

Procjena stupnja anemije u bolesnika nakon zamjene srčanih zalistaka i aortokoronarnog premoštenja

The estimation of anemia degree in patients after heart valve replacement and coronary artery bypass surgery

Gordana Laškarin^{1*}, Viktor Peršić², Goran Pinjuh³, Josip Laginja², Marko Boban²,
Božena Ćurko-Cofek¹, Janja Kuharić⁴, Milan Ličina⁵, Vlatka Sotošek Tokmadžić⁴

Sažetak. Cilj: Utvrditi prisutnost, vrstu i stupanj anemije u bolesnika nakon operacije zamjene srčanih zalistaka i aortokoronarnog premoštenja tijekom prvih tri tjedna rane stacionarne medicinske rehabilitacije. **Ispitanici i postupci:** Podaci su dobiveni analizom medicinske dokumentacije na temelju odobrenja Etičkog povjerenstva Specijalne bolnice za medicinsku rehabilitaciju bolesti srca, pluća i reumatizma „Thalassotherapie – Opatija” iz Opatije u skladu sa svim primjenjivim smjernicama Osnova dobre kliničke prakse i Helsinške deklaracije. Istraživanje je obuhvatilo 145 bolesnika s aortokoronarnim premoštenjem i 67 bolesnika sa zamijenjenim srčanim zaliskom. Objekti su podijeljeni na skupinu muškaraca i žena, a rezultati uspoređivani sa zdravim ispitanicima korištenjem neparametrijskih testova Kruskal-Wallis i Mann-Whitneyjeva U-testa. **Rezultati:** U skupini žena i muškaraca nakon operacije zamjene srčanih zalistaka i nakon učinkovitog aortokoronarnog premoštenja broj eritrocita, koncentracija hemoglobina i hematokrit statistički su značajno sniženi (sva tri $P < 0,001$) u odnosu na skupinu zdravih ispitanika, no nismo utvrdili značajnu razliku u hematološkim indeksima između navedenih skupina. **Rasprava:** U ispitivanih bolesnika postoje promjene u eritrogramu u smislu smanjenja broja normokromnih i normocitnih eritrocita, iako promjene nisu dostatne za proglašenje anemije. Zbog poznate povećane stope smrtnosti od anemije u srčanih bolesnika potrebno je tragati za razvojem anemije, procjenjivati stupanj i odrediti njezin uzrok, s ciljem pravovremenog i odgovarajućeg liječenja. **Zaključak:** Radi se o stanju koje se relativno jednostavno može liječiti preparatima željeza i vrlo oprezno lijekovima koji potiču eritrocitopoezu u bolesnika sa zatajivanjem bubrežne funkcije, što može spriječiti ili smanjiti potrebu za transfuzijama deplazmatiziranih eritrocita, koje u srčanih bolesnika nose više neželjenih reakcija.

Ključne riječi: anemija, aortokoronarno premoštenje, biološki zalisci, bolesti srčanih zalistaka, ishemijska bolest srca, mehanički zalisci

Abstract. Aim: To determine the presence, type and degree of anemia in patients after heart valve replacement and coronary artery bypass grafting during the first three weeks of early stationary medical rehabilitation. **Patients and methods:** Data were obtained by analyzing medical records of the subjects following the approval of the Ethics Committee of Special hospital for medical rehabilitation of heart, lungs and rheumatism „Thalassotherapy – Opatija” from Opatija in accordance with all applicable guidelines in basics of good clinical practice and the Declaration of Helsinki. Research included 145 patients with coronary artery bypass and 67 patients with heart valve replacement. Both groups were divided into a group of men and women, and the results were compared with healthy subjects using nonparametric Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U test. **Results:** In the group of women and men after heart valve replacement surgery and coronary artery bypass grafting the number of erythrocytes, hemoglobin concentration and hematocrit were significantly decreased compared to the control group (all $P < 0,001$), but no significant difference in hematological indexes were found.

¹Zavod za fiziologiju i imunologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka

²Klinika za prevenciju, liječenje i rehabilitaciju bolesti srca i krvnih žila „Thalassotherapie – Opatija”, Opatija

³Studij medicinsko-laboratorijske dijagnostike, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka

⁴Katedra za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka

⁵Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Rijeka

Primljeno: 26. 2. 2013.

Prilježeno: 18. 4. 2013.

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Gordana Laškarin, dr. med.

Zavod za fiziologiju i imunologiju
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
51 000 Rijeka, B. Branchetta 20/1
e-mail: Gordana.Laskarin@medri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

Discussion: In patients under observation there are changes in erythrogram in reducing the number of normochrome and normocyte erythrocytes, although the changes are not profound to declare the anemia. Because of the known increased mortality rates of anemia in cardiac patients, we should look for anemia, evaluate and determine its cause, in order to provide appropriate treatment in time. **Conclusions:** It is a condition that can be treated relatively easily with iron and very cautiously with drugs stimulating erythropoiesis, particularly in patients with kidney insufficiency. It can prevent or decrease need for blood transfusions, which carry more side effects in cardiac patients.

Key words: anemia, biological valves, coronary artery bypass, coronary heart disease, heart valve diseases, mechanical valves

Koncentracije hemoglobina u bolesnika nakon operacije zamjene srčanih zalistaka i aortokoronarnog premoštenja tijekom rane stacionarne medicinske rehabilitacije, iako snižene u odnosu na zdravu skupinu ispitanika, nisu se mogle proglasiti anemijama prema razradbama Svjetske zdravstvene organizacije² niti američke Nacionalne bubrežne zaklade (engl. *National kidney foundation*). To ukazuje na dobru prijeoperacijsku pripremu i/ili adekvatno izvođenje kirurškog zahvata.

UVOD

Dostatna opskrba tkiva i organa kisikom spada u osnovne životne funkcije, a ovisi o tri čimbenika: koncentraciji hemoglobina, saturaciji hemoglobina kisikom te srčanom minutnom volumenu¹. U anemiji dolazi do smanjenja koncentracije hemoglobina zbog čega se značajno smanjuje sposobnost krvi za prijenos kisika². Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji anemija jest smanjenje koncentracije hemoglobina ispod 130 g/L u muškaraca, odnosno ispod 120 g/l u žena¹. Definicija anemije prema američkoj Nacionalnoj bubrežnoj zakladi (engl. *National kidney foundation*³) također je određena koncentracijom hemoglobina: u muškaraca je anemija prisutna ako je koncentracija hemoglobina niža od 135 g/l, a u žena ako je koncentracija hemoglobina niža od 120 g/l. Prema stajalištu studije *US National Health and Nutrition Examination Survey*¹ anemijom u bijele rase smatraju se koncentracije hemoglobina niže od 137 g/l za muškarce i niže od 122 g/l za žene.

Za negroidnu rasu prema istoimenoj studiji anemija se u muškaraca smatra prema vrijednosti hemoglobina 129 g/l i za žene 115 g/l⁴. Relativno je jednostavno proglasiti bolesnika anemičnim tako da se usporede vrijednosti hemoglobina s referentnim vrijednostima, no anemija postaje klinički značajna tek kada se opskrba tkiva kisikom smanji u tolikoj mjeri da postane nedostatna, što uvelike ovisi o kompenzacijskim mehanizmima⁵. Kompenzacijski mehanizmi zajednički su za sve vrste anemije, a ovisi o vrsti, stupnju i brzini nastanka anemije te osjetljivosti tkiva na manjak kisika⁶. Prvi kompenzacijski mehanizam je pomak krivulje oksidacije hemoglobina udesno, jer se smanjuje afinitet hemoglobina za kisik, pa se kisik otpušta u tkivima kod normalnih vrijednosti pO₂ arterijske krvi (Bohrov učinak)¹. Lokalne vazodilatacijske tvari uzrokuju smanjenje perifernog otpora, ali arterijski tlak ostaje nepromijenjen u osobe zdravih bubrega⁷, no venski priljev, minutni volumen i frekvencija srca rastu⁵. Nad srčanim vrhom može se čuti funkcijski sistolički šum⁷, a u laboratorijskim nalazima pratiti povećanje koncentracije eritropoetina⁸. Navedeni mehanizmi vrlo su djelotvorni, ali nameću potrebu povećanja srčanog rada⁵, stoga se patofiziološke posljedice anemije, pri jednakoj koncentraciji hemoglobina, ne bilježe jednako u svih bolesnika. Bolesnici sa srčanim bolestima teže podnose anemiju nego ostali bolesnici, te je iznimno bitna individualna procjena bolesnika s anemijom i odluka o izboru liječenja¹.

Iz podataka o bolničkom pobolu 2009. godine uočava se da su bolesti cirkulacijskog sustava na prvom mjestu uzroka bolničkog liječenja kod muškaraca (13 %) i na drugom mjestu uzroka bolničkog liječenja kod žena (13 %). U dobi iznad 65 godina, bez obzira na spol, predstavljaju prvi uzrok bolničkog liječenja (25 %)⁹. Prema podacima Službe za epidemiologiju kroničnih masovnih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo za 2011. godinu bolesti cirkulacijskog sustava ostaju i dalje na prvom mjestu uzroka ukupne smrtnosti, ali s tendencijom blagog smanjenja (48 %)¹⁰. Pored prerane smrtnosti bitno utječu na kvalitetu života, čemu pridonosi popratna anemija. U bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca anemija je relativno često stanje i učestalost se kreće između

10 % u bolesnika s blagim zatajivanjem srca, pa do više od 50 % u onih s uznapređovalom bolesti¹¹. Čimbenici koji smanjuju djelotvornost srca jesu koronarna bolest, smanjenje simpatičke inervacije, bolest zalistaka, povišeni arterijski krvni tlak, srčana mana, miokarditis i srčana hipoksija⁷. Cilj ovog rada bio je utvrditi stupanj anemije u bolesnika nakon operacija srca i to zamjene aortalnog ili mitralnog zaliska, mehaničkom ili biološkom protezom, te nakon operacije aortokoronarnog premoštenja tijekom prvih mjesec dana stacionarne medicinske rehabilitacije.

ISPITANICI I METODE

Ispitanici

Istraživanje je obuhvatilo 67 bolesnika kojima je učinjena operacija srčanih zalistaka (u 45 bolesnika su zamijenjeni aortalni zalisci, u 20 bolesnika mitralni zalisci, u 2 bolesnika su zamijenjena oba zaliska) te 145 bolesnika kojima je učinjeno aortokoronarno premoštenje u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Rijeka te su dogovorno premješteni u Specijalnu bolnicu za rehabilitaciju bolesti srca pluća i reumatizma „Thalassotherapia – Opatija“ u Opatiji nakon stabilizacije stanja. Ovo istraživanje provedeno je u razdoblju od 1. siječnja 2009. do 31. prosinca 2009. godine. Od 67 bolesnika s operiranim srčanim zaliscima broj žena je iznosio 27 ili 41 %, a broj muškaraca 39 ili 59 %. Od 145 bolesnika kojima je učinjeno aortokoronarno premoštenje broj operiranih žena iznosio je 31 ili 21 %. Broj operiranih muškaraca iznosio je 114 ili 79 %. Kontrolna skupina obuhvaćala je ukupno 123 zdrava ispitanika odgovarajućih po dobi i spolu, koji su prošli sistematski pregled i kliničko ispitivanje u Specijalnoj bolnici za rehabilitaciju

bolesti srca pluća i reumatizma „Thalassotherapia – Opatija“ tijekom 2009. godine.

Prikupljanje podataka

Podaci prikazani u ovom radu dobiveni su analizom medicinske dokumentacije (povijesti bolesti i otpusnih pisama) gore navedenih ispitanika. Nakon anamneze i fizikalnog pregleda izvedene su standardne laboratorijske pretrage u laboratoriju Specijalne bolnice „Thalassotherapia – Opatija“ i test opterećenja – ergometrija u funkcijskom laboratoriju za ispitivanje funkcije srca i krvnih žila iste bolnice. U skladu s laboratorijskim nalazima i vrijednostima krvnog tlaka svi bolesnici liječeni su antihipertenzivima, hipolipemicima, antiagregacijskim sredstvima te varfarinom, ako se radilo o bolesnicima kojima je zalistak zamijenjen mehaničkom protezom. Način analize hematoloških parametara prikazan je u tablici 1.

Statistička obrada podataka

Statistička obrada podataka provedena je pomoću računalnog programa Statistica 8.0 (StatSoft, Inc, Tulsa, OK, USA). Razlika u broju eritrocita, hematokritu, koncentraciji hemoglobina i hematološkim indeksima između skupina žena izračunata je Kruskal-Wallisovim neparametarskim testom, a *P* vrijednost < 0,05 smatrala se statistički značajnom. Mann-Whitneyjev U-test korišten je za utvrđivanje razlika navedenih parametara među skupinama s razinom značajnosti prilagođenom broju međusobnih usporedbi. Studentov T-test koristili smo za usporedbu gore navedenih parametara u muškaraca s aortokoronarnim premoštenjem, zbog velikog broja ispitanika i pravilne raspodjele rezultata.

Tablica 1. Način analize hematoloških parametara

Table 1 Analysis of hematological parameters

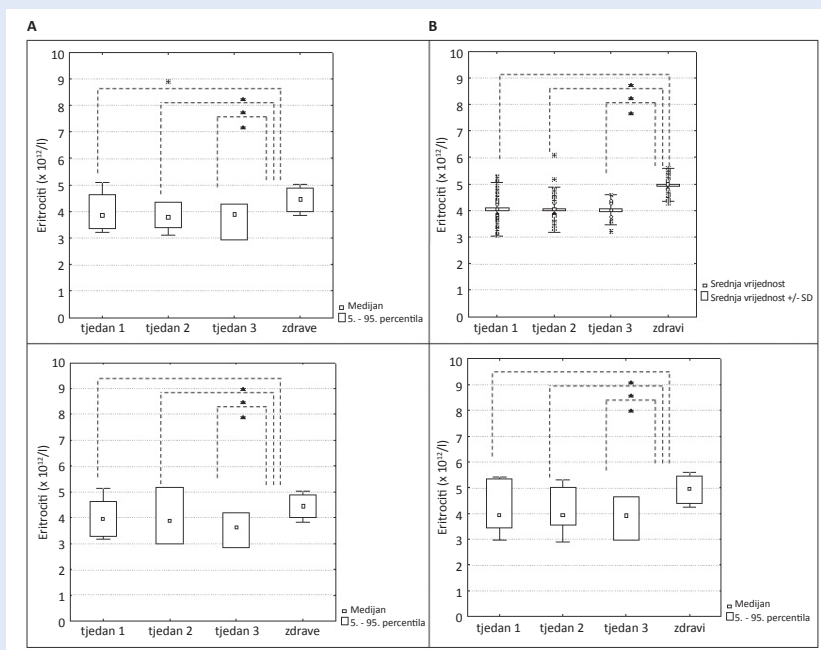
Analit/pretraga/indeks	Metoda	Reagensi i analizator
Eritrociti (Erc)	Metoda „Hydro Dynamic Focusing method“	Hematološki analizator XS-1000i (Sysmex, Kobe, Japan)
Hemoglobin (Hb)	Fotometrijska metoda „Sulfolyser oxydising method“	
Hematokrit (Hct)	Metoda „Hydro Dynamic Focusing method“	
Prosječni volumen eritrocita (MCV)	Izračunato	
Prosječna masa hemoglobina u eritrocitu (MCH)	Izračunato	
Prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitu (MCHC)	Izračunato	

REZULTATI

U skupini zdravih žena medijan broja eritrocita iznosio je $4,6 \times 10^{12}/l$ ($4,05 - 4,85 \times 10^{12}/l$: 5. i 95. percentila), a u muškaraca $5,0 \times 10^{12}/l$ ($4,4 - 5,8 \times 10^{12}/l$: 5. i 95. percentila). U bolesnica (slika 1A) i bolesnika (slika 1B) kojima je učinjena operacija aortokoronarnog premoštenja (gornji red) ili zamjene zaliska (donji red) broj eritrocita bio je statistički značajno manji u 1., 2. i 3. tjednu u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu (sva tri $P < 0,001$). U skupini zdravih žena vrijednost hematokrita iznosila je oko 0,4 ili 40 %. U bolesnica (slika 2A), kojima je učinjena operacija aortokoronarnog premoštenja (gornji red) ili zamjene zaliska (donji red) vrijednost hematokrita je iznosila statistički značajno manje u 1., 2. i 3. tjednu u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu na razini statističke značajnosti za sva tri $P < 0,001$. U skupini zdravih muškaraca vrijednost hematokrita iznosila je oko

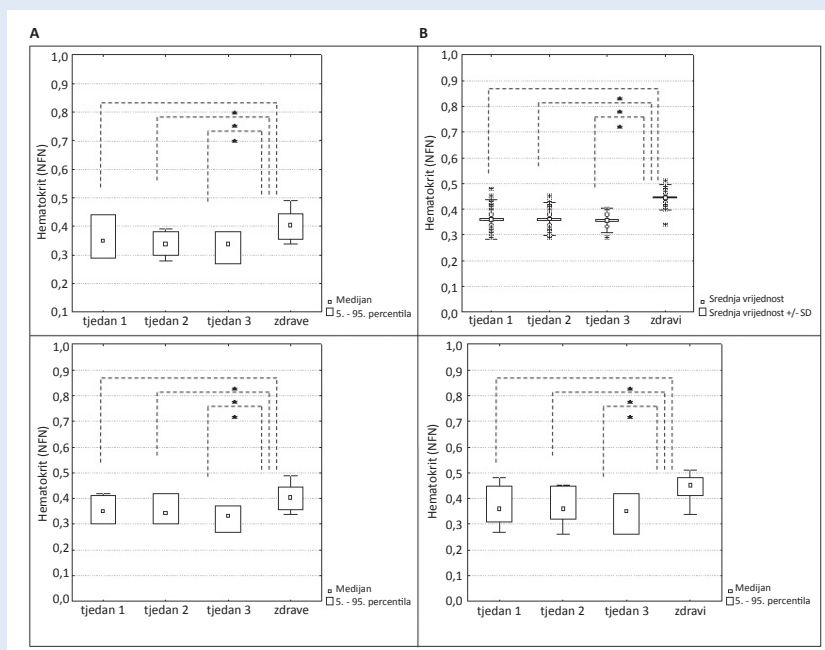
0,45 ili 45 %, što je statistički značajno više u odnosu na hematokrit određen u muškaraca s operiranim srcem (slika 2B, $P < 0,001$).

U skupini zdravih žena medijan za količinu hemoglobina iznosio je oko 135 g/l ($113,85 - 145,1$ g/l; 5. – 95. percentila), a u skupini zdravih muškaraca oko 150 g/l ($138 - 163$ g/L: 5. – 95. percentila) (slika 3). U bolesnica (slika 3A) i bolesnika (slika 3B) kojima je učinjena operacija aortokoronarnog premoštenja (gornji red) ili zamjene zalistaka (donji red) količina hemoglobina iznosila je statistički značajno manje tijekom sva tri tjedna rehabilitacije ($P < 0,001$) u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu. Prosječni volumen eritrocita (slika 4), prosječan sadržaj hemoglobina u eritrocitu (slika 5) i prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitu (slika 6) nisu se statistički značajno mijenjali niti u muškaraca niti u žena tijekom sva tri tjedna stacionarne medicinske rehabilitacije u odnosu na odgovarajuće vrijednosti u zdravih ispitanika.



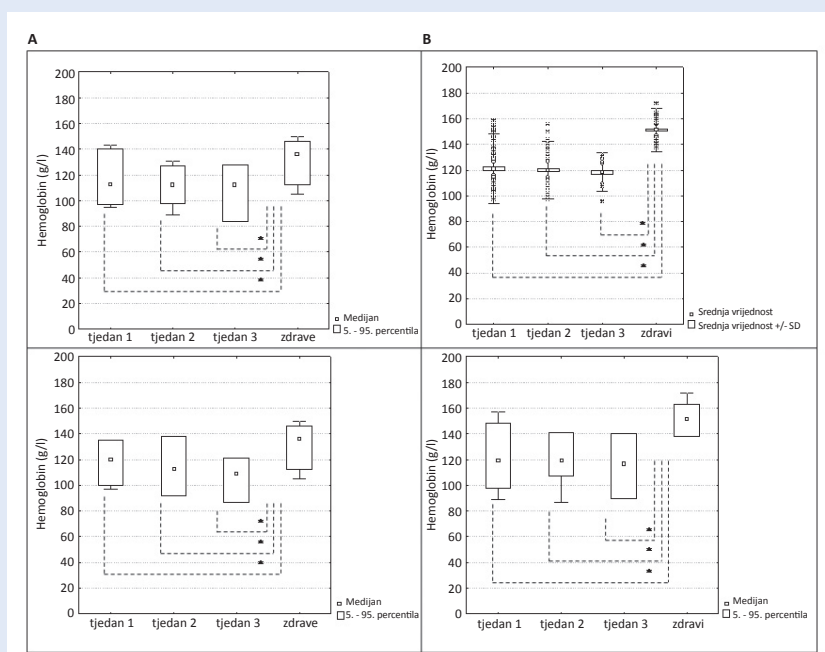
Slika 1. Broj eritrocita ($\times 10^{12}/l$) tijekom rane medicinske rehabilitacije nakon operacije aortokoronarnog premoštenja (gornji red) i nakon zamjene srčanog zaliska (donji red) u skupinama žena (A) i skupinama muškaraca (B) u odnosu na kontrolnu skupinu zdravih muškaraca i žena. Razina statističke značajnosti jest: $*P < 0,001$.

Figure 1 The erythrocyte count ($\times 10^{12}/l$) during the early medical rehabilitation after coronary artery bypass surgery (top row) and after heart valve replacement (bottom row) in groups of women (A) and groups of men (B) compared to the control group of healthy men and women. The level of significance is: $*P < 0.001$.



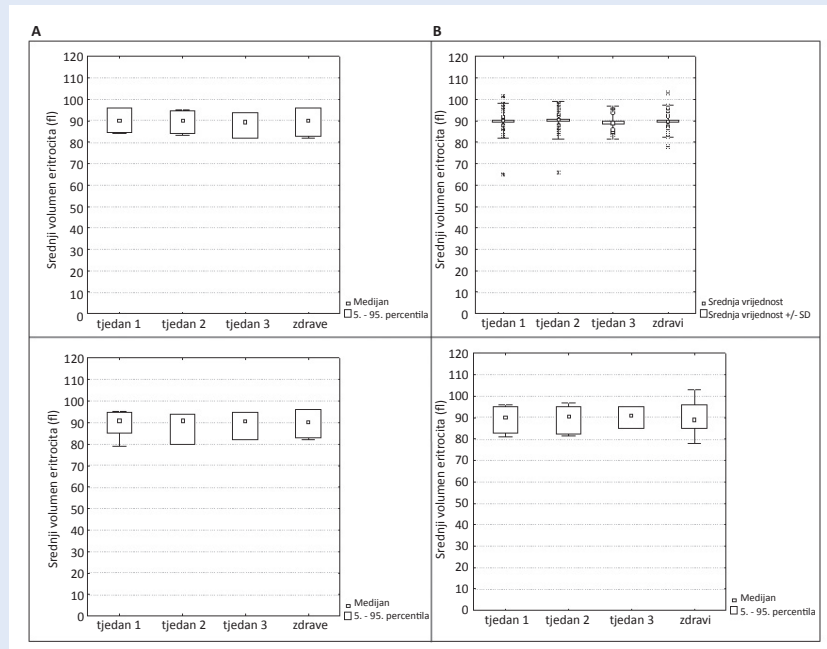
Slika 2. Hematokrit izražen kao numerička frakcija norme tijekom rane medicinske rehabilitacije nakon operacije aorto-koronarnog premoštenja (gornji red) i nakon zamjene srčanog zaliska (donji red) u skupinama žena (A) i skupinama muškaraca (B) u odnosu na kontrolnu skupinu zdravih muškaraca i žena. Razina statističke značajnosti jest: * $P < 0,001$.

Figure 2 Hematocrit expressed as a fraction of the medical norm during early rehabilitation after surgery aorto-coronary bypass (top row) and after heart valve replacement (bottom row) in groups of women (A) and groups of men (B) compared to the control group of healthy men and women. The level of significance is: * $P < 0.001$.



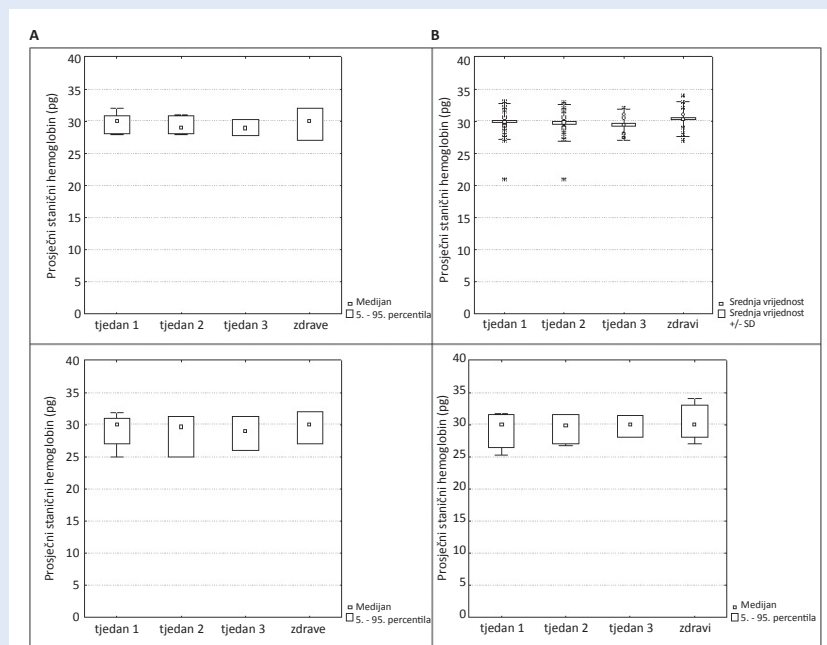
Slika 3. Hemoglobin (g/l) tijekom rane medicinske rehabilitacije nakon operacije aorto-koronarnog premoštenja (gornji red) i nakon zamjene srčanog zaliska (donji red) u skupinama žena (A) i skupinama muškaraca (B) u odnosu na kontrolnu skupinu zdravih muškaraca i žena. Razina statističke značajnosti jest: * $P < 0,001$.

Figure 3 Hemoglobin (g/l) during the early medical rehabilitation after surgery aorto-coronary bypass (top row) and after heart valve replacement (bottom row) in groups of women (A) and groups of men (B) compared to the control group of healthy men and women. The level of significance is: * $P < 0.001$.



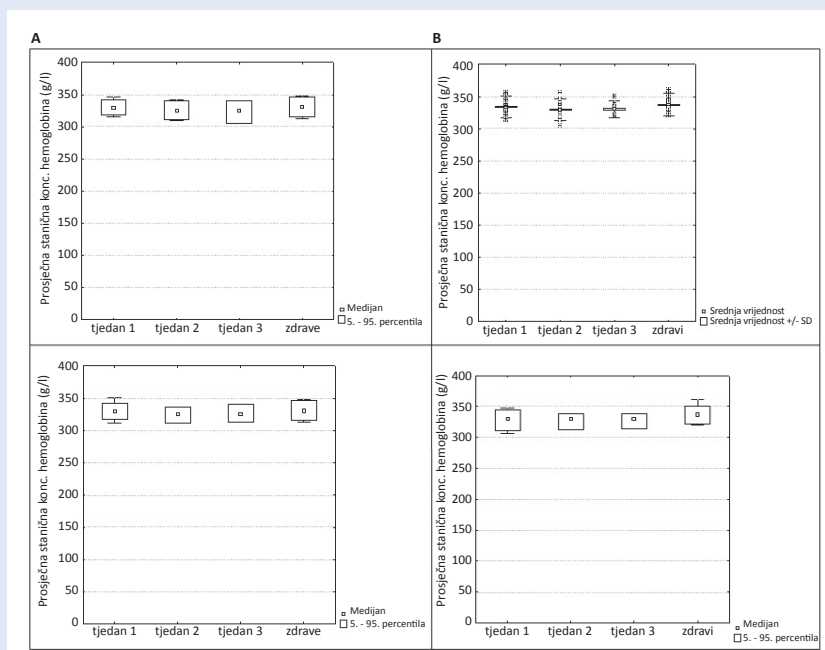
Slika 4. Srednji volumen eritrocita (fl) tijekom rane medicinske rehabilitacije nakon operacije aorto-koronarnog premoštenja (gornji red) i nakon zamjene srčanog zaliska (donji red) u skupinama žena (A) i skupinama muškaraca (B) u odnosu na kontrolnu skupinu zdravih muškaraca i žena.

Figure 4 The mean volume of erythrocytes (fl) during early medical rehabilitation after surgery aorto-coronary bypass (top row) and after heart valve replacement (bottom row) in groups of women (A) and groups of men (B) compared to the control group of healthy men and women.



Slika 5. Prosječni stanični hemoglobin (pg) tijekom rane medicinske rehabilitacije nakon operacije aorto-koronarnog premoštenja (gornji red) i nakon zamjene srčanog zaliska (donji red) u skupinama žena (A) i skupinama muškaraca (B) u odnosu na kontrolnu skupinu zdravih muškaraca i žena.

Figure 5 Mean cell hemoglobin (pg) during early medical rehabilitation after surgery aorto-coronary bypass (top row) and after heart valve replacement (bottom row) in groups of women (A) and groups of men (B) compared to the control group of healthy men and women.



Slika 6. Prosječna stanična koncentracija hemoglobina (g/l) tijekom rane medicinske rehabilitacije nakon operacije aorto-koronarnog premoštenja (gornji red) i nakon zamjene srčanog zaliska (donji red) u skupinama žena (A) i skupinama muškaraca (B) u odnosu na kontrolnu skupinu zdravih muškaraca i žena.

Figure 6 The average cell hemoglobin concentration (g/l) during the early medical rehabilitation after surgery aorto-coronary bypass (top row) and after heart valve replacement (bottom row) in groups of women (A) and groups of men (B) compared to the control group of healthy men and women.

RASPRAVA

Operacija srca izvodi se kao mjera liječenja u bolesnika s ishemijskom bolešću srca s ciljem poboljšanja protoka krvi kroz miokard i u bolesnika s bolestima srčanih zalistaka zbog uspostavljanja boljih hemodinamskih odnosa¹². U nekih bolesnika poboljšanje nakon operacije odmah se osjeća, a kod drugih nastupa s odgodom od nekoliko tjedana ili više od mjesec dana. Jedan od razloga je popratna anemija. Prevalencija anemija iznosi u srčanih bolesnika 7 – 50 %¹³, a u hospitaliziranih bolesnika 51,2 %¹⁴. Anemija je češća u bolesnika s većim stupnjem NYHA (engl. *New York Heart Association*) razradbe, višom dobi, većom bubrežnom disfunkcijom, u žena¹⁵. Stoga smo istraživali stupanj anemije u bolesnika nakon kirurške revaskularizacije miokarda ili zamjene srčanih zalistaka u kojih se provodi rana stacionarna medicinska rehabilitacija. Određivanje broja eritrocita u perifernoj krvi je osnovni pokazatelj hematoloških poremećaja eritrocitne loze¹⁶. U našem istraživanju, broj eritrocita je bio statistički značajno snižen u bolesnicima i bolesnicima u prvom, drugom i

trećem tjednu nakon kirurške revaskularizacije i zamjene srčanih zalistaka u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu. Broj eritrocita je primarno snižen u svih anemija, uključujući anemije s poremećajem stvaranja hemoglobina, hemolitičke, anemije zbog krvarenja ili insuficijencije koštane srži i dishemopoetične anemije, te kod brojnih kroničnih bolesti kao sekundarni proces uzrokovan primarnim poremećajem⁷. Više od 99 % krvnih stanica čine eritrociti, prema tome možemo reći da vrijednosti hematokrita ovise o koncentraciji eritrocita u krvi i volumenu pojedinačnog eritrocita⁷. S obzirom na to da je kod bolesnika nakon operacije srca broj eritrocita bio snižen, vrijednosti hematokrita također su bile snižene u istim vremenskim razdobljima u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu. Koncentracija hemoglobina u odnosu na broj eritrocita pouzdaniji je podatak o hematološkim poremećajima stanica eritrocitne loze⁷. Zbog funkcije hemoglobina u prenošenju kisika u stanice, anemija se očituje kao tkivna hipoksija¹⁷. U uvjetima hipoksije smanjeno je dobivanje energije povoljnim aerobnim putevima¹⁷. Sve to dovodi do aktiviranja kompenzacijskih me-

hanizama organizma, koji uvelike opterećuju srce i dodatno pogoršavaju kliničko stanje operiranih bolesnika. Koncentracije hemoglobina u naših bolesnika, iako snižene u odnosu na zdravu skupinu ispitanika, nisu se mogle proglašiti anemijama prema razradbama Svjetske zdravstvene organizacije² niti američke Nacionalne bubrežne zaklade (engl. *National kidney foundation*)³. To ukazuje na dobru prijeoperacijsku pripremu i/ili adekvatno izvođenje kirurškog zahvata u naših bolesnika, međutim, bitnije nepromijenjeni he-

Bolesnici sa srčanim bolestima i anemijom imaju povećanu stopu smrtnosti zbog iscrpljenosti višestrukih fizioloških kompenzacijskih mehanizama. Procjena prisutnosti i vrste anemije u poslijeoperacijskom razdoblju omogućava pravovremeni i odgovarajući izbor liječenja. Cilj liječenja je bitno smanjiti potrebu za transfuzijama deplazmatiziranih eritrocita, koje u bolesnika sa srčanim zatajivanjem nose više neželjenih reakcija.

matološki indeksi u odnosu na zdravu skupinu ispitanika ukazuju na normocitnu normokromnu anemiju nastalu vjerojatno neminovnim gubitkom krvi tijekom kirurškog zahvata, koji je mogući uzrok takvog nalaza. Drugi mogući razlog je kronično upalno stanje, barem kod bolesnika s ishemijskom bolešću srca i aortokoronarnim premoštenjem, kojima u patogenetskoj podlozi bolesti stoji endotelna disfunkcija^{17,18}. S obzirom na zadovoljavajuće vrijednosti koncentracije hemoglobina u ispitivanih bolesnika, koje nismo mogli proglašiti anemijom, u ovom istraživanju nismo detaljnije analizirali moguće uzroke takvog stanja. Teoretski uzroci anemija su hemodilucija uslijed povećanja volumena plazme, smanjena funkcija bubrega, poremećaj stvaranja eritropoetina, slabiji učinak eritropoetina na proizvodnju eritrocita uslijed djelovanja cirkulirajućih citokina i kemokina, poremećaj metabolizma željeza s preusmjerenjem željeza iz eritrocitopoeze i cirkulacije u retikuloendotelni sustav, hipovitaminoze A, B i C te utjecaj lijekova^{19,20}. Sideropeniju koju karakterizira smanjenje Fe^{2+} feritina, uz porast bjelancevina koje mogu vezati željezo u serumu, treba razlikovati od anemije udružene s upalnim stanjima²¹. Anemije udružene s upalnim bolestima jesu

normokromne, normocitne, s normalnom koncentracijom bjelancevina, koje mogu vezati željezo, sniženim brojem retikulocita, normalnim ili povećanim feritinom, dok je anemija udružena s hemodilucijom obilježena velikom aktivnošću renin-angiotenzinskog sustava^{20,22,25}. Anemija povećava smrtnost u srčanih bolesnika sa smanjenom ili očuvanom ejekcijskom frakcijom i predstavlja neovisan čimbenik rizika koji samostalno povećava pobol i smrtnost čak i bez obzira na postojanje srčanog oboljenja¹¹. Stoga analiza eritrograma i pratećih laboratorijskih nalaza kod bolesnika tijekom rane kardiološke rehabilitacije postaje nezaobilazni dio medicinske skrbi s ciljem dokazivanja, procjene težine bolesti i prevladavajućeg uzroka te pravovremenog poduzimanja odgovarajućeg liječenja.

Anemija u bolesnika sa srčanim zatajivanjem ima svojstva anemije udružene s kroničnim bolestima, a uzroci su višestruki⁹. Često se bilježi smanjenje stvaranja eritropoetina, tj. manji porast eritropoetina u bolesnika sa srčanom insuficijencijom od očekivanog, iako proporcionalan s težinom bolesti⁸. Proupalno stanje s lučenjem proupalnih citokina smanjuje odgovor koštane srži na eritropoetin, iako u 2/3 bolesnika sa srčanom greškom nalazimo zatajivanje bubrežne funkcije, koja potiče lučenje eritropoetina, ako je glomerularna filtracija niža od 60 ml/min/1,73 m^{2,23}. Nadalje, povećana je apsorpcija željeza i fagocitoza eritrocita, ali je smanjeno otpuštanje Fe^{2+} iz makrofaga, što dovodi do povećanog stvaranja feritina i smanjenja dostupnog željeza za stvaranje hemoglobina¹⁸. Posebnu pozornost treba pridati bolesnicima s greškama srčanih zalistaka ili ishemijskom bolešću srca, koji uslijed hemodilucije imaju anemiju, jer se ona ne liječi tvarima koje potiču eritropoezu^{21,24}. Nedostatak vitamina B1, B6, folne kiseline i B12 odgovorni su za smanjenje hemoglobina u malom broju bolesnika s normalnom vrijednošću feritina i Fe^{2+} u plazmi, jer malnutricija bi također mogla pridonijeti anemiji²⁴. Predmet rasprave je prinosi li slaba prehrana zbog nedostatka apetita, slabe apsorpcije hranjivih tvari zbog edema sluznice probavnog sustava, gubitak Fe^{2+} uz terapiju antiagregacijskim i antikoagulacijskim lijekovima, poremećaj u metabolizmu željeza (otpuštanje iz makrofaga) ili lijekovi

više razvoju anemije u bolesnika sa srčanom bolešću. Poznato je da ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora blokiraju učinak angiotenzina II na stanice bubrega, koje luče eritropoetin, dilatiraju žile bubrega i time smanjuju fiziološki poticaj za stvaranje eritropoetina²⁵ te sprječavaju cijepanje N acetil-seril-aspartat-lizil-prolina²⁶. N acetil-seril-aspartat-lizil-prolin smanjuje funkcije matičnih stanica (CD34⁺) u koštanoj srži, koje smanjeno pridonose stvaranju specifičnog tkivnog mikrookoliša, potrebnog za eritrocitopoezu²⁶. Prema Terrovitisu i suradnicima enalapril uzrokuje anemiju u dozi od 60 mg, ali ne u terapijskoj dozi od 20 mg²⁷. Valsartan uzrokuje umjerenu anemiju²⁸.

Terapija anemija u bolesnika s nedostatkom vitamina provodi se nadomjesnim liječenjem vitamina B skupine (B1, B6, folnom kiselinom, B12)²⁹ i vitaminom C, koji poboljšava apsorpciju željeza³⁰. Vitamin A može biti koristan jer potiče sintezu specifičnih proteina, osigurava rast, proliferaciju i diferencijaciju epitelnih stanica, ali je topljiv u mastima i toksičan u velikim dozama³¹. Od minerala važni su preparati željeza od kojih treba davati prednost preparatima s željezom u Fe²⁺ (fero) obliku, jer se lakše apsorbiraju u odnosu na Fe³⁺ (feri) oblik željeza³². Studije o učincima Fe²⁺ na velikom broju ispitanika sada su u tijeku, te će donijeti relevantnije podatke i mogućnost izrade smjernica za liječenje anemije s Fe²⁺ u bolesnika sa srčanim bolestima. Danas postoji mogućnost liječenja lijekovima koji stimuliraju eritrocitopoezu (epoetin alfa, epoetin beta i darbopoetin), iako ono nosi opasnosti od povećanje volumena krvi i viskoznosti, porasta krvnog tlaka i rizika od tromboze prema studiji *Correction of Hemoglobin and outcomes in renal insufficiency trial*³³. Ne preporučuje se rutinski liječiti anemiju kod bolesnika sa srčanim zatajenjem. Potrebno je razmotriti liječenje s tvarima koje stimuliraju eritropoezu i Fe²⁺ u bolesnika sa srednje teškim do teškim srčanim zatajenjem i utvrđenom glomerularnom filtracijom < 60 ml/min s ciljem postizanja razine hemoglobina 110 g/l prema uputama Nacionalne bubrežne zaklade³⁴. Razine hemoglobina veće od 120 g/l ne preporučuju se bolesnicima sa srčanožilnim oboljenjem razvrstanim u stupanj III ili IV prema NYHA razradbi²⁵. U skladu s navedenim, američka Uprava za hranu i lijekove

(engl. *US Food and Drug Administration*) iz studenog 2007. navodi da se liječenje anemije u bolesnika sa srčanim zatajivanjem treba provesti najmanjom dozom tvari koja stimulira eritrocitopoezu, postepeno povećavati koncentraciju hemoglobina do najniže razine koja neće zahtijevati transfuziju krvi s ciljem sprječavanja kardiovaskularne arterijske i venske tromboembolije. Stoga treba pratiti vrijednost hemoglobina da se uoče promjene u prehrani i drugi uzroci anemija koji se mogu ispraviti, npr. nedostatak željeza, odrediti volumen plazme (utvrditi hemodiluciju) i određivanje eritropoetina³². Transfuzije krvi služe za ispravak anemije u akutnim stanjima (< 70 g/l, osim u bolesnika s akutnim koronarnim zbijanjem i nestabilnom anemijom)³⁵ i ne preporučuju se u bolesnika sa srčanim zatajivanjem zbog opterećenja volumenom i Fe²⁺, mogućom infekcijom, senzibilizacijom na HLA antigene podrijetlom od neispranih leukocita, mogućom alergijskom reakcijom na bjelančevine neisprane plazme, nishodne regulacije imunološkog odgovora te razvoja akutnog respiracijskog distres sindroma u slučaju višekratnih transfuzija²⁰.

ZAKLJUČAK

Anemija je biljeg napredovanja bolesti, slabljenja nutritivnog statusa i srčane kompenzacije. Većina znanstvenih istraživanja pokazuje povećanu stopu smrtnosti u srčanim bolesnika, pogotovo s kroničnim zatajivanjem srca, koji razviju i anemiju. Stoga je potrebno jasnije definirati rizik koji u tih bolesnika nosi anemija. Radi se o stanju koje se relativno jednostavno može liječiti preparatima željeza, ako se radi o sideropeniji, i vrlo oprezno lijekovima koji potiču eritrocitopoezu u bolesnika sa zatajivanjem bubrežne funkcije, što može spriječiti ili smanjiti potrebu za transfuzijama deplazmatiziranih eritrocita, koje u bolesnika sa srčanim zatajivanjem nose više neželjenih reakcija.

ZAHVALA

Izradu ovog rada potpomogla je sredstvima Specijalna bolnica za rehabilitaciju bolesti srca pluća i reumatizma „Thalassotherapie – Opatija“. Zahvaljujemo gospođi Veri Pavletić na tehničkoj pomoći i medicinskim sestrama na suradnji tijekom izrade ovog rada.

LITERATURA

- World Health Organization. The Clinical Use of Blood in General Medicine, Obstetrics, Paediatrics, Surgery and Anaesthesia, Trauma and Burns. Section 2: Blood, oxygen and circulation, 28-32.
- World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>. Accessed February 6th, 2013.
- National Kidney Foundation. Anemia and Chronic Kidney Disease. Available at: <http://www.kidney.org/atoz/pdf/anemia.pdf>. Accessed February 7th, 2013.
- Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 2006;107:1747-50.
- Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 3):14-8.
- 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;103:2055-9.
- Gamulin S, Marušić M, Kovač Z et al. Patofiziologija. 7. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2011;820-9,910-8.
- George J, Patal S, Wexler D, Abashidze A, Shmilovich H, Barak T et al. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure: comparison with neurohormonal and inflammatory markers. *Arch Intern Med* 2005;165:1304-9.
- Bolnički pobol u Hrvatskoj 2009. godine. Available at: http://www.hzjz.hr/publikacije/bolnicki_2009.pdf. Accessed March 22nd, 2013.
- Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2011. godinu. Available at: http://www.hzjz.hr/publikacije/hzs_ljetopis/ljetopis_Yearbook_HR_2011.pdf. Accessed March 22nd 2013.
- Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Cardiac Failure* 2004;10(Suppl 1):S1-4.
- Qaseem A, Fihn SD, Dallas P, Williams S, Owens DK, Shekelle P. Management of Stable Ischemic Heart Disease: Summary of a Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians/American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society of Thoracic Surgeons. *Ann Intern Med* 2012;157:735-43.
- Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:818-27.
- Young JB, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Gheorghide M, Greenberg BH et al. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). *Am J Cardiol* 2008;101:223-30.
- Mitchell JE. Emerging role of anemia in heart failure. *Am J Cardiol* 2007;99:15D-20D.
- Maakaron JE, Taher A, Conrad ME. Anemia. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/198475-overview>. Accessed March 20 th 2013.
- Tang YD, Katz SD. Anemia in Chronic Heart Failure: Prevalence, Etiology, Clinical Correlates, and Treatment Options. *Circulation* 2006;113:2454-61.
- Gianotti G, Landmesser U. Endothelial dysfunction as an early sign of atherosclerosis. *Herz* 2007;32:568-72.
- Stamos TD, Silver MA. Management of anemia in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2010;25:148-54.
- Ghali JK. Anemia and heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2009;24:172-8.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-23.
- Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4:681-6.
- 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;107:223-5.
- Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:381-8.
- Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, Gilbertson DT, Collins AJ, Yusuf S et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors 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;45:391-9.
- Van der Meer P, Lipsic E, Westenbrink BD, van de Wal RM, Schoemaker RG, Vellenga E et al. Levels of hematopoiesis inhibitor N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline partially explain the occurrence of anemia in heart failure. *Circulation* 2005;112:1743-7.
- Terrovitis JV, Anastasiou-Nana MI, Alexopoulos GP, Tsolakis EJ, Margari ZJ, Drakos SG et al. Prevalence and prognostic significance of anemia in patients with congestive heart failure treated with standard vs high doses of enalapril. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:333-8.
- Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A 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;112:1121-7.
- Wanic-Kossowska M, Kazmierski M, Pawliczak E, Kobelski M. Combined therapy with L-carnitine and erythropoietin of anemia in chronic kidney failure patients undergoing hemodialysis. *Pol Arch Med Wewn* 2007;117:14-9.
- Deved V, Poyah P, James MT, Tonelli M, Manns BJ, Walsh M et al. Ascorbic acid for anemia management in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1089-97.
- Semba RD, Bloem MW. The anemia of vitamin A deficiency: epidemiology and pathogenesis. *European Journal of Clinical Nutrition* 2002;56:271-81.
- Mužić K, Rački S. Anemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti. *Medicina fluminensis* 2010;46:471-81.
- Singh AK, Szczec L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M et al. Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-98.
- Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
- Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello et al. 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;340:409-17.