemocných se sklonem k hypokalémii naopak tyto potraviny doporučujeme.

3. adekvátní příjem fosfátů – řídíme se pacientovou fosfatémií, omezujeme při vzestupu nad horní hranici normy (zákaz Coca-Coly, omezení mléčných výrobků, některých druhů sýrů, ryb, ořechů, mandlí, ovesných vloček)
4. vyloučení uzenin – obsahují živočišné tuky a mnoho soli
5. omezení příjmu alkoholu, zejména piva (množství tekutin)
6. zákaz kouření.

Je vhodné používat tabulky složení potravin, podle kterých se mohou nemocní řídit.

Režimová opatření

Režimová opatření se neliší od nemocných se srdečním selháním a s normální funkcí ledvin. Doporučujeme přiměřenou pravidelnou aerobní fyzickou aktivitu podle individuálního stavu a možností nemocného.

Farmakoterapie pacientů s kardiorenálním syndromem

Při výběru farmakoterapie nemocných s kardiorenálním syndromem je nutné mít na zřeteli, že ne pro všechny léky s prokázaným kardioprotektivním účinkem máme dostatek důkazů o jejich prospěšnosti u pacientů s omezením renálních funkcí (15, 25).

Klinické studie prokázaly, že inhibitory ACE a spironolakton zlepšují prognózu nemocných s CHSS (22, 29, 30). V těchto studiích však byla jedním z vylučovacích kritérií snížená funkce ledvin. Přitom snížená funkce ledvin s $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ se vyskytuje až u jedné třetiny pacientů s CHSS. Důkazy o prospěšnosti z léčby ACEi máme u jedinců s mírným a středně závažným snížením renálních funkcí ($GFR 30\text{--}60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 = \text{CKD 3}$, mírné je $60\text{--}90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), důkazy o kardioprotektivním účinku ACEi u pacientů s pokročilým snížením funkce ledvin ($GFR < 30 \text{ ml/min}$) chybí. Použití ACEi u pacientů s kardiorenálním syndromem může být spojeno s řadou problémů. ACEi můžou na začátku terapie způsobit pokles GFR se vzestupem koncentrace kreatininu. Je to dáno poklesem rezistence ve vaskulárním a tím poklesem kapilárního tlaku v glomerulu se snížením GFR. Úvodní dávka ACEi může rovněž způsobit pokles krevního tlaku, což je nežádoucím jevem u pacientů se sníženou funkcí ledvin. Tento skupinový účinek ACEi je nejméně patrný například

při použití perindoprilu a dále (15). Je doporučeno v případě použití ACEi vynechat podání diuretika v den podání ACEi a první dávku ACEi podat na noc. Vhodné je rovněž použití ACEi s duální eliminací (fosinopril, trandolapril a spirapril).

Spironolakton snižuje mortalitu pacientů s pokročilým CHSS, ale subanalýza nemocných se sníženou funkcí ledvin ukázala větší riziko hyperkalémie u této podskupiny (21, 28). Proto je nezbytné při použití spironolaktanu u pacientů se sníženou funkcí ledvin pravidelně kontrolovat kalémií a změnu renálních funkcí.

Prognózu nemocných s CHSS nepochybně zlepšují betablokátory. Kardioprotektivní účinek betablokátorů je zřejmě na stupni renálního poškození nezávislý (9). Důkazy o zlepšení prognózy pacientů s CHSS máme pro metoprolol sukcinát, carvedilol, bisoprolol a nebivolol (10, 17, 18). V současné době máme dostatek důkazů pro to, že použití betablokátorů je bezpečné a prospěšné i pro podskupinu nemocných se sníženou funkcí ledvin (9, 16).

Další farmakologická léčba

Použití digoxinu u pacientů s CHSS je spojeno se snížením rizika hospitalizací jak u pacientů s fibrilací síní, tak u pacientů se sinusovým rytmem (31). Jeho použití u pacientů se sníženou funkcí ledvin je však spojeno s významným rizikem kumulace léku v organizmu a výskytem nežádoucích účinků. Vylučování digoxinu je na renální funkci závislé, výskyt nechutenství, nauzey, barevného vidění a poruch srdečního rytmu můžeme tak u pacientů s kardiorenálním syndromem očekávat častěji, a proto monitorace plazmatické koncentrace digoxinu je u těchto nemocných nezbytná.

Použití diuretik je u pacientů s kardiorenálním syndromem téměř vždy nezbytné, restrikce příjmu tekutin a soli často nestačí zejména u oligurických nemocných. Lékem volby jsou v těchto případech kličková diuretika s dávkou furosemidu až 500 mg per orálně denně ve dvou dávkách. Alternativním postupem při rezistentní retenci tekutin s přítomností otoků je intravenózní podání furosemidu. Efekt kličkového diuretika může být potencován současným podáním aminofylinu nebo dobutaminu, tyto postupy však vyžadují umístění pacienta na jednotku intenzivní péče. Na druhou stranu je u pacientů s kardiorenálním selháním nezbytné vyvarovat se dehydratace, která je spojena s rizikem vzniku žízně, letargie a hypotenze. U některých nemocných s refrakterní retencí tekutin se nevyhne nutnosti hemodialýzy nebo ultrafiltrace.

Některé speciální postupy u nemocných s kardiorenálním syndromem

Léčba renální anémie

Přítomnost anémie u kardiorenálního syndromu je spojena s horší prognózou nemocných, není však

prokázáno, zda je anémie příčinou nebo jen markerem horšího přežívání těchto nemocných. Bylo prokázáno, že léčba erythropoetinem zlepšuje kvalitu života nemocných se sníženou funkcí ledvin i nemocných se srdečním selháním a jejich fyzickou kondici (8, 27). Důkazy o příznivém účinku této léčby na prognózu jsou však nejisté (7). Bylo doloženo zlepšení echokardiografických parametrů, hladiny BNP a funkční třídy NYHA u nemocných s kardiorenálním syndromem léčených erythropoetinem (19). Experimentální data ukazují, že vedle vlivu na erythropoézu by erythropoetin mohl mít i jiné pozitivní účinky u nemocných s kardiovaskulárním onemocněním, spojené s přímým působením na tkáň myokardu.

Při léčbě anémie u kardiorenálního syndromu vycházíme z evropských doporučení pro léčbu renální anémie. Důležitou otázkou představují cílové hladiny hemoglobinu. Některá data naznačují, že příliš velké zvýšení hladiny hemoglobinu (do normálních hodnot) by mohlo být u nemocných s onemocněním srdce spojeno se zhoršením prognózy. Prvním krokem je u každého nemocného zhodnocení možných příčin anémie pomocí běžných vyšetření. Musíme vyloučit krevní ztráty, zánět, hemolýzu, sideropénii, deficit vitamínu B12 a kyseliny listové, případně onemocnění kostní dřeně. V praxi je sideropénie dosti častá a její korekce je nezbytná. Erythropoézu stimulující léky (erythropoetin, darbopoetin) začínáme podávat nemocným, u nichž jsme jinou než renální příčinu anémie nezjistili a u nichž poklesla hladina hemoglobinu na méně než 100–110 g/l. Cílová hladina hemoglobinu podle evropských doporučení činí > 110 g/l, ale u nemocných s onemocněním srdce by se neměla překročit hladina 120 g/l (2, 20).

Korekce poruch fosfokalciového metabolismu

Poruchy fosfokalciového metabolismu jsou u nemocných s výraznějším snížením glomerulární filtrace pravidlem. Typická je hyperfosfatémie, deficit aktivního vitamínu D (kalcitriolu), hypokalcémie a hyperparatyreóza, mohou však vznikat i jiné nebo komplexnější poruchy. Hyperfosfatémie, vysoký kalciofosfátový součin, hyperparatyreóza a deficit kalcitriolu jsou spojeny se zvýšením kardiovaskulárního rizika (3, 32). S poruchami kalciofosfátového metabolismu souvisí vznik kalcifikací ve stěně tepen – mediokalcinóza. Suplementace vitamínu D může u nemocných se srdečním selháním zlepšit fyzickou výkonnost a zánětlivé parametry (5, 26).

Cílové hladiny fosfatémie jsou 1,1–1,8 mmol/l, cílové hladiny kalcémie 2,1–2,4 mmol/l, cílové hladiny PTH 150–300 pg/ml. Léčba poruch kalciofosfátového metabolismu představuje dosti složitou problematiku. Hyperfosfatémii korigujeme zejména dietou s omezením fosfátů (hlavními zdroji jsou vnitřnosti, ryby, tvaroh a tvrdé sýry, Coca-Cola, vaječné žloutky, hrách, čoč-

ka) a podáváním vazačů fosfátů (calcium carbonicum, sevelamer, lanthanum carbonate). Vitamin D substituujeme kalcitriolem nebo alfacalcidolem. U lehčích poruch stačí tato léčebná opatření k dosažení cílových hodnot ve všech třech parametrech. Léčba těžších poruch patří do rukou zkušeného nefrologa.

Korekce metabolické acidózy

Metabolická acidóza u nemocných se sníženou funkcí ledvin je způsobena především snížením počtu funkčních nefronů a z toho vyplývajícím poklesem schopnosti vyloučení kationtů vodíku. Dalšími příčinami jsou retence kyselých katabolitů, specifické poruchy tubulárních funkcí (renální tubulární acidóza), uplatňovat se mohou i další příčiny. Důsledky metabolické acidózy zahrnují svalový katabolismus, snížení syntézy albuminu, nepříznivé účinky na metabolismus kostí a zvýšení inzulinové rezistence. Podle experimentálních modelů by mohla acidóza přispívat k urychlení zániku zbytkových nefronů, zvyšovat sklon k výskytu arytmií, mít nepříznivý vliv na kontraktilitu myokardu. Z klinického hlediska je důležité myslet na to, že acidóza zvyšuje riziko hyperkalémie. Klinický obraz pozvolna se rozvíjející metabolické acidózy zahrnuje pocit únavy a subjektivní pocit dušnosti, zejména u nemocných s kompenzatorní hyperventilací (Kussmaulovým dýcháním). V praxi korigujeme acidózu u nemocných s kardiorenálním syndromem nejčastěji bikarbonátem sodným v tabletách v dávce 1–6 g denně p. o. Cílem je normalizace sérové hladiny bikarbonátu. Teoretickou nevýhodou tohoto postupu je zvýšení dodávky sodíku, ale v praxi se jedná o bezpečnou a dobře tolerovanou léčbu. Pouze v případech akutní závažné acidózy podáváme bikarbonát sodný i v. i. infuzi. Případy nejasné nebo těžko korigovatelné acidózy vyžadují specializované nefrologické vyšetření ke zjištění příčiny acidózy a doporučení vhodné léčby (13).

Léčba hyperurikémie

Přístup k hodnocení a léčbě asymptomatické hyperurikémie u nemocných je dosud kontroverzní. U nemocných s kardiovaskulárním onemocněním je hyperurikémie spojena s horší prognózou, ale není jisté, zda se jedná o příčinnou souvislost, nebo je hyperurikémie pouze markerem metabolického syndromu. Doklady o pozitivním vlivu podávání allopurinolu na prognózu nemocných chybí.

Nefrotoxické léky

Udržení stability renálních funkcí je důležitým kritériem při péči o nemocné s kardiorenálním syndromem. S tím souvisí snaha o eliminaci všech toxických vlivů, zejména léků, které mohou funkci ledvin zhoršit. Z hlediska klinické praxe jsou nejvýznamnější tři lékové skupiny – nesteroidní antirevmatika, rentgenové kontrastní látky a některá antibiotika.

Užívání nesteroidních antirevmatik způsobuje pokles glomerulární filtrace a zvýšení retence sodíku, což se může klinicky projevit zhoršením hypertenze a zhoršením projevů srdečního selhání. Významné je též zvýšení rizika hyperkalémie. Při dlouhodobém užívání mohou nesteroidní antirevmatika způsobit rozvoj analgetické nefropatie. U nemocných s kardiorenálním syndromem se proto snažíme užívání nesteroidních antirevmatik zcela eliminovat. Odhalením užívání nesteroidních antirevmatik někdy vysvětlíme nejasné zhoršení stavu u předtím stabilizovaného pacienta.

Problematika užití rentgenové kontrastní látky u nemocných se sníženou funkcí ledvin je zpracována například v doporučeních Evropské společnosti pro urologickou radiologii (www.esur.org). Správná indikace vyšetření, hydratace pacienta, užití nízkosmolární nebo izosmolární kontrastní látky v co nejmenším množství a následná kontrola renálních funkcí jsou hlavní principy těchto doporučení.

Při volbě antibiotik u nemocných se sníženou funkcí ledvin musíme brát ohled na jejich renální toxicitu. To má důsledky na samotnou volbu (nefrotoxicitu postrádají například penicilinová nebo makrolidová antibiotika) a na dávkování (typickým příkladem jsou aminoglykosidy, u kterých je předávkování při snížené funkci ledvin snadné a riziko nefrotoxicity se tím výrazně zvyšuje).

III. Závěr

Interdisciplinární přístup – specializovaná ambulance

Péče o nemocné s kardiorenálním syndromem vyžaduje interdisciplinární přístup založený na spolupráci nefrologa a kardiologa. Terapie nemocných s kardiorenálním syndromem zahrnuje postupy společné pro nemocné s CHSS a sníženou funkcí ledvin: kontrola rizikových faktorů aterosklerózy, léčba hypertenze, dyslipidémie, diabetu, léčba závislosti na nikotinu, omezení příjmu soli, léčba diuretiky, použití ACEi a sartanů. Dále specifické postupy léčby nemocných s chronickým onemocněním ledvin: léčba renální anémie, korekce metabolické acidózy, korekce poruch kalcio-fosfátového metabolismu a terapie hyperurikémie. Samozřejmým principem je vyloučení nefrotoxicitních léků. Na našem pracovišti se nám osvědčil model specializované ambulance, kdy při každé návštěvě je pacient s kardiorenálním syndromem vyšetřen týž den jak kardiologem, tak nefrologem. Kontroly v ambulanci jsou realizovány ve dvou až tříměsíčních intervalech a případné změny zdravotního stavu mezi kontrolami konzultuje nemocný se sestrou specialistkou (14).

MUDr. Filip Málek

3. LF UK

Ruská 87, 100 00 Praha 10

e-mail: filip.malek@centrum.cz

Literatura

1. Agarwal R. Effects of statins on renal function. *Am J Cardiol* 2006 Mar 1; 97 (5): 748–755.
2. Belonje AM, de Boer RA, Voors AA. Recombinant human epo treatment: Beneficial in chronic kidney disease, chronic heart failure, or both?: Editorial to: „Correction of anemia with erythropoietin in chronic kidney disease (stage 3 or 4): Effects on cardiac performance by Pappas et al.“. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008; 22 (1): 1–2.
3. Block GA, Hubert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association between serum phosphorus and calcium x phosphatase product with mortality in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney* 1998, 31: 607–617.
4. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, et al. The severe cardiorenal syndrome: ‚Guyton revisited‘. *Eur Heart J* 2005; 26 (1): 11–7.
5. Boxer RS, Dauser DA, Walsh SJ, et al. The association between vitamin D and inflammation with the 6-minute walk and frailty in patients with heart failure. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56 (3): 454–461.
6. Cohen N, Gorelik O, Almozni-Sarafian D, et al. Renal dysfunction in congestive heart failure, pathophysiological and prognostic significance. *Clin Nephrol* 2004; 61 (3): 177–184.
7. Drüecke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. for the CREATE Investigators normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355 (20): 2071–2084.
8. Eckart KU. Cardiovascular consequences of renal anaemia and erythropoetin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1317–1323.
9. Erdman E, Lechat P, Verkenne P, Wiermann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial (The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II): effect of bisoprolol in high-risk patients groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001, 3: 469–479.
10. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. SENIORS Investigators 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 (3): 215–225.
11. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102 (2): 203–210.
12. Jungers P, Qualim Z, Nguyen-Khoa T, et al. Cardioprotection: an essential component for pre-dialysis chronic renal failure treatment. *Nephrologie* 2003; 24 (2): 79–88.
13. Kraut JA, Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: Diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *American Journal of Kidney Diseases* 2005; 45 (6): 978–993.
14. Málek F, Havrda M. Multidisciplinární přístup v péči o nemocné s kardiorenálním selháním – první zkušenosti. *Interní Med.* 2006; 11: 447–449.
15. Maxwell PA, Ong HY, Nicholls DP. Influence of progressive renal dysfunction in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002, 4: 125–130.
16. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004; 109 (8): 1004–1009.
17. MERIT-HF Study Group. Effect of Metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure. Metoprolol CR/XL Randomised intervention trial in congestive heart failure. *Lancet* 1999; 353: 2001–2007.
18. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. For the Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*, 1996, 334: 1349–1355.
19. Palazzuoli A. et al. Effects of beta-erythropoetin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am Heart J* 2007; (154): 645–715.
20. Pappas KD, Gouva CD, Katopodis, et al. Correction of anemia with erythropoetin in chronic kidney disease (stage 3 or 4): Effects on cardiac performance. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008; 22 (1): 37–44.
21. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wites J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341 (10): 753–755.
22. Rogers WJ, Johnstone DE, Yusuf S, Weiner DH, Gallagher P, Bittner VA, Ahn S, Schron E, Shumaker SA, Sheffield LT. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302.
23. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. American heart association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108 (17): 2154–2169.
24. Shlipak MG, Massie BM. The clinical challenge of cardiorenal syndrom. *Circulation* 2004; 110: 1514–1517.
25. Shlipak MG. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138: 917–924.
26. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006, 83 (4): 754–759.
27. Silveberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoetin and intravenous iron for the treatment of anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1737–1744.
28. Svensson M, Gustafsson F, Galatius S, Hildebrandt PR, Atar D. How prevalent is hyperkalemia and renal dysfunction during treatment with spironolactone in patients with congestive heart failure? *J Card Fail* 2004; 10 (4): 297–303.
29. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) study investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821–828.
30. The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429–35.
31. The Digitalis investigation group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525–533.
32. Tonelli N, Sacks F, Pfeffer M, et al. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005, 112 (17): 2627–2633.